Z
R

Rīgas Stradiņa universitāte

Zinātniskie raksti

2016

Internā medicīna
Ķirurģija
Medicīnas bāzes zinātnes
Stomatoloģija

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

Zinātniskie raksti 2016

2016. gada
medicīnas nozares
pētnieciskā darba publikācijas

Internā medicīna
Ķirurģija
Medicīnas bāzes zinātnes
Stomatoloģija

Rīga • RSU • 2017

UDK 61(063)
Z66

Zinātniskie raksti: 2016. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija / Rīgas Stradiņa universitāte. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2017. – 294 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. Vīksna, 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

Zinātniskā sekretāre: I. Kreile

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

Izdevniecības un poligrāfijas daļas vadītājs: T. Nigulis
Vecākā redaktore: A. Lapsa

Literārie redaktori: R. Jozauska, I. Mikažāne, J. Zeimanis
Korektores: I. Lievīte, O. Orleja
Tehniskā redaktore: I. Reitere
Datorgrafiķe: I. Stikāne

IPD Nr. 16-277

© Rīgas Stradiņa universitāte, 2017
Dzirciema ielā 16, Rīgā, LV-1007

ISBN 978-9934-563-04-1
ISSN 1407-9453

Saturs

Internā medicīna

Dzīves kvalitātes izvērtējums bērniem līdz astoņu gadu vecumam ar atopisko dermatītu
K. Amosova, E. Aleksejeva, I. Grantiņa, I. Cīrule 7

Trombocītiem bagātināta plazma ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanā
A. Gončarjonoka, A. Mihailova, V. Andersons, V. Jurkevičs, A. Peredistijs, K. Antonovičs, H. Mikažāne 15

Agrīnas diagnostikas iespējas bērniem ar smagām bakteriālām infekcijām slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā
U. N. Urbāne, D. Zavadska, I. Grope, D. Gardovska, I. Čaplinska, R. Erts, J. Pavāre 20

Peritonīta risku ietekmējošie faktori pacientiem ar hronisku nieru slimību un peritoneālo dialīzi
L. Štelce, I. Puide, A. Pētersons, V. Kuzema, I. Mihailova 33

Ārstu komunikācijas prasmju apguvei izmantoto metožu efektivitāte: pētījumu apskatu analīze
I. Salmane-Kuļikovska, A. Lejnieks 40

Antibakteriālās terapijas spektrs pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību: Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas pieredze
H. Dauvarte, E. Vašuka, V. Skuja, K. Pekarska, A. Derovs, A. Krūmiņa, A. Lejnieks 49

Tritikāles pārslu ietekme uz glikēmiju
G. Havensone, L. Balode, L. Meija, A. Lejnieks 55

Kalprotektīna līmeņa un to iespējamo ietekmējošo faktoru salīdzinājums pacientu grupās ar čūlaino kolītu un hronisku obstruktīvu plaušu slimību Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā
P. Zaļizko, I. Jaunalksne, V. Mokricka, A. Puķītis, J. Pokrotnieks 63

Kalcificējošas aortas vārstuļa stenozes biomarķieru – hemerīna un FGF-21 – diagnostiskais novērtējums
J. Lūriņš, A. Visocka, V. Mackēvičs, P. Tretjakovs 72

Čūlainā kolīta klīniskās aktivitātes smaguma saistība ar multirezistento paplašināta spektra beta laktamāzi producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju zarnu traktā: provizoriskie pētījuma dati
V. Skuja, A. Krūmiņa, K. Pekarska, Z. Straume, D. Rudzīte, E. Lavrinoviča, L. Piekuse, I. Kempa, A. Derovs, A. Lejnieks 82

Ķirurģija

Funkcionālie rezultāti pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc pārciestas politraumas
R. Jakušonoka, Z. Utinane, A. Džeriņš, A. Jumtiņš, A. Vikmanis 94

Funkcionālo rezultātu salīdzinājums pēc tradicionālās un artroskopiski asistētās spieķkaula distālā gala artikulārā lūzuma osteosintēzes
U. Krustiņš, A. Jumtiņš, D. Bringina, K. Šitca 102

Muguras sāpes grūtniecības laikā
E. Pumpure, E. Ruļova, I. Miltiņa 112

Epidurālās atsāpināšanas ietekme uz dzemdību norisi un jaundzimušā stāvokli
J. Duboka, K. Prostaka, D. Semjonova, M. Šarkele, J. Nemme, I. Vanags 119

Medicīnas bāzes zinātnes

Izmaiņas gūžas locītavas anatomiskajā formā kā primāra osteoartrīta attīstības riska faktors
P. Studers, A. Džeriņš, M. Zolmanis 128

Multifaktoriāla krūts vēža ģenētisko riska faktoru izvērtējums
M. Ustinova, M. Nakazawa-Miklaševiča, L. Kalniņa, Z. Daneberga, J. Gardovskis, E. Miklaševičs 136

Iekaisuma un imunoloģisko rādītāju prognostiskā nozīme pacientiem ar nieršūnu karcinomu
I. Vaivode, D. Baltiņa, L. Eņģele, M. Citoviča, V. Lietuvietis, S. Doniņa 144

Mehāniskas trombektomijas lietojums pacientiem ar cerebrālu infarktu mugurējās cirkulācijas baseinā un lielo artēriju oklūziju
A. Balodis, M. Radziņa, E. Miglāne, I. Gičāns, K. Kupčs 158

Rīgas Stradiņa universitātes profesionālajā studiju programmā "Mākslas terapija" studējošo aizstāvēto maģistra darbu analīze (2009–2016)
I. Dēliņa, K. Mārtinsone, E. Vilka, J. Duhovska 166

Ievainojumi bērniem no 2009. līdz 2015. gadam
Dz. Mozgis, I. Beķere, I. Gavare 177

Osteoartrīta slimnieku sinoviālās membrānas morfoloģiskās analīzes korelācija ar klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem
M. Tarasovs, A. Mihailova, V. Jurkevičs, S. Skuja, V. Cauce, M. Murovska, V. Groma 187

Pusaudžu smēķēšanas paradumu raksturojums saistībā ar informācijas sniegšanu par smēķēšanu mācību stundās vispārējās izglītības iestādēs Latvijā
I. Stars, S. Japeniņa 196

Veselības aprūpes pakalpojumu nodrošināšana ārvalstniekiem veselības aprūpes iestādēs Latvijā
I. Silionova, A. Villeruša, D. Behmane, U. Berķis, A. Kokarēviča, V. Cauce 206

Kiberņirgāšanās izplatība Latvijas skolēnu vidū saistībā ar sociāli demogrāfiskiem faktoriem un ņirgāšanos skolā
E. Kvante, T. Pulmanis, I. Pudule, B. Velika, D. Grīnberga, I. Gobiņa 215

PKP2 un *DSG2* gēnu ģenētisko variāciju patogenitātes izvērtēšana
L. Bidiņa, K. Kupics, E. Sokolova, M. Pavlovičs, Z. Dobele, L. Piekuse, O. Kalējs 223

ROCK inhibitora Y-27632 ietekme uz krūts vēža un fibroblastu atsauces šūnu līnijām
L. Feldmane, I. Čakstiņa, V. Pirsko, R. Dortāne, A. Ezerta, Z. Daneberga 230

Ģenētisko variantu rs1805127, rs1892593 un rs2200733 asociācija ar ātriju fibrilācijas attīstības risku
I. Rudaka, D. Rots, A. Uzars, Ļ. Grineviča, O. Kalējs, L. Piekuse 239

Stomatoloģija

Zobu mākslīgo apvalka kroņu kvalitātes ietekme uz periodonta audu veselību
E. Blūma, A. Vidžis, I. Kalniņš, V. Artjomenko 248

Osteoporotisku apakšžokļa kaulu biomehānisko rādītāju izmaiņas pēc lokālas pastiprināšanas ar bifāziskajiem kalcija fosfātu biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā: eksperimentāls pētījums
V. Anaņjevs, A. Skaģers, I. Šalma, Ģ. Šalms, J. Vētra, V. Vītiņš, V. Zālīte, L. Stīpniece, V. Kasjanovs 257

Primāras sakņu kanālu ārstēšanas prognoze ar vertikālo metodi pildītiem zobiem
K. Drava, A. Mindere-Gūbele 262

Konservatīvo metožu efektivitāte pacientiem ar klikšķošiem trokšņiem temporomandibulārajā locītavā: literatūras analīze
D. Spūle, U. Soboļeva 270

Ārstēšanas metodes izvēli noteicošie faktori pacientiem ar palatināli novietotiem augšžokļa kaniņiem
P. Sosārs, M. Cīrule, G. Jākobsone 277

Mutes mikrobioma īpatnības bezdūmu tabakas lietotājiem
S. Miļuna, D. Rostoka, I. Skadiņš, A. Reinis, V. Priedīte, R. Koka, D. Lauva, J. Kroiča 284

Autoru alfabētiskais rādītājs 292

Dzīves kvalitātes izvērtējums bērniem līdz astoņu gadu vecumam ar atopisko dermatītu

Kristina Amosova [1, 2], *Elīna Aleksejeva* [1, 2], *Ineta Grantiņa* [1], *Ieva Cīrule* [1]

kristina.amosova@inbox.lv
[1] *Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Atopiskais dermatīts, kas ir pazīstams arī kā ekzēma, ir viena no biežāk sastopamajām hroniskajām iekaisīgajām ādas slimībām, kas parādās bērnu vecumā un ietekmē gan pacienta, gan viņa ģimenes dzīves kvalitāti.

Darba mērķis. Atrast korelāciju starp atopiskā dermatīta smaguma pakāpi un dzīves kvalitāti atopiskā dermatīta pacientiem līdz astoņu gadu vecumam, kuri vērsušies pie speciālista (bērnu dermatologa, alergologa) Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) Konsultatīvajā poliklīnikā.

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās 87 atopiskā dermatīta slimnieki (53 % zēnu, 47 % meiteņu); pētījuma laikā 10 bērni apmeklēja ārstu atkārtoti. Vecuma mediāna – 21 mēnesis. *SCORAD* (*SCORing Atopic Dermatitis*) atopiskā dermatīta novērtēšanas indeksa vidējais punktu skaits bija 32 (minimālais – 3,9, maksimālais – 81), kas atbilst vidēji smagam atopiskajam dermatītam.

Rezultāti. Vecuma grupā līdz četriem gadiem vistraucējošākais faktors bija nieze, ko atzīmēja 65 % bērnu, kā arī tika norādītas problēmas ar ēdināšanu, aizmigšanu, ādas kopšanu, ģimenes locekļu aktivitātēm, vannošanos, apģērbšanos un miega traucējumiem. Vecuma grupā no pieciem līdz astoņiem gadiem vislielākās problēmas sagādāja ādas nieze, ko atzīmēja 54 % bērnu. Vidējais dzīves kvalitātes radītājs bija 7,96 punkti no 30 iespējamiem punktiem. Mediāna – 8 punkti.

Secinājumi. Meklējot korelāciju starp *SCORAD* indeksu un dzīves kvalitātes rādītājiem, tika aprēķināts Pīrsona korelācijas koeficients, pēc kura redzams, ka starp *SCORAD* indeksu un dzīves kvalitātes rādītājiem pastāv vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r = 0,62$; $p < 0,001$). Atopiskā dermatīta pacientu dzīves kvalitāti ietekmē slimības smaguma pakāpe. Atopiskā dermatīta pacientiem un viņu ģimenēm būtu jāpievērš lielāka uzmanība, izglītojot, ārstējot, sniedzot rekomendācijas, aktualizējot problēmu sabiedrībā, lai viņi būtu sociāli aktīvi un emocionāli stabili sabiedrības locekļi.

Atslēgvārdi: atopiskais dermatīts, *SCORAD* indekss, dzīves kvalitāte, *IDQOL*, *CDLQI*.

Ievads

Atopiskais dermatīts, kas ir pazīstams arī kā ekzēma, ir viena no biežāk sastopamajām hroniskajām iekaisīgajām ādas slimībām, kas parādās bērnu vecumā. Atopiskais dermatīts skar 10–20 % bērnu Eiropā (*Hanifin*, 2002) un 17 % bērnu Amerikas Savienotajās Valstīs (*Laughter et al.*, 2000). Kopš pagājušā

gadsimta 60. gadiem sākuma vērojams atopiskā dermatīta prevalences pieaugums, kas tiek saistīts ar Rietumu dzīvesveidu (*Von Hertzen and Haahtela*, 2004).

Parasti atopiskā dermatīta simptomi parādās pirmajos piecos dzīves gados. Aptuveni 60 % gadījumu simptomi parādās līdz gada vecumam, biežāk līdz sešu mēnešu vecumam (*Spergel and Paller*, 2003).

Šī slimība izraisa tādas nelabvēlīgas sekas kā stresu, aizkaitināmību, uzvedības un miega traucējumus (*Monti et al.*, 2011). Atopiskais dermatīts negatīvi ietekmē arī slimnieka ģimeni (*Chamlin et al.*, 2004). Vecāki izjūt vainas sajūtu, vilšanos, bailes par slimību, uzskata sevi par nepietiekoši labiem vecākiem (*Alvarengo and Caldeira*, 2009).

Dzīves kvalitāte ir plašs jēdziens, kas ietver fizisko veselību, psiholoģisko stāvokli, neatkarības līmeni un sociālo statusu.

Medicīnā tiek izstrādātas metodes dzīves kvalitātes mērīšanai. Tās galvenokārt attiecas uz personām ar hroniskām slimībām, ar augstām aprūpes un ārstēšanas izmaksām, lai labāk novērtētu slimības ietekmi uz pacientiem (*Su et al.*, 1997). Eiropas valstīs atopiskā dermatīta pacientu dzīves kvalitāte tiek plaši pētīta. Vienā no pētījumiem konstatēts, ka bērniem ar atopisko dermatītu bija sliktāka dzīves kvalitāte nekā bērniem, kas cietuši no citām hroniskām slimībām, piemēram, aknes, alopēcijas, diabēta, psoriāzes, astmas, cistiskās fibrozes (*Beattie and Lewis-Jones*, 2006).

Ņemot vērā iepriekš minēto, pētījuma mērķis bija izpētīt dzīves kvalitāti bērniem ar atopisko dermatītu saistībā ar slimības smaguma pakāpi.

Darba mērķis

Izvērtēt dzīves kvalitāti bērniem ar atopisko dermatītu vecumā līdz astoņiem gadiem.

Materiāls un metodes

Pētījuma dizains: šķērsgriezuma analītiskais pētījums.

Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar atopisko dermatītu līdz astoņu gadu vecumam, kuri no 2014. gada septembra līdz 2015. gada aprīlim konsultējās pie bērnu dermatologa vai bērnu alergologa BKUS Konsultatīvajā poliklīnikā un tika ārstēti BKUS alergoloģijas un dermatoloģijas profila nodaļā. Pacienti tika dalīti divās grupās: bērni līdz četru gadu vecumam un bērni no piecu līdz astoņu gadu vecumam. Atopiskā dermatīta pacientu vecākiem tika sniegta informācija par pētījumu un piedāvāts piedalīties tajā. Ja vecāki piekrita piedalīties pētījumā, tika veikta aptauja pēc starptautiski atzītas *IDQOL* (*Infants' Dermatitis Quality of Life Index*) anketas, kurā vecāki sniedza atbildes uz jautājumiem par saviem bērniem līdz četru gadu vecumam, vai pēc *CDLQI* (*Children's Dermatology Life Quality Index*) anketas, kurā atbildes sniedza paši bērni vecumā no pieciem līdz astoņiem gadiem. Nepieciešamības gadījumā vecāki vai ārsts palīdzēja izprast jautājuma būtību un aizpildīt anketu. Visas anketas tika pilnībā aizpildītas. Anketa sastāvēja no 10 jautājumiem, katram jautājumam bija piedāvāti četri atbilžu varianti, kuros iespējams saņemt no nulles (slimība nemaz neietekmē konkrētu dzīves situāciju) līdz trīs punktiem (slimība ļoti ietekmē konkrētu dzīves situāciju). Jo lielāks punktu skaits, jo sliktāka dzīves kvalitāte.

Katram pacientam dermatīta smaguma pakāpe tika novērtēta pēc *SCORAD* indeksa, kas palīdz objektīvi novērtēt ādas stāvokli. Pēc šī indeksa ārsts izvērtē ādas bojājuma plašumu, intensitāti un bērna subjektīvos simptomus (niezi un miegu). Saskaitot punktus pēc noteiktas formulas, tiek iegūts rezultāts: mazāk par 25 punktiem – viegla atopiskā dermatīta pakāpe, no 25 līdz 50 punktiem – vidēja, virs 50 punktiem – smaga atopiskā dermatīta pakāpe. Maksimālais punktu skaits – 103.

Pacientu iekļaušanas kritēriji:

- bērni ar dažāds smaguma pakāpes atopisko dermatītu;
- bērni vecumā līdz astoņiem gadiem;
- bērni, kuru vecāki piekrita piedalīties pētījumā, pilnībā aizpildīja anketas, un ārsts izvērtēja ādas stāvokli pēc *SCORAD* indeksa.

Pacientu izslēgšanas kritēriji:
- bērni ar citām dermatoloģiskām slimībām vai citu ar atopisko dermatītu kombinētu dermatoloģisko slimību;
- bērni ar jebkuru citu akūtu slimību vai hroniskas slimības paasinājumu, izņemot atopisko dermatītu;
- bērni, kuru vecāki nepiekrita piedalīties pētījumā;
- nepilnīgi aizpildīta / neaizpildīta anketa.

Kritēriji pētījuma pārtraukšanai: vecāki atteicās piedalīties pētījumā.

Datu apstrāde tika veikta ar *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmu palīdzību. Raksturlielumu atšķirības tika novērtētas ar ticamību $p < 0,05$ jeb 95 % varbūtību.

Rezultāti

Pētījumā tika aptaujāti 87 pacienti, no tiem 10 pacienti pētījuma laikā bija devušies pie speciālista uz kontroles vizīti atkārtoti, viņiem *SCORAD* indekss tika aprēķināts divreiz.

Pētījuma laikā visi pacienti tika dalīti divās grupās pēc vecuma: bērni līdz četru gadu vecumam (n = 84 jeb 87 % no kopējā pacientu skaita) un bērni līdz astoņu gadu vecumam (n = 13 jeb 13 % no kopējā pacientu skaita). Katrai vecuma grupai bija atšķirīgas dzīves kvalitātes anketas.

Vidējais pētījuma dalībnieku vecums bija 29,48 mēneši, vecuma mediāna – 21 mēnesis. Minimālais pacientu vecums bija trīs mēneši un maksimālais – astoņi gadi.

Pacientu sadalījums pēc dzimuma: pētījumā piedalījās 46 zēni (53 %) un 41 meitene (47 %). Pētījuma laikā tika iegūta informācija, ka 58 pacientiem (67 %) atopija ģimenes anamnēzē bija 1. pakāpes radiniekam, 13 pacientiem (15 %) – diviem 1. pakāpes radiniekiem. Astoņiem pacientiem (9 %) atopija tika novērota abiem vecākiem, bet astoņiem (9 %) pacientiem atopija ģimenē netika konstatēta.

Atopiskais dermatīts var kombinēties ar alerģisko rinītu vai ar bronhiālo astmu. Pētījumā tika noskaidrots, ka 47 pacientiem (54 %) ģimenes anamnēzē bija atopiskais dermatīts, 25 pacientiem (29 %) – alerģisks rinīts un 20 pacientiem (23 %) – bronhiālā astma.

Atopiskā dermatīta diagnoze pirmo reizi tika noteikta 16 bērniem, 32 bērni nāca uz kontroli slimības remisijas periodā, un 49 bērni vērsās pie ārsta ar atopiskā dermatīta paasinājumu.

Aptaujājot vecākus par slimību ietekmējošiem faktoriem, 53 gadījumos (61 %) tika uzskatīts, ka ādas stāvokli pasliktina alergēns (pārtika, dzīvnieki, inhalāciju alergēni). 26 gadījumos (30 %) tika uzsvērts, ka stress (emocionālais stāvoklis, slimība) ietekmē ādas stāvokli. 28 gadījumos (32 %) vecāki atzīmēja, ka dermatīta aina pasliktinās svīšanas dēļ. 32 gadījumos (37 %) tika uzskatīts, ka ādas stāvokli uzlabo vasaras klimats vai pārcelšanās uz siltajām zemēm.

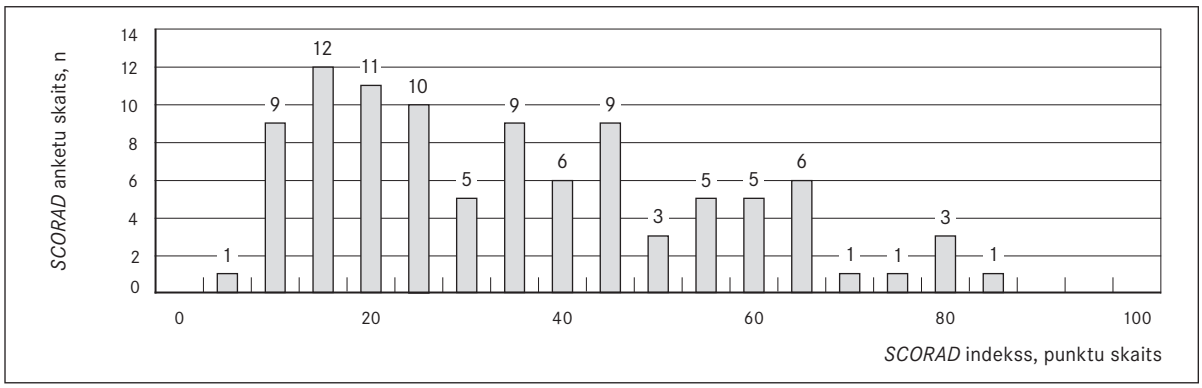
Anketējot tika noskaidrots, ka pirmie atopiskā dermatīta simptomi parādījušies vidēji 7,2 mēnešu vecumā, bet galvenokārt pirmajā dzīves pusgadā. Par slimību veicinošiem faktoriem vecāki minēja piebarošanas uzsākšanu, akūtu saslimšanu, vakcināciju. Bieži vecāki atzīmēja, ka problēmas ar ādu sākušās jau pirmajās dzīves nedēļās. Tomēr bija atsevišķi gadījumi, kad atopiskais dermatīts sācies 2,5 un pat sešu gadu vecumā.

Atopiskā dermatīta novērtēšanas indekss

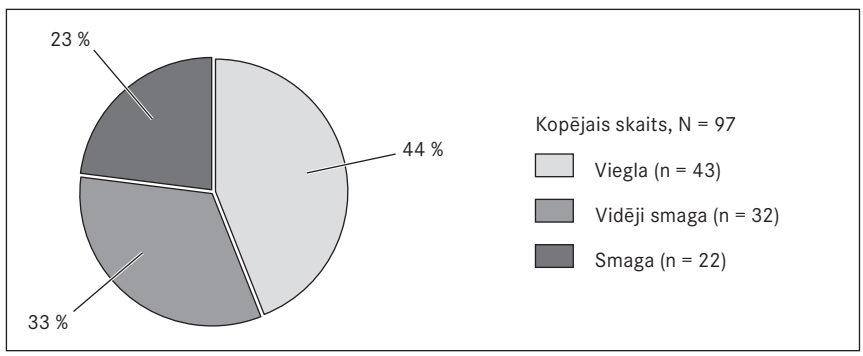
Atopiskā dermatīta novērtēšanas (*SCORAD*) indekss tika aprēķināts visiem pacientiem. Vidējais punktu skaits – 32, mediāna – 30. Maksimālais punktu skaits – 81, minimālais – 3,9 (sk. 1. att.).

Viegla atopiskā dermatīta pakāpe bija 43 pacientiem (44 %), 32 pacientiem (33 %) bija vidēji smaga un 22 pacientiem (23 %) – smaga atopiskā dermatīta pakāpe (sk. 2. att.).

1. attēls. Kvantitatīva pacientu (N = 97) analīze, izmantojot *SCORAD* indeksu
The quantitative analysis of patients (N = 97) using *SCORAD* index



2. attēls. Atopiskā dermatīta smaguma pakāpe
Severity of atopic dermatitis



Dzīves kvalitāte

Aptaujas anketās jautājumi formulēti šādi: "Vai Jūsu bērnam radušās problēmas ar ēšanu (miegu, vannošanos, apģērbšanos utt.) ādas stāvokļa dēļ?" Nosacīti tika pieņemts: ja bērnam traucēta kāda no apskatītajām dzīves kvalitātes jomām, tad pacients uz konkrēto jautājumu atbild "Ļoti stipri", "Lielā mērā" vai "Diezgan stipri", kas atbilst diviem vai trīs punktiem dzīves kvalitātes novērtēšanas anketās.

Vecuma grupā līdz četriem gadiem lielākajai daļai pacientu traucējošākais simptoms bija nieze un "kasīšanās" (n = 55), 10 pacientiem bija traucēts garastāvoklis, 14 pacientiem bija grūti aizmigt vakarā; 10 bērniem bija traucēts miegs katru nakti; 5 pacientiem ādas stāvoklis traucēja spēlēties vai peldēties. Ģimenes locekļu aktivitātes bija traucētas 12 gadījumos; 28 pacientiem bija problēmas ar ēšanu; 13 pacienti atzīmēja, ka viņiem problēmas sagādā ādas kopšana un ārstēšana; 10 pacientiem bija grūti apģērbties un izģērbties ādas stāvokļa dēļ. Problēmas ar vannošanos bija 10 pacientiem (sk. 3. att.). Ja pacients saņēma 0 vai 1 punktu, šis simptoms netika uzskatīts par traucējošu.

Bērniem vecumā no pieciem līdz astoņiem gadiem vistraucējošākais dzīves kvalitātes faktors bija "ādas nieze", "kasīšanās" un "sāpes" (n = 7 jeb 54 %). Divi bērni bija sarūgtināti, bēdīgi, neveikli savas slimības dēļ. Viens pacients atzīmēja, ka nācās izlaist peldēšanu vai citus sporta veidus sliktā ādas stāvokļa dēļ. Viens pacients atzīmēja, ka viņa dzīvi apgrūtināja tas, ka viņu apsaukāja, kaitināja sliktā ādas stāvokļa dēļ. Četri pacienti atzīmēja miega problēmas. Trīs pacientiem problēmas sagādāja ādas kopšana un ārstēšana. Jāpiebilst, ka neviens no 13 pacientiem šajā vecuma grupā neatzīmēja, ka ādas stāvokļa dēļ būtu radušās problēmas attiecībās ar draugiem, nācies mainīt vai valkāt citu apģērbu vai apavus, vai ādas stāvoklis būtu ietekmējis mācības skolā.

Meklējot korelāciju starp *SCORAD* un dzīves kvalitāti, tika aprēķināts Pīrsona korelācijas koeficients, kurš rāda, ka starp *SCORAD* un dzīves kvalitātes rādītājiem pastāv vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r = 0,62$; $p < 0,001$).

Interpretējot iegūtos dzīves kvalitātes rādītājus, gradācija bija šāda: 0–1 punkti – neietekmē bērna dzīvi, 2–6 punkti – nedaudz ietekmē dzīvi, 7–12 punkti – vidēji ietekmē dzīvi, 13–18 punkti – stipri ietekmē dzīvi, 19–30 punkti – ļoti stipri ietekmē dzīvi. Pētījumā vidējais dzīves kvalitātes radītājs ir 7,96 punkti, kas nozīmē, ka atopiskais dermatīts vidēji ietekmē dzīves kvalitāti. Mediāna – 8 punkti, maksimālais punktu skaits – 21, minimālais – 0.

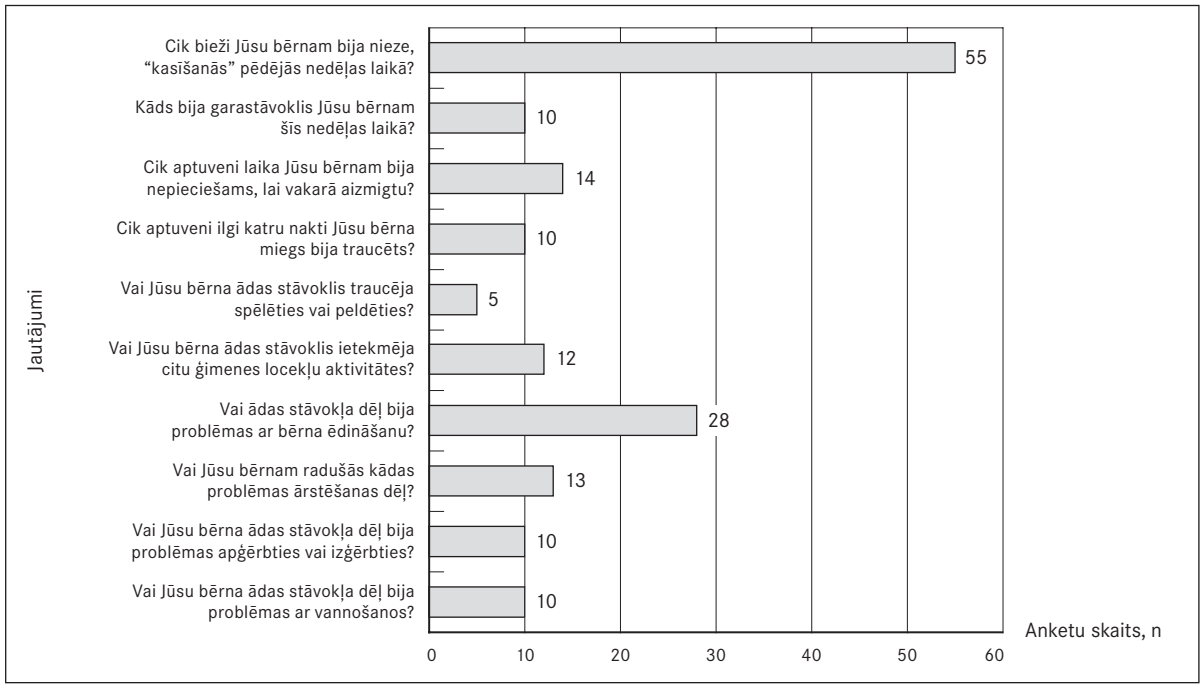
Pētījumā tika arī apskatīts, vai pacienta dzimums korelē ar *SCORAD*. Neatkarīgo izlašu tests parādīja, ka vidējais *SCORAD* indekss atkarībā no pacienta dzimuma statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,32$).

Pētījumā tika pierādīta korelācija starp atopiskā dermatīta smaguma pakāpi un dzīves kvalitātes rādītājiem.

Pētījuma laikā radās arī vairākas problēmas. Piemēram, aptaujājot pacientus, bija grūti noteikt, kāpēc bērns guļ nemierīgi. Tam var būt vairāki iemesli: zarnu kolikas, nieze, emocionālais stāvoklis, akūtas slimības prodroms u. c. Niezes intensitāte ir subjektīvs simptoms, vēl jo vairāk, ja māte atbild par savu bērnu, nevis viņš apraksta to pats. Garastāvokli var ietekmēt ne tikai niezes intensitāte, bet arī atmosfēra ģimenē vai citi fiziskie, emocionālie, endogēnie vai eksogēnie faktori. Ēdināšana ir sarežģīta tiem bērniem, kuriem ir pierādīta alerģija uz pārtikas produktiem vai ir aizdomas par to. Ģimenēs ir atšķirīgi uzskati par diētu un produktiem, kurus nepieciešams izslēgt no uztura. Mātes, kuras baro savu mazuli ar krūts pienu, jautājumus par ēdināšanu uztver atšķirīgi no tām, kuras savus bērnus pašas nebaro.

Anketa ir izstrādāta, lai saņemtu atbildes tieši par pacienta dzīves kvalitāti, bet mātēm, kuras baro ar krūti un kurām ir jāievēro diēta, tas var ietekmēt dzīves kvalitātes vērtējumu. Bērnu vannošanai arī ir savas nianses – dažas mātes bērnu nedēļas laikā nevanno vispār, jo uzskata, ka tas kaitē bērna ādai. Atbildi uz šo jautājumu tādā gadījumā viņas sniedza nekorekti. Jautājums par ādas kopšanas problēmām sagādāja neskaidrības, jo liela daļa pacientu bija vērsušies pie ārsta pirmoreiz, un nereti tas nozīmē, ka pareiza ādas kopšana līdz tam nav veikta. Turpmākos pētījumos būtu nepieciešams rūpīgāk atlasīt pacientus, kuri vērsušies pie speciālista atkārtoti un saņēmuši terapiju jau iepriekš.

3. attēls. Dzīves kvalitāti ietekmējošie faktori bērniem vecumā līdz 4 gadiem (n = 84)
Factors affecting the quality of life for infants, up to 4 years (n = 84)



Bērni līdz astoņu gadu vecumam paši aizpildīja *CDLQI* anketu. Šajā gadījumā mēs saskārāmies ar to, ka daži bērni nebija spējīgi atbildēt uz jautājumiem par ikdienas dzīvi un savstarpējām attiecībām ar vienaudžiem. Dažreiz pētījuma dalībnieku vecāki palīdzēja izskaidrot jautājumus vai paši atbildēja uz tiem, ja bija grūti nodibināt kontaktu ar pašu bērnu. Bērnus mulsināja jautājumi par attiecībām ar draugiem un apsaukāšanos, kas varētu būt saistīts ar kautrīgumu, psiholoģisko barjeru, un konkrētam vecumam nepiemēroti jautājumi.

Mūsu pētījumā galvenais traucējošais faktors bērniem vecumā līdz četriem gadiem bija nieze, tad sekoja ēdināšanas traucējumi un grūtības aizmigt vakarā. Bērniem vecumā no pieciem līdz astoņiem gadiem dominējošais traucējošais faktors bija ādas nieze, tad bija miega traucējumi un ādas kopšana. Vidējais dzīves kvalitātes rādītājs bija 7,96 punkti.

SCORAD indeksa vērtējums sastāv no trīs daļām: dermatīta plašuma, dermatīta intensitātes, subjektīva niezes un miega traucējumu novērtējuma (*Willemsen et al.*, 2009). Daļai pacientu *SCORAD* nekorelē ar dzīves kvalitātes novērtējumu anketās. To var izskaidrot ar slimības ilgumu, alerģisko saslimšanu ģimenes anamnēzē, ģimenes labklājību vai neapmierinātību ar dzīvi kopumā. Ir novērots, ka mātes, kurām pašām bijušas ādas problēmas, atopiskais dermatīts vai citas alerģiskas slimības, vieglāk uztver bērna slimību un viņu atbildes dzīves kvalitātes novērtēšanas anketā ir labākas.

Mūsu pētījuma rezultāti ir līdzīgi Eiropas valstu datiem (*Lewis-Jones*, 1995; *Aziah et al.*, 2002; *Van Valburg et al.*, 2011; *Dong et al.*, 2012). Starp *SCORAD* un dzīves kvalitātes rādītājiem pastāv vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija. Analizējot pētījuma rezultātus, tika atrastas dažas nepilnības, piemēram, pacientu atlases kritēriji un pacienta vecumam neatbilstoši jautājumi dzīves kvalitātes novērtējuma anketā. Analizējot pētījuma rezultātus, ir izveidojies priekšstats, ka anketa, kura ir paredzēta bērniem no pieciem līdz astoņiem gadiem, ir sarežģīta. Tajā ir iekļauti jautājumi par skolu, kas neatbilst mūsu valstī noteiktajam skolas gaitu sākšanas vecumam. Pareizāk būtu to lietot no septiņu gadu vecuma.

Zinot to, cik lielā mērā atopiskais dermatīts var ietekmēt dzīves kvalitāti, ārstiem būtu vairāk jāizglīto pacienti un viņu piederīgie, veicot praktiskas apmācības, organizējot interešu grupas, atbalsta grupas, kur vecāki varētu saņemt atbildes uz teorētiskiem un praktiskiem jautājumiem, kā arī saņemt psiholoģisku palīdzību.

Secinājumi

1. Pētījuma hipotēze tika apstiprināta. Dzīves kvalitāte līdz astoņu gadu vecumam vairāk ir traucēta bērniem ar smagāku atopiskā dermatīta norisi.
2. Vidējais dzīves kvalitātes rādītājs ir 7,96 punkti, kas būtiski neatšķiras no rezultātiem citās Eiropas valstīs.
3. Abās vecuma grupās dzīves kvalitāti visvairāk ietekmēja nieze. Objektīvi izvērtējot atopiskā dermatīta slimības smagumu pēc *SCORAD*, 43 pacientiem (44 %) bija viegls atopiskais dermatīts, 32 pacientiem (33 %) – vidēji smags un 22 pacientiem (23 %) – smags atopiskais dermatīts. Šis rezultāts būtiski neatšķiras no Eiropas valstīs veikto pētījumu rezultātiem.

Pateicība

Pētnieciskais darbs veikts Tālākizglītības fakultātes Pediatrijas rezidentūras ietvaros.

Quality of Life for Children up to Eight Years of Age with Atopic Dermatitis

Abstract

Atopic dermatitis (AD) also known as eczema is one of the most common inflammatory skin diseases that manifests in childhood and affects the quality of life (QOL) of patients and their caregivers.

The aim of the research is to evaluate the correlation between the severity of AD and QOL for up to 8-year-old Latvian patients.

Participants were evaluated at Children's Clinical University Hospital, outpatient clinic from September 2014 to April 2015 using SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) Index and questionnaire IDQO (Infants' Dermatitis Quality of Life Index) for infants up to four years of age or CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) for children up to eight years of age. Ten patients were evaluated repeatedly. All caregivers agreed to take part in the research and signed an informed agreement.

Eighty seven atopic dermatitis patients (53 % boys, 47 % girls) took part in the research. Median age was 21 months. The average number of SCORAD index points were 32 (min 3.9, max 81 points) which corresponds to moderate AD. The most troublesome symptom in the age group up to four years (n = 84) was pruritus (65 %, n = 55), following feeding problems, disturbed sleep, problems with skin care, activities of family members. Bathing, clothing, dressing are problematic too, but not so much. Playing and swimming are the less problematic areas. Pruritus was also the most troublesome symptom in the age group 5–8 years.

QOL score's average mean is 7.96 points (max 30, median 8 points) that is similar in other European countries.

When analysing SCORAD and QOL by using Pearson correlation coefficient a moderate, positive and statistically significant association was seen ($r = 0.62$; $p < 0.001$).

The quality of life of patients with atopic dermatitis depends on the severity of the disease. Providing practical recommendations and proper health care, educating patients, caregivers and society we could help patients to improve their social and emotional well-being.

Keywords: atopic dermatitis, SCORAD index, quality of life, IDQOL, CDLQI.

Literatūra

1. Absolon, C. M., Cottrell D., Eldridge S. M., et al. Psychological disturbance in atopic eczema: the extent of the problem in school-aged children. *Br J Dermatol*. 1997, 137, 241–245.
2. Alvarengo, T. M. M. and Caldeira, A. P. Quality of life in pediatric patients with atopic dermatitis. *Jornal de Pediatria*. 2009, 85(5), 415–420.
3. Aziah, M. S., Rosnah T., Mardziah A., and Norzila M. Z. Childhood atopic dermatitis: a measurement of quality of life and family impact. *Med J Malaysia*. 2002, 57(3), 329–339.
4. Balkrishnan, R., Housman, T. S., Carroll, C., et al. Disease severity and associated family impact in childhood atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 2003, 88, 423–427.
5. Balkrishnan, R., Housman T. S., Grummer S., et al. The family impact of atopic dermatitis in children: the role of the parent caregiver. *Pediatr Dermatol*. 2003, 20(1), 5–10.
6. Beattie, P. E. and Lewis-Jones, M. S. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006, 155, 145–151.
7. Ben-Gashir, M. A., Seed, P. T., and Hay, R. J. Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002, 16, 455–462.
8. Ben-Gashir, M. A., Seed, P. T., and Hay, R. J. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004, 150, 284–290.
9. Bohme, M., Wickman, M., Lennart, N. S., Svartengren, M., and Wahlgren, C. F. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy*. 2003, 33(9), 1226–1231.

10. Chamlin, S. L., Frieden, I. J., Williams, M. L., et al. The effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. 2004, 114, 607–611.
11. Chamlin, S. L., Mattson, C. L., Frieden, I. J., et al. The price of pruritus: sleep disturbance and co-sleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005, 159, 745–750.
12. Dahl, R. E., Bernhisel-Broadbent, J., Scanlon-Holdford, S., et al. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995, 149, 856–860.
13. Daud, L. R., Garralda, M. E., and David, T. J. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema. *Arch Dis Child*. 1993, 69, 670–676.
14. Dong, H. K., Kapsok, L., Seong, J. S., Sun, J. J., et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *The Korean Academy of Medical Sciences*. 2012, 27, 1327–1332.
15. Hanifin, J. M. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2002, 22, 1–24.
16. Hertzen, L. C., von and Haahtela, T.: Asthma and atopy – the price of affluence? *Allergy*, 2004, 54, 124–137.
17. Laughter, D., Istvan, J. A., Tofte, S. J., and Hanifin, H. M. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol*. 2000, 43, 649–655.
18. Lewis-Jones, M. S. and Finlay, A. Y. The Children's Dermatology Life Quality Index: Initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995, 132, 942–949.
19. Lewis-Jones, M. S., Finlay, A. Y., and Dykes, P. J. The infant's dermatitis quality of life index. *Br J Dermatol*. 2001, 144, 104–110.
20. Moore, K., David, T. J., Murray, S. C., et al. Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: a prospective comparative study. *Br J Dermatol*. 2006, 154, 514–518.
21. Monti, F., Agostini, F., Gobbi, F., and Neri, E. Quality of life measures in Italian children with atopic dermatitis and their families. *Italian Journal of Pediatrics*. 2011, 37, 59.
22. Reid, P. and Lewis-Jones, M. S. Sleep difficulties and their management in pre-schoolers with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol*. 1995, 20, 38–41.
23. Spergel, J. M. and Paller, A. S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003, 112, S118–S127.
24. Su, J. C., Kemp, A. S., Varigos, G. A., et al. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child*. 1997, 76, 159–162.
25. Valburg, R. W., van, Willemsen, M. G., Dirven-Meijer, P. C., Oranje, A. P., Wouden, J. C., van der, and Moen, H. Quality of Life Measurement and its relationship to disease severity in children with atopic dermatitis in general practice. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011, 91(2), 147–151.
26. Warschburger, P., Buchholz, H. T., and Petermann, F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? *Br J Dermatol*. 2004, 150, 304–311.
27. Weber, M. B., Neto, P., Prati, C., et al. Improvement of pruritus and quality of life of children with atopic dermatitis and their families after joining support groups. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008, 22, 992–997.
28. Willemsen, M. G., Valburg, R. W. C., van, Dirven-Meijer, P. C., et al. Determining the severity of atopic dermatitis in children presenting in general practice: An easy and fast method. *Dermatology Research and Practice*. 2009. Article ID 357046.

Trombocītiem bagātināta plazma ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanā

Anna Gončarjonoka [1], *Anna Mihailova* [1, 2],
Valdis Andersons [1], *Vitolds Jurkevičs* [1], *Andrejs Peredistijs* [1],
Kaspars Antonovičs [3], *Helēna Mikažāne* [1, 2]

anja04051985@inbox.lv
[1] *Orto klīnika SIA, Rīga, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[3] *Biznesa augstskola "Turība", biznesa vadības maģistra studiju programma, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Osteoartrīts ir biežākais artrīta veids, kura sastopamība pieaug līdz ar vecumu. Viens no ievērojamākajiem tā attīstības riska faktoriem ir aptaukošanās, un izplatība strauji palielinās līdz ar populācijas novecošanos un aptaukošanās epidēmiju. Šobrīd nav efektīvas osteoartrīta slimību modificējošas ārstēšanas metodes. Ar trombocītiem bagātinātas plazmas (angļu val. *platelet-rich plasma*, *PRP*) injekcijas ir perspektīva locītavas skrimšļa defektu ārstēšanas metode.

Darba mērķis. Izpētīt *PRP* īstermiņa efektivitāti ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanā un noteikt korelāciju starp terapijas efektivitāti un pacientu klīnisko raksturojumu.

Materiāls un metodes. Septiņdesmit pieciem pacientiem (37 vīriešiem un 38 sievietēm) ar klīniski un radioloģiski apstiprinātu ceļa locītavas osteoartrītu intraartikulāri tika ievadīta ar trombocītiem bagātināta plazma. Vizuālo analogu skala (VAS) un *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* (*WOMAC*) skala izmantotas ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai sākotnēji, pēc viena un sešiem mēnešiem.

Rezultāti. Ar trombocītiem bagātināta plazma efektīvi samazināja osteoartrīta simptomus – VAS rādītāji sāpēm uzlabojās gan pēc viena, gan pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$). Sāpes, locītavas stīvums un funkcija pēc *WOMAC* skalas, salīdzinot ar līmeni pirms ārstēšanas, statistiski ticami uzlabojās gan pēc viena, gan pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$).

Tika konstatēta statistiski ticama pozitīva korelācija starp pacientu vecumu un negatīva korelācija starp pacientu ķermeņa masas indeksu (ĶMI) un procedūras efektivitāti ($p < 0,05$). Netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība starp ar trombocītiem bagātinātas plazmas injekciju skaitu un terapijas efektivitāti.

Pētījuma laikā tika novērota viena blakusparādība – vazovagālā reakcija uzreiz pēc injekcijas.

Secinājumi. Intraartikulāra ar trombocītiem bagātinātas plazmas ievadīšana efektīvi samazina ceļa locītavas osteoartrīta simptomus un ir efektīvāka pacientiem pēc 50 gadu vecuma un pacientiem ar ĶMI līdz 30 kg/m^2. Ārstēšana ar trombocītiem bagātinātu plazmu ir droša, blakusparādības ir retas un klīniski nenozīmīgas.

Atslēgvārdi: osteoartrīts, trombocītiem bagātināta plazma.

Ievads

Osteoartrīts ir pasaulē visbiežāk sastopamā locītavu saslimšana. Pēc 65 gadu vecuma osteoartrītu novēro vairāk nekā 50 % cilvēku (*Johnson*, 2014). Patoloģiskais process skar visus locītavas elementus – locītavas skrimsli, sinoviju, saites un subhondrālo kaulu (*Loeser*, 2012). Pacienta prognozi nosaka procesa lokalizācija, izplatība un smagums. Osteoartrīts bieži skar lielās, svaru nesošās ceļu un gūžu locītavas. Ceļa locītavas osteoartrīts ir viens no pieciem galvenajiem funkcionālās nespējas iemesliem attīstītajās valstīs; ārstēšana ir saistīta ar lielām izmaksām veselības aprūpes sistēmai (artroskopijas, endoprotezēšanas, nesteroīdu pretiekaisuma zāļu ilgstošas lietošanas inducētas gastrointestinālās asiņošanas u. c.). Problēmas aktualitāte pieaug līdz ar populācijas novecošanos un aptaukošanās pandēmiju. Pašreiz osteoartrīta ārstēšana pārsvarā ir simptomātiska, bet ir pieejami daži vairāk vai mazāk efektīvi lēnās darbības simptomātiskie līdzekļi – *SYSADOA* (angļu val. *symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis*) (*Bruyère*, 2008). *SYSADOA* potenciāls piemīt arī ar trombocītiem bagātinātai plazmai (angļu val. *platelet-rich plasma*, *PRP*). *PRP* ir autologa plazma, kas satur palielinātu autologo trombocītu skaitu, ko iegūst antikoagulētu pilnasiņu centrifugēšanas ceļā. *PRP* sastāvs ir variabls un atkarīgs no trombocītu koncentrācijas pacienta asinīs un centrifūgas ražotāja noteiktajiem centrifugēšanas parametriem.

Trombocītu citoplazma ir bagāta ar granulām, t. sk. alfa granulām, tās satur vairāk nekā 30 bioloģiski aktīvus olbaltumus – augšanas faktorus (AF) un citokīnus (insulīnam līdzīgo AF, epidermālo AF, keratinocītu AF, trombocītu atvasināto AF, transformējošo AF beta u. c.), kam ir galvenā nozīme hemostāzes nodrošināšanā, angioģenēzē, veicina šūnu migrāciju, diferenciāciju un proliferāciju, ekstracelulārās matrices sintēzi, līdz ar to nodrošina mīksto un cieto audu reģenerāciju (*Khoshbin*, 2013).

PRP darbības pamatā ir audu reparācijas procesa paātrināšana, piegādājot bojātiem audiem AF un citokīnus lielā koncentrācijā. Bojātie audi tiek renovēti, pateicoties paša slimnieka organisma rezervēm, netiek izmantotas organismam svešas vielas / savienojumi, līdz ar to tiek minimizēts sensibilizācijas un alerģisko reakciju risks, nav ar svešām asinīm pārnesto infekcijas slimību draudu.

Ja *PRP* ievada akūtā audu bojājuma periodā, *PRP* parauga trombocīti palielina kopējo aktivētu trombocītu skaitu audu bojājuma vietā, tādējādi veicinot dzīšanas procesa pirmo jeb iekaisuma fāzi. Hroniska audu bojājuma gadījumā akūta iekaisuma fāze ir mitējusies, trombocītu aktivācija un AF izdale nenotiek, tādos apstākļos audu reģenerācijas spējas mazinās. Ja *PRP* ievada hroniski izmainītos audos, tie no jauna iziet akūtā iekaisuma fāzi, kas restartē dzīšanas procesu (*Khoshbin*, 2013).

Starptautisko pētījumu rezultāti liecina par metodes efektivitāti un drošību. Ir dati, ka *PRP* ir efektīvs skrimšļa, saišu un cīpslu bojājuma gadījumā, piemēram, *PRP* piemīt potenciāls palielināt proteoglikānu un kolagēna sintēzi hondrocītos; tendinopātiju gadījumā *PRP* veicina revaskularizāciju un uzlabo dzīšanu mikroskopiskā līmenī. Šīs īpašības ļauj *PRP* metodi izmantot sporta medicīnā, traumatoloģijā – ortopēdijā un reimatoloģijā, lai ārstētu akūtas un hroniskas balsta un kustību sistēmas saslimšanas, t. sk. arī osteoartrīta. Tomēr jāatzīmē, ka *PRP* klīnisko pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, nav skaidrs, cik ātri parādās terapeitiskais efekts, kādai populācijai un kādā režīmā metodi labāk izmantot.

Darba mērķis

Izpētīt *PRP* intraartikulāras ievadīšanas īstermiņa efektivitāti ceļa locītavas osteoartīta ārstēšanā un noteikt korelāciju starp terapijas efektivitāti un pacientu klīnisko raksturojumu.

Materiāls un metodes

Prospektīvā, aprakstošā pētījumā piedalījās pacienti ar ceļa locītavas primāro osteoartrītu (klīniski un radioloģiski verificētu – RTG vai MRI), kuriem tika veikta *PRP* procedūra. *PRP* pagatavošanai no pilnasinīm tika izmantota Latvijā reģistrētā medicīnas tehnoloģija – *Regen Lab PRP-Centri* centrifūga un *RegenKit*® – *BCT* stobriņi. *PRP* ievadīja intraartikulāri locītavā vienreiz vai divreiz ar četru nedēļu intervālu. Pacientu subjektīvai izvērtēšanai pirms procedūras tika izmantota Vizuālā analogu skala (VAS) un *WOMAC* indekss (angļu val. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*

Index), lai izvērtētu osteoartrīta izraisītās sāpes, stīvumu un funkcionālo ierobežojumu ceļa locītavā. Identiska izvērtēšana tika veikta pēc viena un sešiem mēnešiem telefoniski vai klātienē, ja pacients pēc viena mēneša saņēma otru *PRP* injekciju. Tika dokumentētas un izvērtētas procedūras blakusparādības.

Iegūtie dati statistiski apstrādāti, izmantojot *IBM SPSS Statistics* programmu.

Rezultāti

Kopumā izvēlētajā periodā *PRP* procedūra tika veikta 75 pacientiem – 37 (49 %) vīriešiem un 38 (51 %) sievietēm vecumā no 30 līdz 75 gadiem (vidējais pacientu vecums – 55,92 ± 12,47 gadi). No kopējā pacientu skaita 52 cilvēki (70 %) bija vecāki par 50 gadiem. Osteoartrīta simptomu ilgums svārstījās no sešiem līdz 120 mēnešiem, vidēji – 24 (15–60) mēneši. Pacientu ķermeņa masas indekss (ĶMI) bija robežās no 19,37 kg/m^2 līdz 39,70 kg/m^2 (vidējais ĶMI – 29,61 ± 4,82), adipozitāte (ĶMI virs 30 kg/m^2) tika novērota 33 (44 %) pacientiem, 30/75 (40 %) pacientiem novēroja virssvaru (ĶMI no 25,0 līdz 29,9 kg/m^2), un tikai 12/75 (16 %) pacientiem ĶMI bija normas robežās (no 18,5 līdz 24,9 kg/m^2). Vienu *PRP* injekciju saņēma 19 (25 %) pacienti, atkārtotu injekciju ar četru nedēļu intervālu – 56 (75 %) pacienti.

PRP efektīvi samazināja osteoartrīta simptomus: sāpju VAS, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, uzlabojās no 4,00 (2,75–5,00) līdz 2,00 (1,00–5,00) punktiem pēc viena mēneša ($p < 0,001$) un līdz 2,00 (0,00–4,00) punktiem pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$). *WOMAC* sāpju indekss, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, samazinājās no 5,00 (3,00–9,00) līdz 3,00 (1,00–5,50) punktiem pēc viena mēneša ($p < 0,001$) un līdz 2,00 (1,00–5,00) pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$). *WOMAC* locītavas stīvuma indekss, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, samazinājās no 2,00 (0,50–4,00) līdz 1,00 (0,00–3,00) punktiem pēc viena mēneša ($p < 0,001$) un līdz 1,00 (0,00–2,00) pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$). *WOMAC* locītavas funkcijas indekss, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, uzlabojās no 12,00 (7,00–26,50) uz 6,00 (2,00–18,00) punktiem pēc viena mēneša ($p < 0,001$) un līdz 5,00 (0,00–17,00) pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$).

Tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp pacientu vecumu, ķermeņa masas indeksu un procedūras efektivitāti. Labāki *WOMAC* locītavas funkcijas (korelācijas koeficients $r = 0,302$, $p = 0,009$) un kopējie *WOMAC* rādītāji ($r = 0,292$, $p = 0,012$) pēc viena mēneša bija pacientiem, vecākiem par 50 gadiem. Labāki *WOMAC* locītavas stīvuma (korelācijas koeficients $r = -0,292$, $p = 0,017$), *WOMAC* locītavas funkcijas ($r = -0,267$, $p = 0,030$) un kopējie *WOMAC* rādītāji ($r = -0,269$, $p = 0,029$) pēc sešiem mēnešiem bija pacientiem ar ķermeņa masas indeksu, mazāku par 30 kg/m^2, respektīvi, pacientiem bez adipozitātes. Analizējot ārstēšanas efektivitātes parametrus vienas un divu intraartikulāro *PRP* injekciju grupās, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības, kā arī netika konstatēta statistiski ticama korelācija starp procedūras efektivitāti un pacientu dzimumu, simptomu ilgumu un trombocītu koncentrāciju *PRP*.

Tika novērota viena blakusparādība – vazovagāla reakcija ar bradikardiju un hipotensiju uzreiz pēc injekcijas.

Diskusija

PRP intraartikulāra injekcija tika veikta 75 cilvēkiem ar klīniski un radioloģiski apstiprinātu primāro osteoartrītu. Relatīvi nelielais pacientu skaits ir izskaidrojams ar to, ka *PRP* ārstēšana tika veikta specializētā muskuloskeletālo slimību ārstēšanas centrā, kurā ir operatīvās terapijas iespējas, un *PRP* saņēmēju vidū bija liels postoperatīvi ārstēto pacientu skaits, kā arī liels pacientu skaits ar skaidru norādi par sekundāro osteoartrītu.

Pētījuma populācijas lielāko daļu veido sievietes (51 %) un pacienti pēc 50 gadu vecuma (70 %), kas atbilst starptautisko osteoartrīta epidemioloģisko pētījumu datiem (*Firestein*, 2013; *Johnson*, 2014); 44 % pacientu bija aptaukošanās (ĶMI > 30 kg/m^2), kas pēc pētījumu datiem ir nozīmīgs riska faktors ceļa locītavas osteoartrīta attīstībā. Tiek uzskatīts, ka, pirmkārt, palielināts ĶMI palielina mehānisko slodzi uz svaru nesošām locītavām, otrkārt, tauku audiem piemīt metabolā aktivitāte: taukaudos esošie makrofāgi ir proinflamatoro citokīnu avots (audzēja nekrozes faktors alfa, interleikīns (IL-1, IL-6), tauku šūnas producē adipokīnus – leptīnu, adiponektīnu. Ar adipozitāti saistītie citokīni ierosina zemas

pakāpes sistēmisku iekaisumu, kas savukārt veicina arī osteoartrīta attīstību. Fakts, ka sievietēm ir lielāka taukaudu proporcija organismā un līdz ar to lielāka leptīna koncentrācija asinīs, daļēji izskaidro lielāku osteoartrīta sastopamību sieviešu populācijā (*Johnson*, 2014; *Firestein*, 2013; *Sellam*, 2013).

Mūsu pētījuma dati parādīja, ka *PRP* intraartikulāra terapija efektīvi samazina osteoartrīta simptomātiku – sāpes, stīvumu locītavā un locītavas funkcionālo nespēju, par ko liecina statistiski ticams uzlabojums sāpju VAS un visās *WOMAC* apakšgrupās gan vienu, gan sešus mēnešus pēc procedūras. *PRP* lietošanas efektivitāti ceļa locītavas osteoartrīta gadījumā apstiprina daudzi starptautiski klīniskie pētījumi (*Kon*, 2010; *Cerza*, 2012; *Khoshbin*, 2013; *Patel*, 2013; *Kyo*, 2013; *Rayegani*, 2014; *Raeissadat*, 2015). Tie ir randomizēti pētījumi ar kontroles grupu (parasti ar hialuronskābes grupas preparātiem, ārstniecisko vingrošanu vai fizioloģisko šķīdumu) (*Kon*, 2010; *Cerza*, 2012; *Khoshbin*, 2013; *Patel*, 2013; *Kyo*, 2013; *Rayegani*, 2014; *Raeissadat*, 2015). Lielākā pētījumu daļa (arī mūsu pētījums) atspoguļo *PRP* efektivitāti īstermiņā – līdz sešiem mēnešiem, salīdzinot ar kontroles grupām (*Cerza*, 2012; *Patel*, 2013; *Kyo*, 2013; *Rayegani*, 2014). Retākos gadījumos ir ziņojumi par *PRP* efektivitāti pēcnovērošanas periodā līdz 12 mēnešiem (*Kon*, 2010; *Raeissadat*, 2015).

Mūsu pētījuma rezultāti apstiprina statistiski nozīmīgu *PRP* efekta korelāciju ar dažiem pacientu klīniskiem raksturlielumiem – vecumu un svaru. Procedūras efektivitātei ir negatīva korelācija ar pacientu svaru, kas ir pretrunā ar citu pētījumu datiem, kas liecina par to, ka ĶMI un vecums būtiski neietekmē ārstēšanas iznākumu (*Kon*, 2010; *Patel*, 2013). Šo faktu var izskaidrot ar mazu normāla svara pacientu skaitu (16 %) mūsu pētījumā. Mēs konstatējām pozitīvu korelāciju starp *PRP* efektivitāti un pacienta vecumu, kas arī ir pretrunā ar citu pētījumu datiem, kuros pierādīts, ka jaunākiem pacientiem *PRP* terapija ir efektīvāka (*Kon*, 2010). Arī šis fakts saistāms ar relatīvi lielu pacientu skaitu pēc 50 gadu vecuma (70 %).

Mēs nekonstatējām *PRP* efekta pieaugumu, veicot procedūru divreiz. Šie dati sakrīt ar citu pētījumu datiem (*Patel*, 2013).

Pētījuma laikā tika novērota tikai viena blakusparādība – vazovagālā reakcija ar bradikardiju un hipotensiju uzreiz pēc injekcijas, kas saistīta ar invazīvas procedūras būtību, nevis reakciju uz *PRP* kā tādu. Citos pētījumos aprakstīto blakusparādību biežums (pārsvarā īslaicīga slikta dūša un galvas reibonis) ir ievērojami lielāks – līdz 22,2 % pacientu (*Patel*, 2013).

Mūsdienās ir pieejamas un klīniskajos pētījumos tiek izmantotas vairākas komerciālās sistēmas *PRP* pagatavošanai, kas atšķiras ar nepieciešamo perifēro asiņu daudzumu, centrifugēšanas parametriem (centrifugēšanas parametrus izstrādā un apstiprina centrifūgas ražotājs), iegūtā *PRP* daudzumu un līdz ar to atšķirīgiem bioloģiskiem parametriem, tāpēc teorētiski ir grūti *PRP* pētījumu rezultātus savā starpā salīdzināt. Nepieciešama *PRP* procedūras standartizācija un turpmāka tās klīniskās efektivitātes pētīšana, lai veiktu adekvātu meta analīzi (*Ehrenfest*, 2014).

Secinājumi

Pētījums liecina, ka intraartikulāra ar trombocītiem bagātinātas plazmas lietošana pacientiem ar ceļa locītavas osteoartrītu īstermiņā efektīvi samazina osteoartrīta simptomus (sāpes, stīvumu, funkcionālo nespēju). Ārstēšana ir efektīvāka pacientiem virs 50 gadu vecuma un pacientiem ar ķermeņa masas indeksu līdz 30 kg/m^2 (bez adipozitātes). Procedūras blakusparādības bija retas un klīniski maznozīmīgas.

Platelet-rich Plasma Therapy in Knee Osteoarthritis

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common type of arthritis, whose incidence increases with age. One of the major risk factors of the osteoarthritis development is obesity. Thereby, the prevalence and incidence of osteoarthritis dramatically increases with a population aging and the epidemic of obesity. Currently no effective osteoarthritis disease-modifying treatment exists. Platelet-rich plasma (PRP) is a promising perspective for cartilage defects treatment.

The aim of the research is to detect the short-term results of platelet-rich plasma administration in knee osteoarthritis and determine correlation between treatment efficacy and patients clinical characteristics.

Seventy five patients (37 men, 38 women) with clinically and radiologically documented knee osteoarthritis were administered intra-articular PRP treatment. The Visual Analog Scale (VAS) and Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) were used to evaluate treatment efficacy at baseline, after one and six months. Adverse events were also evaluated.

PRP treatment proved to be effective in reducing osteoarthritis symptoms – pain VAS score after one and six months ($p < 0.001$). WOMAC pain, stiffness and physical function had statistically significant improvement after one and six months, comparing to baseline ($p < 0,001$).

There were statistically significant positive correlation between patients' age and negative correlation between patients' BMI and procedure efficacy ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the number of PRP injections and therapy efficacy.

Only one adverse event was observed – vasovagal attack right after the injection.

Intra-articular platelet-rich plasma administration is an effective method for reducing knee osteoarthritis symptoms and more effective in patients after age of 50 with BMI less than 30 kg/m^2. Platelet-rich plasma has been shown to be safe, adverse events were rare and were not clinically significant.

Keywords: osteoarthritis, platelet-rich plasma.

Literatūra

1. Bruyère, O., Burlet, N., Delmas, P. D., et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008, 16(9), 165.
2. Cerza, F., Carnì, S., Carcangiu, A., et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med*. 2012, 40(12), 2822–2827.
3. Ehrenfest, D. M. D., Andia, I., Zumstein, M. A., et al. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: Current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014, 4(1), 3–9.
4. Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., et al. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013, 1617–1659.
5. Johnson, V. L. and Hunter, D. J. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014, 28(1), 5–15.
6. Khoshbin, A., Leroux, T., Wasserstein, D., et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2013, 29(12), 2037–2048.
7. Kon, E., Buda, R., Filardo, G., et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010, 18(4), 472–479.
8. Kyo, S. L., Asode, A. S., Seok, J. K., et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in patients with knee pain of articular cartilage origin (degenerative chondropathy and early OA). *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2013, 10(6), 1–7.
9. Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., Goldring, M. B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012, 64(6), 1697–1707.
10. Patel, S., Dhillon, M. S., Agarwal, S., et al. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013, 41(2), 356–364.
11. Raeissadat, S. A, Rayegani, S. M., Hassanabadi, H., et al. Knee osteoarthritis injection choices: Platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (A one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015, 7(8), 1–8.
12. Rayegani, S. M., Raeissadat, S. A., Taheri, M. S., et al. Does intra-articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthopedic Reviews*. 2014, 6(3), 112–117.
13. Sellam, J., Berenbaum, F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013, 80(6), 568–573.

Agrīnas diagnostikas iespējas bērniem ar smagām bakteriālām infekcijām slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā

Urzula Nora Urbāne, Dace Zavadska [1, 2], Ilze Grope [1, 2], Dace Gardovska [1, 2], Iveta Čaplinska [2], Renārs Erts [3], Jana Pavāre [1, 2]

urzula.urbane@rsu.lv
Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija*
[2] *Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Smagas bakteriālas infekcijas ir viens no galvenajiem bērnu mirstības iemesliem. To diagnostikā un ārstēšanā pēdējo dekāžu laikā izstrādātas starptautiskas, uz pierādījumiem balstītas rīcības skalas. Pateicoties to ieviešanai un laboratoriskās diagnostikas iespēju paplašināšanai, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā (BKUS) izdevies sasniegt uzlabojumus smagu bakteriālu infekciju agrīnā atpazīšanā un ārstēšanā.

Darba mērķis. Izvērtēt smagu bakteriālu infekciju (SBI) agrīnas atpazīšanas iespējas BKUS Neatliekamās palīdzības nodaļā, izmantojot uz pierādījumiem balstītas rīcības skalas, kā arī pieejamo iekaisuma marķieru komplektu.

Materiāls un metodes. Retrospektīvs aprakstošs pētījums divās daļās: A daļa – agrīna bērnu ar smagām bakteriālām infekcijām rīcības skalu lietojuma izpēte slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā; B daļa – BKUS iekaisuma marķieru pieejamā komplekta izvērtējums pacientu ar SBI identificēšanai.

Rezultāti. Pēc rīcības skalu ieviešanas lielākajai daļai pacientu ar smagām bakteriālām infekcijām tika veikts asins uzsējums (82 %, iepriekš 64 %), ievadīti intravenozie šķīdumi (84 %, iepriekš 22 %), laikus uzsākta antibakteriālā terapija (63 %, iepriekš 8 %). Samazinājās stacionēšanas nepieciešamība (18 % iepriekšējo 45 % vietā) Intensīvās terapijas nodaļā (ITN), vidējais atrašanās ilgums ITN samazinājās no 12,2 līdz 3,7 dienām, hospitalizācijas ilgums – no 26,3 līdz 11 dienām, mirstība no sepses – no 24,4 % līdz 7,8 %. *ROC* līkņu (*Receiver Operational Characteristic*) *AUC* (laukums zem līknes, angļu val. *area under the curve*) analīze augstāko diagnostisko precizitāti uzrādīja C reaktīvajam proteīnam (CRP) – *AUC* 0,94 (95 % TI: 0,92–0,97, nenobriedušo granulocītu absolūtajam skaitam – *AUC* 0,82 (95 % TI: 0,77–0,88) un to procentuālajai attiecībai – *AUC* 0,79 (95 % TI: 0,72–0,85).

Secinājumi. Uz pierādījumiem balstītu rīcības skalu ieviešana slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā samazina kopējo hospitalizācijas laiku, ārstēšanās periodu Intensīvās terapijas nodaļā, ievērojami mazina bērnu mirstību sepses dēļ. Nenobriedušie granulocīti uzskatāmi par labu bakteriālo infekciju papildu diagnostisko marķieri.

Atslēgvārdi: smagas bakteriālas infekcijas, agrīna diagnostika, neatliekamās palīdzības nodaļa.

Ievads

Pediatriskajā populācijā smagas bakteriālas infekcijas (SBI) un sepse vēl aizvien ir viens no galvenajiem mirstības iemesliem jebkura vecuma bērniem (*Watson*, 2003; *Hartman*, 2013; *Kutko*, 2003). Arī Amerikas Savienotajās Valstīs bakteriālas izcelsmes sepse joprojām ir ierindota starp 10 biežākajiem nāves iemesliem bērniem (*Conference on Decision and Control*, 2015). Pēdējo dekāžu laikā smagu bakteriālu infekciju un sepses atpazīšanas un ārstēšanas jomā panākts ievērojams uzlabojums. Iepriekšējo gadu laikā globāla mēroga iniciatīvas *Surviving Sepsis Campaign* (*SSC*) rezultātā atkārtoti publicētas starptautiskas sepses un septiskā šoka vadlīnijas, kurās akcentēti divi būtiskākie nosacījumi sepses mirstības mazināšanai – agrīna sepses pacientu atpazīšana un nekavējoši sākta ārstēšana (*Dellinger*, 2004; *Dellinger*, 2013). 2016. gadā publicētas jau trešās pēc kārtas Starptautiskās konsensus konferences (*Sepsis-3*) sepses un septiskā šoka definīcijas pieaugušajiem, kurās sepse definēta kā dzīvību apdraudoša orgānu disfunkcija, kuru izraisa disregulēta (*dysregulated*) saimnieka organisma atbildes reakcija uz infekciju (*Singer*, 2016). *Sepsis-3* konsensus definīcijās uzsvērts, ka sākotnēji šī orgānu disfunkcija var būt klīniski neredzama jeb okulta, tāpēc ir ļoti būtiski agrīni atpazīt pacientu ar smagu bakteriālu infekciju, kas var progresēt līdz dzīvību apdraudošai situācijai (*Singer*, 2016).

Lai arī vienīgās bērnu sepses definīcijas publicētas konsensus konferencē 2005. gadā, klīniskajā praksē pediatri cenšas adaptēt jaunākās pieaugušo sepses pētniecības atziņas, ievērojot bērna vecuma pacientu fizioloģiskās īpatnības. Savlaicīga smagu bakteriālu infekciju atpazīšana nav viegla neviena vecuma pacientiem, bet bērniem tas ir īpaši liels klīnisks izaicinājums, ņemot vērā, ka bērniem ir daudz ilgstošākas kompensatorās spējas nekā pieaugušajiem, īpaši slimības agrīnās stadijās. Piemēram, hipotensija kā sepses diagnostiskais kritērijs bērniem nav piemērojama, jo ir jau vēlīna un dekompensēta septiska šoka pazīme. Arī citas klīniskās pazīmes bērniem sākotnēji ir grūtāk pamanāmas, atkarīgas no bērna vecuma un variablas.

Lai standartizētu sepses pacientu ārstēšanas procesu un uzlabotu sepses kā saslimšanas rezultātu, *Surviving Sepsis Campaign* (*SSC*) jau vairāk nekā pirms 10 gadiem ir izveidojusi triju un sešu stundu sepses skrīninga pakotnes (*3-hour and 6-hour bundles*) (*SSC Executive Committee*, 2015). *SSC* sepses pakotnes ir noteikts jebkura vecuma sepses pacientam veicamo manipulāciju komplekts, kas turklāt realizējams stingri noteiktā laika periodā. Piemēram, trīs stundu sepses pakotne ietver šādas darbības, kuras jāveic trīs stundu laikā kopš ārsta apskates brīža jebkuram pacientam ar aizdomām par smagu bakteriālu infekciju: 1) jānosaka laktāta līmenis; 2) jāpaņem asins uzsējumi pirms antibakteriālās terapijas uzsākšanas; 3) jānozīmē antibakteriālā terapija; 4) jānozīmē intravenozi ievadāms kristaloīdu šķidrums 30 ml/kg. Arī nesen publicēto *Sepsis-3* konsensus definīciju kontekstā *Surviving Sepsis Campaign* publicējusi norādījumus, ka joprojām visbūtiskākā ir agrīna infekciju identifikācija un nekavējoša pacientu ārstēšana atbilstīgi iepriekš minētām sepses pakotnēm (*SSC Executive Committee*, 2015). Pētījumi plašā pieaugušo pacientu populācijā dažādās pasaules valstīs demonstrē mirstības mazināšanos sepses dēļ tajās slimnīcās, kurās tiek lietotas *SSC* izstrādātās pakotnes (*Ferrer*, 2008; *Levy*, 2010; *Levy*, 2014).

Tā kā *SSC* atbalsta un veicina pielāgotu lokālu sepses pakotņu izveidi, Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā (BKUS) jau no 2012. gada ir izveidotas rīcības skalas bērniem ar aizdomām par smagu bakteriālu infekciju, kuras paredzētas lietošanai Neatliekamās medicīnas palīdzības un observācijas nodaļā (NMPON). Šīs skalas papildus četriem *SSC* triju stundu pakotnes elementiem ietver arī paplašinātu bērnu klīnisku izvērtējumu.

Savukārt, lai uzlabotu agrīnu smagu bakteriālu infekciju laboratorisko diagnostiku, Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedrā un BKUS jau ilgstoši norit SBI un sepses biomarķieru pētniecība. No 2014. gada BKUS ir pieejams automātiskais hematoloģiskais analizators, kas devis iespēju papildināt jau esošo smagu bakteriālu infekciju laboratorisko biomarķieru (leikocītu skaita, absolūtā neitrofilu skaita (ANC), C reaktīvā proteīna (CRP)) komplektu ar vēl vienu pēdējos gados pētītu bakteriāla iekaisuma parametru – nenobriedušo granulocītu procentuālo attiecību (*immature granulocyte*, IG %) (*Fernandes*, 2007; *Sadik*, 2011).

BKUS Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļā strādājošie ārsti ik dienas sastopas ar izaicinājumu atpazīt pacientus ar smagu bakteriālu infekciju ļoti intensīvas pacientu plūsmas apstākļos (2015. gadā BKUS NMPON apmeklēja 70 000 pacientu). Tāpēc saskatījām perspektīvu BKUS lietoto

gan smagu bakteriālu infekciju rīcības skalu, gan BKUS pieejamo laboratorisko iekaisuma marķieru kā diagnostiska komplekta izpētē agrīnai smagu bakteriālu infekciju un sepses pacientu identificēšanai un ārstēšanai.

Pētījuma mērķis

Izpētīt agrīnas diagnosticēšanas iespējas bērniem ar smagām bakteriālām infekcijām Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļā, izmantojot izstrādātās rīcības skalas bērnu ar smagu bakteriālu infekciju identificēšanai, kā arī izpētīt BKUS pašreiz pieejamo iekaisuma marķieru komplektu smagu bakteriālu infekciju diagnostikai.

Materiāls un metodes

Pētījums veidots kā retrospektīvs, aprakstošs, un tas sastāv no divām daļām (A un B).

A daļa – bērnu ar smagām bakteriālām infekcijām agrīna skrīninga un terapijas skalu lietojuma izpēte slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā un to ietekme uz mirstības un stacionēšanas ilguma samazināšanu.

B daļa – BKUS pieejamā iekaisuma marķieru komplekta izvērtējums pacientu ar smagām bakteriālām infekcijām identificēšanai.

Pētījuma A daļā iekļauti bērni, kuri no 2008. gada 1. janvāra līdz 2014. gada 31. decembrim stacionēti BKUS NMPON ar aizdomām par sepsi un kuru galīgā klīniskā diagnoze atbilda pētījuma iekļaušanas kritērijiem.

Pētījuma A daļas iekļaušanas kritēriji:

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

Pētījuma A daļas izslēgšanas kritēriji:

1) bērni, jaunāki par mēnesi;
2) bērni ar primāru vai sekundāru imūndeficītu;
3) bērni ar hematoonkoloģiskām saslimšanām;
4) bērni, kuriem sepse attīstījās nozokomiālas infekcijas rezultātā;
5) bērni, kuri pārvesti uz BKUS no citām ārstniecības iestādēm.

Iekļaušanas kritērijiem atbilda un pētījumā tika iekļauti 183 bērni. Pacienti tika sadalīti 2 grupās: 1) kohorta pirms rīcības skalu ieviešanas bērnu identificēšanai ar smagām bakteriālām infekcijām (n = 76), ietverot laikposmu no 2008. līdz 2012. gadam; 2) kohorta pēc rīcības skalu ieviešanas bērnu identificēšanai ar smagām bakteriālām infekcijām (n = 107), ietverot laikposmu no 2013. līdz 2014. gadam.

Pētījuma gaitā tika analizētas pacientu medicīniskās kartes, izvērtējot demogrāfiskos datus, pacientu primāro klīnisko apskati un infekcijas lokalizāciju, veikto izmeklējumu apjomu, terapijas taktiku, kā arī ārstēšanās perioda Intensīvās terapijas nodaļā (ITN) un stacionēšanas ilgumu, slimības iznākumu.

Pētījuma B daļā retrospektīvi tika analizēti dati par bērniem ar sūdzībām par drudzi, kuri stacionēti BKUS Torņakalna novietnes NMPON nodaļā no 2014. gada 1. februāra līdz 2015. gada 31. maijam un kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar smagām bakteriālām infekcijām, kuras tika definētas kā akūts pielonefrīts, akūts osteomielīts, akūts bakteriāls meningīts, akūts difūzs peritonīts (akūta apendicīta komplikācija), sadzīvē iegūta pneimonija, bakteriēmija, sepse. Kontroles grupai tika atlasīti bērni ar pierādītu vīrusa etioloģijas saslimšanu – Rota vīrusa gastroenterītu.

Pētījuma B daļas iekļaušanas kritēriji:

1) bērni ar smagu bakteriālu infekciju diagnozi, izņemot kontroles grupu;
2) bērnu vecums no mēneša līdz 18 gadiem;
3) drudzis vai dati par drudzi attiecīgajā saslimšanas epizodē;

4) pirmā asins analīze veikta ne vēlāk nekā 24 stundas pēc pacienta iestāšanās Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļā;
5) pirmā veiktā asins analīze atspoguļo asinsainu ar leikocitāro formulu, kurā iekļauta nenobriedušo granulocītu procentuālā attiecība un CRP.

B daļas izslēgšanas kritēriji:
1) bērni, kas jaunāki par mēnesi;
2) bērni ir imūnkompromitēti vai pastāv aizdomas par imūndeficītu;
3) bērni ar hematoonkoloģiskām saslimšanām;
4) bērni ar citām hroniskām blakussaslimšanām;
5) pacients pārvests no cita stacionāra, kur ticis ārstēts vairāk nekā 24 stundas.

Gan smagu bakteriālu infekciju, gan kontroles grupas pacientiem bija veikti BKUS pieejamie un plašāk lietotie bakteriālu infekciju diferencējošie laboratoriskie izmeklējumi – noteikts leikocītu skaits, absolūtais neitrofilu skaits, nenobriedušo granulocītu skaits un procentuālā attiecība un CRP līmenis. Pētījumā tika iekļauti dati par pirmajiem minētajiem laboratoriskajiem izmeklējumiem pēc pacienta iestāšanās stacionārā.

Kopumā šajā daļā tika iekļauti 226 pacienti, kuri tika sadalīti divās grupās: 1) pacienti ar smagām bakteriālām infekcijām (n = 151); 2) pacienti ar vīrusu etioloģijas saslimšanu (kontroles grupa, n = 75).

Savāktie dati tika apstrādāti, izmantojot *IBM SPSS Statistics* un *Microsoft Excel* programmu. Datu kopas tika pārbaudītas normāla sadalījuma atbilstībai, lietojot Kolmogorova-Smirnova testu. Normāli sadalīti dati tika izteikti ar vidējiem lielumiem ar standartnovirzēm (SD – *standard deviation*). Šādu datu salīdzināšanai tika lietots Stjudenta t tests neatkarīgām paraugkopām (*independent samples t-test*) un t tests atkarīgām paraugkopām (*paired samples t-test*). Dati ar nenormālu sadalījumu tika izteikti ar mediānu un starpkvartiļu izkliedi. Salīdzināšanai lietots Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U tests divām neatkarīgām izlasēm, Vilkoksona (*Wilcoxon*) tests divām atkarīgām izlasēm, Kruskala-Volisa (*Kruskal-Wallis*) H tests vairāk nekā divām neatkarīgām izlasēm.

Laboratorisko rādītāju diagnostiskās precizitātes izvērtēšanai lietotas līknes (*receiver operator characteristics*) un noteiktas *AUC* (laukums zem līknes, angļu val. *area under the curve*) vērtības. Diagnostiskais tests ir uzskatāms par labu pie vērtībām > 0,8, bet par izcilu pie vērtībām > 0,9. Diagnostiskais tests ar *AUC* < 0,7 tiek uzskatīts par sliktu. Pamatojoties uz *ROC* līkņu analīzi, statistiski labākas robežvērtības (*cut-off* vērtības) tika izrēķinātas katram parametram ar attiecīgu jutības un specifiskuma noteikšanu.

Rezultāti

A daļa – bērnu ar smagām bakteriālām infekcijām agrīna skrīninga un terapijas skalu lietojuma izpēte slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā un to ietekme uz mirstības un stacionēšanas ilguma samazināšanu

Pacientu klīniskā izvērtējuma un infekcijas lokalizācijas raksturojums. Pētījuma A daļā iekļauto 183 bērnu ar aizdomām par smagu bakteriālu infekciju vidējais vecums bija 65 mēneši, mediānais vecums – 45 mēneši. No tiem 96 (52,5 %) bija zēni un 87 (47,5 %) meitenes. Jau pirms stacionēšanas 96 % (n = 175) bērnu vidēji 3,1 dienu bija novērots drudzis.

Veicot pirmo apskati, ārstam atbilstīgi BKUS ieviestām rīcības skalām bērniem jāizvērtē sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma kritēriji, kas ietver temperatūras mērījumu, elpošanas un sirdsdarbības frekvences noteikšanu un šo rādījumu izvērtējumu atbilstīgi bērna vecuma fizioloģiskām normām (*Goldstein*, 2005). Pirms rīcības skalu ieviešanas šāds pilnvērtīgs bērna vitālo klīnisko pazīmju izvērtējums nebija veikts 23 % (n = 17) no 76 bērniem, kas iekļauti pacientu grupā pirms rīcības skalu ieviešanas. Pēc rīcības skalu ieviešanas sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma kritēriji netika izvērtēti 6 % (n = 6) no 107 bērniem, kuri veido pacientu grupu pēc rīcības skalu ieviešanas.

Jāpiebilst, ka otrai A daļas pacientu apakšgrupai, kurā iekļauti bērni pēc rīcības skalu ieviešanas, uzlabojoties medicīniskās dokumentācijas aizpildīšanas kvalitātei BKUS, bija iespējams noteikt laiku no pacienta reģistrācijas brīža līdz pirmajai ārsta apskatei NMPON. Ārsts pacientus ar smagām bakteriālām infekcijām BKUS NMPON nodaļā apskatīja vidēji pēc 33 minūtēm, bet 15 % (n = 16) bērnu apskatīja mazāk nekā 10 minūšu laikā pēc pacienta ierašanās NMPON.

Četras biežākās iekaisuma lokalizācijas visai A daļas pacientu populācijai bija elpceļi (26 %, n = 47), vēdera dobums (24 %, n = 43), nieres un urīnceļi (23 %, n = 42), kauli un mīkstie audi (16 %, n = 29).

Izmeklējumu apjoms un terapijas taktika bērniem ar smagām bakteriālām infekcijām. Asins uzsējumu paņemšana un laktāta līmeņa noteikšana ir īpaši svarīgi laboratoriskie izmeklējumi, kas būtu veicami ikvienam pacientam ar aizdomām par smagu bakteriālu infekciju vai sepsi. Pirms rīcības skalu ieviešanas asins uzsējumi pirms antibakteriālās terapijas uzsākšanas ņemti 64 % (n = 48) pacientu ar smagām bakteriālām infekcijām; pēc rīcības skalu ieviešanas uzsējumi ņemti 82 % (n = 87) pacientu. Laktāta līmenis noteikts 73 % (n = 78) bērnu no pacientu grupas pēc rīcības skalu ieviešanas. Līdz rīcības skalu ieviešanai laktāta līmenis noteikts ļoti nedaudziem bērniem – 9 % (n = 7).

Intravenoza kristaloīdu šķidruma ievade laika periodā līdz rīcības skalu ieviešanai pirmo trīs stundu laikā uzsākta tikai 29 % (n = 22) bērnu ar SBI, bet to pacientu grupā, kurā iekļauti bērni pēc rīcības skalu ieviešanas – 84 % (n = 90) bērnu saņēma intravenozu šķidrumu pirmo trīs stundu laikā. Atzīmējams, ka 60 % (n = 54) no šiem bērniem intravenozu šķidrumu saņēma jau pirmās stundas laikā.

Antibakteriālā terapija pacientu grupā līdz rīcības skalu ieviešanai pirmo trīs stundu laikā uzsākta tikai 8 % (n = 6) bērnu, pacientu grupā pēc rīcības skalu ieviešanas antibakteriālā terapija trīs stundu laikā pēc ārsta apskates uzsākta 63 % (n = 74) pacientu.

Pēc rīcības skalu ieviešanas BKUS visi rīcības skalas elementi tiek izpildīti vidēji 79 % pacientu ar smagām bakteriālām infekcijām, iespējamu sepsi. Iepriekš visus skalas elementus izpildīja tikai vidēji 37 % pacientu ar iespējamu dzīvību apdraudošu saslimšanu.

1. tabula. Smagu bakteriālu infekciju / sepses identificēšanai paredzētas rīcības skalas elementu izpilde, %
Serious bacterial infection / sepsis bundle performance, %

Skalas elements	Kohorta (n = 76) pirms skalas ieviešanas BKUS	Kohorta (n = 107) pēc skalas ieviešanas BKUS
Klīniskais izvērtējums	77	94
Asins uzsējums	64	82
Laktāta līmeņa noteikšana	9	73
Kristaloīdu ievade	29	84
Antibiotiku ievade	8	63
Skala pilnībā izpildīta	37	79

Stacionēšanas ilgums un iznākums. Pirms rīcības skalu ieviešanas 45 % bērnu ar sepsi no NMPON tika pārvesti ārstēšanai uz Intensīvās terapijas nodaļu. Pēc rīcības skalu ieviešanas un nekavējošas terapijas uzsākšanas jau NMPON etapā pirmajās stacionēšanas stundās tika konstatēts ievērojams stacionēšanas Intensīvās terapijas nodaļā samazinājums – tika stacionēti tikai 18 % bērnu ar smagu bakteriālu infekciju, aizdomām par sepsi. Pirms rīcības skalu ieviešanas bērni ar sepsi, smagām bakteriālām infekcijām ITN tika ārstēti vidēji 12,2 dienas, kopumā stacionārā pavadot 26,3 dienas, bet pēc rīcības skalu ieviešanas ārstēšanas ilgums ITN un slimnīcā kopumā ievērojami samazinājies – 3,7 dienas ITN un 11 dienas slimnīcā.

Uzlabojies arī bērnu ar smagu bakteriālu infekciju un sepsi slimības iznākums. Šī pētījuma laikā 7,8 % bērnu ar sepsi konstatēts letāls iznākums. BKUS no 1995. līdz 2000. gadam letāls iznākums tika konstatēts 24,4 % bērnu ar sepsi (Gardovska, 2001).

B daļa – BKUS pieejamā iekaisuma marķieru komplekta izvērtējums pacientu ar smagām bakteriālām infekcijām identificēšanai

Pētījuma populācijas raksturojums. Atbilstoši kritērijiem pētījuma B daļā tika iekļauti 226 pacienti. Smagas bakteriālas infekcijas (SBI) grupas sastāvā bija 63 zēni (42 %) un 88 meitenes (58 %), kontroles grupā – 39 (52 %) zēni un 36 (48 %) meitenes. Vecuma mediāna SBI grupā bija 60 mēneši (13–134 mēneši), kontroles grupā – 45 mēneši (18–21 mēneši).

SBI pacientu diagnozes / infekcijas lokalizācijas vietas ir apkopotas 2. tabulā. Pacienti, kuru galīgā diagnoze bija sepse un / vai bakteriēmija bez precizētas infekcijas lokalizācijas, tika apvienoti zem diagnozes "sepse", pārējie tika sadalīti atbilstoši infekcijas lokalizācijām.

2. tabula. Smagu bakteriālu infekciju grupas pacientu diagnozes / infekcijas lokalizācijas vietas
Focus of infection in patients of the serious bacterial infection patient group

Diagnoze	Pacientu skaits	
	n	%
Akūts pielonefrīts	43	28,5
Difūzs peritonīts	32	21,2
Akūts osteomielīts	24	15,9
Pneimonija	22	14,6
Akūts bakteriāls meningīts	9	6,0
Sepse / bakteriēmija bez lokalizācijas	10	6,6
Sepse. Akūts otīts / akūts rinosinusīts	4	2,6
≥ 2 infekcijas perēkļi	7	4,6
Kopā	151	100

Laboratorisko rādītāju raksturojums un salīdzinājums smagas bakteriālas infekcijas grupā un kontroles grupā. Laboratorisko rādītāju salīdzināšanai tika izmantoti pirmo laboratorisko izmeklējumu rezultāti, pacientam iestājoties stacionārā. Starp abu grupu pacientiem tika salīdzināti šādi parametri: leikocītu skaits, absolūtais neitrofilu skaits (ANC), nenobriedušo granulocītu (IG) skaits un to procentuālā attiecība (IG %) un C reaktīvā proteīna (CRP) līmenis. Tika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,05$) starp grupām šādos rādītājos: kopējais leikocītu skaits, absolūtais neitrofilo leikocītu skaits, nenobriedušo granulocītu procentuālā attiecība un absolūtais skaits, CRP līmenis (sk. 3. tab.).

Šo rādītāju diagnostiskās precizitātes izvērtēšanai lietota *ROC* līkne ar attiecīgi noteiktiem laukumiem zem līknes (*AUC* vērtības) (sk. 1. att.). Augstākus rezultātus uzrādīja CRP – 0,94 (95 % ticamības intervāls (TI): 0,92–0,97) un IG absolūtais skaits – 0,82 (95 % TI: 0,77–0,88), pārējo rādītāju *AUC* vērtības atspoguļotas 4. tabulā.

Analizējot ROC līknes, tika iegūtas laboratorisko parametru robežvērtības (*cut-off*) SBI diagnostikai.

Optimāla CRP noteiktā robežvērtība bija 56 mg/l (jutība 75 %, specifiskums 100 %), IG procentuālā attiecība – 0,45 % (jutība 65 %, specifiskums 84 %), IG absolūtais skaits – $0,05 \times 10^3/\mu l$ (jutība 79 % specifiskums 81 %), ANC – $9,0 \times 10^3/\mu l$ (jutība 70 %, specifiskums 76 %), neitrofilo leikocītu skaita – $12,7 \times 10^3/\mu l$ (jutība 71 %, specifiskums 82 %). Diagnostisko testu robežvērtības ar attiecīgiem jutības un specifiskuma līmeņiem ir atspoguļotas 5. tabulā.

3. tabula. Laboratorisko rādītāju* salīdzinājums starp pētāmajām grupām, iestājoties stacionārā

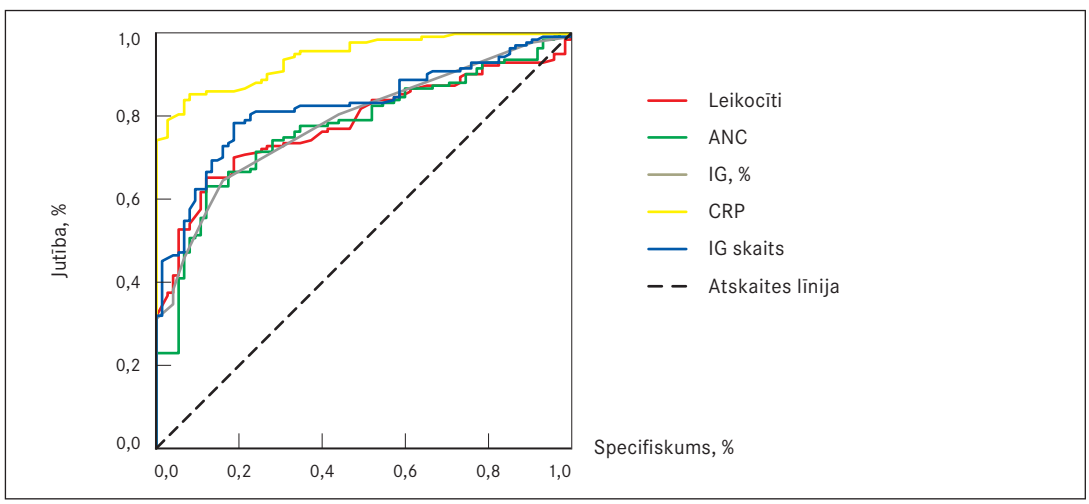
Comparison of initial laboratory findings between the patient groups on admission

Rādītājs	Smagu bakteriālo infekciju grupa (n = 151)	Kontroles grupa (n = 75)	p vērtība
Leikocīti, × 10^3/µl	17,0 (11,0–22,0)	9,9 (7,5–12,0)	< 0,001
ANC, × 10^3/µl	12,5 (7,6–16)	7,1 (4,4–8,0)	< 0,001
IG, %	0,6 (0,4–1,2)	0,3 (0,3–0,4)	< 0,001
IG absolūtais skaits, × 10^3/µl	0,1 (0,05–0,24)	0,03 (0,02–0,04)	< 0,001
CRP, mg/L	111,0 (56,0–206,0)	6,0 (1,4–23,8)	< 0,001

* Tabulā norādītas rādītāju mediānas vērtības ar starpkvartiļu izkliedi.

1. attēls. Leikocītu skaita, absolūtā neitrofilu skaita, nenobriedušo granulocītu skaita un to procentuālās attiecības un C reaktīvā proteīna līmeņa *ROC* līknes smagas bakteriālas infekcijas diagnostikā

ROC curves of leukocyte count, ANC, IG count, IG percentage, C-reactive protein in diagnosis of SBI



4. tabula. Iekaisuma marķieru *AUC* vērtības

AUC values for the inflammatory markers

Rādītājs	AUC vērtība (laukums zem līknes)	95 % ticamības intervāls	p vērtība
CR, mg/L	0,94	0,92–0,97	< 0,001
IG absolūtais skaits, × 10^3/µl	0,82	0,77–0,88	< 0,001
IG, %	0,79	0,72–0,85	< 0,001
Leikocīti, × 10^3/µl	0,78	0,72–0,84	< 0,001
ANC, × 10^3/µl	0,77	0,71–0,83	< 0,001

5. tabula. C reaktīvā proteīna, nenobriedušo granulocītu procentuālās attiecības un absolūtā skaita, leikocītu skaita, absolūtā neitrofilo leikocītu skaita robežvērtības smagas bakteriālas infekcijas diagnostikai

The cut-off values of CRP, IG percentage, IG count, leukocyte count and ANC for the diagnosis of SBI

Rādītājs	Robežvērtības	Jutība, %	Specifiskums, %
CRP, mg/l	30	85	91
	50	77	97
	70	68	100
IG, %	0,45	65	84
IG absolūtais skaits, × 10^3/μl	0,05	79	81
	0,065	70	84
	0,07	67	88
Leikocīti, × 10^3/μl	12,0	71	78
	13,0	68	81
	14,0	64	88
	15,0	60	89
ANC, × 10^3/μl	8,5	72	72
	9,0	70	76
	10,0	65	82

Diskusija

Neskatoties uz plašām pēdējo desmit gadu aktivitātēm, vēl aizvien jāatzīst, ka gan sabiedrības, gan ārstu izpratne par sepsi vērtējama kā zema. Lielā klīnisko pazīmju variabilitāte apgrūtina sepses un smagu bakteriālu infekciju diagnostiku jebkura vecuma pacientiem. Savukārt medicīnas profesionāļiem ir nepieciešami iespējami precīzi un universāli lietojami diagnostiskie rīki agrīnai sepses pacientu identifikācijai. Jaunākās *Sepsis-3* konsensus definīcijās sepse definēta kā disregulēta saimnieka organisma atbildes reakcija uz infekciju (dzīvību apdraudoša orgānu disfunkcija), tajā pašā laikā uzsverot, ka joprojām nav pieejami skaidri klīniski mēri, kas atspoguļotu disregulētās saimnieka organisma atbildes konceptu (*Singer*, 2016). *Sepsis-3* eksperti, izvērtējot klīniskos kritērijus, kas vislabāk varētu identificēt sepses pacientus, analizēja gan jau esošās iekaisuma definīcijas – sistēmiska iekaisuma atbildes sindromu (angļu val. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, *SIRS*), gan *Sequential Organ Failure Assessment* (*SOFA*) un *Logistic Organ Dysfunction System* (*LODS*) orgānu disfunkcijas definīcijas. Eksperti atzīmēja, ka tādi *SIRS* kritēriji kā leikocitoze, drudzis un tahikardija atspoguļo iekaisumu, saimnieka organisma atbildi "uz briesmām" infekcijas vai cita ievainojuma gadījumā.

Tomēr *SIRS* kritēriji tieši nenorāda uz disregulētu vai dzīvību apdraudošu organisma atbildi. Tāpēc *Sepsis-3* eksperti, vērtējot divus iznākumus – 1) mortalitāti un 2) mortalitāti plus trīs un vairāk dienu atrašanos Intensīvās terapijas nodaļā vai abus iznākumus kopā – analizēja datus par gandrīz 150 tūkstošiem pacientu ar iespējamu infekciju Pitsburgas Medicīnas centru veselības sistēmā un datus par vairāk nekā 700 tūkstošiem pacientu ar sadzīvē un hospitālī iegūtām infekcijām veselības aprūpes iestādēs ārpus ASV. Tika secināts, ka *SOFA* un *LODS* kritēriji labāk nekā *SIRS* kritēriji spēja atšķirt tos pacientus, kuriem vēlāk slimības iznākums bija letāls. Jāatzīmē, ka tas bija attiecināms uz ITN pacientu populāciju, savukārt ārpus ITN, *SOFA* kritēriji precizitātē bija pielīdzināmi *SIRS* kritērijiem, lai prognozētu vēlāku pacientu mortalitāti. *Sepsis-3* eksperti definē jaunus, *qSOFA* (*quick SOFA*) kritērijus, kas nodrošina vienkāršus, pie pacienta gultas izvērtējamus parametrus pieaugušo vecuma pacientu identificēšanai ar iespējamu infekciju, kuriem ar lielu varbūtību iespējams slikts slimības iznākums. *qSOFA* ietver elpošanas frekvenci ≥ 22 reizes minūtē, izmainītu mentālo statusu un sistolisko asinsspiedienu ≤ 100 mm Hg. Jāatzīmē, ka šie *qSOFA* kritēriji kā diagnostisks rīks attiecināms tikai uz pieaugušo

vecuma pacientiem, un *Sepsis-3* eksperti joprojām īpaši uzsver, ka *SIRS* kritēriji vēl arvien noder infekciju identificēšanai.

Standartizētu pacienta izvērtējumu skalu lietošana BKUS Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļā ievērojami samazinājusi gan kopējo laiku, kurā bērni ar smagām bakteriālām infekcijām atrodas slimnīcā, gan atrašanās laiku Intensīvās terapijas nodaļā (stacionēšanas ilgums samazinājies no 26,3 dienām līdz 11 dienām un atrašanās ITN no 12,2 līdz 3,7 dienām). Ievērojami samazinājies pacientu skaits, kuri smagu bakteriālu infekciju dēļ tiek stacionēti ITN (pirms rīcības skalu ieviešanas 45 % bērnu, pēc rīcības skalu ieviešanas 18 % bērnu). Tas norāda, ka uzlabojusies ne tikai pacientu ar sepsi agrīna atpazīšana, bet arī tai secīgi sekojoša, nekavējoša rīcības taktika – ātri uzsākta antibakteriāla terapija un intravenoza šķidruma pievade. Jāatzīmē, ka līdzīgi uzlabojumi, bet daudz plašākās pacientu populācijās, panākti arī citviet pasaulē. 2014. gadā publicēts vērienīgs 7,5 gadus ilgs attīstītās Eiropas valstīs un ASV veikts pētījums, kurā iekļauti 29 470 pacienti ar sepsi un kurā pierādīts mortalitātes samazinājums par 25 % visās tajās slimnīcās, kurās tiek lietotas *Surviving Sepsis Campaign* pakotnes sepses pacientu atpazīšanai un tālākai rīcībai (*Levy*, 2014). Arī Spānijā, ieviešot plašu sepses izglītības programmu un izvērtējot rezultātus pirms un pēc tās uzsākšanas, pētījumā iekļauti gandrīz 3000 sepses pacientu. Pēc izglītības programmas ieviešanas konstatēts ievērojams hospitālās mirstības samazinājums sepses dēļ (*Ferrer*, 2008). Iepriekš minētos pētījumos iekļauti pieaugušo vecuma pacienti, bet arī bērnu populācijā pierādīts, ka katra stunda, kas pediatriska sepses pacienta novērtēšanā un aprūpē aizrit, neizmantojot vadlīnijas (piemēram, *PALS / APLS* (*Pediatric Advanced Life Support / Advanced Pediatric Life Support*)), palielina letalitātes risku bērniem par 40 %. Pierādīts arī, ka katra stunda, kas bērnam ar sepsi aizrit bez atbilstošas (tai skaitā antibakteriālas) terapijas, letalitātes risku palielina par 7,6 % (*Carcilo*, 2009; *Aneja*, 2011).

Jāpiebilst, ka vienotu rīcības skalu ieviešana BKUS NMPON uzlaboja ne tikai slimības iznākumu pacientiem ar smagām bakteriālām infekcijām, bet, standartizējot lēmuma pieņemšanas procesu, atvieglo arī medicīnas personāla komplekso darbu intensīvas pacientu plūsmas apstākļos, kā arī veicināja vispārējā informētības līmeņa par sepsi uzlabošanos darbinieku vidū.

Balstoties uz pašreizējām zināšanām par smagu bakteriālu infekciju patoģenēzi, pasaulē līdz šim pētīti un atlasīti dažādi marķieri smagu bakteriālu infekciju noteikšanai, slimības smaguma izvērtēšanai, terapijas efektivitātes izvērtēšanai un iespējamā iznākuma prognozēšanai. Papildus plaši pētītajiem hematoloģiskajiem infekcijas marķieriem – leikocītu skaitam, absolūtajam neitrofilo leikocītu skaitam (*Todd*, 1974) – mūsdienās tiek pētīts plašs biomarķieru klāsts bakteriālu saslimšanu diferencēšanai no pašlimitējošām virālām saslimšanām (*Blomkalns*, 2007).

Klīnikā lietojamiem biomarķieriem jābūt objektīvi izmērāmiem, tiem jābūt definētiem references intervāliem, jābūt labi zināmai biomarķiera kinētikai, tā noteikšanas metodēm jābūt iespējami automatizētām, kā arī noteikšanas procesam jābūt izmaksu ziņā efektīvam (*Cho*, 2014). Starp pasaulē šobrīd plašāk lietotajiem smagas bakteriālas infekcijas un sepses noteikšanas biomarķieriem minami CRP (*Sanders*, 2008; *Cho*, 2014) un prokalcitonīns (*Simon*, 2004; *Wacker*, 2013); kā sepses un septiska šoka prognostiskais marķieris minams laktāta līmenis serumā (*Nguyen*, 2010). Bakteriālu infekciju diferencēšanai lietojami arī atsevišķi iekaisuma citokīni un hemokīni – tumora nekrozes faktors alfa (TNF-α), interleikīni IL-6, IL-8 un IL-1 receptora antagonists (*Lacour*, 2001; *Cho*, 2014). Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas laboratorijā iespējams noteikt CRP, IL-6 un laktāta līmeni asins serumā, tomēr ikdienā izmaksu efektivitātes un 24 stundu pieejamības dēļ izmantojamais bioķīmiskais marķieris bakteriālo infekciju diferencēšanā bērniem ar drudzi Neatliekamās palīdzības nodaļā parasti ir tieši C reaktīvais proteīns, kura izmantošanas efektivitātes retrospektīva izvērtēšana iespējama lielākai pacientu populācijai.

Izvērtējot BKUS Neatliekamās palīdzības nodaļā pieejamos bakteriālās infekcijas marķierus, C reaktīvais proteīns tika atzīts par labāko no pētāmajiem diagnostiskajiem rādītājiem ar vislielāko *AUC* vērtību (0,94), tika pierādīta statistiski ticama atšķirība starp CRP vērtību pacientu grupā ar smagām bakteriālām infekcijām un tā vērtību kontroles grupā. Izmantojot *ROC* līkņu analīzi, CRP kā bakteriālu infekciju diagnostiskā marķiera pārākums pār leikocītu skaitu un absolūto neitrofilo leikocītu skaitu

atzīts arī citos prospektīvos (*Andreola*, 2007; *Pratt*, 2007; *Manzano*, 2011), un retrospektīvos (*Olaciregui*, 2009) pētījumos par bērniem ar sūdzībām par drudzi. Taču kādā 2002. gadā ASV veiktā pētījumā CRP, leikocītu skaita un ANC efektivitāte bija līdzīga okultas bakteriēmijas diagnostikā bērnu populācijā vecumā no 3 līdz 36 mēnešiem (*Isaacman*, 2002).

BKUS veiktajā pētījumā optimālā CRP robežvērtība pacientu ar SBI identificēšanai bija 56 mg/l (jutība 75 %, specifiskums 100 %). Literatūrā minētās CRP robežvērtības gan ir variablas. 2008. gadā veiktā sistemātiskā pārskatā, kurā tika analizēti sešu pētījumu (ar kopējo iekļauto pacientu skaitu 1040) rezultāti par CRP precizitāti smagu bakteriālo infekciju identificēšanā bērniem ar drudzi, šī robežvērtība svārstījās no 20 līdz 70 mg/l (*Sanders*, 2008). Kopējā izrēķinātā jutība un specifiskums bija attiecīgi 77 % un 79 %. Lielā robežvērtību variabilitāte liecina, ka precīzai bakteriālu infekciju identificēšanai bērniem ar drudzi būtu nepieciešami arī citi diferencējoši marķieri.

Pētījumā kā nākamie labākie diagnostiskie rādītāji pēc CRP smagu bakteriālo infekciju identificēšanai sekoja IG absolūtais skaits (*AUC* vērtība 0,82), IG procentuālā attiecība (*AUC* vērtība 0,79), leikocītu skaits un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ar nedaudz zemākām *AUC* vērtībām. Leikocītu skaits un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits jau sen tiek lietots smagu bakteriālu infekciju identificēšanā (*Todd*, 1974; *Baraff*, 1993). Taču, analizējot leikocītu skaita jutību un specifiskumu, pētījumos tie atspoguļoti kā zemi, svārstoties attiecīgi 50–69 % un 53–80 % robežās (*Lacour*, 2001; *Isaacman*, 2002; *Thayyil*, 2005; *Andreola*, 2007; *Pratt*, 2007; *Blomkalns*, 2007). BKUS pētījumā noteiktajai optimālajai leikocītu skaita robežvērtībai 12,7 × 10^3/μl jutība un specifiskums gan ir augstāki (attiecīgi 71 % un 82 %). Absolūtajam neitrofilo leikocītu skaitam, kas > 10 × 10^3/μl, kā SBI diagnostiskam marķierim jutība un specifiskums vairākos pētījumos svārstās attiecīgi 30–40 % (95 % TI: 20–45 %) un 76–78 % (95 % TI: 73–82 %) robežās (*Andreola*, 2007; *De*, 2014), arī BKUS pētījumā noteiktās robežvērtības – 9,0 × 10^3/μl, jutība 70 % un specifiskums 76 % – stipri atpalika no CRP.

Pēdējos gados, attīstoties automatizētās hematoloģisko izmeklējumu analīzes iespējām, bez papildu laika ieguldījuma un papildu asins tilpuma ņemšanas iespējams noteikt nenobriedušo granulocītu (promielocītu, mielocītu un metamielocītu) procentuālo attiecību, kas bakteriālas infekcijas gadījumā liecina par paaugstinātu kaulu smadzeņu aktivitāti infekcijas aģentu izraisīto iekaisuma citokīnu produkcijas dēļ (*Selig*, 1995). Nenobriedušo granulocītu procentuālās attiecības un absolūtā skaita mērījumi jaunākajā literatūrā minēti kā labs potenciāls papildu marķieris bakteriālu infekciju un sepses diagnostikā. 2003. gadā publicētā pētījumā tika konstatēta statistiski ticama atšķirība nenobriedušo granulocītu procentuālās attiecības mērījumos starp neatliekamās palīdzības nodaļas pacientu grupām ar pierādītu infekciju un bez tās, kā arī starp pacientiem ar pozitīvu un negatīvu asins kultūru (*Ansari-Lari*, 2003). Citā, 2013. gadā publicētā, pētījumā intensīvās terapijas nodaļas pacientiem nenobriedušo granulocītu skaits uzrādīja lielāku diagnostisko vērtību infekciozas un neinfekciozas dabas iekaisuma reakciju diferencēšanā nekā CRP un IL-6 (*Nierhaus*, 2013).

2011. gadā publicētā retrospektīvā pētījumā par neatliekamās palīdzības nodaļas pacientiem ar sepsi IG procentuālā attiecība labāk nekā citi marķieri (leikocītu skaits, CRP, laktāta līmenis serumā) spēja diferencēt komplicētas sepses (smaga sepse ar septisku šoku) gadījumus no nekomplicētas sepses gadījumiem (*Ha*, 2015). Jāpiebilst, ka visi iepriekš minētie pētījumi veikti pieaugušo populācijā. 2011. gadā veiktā pētījumā, kurā iekļauta arī bērnu populācija, IG skaitam konstatēta lielāka diagnostiskā vērtība nekā leikocītu skaitam un absolūtajam neitrofilo leikocītu skaitam, taču bērnu populācijā IG absolūtā skaita un ANC diagnostiskā precizitāte bija aptuveni vienāda (*Senthilnayagam*, 2012). BKUS veiktajā pētījumā tika konstatēta statistiski ticama atšķirība gan IG procentuālajā attiecībā, gan absolūtajā skaitā starp SBI un kontroles grupas pacientiem ($p < 0,001$), kā arī IG absolūtais skaits uzrādīja labus diagnostiskās precizitātes izvērtēšanas rezultātus ar *AUC* 0,82, ieņemot otro vietu aiz CRP.

Nenobriedušo granulocītu procentuālās attiecības un absolūtā skaita pielietojamībai bakteriālu infekciju diagnosticēšanā būtiska ir optimālās robežvērtības un references intervālu noteikšana, kas literatūrā ir stipri variabla. 2010. gadā ambulatorās aprūpes apstākļos veiktā pētījumā rekomendētas robežvērtības IG procentuālajā attiecībā un absolūtajā skaitā attiecīgi ir 0,30 % un 40,0/μl bērniem līdz 10 gadu vecumam, pēc 10 gadu vecuma – 0,70 % un 40,0/μl (*Roehrl*, 2011). Minētajā 2011. gada pētījumā

bakteriēmijas noteikšanai nenobriedušo granulocītu procentuālās attiecības robežvērtība pieaugušo populācijā noteikta 1,1 % ar jutību 70,37 % un specifiskumu 62,67 %, un bērnu populācijā – 0,5 % ar jutību 95,83 %, specifiskumu 21,62 % (*Senthilnayagam*, 2012). Citur pieaugušo populācijā IG procentuālās attiecības robežvērtība 0,5 % noteikta kā smagas sepses marķieris (*Ha*, 2015). Pētījumā BKUS Neatliekamās palīdzības nodaļā noteiktā IG procentuālās attiecības robežvērtība 0,45 % (ar jutību 65 %, specifiskumu 84 %) un IG absolūtā skaita robežvērtība 0,05 × 10^3/μl (jutība 79 %, specifiskums 81 %), ir tuvas literatūrā minētajām.

Secinājumi

1. Uz pierādījumiem balstītu rīcības skalu bērniem ar smagām bakteriālām infekcijām ieviešana slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā samazina kopējo hospitalizācijas laiku, ārstēšanās periodu intensīvās terapijas nodaļā, kā arī ievērojami samazina bērnu mirstību sepses dēļ.
2. Ņemot vērā pētījumā noteiktos diagnostiskās precizitātes rezultātus, vieglo un ātro rezultātu iegūšanas iespēju bez papildu cilvēkresursu, asins paraugu un materiālo līdzekļu iesaistes, nenobriedušie granulocīti uzskatāmi par ticamu bakteriālo infekciju diagnostisko marķieri papildus praksē jau lietotajiem hematoloģiskajiem un biomarķieriem.
3. Unificētas komplicētu pacientu klīniskās un laboratoriskās diagnostikas un izmeklēšanas metodes standartizē lēmumu pieņemšanas procesu intensīvas pacientu plūsmas apstākļos, ļaujot ļoti agrīni identificēt potenciāli smagi slimos pacientus un uzsākt nekavējošu ārstēšanu, tādējādi uzlabojot slimības iznākumu.

Pateicības

Pētījums izstrādāts Valsts pētījumu programmas "Biomedicīna sabiedrības veselībai" (BIOMEDICINE) ietvaros.
Pateicība visiem pētniecības komandas locekļiem: Dr. Ivetai Čaplinskai, doc. Dacei Zavadskai, doc. Renāram Ertam, asoc. prof. Ilzei Gropei, asoc. prof. Janai Pavārei, prof. Dacei Gardovskai, kā arī visiem Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļas darbiniekiem.

Early Diagnosis of Serious Bacterial Infections in Paediatric Emergency Department

Abstract

Due to the high childhood morbidity and mortality from serious bacterial infections (SBI), evidence-based guidelines and bundles for initial resuscitation have been developed in the last decades. By introducing their use in the emergency department of University Children's Hospital in Rīga, in addition to enhanced laboratory investigations, a significant improvement of diagnosis and management of children with SBI has been observed.

The aim of the research is to evaluate the capability of early diagnosis of SBI by using evidence-based bundles as well as the available inflammatory markers.

This is a retrospective study divided in two sections: Section A – evaluation of use of SBI management bundles in care of patients in paediatric emergency department; Section B – the evaluation of available inflammatory markers in identification of patients with SBI.

After the introduction of early sepsis management bundles, blood cultures were taken from 82 % patients with SBIs instead of 64 % as previously. More patients received intravenous fluids (84 % instead of 22 %) and early antibacterial treatment (63 % instead of 8 %). A significant decrease in admissions to

the intensive care unit (ICU) was observed (from 45 % to 18 %) as well as in the duration of stay in ICU (from 12.2 days to 3.7 days), in total duration of hospitalisation (from 26.3 to 11 days), and mortality from sepsis (from 24.4 % to 7.8 %). According to ROC curve analysis, CRP had the highest diagnostic value among the routine inflammatory markers with AUC (area under curve) of 0.94 (95 % CI: 0.92–0.97), followed by immature granulocyte (IG) count (AUC 0.82, 95 % CI: 0.77–0.88), and IG percentage (AUC 0.79; 95 % CI: 0.72–0.85).

The introduction of evidence-based SBI management bundles has led to decreased stay in the ICU and hospitalisation time, as well as to reduction in sepsis mortality. Immature granulocyte count and percentage can be used as an additional marker for diagnosis of bacterial infection.

Keywords: serious bacterial infection, early diagnosis, emergency department.

Literatūra

1. Andreola, B., Bressan, S., Callegaro, S., et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007, 26(8), 672–677.
2. Aneja, R. K. and Carcillo, J. A. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anestesiologica*. 2011, 986–992.
3. Ansari-Lari, M. A., Kickler, T. S., and Borowitz, M. J. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2003, 120(5), 795–799.
4. Baraff, L. J., Schriger, D. L., Bass, J. W., et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics*. 1993, 92(1), 1–12.
5. Blomkalns, A. L. Sick or not sick? Evolving biomarkers for severe bacterial infections. EMCREG monograph from the ACEP 2007 Scientific Assembly Satellite Symposia. October 2007. Seattle, Washington, 27–36. Iegūts no: http://www.emcreg.org/pdf/monographs/sbi2007.pdf [sk. 01.05.2016.].
6. Carcilo, J. A., Kuch, B. A., Han, Y. T. Y., et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics*. 2009, 124, 500.
7. Cho, S. Y. and Choi, J. H. Biomarkers of sepsis. *Infection & Chemotherapy*. 2014, 46(1), 1–12.
8. De, S., Williams, G. J., Hayen, A., et al. Value of white cell count in predicting serious bacterial infection in febrile children under 5 years of age. *Archives of Disease in Childhood*. 2014, 99(6), 493–499.
9. Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2004, 32, 858–873.
10. Dellinger, R. P., Levy, M. M., and Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the pediatric subgroup: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012. *Critical Care Medicine*. 2013, 41(2), 580–637.
11. Fernandes, B. and Hamaguchi, Y. Automated enumeration of immature granulocytes. *American Journal of Clinical Pathology*. 2007, 128, 454–463.
12. Ferrer, R., Artigas, A., Levy, M. M., et al. Edusepsis Study Group: Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008, 299, 2294–2303.
13. Gardovska, D., Laizāne, G., Grope, I., et al. Sepsis outcomes and early diagnostic peculiarities in tertiary level Children's Hospital in Latvia. *Latvijas Medicīnas akadēmija / Rīgas Stradiņa universitāte. Zinātniskie raksti.* 2001, 83–85.
14. Goldstein, B., Giroir, B., and Randolph, A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in paediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005, 6, 2–8.
15. Ha, S. O., Park, S. H., Park, S. H., et al. Fraction of immature granulocytes reflects severity but not mortality in sepsis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2015, 75(1), 36–43.
16. Hartman, M. E., Linde-Zwirble, W. T., Angus, D. C., et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013, 14, 686–693.
17. Isaacman, D. J. and Burke, B. L. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002, 156(9), 905–909.
18. Kutko, M. C., Calarco, M. P., Flaherty, M. B., et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2003, 4, 333–337.

19. Lacour, A. G., Gervaix, A., Zamora, S. A., et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identificators of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *European Journal of Pediatrics*. 2001, 160(2), 95–100.
20. Levy, M. M., Delinger, R. P., Linde-Zwirble, W. T., et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Critical Care Medicine*. 2010, 38(2), 367–374.
21. Levy, M. M., Rhodes, A., Phillips, G. S., et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Medicine*. 2014, 40(135), 1623–1633.
22. Manzano, S., Bailey, B., Gervaix, A., et al. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Archives of Disease in Childhood*. 2011, 96(5), 440–446.
23. National Center for Injury Prevention and Control, CDC: 10 leading causes of death by age group, United States-2013. Iegūts no: http://www.cdc.gov/injury/wisqars/pdf/leading_causes_of_death_by_age_group_2013-a.pdf [sk. 16.01.2016.].
24. Nguyen, H. B., et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of Inflammation*. 2010, 7(1), 1.
25. Nierhaus, A., Klatte, S., Linssen, J., et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis – a prospective, observational study. *BMC Immunology*. 2013, 14(1), 1.
26. Olaciregui, I., Hernández, U., Munoz, J. A., et al. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Archives of Disease in Childhood*. 2009, 94(7), 501–505.
27. Pratt, A. and Attia, M. W. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatrics International*. 2007, 49, 31–35.
28. Roehrl, M. H. A., Lantz, D., Sylvester, C., and Wang, J. Y. Age-dependent reference ranges for automated assessment of immature granulocytes and clinical significance in an outpatient setting. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2011, 135(4), 471–477.
29. Sadik, C. D., Kim, N. D., and Luster, A. D. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends in Immunology*. 2011, 32(10), 452–460.
30. Sanders, S., Barnett, A., Correa-Velez, I., et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *The Journal of Pediatrics*. 2008, 153(4), 570–574.
31. Selig, C. and Nothdurft, W. Cytokines and progenitor cells of granulocytopoiesis in peripheral blood of patients with bacterial infections. *Infection and Immunity*. 1995, 63, 104–109.
32. Senthilnayagam, B., Kumar, T., Sukumaran, J., and Rao, K. R. Automated measurement of immature granulocytes: performance characteristics and utility in routine clinical practice. *Pathology Research International*. 2012, 2012, article ID 483670.
33. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004, 39(2), 206–217.
34. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016, 315(8), 801–810.
35. SSC Executive Committee: Surviving Sepsis Campaign bundles. Revised 4/2015. Iegūts no: http://www.survivingsepsis.org/bundles/Pages/default.aspx [sk. 29.03.2016.].
36. Thayyil, S., Shenoy, M., Hamaluba, M., et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatrica*. 2005, 94(2), 155–158.
37. Todd, J. K., Childhood infections: diagnostic value of peripheral white blood cell and differential cell counts. *American Journal of Diseases of Children*. 1974, 127, 810–816.
38. Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M., and Schlattmann, P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013, 13(5), 426–435.
39. 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(5), 695–701.

Peritonīta risku ietekmējošie faktori pacientiem ar hronisku nieru slimību un peritoneālo dialīzi

Linda Štelce, Ilze Puide [1, 3]***, Aivars Pētersons*** [1, 3]***,***
Viktorija Kuzema [1, 3]***, Inese Mihailova*** [2, 3]

linda.stelce@gmail.com
Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija*
[3] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,*
Nefroloģijas centrs, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Peritoneālā dialīze (PD) ir nieru aizstājterapijas jaunākā metode. Tās nopietnākā komplikācija ir peritonīts, kas ietekmē mirstību un ir pacientu hospitalizācijas un metodes lietošanas pārtraukšanas galvenais iemesls.

Darba mērķis ir noskaidrot faktorus, kas ietekmē peritonīta risku Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Nefroloģijas centra Peritoneālās dialīzes nodaļas pacientiem.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti PSKUS Nefroloģijas centra Peritoneālās dialīzes nodaļas uzraudzībā esošie pacienti no 2012. gada 1. janvāra līdz 2014. gada 31. decembrim. Datu analīze tika veikta, izmantojot Latvijas Nefroloģijas centra peritoneālās dialīzes pacientu reģistru un ambulatorās kartes. Pētījuma grupā tika iekļauti 5. pakāpes hroniskas nieru slimības PD un peritonīta pacienti, bet kontroles grupā – 5. pakāpes hroniskas nieru slimības PD pacienti, kam pētījuma laikā netika konstatēts peritonīts.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 148 dalībnieki. Peritonīts tika konstatēts 59 pacientiem (39,9 %).

Pētījuma grupas pacientiem biežākais 5. pakāpes hroniskas nieru slimības cēlonis bija hipertensīva nefropātija. PD katetra izejas atveres infekcija anamnēzē viņiem bija sastopama par 25,2 % biežāk nekā kontroles grupā, bet PD katetra tuneļinfekcija – par 6,8 % biežāk. Vidējais C reaktīvā olbaltuma līmenis (CRO) peritoneālās dialīzes uzsākšanas laikā bija lielāks par 2 mg/l, vidējais albumīna līmenis par 2,2 g/l mazāks, bet reziduālā nieru funkcija par 1,9 ml/min mazāka nekā kontroles grupā. Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) pētījuma grupas pacientiem bija sastopama par 9,7 % biežāk, koronārā sirds slimība – par 16 % biežāk, hroniska sirds mazspēja – par 17,7 % biežāk, bet cukura diabēts – par 2,7 % retāk nekā kontroles grupā.

Secinājumi. Novērota statistiski ticama saistība starp peritonītu un hipertensīvu nefropātiju kā 5. pakāpes hroniskas nieru slimības izraisītāju; PD katetra izejas atveres infekciju anamnēzē; augstāku vidējo CRO līmeni, zemāku vidējo albumīna līmeni un vidējo reziduālo nieru funkciju, uzsākot PD; HOPS; koronāro sirds slimību un hronisku sirds mazspēju. Netika novērota statistiski ticama saistība starp peritonītu un cukura diabētu, kā arī PD katetra tuneļinfekciju.

Atslēgvārdi: peritoneālā dialīze, peritonīts, peritonīta riska faktori.

Ievads

Peritoneālā dialīze (PD) ir jaunākā no nieru aizstājterapijas metodēm. Latvijā tā tiek izmantota 19 % hroniskas dialīzes pacientu [6]. Pasaulē šī metode tiek lietota apmēram 7 % gadījumu, bet šis rādītājs katrā valstī ir atšķirīgs [1]. Šī terapija ir izplatīta Kanādā, Nīderlandē, Somijā, Dānijā, Austrālijā un Jaunzēlandē, kur tā tiek izmantota vairāk nekā 20 % gadījumu. Meksikā peritoneālo dialīzi lieto apmēram 65 % pacientu, bet Honkongā līdz pat 80 % gadījumu, jo šajās valstīs svarīgs metodes izvēles faktors ir tās izmaksas un peritoneālajai dialīzei tās ir zemākas nekā hemodialīzei [15].

Latvijā peritoneālās dialīzes programma tika izveidota 1994. gadā Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā [6]. Latvijas Nefroloģijas centrā no 2012. gada 1. janvāra līdz 2014. gada 31. decembrim šo terapiju saņēma 156 pacienti.

Peritoneālā dialīze ir izvēles metode, uzsākot nieru aizstājterapiju, jo tā ļauj ilgāk saglabāt nieru reziduālo funkciju. Tā ir lētāka nekā hemodialīze. Peritoneālo dialīzi iespējams veikt ambulatori, nodrošinot pacientam brīvāku dzīves un šķidruma uzņemšanas režīmu nekā hemodialīzes gadījumā [6].

Peritonīts ir peritoneālās dialīzes nopietnākā komplikācija. Tas ietekmē pacientu mirstību un ir galvenais iemesls pacientu hospitalizācijai, metodes pārtraukšanai un pārejai uz citu nieru aizstājterapijas metodi. Peritonīta sastopamība variē dažādās valstīs un pat slimnīcās vienas valsts robežās. Peritonīts ir nāves iemesls 18 % peritoneālās dialīzes pacientu, kas miruši infekciju dēļ [4]. Lai gan peritonīts nāvi izraisa retāk nekā 4 % gadījumu, tas ir nāves gadījumus veicinošs faktors 16 % peritoneālās dialīzes pacientu [4]. No 148 pētījumā iekļautajiem pacientiem peritonīts tika konstatēts 59 jeb 39,9 % pacientu, tāpēc svarīgi zināt peritonīta riska faktorus. Šāda informācija ļautu atpazīt riska grupas pacientus un to aprūpei pievērst pastiprinātu rūpību, tādējādi samazinot peritonīta biežumu.

Pasaules zinātniskajā literatūrā peritonīta riska faktori tiek iedalīti modificējamos un nemodificējamos. Modificējamo riska faktoru grupā tiek iekļauta hipoalbuminēmija, D vitamīna nepietiekamība, hipokaliēmija, pievienošanas paņēmiena un tehniskas kļūdas, depresija, antibiotiku ilgstoša lietošana, medicīniskās procedūras, konstipācijas, baktēriju kolonizācija PD katetra izejas atverē un infekcija PD katetra izejas atverē, PD katetra tuneļinfekcija [5], saskarsme ar dzīvniekiem [14], liekais svars, smēķēšana, zems sociālekonomiskais statuss, pacienta nevēlēšanās veikt peritoneālo dialīzi un peritoneālā dialīze pēc hemodialīzes [5].

Par nemodificējamiem riska faktoriem tiek uzskatīta etniskā piederība, dzimums (sieviešu), vecums, hroniska plaušu slimība, koronārā sirds slimība, sirds mazspēja, kardiovaskulārās slimības, arteriālā hipertensija, antivielas pret C hepatītu, cukura diabēts, *lupus* nefrīts un glomerulonefrīts kā hroniskas nieru slimības iemesls un zudusi reziduālā nieru funkcija [5]. Par dažādiem faktoriem dati zinātniskajos pētījumos ir atšķirīgi vai maz pieejami, piemēram, ziņas par cukura diabētu, pacientu vecumu un dzimumu, tāpēc ir nepieciešami turpmāki pētījumi.

Retrospektīvā pētījuma mērķis bija analizēt, pēc autoru domām, nozīmīgākos un literatūrā biežāk minētos faktorus, kuru dati bija pieejami: 5. pakāpes hroniskas nieru slimības iemeslu, PD katetra infekciju anamnēzē, C reaktīvā olbaltuma un albumīna līmeni, uzsākot PD, nieru reziduālo funkciju, uzsākot PD, un blakusslimības, t. i., hronisku obstruktīvu plaušu slimību, koronāro sirds slimību, hronisku sirds mazspēju un cukura diabētu. Lai vērtētu citus faktorus, nepieciešams prospektīvs pētījums.

Darba mērķis

Noskaidrot faktorus, kas ietekmē peritonīta risku Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centra Peritoneālās dialīzes (PD) nodaļas pacientiem.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centra Peritoneālās dialīzes nodaļā no 2015. gada septembra līdz 2016. gada janvārim. Retrospektīvi pētījumā tika iekļauti Nefroloģijas centra Peritoneālās dialīzes nodaļas uzraudzībā esošie 5. pakāpes hroniskas nieru

slimības pacienti, kam veikta peritoneālā dialīze un konstatēts peritonīts no 2012. gada 1. janvāra līdz 2014. gada 31. decembrim. Tika veikta retrospektīva datu analīze, izmantojot Latvijas Nefroloģijas centra peritoneālās dialīzes pacientu reģistru un ambulatorās kartes.

Pacienti tika iedalīti divās grupās. Pētījuma grupā tika iekļauti pacienti ar 5. pakāpes hronisku nieru slimību, turklāt viņiem bija veikta peritoneālā dialīze un konstatēts peritonīts. Kontroles grupā tika iekļauti pacienti ar 5. pakāpes hronisku nieru slimību, arī viņiem bija veikta peritoneālā dialīze, bet pētījuma laikā nebija peritonīta.

Tika analizēti šādi rādītāji:

- 5. pakāpes hroniskas nieru slimības iemesls;
- peritoneālās dialīzes katetra infekcija anamnēzē;
- C reaktīvā olbaltuma līmenis, uzsākot peritoneālo dialīzi;
- albumīna līmenis, uzsākot peritoneālo dialīzi;
- nieru reziduālā funkcija, uzsākot peritoneālo dialīzi;
- blakusslimības, t. i., hroniska obstruktīva plaušu slimība, koronārā sirds slimība, hroniska sirds mazspēja un cukura diabēts.

Datu apstrāde tika veikta, izmantojot *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmu. Datu empīriskā sadalījuma pārbaudei tika izmantots Kolmogorova–Smirnova tests. Datu atšķirību analīzei tika izmantots hī kvadrāta (χ^2) tests, parametra paredzamās vērtības iegūšanai – *ROC* (angļu val. *reciever operator characteristic*) līkne ar *AUC* (angļu val. *area under the curve*). Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja p vērtība bija mazāka nekā 0,050.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 148 Latvijas Nefroloģijas centra Peritoneālās dialīzes nodaļas pacienti, kuriem peritoneālā dialīze tika veikta no 2012. gada 1. janvāra līdz 2014. gada 31. decembrim. No viņiem 71 (48 %) bija sieviete un 77 (52 %) – vīrieši. Peritonīts tika konstatēts 59 (39,9 %) pacientiem. Pacientu mediānais vecums pētījuma grupā bija 62,5 gadi (no 20 līdz 93 gadiem), bet kontroles grupā – 57,5 gadi (no 20 līdz 83 gadiem).

Pētījuma grupā 5. pakāpes hroniskas nieru slimības biežākie cēloņi bija hipertensīva nefropātija (28,8 %), hronisks glomerulonefrīts (15,3 %) un diabētiska nefropātija (15,3 %).

Kontroles grupā 5. pakāpes hroniskas nieru slimības biežākie cēloņi bija hronisks glomerulonefrīts (23,6 %), diabētiska nefropātija (20,2 %) un hipertensīva nefropātija. Salīdzinot ar kontroles grupu (13 pacienti, 14,6 %), hipertensīva nefropātija pētījuma grupā (17 pacienti, 28,8 %) bija sastopama par 15,9 % biežāk (p = 0,035, OR = 2,3; 95 % TI: 1,0–5,3), sk. 1. tab.

Tika izvērtēts, vai peritoneālās dialīzes katetra infekcija anamnēzē ietekmē peritonīta risku pacientiem ar 5. pakāpes hronisku nieru slimību un peritoneālo dialīzi. Peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres infekcija anamnēzē pētījuma grupā (46 pacienti, 78 %) bija sastopama par 25,2 % biežāk nekā kontroles grupā (47 pacienti, 52,8 %) (p = 0,002, OR = 3,1; 95 % TI: 1,5–6,6), sk. 2. tab.

1. tabula. Hroniskas nieru slimības cēloņi

Causes of chronic kidney disease

Cēlonis	Pētījuma grupā, % (n)	Kontroles grupā, % (n)
Hipertensīva nefropātija	28,8 (17)	14,6 (13)
Hronisks glomerulonefrīts	15,3 (9)	23,6 (21)
Diabētiska nefropātija	15,3 (9)	20,2 (18)
Hronisks intersticiāls nefrīts	13,6 (9)	11,2 (10)
Autosomāli dominanta nieru policistoze	6,8 (4)	10,1 (9)
Cits cēlonis	20,2 (11)	20,3 (18)

2. tabula. Peritoneālās dialīzes katetra infekcija anamnēzē
Previous peritoneal dialysis catheter infections

Infekcijas lokalizācija	Pētījuma grupā, % (n)	Kontroles grupā, % (n)	p vērtība
Katetra izejas atveres infekcija	78,0 (46)	52,8 (47)	0,002
Katetra tuneļinfekcija	10,2 (6)	3,4 (3)	0,090

Peritoneālās dialīzes katetra tuneļinfekcija pētījuma grupā (seši gadījumi jeb 10,2 %) bija sastopama par 6,8 % biežāk nekā kontroles grupā (trīs jeb 3,4 %), bet šis rādītājs nav statistiski ticams (p = 0,090, OR = 3,2; 95 % TI: 0,8–13,5).

Pētījumā tika izvērtēts vidējais C reaktīvā olbaltuma līmenis dialīzes uzsākšanas brīdī, kas pētījuma grupā (M = 7,9, SD = 8,9) bija lielāks par 2 mg/l, salīdzinot ar kontroles grupu (M = 5,9, SD = 7,2), (p = 0,024). Veicot *ROC* līknes analīzi, tika konstatēts, ka C reaktīvā olbaltuma robežvērtība starp pētījuma un kontroles grupu ir 8,5 mg/l (Sp = 80 %, Se = 36 %), un tas ir statistiski ticami (p = 0,024; 95 % TI: 0,5–0,7). Šīs robežvērtības precizitāte ir 61 %, Jūdena (*Youden*) indekss ir 15 %.

Analizējot vidējo albumīna līmeni dialīzes uzsākšanas laikā, tika konstatēts, ka pētījuma grupā (M = 31,7, SD = 6,8) tas ir statistiski ticami mazāks par 2,2 g/l, salīdzinot ar kontroles grupu (M = 33,9, SD = 5,7; p = 0,033; 95 % TI: 0,2–4,3). Tika noteikta robežvērtība 32,5 g/l (Sp = 67 %, Se = 54 %), un tā bija tuvu statistiskai ticamībai (p = 0,051; 95 % TI: 0,5–0,7). Robežvērtības precizitāte bija 60 %, Jūdena indekss – 20 %.

Pētījumā tika izvērtēta vidējā nieru reziduālā funkcija, uzsākot peritoneālo dialīzi, un tā pētījuma grupā (M = 8,0, SD = 4,3) bija par 1,9 ml/min mazāka nekā kontroles grupā (M = 9,9, SD = 4,3), (p = 0,009; 95 % TI: 0,5–0,7). Robežvērtība starp pētījuma un kontroles grupu tika noteikta 10,5 ml/min (Sp = 45 %, Se = 75 %), un tā ir statistiski ticama (p = 0,009; 95 % TI: 0,5–0,7). Tās precizitāte bija 63 %, Jūdena indekss – 20 %.

Pētījumā tika analizēts, vai pacientu blakusslimības (hroniska obstruktīva plaušu slimība, koronārā sirds slimība un hroniska sirds mazspēja) ietekmē peritonīta sastopamību. Pētījuma grupā (deviņi gadījumi, 15,3 %) hroniska obstruktīva plaušu slimība bija sastopama statistiski ticami par 9,7 % biežāk nekā kontroles grupā (pieciem jeb 5,6 %), (p = 0,050, OR = 3,0; 95 % TI: 1,0–9,5). Tika arī konstatēta statistiski ticama saistība ar koronāro sirds slimību, kas pētījuma grupā (26 gadījumi jeb 44,1 %) bija sastopama par 16 % biežāk nekā kontroles grupā (25, 28,1 %), (p = 0,045, OR = 2,0; 95 % TI: 1,0–4,0). Kā arī pētījuma grupā (31 gadījums, 52,5 %) statistiski ticami biežāk bija sastopama hroniska sirds mazspēja, salīdzinot ar kontroles grupu (31, 34,8 %), (p = 0,033, OR = 2,0; 95 % TI: 1,1–4,1).

Pētījumā netika atrasta statistiski ticama saistība ar cukura diabētu, kas pētījuma grupā (13 gadījumi, 22,0 %) bija sastopams par 2,7 % mazāk nekā kontroles grupā (22, 24,7 %), (p = 0,707, OR = 0,9; 95 % TI: 0,4–1,9), sk. 3. tab.

3. tabula. Blakusslimību sastopamība pētījuma populācijā
Incidence of comorbidities in study population

Blakusslimība	Pētījuma grupā, % (n)	Kontroles grupā, % (n)	p vērtība
Hroniska obstruktīva plaušu slimība	15,3 (9)	5,6 (5)	0,050
Koronārā sirds slimība	44,1 (26)	28,1 (25)	0,045
Hroniska sirds mazspēja	52,5 (31)	34,8 (31)	0,033
Cukura diabēts	22,0 (13)	24,7 (22)	0,707

Diskusija

Diezgan reti pētījumos tikuši vērtēti cēloņi, kas ir peritonīta riska faktors 5. pakāpes hronisku nieru slimību pacientiem. Taivānā 2001. gadā veiktajā pētījumā tika konstatēts, ka pacientiem ar sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrītu peritonīta biežums ir lielāks nekā pacientiem bez sistēmiskās sarkanās vilkēdes [3]. Zinātniskajā literatūrā nav datu, ka hipertensīva nefropātija palielinātu peritonīta risku, bet iespējams, ka tā ir jaucējfaktors. Izskaidrojums varētu būt šāds: ilgstoša arteriāla hipertensija paralēli nieru bojājumam rada arī hipertensīvu encefalopātiju, kuras dēļ pacients nespēj korekti ievērot peritoneālās dialīzes tehniku un higiēnas prasības.

Zinātniskajā literatūrā uzsvērts, ka PD katetra izejas atveres infekcija un PD katetra tuneļinfekcija ir būtiski peritonīta riska faktori [9]. Autoru veiktajā pētījumā netika pierādīts, ka PD katetra tuneļinfekcija palielina peritonīta risku. Pētījuma grupā tā bija sastopama biežāk nekā kontroles grupā, taču tas nebija statistiski ticami, kas, iespējams, saistīts ar pārāk nelielo pētījuma populāciju (pētījumā tika aplūkoti vien deviņi tuneļinfekcijas gadījumi).

Lai izvērtētu hroniska iekaisuma nozīmi peritoneālās dialīzes pacientiem, pētījumos tiek vērtēts C reaktīvā olbaltuma līmenis. Iekaisuma citokīniem ir noteicošā loma iekaisumā, kas saistīts ar malnutrīciju un aterosklerozi 5. pakāpes hroniskas nieru slimības pacientiem. Malnutrīcija var pasliktināt jau esošo iekaisumu un hronisku sirds mazspēju, tā var paātrināt aterosklerozes attīstību un palielināt uzņēmību pret infekcijām. Šī ciešā mijiedarbošanās starp minētajiem faktoriem tiek saukta par malnutrīcijas iekaisuma un aterosklerozes sindromu (MIA sindromu), un tai ir būtiska nozīme peritoneālās dialīzes pacientu mirstības līmenī [12]. 2004. gadā veiktajā pārskatā izklāstīts, ka sistēmisks iekaisums ir cieši saistīts ar biežākajām peritoneālās dialīzes komplikācijām: PD katetra izejas atveres infekciju, PD katetra tuneļinfekciju un peritonītu [13]. Arī autoru veiktajā pētījumā tika konstatēts, ka augstākam vidējam C reaktīvā olbaltuma līmenim ir saistība ar paaugstinātu peritonīta risku.

Samazināts albumīna līmenis arī tiek saistīts ar peritonīta biežumu. Amerikas Savienotajās Valstīs veiktajā pētījumā tika konstatēts, ka seruma albumīna kritums par katriem 10 gramiem litrā dialīzes sākšanas brīdī palielina peritonīta risku par 74 % [9], bet citā avotā norādīts, ka albumīna līmenim, kas zemāks par 3 g/dl, peritonīta risks pieaug apmēram divas reizes [5]. Arī autoru veiktajā pētījumā konstatēts, ka mazāks vidējais albumīna līmenis, uzsākot peritoneālo dialīzi, saistīts ar lielāku peritonīta sastopamību.

Nieru reziduālā funkcija kā peritonīta riska faktors tikusi pētīta diezgan reti. Korejā 2007. gadā veiktajā pētījumā konstatēts, ka vidējā reziduālā nieru funkcija peritonītu grupā ir mazāka nekā kontroles grupā (6,7 ± 2,6; 4,0 ± 2,3 ml/min/1,73 m^2, $p < 0,010$). Nieru reziduālajai funkcijai pieaugot par 1 ml/min/1,73 m^2, peritonīta risks samazinājās 0,8 reizes [16]. Autoru veiktajā pētījumā novērots, ka mazāka vidējā nieru reziduālā funkcija saistīta ar lielāku peritonīta sastopamību, un šāds secinājums atbilst pasaules pētījumu datiem.

Blakusslimības kā peritonīta riska faktors tikušas izvērtētas retāk nekā citi rādītāji. Austrālijā 2004. gadā veiktajā apjomīgā kohortas veida pētījumā ar 10 709 pacientiem tika konstatēts, ka hroniska obstruktīva plaušu slimība un koronārā sirds slimība ir asociēta ar lielāku peritonīta biežumu un īsāku laiku līdz pirmajai saslimšanas epizodei [7]. Arī autoru veiktajā pētījumā statistiski ticami tika pierādīts, ka hroniska obstruktīva plaušu slimība un koronārā sirds slimība ir saistīta ar peritonīta lielāku biežumu.

Pētījumā, kas balstīts uz *United States Renal Data System* 11 975 pacientu datiem, tika konstatēts, ka nozīmīgs riska faktors ir hroniska sirds mazspēja [10]. Arī autoru pētījuma dati norāda uz hroniskas sirds mazspējas saistību ar lielāku peritonīta biežumu pētījuma grupā, bet cukura diabēta nozīme peritonīta biežumā ir pretrunīga. Turcijā 2013. gadā veiktajā multicentru pētījumā tika konstatēts, ka pacientiem ar cukura diabētu peritonītu sastop biežāk [11], savukārt Kanādas 2009. gada pētījumā tika atrasts lielāks peritonīta biežums sievietēm ar cukura diabētu [8]. Turpretī Irānā 2012. gadā veiktajā pētījumā netika atrasta kāda saistība starp cukura diabētu un peritonītu [2], tāpēc būtu lietderīgi analizēt cukura diabēta metabolās kompensācijas saistību ar peritonītu, jo, iespējams, slikti kompensētam cukura diabētam ir saistība ar peritonīta biežumu.

Secinājumi

Autoru veiktajā pētījumā par faktoriem, kas ietekmē peritonīta risku peritoneālās dialīzes pacientiem, tika novērota statistiski ticama saistība starp peritonītu un šādiem faktoriem:

- hipertensīvu nefropātiju kā slimību, kas izraisījusi 5. pakāpes hronisku nieru slimību;
- peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres infekciju anamnēzē;
- augstāku vidējo C reaktīvā olbaltuma līmeni, uzsākot peritoneālo dialīzi (robežvērtība 8,5 mg/l);
- zemāku vidējo albumīna līmeni nekā kontroles grupā, uzsākot peritoneālo dialīzi;
- zemāku vidējo reziduālo nieru funkciju nekā kontroles grupā, uzsākot peritoneālo dialīzi (robežvērtība 10,5 ml/min);
- hronisku obstruktīvu plaušu slimību;
- koronāro sirds slimību;
- hronisku sirds mazspēju.

Netika novērota statistiski ticama saistība starp peritonītu un cukura diabētu, kā arī PD katetra tuneļinfekciju.

Risk Factors of Peritonitis in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Peritoneal Dialysis

Abstract

Peritoneal dialysis (PD) is the latest renal replacement therapy method. Peritonitis is the most severe complication of PD because it is the cause of patient mortality and is the main reason for patient hospitalisation and PD discontinuation.

The aim of the study is to determine the factors that influence the risk of peritonitis in PD patients at the Peritoneal Dialysis unit of the Nephrology Centre of the Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (PSCUH).

The study involved stage 5 chronic kidney disease (CKD) patients on peritoneal dialysis at the PD unit of the Nephrology Centre of the PSCUH who suffered from peritonitis within the time period between 1 January 2012 and 31 December 2014. Data analysis was conducted using the registry of PD patients at the Latvian Nephrology Centre and their medical records. The study group included PD patients, who suffered from peritonitis. The control group included PD patients for whom no episodes of peritonitis were observed.

148 patients were involved in the study. Peritonitis was found in 59 patients (39.9 %).

In the study group, hypertensive nephropathy was the most common cause of the stage 5 CKD, previous PD catheter-exit site infection was observed 25.2 % more often, PD catheter-tunnel infection – 6.8 % more often than in control group. In the study group, the average C-reactive protein (CRP) was 2.2 g/l lower, residual renal function (RRF) was 1.9 ml/min lower, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was observed 9.7 % more often, coronary heart disease – 16 % more often, chronic heart failure – 17.7 % more often, while diabetes mellitus was observed 2.7 % less often.

Statistically significant correlation was found between peritonitis and hypertensive nephropathy as the cause of the stage 5 CKD; previous PD catheter-exit site infection; higher CRP level, lower albumin level and lower RRF at the start of the PD; COPD; coronary heart disease and chronic heart failure.

Keywords: peritoneal dialysis, peritonitis, peritonitis risk factors.

Literatūra

1. Johnson, R. J., Feehally, J., Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
2. Fayyaz-Jahani, F., Ahmadnezhad, E. Risk factor of peritonitis in peritoneal dialysis patient. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012, 16(1), e218–e219. Iegūts no: doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.815 [sk. 13.01.2016.].
3. Huang, J. W., Hung, K. Y., Yen, C. J., Wu, K. D., Tsai, T. J. Systemic lupus erythematosus and peritoneal dialysis: outcomes and infectious complications. *Peritoneal Dialysis International*. 2001, 21(2), 143–147. Iegūts no: http://www.pdiconnect.com/content/21/2/143.full.pdf [sk. 15.01.2016.].
4. Kam-Tao Li, P., Chun Szeto, C., Piraino, B., Bernardini, J., Figueuredo, A. E, Gupta, A., Johnson, D. W., Kuijper, E. J., Wai Choong, L., Salzer, W., Schaefer F., Struijk Dirk G. International Society for Peritoneal Dialysis: peritoneal dialysis – related infections recommendations – 2010 update. *Peritoneal Dialysis International*. 2010, 30(4), 393–423. Iegūts no: doi.org/10.3747/pdi.2010.00049 [sk. 15.01.2016.].
5. Kerschbaum, J., König, P., Rudnicki, M. Risk factors associated with peritoneal-dialysis-related peritonitis. *International Journal of Nephrology*. 2012, Article ID 483250, 11. Iegūts no: doi.org/10.1155/2012/483250 [sk. 13.01.2016].
6. *Klīniskā medicīna*. A. Lejnieka redakcijā. Pirmā grāmata. Rīga: Medicīnas apgāds, 2010.
7. McDonald, S. P., Collins, J. F., Rumpsfeld, M., Johnson, D. W. Obesity is a risk factor for peritonitis in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *Peritoneal Dialysis International*. 2004, 24(4), 340–346. Iegūts no: http://www.pdiconnect.com/content/24/4/340.full.pdf+html [sk. 15.01.2016.].
8. Nessim, S. J., Bargman, J. M., Austin, P. C., Nisenbaum, R., Jassal, S. V. Predictors of peritonitis in patients on peritoneal dialysis: results of a large, prospective Canadian database. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009, 4(7), 1195–1200. Iegūts no: doi.org/10.2215/CJN.00910209 [sk. 16.01.2016.].
9. Nissenson, A. R., Fine, R. N. *Handbook of Dialysis Therapy*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008.
10. Oo T., N., Roberts, T. L., Collins, A. J. A comparison of peritonitis rates from the United States Renal Data System database: CAPD versus continuous cycling peritoneal dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005, 45(2), 372–380. Iegūts no: doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.10.008 [sk. 16.01.2016.].
11. Ozener, C., Arikan, H., Karayaylali, I., Utas, C., Bozfakioglu, S., Akpolat, T., Ataman, R., Ersoy, F., Camsari, T., Yavuz, M., Akcicek, F., Yilmaz, E. M. The impact of diabetes mellitus on peritoneal dialysis: the Turkey Multicenter Clinic Study. *Renal Failure*. 2014, 36(2), 149–153. Iegūts no: doi.org/10.3109/0886022X.2013.843275 [sk. 16.01.2016.].
12. Pecoits-Filho, R., Lindholm, B., Stenvinkel, P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002, 17(11), 28–31. Iegūts no: http://ndt.oxfordjournals.org/content/17/suppl_11/28.long [sk. 16.01.2016.].
13. Pecoits-Filho, R., Stenvinkel, P., Wang, A. Y., Heimbürger, O., Lindholm, B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grails? *Peritoneal Dialysis International*. 2004, 24(4), 327–339. Iegūts no: http://www.pdiconnect.com/content/24/4/327.long [sk. 16.01.2016.].
14. Piraino, B., Bernardini, J., Brown, E., Figueiredo, A., Johnson, D. W., Wai Choong, L., Price, V., Ramalakshmi, S., Chun Szeto, C. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis – related infections. *Peritoneal Dialysis International*. 2011, 31(6), 614–630. Iegūts no: doi.org/10.3747/pdi.2011.00057 [sk. 16.01.2016.].
15. Scott, G. J., Weiner, E. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.
16. Seung Hyeok, H., Sang Choel, L., Song Vogue, A., Jung Eun, L., Dong Ki, K., Tae Hee, L., Sung Jin, M., Beom Seok, K., Shin Wook, K., Kyu Hun, C., Ho Yung, L., Dae Suk, H. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007, 22(9), 2653–2658. Iegūts no: doi.org/10.1093/ndt/gfm242 [sk. 13.01.2016.].

Ārstu komunikācijas prasmju apguvei izmantoto metožu efektivitāte: pētījumu apskatu analīze

Ieva Salmane-Kuļikovska [1], ***Aivars Lejnieks*** [1, 2]

Ieva.Salmane-Kulikovska@rsu.lv
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Viens no svarīgākajiem elementiem, kas raksturo ārsta kompetenci un profesionalitāti, ir komunikācijas prasmes. Šī literatūras apskata mērķis ir identificēt efektīvas metodes, kas izmantojamas komunikācijas prasmju mācīšanā topošajiem un esošajiem ārstiem. Analīze veikta, izmantojot datu bāzēs *EBSCO*, *PubMed*, *The Cochrane Library* publicētos pētījumu apskatus, neparedzot ierobežojumus apskatu publicēšanas datumiem. Analīzei tika atlasīti 14 pētījumu apskati, kas veikti laikposmā no 1991. līdz 2016. gadam. Visi pētījumu apskati identificēja dažādas metodes, kas paredzētas komunikāciju prasmju apguvei. Lai gan precīzu efektīvāko metožu noteikšanas šķērslis ir skaidru mācību un to vērtēšanas kritēriju trūkums, iezīmējas, ka mācību procesa galvenajam fokusam jābūt uz praktiskajām nodarbībām – lomu spēlēm, diskusijām mazās grupās, ietverot atgriezeniskās saites sniegšanu, šīm pamata metodēm papildus pievienojot didaktisku mācību materiālu. Mācību ilgtermiņa un īstermiņa efektivitāte jāvērtē vairākos līmeņos. Mācību programmu elementiem jāsakņojas pierādījumos balstītā teorijā, pārliecinoties, vai izglītības mērķi un iesaistīto pušu vajadzības ir skaidri definētas, kādi resursi un cita veida atbalsts mācībām nepieciešami, kādi pasākumi tiks veikti mācību kvalitātes izvērtēšanai.

Atslēgvārdi: komunikācijas prasmes, ārsti, mācību metodes.

Ievads

Viens no svarīgākajiem elementiem, kas raksturo veselības aprūpes speciālista kompetenci un profesionalitāti, ir starppersonu komunikācijas prasmes. Dažkārt uz to norāda kā uz pašu svarīgāko ārsta prasmi (*Hulsman*, *Ros*, *Winnubst, and Bensing*, 1999). Pacienta līdzestība, uzticēšanās ārstam un ārstēšanas iznākums lielā mērā ir atkarīgi no tā, cik efektīva ir bijusi pacienta un ārsta komunikācija. Veiksmīgas komunikācijas loma aizvien pieaug, pacientam vairāk iesaistoties lēmumu par savu veselību pieņemšanā. Spēja prasmīgi komunicēt parasti nav iedzimta; to ne vienmēr garantē arī ilglaicīga klīniskā prakse. Tādēļ komunikāciju prasmju apgūšanai ir jābūt topošo un jau praktizējošo medicīnas speciālistu izglītības programmu neatņemamai sastāvdaļai. Rīgas Stradiņa universitātē topošo medicīnas speciālistu komunikācijas prasmju akadēmiskās mācības īsteno Medicīnas fakultātes Iekšķīgo slimību katedra, nodrošinot unikālu iespēju šīs prasmes praktizēt, komunicējot ar pacientiem. Medicīnas fakultātē komunikācijas prasmju mācības notiek pēc konkrēti izstrādātas programmas 2 kredītpunktu apjomā viena semestra garumā otrā studiju kursa laikā.

Ārstu komunikācijas prasmju uzlabošanas pasākumu galvenais mērķis ir paaugstināt ārsta komunikācijas kompetenci, uzlabot pacientu apmierinātību ar komunikāciju un ārstēšanas iznākumu, kā arī sekmēt pozitīvu pacienta un ārsta sadarbību. Svarīga prasme, kas jāapgūst mācību laikā, ir pašrefleksija – ārstam jāapgūst spēja vērtēt savu rīcību komunikācijā ar pacientiem (*Deveugele*, 2015).

Viens no samērā bieži izmantotajiem mācību metožu izvērtēšanas modeļiem ir t. s. Kērkpatrika (*Kirkpatrick*, 1996) modelis, kurā iekļauti četri pamatelementi – izglītojamā reakcija uz mācībām, iemācītais, uzvedības maiņa, kā arī rezultāti.

Šo modeli nereti izmanto autori, kas pēta veselības aprūpes darbinieku komunikācijas prasmju uzlabošanas metožu efektivitāti, pielāgojot to komunikācijas apguves kontekstam:

1) izglītojamā subjektīvais apmierinātības līmenis;
2) cik lielā mērā mācību rezultātā mainās izglītojamā zināšanu līmenis, prasmes, kompetences un attieksme;
3) cik lielā mērā mācību procesa rezultātā mainās izglītojamo uzvedība;
4) cik lielā mērā izglītojamo uzvedības maiņa ietekmē organizāciju, iestādi vai ārstēšanas rezultātu (*Gordon and Findley*, 2011).

Šis modelis izvēlēts kā pamats arī šajā pētījumu apskatu analīzē.

Darba mērķis

Ar starptautiski citējamās datubāzēs iekļauto pētījumu apskatu analīzes palīdzību noskaidrot efektīvas metodes, kas izmantojamas komunikācijas prasmju mācīšanā topošajiem un esošajiem ārstiem.

Materiāls un metodes

Starptautiski citējamās datu bāzēs iekļauto pētījumu apskatu analīze tika veikta 2016. gada janvārī. Tika caurlūkotas šādas datu bāzes: *EBSCO*, *PubMed* un *The Cochrane Library*, neparedzot ierobežojumus apskatu publicēšanas datumiem.

Iekļaušanas kritēriji:

1) akadēmiskā žurnālā vai datu bāzē iekļauts sistemātisks pārskats vai metaanalīze;
2) metodes izmantošana topošo vai esošo jebkuras specialitātes ārstu izglītošanai;
3) metode paredzēta ārstu komunikācijas prasmju uzlabošanai darbā ar pacientiem;
4) komunikācija ar pieaugušiem pacientiem, neatkarīgi no to veselības traucējumu grupas un pakāpes;
5) pētījumu apskats ir angļu valodā.

Tika izmantoti Būla meklēšanas operatori, un atbilstīgi kritērijiem informācijas meklēšanai izmantotie atslēgvārdi tika noteikti sadarbībā ar bibliotekāru*: "systematic review"*, *"meta-analysis"*, *"physician"*, *"patient"*, *"communication"*, *"relations"*, *"training"*, *"education"*, *"teaching"*.

Izslēgšanas kritēriji:

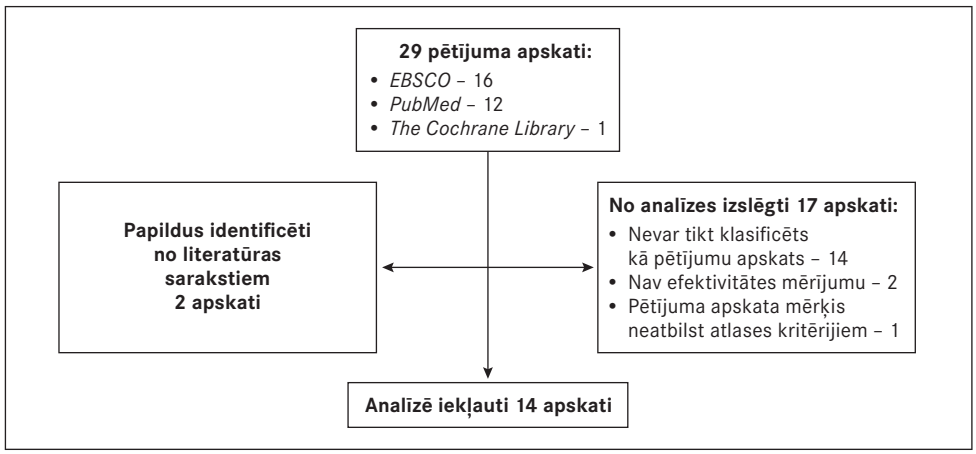
1) pētījuma apskati par pacientu un ārstu komunikācija, kas nenotiek klātienē;
2) pilnam apskata tekstam nav piekļuves, izmantojot RSU bibliotēkas abonētās datu bāzes.

No analīzes netika izslēgti pētījumu apskati, kuros raksturotās komunikācijas prasmju mācīšanas metodes izmantotas gan ārstu, gan citu veselības aprūpes speciālistu mācībām.

Sākotnēji tika identificēti 29 apskati. Iepazīstoties ar apskata pilno tekstu, no analīzes tika izslēgti 17 apskati. No apskatu literatūras sarakstiem papildus tika identificēti divi pētījumu apskati. Iekļaušanas kritērijiem atbilda 14 apskati. Pētījumu apskatu atlases procesa rezultāti ir atspoguļoti 1. attēlā, bet analīzē iekļauto pētījumu apskats – 1. tabulā.

Pētījumu apskatu rezultāti tika analizēti un atspoguļoti, izmantojot naratīvo formu. Šādu rezultātu atspoguļošanas metodi mēdz izvēlēties pētījumu apskatu autori gadījumos, kad metaanalīze nav iespējama izmantoto metožu daudzveidīguma dēļ (*Cheraghi-Sohi and Bower*, 2008; *Garzonis*, *Mann*, *Wyrzykowska, and Kanellakis*, 2015). Pētījumu apskatu rezultāti tika analizēti, salīdzinot izvēlēto mācību metožu (piemēram, lomu spēles, atgriezeniskā saite u. c.) ietekmi uz iznākumu, kura kritēriji pamatojas ievadā raksturotajā Kērpatrika modelī (*Kirkpatrick*, 1996).

1. attēls. Pētījumu apskatu atlases procesa rezultāti
Results of the research reviews' selection process



1. tabula. Analīzē iekļautie pētījumu apskati
Reviews included in the analysis

Nr. p. k.	Pirmais autors	Publicēšanas gads	Iekļauto pētījumu skaits	Metodes	Izglītojamie	Mācību ilgums	Līmenis	Secinājumi
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Walczak *A.*	2016	20	Didaktisks materiāls – teorija, pierādījumi un prasmju apraksts. Lielākajā daļā tika iekļauti lomu spēļu vingrinājumi	Praktizējoši ārsti – onkoloģijas speciālisti	No 3 stundām līdz 4 dienām	2.	Lomu spēles veicināja komunikācijas prasmju uzlabošanos. Nav korelācijas starp mācību ilgumu un efektivitāti
2.	*Cheraghi-Sohi S.*	2008	9	Īsa termiņa mācības (vienreizēji semināri ar ilgumu vidēji 2–3 stundas) – rakstveida materiāli, kā arī nespecificētas mutiskās metodes	Primārās aprūpes ārsti	No 2 stundām līdz 7 dienām	Nav norādīts	Īstermiņa mācības (ilgums – līdz vienai nedēļai) visdrīzāk neuzlabo ārstu komunikācijas prasmes
3.	*Liu X.*	2015	20	Didaktisks materiāls, kombinēts ar praktiskām nodarbībām (lomu spēles, situāciju simulācijas, simulēti pacienti (SP), simulēti ģimenes locekļi*, diskusijas grupās) un atgriezenisko saiti	Ārsti un topošie ārsti	No 4 nedēļām līdz gadam	1.–3.	Visefektīvākie instrumenti – lomu spēles un SP iesaiste
4.	*Gordon M.*	2011	10	Situāciju simulācijas, lomu spēles, diskusijas grupā (atgriezeniskā saite), lekcijas ar fokusu uz kļūdām un pacientu drošību, materiāli tiešsaistē (video, teksti, protokoli)	Ārsti, topošie ārsti, māsas	Nav norādīts	2.	Pētījumu metodoloģiskā kvalitāte vērtējama kā vāja; nav pierādījumu efektīvāko metožu noteikšanai
5.	*Garz K.*	2015	24	Mācības grupās, individuālās mācības, mācības izmantojot tiešsaistes resursus. Metodes: diskusijas, debates, lomu spēles, izmantojot brošūras, informatīvus materiālus, atgriezenisko saiti, video konferences, kā arī konsultācijas	Topošie, esošie ārsti, māsas	No 1 stundas līdz 4 dienām	Nav norādīts	Individuālām mācībām ir zemāka efektivitāte, salīdzinot ar mācībām grupās; īstermiņa mācībām nav ilgtermiņa efekta. Visefektīvākās ir mācības grupās klātienē, izmantojot pēc iespējas vairāk metožu – diskusijas, atgriezeniskā saite, lomu spēles

* Studenti, aktieri u. c., kuri ir apmācīti atbildēt, kā to darītu ģimenes locekļi.

1. tabulas turpinājums

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6.	*Hulsman R. L.*	1999	14	Norādījumi, situāciju modelēšana, lomu spēles ar kolēģiem un SP, atgriezeniskā saite, diskusijas	Praktizējoši ārsti (ģimenes ārsti, interni)	No 2 dienām līdz 6 mēnešiem	1., 3., 4.	Neliela ietekme uz komunikācijas prasmju uzlabošanos. Augstākai efektivitātei nepieciešama lielāka intensitāte un dažādu metožu apvienošana
7.	*Smith S.*	2007	24	Plašs dažādu metožu spektrs. Visbiežāk izmantotā metode – intervijas ar pacientu analīze un vērtēšana, izmantojot iepriekš definētus kritērijus.	Medicīnas studenti	Nav norādīts	Nav norādīts	Studentiem nepieciešama komunikācijas prasmju mācības studiju sākumposmā, kas jāpastiprina studiju beigu posmā. Visaugstākā efektivitāte ir ārsta un pacienta sarunas analīzei, sniedzot strukturētu atgriezenisko saiti, kā arī diskusijas nelielās grupās
8.	*Uitterhoeve R. J.*	2008	7	Mācības nelielās grupās (3–5 dalībnieki). Lomu spēles ar regulāru atgriezenisko saiti. Teorētiskais materiāls	Ārsti-onkologi, māsas	Vidēji 30,5 stundas	3., 4.	Nav pietiekamu datu, lai noteiktu efektivitāti. Pietrūkst iegūto prasmju pārneses uz reāliem darba apstākļiem stratēģiju
9.	*Merckaert I.*	2005	13	Interviju ar pacientiem un SP video ierakstu analīze, atgriezeniskā saite. Pierādījumos balstīts teorētisks materiāls, lomu spēles ar SP	Ārsti onkologi	No 3 dienām līdz 15 stundām	1.–4.	Efektīvas metodes ir vērstas uz izglītojamo praksē lietojamu prasmju uzlabošanu. Visefektīvākās ir mācības nelielās grupās (6 personas), un to ilgumam jābūt vismaz trīs dienas (garāks apmācību periods ir efektīvāks)
10.	*Butler L.*	2005	47	Lomu spēles, intervijas ar SP, problēmsituāciju analīze	Ārsti onkologi, māsas, ar pacientu aprūpi saistīts personāls	Dažādi	2.–3.	Visefektīvākās ir mācības klātienē, ko veic speciāli izglītots (sagatavots) personāls. Izmaksu samazināšanai būtu jāvērtē tehnoloģiskās alternatīvas – tiešsaiste un sociālie tīkli
11.	*Cegala D. J.*	2002	26	Metodisks materiāls, lomu spēles, videoierakstu analīze, video mācību materiāli, situāciju modelēšana, lekcijas	Ārsti	No 30 minūtēm līdz 8 nedēļām	1., 3.	Lielākoties vērojami uzlabojumi. Grūti spriest par konkrētu metožu efektivitāti, un tam iemesls ir mērķu un metožu kritēriju nesaskaņotība
12.	*Moore P. M.*	2015	15	Pamata prasmju teorētiska definēšana, lomu spēles (SP, kolēģi), atgriezeniskā saite, uz izglītojamo vērstas individuālas mācības vai mācības nelielās grupās. Speciāli sagatavoti instruktori	Ārsti onkologi, māsas	Nav norādīts	1.–3.	Optimālais mācību ilgums – neskaidrs, tomēr ir pierādījumi, ka efektīvākas ir mācības ilgāku laika periodu. mācībām jābūt empīriskām, vērstām uz izglītojamo, un tajā jāiesaista speciāli sagatavoti, pieredzējuši darbinieki (*facilitators*)
13.	*Anderson L. A.*	1991	40	Lekciju ieraksti, instrukcijas, didaktiska materiāla apgūšana klātienē. Atgriezeniskā saite, kam reizēm pievienotas instrukcijas (lekciju materiāls vai cita literatūra)	Ārsti	Nav norādīts	3.	Nav datu par efektivitāti
14.	*Lane C.*	2007	23	Lomu spēles, SP	Veselības aprūpes profesionāļi	Nav norādīts	1.–3.	Nav efektivitātes atšķirību starp lomu spēlēm un SP izmantošanu. Tā kā SP izmantošana ir dārgāka, tiek ieteikts izvērtēt lomu spēles kā efektīvu metodi

Rezultāti un diskusija

Pētījumu apskatu analīzē tika iekļauti 14 pētījumu apskati, kas veikti laikposmā no 1991. līdz 2016. gadam. Lielākajā daļā pētījumu izglītojamie bija topošie un / vai esošie ārsti, un visos apskatos kopā tika aplūkoti 293 pētījumi, vērtējot metodes un pieejas, ko izmanto ārstu, kā arī māsu un cita personāla, kas iesaistīts darbā ar pacientiem, komunikācijas prasmju uzlabošanai. Vairākos pētījumu apskatos (*Uitterhoeve, Bensing, Grol, Demulder, and Van Achterberg*, 2009; *Moore, Rivera Mercado, Artigues, and Lawrie*, 2015; *Walczak, Butow, Bu, and Clayton*, 2016) aplūkotas komunikācijas prasmju uzlabošanas metodes darbā ar pacientiem ar onkoloģiskām saslimšanām.

Pētījumu apskatos tika analizēta dažādu metožu izmantošana ilgtermiņā un īstermiņā – lomu spēles, didaktiski materiāli, situāciju simulācijas, simulēti pacienti (SP), diskusijas grupās), atgriezeniskā saite, diskusijas, debates, brošūras un citi rakstveida materiāli, video konferences, materiāli tiešsaistē, video ierakstu analīze u. c. Metožu apraksta detalizācijas pakāpe analizētājos pētījumu apskatos bija izteikti atšķirīga.

Lielākā daļa pētījumu apskatu autori norādīja, ka dažādām metodēm, kas vērstas uz veselības aprūpes speciālistu komunikācijas prasmju uzlabošanu, ir pozitīvs efekts – to rezultātā medicīnas speciālisti izrādīja salīdzinoši lielāku cieņu pret pacientiem, bija izprotošāki, un attiecības ar pacientiem uzlabojās. Piemēram, pētījumu apskats, kas analizēja komunikācijas prasmju mācīšanu esošajiem un topošajiem ārstiem Ķīnā, secināja, ka 90 % gadījumu komunikācijas prasmju apguve uzlaboja speciālistu komunikācijas prasmes; par efektīvām tika uzskatītas metodes, kas apvieno didaktisku materiālu, situāciju simulācijas un atgriezenisko saiti, norādot, ka visefektīvākās metodes ir lomu spēles un SP izmantošana (*Liu et al.*, 2015).

Vairākos pētījumu apskatos lomu spēļu izmantošana tiek raksturota kā visbiežāk lietotā un arī efektīvākā metode komunikācijas prasmju apgūšanai – tā salīdzinoši visbiežāk demonstrē nozīmīgākos uzlabojumus komunikācijas prasmēs (*Garzonis et al.*, 2015; *Walczak et al.*, 2016). Viens pētījumu apskats, kura mērķis bija salīdzināt divas metodes – lomu spēles un SP izmantošanu, secināja, ka abas šīs metodes sniedz labu efektivitāti, tomēr lomu spēļu zemākās izmaksas nosaka šīs metodes priekšrocību (*Lane and Rollnick*, 2007). Kā citas metodes ar pietiekami augstu efektivitāti tiek minētas diskusijas nelielās grupās (*Merckaert et al.*, 2005; *Smith et al.*, 2007; *Garzonis et al.*, 2015), kā arī situāciju simulācijas un lekcijas ar fokusu uz raksturīgākajām komunikācijas kļūdām un pacientu drošību (*Gordon and Findley*, 2011). Atsevišķi autori ir vērsuši uzmanību uz to, ka efektīva ir vairāku metožu savstarpēja apvienošana (teorija, lomu spēles, diskusijas, atgriezeniskās saites sniegšana u. c.) (*Hulsman et al.*, 1999; *Merckaert et al.*, 2005; *Walczak et al.*, 2016). Vienā no apskatiem tā autors Garzonis min, ka individuālām mācībām ir zemāka efektivitāte, salīdzinot ar mācībām grupās; īstermiņa mācībām nav ilgtermiņa efekta, bet visefektīvākās ir mācības grupās klātienē, izmantojot pēc iespējas vairāk metožu (diskusijas, atgriezeniskās saites sniegšanu, lomu spēles), salīdzinot ar mācībām tiešsaistē (*Garzonis et al.*, 2015). Tomēr tiek uzsvērts arī tas, ka izmaksu samazināšanas nolūkos jāstrādā pie tehnoloģisko alternatīvu (t. sk., mācībām tiešsaistē) pilnveides (*Butler et al.*, 2005). Iegūtie rezultāti ir līdzīgi tam, ko 2011. gadā, veicot pētījumu pārskatu analīzi, secināja Berkhofa un kolēģi, norādot, ka lomu spēlēm, diskusijām mazās grupās un atgriezeniskās saites sniegšanai jābūt galvenajām komunikācijas mācību metodēm, un kā papildu metodes mācībām var kalpot mutiskās prezentācijas, situāciju modelēšana un rakstveida materiāli, ko saņem izglītojamie (*Berkhof, van Rijssen, Schellart, Anema, and van der Beek*, 2011).

Analizējot problemātiskos aspektus, vairākos pētījumu apskatos secināts, ka nav pierādījumu efektīvākās mācību metodes noteikšanai. Piemēram, pētījumu apskatā, kurā iekļauti deviņi pētījumi, tā autors norāda, ka tikai vienā no apskatā iekļautajiem pētījumiem izstrādāti stingri starptautiski citējamā žurnālā publicēti kritēriji (*Cheraghi-Sohi and Bower*, 2008). Vairāki apskatu autori ir vienisprātis, ka nepieciešams detalizētāks un pamatotāks pētījumu dizains, kā arī kritēriji, kas atspoguļotu komunikācijas prasmju uzlabošanās ietekmi uz ārstēšanas rezultātiem, lai būtu iespējams nekļūdīgāk pārliecināties par konkrētu metožu efektivitāti (*Hulsman et al.*, 1999; *Merckaert et al.*, 2005; *Smith et al.*, 2007; *Uitterhoeve et al.*, 2009; *Walczak et al.*, 2016).

Pētījumu apskatā, kurā iekļauti 26 pētījumi, autori pat min to, ka mācību mērķi un instrumenti, kas paredzēti rezultātu vērtēšanai atbilstīgi izvirzītajiem mērķiem, bieži mēdz būt savstarpēji nesaderīgi (*Cegala and Lenzmeier Broz*, 2002), dažkārt šie kritēriji apskatos netiek detalizēti atspoguļoti (*Hulsman et al.*, 1999). Tāpat metožu efektivitātes vērtēšanai un izvēlētajām metodēm bieži pietrūkst teorētiskās bāzes (*Cheraghi-Sohi and Bower*, 2008; *Gordon and Findley*, 2011). Autori arī norāda uz vēl kādu raksturīgu problēmu – kritērijiem, saskaņā ar kuriem vērtēta komunikācijas prasmju uzlabošanās mācību rezultātā, atsevišķos apskatos līdz pat 83 % no iekļautajiem pētījumiem trūkst validitātes, tie mēdz būt subjektīvi un konkrētā pētījuma ietvaros veidoti (*Walczak et al.*, 2016; *Liu et al.*, 2015). Piemēram, pašnovērtējumam kā kritērijam, kas mēra efektivitāti (Kērkpatrika modeļa pirmais līmenis) ir tendence būt neobjektīvam (*Hulsman et al.*, 1999).

Vērtējot mācību metožu efektivitātes izvērtēšanu saskaņā ar Kērkpatrika modeli, redzams, ka komunikācijas prasmes salīdzinoši reti tiek vērtētas ceturtajā līmenī – pēc to ietekmes uz organizāciju, iestādi vai ārstēšanas rezultātu; uz to norāda gan paši pētījumu apskatu autori (*Merckaert et al.*, 2005; *Butler et al.*, 2005), gan arī speciālisti, kas ilglaicīgi piedalījušies komunikācijas prasmju mācīšanā topošajiem un esošajiem ārstiem (*Deveugele*, 2015). Iespējams, iemesli galvenokārt slēpjas tajā, ka efektivitāte ceturtajā līmenī ir vissarežģītāk izmērāma. Tāpat ir secināts, ka nereti prasmes uzlabojas tikai kādā no līmeņiem, bet ne visos – piemēram, 2011. gadā veiktā 10 pētījumu apskatā autori min, ka lielākajā daļā apskatā iekļauto pētījumu tika novērotas komunikācijas prasmju uzlabošanās Kērkpatrika modeļa otrajā līmenī, un tikai vienā gadījumā – trešajā līmenī (*Gordon and Findley*, 2011).

Vērtējot optimālo mācību ilgumu, pētījumu apskatu autoru viedokļi atšķiras. Atsevišķi autori ir secinājuši, ka nav iespējams noteikt saistību starp mācību ilgumu un efektivitāti (*Walczak et al.*, 2016); citi norāda, ka īstermiņa mācības (līdz vienai nedēļai) ir neefektīvas (*Cheraghi-Sohi and Bower*, 2008), bet citi uzsver, ka pat vienas līdz trīs dienu mācības ir efektīvas (*Merckaert et al.*, 2005). Lai pilnībā novērtētu mācību efektivitāti, jāvērtē gan tās īstermiņa, gan ilgtermiņa ietekme (*Liu et al.*, 2015). Piemēram, Kohreina (*The Cochrane Library*) pētījumu apskats norāda, ka par komunikācijas prasmju saglabāšanos ilgtermiņā ir neiespējami spriest (*Moore et al.*, 2015). Vienā no salīdzinoši senākajiem pētījumu apskatiem tika iekļauti 14 pētījumi, un tā autori secināja, ka šāds mācību periods (no divām dienām līdz sešiem mēnešiem) nesniedz pietiekami augstu efektivitāti un ka nepieciešama augstāka apmācību intensitāte, kā arī dažādu metožu apvienošana (*Hulsman et al.*, 1999). Divdesmit četru nejaušinātu kontrolētu pētījumu apskatā (metaanalīze), kurā vismaz pusē pētījumu tika iekļauti pietiekami augsti kvalitātes vērtēšanas kritēriji, pētījumu apskata autori secināja, ka topošajiem mediķiem nepieciešama komunikācijas prasmju apguve jau no studiju sākumposma, un tā jānostiprina arī studiju beigu posmā (*Smith et al.*, 2007). Tam piekrīt arī Ģentes Universitātes (Beļģija) profesore, kura komunikācijas prasmes māca vairāk nekā desmit gadus, norādot, ka visefektīvākās mācības ir tad, ja tās tiek īstenotas visu studiju laiku, jo šāda pieeja dod iespēju agrīni identificēt un koriģēt specifiskas komunikācijas kļūdas (*Deveugele et al.*, 2005).

Viens no apskata autoriem (*Uitterhoeve et al.*, 2009) skaidri definē kritērijus, kam jābūt komunikācijas prasmju mācību programmu pamatā:

1) programmu mērķu un satura cieša saistība ar iznākumu, kas ir svarīgs gan pacientiem, gan arī veselības aprūpes profesionāļiem;
2) metodes efektivitāte balstās uz vienu galveno kritēriju;
3) mācību metodēm jānodrošina prasmju pārnese ikdienas praksē, kā arī atbalsts un uzraudzība mācību programmas dalībniekiem.

Komunikācijas prasmju uzlabošanas programmu neatņemamai sastāvdaļai jābūt šādiem elementiem (*Butler et al.*, 2005):

1) iestādes vai organizācijas atbalsts programmu izstrādei;
2) nepārtraukta atgriezeniskā saite katrā praktiskā uzdevumā mācību procesa laikā;
3) mācības dažādos mācību perioda posmos;
4) mācību sistēmas un tās izvērtēšanas kritēriji ir balstīti skaidros pierādījumos, ietverot kvalitātes kontroli;
5) mācību rezultātu definēšana un atbalsts šo rezultātu sasniegšanai.

Arī salīdzinoši nesen publicētā raksta autore Devežela (*Deveugele*, 2015), kura pati ilgu laiku iesaistījusies mācību programmu izstrādē un vērtēšanā un 2016. gada sākumā piedalījās pieredzes apmaiņas programmā Rīgas Stradiņa universitātē, norāda, ka galvenais nosacījums komunikācijas mācīšanas programmu izstrādei ir visu programmas elementu (mācību, to satura, rezultātu izvērtēšana) pierādījumos balstīts teorētisks pamatojums.

Vēl svarīgi atzīmēt, ka mācību programmām jābūt vērstām uz pacientu – to centrā jābūt pacientam un viņa psiholoģiskajām vajadzībām (*Butler et al.*, 2005). Uz to vērš uzmanību arī vissenākais no šajā pētījumā iekļautajiem apskatiem (*Anderson and Sharpe*, 1991), kas jau pirms divdesmit pieciem gadiem norādīja, ka, lai īstenotu sekmīgu komunikācijas prasmju mācību programmu, vispirms jāsniedz atbildes uz šādiem kontroljautājumiem:

1. Vai ir izvērtētas komunikācijā iesaistīto pušu (pacientu un ārstu) reālās vajadzības?
2. Vai ir noteikts komunikācijas mācību mērķis (konkrēta sagaidāmā rīcības, paradumu maiņa)?
3. Vai izvēlētajām mācīšanas stratēģijām un sagaidāmajiem rezultātiem ir skaidrs teorētisks pamatojums?
4. Vai plānotās mācību metodes ir precīzi raksturotas un definētas?
5. Vai / kādi resursi nepieciešami plānotās mācību programmas īstenošanai?
6. Vai programmas īstenošanai būs iestādes / organizācijas personāla atbalsts?
7. Vai ir izstrādāts mācību programmas novērtēšanas plāns?
8. Vai novērtēšanas programmās izmantotās metodes (t. sk. izlase un statistikas metodes) ir skaidri un precīzi raksturotas?

Secinājumi

Pētījumu apskatu analīze liecina, ka komunikācijas prasmju mācības pārsvarā uzlabo izglītojamo spēju veiksmīgi komunicēt ar pacientiem.

Pētījuma neviendabīguma un skaidru mācībās izmantoto metožu izvērtēšanas kritēriju trūkuma dēļ ir grūti precīzi noteikt, kuras metodes ir visefektīvākās komunikācijas prasmju mācīšanā esošajiem un topošajiem ārstiem. Šīs pētījumu apskatu analīzes pamatā ir ievada sadaļā raksturotais Kērkpatrika modelis, taču arī šī modeļa pamatā nav skaidri definētu kritēriju, turklāt tie mēdz būt subjektīvi. Daļā pētījumu apskatu iekļauto metožu efektivitātes atbilstība Kērkpatrika modelim nebija skaidri nosakāma, un bija redzams, ka modeļa ceturtais līmenis (metodes efektivitāte vērtējama pēc tā, cik lielā mērā izglītojamo uzvedības maiņa ietekmē organizāciju, iestādi vai ārstēšanas rezultātu) tiek izmantots salīdzinoši reti. Tomēr, kā rāda pētījumu apskatu secinājumi, iezīmējas tendence, ka efektīvā komunikācijas prasmju apguvē galvenokārt jāpievēršas praktiskajām nodarbībām – lomu spēlēm, diskusijām mazās grupās, ietverot atgriezeniskās saites sniegšanu, šīm pamata metodēm papildus pievienojot didaktisku mācību materiālu.

Efektīvākā mācību ilguma noteikšanai nav pārliecinošu pierādījumu, taču iezīmējas viedoklis, ka tieši medicīnas studentu izglītošana ir efektīva, ja tā tiek veikta vai nu visa mācību perioda laikā, vai arī dažādos mācību perioda posmos, piemēram, viens mācību posms tiek īstenots studiju sākumā, un iegūtās zināšanas tiek atsvaidzinātas un nostiprinātas studiju beigu posmā.

Mācību ietekmei jāatspoguļojas vairākos līmeņos – izglītojamo apmierinātībā ar rezultātu, izmaiņās viņu prasmēs, zināšanās, kompetencēs un uzvedībā, kā arī ietekmē uz ārstēšanas rezultātu. Tādēļ mācību rezultāta izvērtēšanai veidotajiem kritērijiem jābalstās visos šajos līmeņos, vērtējot gan mācību procesa tūlītējo, gan ilgtermiņa efektivitāti. Lai gūtu visaptverošu priekšstatu par komunikācijas prasmju mācību efektivitāti, mācību programmu elementiem jāsakņojas pierādījumos balstītā teorijā, pārliecinoties, vai mācību mērķi un iesaistīto pušu vajadzības ir skaidri definētas, kādi resursi un cita veida atbalsts mācībām nepieciešami, kādi pasākumi tiks veikti mācību kvalitātes izvērtēšanai.

Efficiency of Methods for Teaching Communication Skills to Physicians: A Review of Systematic Reviews

Abstract

Communication skills are an important element that characterises physician competence and professionalism. This literature review aims to identify the most effective methods to be used in teaching of communication skills to physicians and medical students.

We searched the following databases: EBSCO, PubMed, The Cochrane Library, not restricted by date. For the analysis, 14 studies were selected carried out in the period from 1991 to 2016. All the selected studies identified a variety of methods for communication skills training.

Despite the lack of clear criteria, a conclusion can be drawn that, implementing communication skills training programmes, the main focus should be on practical elements – role plays, small group discussions, including feedback, adding some didactic training material. Long and short-term effectiveness of the training should be assessed at various levels. Training programme elements must be rooted in evidence-based theory, making sure that the training objectives and stakeholder needs are clearly defined, what resources and other support are necessary for training are provided measures will be taken to evaluate the quality of the training.

Keywords: communication skills, training, physicians.

Literatūra

1. Anderson, L. A. and Sharpe, P. A. Improving patient and provider communication: a synthesis and review of communication interventions. *Patient Education and Counseling*. 1991, 17(2), 99–134.
2. Berkhof, M., Rijssen, H. J., van, Schellart, A. J. M., Anema, J. R., and Beek, A. J., van der. Effective training strategies for teaching communication skills to physicians: an overview of systematic reviews. *Patient Education and Counseling*. 2011, 84(2), 152–162. Iegūts no: http://doi.org/10.1016/j.pec.2010.06.010
3. Butler, L., Degner, L., Baile, W., and Landry, M. Developing communication competency in the context of cancer: a critical interpretive analysis of provider training programs. *Psycho-Oncology*. 2005, 14(10), 861–872. Iegūts no: http://doi.org/10.1002/pon.948
4. Cegala, D. J. and Lenzmeier Broz, S. Physician communication skills training: a review of theoretical backgrounds, objectives and skills. *Medical Education*. 2002, 36(11), 1004–1016.
5. Cheraghi-Sohi, S. and Bower, P. Can the feedback of patient assessments, brief training, or their combination, improve the interpersonal skills of primary care physicians? A systematic review. *BMC Health Services Research*. 2008, 8(1), 179. Iegūts no: http://doi: .org/10.1186/1472-6963-8-179
6. Deveugele, M. Communication training: skills and beyond. *Patient Education and Counseling*. 2015, 98(10), 1287–1291. Iegūts no: http://doi.org/10.1016/j.pec.2015.08.011
7. Deveugele, M., Derese, A., Maesschalck, S. D., Willems, S., Driel, M. V., and Maeseneer, J. D. Teaching communication skills to medical students, a challenge in the curriculum? *Patient Education and Counseling*. 2005, 58(3), 265–270. Iegūts no: http://doi.org/10.1016/j.pec.2005.06.004
8. Garzonis, K., Mann, E., Wyrzykowska, A., and Kanellakis, P. Improving patient outcomes: effectively training healthcare staff in psychological practice skills: a mixed systematic literature review. *Europe's Journal of Psychology*. 2015, 11(3), 535–556. Iegūts no: http://doi.org/10.5964/ejop.v11i3.923
9. Gordon, M. and Findley, R. Educational interventions to improve handover in health care: a systematic review: educational interventions to improve handover in health care. *Medical Education*. 2011, 45(11), 1081–1089. Iegūts no: http://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2011.04049.x
10. Hulsman, R. L., Ros, W. J. G., Winnubst, J. A. M., and Bensing, J. M. Teaching clinically experienced physicians communication skills. A review of evaluation studies. *Medical Education*. 1999, 33(9), 655–668.
11. Kirkpatrick, D. Great ideas revisited. Techniques for evaluating training programs. Revisiting Kirkpatrick's four-level model. *Training & Development*. 1996, 54–59.

12. Lane, C. and Rollnick, S. The use of simulated patients and role-play in communication skills training: a review of the literature to August 2005. *Patient Education and Counseling*. 2007, 67(1–2), 13–20. Iegūts no: http://doi.org/10.1016/j.pec.2007.02.011
13. Liu, X., Rohrer, W., Luo, A., Fang, Z., He, T., and Xie, W. Doctor–patient communication skills training in mainland China: a systematic review of the literature. *Patient Education and Counseling*. 2015, 98(1), 3–14. Iegūts no: http://doi.org/10.1016/j.pec.2014.09.012
14. Merckaert, I., Libert, Y., and Razavi, D. Communication skills training in cancer care: where are we and where are we going? *Current Opinion in Oncology*. 2005, 17(4), 319–330.
15. Moore, P. M., Rivera Mercado, S., Artigues, M., and Lawrie, T. A. Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2015, 98.
16. Smith, S., Hanson, J. L., Tewksbury, L. R., Christy, C., Talib, N. J., Harris, M. A., and Wolf, F. M. Teaching patient communication skills to medical students: A review of randomized controlled trials. *Evaluation & the Health Professions*. 2007, 30(1), 3–21. Iegūts no: http://doi.org/10.1177/0163278706297333
17. Uitterhoeve, R. J., Bensing, J. M., Grol, R. P., Demulder, P. H. M., and Achterberg, T., van. The effect of communication skills training on patient outcomes in cancer care: a systematic review of the literature: effectiveness of communication training on patient outcomes. *European Journal of Cancer Care*. 2009, 19(4), 442–457. Iegūts no: http://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2009.01082.x
18. Walczak, A., Butow, P. N., Bu, S., and Clayton, J. M. A systematic review of evidence for end-of-life communication interventions: Who do they target, how are they structured and do they work? *Patient Education and Counseling*. 2016, 99(1), 3–16. Iegūts no: http://doi.org/10.1016/j.pec.2015.08.017

Antibakteriālās terapijas spektrs pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību: Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas pieredze

Helēna Dauvarte [1], ***Elīna Vašuka*** [1], ***Vita Skuja*** [1, 2],
Katrīna Pekarska [1], ***Aleksejs Derovs*** [2],
Angelika Krūmiņa [3, 4], ***Aivars Lejnieks*** [1, 5]

dauvarte.helena@gmail.com
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas nodaļa, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra, Latvija*
[4] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Latvijas Infektoloģijas centrs"*
[5] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Endokrinoloģijas nodaļa, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Antibakteriālā terapija iekaisīgu zarnu slimību (IZS) ārstēšanai ir pamatota viegli noritošas Krona slimības gadījumā vai čūlainā kolīta komplikāciju gadījumos. Taču nereti antibakteriālā terapija tiek lietota neatbilstīgi slimības smaguma pakāpei un gaitai. Empīriski antibakteriālā terapija čūlainā kolīta (ČK) un Krona slimības (KS) gadījumā tiek lietota biežāk, nekā tas būtu nepieciešams. Neadekvāta antibakteriālā terapija var būt iemesls mikroorganismu rezistencei, kas var pasliktināt slimības gaitu, tādējādi apgrūtinot pacienta ārstēšanu.

Darba mērķis. Pētījuma mērķis – aplūkot lietoto antibakteriālo terapiju pacientiem ar ČK un KS Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) un izvērtēt tās atbilstību terapijas rekomendācijām.

Materiāls un metodes. Tika apkopoti un analizēti 700 IZS hospitalizācijas gadījumi laikposmā no 2010. līdz 2015. gadam. Pētījumā analizēta antibakteriālās terapijas atbilstība *ECCO* (*European Crohn's and Colitis Organisation*) IZS ārstēšanas vadlīnijām. Iegūtie dati tika apstrādāti, izmantojot statistikas programmu *IBM SPSS Statistics*.

Rezultāti. Antibakteriālā terapija tika lietota gandrīz pusei pacientu. Visbiežāk lietotās antibiotikas bija metronidazols, ciprofloksacīns un ceftriaksons.

Secinājumi. Pētījuma autori secina, ka metronidazols ir visbiežāk lietotais antibakteriālais līdzeklis IZS pacientiem. Ceftriaksons ir otrs biežāk izmantotais antibakteriālais līdzeklis, taču tā lietošana neatbilst *ECCO* vadlīnijām. Gandrīz pusei no plānveidā stacionētajiem pacientiem lietota antibakteriālā terapija, kas nav izskaidrojama ar ārstēšanas un profilakses indikācijām.

Atslēgvārdi: iekaisīgās zarnu slimības, antibakteriālā terapija, Krona slimība, čūlainais kolīts.

Ievads

Biežāk sastopamās iekaisīgo zarnu slimību (IZS) formas ir čūlainais kolīts (ČK) un Krona slimība (KS) (*Dignass et al.*, 2010), retāk sastopamas arī tādas formas kā mikroskopiskais kolīts (kolagēnais kolīts un limfocītiskais kolīts) (*Dignass et al.*, 2012). Pētījumā tika aplūkoti dati par biežāk sastopamajām IZS formām, respektīvi, ČK un KS. Biežāk IZS sastopamas Ziemeļamerikā, Ziemeļeiropā un Rietumeiropā, bet retāk Āzijā, Āfrikā un Dienvidamerikā. Eiropā 15–64 gadu vecuma grupā uz 100 000 iedzīvotāju ir aptuveni 10,4 ČK un 5,6 KS slimnieku (*British Thoracic Society*, 2009).

Krona slimība var skart jebkuru gastrointestinālā trakta daļu, sākot no mutes līdz taisnajai zarnai, bet visbiežāk tā skar tieši *ileum* terminālo daļu un resnās zarnas proksimālo daļu. Slimībai ir raksturīgs transmurāls bojājums. Proti, tā var skart zarnas sieniņu visā tās platumā no mukozas līdz serozajam slānim. Klīniski pacientiem bieži vērojama diareja (kaut gan mēdz arī būt aizcietējumi), vēdera sāpes un svara zudums. Iespējami paasinājumi, kuru laikā novēro spēcīgas vēdera sāpes un asiņainu diareju. Biežākās slimības komplikācijas ir striktūras un fistulas, rezultātā nereti ir nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Slimība nedaudz biežāk sastopama sievietēm un pacientiem vecuma grupā no 10 līdz 30 gadiem. Terapijas plāns ir atkarīgs no slimības smaguma pakāpes. Antibakteriālā terapija (metronidazols un ciprofloksacīns) tiek rekomendēta vidēji smagas līdz smagas slimības gadījumos (*Crohn's & Colitis Foundation of America*, 2011).

Čūlainais kolīts ir slimība, kas skar resnās zarnas gļotādu. Etioloģija, tāpat kā KS gadījumā, nav zināma. Slimība izpaužas ar hronisku diareju ar vai bez asins piejaukuma, diskomfortu un sāpēm vēdera rajonā. Iespējami paasinājumi, kuru laikā raksturīga smaga diareja (> 10 reizes dienā) un vēdera sāpes. Slimība var komplicēties ar zarnu perforāciju un asiņošanu, resnās zarnas toksisku dilatāciju un venozo trombozi (*Present*, 2003). Gluži kā KS gadījumā, terapijas plāns ir atkarīgs no slimības smaguma pakāpes. Antibakteriālā terapija ir indicēta tikai tādos gadījumos, ja ir aizdomas par infekciozām komplikācijām vai ja pacientam tiek nozīmēta tūlītēja operatīva iejaukšanās (*Burisch et al.*, 2013).

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija analizēt un izvērtēt lietoto antibakteriālo terapiju pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību un salīdzināt to ar jaunākajām *ECCO* IZS terapijas vadlīnijām, lai varētu izdarīt secinājumus par tās lietošanas atbilstību.

Materiāls un metodes

Pētījuma dizains – retrospektīvs pētījums.

Pētījumā tika analizēta medicīniskā arhīva klīniskā dokumentācija pacientiem, kuri stacionēti SIA "RAKUS" stacionārā "Gaiļezers" ar diagnozi K50 un K51 (SSK-10) no 2010. gada 1. janvāra līdz 2015. gada 30. novembrim. Pacientu atlase notika ar datorprogrammas "Ārstu birojs" palīdzību.

Iekļaušanas kritēriji:
- dzimums – sievietes un vīrieši;
- pacienti virs 18 gadiem.

Izslēgšanas kritēriji:
- pediatriski pacienti;
- pacienti ar aizdomām par IZS;
- grūtnieces.

No medicīniskās dokumentācijas tika analizēts: pacientu vecums, dzimums, stacionēšanas ilgums, IZS forma – ČK vai KS, slimības fāze, IZS ilgums kā arī blakus diagnozes, kas varētu būt saistītas ar antibakteriālās terapijas lietošanu ārstnieciskiem vai profilaktiskiem mērķiem. Tika aplūkotas arī veiktās operācijas stacionēšanas laikā un analizēta lietotā antibakteriālā terapija un šo medikamentu kombinācijas.

Tika izveidots oriģināls pētījuma protokols un datubāze. Dati apkopoti un statistiski apstrādāti, izmantojot *IBM SPSS Statistics* datorprogrammu.

Rezultāti

Tika aplūkoti 700 hospitalizācijas gadījumi jeb 389 (55,6 %) sievietes un 311 (44,4 %) vīrieši (pacientu vidējais vecums – 47 ± 19,7 gadi); 416 (59,4 %) pacientiem bija čūlainais kolīts un 199 (28,4 %) pacientiem – Krona slimība, pārējiem pacientiem bija aizdomas par IZS, kas netika tālāk analizēti. Neatliekamā kārtā ar slimības paasinājumu tika hospitalizēti 437 (62,4 %) pacienti, diagnozes precizēšanai – 31 (4,4 %) pacients. Iekaisīga zarnu slimība kā blakusdiagnoze bija 232 (33,2 %) pacientiem, respektīvi, šie pacienti tikuši stacionēti blakusslimību dēļ. Vidējais stacionārā pavadītais laiks – 9,1 diena (SD = 7,38). Vidējais IZS ilgums – 6,9 gadi. Hospitalizācijas laikā 52 (7,4 %) pacientiem saistībā ar IZS ir veiktas operācijas (abscesu drenāža, fistulu operēšana, anastomožu izveidošana, stomu izveidošana vai slēgšana).

Pētījuma rezultāti rāda, ka gan sievietes, gan vīrieši biežāk hospitalizēti čūlainā kolīta dēļ (sk. 1. tab.).

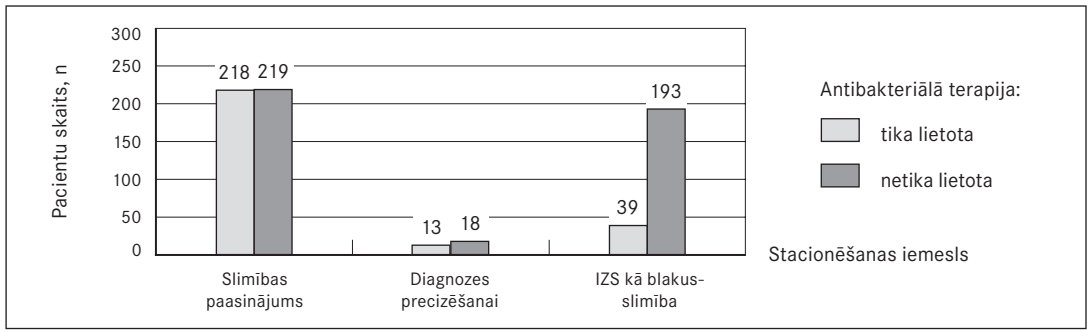
Antibakteriālā terapija lietota 325 (46,4 %) gadījumos: 218 (49,8 %) pacientiem, kas steidzami stacionēti IZS paasinājumu dēļ, 13 (41,9 %) pacientiem, kas stacionēti diagnozes precizēšanai, un 39 (16,8 %) pacientiem, kuriem IZS bijusi blakusdiagnoze (sk. 1. att.).

Ciprofloksacīns izmantots 104 (14,9 %) gadījumos, metronidazols – 262 (37,4 %) un ceftriaksons – 148 (21,1 %) gadījumos, citas antibiotikas lietotas 42 (6,0 %) gadījumos (sk. 2. att.). Terapijā izmantotas arī šādas antibakteriālo līdzekļu kombinācijas: ciprofloksacīns un metronidazols – 73 (10,4 %) gadījumos, ceftriaksons un metronidazols – 90 (10,4 %) un ciprofloksacīns, metronidazols un ceftriaksons – 12 (1,7 %) gadījumos.

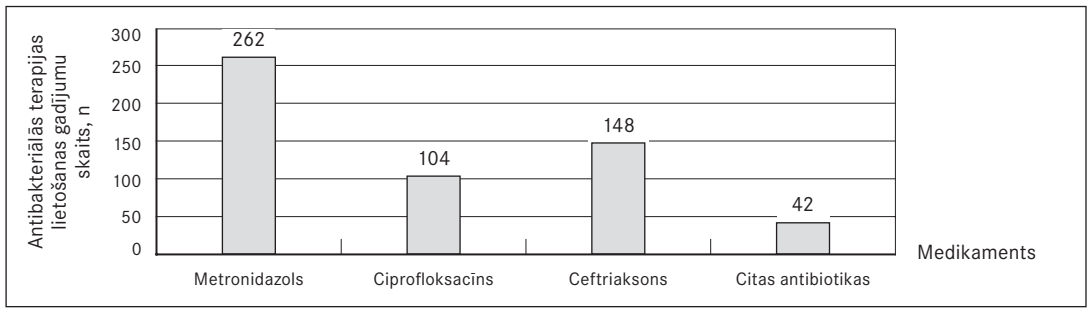
1. tabula. Čūlainā kolīta un Krona slimības slimnieku skaits atkarībā no dzimuma
Ulcerative colitis and Crohn's disease distribution among genders

Dzimums	Čūlainais kolīts	Krona slimība
Sievietes, n (%)	221 (59,8)	116 (29,8)
Vīrieši, n (%)	195 (62,7)	83 (26,7)

1. attēls. Antibakteriālās terapijas lietojums atkarībā no stacionēšanas iemesla
Used antibacterial therapy depending on the hospitalization reason

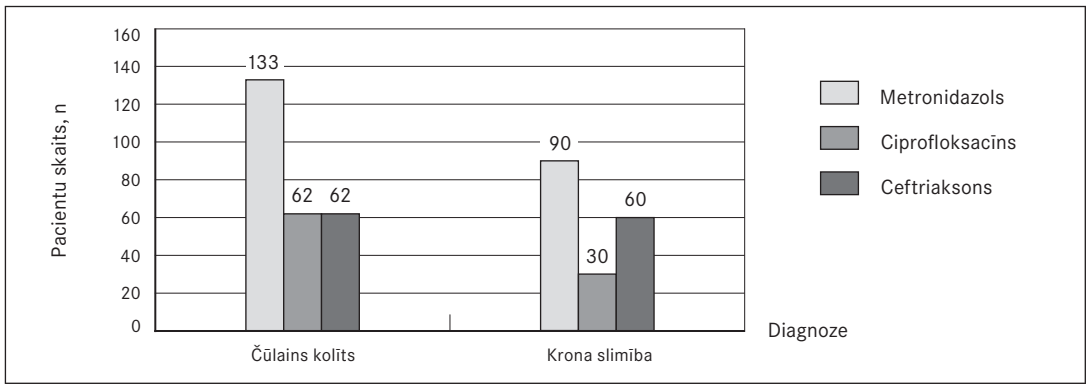


2. attēls. Lietotā antibakteriālā terapija
Used antibacterial therapy



Čūlainā kolīta ārstēšanai visbiežāk ticis izmantots metronidazols – 133 (19,0 %) gadījumos. Ciprofloksacīns un ceftriaksons izmantots vienādi bieži – abi 62 (8,9 %) gadījumos. Krona slimības ārstēšanai arī visbiežāk izmantots metronidazols – 90 (12,9 %) gadījumos, ciprofloksacīns – 30 (4,3 %) un ceftriaksons – 60 (8,6 %) gadījumos (sk. 3. att.).

3. attēls. Antibakteriālās terapijas lietojums atkarībā no diagnozes
Antibacterial therapy depending on the diagnosis



Diskusija

Literatūras dati liecina, ka Eiropā ir 1,6 miljoni Krona slimības pacientu un 2,1 miljons cilvēku ar čūlaino kolītu (*Kaser*, 2010). Pasaules Gastroenteroloģijas organizācija (*World Gastroenterology Organisation*) un *Khan et al.*, 2011 iesaka lietot antibakteriālo terapiju KS pacientiem komplikāciju gadījumos, piemēram, fistulu, abscesu, baktēriju proliferācijas sindroma un zarnu striktūru gadījumā. Pētījumā (*Khan et al.*, 2011) tika statistiski ticami apstiprināts, ka KS un ČK paasinājuma laikā lietotā antibakteriālā terapija, ievērojami uzlabo pacientu stāvokli salīdzinot ar *placebo,* (*Sutherland et al.*, 1991). Tāpat ir iegūti statistiski ticami dati, ka KS komplikāciju (fistulu) gadījumā, lietojot ciprofloksacīnu vai metronidazolu, palielinās varbūtība, ka fistula slēgsies (*Lederman et al.*, 2004). Ņemot vērā iepriekš minēto informāciju, var secināt, ka ir svarīgi noskaidrot IZS klīnisko aktivitāti un novērtēt komplikāciju esamību pacientam, kas iestājies stacionārā, un tad izlemt par antibakteriālās terapijas lietošanas lietderību. No mūsu pētījuma izriet, ka tikai 349 pacientiem no 700 tika noteikta slimības fāze. Iespējams, ārsti nav informēti par IZS formas noteikšanas nepieciešamību.

Mūsu pētījumā ceftriaksons ir otrs biežākais antibakteriālais preparāts, kas tika lietots IZS pacientiem. Tas ir pretrunā ar *ECCO* vadlīnijām, respektīvi, *ECCO* IZS terapijas vadlīnijas neiesaka šī antibakteriālā preparāta lietošanu IZS pacientiem. Pētījumu par ceftriaksona ārstēšanas efektu IZS pacientiem nav. Ir viens gadījuma apraksts (*Mattis et al.*, *2*004) pediatrijā, kurā prezentēta ceftriaksona ierosināta autoimūna hemolītiska anēmija deviņus gadus vecam KS pacientam. Ceftriaksona lietošana IZS pacientiem būtu attaisnojama blakusslimību dēļ, piemēram, smagas pneimonijas ārstēšanai, *Salmonella spp.* ierosināta enterokolīta vai sistēmiskas saslimšanas gadījumā, *Nocardia spp.* ierosinātas ādas infekcijas vai sistēmiskas saslimšanas gadījumā (*Rutgeerts et al.*, 1995; *Mattis et al.*, 2004; *Longmore et al.*, 2014). Lai pareizi interpretētu, kāpēc mūsu pētījumā 148 IZS pacientiem – 60 KS un 62 ČK pacientiem – lietoja ceftriaksona terapiju, būtu svarīgi noskaidrot, vai šiem pacientiem, iestājoties stacionārā, ir bijusi kāda blakusdiagnoze, kuru ārstējošais ārsts uzskatījis par pietiekami nozīmīgu, lai, neskatoties uz IZS, uzsāktu ceftriaksona terapiju. Ņemot vērā, ka stacionāra medicīniskā dokumentācija bija aizpildīta nepilnīgi, radās grūtības noteikt ceftriaksona lietošanas nepieciešamību.

Metronidazola lietošana IZS pacientiem ir ieteicama gan pēc *ECCO* vadlīnijām, gan arī vairākos pētījumos ir apstiprināts tā pozitīvais ārstēšanas efekts – IZS pacientiem ar *C. difficile* ierosinātu infekciju (*Mattis et al.*, 2004), Krona slimības pacientiem pēc tievās zarnu rezekcijas (*Siegmund and Zeitz*, 2004;

Rahier et al., 2009). Metronidazolu var lietot arī ČK pacientiem pēc *IPAA* (*ileal pouch–anal anastomosis*) un anastomozes iekaisuma gadījumā (*Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*). Mūsu pētījumā metronidazolu izmantoja 262 gadījumos – 133 čūlaina kolīta un 90 Krona slimības gadījumos, kas ir visbiežāk lietotais medikaments.

Metronidazola kombināciju kopā ar ciprofloksacīnu atbalsta *ECCO* vadlīnijas, īpaši KS pacientiem ar perianālām fistulām. Vairākos pētījumos, Krona slimības aktīvajā periodā lietojot šādu medikamentu kombināciju, tika novērota statistiski pozitīva ārstēšanas tendence, it īpaši gadījumos, kad patoloģiskais process skāra resno zarnu (*Greenbloom et al.*, 1995; *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2015). Čūlainā kolīta gadījumā *ECCO* vadlīnijās nav minēts metronidazola un ciprofloksacīna kombinācijas priekšrocības, tāpēc nākas secināt, ka tam nav nozīmīgas ārstēšanas priekšrocības, salīdzinot ar metronidazolu monoterapijā.

Ņemot vērā medicīniskās dokumentācijas aizpildīšanas nepilnības, nav izskaidrojams fakts, kāpēc 12 gadījumos tika lietoti visi trīs antibakteriālie līdzekļi – ceftriaksons, metronidazols un ciprofloksacīns. Ne *ECCO* vadlīnijās, ne arī citos literatūras avotos netika atrasta informācija par šādas medikamentu kombinācijas lietošanu. Būtu svarīgi precizēt, vai šie medikamenti tika doti vienlaikus vai nomainot iepriekš parakstīto terapiju.

Secinājumi

1. Metronidazols ir visbiežāk lietotais antibakteriālais līdzeklis Krona slimības un čūlainā kolīta gadījumā, kas atbilst *ECCO* iekaisīgo zarnu slimību terapijas vadlīnijām.
2. Ceftriaksons ir otrs biežāk izmantotais antibakteriālais līdzeklis, taču tā lietošana neatbilst *ECCO* iekaisīgo zarnu slimību terapijas vadlīnijām, kā arī šī medikamenta lietošana pacientiem netika atbilstīgi pamatota medicīniskajā dokumentācijā.
3. Gandrīz pusei no diagnozes precizēšanai stacionētajiem pacientiem lietota antibakteriālā terapija, kas nav izskaidrojama ar ārstēšanas un profilakses indikācijām un līdz ar to norāda uz zināmām metodoloģiskām problēmām.

Antibacterial Therapy Spectrum in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Rīga East Clinical University Hospital 5-year Experience

Abstract

Antibacterial therapy in inflammatory bowel diseases (IBD) is recommended in mild to moderate Crohn's disease (CD) or in complications of ulcerative colitis (UC).

Inflammatory bowel diseases are treated according to guidelines but quite often antibacterial therapy is used without indications. Empirical antibacterial therapy for UC and CD is used more often than it should be. Inadequate antibacterial therapy may lead to microorganism resistance that could potentially worsen patients' health and overall treatment.

The aim of the research was to review the antibacterial treatment plan in patients with UC and CD at Rīga East Clinical University Hospital and evaluate its conformity with IBD treatment guidelines.

We reviewed 700 UC and CD hospitalisation cases in the period between 2010 and 2015. We analysed the antibacterial therapy trends and compared them to the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) IBD treatment guidelines. The collected data was analysed using statistics programme IBM SPSS Statistics.

Antibacterial therapy was used for almost half of the patients. Most commonly used antibiotics were metronidazole, ciprofloxacin and ceftriaxone.

Authors conclude that metronidazole is the most used antibacterial drug in patients with IBD. Ceftriaxone is the second most used antibacterial drug but the usage of it does not correspond with the ECCO guidelines. Almost half of the patients hospitalised by plan were treated with antibacterial therapy plan that cannot be explained by indicated treatment plan.

Keywords: inflammatory bowel disease, antibacterial therapy, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Literatūra

1. Arias-Loste, M. T., et al. Epidemiology of intrafamilial inflammatory bowel disease throughout Europe. *Ann Gastroenterol*. 2012, 25(3), 1–5.
2. *British Thoracic Society*. Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline, 2009.
3. Burisch, J., et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013, 7(4), 322–337.
4. Crohn's and colitis foundation of America: Antibiotics. Iegūts no: http://www.ccfa.org/resources/antibiotics.html?referrer= [sk. 4.07.2016.].
5. Dignass, A., et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010, 4(1), 28–62.
6. Dignass, A., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012, 6(10), 991–1030.
7. Greenbloom, S., L., et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 1998, 12(1), 53–56.
8. Kaser, A., Sebastian Zeissig, S., and Blumberg, R. S. Inflammatory bowel disease. *Annual Review of Immunology*. 2010, 28, 573–621.
9. Khan, K. J., et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011, 106, 661–673.
10. Lederman, E. R., et al. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspect. *Medicine*. 2004, 83(5), 300–313.
11. Longmore, M., et al. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. Vol. 9. Oxford University Press, 2014, 272–273.
12. Mattis, L., et al. Life-threatening ceftriaxone-induced immune haemolytic anemia in a child with Crohn's disease. *Clinical Pediatrics*. 2004, 43, 175–178.
13. Present, D. H. Crohn's fistula: current concepts in management. *Gastroenterology*. 2003, 124(6), 1629–1635.
14. Rahier, J. F., et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009, 3(2), 47–91.
15. Rutgeerts, P., et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileocecal resection. *Gastroenterology*. 1995, 8(6), 1617–1621.
16. Siegmund, B. and Zeitz, M. Therapeutic approaches in inflammatory bowel disease based on the immunopathogenesis. *Annales Academiae Medicae Bialostocensis*. 2004, vol. 49.
17. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. M. Feldman, L. Friedman, L. Brandt, eds. Elsevier, 2016.
18. Sutherland, L., et al. Double blind placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease, *Gut*. 1991, 32, 1071–1075.
19. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. Inflammatory Bowel Disease. Update 2015.

Tritikāles pārslu ietekme uz glikēmiju

Guna Havensone [1], ***Līga Balode*** [1],
Laila Meija [1, 2], ***Aivars Lejnieks*** [3, 4]

guna.havensone@gmail.com
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Sporta un uztura katedra, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[4] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Kardiovaskulārās slimības (KVS) ir galvenais nāves iemesls gan Latvijā, gan arī pārējā pasaulē. Epidemioloģiskie metaanalīzes pētījumi rāda, ka lielāks šķiedrvielu daudzums uzturā mazina gan kopējo mirstību, gan arī mirstību no KVS. Turklāt tieši pilngraudu produktu lietošana un graudaugu šķiedrvielu daudzums uzturā vistiešākā veidā samazina mirstību. Pēdējos desmit gados tradicionālo graudaugu klāstu – kviešus, rudzus, auzas un miežus – papildina inovatīvi pilngraudi – tritikāle un kailgraudi. Tritikāle (*X Triticosecale Whittmack*) ir iegūta, krustojot kviešus (*Triticum*) un rudzus (*Secale*). Šo graudu ietekme uz glikēmiju ir pētīta maz.

Darba mērķis. Izanalizēt tritikāles pārslu ietekmi uz pēcmaltītes glikēmiju un noteikt tritikāles pārslu glikēmisko indeksu (GI).

Materiāls un metodes. Pētījumam atlasīja no 18 līdz 30 gadus vecus veselus jauniešus, lai noteiktu tritikāles pārslu GI saskaņā ar Brounsa metodoloģiju (*Brouns*, 2005). Dalībnieki laboratorijā ieradās no rīta un tukšā dūšā saņēma standarta glikozes šķīduma vai tritikāles pārslu maltītes. Uzreiz pēc standarta maltītes (glikozes šķīduma) vai tritikāles pārslu parauga (kas saturēja 50,0 gramu asimilējamo ogļhidrātu) pirmā kumosa sākās laika atskaite, un sešas reizes (resp., 15., 30., 45., 60., 90. un 120. minūtē) tika paņemti kapilāro asiņu paraugi, lai noteiktu glikozes koncentrāciju. No sērijveida pētījumā iegūtajiem analīžu datiem, izmantojot inkrementālās *AUC* (*area under curve*) vērtības, aprēķināja tritikāles pārslu GI. Dalībnieku raksturojums (vidējā vērtība ± standartnovirze): vidējais vecums – 22 ± 3 gadi, ķermeņa masas indekss (ĶMI) – 22,3 ± 2 kg/m^2.

Rezultāti. Tritikāles pārslu radītā glikozes koncentrācija asinīs – 6,52–8,29 mmol/l. Aprēķinātais tritikāles pārslu GI – 66 ± 18 %.

Secinājumi. Tritikāles pārslu glikēmiskais indekss ir vidējs. Tās ir piemērotas brokastu pārslu maisījumiem, tomēr iegūtie dati neliecina, ka to ietekme uz glikēmiju būtu labvēlīgāka nekā rudzu produktiem. Lai pilnībā novērtētu tritikāles pārslu ietekmi uz ogļhidrātu vielmaiņu, nepieciešami arī pēcmaltītes insulīna mērījumi.

Atslēgvārdi: tritikāle, glikēmiskais indekss, glikēmija.

Ievads

Kardiovaskulārās un onkoloģiskās slimības ir galvenie nāves iemesli gan Latvijā, gan citviet pasaulē (Pasaules Veselības organizācija, Slimību profilakses kontroles centrs). Epidemioloģiskajos pētījumos pierādīts, ka to iemesls ir kompleksie vielmaiņas traucējumi, tādi kā insulīna rezistence, adipozitāte un dislipidēmija. Komplekso vielmaiņas traucējumu attīstībā liela nozīme ir ģenētiskiem un vielmaiņas riska faktoriem (tie ir aptaukošanās, mazkustīgs dzīvesveids, neracionāls uzturs) (*Steyn*, 2004). Izprotot metabolisko traucējumu attīstību un īstenojot efektīvu profilaksi, var novērst to turpmāku izplatību un samazināt pavadošo saslimšanu – cukura diabēta (2TCD), kardiovaskulāro slimību – skaita pieaugumu. Uztura un ēšanas paradumu maiņa ir ietekmējams riska faktors. Kopā ar citām dzīvesveida izmaiņām, piemēram, ikdienas fizisko aktivitāšu palielināšanu un svara pakāpenisku samazināšanu, insulīna rezistences korekcija ir pat efektīvāka nekā tās medikamentoza ārstēšana (*Kirti*, 2012).

Uztura izvēlē viens no būtiskākajiem faktoriem ir tādu ogļhidrātu izvēle, kas pozitīvi ietekmē glikozes vielmaiņu – nerada strauju un augstu glikēmijas kāpumu, kā arī nodrošina secīgu, pakāpenisku un vienmērīgu insulīna koncentrācijas paaugstināšanos (*Augustin*, 2015). Ogļhidrātus saturošie pārtikas produkti pēc maltītes izraisa noteiktu glikēmijas (glikozes koncentrācijas) izmaiņu. Koncepciju par glikēmisko indeksu (GI) ieviesa 1981. gadā, sarindojot 50,0 gramus ogļhidrātu saturošus produktus pēc to glikēmiskās atbildes reakcijas (*Jenkins*, 1981). To izsaka procentos, salīdzinot ar kādu noteiktu standartu, piemēram, 50 g glikozes šķīduma vai baltmaizes, kuru pieņem par 100 %.

Pēc līmeņa, kādā paaugstinās glikozes koncentrācija asinīs pēc maltītes, izšķir:

- augstu GI ≥ 70 %;
- vidēju GI 56–69 %;
- zemu GI ≤ 55 %.

Augsta glikēmija izraisa insulīna pārprodukciju, kura rada secīgu hipoglikēmiju. Šādu hiperglikēmijas un hipoglikēmijas ciklu vairākkārtēja atkārtošanās sekmē aptaukošanos un insulīna rezistences attīstību, tāpēc svarīgi ikdienas maltītēs izvēlēties ogļhidrātus saturošos produktus ar zemāku GI (*Brand-Miller*, 2003). Uzturā galvenais ogļhidrātu avots ir graudaugi. Grauda endosperma un tajā esošā ciete ir grauda pamatsastāvdaļa, tā veido 80 % no grauda sausā svara (*Saulnier*, 2007).

Pēcmaltītes glikēmiju ietekmē vairāki graudaugu bioloģiskie komponenti: dažādas cietes frakcijas (ātri asimilējamā, lēni asimilējamā, cietes nešķīstošie kristāliskie graudiņi – rezistentā ciete (RS)) *(Englyst*, 2004; *Brouns*, 2005), olbaltumvielas, tauki un šķiedrvielas (*Meynier*, 2015). Zemāks glikēmiskais indekss (GI) ir pilngraudu produktiem.

Latvijā pilngraudu produkti ir tradicionāla uztura sastāvdaļa. Pēdējos desmit gados tradicionālo graudaugu klāstu – kviešus, rudzus, auzas un miežus – papildinājuši inovatīvi pilngraudi – tritikāle un kailgraudi. Tritikāle (*X Triticosecale Whittmack*) ir iegūta, krustojot kviešus (*Triticum*) un rudzus (*Secale*). Pirmoreiz to ieguva 19. gadsimta beigās, tādējādi apvienojot kviešu augsto ražīgumu un graudu kvalitāti ar rudzu izturību pret vides apstākļiem. Tomēr par vienu no komerciāli audzējamajām labībām tritikāle kļuva tikai nesen. Sākotnēji to izmantoja lopbarībai, bet pēdējos gados to sāk lietot arī uzturā kā veselīgu produktu (*FAO*, 2004).

Latvijas zinātnieki ir sākuši pētījumus par mūsu valstī audzēto graudaugu augsto bioloģisko vērtību un to labvēlīgo ietekmi uz cilvēka veselību (Meija, 2013; Nakurte, 2012). Par tritikāles ietekmi uz glikēmiju pētījumu ir maz, un esošie dati nav pietiekami.

Darba mērķis

Izpētīt tritikāles pārslu ietekmi uz pēcmaltītes glikēmiju un noteikt tritikāles pārslu glikēmisko indeksu.

Materiāls un metodes

Pēcmaltītes glikēmiju var ietekmēt dažādi faktori: produkta ogļhidrātu sastāvs, maltītes laiks, iepriekšējā maltīte, fiziskās aktivitātes un respondenta individuālās īpašības. Šī iemesla dēļ laboratoriski eksperimentālo pētījumu veica saskaņā ar GI noteikšanas metodiku (*Brouns*, 2005). Eksperimentam Rīgas Stradiņa universitātes studentu vidē no 2016. gada janvāra līdz martam tika atlasīti 12 praktiski veseli dalībnieki (3 vīrieši un 9 sievietes).

Iekļaušanas kritēriji:

- vecums no18 līdz 30 gadiem (vidējais vecums 22 ± 3 gadi);
- ĶMI ≤ 25 (22,3 ± 2 kg/m^2);
- nesmēķētāji;
- nelietoja medikamentus vai citas glikēmiju ietekmējošas vielas (uztura bagātinātājus, funkcionālo pārtiku);
- ikdienā lietoja tradicionālu uzturu, neievēroja specifisku diētu;
- sēdošs vai vidēji aktīvs dzīvesveids (mazāk nekā trīs sporta nodarbības nedēļā).

Visiem dalībniekiem noteica antropometriskos parametrus – augumu, svaru, ĶMI.

Katrs dalībnieks izlasīja un parakstīja informēta pētījuma dalībnieka piekrišanas veidlapu. Pētījumu veica, ievērojot ētikas pamatprincipus un ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju.

Pētījuma dalībnieki ieradās laboratorijā plkst. 8.00–10.00 pēc 10–12 stundu nakts neēšanas pauzes. Vispirms tika paņemts asins paraugs tukšā dūšā. Glikozes koncentrāciju noteica kapilārajās asinīs. Tad brīvprātīgajiem piedāvāja maltīti – standarta glikozes šķīdumu vai arī graudaugu pārslas. Standarta maltītē bija 50,0 grami glikozes, kas atšķaidīta ar 250,0 ml ūdens, un to piedāvāja trīs secīgas reizes. Ceturtajā reizē dalībniekiem pasniedza tritikāles pārslas, kuras bija sagatavoti Latvijas Lauksaimniecības universitātes Pārtikas tehnoloģijas katedras laboratorijā. Šajos paraugos bija 50,0 gramu asimilējamo ogļhidrātu (98,0 gramu tritikāles graudu pārslu).

Starp produktu paraugiem tika ievērota 48 stundu pauze. Gan graudu maltīte, gan standarta paraugs pētījumā iesaistītajai personai bija jāapēd vai jāizdzer 15–20 minūtēs. Papildus piedāvāja 250,0 ml dzeramā ūdens. Uzreiz pēc pirmā kumosa sākās laika atskaite, sešas reizes (resp., 15., 30., 45., 60., 90. un 120. minūtē) ņemot kapilārās asinis ar uzņēmuma *Sarstedt* glikozes mikrovetēm, kas satur 200,0 µl nātrija fluorīda. Iegūtajos asiņu paraugos plazmā noteica glikozes līmeni. Glikozes noteikšanai izmantoja uzņēmuma *ABBOTT* analizatoru *Architect* c8000 un heksokināzes metodi. Testēšanas mērījumu metodes nenoteiktība – variācijas koeficients (angļu val. *coefficient of variation*, *CV*) s % < 3 %.

Kopumā tika iegūti un analizēti 280 kapilāro asiņu paraugi, izmantojot datus no tiem 10 dalībniekiem, kas eksperimentā piedalījās līdz beigām.

Datu apstrādē un rezultātu analīzē izmantoja *IBM SPSS Statistics* programmu. No sērijveida pētījumos iegūtajiem analīžu (glikozes koncentrācijas asinīs) datiem veidoja grafikus, uz abscisu ass izvietojot laika intervālus, bet uz ordinātu ass – glikozes rādītājus asinīs. Lai varētu salīdzināt standarta produkta grafiku ar testējamā produkta grafiku, aprēķināja skaitlisko vērtību (inkrementālās *AUC* vērtības) standarta produktam un pilngraudu tritikāles paraugam. Standarta produktam izmantoja vidējo no trīs standarta produkta novērtējumiem. GI aprēķināja saskaņā ar Brounsa metodoloģiju kā indivīdu inkrementālo *AUC* attiecību vidējo lielumu (*Brouns*, 2005). Aprēķināja arī aprakstošās statistikas rādītājus: vidējos lielumus un standartnovirzi, variācijas koeficientu. Glikozes līmeņa salīdzināšanai dažādos laika momentos izmantoja Vilkoksona testu, pieņemot, ka p vērtība < 0,05 liecina par statistiski nozīmīgām atšķirībām.

Rezultāti

Eksperimentu pabeidza 10 dalībnieki, divi dalībnieki pārtrauca dalību, jo no viņiem nebija iespējams paņemt vairākkārtēji nepieciešamos asiņu paraugus.

Pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 22 ± 3 gadi. ĶMI – 22,3 ± 2,8 kg/m^2.

Dalībnieku glikēmijas vidējais rādītājs tukšā dūšā bija 5,35 ± 0,23 mmol/l. Standarta produktam izmantoja vidējo no trīs standarta produkta novērtējumiem.

Piecpadsmit minūtes pēc standarta testa – glikozes šķīduma izdzeršanas – glikozes koncentrācija asinīs bija vidēji 7,54 ± 0,68 mmol/l, savukārt pēc tritikāles pārslu maltītes glikozes koncentrācija bija 6,52 ± 0,43 mmol/l.

Maksimālā glikēmija tika sasniegta 30. minūtē, pēc standarta testa – glikozes šķīduma izdzeršanas – glikozes koncentrācijas vidējā vērtība bija 9,39 ± 0,69 mmol/l. Salīdzinājumam – pēc tritikāles pārslu maltītes glikēmija bija zemāka – 8,29 ± 0,99 mmol/l.

Simt divdesmitajā minūtē pēc standarta testa – glikozes šķīduma izdzeršanas – glikozes koncentrācija samazinājās līdz 4,82 ± 0,74 mmol/l, savukārt pēc tritikāles pārslu maltītes glikozes koncentrācija bija 5,48 ± 0,33 mmol/l.

Salīdzinājumā ar standarta testa glikozes šķīdumu, tritikāles pārslas uzrādīja zemākus glikēmijas rādītājus (sk. 1. tab. un 1. att.). Standarta glikozes šķīduma un tritikāles pārslu uzrādītie glikēmijas rādītāji pēc 30. un 45. minūtes neatšķīrās (p vērtība atbilstoši bija 0,33 un 0,15). Pārējos laika momentos starp glikozes līmeņa rādītājiem bija statistiski nozīmīgas atšķirības (p = 0,005–0,009).

1. tabula. Glikozes koncentrācija asinīs pēc standarta glikozes šķīduma un tritikāles pārslu lietošanas laika momentos no 0 līdz 120. minūtei

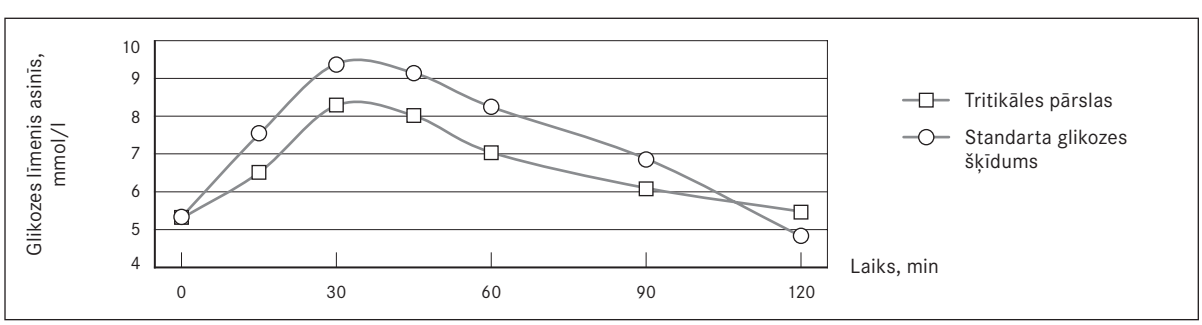
The glucose concentrations (mmol/l) in blood after the standard meal and triticale flakes in time from 0 to 120 minute

Testa paraugi	Glikozes koncentrācija laika momentos (min), mmol/l						
	0	15.	30.	45.	60.	90.	120.
Tritikāles pārslas	5,32 ± 0,33*	6,52 ± 0,43	8,29 ± 0,99	8,01 ± 1,22	7,04 ± 0,94	6,10 ± 0,41	5,48 ± 0,33
Standarta glikozes šķīdums Nr. 1	5,30 ± 0,35	7,45 ± 1,07	9,31 ± 0,78	9,27 ± 1,59	8,32 ± 1,42	6,55 ± 1,11	4,69 ± 0,99
Standarta glikozes šķīdums Nr. 2	5,45 ± 0,28	7,72 ± 1,00	9,49 ± 1,11	9,19 ± 1,62	8,27 ± 1,55	7,06 ± 1,44	5,11 ± 0,85
Standarta glikozes šķīdums Nr. 3	5,31 ± 0,19	7,44 ± 0,88	9,37 ± 1,05	8,96 ± 1,77	8,14 ± 1,82	7,01 ± 1,00	4,67 ± 1,33

* $\bar{\chi}$ ± s; datu statistisko lielumu apzīmējumi – vidējais aritmētiskais ± standartnovirze, n = 10 veseli jaunieši.

1. attēls. Glikozes koncentrācija asinīs pēc standarta glikozes šķīduma un tritikāles pārslu lietošanas laika momentos no 0 līdz 120. minūtei

Mean blood glucose incremental changes (mmol/l) after a standard test meal and triticale cereal at a given point in time from 0 to 120 minute



Inkrementālās *AUC* vērtības (*IAUC* 0–120 min) tritikāles pārslām bija vidēji 89,57 ± 22,63 mmol · min/l, bet glikozes standarta šķīdumam – 142,00 ± 41,58 mmol · min/l.

Tika noteikts GI tritikāles pārslām: 66 ± 18 %.

Individuāli iegūtie pēcmaltītes glikēmijas rezultāti norāda uz lielu variabilitāti starp indivīdiem, ēdot vienādus produktus. Variācijas koeficienti pēc tritikāles pārslu maltītes glikēmijas rādītājiem laika momentos no 15. līdz 120. minūtei bija: 15. minūtē – s % = 7 %; 30. minūtē – s % = 12 %; 45. minūtē – s % = 15 %; 60. minūtē – s % = 13 %; 90. minūtē – s % = 7 % un 120. minūtē – s % = 6 %. Eksperimenta sākumā – līdz 30. minūtei un beigās – pēc 90. minūtes – novērojumu rezultāti bija vienveidīgāki. Lielākas novērojumu rezultātu variācijas bija eksperimenta vidū.

Diskusija

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka pilngraudu tritikāles pārslām ir vidējs GI. Nav pieejami citu pētījumu dati par tritikāles pārslu radīto glikēmisko atbildes reakciju cilvēkiem. Pilngraudu rudzu produktiem – dažādām putrām, smalkāka un rupja maluma miltu maizēm – GI ir 64, 70, 74 un 72 procenti (*Rosén*, 2009). Kviešu pilngraudu produkti rada augstāku glikēmiju, pilngraudu kviešu maizei GI ir 92 %, bet vārītiem kviešu putraimiem – 79 % (*Nilsson*, 2008). Savukārt bulguram (cietie kvieši) GI ir 66 % (*Jenkins*, 1988). Tritikālei ir zemāks glikēmiskais indekss (66 %), ja to salīdzina ar graudiem, no kuriem tā ir selekcionēta, – kviešiem un rudziem, bet vairāk tās GI līdzinās rudziem. Tomēr jāatzīst, ka pašreiz nav pieejami dati par tādā pašā veidā sagatavotu – placinātu – pilngraudu rudzu un kviešu pārslu radīto glikēmisko atbildes reakciju cilvēkiem.

Pēc tritikāles maltītes maksimālā glikozes koncentrācija tiek sasniegta pirmajā pusstundā, tāds pats glikēmijas kāpums ir raksturīgs pilngraudu rudzu un kviešu produktiem (*Hagander*, 1987; *Nilsson*, 2008). Vēlīnajā fāzē – 60.–120. minūtē – tritikāles glikēmijas līkne ir ar lēzenu lejupslīdi, salīdzinot ar standarta produktu. Vienmērīgāka glikēmijas samazināšanās nodrošina ilgstošāku sāta sajūtu. Identisku glikēmijas līkni novēro pētījumos par rudzu produktu izraisītu glikēmiju (*Rosén*, 2009). Tam cēlonis var būt lēnāka rudzu produktu asimilācija no gremošanas trakta (*Hagander*, 1987).

Glikēmiju ietekmē vairāki faktori: cietes daudzums un struktūra, cukuri (monosaharīdi un disaharīdi), šķiedrvielas (šķīstošas, nešķīstošas) un rezistentā ciete (*Brouns*, 2005). Salīdzinot tritikāles, kviešu un rudzu uzturvērtību, ciete kviešos ir vidēji 66 %, tritikālē – 60 % un rudzos – 50 % (*Chapman*, 2005). Pārtikas un lauksaimniecības organizācijas *FAO* (*Food and Agriculture Organization*) informatīvajā ziņojumā par tritikāli ir norādes, ka pēc savas uzturvērtības tā vairāk līdzinās kviešiem nekā rudziem, jo tajā ir vairāk cietes (53–63 %) un olbaltumvielu (10,2–13,5 %) (*FAO*, 2004). Izvērtējot tritikāles cietes struktūru, pārsvarā tajā ir amilopektīna struktūras, kas ir vairāk sazarotas un labāk pakļaujas fermentatīvai hidrolīzei gremošanas traktā. Šī iemesla dēļ produkta asimilācija no gremošanas trakta noris ātrāk un tiek paaugstināta pēcmaltītes glikēmija. Amilozes struktūru daudzums tritikālē ir starp 160,0 un 350,0 g/kg. Graudi ir ar augstu amilozes saturu, ja amilozes saturs tajos ir vairāk nekā 350,0 g/kg (*Widodo*, 2015). Augsts amilozes saturs samazina produkta radīto glikēmiju (*Granfeldt*, 1994). Salīdzinot cukurus, to daudzums tritikāles graudos ir līdzīgs kā rudziem – 4,3–7,6 % (*FAO*, 2004), kviešos cukuri ir 2,6–3,0 % no graudu sausnes svara. Visi minētie faktori var paaugstināt pēcmaltītes glikēmisko reakciju.

Viens no glikēmiju samazinošiem faktoriem tritikālē ir šķiedrvielu lielais īpatsvars. Nešķīstošās šķiedrvielas tritikālē ir 14,6 %, rudzos – 9,0 % un kviešos – 8,6 %. Šķīstošās šķiedrvielas tritikālē ir 1,7 %, augstākais šķīstošo šķiedrvielu daudzums ir rudzos – 4,6 % (*Chapman*, 2005).

Nešķīstošās šķiedrvielas tritikālē ir hemiceluloze-arabinoksilāni, līdzīgi kā rudzos. Salīdzinot ar rudziem, tritikālē ir piecas reizes vairāk nešķīstošo arabinoksilānu frakciju nekā šķīstošo. Nešķīstošā frakcija pazemina glikēmisko atbildes reakciju un satur fenolu savienojumus (*Izydorczyk*, 2008; *Widodo*, 2015). Iespējams, ka rezistentā ciete arī ietekmē tritikāles radīto glikēmiju, jo tās fizioloģiskie efekti līdzinās šķīstošajām šķiedrvielām, kas palielina kuņģa un zarnu trakta satura viskozitāti. Tādējādi samazinās pārtikas saskare ar gremošanas fermentus izdalošajām micellām un arī ar kuņģa un zarnu trakta sieniņām. Tas nodrošina mazāku enerģijas patēriņu, jo tievajās zarnās mazinās uzsūkšanās

(*Sajilata*, 2006). Rezistentās cietes procentuālā attiecība pret kopējo cieti graudā tritikālei ir 7,6 %, rudziem – 7,0 % un kviešiem – 5,6 % (*Mikulikova*, 2006; *Birt*, 2013).

Izvērtējot dalībnieku individuālos glikēmijas rezultātus, to starpā tika novērota liela variabilitāte, kas var būt saistīta ar individuāliem faktoriem. Nozīme var būt iepriekšējai maltītei (*Nilsson*, 2008), jo dalībniekiem iepriekšējā vakarā maltītes bija atšķirīgas, ko pieļauj GI noteikšanas metodoloģija (*Brouns*, 2005). Vēlīno glikēmijas fāzi – pēc 60. minūtes – var ietekmēt indivīda mikrobioms. Proti, zarnās sākas fermentācijas procesi, kas sekmē īso ķēžu taukskābju veidošanos un aktivē aknu AMF-atkarīgo proteīnkināzi, kas savukārt regulē enerģijas homeostāzi organismā un kavē glikoneoģenēzi. Tāpēc mazinās glikozes producēšana un insulīna sekrēcija (*Scott,* 2008; *Vajro*, 2013). Lai pilnīgāk izvērtētu tritikāles ietekmi uz ogļhidrātu vielmaiņu, turpmākajos pētījumos ieteicams noteikt un izanalizēt arī pēcmaltītes insulīna koncentrāciju.

Secinājumi

Tritikāles pārslām ir vidējs glikēmiskais indekss, un tās ir piemērotas brokastu pārslu maisījumiem, tomēr nav indikatoru, ka to ietekme uz glikēmiju būtu labvēlīgāka nekā rudzu produktiem.

Pateicības

Pētījums notika projektā "Inovatīvi risinājumi kailgraudu auzu un miežu un tritikāles izmantošanai cilvēku veselības nodrošināšanai" (NFI/R/2014/011).
Pateicamies Vinitai Caucei par palīdzību datu statistiskajā apstrādē.

Effect of Triticale Cereal on Glycaemia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of death in the world and Latvia. Recent estimates show that the higher amount of fibre especially cereal fibre intake in daily diet reduces the total mortality and mortality from CVD. Cereal protective effect relates directly to the use of whole-grain products. In the last ten years, the innovative whole-grains (triticale, naked grains) are added to traditional range of cereals (wheat, rye, oats, barley). Triticale (*X Triticosecale*) is derived from wheat (*Triticum*) and rye (*Secale*).

The aim of this study was to assess glycaemic index of flakes made from triticale.

A group of 12 healthy, young people aged from 18 to 30 years were selected for the study. Participants age (mean ± SD = 22 ± 3 years), participants BMI (mean ± SD = 22.3 ± 2 kg/m^2. A study was carried out in the laboratory. In the morning, the participants arrived to the laboratory and in the fasted state received reference meal – solution of 50 g glucose or triticale cereal meal. Immediately after the first bite, the time was set. According to time capillary blood samples were taken six times (resp., at 15th, 30th, 45th, 60th, 90th and 120th minute) to determine the glucose changes in blood after a meal.

Triticale flakes glycaemic index (GI) was calculated from data obtained from a series of studies using the incremental AUC values.

Triticale flakes showed lower blood glucose concentration – 6.52–8.29 mmol/l comparing to solution of glucose as reference. The glycaemic index was calculated 66 ± 18 %. GI of triticale flakes is in the range of 56–69 % and it is to be considered as a medium GI.

Triticale flakes are suitable for breakfast cereal mixtures. Further studies are needed to identify all effects of triticale flakes on carbohydrate metabolism. The measurement of insulin response in addition to glucose response is needed. However, there is no evidence that their effects on glycaemia could be more favourable than those of rye products are.

Keywords: triticale, glycaemic index, glycaemia.

Literatūra

1. Augustin, L. S., Kendall, C. W., Jenkins, D. J., et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015, 25(9), 795–815.
2. Birt, D. F., Boylston, T., Hendrich S., et al. Resistant starch: promise for improving human health. *Advances in Nutrition*. 2013, 4(6), 587–601.
3. Brand-Miller, J., McMillan-Price, J., Steinbeck, K., and Caterson, I. Carbohydrates – the good, the bad and the whole-grain. *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*. 2008, 17(1), 16–19.
4. Brouns, F., Bjorck, I., Frayn, K. N., et al. Glycaemic index methodology. *Nutrition Research Reviews*. 2005, 18(1), 145–171.
5. Chapman, B., Salmon, D., Dyson, C., and Blackley, K. *Triticale Production and Utilization Manual 2005*. Edmonton: GrainTek, 2005, 3–10.
6. Englyst, K. N. and Englyst, H. N. Horizons in nutritional science: carbohydrate bioavailability. *British Journal of Nutrition*. 2005, 94, 1–9.
7. Granfeldt, Y., Liljeberg, H., Drews, A., et al. Printed glucose and insulin responses to barley products: influence of food structure and amylose-amylopectin ratio. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1994, 59, 1075–1082.
8. Hagander, B., Björck, I., Asp, N. G., et al. Rye products in the diabetic diet. Postprandial glucose and hormonal responses in non-insulin-dependent diabetic patients as compared to starch availability *in vitro* and experiments in rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1987, 3(2), 85–96.
9. Izydorczyk, M. S. and Dexter, J. E. Barley b-glucans and arabinoxylans: molecular structure, physicochemical properties, and uses in food products. *Food Research International*. 2008; 41, 850–868.
10. Jenkins, D. J. A., Wesson, V., Wolever, T. M. S., et al. Wholemeal versus wholegrain breads: proportion of whole or cracked grain and the glycaemic response. *BMJ*. 1988, 297, 958–960.
11. Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Taylor, R. H., et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981, 34, 362–366.
12. Kirti, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., et al. Introduction to diabetes mellitus. No: *Diabetes. An Old Disease, A New Insight*. I. A. Shamim, ed. New York: Springer, 2012, 1–11.
13. Meija, L., Samaletdin, A., Koskela, A., et al. Alkylresorcinols in Latvian and Finnish breads. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2013, 64(1), 117–121.
14. Meija, L., Soderholm, P., Samaletdin, A., et al. Dietary intake and major sources of plant lignans in Latvian men and women. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2013, 64(5), 535–543.
15. Meynier, A., Goux, A., Atkinson, F., et al. Postprandial glycaemic response: how is it influenced by characteristics of cereal products? *British Journal of Nutrition*. 2015, 1–9.
16. Mikulíková, D., Benková, M., and Kraic, J. The potential of common cereals to form retrograded resistant starch. *C J Genet Plant Breed*. 2006, 42(3), 95–102.
17. Nakurte, I., Klavins, K., Kirhnere, I., et al. Discovery of lunasin peptide in triticale (X Triticosecale Wittmack). *Journal of Cereal Science*. 2012, 56, 510–514.
18. Nilsson, A. C., Östman, E. M, Granfeldt, Y., and Björck, I. Effect of cereal test breakfasts differing in glycemic index and content of indigestible carbohydrates on daylong glucose tolerance in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008, 87(3), 645–653.
19. Rosén, L. A. H., Blanco Silva, L. O., Andersson U. K., et al. Endosperm and whole grain rye breads are characterized by low post-prandial insulin response and a beneficial blood glucose profile. *Nutrition Journal*. 2009, 8(42) 1–11.
20. Sajilata, M. G., Singhal, R. S., and Kulkarni, P. R. Resistant starch – a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2006, (5), 1–17.
21. Saulnier, L., Guillon, F., Sado, P., and Rouau, X. Plant cell wall polysaccharides in storage organs: Xylans (food applications). No: J. Kamerling, G. Boons, Y. Lee, A. Suzuki, N. Taniguchi, eds. *Comprehensive Glycoscience*. Oxford: Elsevier, 2007.
22. Scott, K. P., Duncan, S. H., and Flint, H. J. Nutrition bulletin. *British Nutrition Foundation*. 2008, 33(3), 201–211.
23. Slimību profilakses un kontroles centrs. *Statistikas dati par iedzīvotāju mirstību 2009.–2015*. Dati atjaunoti 12.07.2016. Iegūts no: www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/ [sk. 30.05.2016.].
24. Steyn, N. P., Mann, J., Bennett, P. H., et al. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutrition*. 2004, 7(1), 147–165.

25. Triticale improvement and production. No: *FAO Plant Production and Protection Paper 179*. M. Mergoum, English ed., H. Gomez-Macpherson, ed. Rome: FAO, 2004, 1–49.
26. Vajro, P., Paolella, G., and Fasano, A. Microbiota and gut-liver axis: a mini-review on their influences on obesity and obesity related liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013, 56(5), 461–468.
27. Widodo, A. E., Nolan, J. V., and Iji, P. A. The nutritional value of new varieties of high-yielding triticale: nutrient composition and *in vitro* digestibility. *South African Journal of Animal Science*. 2015, 45(1), 61–73.
28. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet reviewed September 2016. Iegūts no: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/ [sk. 01.06.2016.].

Kalprotektīna līmeņa un to iespējamo ietekmējošo faktoru salīdzinājums pacientu grupās ar čūlaino kolītu un hronisku obstruktīvu plaušu slimību Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā

Poļina Zaļizko [1]***, Inta Jaunalksne*** [2]***,***
Viktorija Mokricka [3, 4]***, Aldis Puķītis*** [3, 4]***,***
Juris Pokrotnieks [3, 5]

polinazalizko@inbox.lv
[1] *Latvijas Universitāte, Internās medicīnas rezidentūra*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,*
Klīniskās imunoloģijas centrs, Latvija
[3] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Gastroenteroloģijas,*
hepatoloģijas un uztura terapijas centrs, Latvija
[4] *Latvijas Universitāte, Iekšķīgo slimību katedra*
[5] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Kalprotektīns ir samērā jauns iekaisuma biomarķieris, kas atrodams visos cilvēka sekrētos. Mums likās interesanti noskaidrot fēču kalprotektīna un to ietekmējošo faktoru izmaiņas starp čūlainā kolīta (ČK) slimniekiem un slimniekiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS).

Darba mērķis. Analizēt kalprotektīna līmeni un tā noteikšanas metodes, salīdzinot pacientu grupas ar čūlaino kolītu un hronisku obstruktīvu plaušu slimību.

Materiāls un metodes. Pilotpētījumā tika iesaistīti 45 pacienti ar vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu (n = 25) un HOPS (n = 20). Sākotnējā darba etapā par visiem pacientiem tika savākti, apkopoti un analizēti dati, salīdzinot abas pacientu grupas: I grupa – pacienti ar čūlaino kolītu, II grupa – pacienti ar HOPS. Darba gaitā tika salīdzinātas divas kalprotektīna noteikšanas metodes Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Imunoloģijas laboratorijā: imūnfermentatīvā automatizētā *ELISA* metode *Alegria* un imūnhromatogrāfijas metode *CalFast*.

Rezultāti. Divdesmit pieci (55,6 %) pacienti bija ar čūlainā kolīta diagnozi un 20 (44,4 %) pacienti – ar HOPS diagnozi. Vidējais vecums I grupā – 39 ± 11 gadi, II grupā – 66 ± 10 gadi. Abām grupām novērtējām pilnas asinsainas rādītājus un CRO. Salīdzinot kalprotektīna rādītājus starp abām grupām, tika konstatēta statistiski ticama atšķirība (p = 0,01). Kalprotektīna rādītājs bija pozitīvs 21 (84 %) pacientam ar čūlaino kolītu un sešiem (30 %) pacientiem ar HOPS.

Secinājumi. Augstāka kalprotektīna vērtība vairāk ir raksturīga pacientiem ar vidējas un smagas gaitas čūlaino kolītu nekā pacientiem ar vidējas un smagas gaitas HOPS. Daļai pacientu ar HOPS konstatē paaugstinātu kalprotektīna līmeni fēcēs, bet tas ir skaitliski zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir ČK, ko daudzos gadījumos var izskaidrot ar HOPS, bet daļai pacientu nepieciešams tālāks klīniskais

izvērtējums. PSKUS lietotās kalprotektīna noteikšanas metodes fēcēs – *ELISA Alegria* un *CalFast* – ir salīdzināmas, tomēr ir nepieciešama sīkāka references intervālu izpēte.

Atslēgvārdi: kalprotektīns, čūlainais kolīts, hroniska obstruktīva plaušu slimība, HOPS, laboratoriskās metodes.

Ievads

Kalprotektīns ir samērā jauns iekaisuma biomarķieris, ko pašreiz medicīnā izmanto kā diagnostisko rādītāju fēcēs pie iekaisīgām zarnu slimībām (IZS), t. i., čūlainā kolīta un Krona slimības. Fēču biomarķieris kalprotektīns tiek izmantots, lai monitorētu IZS aktivitāti un terapijas efektivitāti. Šo testu galvenokārt lieto, lai atklātu zarnu iekaisumu un novērtētu tā smagumu.

Kalprotektīna patofizioloģijas mehānismi nav skaidri zināmi, tiek novērotas jaunas un jaunas kalprotektīna īpašības.

Kalprotektīns ir divu kalcija saistošu proteīnu heterodimērs, kas atrodas neitrofilo leikocītu citoplazmā un ekspresējas uz monocītu membrānas. Pēc neitrofilo leikocītu aktivizēšanas vai monocītu endotēlija adhēzijas kalprotektīns tiek atbrīvots un to var noteikt serumā vai ikvienā ķermeņa šķidrumā kā klīniskā iekaisuma marķieri (*Bhardwaj et al.*, 1992; *Striz and Trebichavsky*, 2004).

Pirmo reizi kalprotektīnu aprakstīja *Fagerhol et al.* 1980. gadā. Turpmāk to sāka aktīvi izpētīt daudzi zinātnieki.

Roseth un kolēģi 1997. gadā pirmo reizi ziņoja, ka paaugstināts kalprotektīna līmenis novērojams iekaisīgu zarnu slimību gadījumos (*Roseth et al.*, 1997). 21. gadsimta sākumā veikti daudzi pētījumi, kuros tika konstatēta kalprotektīna nozīme iekaisīgu zarnu slimību diagnostikā. Pēc jaunākajiem datiem *NICE* vadlīnijās 2013. gadā tika paziņots par iespējamo kalprotektīna kā fēču biomarķiera izmantošanu klīniskajā praksē. Pirmkārt, kalprotektīns ir laba skrīninga metode iekaisīgu zarnu slimību primārajā aprūpē. Otrkārt, to var izmantot iekaisīgu zarnu slimību aktivitātes noteikšanai un terapijas efektivitātes monitoringā (*Waugh et al.*, 2013).

Lai gan *NICE* vadlīnijās kalprotektīna līmeņa noteikšana ir rekomendēta iekaisīgu zarnu slimību diagnostikā, tas joprojām tiek plaši pētīts daudzās medicīnas jomās. Tas saistīts ar to, ka kalprotektīns atrodams visos cilvēka sekrētos – asinīs, siekalās, krēpās, urīnā, likvorā, žultī, ascītā. Ir aprakstīts, ka pie elpošanas orgānu infekcijām iespējamais cēlonis paaugstināta kalprotektīna koncentrācijai fēcēs ir norītās krēpas (*Waugh et al.*, 2013).

Kalprotektīna līmenis var būt paaugstināts zarnu sieniņas bojājuma un asiņošanas gadījumos, ko dažkārt novēro, ja pacients lieto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL) un protonu sūkņu inhibitorus (PSI), tomēr tā koncentrācija ir ievērojami zemāka nekā pacientiem ar aktīvu čūlaino kolītu un Krona slimību (*Tibble*, 1999; *Goldstein*, 2007; *Holland*, 2014).

European Respiratory Journal 2014. gadā publicēts raksts, kurā secināts, ka iekaisīgu zarnu slimību biežums pacientiem ar HOPS un bronhiālo astmu ir statiski ticami palielinājies, salīdzinot ar vispārējo iedzīvotāju populāciju (*Brassard*, 2014).

Darba mērķis

Analizēt kalprotektīnu līmeni un to noteikšanas metodes, salīdzinot pacientu grupas ar čūlaino kolītu un hronisku obstruktīvu plaušu slimību.

Materiāls un metodes

Darbs veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) no 2015. gada oktobra līdz 2016. gada aprīlim. Pilotpētījumā tika iesaistīti 45 pacienti vecumā no 18 līdz 80 gadiem.

Iekļaušanas kritēriji:
1) pacienti ar vidēji smagas un smagas pakāpes čūlainā kolīta vai vidēji smagas un smagas pakāpes HOPS diagnozi;
2) abu dzimumu pacienti, vecāki par 18 gadiem;
3) pacients piekrīt dalībai pētījumā;
4) pacients ir kontaktējams, adekvāts, spēj saprast un atbildēt uz jautājumiem.

Izslēgšanas kritēriji:
1) nav pierādīta vidēji smagas un smagas pakāpes čūlainā kolīta vai vidēji smagas un smagas pakāpes HOPS diagnoze;
2) pacients ir jaunāks par 18 gadiem,
3) pacients nepiekrīt dalībai pētījumā;
4) pacients nespēj kontaktēties, nav adekvāts, pacienti ar garīgās attīstības traucējumiem, psihiatrijas pacienti.

Darba pirmajā posmā par pacientiem tika savākti dati, tie tika analizēti un salīdzināti starp divām pacientu grupām: I grupa – pacienti ar čūlaino kolītu, II grupa – pacienti ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS).

Pētījumā iekļautie anamnēzes dati:
- pacientu demogrāfiskie dati: pacienta vecums, svars, augums, dzimums;
- slimības ilgums, recidīvu skaits pēdējā gada laikā;
- smēķēšana;
- lietotie medikamenti;
- blakusslimības un alerģijas;
- sūdzības (nespēks, vājums, sāpes vēderā, diareja > 3 reizes dienā, aizcietējumi, nedefinējama vēdera izeja, ķermeņa masas zudums, meteorisms, klepus, krēpas, elpas trūkums);
- slēptas asinis fēcēs;
- veiktie endoskopiskie izmeklējumi – augšējā endoskopija (EGDS), apakšējā endoskopija (ileokolonoskopija), un to atrades;
- *Mayo* skala pacientiem ar čūlaino kolītu (*Rutgeerts et al.*, 2005).

No laboratoriskajiem rādītājiem tika analizēti dati asinsainā: eritrocīti (Er), hemoglobīns (Hb), leikocīti (Leu), trombocīti (Tr), eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), asins bioķīmiskais rādītājs: C reaktīvais olbaltums (CRO).

Visiem pacientiem fēcēs tika noteikts kalprotektīns pēc *CalFast* metodes PSKUS Imunoloģijas laboratorijā. Rezultāts uzskatāms par pozitīvu, ja > 70 mg/kg.

Darba otrajā posmā tika salīdzinātas divas kalprotektīna noteikšanas metodes PSKUS Imunoloģijas laboratorijā: imūnfermentatīvā automatizētā *ELISA* metode *Alegria* un imūnhromatogrāfijas metode *CalFast.*

Ar *ELISA Alegria* metodi kalprotektīna rezultāts tika uzskatīts par pozitīvu, ja vērtība bija > 50 μg/g; ar *CalFast* metodi, ja > 70 mg/kg. Augstākais rezultāts, ko var iegūt ar *ELISA Alegria* metodi, ir > 1000 μg/g, ar *CalFast metodi* – > 300 mg/kg.

Datu statistiskajai analīzei tika izmantotas šādas programmas: *Microsoft Excel*, *IBM SPSS Statistics* un statistiskās datu apstrādes programma *Kullback* (*Sipponen et al.*, 2008).

Izmantojot *IBM SPSS Statistics* programmu, iegūtajiem datiem tika pārbaudīta atbilstība normālsadalījumam, izmantojot Kolgomorova–Smirnova testu. Rādītāji tika analizēti starp grupām un salīdzināti, izmantojot divu neatkarīgu izlašu t testu, ja dati atbilda normālsadalījumam, un Manna–Vitnija testu, ja dati neatbilda normālsadalījumam. Korelāciju analīze tika veikta, izmantojot Pīrsona korelācijas testu. Par statistiski ticamiem tika uzskatīti dati ar būtiskuma līmeni $p \leq 0{,}05$.

Izmantojot daudzvariantu statistikas programmu *Kullback* (Rīgas Medicīnas institūtā 1985. gadā izveidotā programma ātrai bioloģisko datu apstrādei, inž. M. Magids), visi dati raksturoti kā "pazīmes", piemēram, dzimums, un "pazīmju gradācijas", piemēram, sieviete vai vīrietis, izmantojot "Pacientu

novērojumu karti" (*Kullback*, 1959). Kodētie dati tika ievadīti *MS Excel* formātā un apstrādāti ar daudzfaktoru analīzes programmu *Kullback*, tika izvērtēta datu ticamība (p) un datu informativitāte (Î). Iegūtie rezultāti šajā pētījumā tiek uzskatīti par informatīviem, ja Î > 1,0. Ja Î < 1,0, informativitāte pat statistiskas ticamības gadījumā daudzfaktoru analīzes sistēmā norāda uz relatīvi mazu pazīmju skaitu un līdz ar to rezultāti nav informatīvi.

Pētījums veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju, ir saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja pētījuma veikšanai.

Rezultāti

Darba pirmais posms. Dati tika salīdzināti starp divām pacientu grupām: I grupa – 55,6 % (n = 25) pacienti ar čūlaino kolītu un II grupa – 44,4 % (n = 20) pacienti ar HOPS. Vidējais vecums I grupā – 39 ± 11 gadi, II grupā – 66 ± 10 gadi. Salīdzinot vecumu abās grupās, tika novērota statistiski ticama atšķirība (p < 0,05), proti, pacienti ar čūlaino kolītu bija jaunāki nekā pacienti ar HOPS. Vecuma grupa no 30 līdz 39 gadiem nozīmīgi un ticami atšķīrās I grupas pacientiem (p = 0,02). Vecuma grupa no 70 līdz 79 gadiem nozīmīgi un ticami atšķīrās II grupas pacientiem (p = 0,03). Līdzīgi statistiski ticama atšķirība novērojama starp vecuma grupām, kad pacientiem bija pirmreizēji noteikta diagnoze: pacientiem ar čūlaino kolītu tā ir 20–29 gadu vecuma grupa, bet pacientiem ar HOPS – 50–69 gadu vecuma grupa.

ĶMI, kā arī ķermeņa masas zudums pacientiem pēdējo divu mēnešu laikā starp abām grupām statistiski ticami neatšķīrās.

Medikamentus ikdienā regulāri lietoja: I grupā – 18 (72 %) pacienti (neregulāri – 7 (28 %)) un II grupā – 10 pacienti (neregulāri – 10 pacienti). Rezultāti starp abām grupām statistiski neatšķīrās (p > 0,05).

Izvērtējot medikamentu, piemēram, omeprazola (vai cita PSI), lietošanu pēdējo divu mēnešu laikā vai antibiotiku lietošanu vienreizēji vai atkārtoti pēdējo sešu mēnešu laikā, rezultāti starp abām grupām statistiski neatšķīrās (p > 0,05). Astoņi pacienti – četri čūlainā kolīta grupā un četri HOPS grupā – lietoja NSPL pēdējo divu mēnešu laikā.

Alerģiskās izpausmes uz medikamentiem atzīmēja deviņi (36 %) pacienti ar čūlaino kolītu, bet neviens no pacientiem ar HOPS. Medikamentoza alerģija statistiski ticami biežāk tika novērota čūlainā kolīta grupas pacientiem (p = 0,01).

Pētījumā tika meklēta saistība ar citām blakusslimībām (sk. 1. tab.). Artrīta izpausme bija četriem pacientiem no I grupas un vienam pacientam no II grupas. Primārs sklerozējošs holangīts (PSH) bija diviem pacientiem ar čūlaino kolītu, savukārt 2. tipa cukura diabēts – tikai pacientiem ar HOPS (20 % gadījumu). Statistiski ticama atšķirība tika novērota tikai arteriālajai hipertensijai – II grupas pacientiem tā bija 35 % gadījumu (p = 0,01).

Izvērtējot pacientu sūdzības, tika novērots, ka noguruma un vājuma sajūtu pacienti atzīmēja vienādi bieži abās grupās: I grupā n = 23 *vs.* II grupā n = 18. Bet bija atšķirīgs noguruma un vājuma sajūtas ilgums: I grupā 26 % pacientu atzīmēja to pēdējo dienu laikā, II grupā 80 % pacientu – pēdējo gadu laikā (p > 0,05).

1. tabula. Čūlainā kolīta (ČK) un HOPS slimnieku blakusslimības

Comorbidities of ulcerative colitis and chronic obstructive pulmonary disease

	Artrīts	Vairogdziedzera slimības	Uveīts	Primārs sklerozējošs holangīts	Cukura diabēts	Arteriāla hipertensija
I grupa – ČK (n = 25)	4	0	1	2	0	0
II grupa – HOPS (n = 20)	1	0	0	0	4	7

n – pacientu skaits.

Čūlainā kolīta grupas pacientiem diareja (> 3 reizes diennaktī) bija novērota statistiski biežāk nekā HOPS grupas pacientiem: I grupā 19 *vs.* II grupā 3 pacientiem (p < 0,05). Trim (16 %) I grupas pacientiem diareja bija pēdējo dienu laikā, deviņiem (47 %) – pēdējo nedēļu laikā, četriem (21 %) – pēdējo mēnešu laikā, trim pacientiem (16 %) – pēdējā gada laikā. II grupas diviem pacientiem diareja bija pēdējo mēnešu laikā, vienam pacientam – pēdējo dienu laikā.

Tādas sūdzības kā sāpes vēderā, aizcietējumi, neregulāra vēdera izeja, neizskaidrojams ķermeņa masas zudums, meteorisms un to ilgums starp abām grupām statistiski ticami neatšķirās.

Klepus statistiski ticami biežāk tika novērots II grupas (HOPS) pacientiem (p = 0,01, Î = 9,21), turklāt II grupas pacientiem 80 % gadījumu tas ilga vairākus gadus. Krēpas novērotas 40 % gadījumu. Elpas trūkums statistiski biežāk bija pacientiem ar HOPS: I grupā 3 *vs.* II grupā 19 pacientiem (p = 0,01, Î = 8,98). Lielākam skaitam (n = 18 (90 %)) II grupas pacientu elpas trūkums ilga vairākus gadus.

I grupas pacienti smēķēja statistiski ticami biežāk nekā II grupas pacienti: I grupā n = 4 *vs.* II grupā n = 18 (p = 0,01).

Novērtējot pilnas asinsainas rādītājus I un II grupai, izvērtējām leikocītu, eritrocītu, hemoglobīna, trombocītu rādītājus un EGĀ. Statistiski ticama atšķirība starp abām grupām bija novērojama tikai trombocītu rādītājos – HOPS slimniekiem bija statistiski mazāks trombocītu skaits nekā čūlainā kolīta slimniekiem (p = 0,007): I grupā – 337 ± 156 (10^9/l), II grupā – 227 ± 87 (10^9/l) (sk. 2. tab.).

No asins bioķīmiskajiem rādītājiem tika salīdzināts CRO rādītājs. CRO vērtības starp abām grupām statistiski ticami neatšķirās, tomēr HOPS slimniekiem bija novērojami augstāki CRO rādītāji, kas ir redzami 1. attēlā: I grupā – 12 ± 18 mg/l, II grupā – 24 ± 26 mg/l (p = 0,061).

Salīdzinot kalprotektīna rādītājus starp abām grupām, tika konstatēta statistiski ticama atšķirība (p = 0,01). Kalprotektīns bija pozitīvs 21 (84 %) čūlainā kolīta slimniekam un 6 (30 %) HOPS slimniekiem. Čūlainā kolīta grupā 11 pacientiem rādītāji bija līdz 300 mg/kg un 10 pacientiem pārsniedza 300 mg/kg. No sešiem HOPS slimniekiem, kuriem bija paaugstināts kalprotektīna līmenis, tā vērtības nepārsniedza 140 mg/kg (2. attēlā shematiski atspoguļots kalprotektīna vērtību sadalījums starp abām grupām).

Slēptas asinis fēcēs I grupas pacientiem bija pozitīvas 48 %, negatīvas – 32 % gadījumu, un par 20 % pacientu nebija datu, II grupas pacientiem šis rādītājs attiecīgi bija 5 %, 60 %, 35 %. Rezultāti starp abām grupām statiski ticami atšķirās (p = 0,02).

Augšējā endoskopija bija veikta deviņiem (64 %) pacientiem I grupā, trīs (15 %) pacientiem II grupā. Apakšējā endoskopija bija veikta visiem I grupas pacientiem, bet II grupā tikai vienam pacientam.

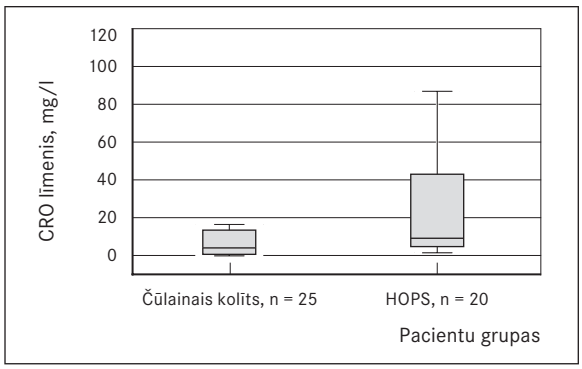
Būtiskas korelācijas starp laboratoriskajiem un kalprotektīna rādītājiem netika novērotas. Bet tika novērota korelācija čūlainā kolīta slimniekiem starp *Mayo* skalu un kalprotektīna rādītājiem: jo lielākas *Mayo* skalas vērtības, jo lielāki ir kalprotektīna rādītāji.

2. tabula. Laboratorisko rādītāju salīdzinājums starp čūlainā kolīta (ČK) un HOPS slimnieku grupām
The comparison of laboratory tests between groups

Asinsaina	Pacientu grupa	Pacientu skaits, n	Vidējā vērtība	Standart-deviācija	p vērtība
Leikocīti, × 10^9/l	ČK	25	8,99	2,93	0,654
	HOPS	20	9,47	4,17	
Eritrocīti, × 10^{12}/l	ČK	25	4,24	0,79	0,587
	HOPS	20	4,36	0,65	
Hemoglobīns, g/l	ČK	25	122,40	28,10	0,345
	HOPS	20	129,60	20,79	
Trombocīti, × 10^9/l	ČK	25	336,84	156,12	**0,007**
	HOPS	20	227,10	87,08	
CRO, mg/l	ČK	25	11,68	17,78	0,061
	HOPS	20	24,07	25,60	

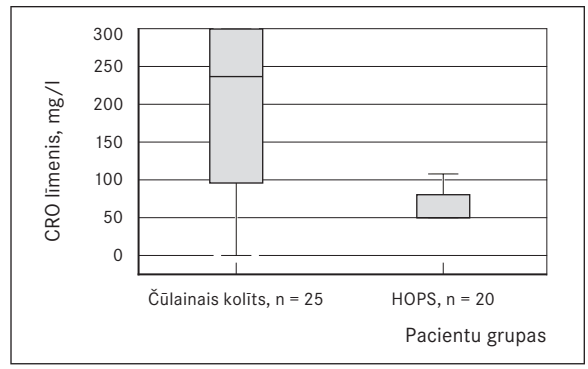
1. attēls. C reaktīvā olbaltuma salīdzinājums starp grupām

The comparison of CRP between groups



2. attēls. Kalprotektīna salīdzinājums starp grupām

The comparison of calprotectin between groups



Darba otrais posms. Abas kalprotektīna noteikšanas metodes – ELISA metode *Alegria* un imūnhromatogrāfijas metode *CalFast* – tika salīdzinātas 19 pacientiem. Iegūtie rezultāti atspoguļoti 3. tabulā.

3. tabula. Kalprotektīna noteikšanas metožu salīdzinājums

The comparison of calprotectin detection methods between groups

Pacienti, nr. p. k.	ELISA *Alegria* (pozitīva vērtība > 50 µg/g)	ELISA *Alegria*, + vai –	*CalFast* (pozitīva vērtība > 70 mg/kg)	*CalFast*, + vai –
1.	28,10	–	< 50	–
2.	31,70	–	< 50	–
3.	46,10	–	69,83	–
4.	> 1000	+	> 300	+
5.	> 1000	+	> 300	+
6.	**856,60**	**+**	**89,76**	**+**
7.	**819,00**	**+**	**> 300**	**+**
8.	17,00	–	< 50	–
9.	**> 1000**	**+**	**287,57**	**+**
10.	478,10	+	158,46	+
11.	373,50	+	119,30	+
12.	23,60	–	< 50	–
13.	> 1000	+	> 300	+
14.	**> 1000**	**+**	**131,32**	**+**
15.	20,80	–	< 50	–
16.	> 1000	+	> 300	+
17.	73,60	+	77,91	+
18.	13,20	–	< 50	–
19.	**845,30**	**+**	**88,05**	**+**

(+) – pozitīva vērtība, (–) – negatīva vērtība.

Par pozitīvu kalprotektīna rezultātu ar ELISA metodi *Alegria* tiek uzskatīta vērtība > 50 μg/g, bet ar *CalFast* metodi – > 70 mg/kg. Lielākie iegūstamie rezultāti ar ELISA ir > 1000 μg/g un ar *CalFast* – > 300 mg/kg. Analizējot datus, 12 pozitīvi kalprotektīna rādītāji ir vienādi abām noteikšanas metodēm. 3. tabulā izceltās ailītes parāda nesakritību intervālos starp vērtībām. Tā, piemēram, 9. pacientam ar ELISA metodi *Alegria* kalprotektīns ir > 1000 μg/g, bet ar *CalFast* – 287,57 mg/kg, savukārt 14. pacientam ar ELISA metodi *Alegria* rezultāts ir > 1000 μg/g, bet ar *CalFast* – 131,32 mg/kg; 6., 7., 19. pacientam ar ELISA metodi *Alegria* noteiktais kalprotektīna daudzums ir līdzīgs – 856,60 μg/g, 819 μg/g un 845 μg/g, bet ar *CalFast* metodi rezultāti ir stipri atšķirīgi – 89,76 mg/kg, > 300 mg/kg un 88,05 mg/kg.

Diskusija

Pētījums apstiprina uzskatus, ka kalprotektīna noteikšana fēcēs ir būtiska čūlainā kolīta diagnostikā. Salīdzinot kalprotektīna rādītājus starp divām pacientu grupām – pacientiem ar čūlaino kolītu un pacientiem ar HOPS – tika konstatēta statistiski ticama atšķirība. Ņemot vērā to, ka pacientu skaits bija neliels (n = 45), pētījumā iegūtie dati var atšķirties no citiem pētījumiem.

Vadoties pēc *NICE* (2013) vadlīnijām, kalprotektīns ir skrīninga metode IZS gadījumā primārajā aprūpē (*Waugh et al*., 2013). Kalprotektīnam ir būtiska nozīme IZS un kairinātu zarnu sindroma (KZS) atšķiršanā. Kalprotektīnu izmanto iekaisīgu zarnu slimību aktivitātes noteikšanai un terapijas efektivitātes monitoringā (*Waugh et al*., 2013). Iekaisīgu zarnu slimību aktivitāte ir izvērtējama pēc *Mayo* skalas, kas ietver pacienta sūdzības par vēdera izejas biežumu, asiņošanas raksturu no taisnās zarnas, kolonoskopisko atradi un pacienta vispārējā veselības stāvokļa novērtējumu (*Rutgeerts et al*., 2005). Mūsu pētījumā tika konstatēta saistība starp kalprotektīnu un *Mayo* skalu, kas parāda čūlainā kolīta aktivitāti. Jo augstāka *Mayo* skalas vērtība, jo lielāks kalprotektīna rādītājs. Arī citviet pasaulē veikto pētījumu, kuros noteiktas korelācijas starp endoskopisko novērtējumu un kalprotektīnu, histoloģisko atradi un kalprotektīnu, rezultāti ir līdzīgi mūsu pētījuma datiem (*Limburg et al*., 2000; *Bunn and Bisset*, 2001; *Rutgeerts et al*., 2005; *Sipponen, et al*., 2008; *Peyrin-Biroulet*, et al., 2011).

Izvērtējot abu grupu pacientu demogrāfiskos datus, tika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp vecuma grupām. Pacienti ar čūlaino kolītu bija jaunāki nekā pacienti ar HOPS. Līdz ar to čūlainā kolīta diagnoze bija noteikta gados jaunākiem pacientiem – 20–29 gadu vecumā. Citu pētījumu dati ir līdzīgi – čūlainā kolīta slimība visbiežāk izpaužas no 15 līdz 30 gadu vecumam un pēc 50 gadu vecuma (*Shanahan*, 2012; *Centers for Disease Control and Prevention*, 2014).

Pēc literatūras datiem novērots, ka, iespējams, NSPL lietošana paaugstina kalprotektīna līmeni (*Tibble*, 1999; *Goldstein*, 2007; *Holland*, 2014). Mūsu pētījumā astoņi pacienti (četri pacienti ar čūlaino kolītu un četri pacienti ar HOPS) lietoja NSPL pēdējo divu mēnešu laikā.

Medikamentoza alerģija statistiski ticami biežāk tiek novērota čūlainā kolīta grupas pacientiem, ko varētu skaidrot ar to, ka čūlainais kolīts ir hroniska autoimūna slimība.

European Respiratory Journal 2014. gadā 19. novembrī tika publicēts raksts, kurā apgalvots, ka IZS incidence ir statistiski ticami palielinājusies pacientiem ar HOPS un bronhiālo astmu, salīdzinot ar vispārējo iedzīvotāju populāciju (*Brassard*, 2014). Mūsu pētījumā nebija neviena pacienta, kuram būtu diagnosticētas abas slimības – čūlainais kolīts un HOPS. Savukārt sešiem HOPS grupas pacientiem bija pozitīvs kalprotektīna rādītājs. Detalizētāk izvērtējot šos pacientus, tika konstatēts, ka trīs no šiem pacientiem lietoja NSPL un divi – PSI, kas varēja ietekmēt kalprotektīna rezultātu. Pieciem HOPS grupas pacientiem ar paaugstinātu kalprotektīna līmeni bija krēpas. Saskaņā literatūras datiem pacientiem ar HOPS kalprotektīns ir pētīts, tikai nosakot tā līmeni asinīs un krēpās. No mūsu pētījuma datiem izriet, ka kalprotektīna atrade fēcēs, iespējams, norāda uz izteikti augstu HOPS aktivitāti. Vienam HOPS grupas pacientam ar paaugstinātu kalprotektīna līmeni tika novērota diareja. Pacientiem ar HOPS, kuriem ir pozitīvs kalprotektīna rādītājs fēcēs, būtu nepieciešams atkārtot kalprotektīna noteikšanu pēc divām nedēļām. Ja tā ir pozitīva atkārtoti, ir nepieciešama pacienta tālāka izmeklēšana. Kalprotektīns fēcēs ir agrīns biomarķieris, kas parādās, ja ir iekaisuma aina kuņģa un zarnu traktā.

Mūsu pētījumā bija statistiski ticami augstāki kalprotektīna līmeņa rādītāji čūlainā kolīta grupas pacientiem nekā HOPS grupas pacientiem. No sešiem HOPS grupas pacientiem, kuriem bija augsts kalprotektīna līmenis, tā vērtības bija zemas un nepārsniedza 140 mg/kg. Savukārt čūlainā kolīta grupas pacientiem rādītāji bija līdz 300 mg/kg un 10 pacientiem – > 300 mg/kg. Arī pēc citu pētījumu datiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu IZS kalprotektīna rādītāji ir izteikti augsti. Savukārt zemi kalprotektīna rādītāji nozīmē, ka slimības pazīmes un simptomi, visticamāk, ir saistīti ar neiekaisīgiem zarnu traucējumiem (*Lab Tests Online: Calprotectin*).

Izvērtējot abas PSKUS izmantotās kalprotektīna noteikšanas metodes, varam secināt, ka gan *ELISA* metode *Alegria*, gan *CalFast* metode atspoguļo vienādus pozitīvus vai negatīvus rezultātus. Tomēr paliek neskaidrs jautājums par metožu references intervāliem. Pieciem pacientiem tika konstatētas atšķirības starp abu metožu references rezultātiem. Tā, piemēram, ja ar *ELISA* metodi *Alegria* kalprotektīna rezultāts bija ap 850 μg/g, tad tā paša pacienta kalprotektīna rezultāts ar *CalFast* metodi varēja būt gan 80 mg/kg, gan > 300 mg/kg, kas ir stipri atšķirīgi. Vai, piemēram, ar *ELISA* metodi *Alegria* kalprotektīna rezultāts ir > 1000 μg/g, kas liecina par izteiktu iekaisuma ainu kuņģa un zarnu traktā, un tā paša pacienta kalprotektīna rezultāts ar *CalFast* metodi ir tikai ap 131 un 287 mg/kg, kas nesasniedz maksimālo rezultātu – > 300 mg/kg, kas nenozīmē tik smagi izteiktu iekaisuma ainu kā HOPS gadījumā. Klīniskajā praksē ir būtisks ne tikai pozitīvs vai negatīvs rezultāts, bet arī slimības aktivitātes skaitliskā vērtība. Tādēļ ir nepieciešama vēl sīkāka šo metožu izpēte ar lielāku pacientu skaitu.

Secinājumi

1. Augstāka kalprotektīna vērtība ir raksturīga vidējas un augstas aktivitātes čūlainā kolīta slimniekiem, salīdzinot ar slimniekiem, kuriem ir vidējas un smagas gaitas hroniska obstruktīva plaušu slimība.
2. Daļai pacientu ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību konstatē paaugstinātu kalprotektīna līmeni fēcēs, bet tas ir skaitliski zemāks, salīdzinot ar čūlainā kolīta slimniekiem, kas daudzos gadījumos var tikt izskaidrots ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību, bet daļai pacientu nepieciešama tālāka klīniskā izvērtēšana.
3. Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā lietotās kalprotektīna noteikšanas metodes fēcēs – *ELISA Alegria* un *CalFast* – ir salīdzināmas, bet ir nepieciešama sīkāka references intervālu izpēte.

Calprotectin Level and the Possible Factors Affecting the Comparison in Patients Groups of Ulcerative Colitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital

Abstract

Calprotectin is a relatively new biomarker of inflammation, which can be found in all human secretions. It seemed interesting for us to find out faecal calprotectin and factors affecting changes between ulcerative colitis (UC) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients.

To analyse calprotectin values and its detection methods comparing two patients groups – ulcerative colitis and chronic obstructive pulmonary disease.

A pilot study included 45 patients with moderate / severe activity UC (n = 25) and COPD (n = 20). At the first study stage, all patients' data were collected and analysed and compared between both patient groups: group I – UC patients, group II – COPD patients. At the second study stage, two calprotectin detection methods are compared used at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (PSCUH) Immunology laboratory. The first enzyme immunoassay automated ELISA method *Alegria*, the second – immunochromatography method *CalFast*.

25 (55.6 %) patients had a diagnosis of UC and 20 (44.4 %) patients were with a diagnosis of COPD. The average age in the group I – 39 ± 11 years, group II – 66 ± 10 years. The performance of complete blood counts were assessed in both groups, as well as CRP. Comparing calprotectin values between both groups, there was a statistically significant difference, p = 0.01. Calprotectin was positive in 21 (84 %) of ulcerative colitis patients and 6 (30 %) patients with COPD.

Higher calprotectin value is more characteristic of ulcerative colitis medium and high activity compared to patients with chronic obstructive pulmonary disease medium and high activity patients. A part of COPD patients were found elevated levels of faecal calprotectin, but comparing with UC values were lower, in most cases it can be explained by COPD, but a part require further clinical evaluation. PSCUH applied calprotectin methods ELISA *Alegria* and *CalFast* are comparable, but requires a more detailed study of the reference interval.

Keywords: calprotectin, ulcerative colitis, chronic obstructive pulmonary disease, laboratory methods.

Literatūra

1. Bhardwaj, R., Zotz, C., Zwadlo-Klarwasser G., et al. The calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 form a membrane associated heterodimer in a subset of monocytes / macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions. *Eur J Immunol*. 1992, 22, 1891–1897.
2. Brassard, P., Vutcovici M., Ernst P., et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease in Quebec residents with airway diseases. *European Respiratory Journal*. 2014, 15, 14.
3. Bunn, S., Bisset, W., and Main, M. Fecal calprotectin: validation as a non-invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2001, 33(1), 14–22.
4. Goldstein, J. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007, 25, 1211–1222.
5. Holland, M. Does NSAID use affect the faecal calprotectin result? *Alpha Laboratories Leading Edge Newsletter*. 2014, 2–3.
6. Inflammatory bowel disease (IBD) Centers for Disease Control and Prevention website. Iegūts no: www.cdc.gov/ibdExternal Link Disclaimer [sk. 22.03.2016.].
7. Lab Tests Online: Calprotectin, US. Iegūts no: https://labtestsonline.org/understanding/analytes/calprotectin [sk. 29.03.2016.].
8. Kullback, S. *Information Theory and Statistics*. New York: Wiley, London: Chapman and Hall, 1959, 395.
9. Limburg, P., Ahlquist, D., and Sandborn, W. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhoea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2000, 95(10), 2831–2837.
10. Peyrin-Biroulet, L., Ferrante, M., Magro, F., et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2011, 5, 477–483.
11. Roseth, A., Aadland, E., Jahnsen, J., et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. 1997, 58, 176–180.
12. Rutgeerts, P, Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Reinisch, W., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005, 353(23), 2462–2476.
13. Shanahan, F. Ulcerative colitis. No: *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. C. J. Hawkey, J. Bosch, J. E. Richter, G. Garcia-Tsao, eds. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012, 355–371.
14. Sipponen, T., Savilahti, E., Kolho, K. L., et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008, 14, 40–46.
15. Striz, I. and Trebichavsky, I. Calprotectin – a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. Physiological research. *Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2004, 53(3), 245–253.
16. Tibble, J. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999, 45, 362–368.
17. Waugh, N., Cummins, E., Royle P., et al. Protocol for assessment of faecal calprotectin. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. *NICE Diagnostics Guidance*. UK, 2013, 1–14.

Kalcificējošas aortas vārstuļa stenozes biomarķieru – hemerīna un FGF-21 – diagnostiskais novērtējums

Juris Lūriņš, Alise Visocka [1]**,**
Vitolds Mackēvičs [2]**, *Pēteris Tretjakovs*** [3]

jl.cardio@gmail.com
Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Aortas vārstuļa (AoV) stenoze ir bieži sastopama vārstuļu slimība. Hemerīns ir iekaisumu regulējošs adipokīns. Fibroblastu augšanas faktoram 21 (angļu val. *fibroblast growth factor*, turpmāk tekstā – FGF-21) piemīt kardioprotektīva darbība išēmijas un oksidatīvā stresa gadījumā.

Darba mērķis ir izpētīt hemerīna un FGF-21 potenciālo diagnostisko nozīmi atkarībā no aortas vārstuļu (AoV) stenozes pakāpes.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti 102 pacienti. Viņi tika iedalīti kontroles grupā (bez AoV stenozes) un pētījuma grupā (ar AoV stenozi). Pacienti ar AoV stenozi tika iedalīti trīs apakšgrupās atbilstīgi ehokardiogrāfijā pierādītai stenozes pakāpei, ņemot vērā maksimālo plūsmas ātrumu ($V_{maks.}$, m/s), vidējo spiediena gradientu ($PG_{vid.}$, mm/Hg) un aortas vārstuļa atveres laukumu (AVA, cm^2). Smagas stenozes kritēriji ir šādi: $V_{maks.}$ > 4,0 m/s, $PG_{vid.}$ > 40 mm/Hg, AVA < 1,0 cm^2; vidējas stenozes kritēriji: $V_{maks.}$ 3,0–4,0 m/s, $PG_{vid.}$ 20–40 mm/Hg, AVA 1,0–1,5 cm^2; vieglas stenozes kritēriji: $V_{maks.}$ 2,5–2,9 m/s, $PG_{vid.}$ < 20 mm/Hg, AVA 1,5–2,0 cm^2. Tika noteikts hemerīna un FGF-21 līmenis, izmantojot enzīmu imūnsorbcijas testa jeb ELISA metodi.

Rezultāti. Pacientu iedalījums: 49,0 % (50) pacientu iekļauti kontroles grupā, 15,7 % (16) – pētījuma grupā ar vieglu AoV stenozi, 19,6 % (20) ar vidēji smagu un 15,7 % (16) ar smagu AoV stenozi. Hemerīna līmenis bija paaugstināts visu AoV stenozes pakāpju pacientiem: vieglas (U = 139,00; p < 0,001), vidējas (U = 232,00; p < 0,001) un smagas pakāpes (U = 251,5; p = 0,026). FGF-21 AoV stenozes pacientiem smagas aortālā vārstuļa stenozes grupā bija augstāks nekā kontroles grupā (U = 201; p = 0,005). Hemerīna un FGF-21 ROC līknes rādīja, ka hemerīns ir labs vieglas AoV stenozes diagnostiskais marķieris (LZL = 0,82; p < 0,001) ar robežvērtību 43,12 ng/ml. Hemerīna jutīgums vieglas Ao stenozes gadījumā bija 87,50 %, specifiskums 69,00 %, pozitīvā prediktīvā vērtība (PPV) – 71,93% un negatīvā prediktīvā vērtība (NPV) – 75,54 %.

Savukārt FGF-21 ir apmierinošs smagas AoV diagnostiskais marķieris (LZL = 0,74; p = 0,005) ar robežvērtību 287,10 pg/ml. FGF-21 jutīgums smagas Ao stenozes gadījumā bija 75,00 %, specifiskums 64,00 %, PPV 40,00 % un NPV 88,89 %.

Secinājumi. Hemerīns ir labs vieglas, bet FGF-21 ir apmierinošs smagas AoV stenozes diagnostiskais marķieris.

Atslēgvārdi: biomarķieri, kalcificējoša aortas vārstuļa stenoze, FGF-21, hemerīns.

Ievads

Kalcificējoša AoV stenoze ir bieži sastopama vārstuļu saslimšana attīstītās valstīs (*Akerström*, 2013) un bieža ķirurģiskas vārstuļu implantācijas indikācija ar pieaugošu izplatību (*Passik*, 1987). Tās gadījumā AoV ir izmainītas gan morfoloģiski, gan funkcionāli. Kalcificējošu AoV sklerozi, kam raksturīgas tikai AoV morfoloģiskās izmaiņas, konstatē aptuveni 9 % pacientu vidēji 54 gadu vecumā un līdz pat 42 % pacientu 81 gada vecumā (*Coffey*, 2014). AoV sklerozes pacientiem aptuveni 9 % gadījumu tā progresē piecu gadu laikā līdz AoV stenozei (*Novaro*, 2007). Diemžēl šobrīd pieejamās aortas stenozes progresa novēršanas iespējas ir ierobežotas, tomēr vieglas aortas stenozes diagnostika ir potenciāli svarīga, jo 50 % pacientu ar vieglu vai vidējas pakāpes AoV stenozi tā progresē līdz smagas pakāpes AoV stenozei četru gadu laikā (*Otto*, 2004; *Rosenhek*, 2004). Pēc aortas stenozes klīnisko simptomu – sāpēm aiz krūškaula, sinkopes, sirds mazspējas – parādīšanās, ja vien netiek aizstāts aortas vārstulis, 75 % pacientu mirst triju gadu laikā (*Carabello*, 2008).

Lai atrastu diagnostiskos biomarķierus, svarīgi ir izprast slimības patoģenēzi. Aterosklerozes un aortas vārstuļa stenozes patoģenēzes mehānismi ir līdzīgi (*Bossé*, 2008). Abos gadījumos tiek novērota endotēlija disfunkcija un caurlaidības palielināšanās, oksidētu zema blīvuma lipoproteīnu nogulsnēšanās, iekaisuma šūnu infiltrācija un lokāla un sistēmiska iekaisuma aktivēšanās, tomēr aterosklerozes attīstības pēdējais posms ietver aterosklerotiskas plātnītes veidošanos asinsvadu visdziļākajā slānī, bet smagas AoV stenozes gadījumā notiek AoV viru kalcifikācija (*Wypasek*, 2015; *Akerström*, 2013; *Yetkin*, 2009). Iekaisuma mediatori AoV stenozes gadījumā inducē fibroblastu diferenciāciju par miofibroblastiem, kas pārveido ekstracelulāro matrici. Daļa no miofibroblastiem savukārt diferencējas par osteoblastiem līdzīgām šūnām, kas veicina kalcija mezgliņu un kaulaudu veidošanos (*Freeman*, 2005).

Hemerīns ir adipokīns, ligands receptoram CMKLR1 ar makrofāgu un dendrītisko šūnu hemotakses un aktivācijas regulācijas funkciju (*Roh*, 2007; *Cash*, 2008). Tam piemīt parakrīna, endokrīna un autokrīna darbība. Hemerīns galvenokārt tiek ekspresēts baltajos taukaudos un aknās, mazākā daudzumā – sirdī, plaušās u. c. audos (*Rourke*, 2013; *Goralski*, 2007). Pētīta tiek periadventiciāla tauku depozītu loma aterosklerozes patoģenēzē.

Ar aterosklerozi korelējoša hemerīna un CMKLR1 ekspresija konstatēta gludajā muskulatūrā un putu šūnās, bet hemerīna ekspresija – periadventiciālajos taukaudos (*Kostopoulos*, 2014). Paaugstināts hemerīna līmenis serumā tiek asociēts ar iekaisuma marķieriem, piemēram, ar TNF-α, IL-6, hsCRP, metabolā sindroma komponentiem, t. i., ar triglicerīdu (TG) līmeni, ĶMI. Tāpat hemerīns tiek asociēts ar citām hroniskām iekaisuma slimībām, piemēram, ar čūlaino kolītu (*Weigert*, 2010) un hronisku nieru slimību (*Rutkowski*, 2012). Skaidrs, ka hemerīnam ir nozīme iekaisuma procesā, regulējot makrofāgu darbību, kā arī ateroģenēzē, taču zinātnieki joprojām nav vienisprātis, vai tā ir proiekaisuma vai pretiekaisuma aktivitāte (*Cash*, 2008; *Ernst*, 2010; *Monnier*, 2012; *Bondue*, 2012). Citu pētījumu rezultāti liek domāt, ka hemerīna līmenim nav pozitīvas korelācijas ar slimības smaguma pakāpi; piemēram, ir pierādīts, ka hemerīns negatīvi korelē ar aknu cirozes smaguma pakāpi (*Eisinger*, 2015).

FGF-21 galvenokārt tiek ekspresēts aknās. Tā ekspresija ir daļa no ligandatkarīga transkripcijas faktora signalizācijas ceļiem (PPAR*α*), kam ir centrālā loma lipīdu un enerģijas homeostāzes kontrolē (*Badman*, 2007). Tas tiek aktivēts, piemēram, badošanās laikā brīvo taukskābju piesaistes dēļ (*Ge*, 2012). FGF-21 nav heparīnu saistošo receptoru, tāpēc tas var tikt izdalīts asinīs un darboties kā hormons (*Fukumoto*, 2008). Tas darbojas kā svarīgs metabolisma regulators ar pleiotropisku efektu uz glikozes un lipīdu homeostāzi (*Kharitonenkov*, 2007, 2005), piemēram, modulē ketoģenēzi un lipolīzi taukaudos (*Inagaki*, 2007), glikoneoģenēzi (*Potthoff*, 2009). FGF-21 piemīt arī pretiekaisuma darbība. Tas samazina iekaisuma citokīnu IL-6, Il-β un TNF-α producēšanu serumā un aknās (*Xu*, 2016). Tas ir paaugstināts

pacientiem ar koronāro sirds slimību vai karotīdo artēriju aterosklerotiskām pangām, pieļaujot, ka FGF-21 var tikt izmantots kā biomarķieris aterosklerotisku saslimšanu gadījumos (*Chow*, 2013; *Lin Z.*, 2010; *An*, 2012). Tāpat FGF-21 līmenis ir paaugstināts pacientiem ar nelabvēlīgu lipīdu profilu, aptaukošanos, metabolisko sindromu, glikozes tolerances traucējumiem, t. s. nealkohola taukaino aknu slimību, hipertensiju (*Zhang*, 2008; *Semba*, 2013; *Reinehr*, 2012). Turklāt FGF-21 ir nozīme saistaudu veidošanās procesā. FGF-21 samazina TGF-β un Nfκβ ekspresiju, kam ir noteicoša loma aknu fibrozes attīstībā (*Lawrence*, 2009). FGF-21 piemīt arī protektīva darbība dažādu metabolisko un kardiovaskulāro saslimšanu gadījumos. Eksperimentālos pētījumos ir konstatēta diabēta un dislipidēmijas rādītāju uzlabošanās primātiem un pelēm pēc FGF-21 lietošanas (*Dostálová*, 2009). Attiecībā uz aterosklerozes patoģenēzi ir pierādīts, ka miokarda asinsvadu endotēlija šūnas sekretē FGF-21, atbildot uz oksidētu LDL radītu stresu, un rezultātā samazinās endotēlija šūnu apoptoze (*Lü*, 2010). Kreisā kambara hipertrofija ir kompensatora atbilde AoV stenozes gadījumā. Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka FGF-21 ir atgriezenisks efekts uz miokarda hipertrofiju (*Planavila*, 2013). Tika novērots mazāks FGF-21 pieaugums pacientiem ar aptaukošanos. FGF-21 mākslīga ievadīšana var pasargāt miokardu un atjaunot sirds funkciju pēc miokarda išēmijas (*Patel*, 2014).

Kopumā FGF-21 līmenis ir palielināts metabolisku traucējumu un kardiovaskulāro saslimšanu gadījumos, un līdz ar procesa smaguma pakāpi pieaug arī FGF-21 produkcija, piemēram, diabētiskas retinopātijas gadījumā (*Lin Y.*, 2014).

Hipotētiski domājams, ka AoV stenozes sākumā prevalē iekaisuma process, līdz ar to hemerīns ir vieglas AoV stenozes marķieris, bet FGF-21 korelē ar AoV stenozes smaguma pakāpi.

Darba mērķis

Darba mērķis ir izpētīt bioķīmisko marķieru – hemerīna un FGF-21 – potenciālo diagnostisko nozīmi atkarībā no AoV stenozes smaguma pakāpes.

Materiāls un metodes

Prospektīvs pētījums tika veikts no 2011. līdz 2016. gadam VSIA "Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca", SIA "Vidzemes slimnīca", SIA "Dubultu poliklīnika", PSIA "Kauguru Veselības centrs" un SIA "Zemgales Veselības centrs" ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju un pacientu rakstisku piekrišanu. 102 pacienti tika mērķtiecīgi atlasīti atbilstīgi iekļaušanas un neiekļaušanas kritērijiem un iedalīti divās pamatgrupās: ar AoV stenozi 51 % (52) un kontroles grupā 49 % (50). No visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem 72,5 % (74) bija sievietes un 27,5 % (28) vīrieši. Kontroles grupā tika iekļauti pacienti bez AoV stenozes vecumā no 50 līdz 80 gadiem, kas atbilst AoV stenozes pacientu vidējam vecumam pēc Eiropas Kardiologu biedrības 2012. gada sirds vārstuļu slimību ārstēšanas vadlīnijām (*Members*, 2012). Kontroles grupā tika iekļauti pacienti, kuriem, veicot ehokardiogrāfiju, tika apstiprināts, ka aortas vārstulis ir vesels. Visiem kontroles grupas pacientiem ehokardiogrāfijas laikā netika konstatētas cita veida sirds patoloģijas. Neiekļaušanas kritēriji abās grupās, ņemot vērā iepriekšējo izmeklējumu datus, bija šādi: sistēmas saistaudu slimības, infekcijas slimības, onkoloģiskas slimības, pārciests miokarda infarkts, smadzeņu infarkts, transitīva išēmiska lēkme, vairogdziedzera disfunkcija un cukura diabēts. Kontroles grupā tika iekļauti pacienti, kuri iepriekš nebija lietojuši statīnu un fibrātu grupas medikamentus un kuriem netika konstatēta dislipidēmija. Pieļaujamā saslimšana kontroles grupā bija šāda: pirmās pakāpes primāra arteriāla hipertensija 56 % (28) un palielināts ķermeņa svars 24 % (12), kas tika aprēķināts pēc ķermeņa masas indeksa.

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika veikta ehokardiogrāfija, un iegūtie dati tika arhivēti, izmantojot iekārtu *GE VIVID 7 Dimension* un *Philips IE 33*. Katru ehokardiogrāfijas izmeklējumu izvērtēja divi speciālisti.

Pacienti ar AoV stenozi tika iedalīti trīs grupās atkarībā no stenozes pakāpes, ņemot vērā maksimālo plūsmas ātrumu $V_{maks.}$ (m/s), vidējo spiediena gradientu $PG_{vid.}$ (mm/Hg) un AoV atveres laukumu AVA (cm^2). Pirmajā grupā iekļāva smagas AoV stenozes pacientus: $V_{maks.} > 4{,}0$ m/s, $PG_{vid.} > 40$ mm/Hg, AVA < 1,0 cm^2; otrajā grupā – vidējas AoV stenozes pacientus: $V_{maks.}$ 3,0–4,0 m/s, $PG_{vid.}$ 20–40 mm/Hg, AVA 1,0–1,5 cm^2; trešajā grupā – vieglas AoV stenozes pacientus: $V_{maks.}$ 2,5–2,9 m/s, $PG_{vid.} < 20$ mm/Hg, AVA 1,5–2,0 cm^2.

Pacientu iedalījums AoV stenozes grupā bija šāds: 15,7 % (16) ar vieglu aortas stenozi, 19,6 % (20) ar vidēji smagu, 15,7 % (16) pacientu ar smagu aortas stenozi.

Pētījumā iekļautajiem pacientiem tika izdarīti laboratoriskie izmeklējumi: noteikts hemerīna un FGF-21 līmenis ar ELISA metodi, izmantojot attiecīgi *EZHCMRN-57K* un (*EZHFGF21-19k*) Rīgas Stradiņa universitātes Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedras laboratorijā.

Statistiskajai datu apstrādei tika izmantotas programmas *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics*. Ticamības koeficients $p < 0{,}05$ tika uzskatīts par statistiski nozīmīgu. Neparametriskie dati tika raksturoti ar mediānu un starpkvartiļu intervālu. Divu savstarpēji neatkarīgu, normālsadalījumam neatbilstošu izlašu salīdzināšanai tika izmantots Manna–Vitnija U tests, bet hemerīna un FGF-21 kā AoV stenozes diagnostisko marķieru raksturojumam tika lietoti šādi rādītāji: *ROC* līknes, laukums zem *ROC* līknes, no tām iegūtā robežvērtība, testa jutīgums, specifiskums, pozitīvā un negatīvā prediktīvā vērtība, sasniedzot attiecīgās robežvērtības. Testa precizitāte tika novērtēta pēc laukuma zem *ROC* līknes vērtībām: laba (0,8–0,9), apmierinoša (0,7–0,8) un vāja (0,6–0,7).

Rezultāti

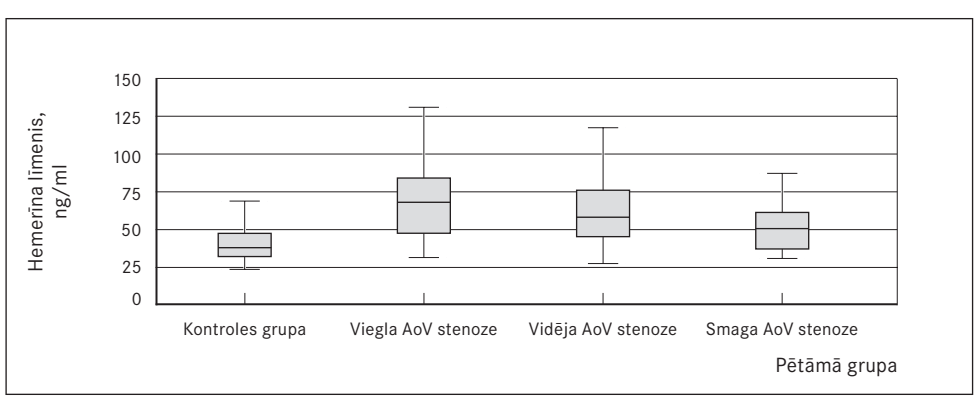
Kopumā hemerīna līmenis pacientiem ar AoV stenozi bija augstāks nekā kontroles grupā (vidējais rangs 58,60 *vs.* 40,00; U = 781,50; p = 0,002). Tomēr augstākais hemerīna līmenis tika novērots vieglas AoV stenozes gadījumā, kā arī tika novērota tendence hemerīna līmenim samazināties līdz ar AoV stenozes pakāpes pieaugumu (sk. 1. att.).

Hemerīna līmenis bija statistiski būtiski augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu, visās AoV stenozes pakāpēs: vieglas (vidējais rangs 49,81 *vs.* 28,28; U = 139,00; p < 0,001), vidējas (vidējais rangs 42,78 *vs.* 30,53; U = 232,00; p < 0,001) un smagas (vidējais rangs 40,63 *vs.* 31,95; U = 251,50; p = 0,026) stenozes gadījumā.

Kopumā FGF-21 līmenis pacientiem ar AoV stenozi bija augstāks nekā kontroles grupā (vidējais rangs 56,20 *vs.* 41,10; U = 822,50; p = 0,012). Tika novērota tendence paaugstināties FGF-21 līmenim līdz ar AoV stenozes smaguma pakāpi (sk. 2. att.).

1. attēls. Hemerīna līmenis asins serumā pacientiem ar AoV stenozi atkarībā no aortas vārstuļa stenozes pakāpes, salīdzinot ar kontroles grupu

Chemerin serum level in patients with AoV stenosis depending on the degree of aortic valve stenosis comparing to control group



Tomēr tikai smagas AoV stenozes grupā FGF-21 līmenis bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā kontroles grupā (vidējais rangs 43,94 *vs.* 28,69; U = 201,00; p = 0,005). Gan vieglas, gan vidēji smagas AoV stenozes grupā FGF-21 līmenis bija statistiski nenozīmīgi augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu (attiecīgi vidējais rangs 40,36 *vs.* 29,88; U = 258,00; p = 0,051 un 40,63 *vs.* 31,95; U = 357,50; p = 0,099).

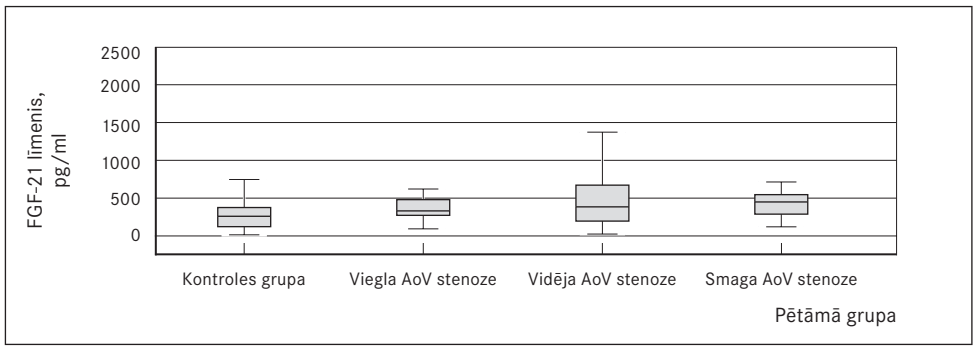
Salīdzinot FGF-21 līmeni AoV stenozes smaguma pakāpju grupās, statistiski būtiskas atšķirības netika novērotas. Vieglas (vidējais rangs 18,25) un vidējas (vidējais rangs 18,70) AoV stenozes grupā FGF-21 līmenis statistiski būtiski neatšķīrās (U = 156,00; p = 0,899). Smagas AoV vārstuļa stenozes grupā FGF-21 bija statistiski nenozīmīgi augstāks (vidējais rangs 19,38) nekā vidējas stenozes grupā (vidējais rangs 17,80; U = 146,00; p = 0,656). Smagas stenozes gadījumā (vidējais rangs 18,00) FGF-21 līmenis bija statistiski nenozīmīgi augstāks nekā vieglas stenozes gadījumā (vidējais rangs 15,00; U = 104,00; p = 0,366).

Tika veikta hemerīna un FGF-21 *ROC* līkņu analīze. Tika analizēti šādu grupu rādītāji: visu AoV stenozes pakāpju pacientu pret kontrolgrupu; vieglas AoV stenozes pacientu pret kontrolgrupu; smagas AoV stenozes pacientu pret kontrolgrupu (rezultātus sk. 1.–3. tab., līknes sk. 3.–5. att.).

Analizējot *ROC* līknes, tika konstatēts, ka hemerīns ir vidējs diagnostiskais marķieris visās AoV stenozes grupās (*AUC* = 0,76; p < 0,001) un labs diagnostiskais marķieris vieglas AoV stenozes grupā (*AUC* = 0,82; p < 0,001). Savukārt FGF-21 ir vidējs diagnostiskais marķieris smagas AoV stenozes grupā (*AUC* = 0,74; p = 0,005).

2. attēls. FGF-21 līmenis asins serumā pacientiem ar AoV stenozi atkarībā no aortas vārstuļa stenozes pakāpes, salīdzinot ar kontroles grupu

FGF-21 serum level in patients with AoV stenosis depending on degree of aortic valve stenosis comparing to control group



1. tabula. Hemerīna un FGF-21 diagnostiskais vērtējums visu smaguma pakāpju AoV stenozes pacientiem attiecībā pret kontroles grupu

Diagnostic evaluation of serum chemerin and FGF-21 for patients with all grades of aortic stenosis *vs.* control group

Biomarķieris	Laukums zem *ROC* līknes, AUC (95 % TI)	p vērtība	Robež-vērtība	Specifiskums, %	Jutīgums, %	NPV, %	PPV, %
Hemerīns	0,76 (0,67–0,85)	< 0,001	38,60	55,15	80,00	72,21	63,67
FGF-21	0,67 (0,56–0,77)	0,003	309,83	67,02	61,50	61,50	66,67

2. tabula. Hemerīna un FGF-21 diagnostiskais vērtējums vieglas pakāpes AoV stenozes pacientiem attiecībā pret kontroles grupu

Diagnostic evaluation of serum chemerin and FGF-21 for patients with mild aortic stenosis *vs.* control group

Biomarķieris	Laukums zem *ROC* līknes, AUC (95 % TI)	p vērtība	Robež-vērtība	Specifiskums, %	Jutīgums, %	NPV, %	PPV, %
Hemerīns	0,82 (0,70–0,95)	< 0,001	43,12	69,00	87,50	75,54	71,93
FGF-21	0,66 (0,51–0,81)	0,04	283,78	61,20	75,00	64,44	65,45

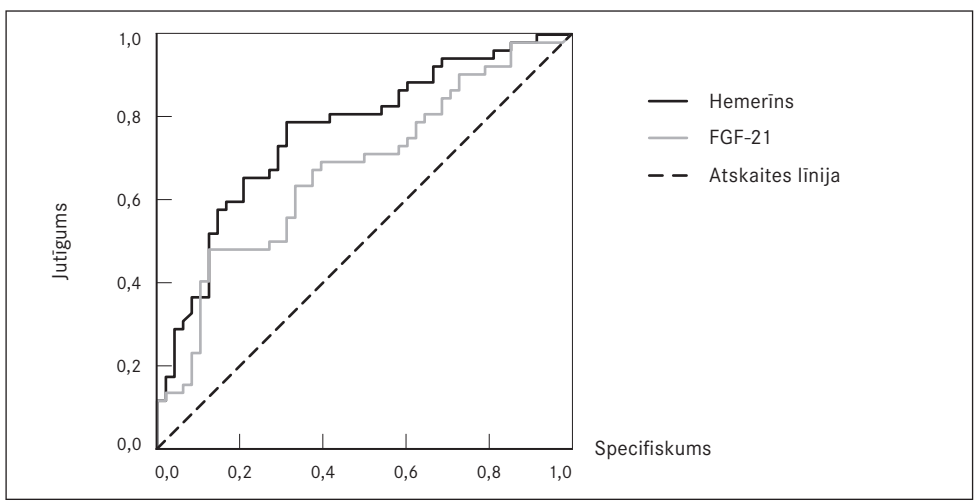
3. tabula. Hemerīna un FGF-21 diagnostiskais vērtējums smagas pakāpes AoV stenozes pacientiem attiecībā pret kontrolgrupu

Diagnostic evaluation of serum chemerin and FGF-21 for patients with severe aortic stenosis *vs.* control group

Biomarķieris	Laukums zem *ROC* līknes, AUC (95 % TI)	p vērtība	Robež-vērtība	Specifiskums, %	Jutīgums, %	NPV, %	PPV, %
Hemerīns	0,69 (0,55–0,84)	0,020	43,01	68,00	68,75	87,18	40,74
FGF-21	0,74 (0,56–0,88)	0,005	287,10	64,00	75,00	88,89	40,00

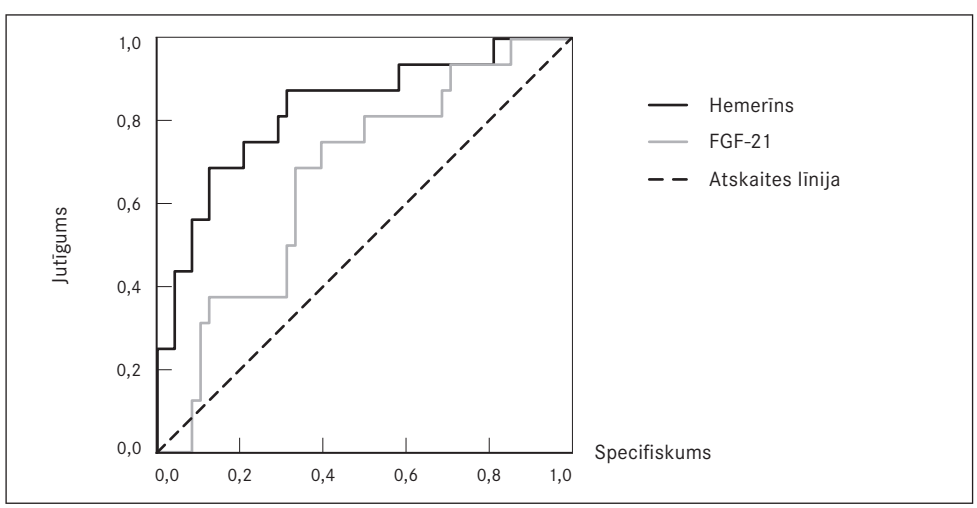
3. attēls. Hemerīna un FGF-21 jutīgumu un specifiskumu raksturojoša *ROC* līkne AoV stenozes (iekļauti visu smaguma pakāpju pacienti) diagnostikā pret kontrolgrupu

Serum chemerin and FGF-21 sensivity and specifity (ROC curve) in diagnosis of aortic stenosis (all degrees of aortic stenosis severity) *vs.* control group



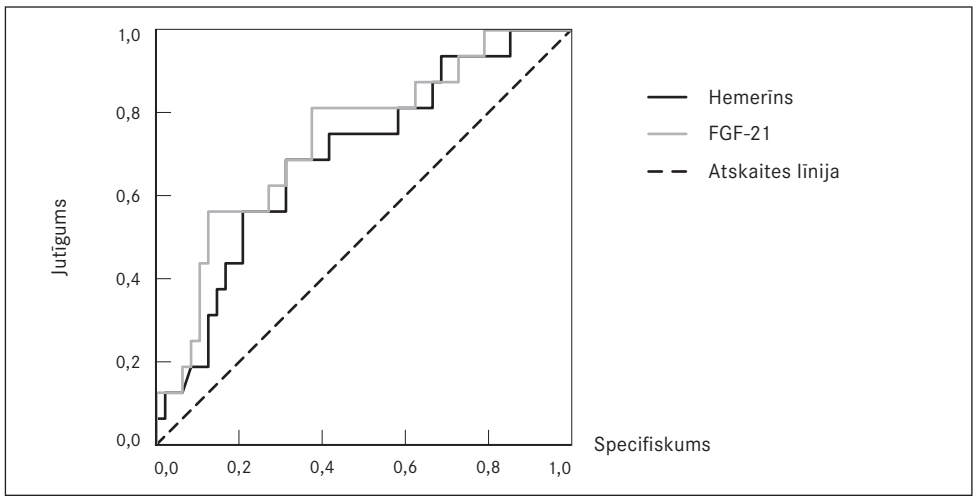
4. attēls. Hemerīna un FGF-21 jutīgumu un specifiskumu raksturojoša *ROC* līkne vieglas kalcificējošās AoV stenozes diagnostikā pret kontrolgrupu

Serum chemerin and FGF-21 sensitivity and specifity (ROC curve) in diagnosis of mild calcific aortic stenosis *vs.* control group



5. attēls. Hemerīna un FGF-21 jutīgumu un specifiskumu raksturojoša *ROC* līkne smagas kalcificējošās AoV stenozes diagnostikā pret kontrolgrupu

Serum chemerin and FGF-21 sensitivity and specifity (ROC curve) in diagnosis of severe calcific aortic stenosis *vs.* control group



Diskusija

Iepriekš veiktajos zinātniskajos pētījumos FGF-21 un hemerīna līmenis serumā pacientiem ar kalcificējošu AoV stenozi nav pētīts. Atbilstoši AoV stenozes histoloģiskajam pētījumam (*Kostopoulos*, 2014), kurā novēroja hemerīna ekspresiju periadventīcija taukaudos, artērijas sieniņas gludajos miocītos un un putu šūnās, AoV stenozes grupā tika novērots paaugstināts hemerīna līmenis serumā. Hemerīns tiek asociēts ar citiem aterosklerotiskajiem procesiem, piemēram, ar miega artēriju slimību un pangas nestabilitāti tās gadījumā (*Zhao*, 2015). AoV stenozes gadījumā smagas AoV stenozes dēļ tika novērots palielināts FGF-21 līmenis serumā – līdzīgi kā citos aterosklerotiskajos procesos koronārās sirds slimības (*Shen*, 2013) un miega artēriju slimības gadījumā. FGF-21 korelē ar slimības smagumu – artērijas sieniņas *intima-media* biezumu (*Chow, 2013*). Citos pētījumos parādīta FGF-21 protektīvā loma oksidētu zema blīvuma lipoproteīnu (LDL) izraisīta stresa gadījumos (*Lü*, 2010) un miokarda išēmijas pacientiem (*Patel*, 2014).

Pētnieciskā darba mērķis bija saistīts ar AoV stenozes biomarķieru analīzi un to nozīmes pētīšanu atkarībā no AoV stenozes pakāpes. Jau no darba sākuma kā jauns, nozīmīgs un statistiski ticams biomarķieris izrādījās hemerīns. Salīdzinot vieglas un smagas AoV stenozes jutīgumu un laukuma vērtības zem ROC līknēm, kas liecina par testa precizitāti, augstāki rezultāti tika novēroti vieglas AoV stenozes gadījumā: attiecīgi 87,5 % *vs.* 68,5 % un 0,82 *vs.* 0,69. Pētījuma procesā bija svarīgi ne tikai atrast šos biomarķierus, bet arī noskaidrot, kurš no tiem ir vairāk raksturīgs iekaisuma procesam un kurš – kalcifikācijas procesam. Statistiski zemākais hemerīna līmenis tika konstatēts pacientiem ar smagāku slimības pakāpi – līdzīgi kā aknu cirozes gadījumā, kurā novēro (atbilstīgi *Child-Plugh* vērtēšanas skalai) samazinātu hemerīna līmeni C grupas slimniekiem salīdzinājumā ar A un B grupas slimniekiem (*Eisinger*, 2015).

FGF-21 līmenis pieaug līdz ar AoV stenozes smaguma pakāpi, un FGF-21 ir augstāks smagas pakāpes AoV stenozes grupā, taču netika iegūtas statistiski nozīmīgas FGF-21 atšķirības starp AoV stenozes pakāpēm. Vērtīgs ieguvums, darbu turpinot, būtu vēl citu biomarķieru atrade, kuri izrādītos statistiski ticami, lai noteiktu AoV stenozes attīstības sākumu, kad pēc morfoloģiskajiem datiem prevalē iekaisums. Tā būtu, domājams, iespēja iedarboties un aizkavēt šo iekaisuma procesu, ja pēc attiecīgajiem biomarķieriem varētu piemeklēt medikamentus. Turpmākajos AoV stenozes pētījumos būtiska loma varētu būt histoloģiskajiem datiem, lai precizētu iekaisuma izcelsmi. Turpmākajos pētījumos jāiekļauj

lielāks pacientu skaits – gan AoV stenozes, gan kontroles grupās –, lai pētījuma rezultāti kļūtu vēl pārliecinošāki secinājumu izdarīšanai.

Saistībā ar kalcificējošu AoV stenozi ir pētīti daži citi biomarķieri, piemēram, NT-proBNP, BNP, homocisteīns un osteopontīns (*Ferrari*, 2010), augšanas diferenciācijas faktors 15, šķīstošais ST2 (*Lindman,* 2015), taču bez stratifikācijas AoV stenozes smaguma grupās.

Secinājumi

Hemerīns ir labs vieglas AoV stenozes diagnostiskais marķieris, bet FGF-21 ir apmierinošs smagas AoV stenozes diagnostikas marķieris.

Darbu būtu lietderīgi turpināt un padziļināti pētīt esošos un citus biomarķierus. Ņemot vērā pašreizējos datus un nostāju, ka AoV stenoze ir aktīvs process, kas sākas ar iekaisumu, bet, slimībai progresējot, pāriet kalcifikācijā, turpmāk varētu pētīt šī iekaisuma cēloņus un, iespējams, varbūtēju medikamentozo terapiju.

FGF-21 norāda vairāk uz starpšūnu telpas remodelāciju, un tam visaugstākais līmenis ir smagas AoV stenozes gadījumā, tādēļ tam vairāk ir pētnieciska un mazāk – klīniska nozīme, jo smagas aortas stenozes terapija ir ķirurģiska.

Hemerīns var izrādīties labs biomarķieris eventuālai medikamentozai terapijai, un šādi biomarķieri, kuri korelē ar slimības sākuma stadijām, būtu jāatrod vēl.

Šīm pašām pacientu grupām tika analizēts MMP (matrices metālproteināžu) līmenis un tā saistība ar AoV stenozes pakāpēm. Iegūtie rezultāti apstiprina AoV stenozi kā aktīvu iekaisuma procesu.

Diagnostic Evaluation of Serum Chemerin and FGF-21 in Calcific Aortic Valve Stenosis

Abstract

Calcific aortic valve stenosis is the most common valvular disease. Chemerin is an adipokin, which regulates the inflammatory process. FGF-21 is a cytokine with cardio protective properties.

The aim of the research was to investigate biochemical markers: chemerin, FGF-21 potential diagnostic significance depending on AoV stenosis severity.

102 patients were selected: 50 patients without AoV stenosis (control group) and patients with AoV stenosis (stenosis group). AoV stenosis patients were divided into three sub-groups by echocardiography: max flow rate – V_{max} (m/s), mean pressure gradient – mean PG (mm/Hg), AoV area – AVA (cm^2). Severe stenosis V_{max} > 4.0 m/s, mean PG > 40 mm/ Hg, AVA < 1.0 cm^2, moderate stenosis V_{max} 3.0–4.0 m/s, mean PG 20–40 mm/Hg, AVA 1.0–1.5 cm^2, mild stenosis V_{max} 2.5–2.9 m/s; mean PG < 20 mm/Hg, AVA 1.5–2.0 cm^2. Chemerin and FGF-21 were determined by ELISA.

49.0 % (50) control patients, AoV stenosis patients: 15.7 % (16) mild stenosis, 19.6 % (20) moderate stenosis, 15,7 % (16) severe stenosis. Chemerin level was higher in all degrees of AoV stenosis *vs.* control: the mild (U = 139.00; p < 0.001), the moderate (U = 232.00; p < 0.001), the severe (U = 251.50; p = 0.026). FGF-21 was higher *vs.* control group in severe stenosis (U = 201.00; p = 0.005). ROC curves show that chemerin is a good mild AoV stenosis diagnostic marker (AUC = 0.82; p < 0.001), for mild stenosis the sensitivity is 87.50 %, specificity 69.00 %. In turn, FGF-21 is a satisfactory diagnostic marker of severe AoV stenosis (AUC = 0.74; p = 0.005), for severe stenosis sensitivity is 75.00 %, specificity 64.00.

Chemerin is a good diagnostic marker for mild AoV stenosis and FGF-21 is a satisfactory diagnostic marker for severe stenosis. The highest level of FGF-21 is in patients with severe degree of stenosis, therefore FGF-21 has more research significance and little clinical significance as the therapy of severe AoV stenosis is operative. Chemerin may prove to be a good biomarker for eventual drug therapy.

Keywords: biomarkers, calcific aortic valve stenosis, FGF-21, chemerin.

Literatūra

1. Akerström, F., Barderas, M. G., Rodríguez-Padial, L. Aortic stenosis: a general overview of clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2013, 11(2), 239–250.
2. An, S. Y., Lee, M. S., Yi, S. A. et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012, 96(2), 196–203.
3. Badman, M. K., Pissios, P., Kennedy, A. R. et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metabolism*. 2007, 5(6), 426–437.
4. Bondue, B., Henau, O. D., Luangsay, S. et al. The chemerin: chemR23 system does not affect the pro-inflammatory response of mouse and human macrophages *ex vivo*. *PloS One*. 2012, 7(6), e40043.
5. Bossé, Y., Mathieu, P., Pibarot, P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008, 51(14), 1327–1336.
6. Carabello, B. A. Aortic stenosis: a fatal disease with but a single cure. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2008, 1(2), 127–128.
7. Cash, J. L., Hart, R., Russ, A. et al. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *The Journal of Experimental Medicine*. 2008, 205(4), 767–775.
8. Chow, W. S., Xu, A., Woo, Y. C. et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013, 33(10), 2454–2459.
9. Coffey, S., Cox, B., Williams, M. J. A. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014, 63(25 Pt A), 2852–2861.
10. Dostálová, I., Haluzíková, D., Haluzík, M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity / type 2 diabetes mellitus. *Physiological Research*. Academia Scientiarum Bohemoslovaca, 2009, 58(1), 1–7.
11. Eisinger, K., Krautbauer, S., Wiest, R. et al. Reduced serum chemerin in patients with more severe liver cirrhosis. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015, 98(2), 208–213.
12. Ernst, M. C., Sinal, C. J. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2010, 21(11), 660–667.
13. 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.
14. Freeman, R. V., Otto, C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 2005, 111(24), 3316–3326.
15. Fukumoto, S. Actions and mode of actions of FGF-19 subfamily members. *Endocrine Journal*. 2008, 55(1), 23–31.
16. Ge, X., Wang, Y., Lam, K. S., Xu, A. Metabolic actions of FGF-21: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2012, 2(4), 350–357.
17. Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A. et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. September 2007, 282(38), 28 175–28 188.
18. Inagaki, T., Dutchak, P., Zhao, G. et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metabolism*, 2007, 5(6), 415–425.
19. Kharitonenkov, A., Shiyanova, T. L., Koester, A. et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *Journal of Clinical Investigation*. 2005, 115(6), 1627–1635.
20. Kharitonenkov, A., Wroblewski, V. J., Koester, A. et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor 21. *Endocrinology*. 2007, 148(2), 774–781.
21. Kostopoulos, C. G., Spiroglou, S. G., Varakis, J. N. et al. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periadventitial fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis? *BMC Cardiovascular Disorders*, 2014, 14, 56.
22. Lawrence, T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2009, 1(6), a001651.
23. Lehrke, M., Becker, A., Greif, M. et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *European Journal of Endocrinology*. European Federation of Endocrine Societies, 2009, 161(2), 339–344.
24. Lin, Y., Xiao, Y., Zhu, H. et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Research*, 2014.
25. Lin, Z., Wu, Z., Yin, X. et al. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PloS One*. 2010, 5(12), e15534.

26. Lindman, B. R., Breyley, J. G., Schilling, J. D. et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*. British Cardiac Society, 2015, 101(17), 1382–1388.
27. Lü, Y., Liu, J. H., Zhang, L. K., Du, J. et al. Fibroblast growth factor 21 as a possible endogenous factor inhibits apoptosis in cardiac endothelial cells. *Chinese Medical Journal*. 2010, 123(23), 3417–3421.
28. Monnier, J., Lewén, S., O'Hara, E. et al. Expression, regulation, and function of atypical chemerin receptor CCRL-2 on endothelial cells. *Journal of Immunology*. 2012, 189(2), 956–967.
29. Novaro, G. M., Katz, R., Aviles, R. J., Gottdiener, J. S. et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the cardiovascular health study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007, 50(20), 1992–1998.
30. Otto, C. M. Aortic stenosis: even mild disease is significant. *European Heart Journal*. 2004, 25(3), 185–187.
31. Passik, C. S., Ackermann, D. M., Pluth, J. R., Edwards, W. D. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clinic Proceedings*. 1987, 62(2), 119–123.
32. Patel, V., Adya, R., Chen, J. et al. Novel insights into the cardio-protective effects of FGF-21 in lean and obese rat hearts. *PloS One*. 2014, 9(2), e87102.
33. Planavila, A., Redondo, I., Hondares, E. et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nature Communications*. 2013, 4, 2019.
34. Potthoff, M. J., Inagaki, T., Satapati, S. et al. FGF-21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009, 106(26), 10 853–10 858.
35. Reinehr, T., Woelfle, J., Wunsch, R., Roth, C. L. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012, 97(6), 2143–2150.
36. Roh, S., Song, S. H., Choi, K. C. et al. Chemerin – a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2007, 362(4), 1013–1018.
37. Rosenhek, R., Klaar, U., Schemper, M. et al. Mild and moderate aortic stenosis. *European Heart Journal*. 2004, 25(3), 199–205.
38. Rourke, J. L., Dranse, H. J., Sinal, C. J. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obesity Reviews*. 2013, 14(3), 245–262.
39. Rutkowski, P., Sledzinski, T., Zielinska, H. et al Decrease of serum chemerin concentration in patients with end stage renal disease after successful kidney transplantation. *Regulatory Peptides*. 2012, 173(1–3), 55–59.
40. Semba, R. D., Crasto, C., Strait, J. et al. Elevated serum fibroblast growth factor 21 is associated with hypertension in community-dwelling adults. *Journal of Human Hypertension*. 2013, 27 (6), 397–399.
41. Shen, Y., Ma, X., Zhou, J. et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2013, 12, 124.
42. Vahanian, A., Alfieri, O. Andreotti, F., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012, 33(19), 2451–2496.
43. Weigert, J., Obermeier, F., Neumeier, M. et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010, 16(4), 630–637.
44. Wypasek, E., Potaczek, D. P., Undas, A. Association of the C-reactive protein gene (CRP) rs1205 C>T polymorphism with aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015, 16(10), 23745–23759.
45. Xu, P., Zhang, Y., Liu, Y. et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates hepatic fibrogenesis through TGF-β/smad2/3 and NF-κB signaling pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2016, 290, 43–53.
46. Yetkin, E., Waltenberger, J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2009, 135(1), 4–13.
47. Zhang, X., Yeung, D. C. Y., Karpisek, M. et al. Serum FGF-21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008, 57(5), 1246–1253.
48. Zhao, D., Bi, G., Feng, J., Huang, R., Chen, X. Association of serum chemerin levels with acute ischemic stroke and carotid artery atherosclerosis in a Chinese population. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2015, 21, 3121–3128.

Čūlainā kolīta klīniskās aktivitātes smaguma saistība ar multirezistento paplašināta spektra beta laktamāzi producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju zarnu traktā: provizoriskie pētījuma dati

Vita Skuja, Angelika Krūmiņa [1, 2]***, Katrīna Pekarska*** [3]***, Zane Straume*** [3, 4]***,***
Dace Rudzīte [5]***, Elvīra Lavrinoviča*** [5]***, Linda Piekuse*** [6]***,***
Inga Kempa [6]***, Aleksejs Derovs*** [3, 4]***, Aivars Lejnieks*** [3, 7]

vita@skuja.lv
Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija,
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Infektoloģijas centrs*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[4] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnika, Latvija*
[5] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Gaiļezers", Laboratoriskās medicīnas centrs, Mikrobioloģijas nodaļa, Latvija*
[6] *Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija*
[7] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Iekšķīgo slimību klīnika, Latvija*

Kopsavilkums

Multirezistentās paplašināta spektra beta laktamāzi (ESBL) producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas ir biežākie multirezistentie mikroorganismi, kas kolonizē iekaisīgo zarnu slimību (IZS) pacientu zarnu traktu.

Atsaucoties uz aktuālākajiem pētījumiem par mikrofloras lomu čūlainā kolīta (ČK) paasinājumu attīstības gaitā, ir izvirzīta hipotēze, ka ESBL producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas varētu būt viens no faktoriem, kas ietekmē iekaisuma procesu zarnās un ir smagākas slimības norises pamatā.

Darbā tika pētīta ČK pacientu zarnu trakta kolonizācija ar ESBL producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām, aprakstīti biežākie ESBL producējošo baktēriju celmi un tajos sastopamie rezistences gēni.

Konstatēts, ka 11 % gadījumu ČK pacientu zarnu traktu kolonizē ESBL producējošas *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas, un biežāk sastopamā starp tām ir *E. coli*, kas satur CTX-M baktēriju plazmīdu multirezistences gēnu. Šie dati ir līdzīgi citu autoru minētajiem datiem, norādot uz augstu kolonizācijas biežuma tendenci un tādējādi ilustrējot problēmas nozīmīgumu un aktualitāti.

Pētījumā tika analizēta un pirmo reizi aprakstīta ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas saistība ar ČK klīniskās aktivitātes smaguma pakāpi, izmantojot *Mayo score* ČK aktivitātes indeksu, Monreālas (*Montreal*) klasifikāciju un adaptētu *Truelove and Witt's* indeksu.

Pēc visiem trim aktivitātes indeksiem tika konstatēts, ka ČK gaita noris smagāk pacientiem ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju zarnu traktā. Šī atrade ir klīniski īpaši nozīmīga, jo smagāka klīniskās aktivitātes pakāpe prasa intensīvāku ārstēšanu un ir saistīta ar augstākām ārstēšanas izmaksām, kā arī zemāku pacienta dzīves kvalitāti, sliktāku slimības prognozi un iznākumu.

Iegūtie provizoriskie rezultāti sniedz pamatu tālākiem pētījumiem, palielinot pacientu skaitu pētījuma grupās un analizējot potenciālos jaucējfaktorus.

Atslēgvārdi: čūlainais kolīts, ESBL, *Enterobacteriaceae*, *Mayo score*, *Montreal* klasifikācija, *Truelove and Witt's* indekss.

Ievads

Iekaisīgās zarnu slimības (IZS) skar vairāk nekā trīs miljonus iedzīvotāju Eiropā un vairāk nekā piecus miljonus cilvēku visā pasaulē. Čūlainais kolīts (ČK) ir biežākā IZS forma, kuras biežums ievērojami palielinājies pēdējo 50 gadu laikā, īpaši Eiropas ziemeļu daļā (*European Crohn's and Colitis Organisation*, b. g.).

Šobrīd pasaulē aktīvi tiek pētīti ČK paasinājuma iemesli (*Kellermayer*, 2012). Taču pagaidām nav zināms, kas tieši izraisa ČK, tomēr arvien vairāk zinātnisko pētījumu liecina, ka iekaisuma izraisīšanā un smagā ČK slimības aktivitātē ļoti svarīga loma ir zarnu mikroflorai (*Sanz et al.*, 2015; *Filippo et al.*, 2010). Pierādīts, ka mikrofloras izmaiņas ģenētiski predisponētiem indivīdiem aktivizē imunitātes procesus zarnā, nosakot slimības aktivitāti un smagumu (*Sanz et al.*, 2015; *Filippo et al.*, 2010).

Tiek saņemti arvien jauni pētnieku ziņojumi par patoloģiskām izmaiņām zarnu mikroflorā IZS pacientiem, kam slimības gaita ir smaga, un tiek norādīts uz palielinātu proiekaisuma un samazinātu pretiekaisuma baktēriju daudzumu šādu pacientu zarnu traktā. Tiek ziņots arī par specifiskām mikrofloras izmaiņām iekaisīgo zarnu slimību – ČK un Krona slimības (KS) – remisijas un uzliesmojuma fāzēs (*Imhann et al.*, 2016; *Kellermayer*, 2012).

IZS pacientu organisma imūnās sistēmas izmaiņu, biežo stacionēšanu un saņemtās imūnmodificējošās terapijas dēļ IZS pacienti ir predisponētāki multirezistento mikroorganismu kolonizācijai (*Leung et al.*, 2012; *Vaisman et al.*, 2013). Pēc literatūras datiem secināms, ka visbiežāk sastopamie multirezistentie mikroorganismi, kas kolonizē IZS pacientu zarnu traktu, ir paplašināta spektra beta laktamāzi (*extended spectrum beta-lactamase* jeb ESBL) producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas (*Leung et al.*, 2012; *Vaisman et al.*, 2013; *Li et al.*, 2015).

Palielinās ziņojumu skaits par ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* infekciju gadījumiem, kurus konstatē biežāk, jo pārmērīgi tiek lietoti antibakteriālie medikamenti.

Paplašināta spektra beta laktamāzes galvenokārt producē *Escherichia coli* un *Klebsiella pneumoniae*, kuru plazmīdas satur CTX-M, TEM un SHV gēnus, kas nosaka rezistenci pret paplašināta spektra penicilīniem un cefalosporīniem (*Shaikh et al.*, 2015; *Thu Trang et al.*, 2013; *Spanu et al.*, 2002; *Kim et al.*, 2002). Antibakteriālā terapija KS gadījumā bieži ir pamatota un iekļauta pamata terapijas plānā, savukārt ČK gadījumā antibiotikas terapijā būtu jāpievieno tikai gadījumos, ja attīstījušās komplikācijas. Bieži vien praksē antibakteriālā terapija ČK pacientiem tiek lietota nepamatoti un neatbilst vadlīniju sniegtajām rekomendācijām.

Balstoties uz nesen literatūrā publicētajiem ziņojumiem, ka dažu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju celmu klātbūtne zarnu traktā ir saistīta ar smagāku KS aktivitāti (*Imhann et al.*, 2016), pētījuma autori izvirza hipotēzi, ka ESBL producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas varētu būt viens no faktoriem, kas ietekmē zarnu mikrofloras izmaiņas un ir smagākas ČK slimības aktivitātes pamatā. Sakarība starp ČK aktivitātes pakāpi un *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju klātbūtni zarnu traktā literatūrā līdz šim vēl nav aprakstīta.

Aprakstot ČK pacientu zarnu trakta kolonizāciju ar ESBL producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām un nosakot šīs kolonizācijas ietekmi uz ČK klīniskās aktivitātes smagumu, šī pilotpētījuma galvenais mērķis bija konstatēt sakarību tendenci, iegūt pamatu un apstiprinājumu turpmāku pētījumu lietderībai šā jautājuma risināšanai.

Darba mērķis

Aprakstīt ČK pacientu zarnu trakta kolonizāciju ar ESBL producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām (ietverot biežāk izdalītos baktēriju celmus un plazmīdu multirezistences gēnus) un izvērtēt saistību starp ČK aktivitātes smagumu un zarnu trakta kolonizāciju ar šīm baktērijām.

Materiāls un metodes

Pētījuma dizains. Šķērsgriezuma pētījums tika veikts Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) no 2015. gada septembra līdz 2016. gada martam. Pētījuma vizītes laikā tika veikta anonīma pacientu anketēšana un iegūti pacientu demogrāfiskie dati (vecums, dzimums), izvērtēta ČK smaguma pakāpe, paņemts izmeklējamais materiāls, lai noteiktu ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju klātbūtni fēcēs. Pētījums tika veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju, ir saņemta Ētikas komitejas atļauja.

Darbā ir izmantots termins "kolonizācija", lai aprakstītu ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* klātbūtni zarnu traktā, balstoties uz līdzīgiem pētījumiem literatūrā (*Leung et al.*, 2012; *Vaisman et al.*, 2013).

Pacientu atlase. Sākotnēji medicīnas arhīvā tika identificēti čūlainā kolīta pacienti, kas stacionēti RAKUS "Gaiļezers" no 2012. līdz 2015. gadam. Pacienti tika izvērtēti atbilstoši pētījuma iekļaušanas un neiekļaušanas kritērijiem. Dalībai pētījumā tika atlasīti, sazināti un aicināti piedalīties pētījumā tie, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem.

Iekļaušanas pētījumā kritēriji:
- klīniski, radioloģiski un histoloģiski apstiprināta čūlainā kolīta diagnoze;
- ambulatorās aprūpes pacients;
- pacienta vecums no 18 līdz 80 gadiem;
- pacients ir piekritis un parakstījis piekrišanu dalībai pētījumā.

Neiekļaušanas kritēriji:
- asociāls pacients;
- pacients ar emigrācijas plāniem;
- vecums līdz 18 vai virs 80 gadiem;
- pacients atsakās piedalīties pētījumā.

Čūlainā kolīta aktivitātes izvērtēšana. Čūlainā kolīta smaguma pakāpe tika vērtēta, izmantojot ECCO (Eiropas Krona un kolīta organizācijas) vadlīnijās ieteiktos trīs biežāk lietotos ČK aktivitātes indeksus: pilno *Mayo score* (sk. 1. tab.), adaptēto *Truelove and Witt's* ČK aktivitātes indeksu (sk. 2. tab.) un Monreālas (*Montreal*) klasifikāciju (sk. 3. tab.) (*Dignass et al.*, 2012).

Visi ČK vērtēšanai nepieciešamie laboratoriskie izmeklējumi un endoskopiskie izmeklējumi pirms piedalīšanās pētījumā tika veikti ambulatori ne senāk kā četras nedēļas pirms pētījuma vizītes.

1. tabula. *Mayo score* indekss čūlainā kolīta (ČK) aktivitātes novērtēšanai
Mayo score index for ulcerative colitis severity evaluation

ČK norises rādītāji	0	1	2	3
Vēdera izejas biežums, reizes / diennaktī	Normāls	1–2	3–4	5
Rektāla asiņošana (asiņu klātbūtne vēdera izejā)	Asiņošanas nav	Vāja (asins stīdziņas)	Vidēja (redzamas asinis)	Stipra (galvenokārt asinis)
Gļotāda	Normāla	Viegls irdenums	Vidējs irdenums	Spontāna asiņošana
Ārsta dots pacienta kopējā stāvokļa novērtējums	Normāls	Viegls	Vidējs	Smags

2. tabula. Čūlainā kolīta (ČK) aktiviātes indekss, adaptēts no *Truelove and Witt's*
Ulcerative colitis activity index, adapted from Truelove and Witt's

ČK norises rādītāji	Viegla gaita	Vidēji smaga gaita	Smaga gaita
Vēdera izeja, reizes / diennaktī	< 4	≥ 4*	≥ 6*
Pulss, reizes/min	< 90	≤ 90	> 90
Temperatūra, °C	< 37,5	≤ 37,8	> 37,8
Hemoglobīns, g/dl	> 11,5	≥ 10,5	< 10,5
Eritrocītu grimšanas ātrums, mm/h	< 20	≤ 30	> 30
C reaktīvais olbaltums, mg/l	Normāls	≤ 30	> 30

* Ja pievienojas citi ČK rādītāji, kas atainoti šajā ailē.

3. tabula. Monreālas klasifikācija čūlainā kolīta (ČK) aktivitātes novērtēšanai
Montreal classification for ulcerative colitis severity evaluation

ČK norises rādītāji	S0	S1	S2	S3
	Remisija	Viegla gaita	Vidēji smaga gaita	Smaga gaita
Vēdera izeja, reizes / diennaktī	Asimptomātisks	≤ 4	> 4	≥ 6*
Asins piejaukums fēcēm		Var būt	Ir	Ir
Pulss, reizes/min		Visi rādītāji ir normāli	Minimāla vai nav sistēmiska intoksikācija	> 90
Temperatūra, °C				> 37,5
Hemoglobīns, g/dl				< 10,5
Eritrocītu grimšanas ātrums				> 30

* Ja pievienojas citi ČK rādītāji, kas atainoti šajā ailē.

ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju noteikšana. Rektālās uztriepes ar fēču biomateriālu tika ņemtas *Amies* (*Oxoid,* UK) transportbarotnē un 24 stundu laikā nogādātas RAKUS stacionāra "Gaiļezers" Laboratoriskās medicīnas centra Mikrobioloģijas nodaļā.

Paraugu mikrobioloģiskā izmeklēšana notika trīs posmos:

- ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju mērķtiecīga kultivēšana;
- izaugušo baktēriju sugu identifikācija;
- antibakteriālās jutības noteikšana.

Izmeklējamā materiāla primārai kultivēšanai tika izmantotas *Brilliance™ ESBL* (*Oxoid,* UK) skrīninga plates. Visas izolētās baktērijas tika identificētas ar *Vitek 2 Compact system* (*bioMerieux*, Francija) iekārtu. Antibakteriālā jutība pret cefpodoksīmu, ceftazidīmu un cefotaksīmu tika noteikta atbilstoši EUCAST vadlīnijām (*Giske et al.*, 2013). ESBL producēšana tika apstiprināta ar sinerģijas testu – ESBL un Amp-C inhibējošiem, t. i., papildus klavulānskābi un kloksacilīnu saturošiem, diskiem (*Rosco*, Dānija).

ESBL multirezistences gēnu noteikšana. Tika veikta ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju paraugu uzglabāšana un transportēšana uz RSU Molekulārās ģenētikas laboratoriju, izmantojot *Cryobank* (*Copan*, ASV) sistēmas. Izolētās baktērijas no ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* kolonijām tika kultivētas 12–16 stundas divu mililitru *Lysogenic broth* (*BD*, Francija) barotnē 37 °C temperatūrā. CTX-M, TEM un SHV gēnu klātbūtne tika testēta *Enterobacteriaceae* izolētajā plazmīdu genomā. Plazmīdu DNS tika izolēta atbilstīgi ražotāja protokolam, izmantojot *E.Z.N.A. plasmid Mini Kit I* (*Omega Bio-Tek*, ASV) iekārtu. CTX-M, SHV un TEM bakteriālo plazmīdu gēni tika noteikti ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), izmantojot publikācijās iepriekš aprakstītās praimeru secības (*Giske et al.*, 2013; *Edelstein et al.*, 2003; *Wu et al.*, 2001; *Nüesch-Inderbinen et al.*, 1996). PĶR produkti tika analizēti, izmantojot 2 % agarozes gēlu.

Datu statistiskā apstrāde. Tika izstrādāts oriģināls pētījuma protokols, uz tā pamata izveidota datubāze, iegūtie dati apkopoti *Microsoft Excel* programmā un veikta datu statistiskā apstrāde, izmantojot datu aprakstošās un neparametriskās analītiskās metodes: Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U testu un Fišera (*Fisher's exact*) testu, *IBM SPSS Statistics* programmu. Visas p vērtības tika uzskatītas par statistiski nozīmīgām 5 % ticamības līmenī.

Rezultāti

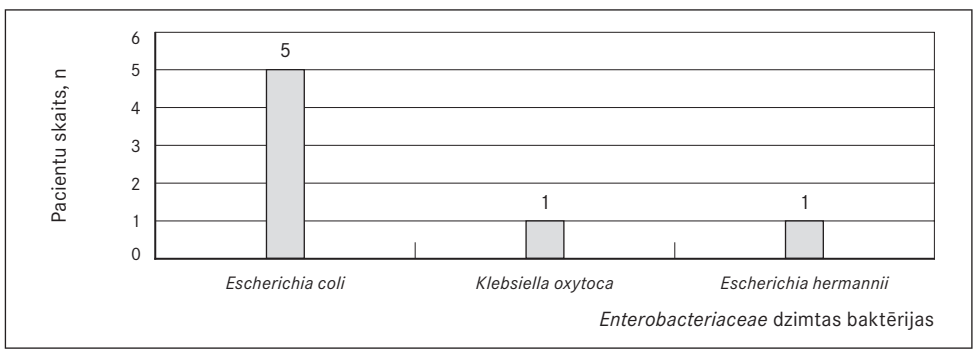
Pētījumā tika iekļauti 65 pacienti ar ČK – 36 (55,4 %) vīrieši un 29 (44,6 %) sievietes. Vidējais pacientu vecums bija 45,17 (SD = 15,44) gadi.

Tika konstatēts, ka ESBL producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas kolonizē ČK pacientu zarnu traktu septiņos (10,8 %) gadījumos, piecos gadījumos no tiem zarnu traktu kolonizēja *Escherichia coli* baktērija (sk. 1. att.).

Pētot no izolētajām ESBL producējošajām baktērijām izdalītos ESBL multirezistenci noteicošos plazmīdu gēnus, konstatēts, ka septiņos gadījumos tika izolēts CTX-M gēns (sk. 2. att.).

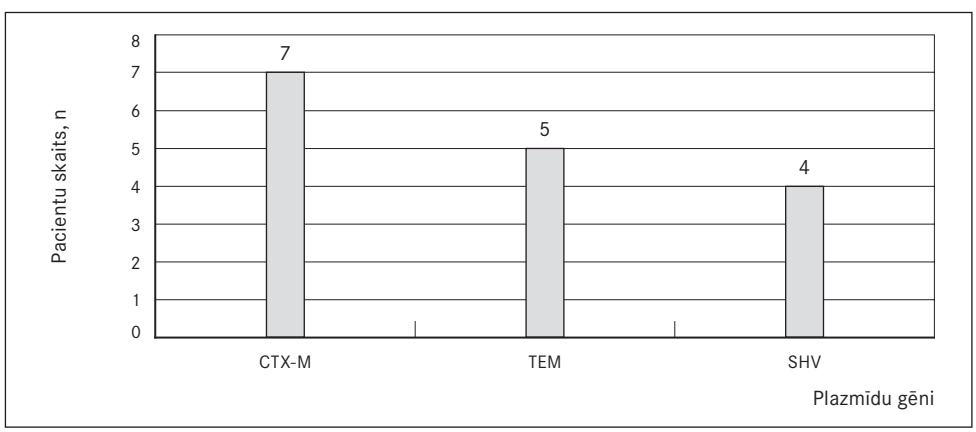
1. attēls. Izolētās ESBL producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas pacientiem ar čūlaino kolītu

Isolated ESBL producing *Enterobacteriaceae* strains in patients with ulcerative colitis



2. attēls. *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju izdalītie ESBL multirezistenci noteicošie plazmīdu gēni

Isolated *Enterobacteriaceae* plasmid genes that determine ESBL multi-resistance



Čūlainā kolīta aktivitātes novērtējums pēc *Mayo score*. Atbilstīgi *Mayo score* indeksam pacientiem bez ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas vidējais slimības aktivitātes indekss bija 3,40 (SD = 1,98), t. i., viegla klīniskā aktivitāte, turpretī pacientiem ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju aktivitātes indekss bija 5,86 (SD = 3,24) jeb vidēji smaga klīniskā aktivitāte (n = 0,015), sk. 3. att.

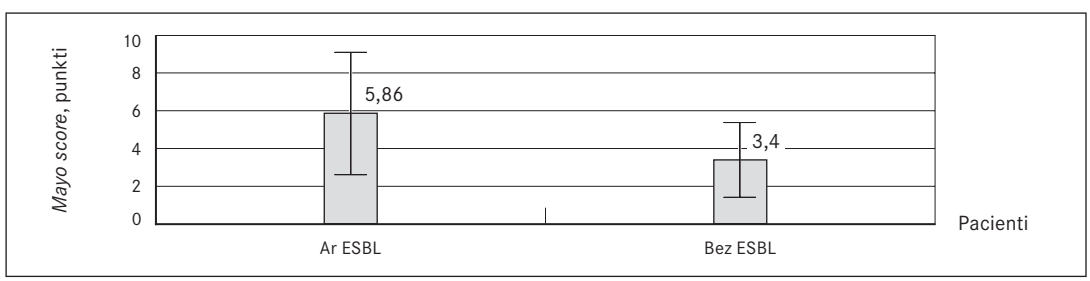
Statistiski ticamas atšķirības, nosakot *Mayo score* indeksu, tika novērotas rektālās asiņošanas un pacienta novērtējuma apakšsadaļās, ko dod ārsts. Lielākajai daļai pacientu bez ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas (n = 45 jeb 77,6 %) netika novērota rektālā asiņošana, turpretī lielākajai daļai pacientu ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju (n = 4 jeb 57,1 %) pārliecinoši tika novērota rektālā asiņošana (p = 0,003), sk. 4. att.

Lielākajai daļai pacientu bez ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas (n = 40 jeb 69,0 %) ārsts slimības gaitu tika novērtējis kā vieglu, turpretī lielākajai daļai pacientu ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju (n = 4 jeb 57,1 %) ārsts slimības gaitu tika novērtējis kā vidēji smagu (p = 0,011), sk. 5. att.

Nosakot *Mayo score* indeksu, statistiski ticamas atšķirības netika novērotas, endoskopiski vērtējot gļotādas izskatu, kā arī vēdera izejas biežumā.

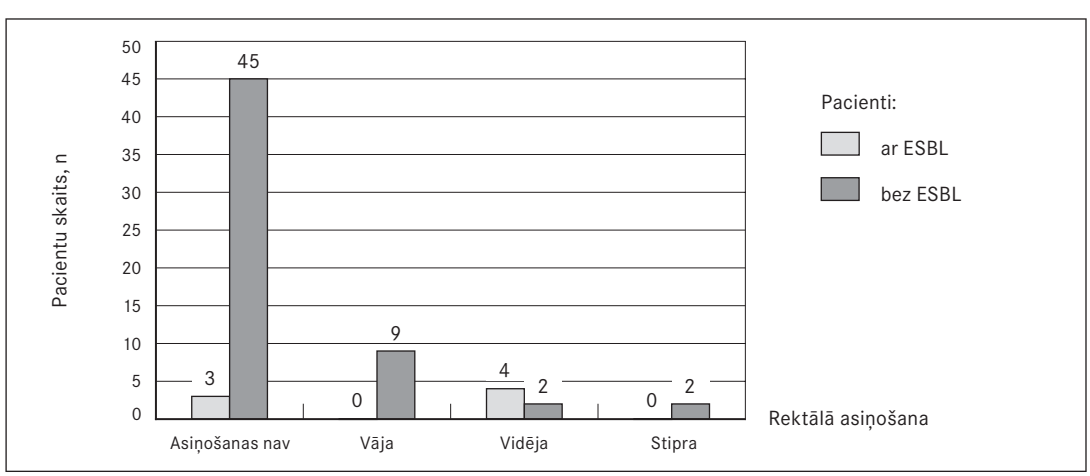
3. attēls. Vidējais čūlainā kolīta aktivitātes indekss pacientiem atkarībā no ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas zarnu traktā pēc *Mayo score*, punkti

Mean disease activity differences in patients with and without gut colonisation with ESBL producing *Enterobacteriaceae* according to Mayo score, points



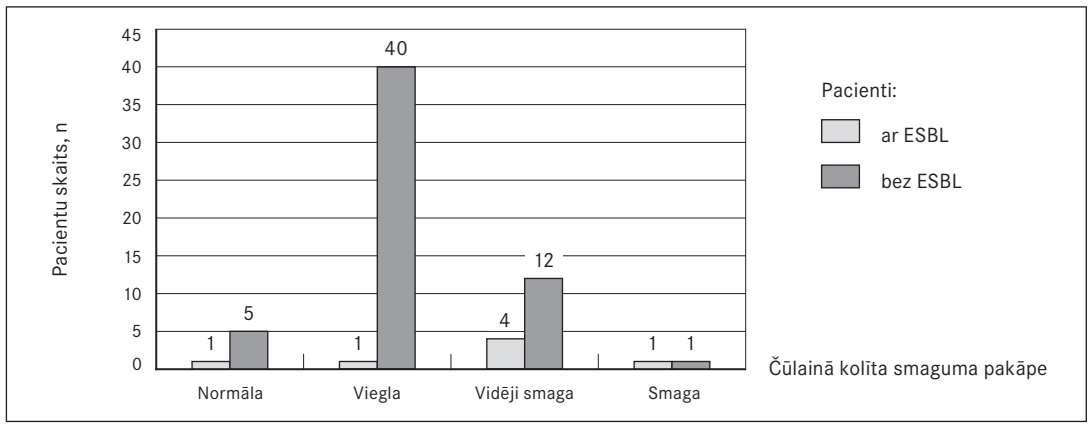
4. attēls. Rektālā asiņošana pacientiem ar čūlaino kolītu atkarībā no ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas zarnu traktā pēc *Mayo score*

Rectal bleeding in ulcerative colitis patients with and without gut colonisation with ESBL producing *Enterobacteriaceae* according to Mayo score



5. attēls. Ārsta sniegtais čūlainā kolīta smaguma novērtējums pacientiem atkarībā no ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas zarnu traktā pēc *Mayo score*

Physician's rating of clinical severity in ulcerative colitis patients with and without gut colonisation with ESBL producing *Enterobacteriaceae* according to Mayo score

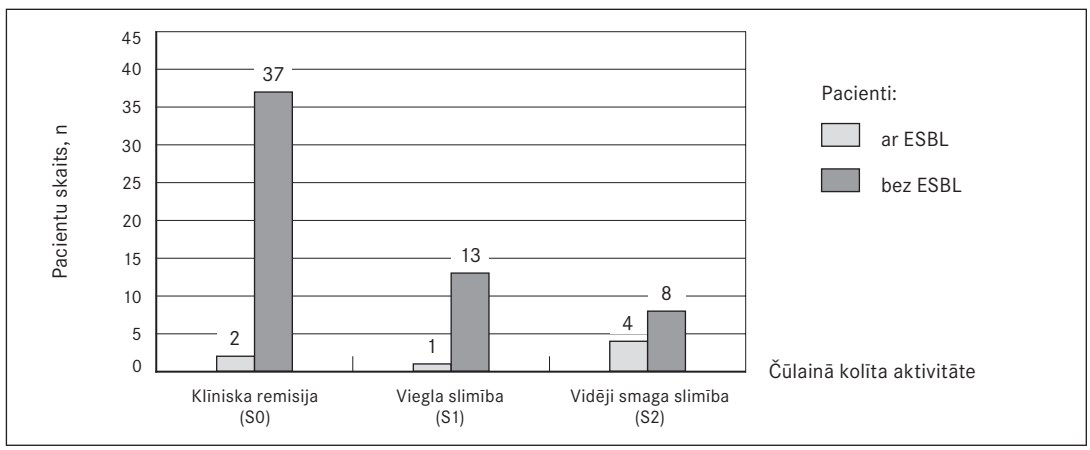


Čūlainā kolīta aktivitātes novērtējums pēc Monreālas (*Montreal*) klasifikācijas. Lielākajai daļai pacientu ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju (n = 4 jeb 57,1 %) bija vidēji smaga slimības aktivitāte, turpretī lielākajai daļai pacientu bez ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas (n = 37 jeb 63,8 %) bija klīniska remisija (p = 0,031), sk. 6. att.

Statistiski ticamas atšķirības slimības izplatībā starp pacientiem ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju un bez ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas netika novērotas. Lielākajai daļai (n = 33 jeb 50,8 %) ČK pacientu tika konstatēts kreisās puses (E2) kolīts, sk. 7. att.

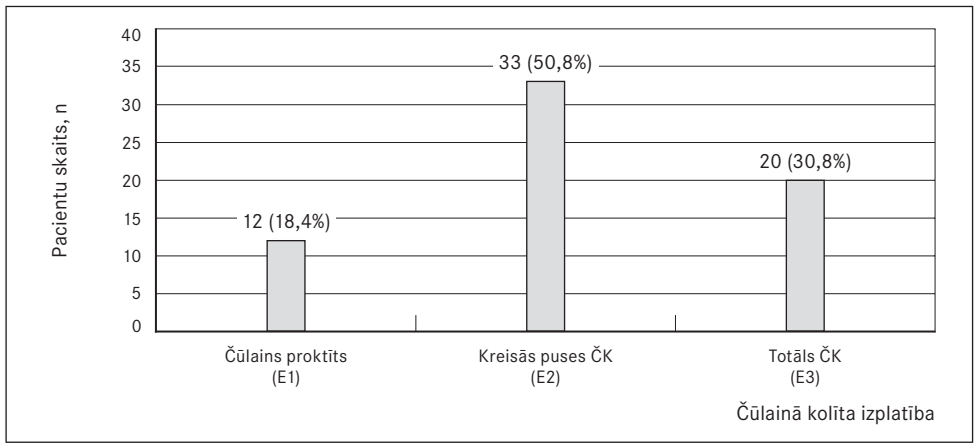
6. attēls. Čūlainā kolīta aktivitātes novērtējums pacientiem atkarībā no ESBL producējošas *Enterobacteriaceae* kolonizācijas zarnu traktā pēc Monreālas klasifikācijas

Ulcerative colitis activity evaluation according to Montreal classification in patients with and without gut colonisation with ESBL producing *Enterobacteriaceae*



7. attēls. Čūlainā kolīta izplatība pēc Monreālas klasifikācijas

Ulcerative colitis extent according to Montreal classification



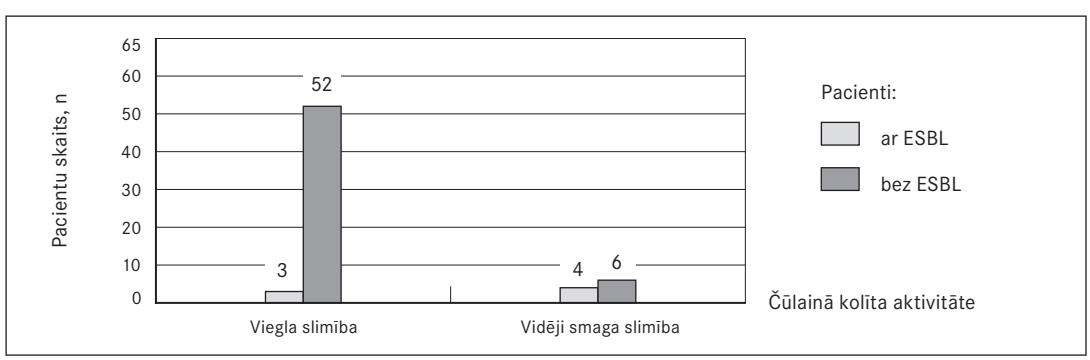
Čūlainā kolīta aktivitātes novērtējums pēc adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa. Lielākajai daļai pacientu ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju (n = 4 jeb 57,1 %) tika novērota vidēja slimības aktivitāte, savukārt lielākajai daļai pacientu bez ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas (n = 52 jeb 89,7 %) tika novērota viegla slimības aktivitāte (p = 0,008), sk. 8. att.

Statistiski ticamas atšķirības tika atrastas indeksa noteikšanas kritērijā par asiņainu vēdera izeju. Asiņainas vēdera izejas vidējais skaits diennaktī pacientiem bez ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas bija 0,81 (SD = 1,91), turpretī pacientiem ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju asiņainas vēdera izejas bija trīs (SD = 3,11) (p = 0,024), sk. 9. att.

Statistiski ticamas atšķirības netika atrastas pulsa, temperatūras, hemoglobīna, eritrocītu grimšanas ātruma un C reaktīvā olbaltuma rādītājos pacientiem ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju un pacientiem bez ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizācijas zarnu traktā.

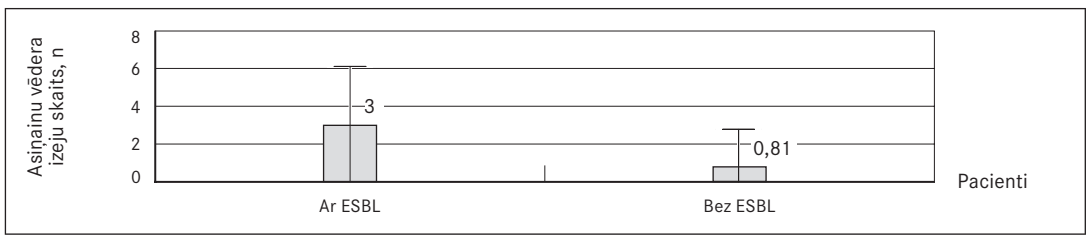
8. attēls. Čūlainā kolīta aktivitātes novērtējums atkarībā no ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* kolonizācijas zarnu traktā pēc adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa

Ulcerative colitis severity evaluation in patients with and without gut colonisation with ESBL producing *Enterobacteriaceae* according to adapted Truelove and Witt's index



9. attēls. Asiņainas vēdera izejas vidējais skaits diennaktī čūlainā kolīta pacientiem atkarībā no ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* kolonizācijas zarnu traktā pēc adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa

Mean bloody stool count per day in patients with and without gut colonisation with ESBL producing *Enterobacteriaceae* according to adapted Truelove and Witt's index



Diskusija

Šajā pētījumā aprakstītā pacientu populācija ir līdzīga ČK populācijai citviet Eiropā. Pētījumā iekļauto pacientu sadalījums pēc dzimuma un vidējais pacientu vecums sakrīt ar ČK epidemioloģijas datiem citos pētījumos (*Tan et al.*, 2015; *Grucela and Steinhagen*, 2009). Aprakstītā ČK pacientu zarnu trakta kolonizācija ar ESBL producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām atbilst pasaules literatūras datiem, t. i., arī citās valstīs visbiežāk konstatētā multirezistentā IZS pacientu zarnu traktu kolonizējošā ESBL producējošā baktērija ir tieši *E. coli* (*Leung et al.*, 2012; *Vaisman et al.*, 2013; *Li et al.*, 2015). Lai gan iepriekš nav aprakstīti baktēriju izdalītie ESBL produkciju nosakošie multirezistences gēni IZS, t. sk. ČK pacientu, populācijā, tomēr citu slimību gadījumā ir konstatēts, ka ESBL producēšanu visbiežāk nodrošina CTX-M baktēriju plazmīdu multirezistences gēns (*Shaikh et al.*, 2015; *Thu Trang et al.*, 2013). Šie dati liecina, ka pētījumā iegūtie rezultāti varētu būt konstatējami un reproducējami arī citās Eiropas valstīs.

Dažādos pētījumos pacientiem ar IZS zarnu trakta kolonizācija ar ESBL producējošām baktērijām konstatēta 4–11 % gadījumu *(Leung et al.*, 2012; *Vaisman et al.*, 2013; *Li et al.*, 2015). Šajā pētījumā konstatētais ČK pacientu zarnu trakta kolonizācijas ar ESBL producējošām baktērijām biežums – 11 % – vērtējams kā augsts, tādējādi iezīmējot tendenci, kas var liecināt par šīs problēmas nozīmīgumu un aktualitāti. Precīzāks kolonizācijas biežums tomēr būtu konstatējams, palielinot pētāmo pacientu grupu. Šis ir pirmais pilotpētījums Eiropā, kurā aplūkots ČK pacientu kolonizācijas ar ESBL producējošām baktērijām biežums. Līdz šim veikti vien daži līdzīgi pētījumi ASV, Kanādā un Āzijas valstīs (*Leung et al.*, 2012; *Vaisman et al.*, 2013; *Li et al.*, 2015).

Citās valstīs nekad iepriekš nav pētīta ČK klīniskās aktivitātes smaguma pakāpes saistība ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju klātbūtni pacientu zarnu traktā. Analizētās atšķirības ir klīniski nozīmīgas, jo smagāka slimības aktivitātes pakāpe prasa intensīvāku ārstēšanu, kas saistīta ar augstākām ārstēšanas izmaksām un zemāku pacienta dzīves kvalitāti, sliktāku slimības prognozi un iznākumu (*Dignass et al.*, 2012).

Šajā pētījumā ČK slimības aktivitātes noteikšanai tika izmantotas visas trīs ČK skalas un indeksi, jo saskaņā ar ECCO vadlīnijām (*Dignass et al.*, 2012) ir izveidoti vairāki slimības aktivitātes rādītāji un kritēriji, bet neviens no tiem nav vērtējams kā pilnīgs. Veicot pētījumu, autori paturēja prātā, ka daži rādītāji ietver vienādus vai līdzīgus mainīgos un ir pat iegūti cits no cita, piemēram, Monreālas klasifikācija ir atvasināta no *Truelove and Witt's* indeksa *(Dignass et al.*, 2012). Autori izmantoja visus trīs rekomendētos aktivitātes indeksus, lai pārliecinātos, ka statistiski ticamas atšķirības ČK aktivitātes rādītājos pacientiem ar un pacientiem bez zarnu trakta kolonizācijas ar ESBL producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām novērojamas pēc visiem trim aktivitātes indeksiem, tādējādi tika paaugstināta iegūto datu ticamība. Izmantojot visas trīs biežāk lietotās ECCO vadlīnijās ieteiktās ČK aktivitātes izvērtēšanas skalas, smagāka slimības klīniskā gaita tika konstatēta pacientiem ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju ČK pacientu zarnu traktā.

Šobrīd zinātnieku vidū viedoklis par to, kādēļ zarnu kolonizācijai ar ESBL producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām varētu būt šāda saistība ar ČK slimības aktivitāti, nav viennozīmīgs. Nav zināms, vai šāda sakarība tiek iegūta tādēļ, ka ESBL producējošās *Enterobacteriaceae* noved pie izmaiņām zarnu mikroflorā un, traucējot zarnu barjeras funkcijas, ietekmē epiģenētisko informāciju, kā arī veicina tālāku iekaisuma procesu, vai arī šādas sakarības iegūstamas tādēļ, ka pacientiem ar smagāku slimības gaitu zarnu trakts pret multirezistento mikrofloru ir uzņēmīgāks un ir pārāk novājināts, lai cīnītos ar to. Paturot prātā šo varbūtību, šā pētījuma autori balsta savu hipotēzi uz iepriekšējiem pierādījumiem, ka zarnu mikroflora un noteiktu baktēriju celmu klātbūtne zarnu traktā var veicināt pastiprinātas iekaisuma pārmaiņas, tā izjauc imūnos procesus zarnā (*Sanz et al.*, 2015; *Filippo et al.*, 2010; *Imhann et al.*, 2016). Turklāt no šāda aspekta vērtēti dati paver iespējas turpmākiem pētījumiem, analizējot veidus, kā ESBL producējošās *Enterobacteriaceae* iedarbojas uz zarnu traktu un kāds iespējamais labums gaidāms no šo baktēriju eradikācijas.

Pētnieku domas dalās par to, kāds termins būtu vispiemērotākais ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju klātesamības raksturošanai pacientu zarnu traktā. Joprojām notiek diskusijas, vai šīs baktērijas kolonizē kuņģa zarnu traktu vai tā ir transitīva zarnu flora. Tāpat nepieciešami turpmāki pētījumi, lai diferencētu baktēriju kolonizāciju un infekciju. Šā pētījuma autori ir izvēlējušies terminu "kolonizācija", jo tas lietots līdzīgos pētījumos.

Pētījumā iegūtie provizoriskie rezultāti un secinājumi sniedz pamatu tālākiem pētījumiem, palielinot pētāmo pacientu grupas un analizējot potenciālos jaucējfaktorus. Konstatējot sakarības arī turpmākos pētījumos, iespējams analizēt ar ESBL producējošo baktēriju diagnostiku saistītos jautājumus, vērtēt baktēriju izskaušanas lietderību un veiksmīgākās eradikācijas shēmas, tādējādi mazinot ČK aktivitātes smagumu, samazinot ārstēšanas izmaksas un uzlabojot pacientu dzīves kvalitāti, samazinot mirstību un aizkavējot baktēriju rezistences turpmāku izplatīšanos.

Secinājumi

1. Konstatēts, ka čūlainā kolīta pacientiem ir tendence uz biežu zarnu trakta kolonizāciju ar ESBL producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām. Biežāk konstatēta *E. coli* baktērija un CTX-M rezistences gēns. Šie novērojumi atbilst literatūras datiem.
2. Pētījumā tika noteikts, ka čūlainā kolīta pacientiem ar ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kolonizāciju ir augstāka slimības aktivitātes pakāpes tendence pēc *Mayo score* (rektālās asiņošanas un ārsta novērtējuma apakšsadaļām), Monreālas klasifikācijas (slimības aktivitātes apakšsadaļas) un adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa (rektālās asiņošanas apakšsadaļas).

Pateicība

Zinātniskais darbs izstrādāts RSU Doktorantūras nodaļas studiju ietvaros ar doktorantūras granta palīdzību.

The Association between Ulcerative Colitis Activity and Intestinal Tract Colonisation with Multiresistant Extended-spectrum Beta-lactamase Producing *Enterobacteriaceae*: Preliminary Study Results

Abstract

Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* are the most common multidrug-resistant microorganisms that colonise the intestinal tract of inflammatory bowel disease (IBD) patients.

Referring to the current studies, which stress the importance of intestinal microflora as one of the main factors that influence the exacerbations in ulcerative colitis (UC), the authors raise a hypothesis that ESBL producing *Enterobacteriaceae* could be one of the factors determining a more severe disease activity in UC patients.

The study describes UC patient intestinal tract colonisation with ESBL producing *Enterobacteriaceae*, describing the most common ESBL producing bacteria strains, and their multi-resistance genes.

The authors found that 11 % of the UC patients were colonised with ESBL producing *Enterobacteriaceae*, the most common bacteria being *E. coli* that presented with *CTX-M* bacterial plasmid multi-resistance gene in all cases. The data obtained is consistent with the literature, showing a tendency of high colonisation frequency and thus illustrating the importance of the problem.

For the first time the authors analysed ESBL producing *Enterobacteriaceae* gut colonisation relationship with the UC clinical severity using three most commonly used UC activity indices – Mayo score, Montreal classification and adapted Truelove and Witt's index.

After analysing ulcerative colitis disease severity according to all three activity indices, the authors found out that UC might be more severe in patients with ESBL producing *Enterobacteriaceae* gut colonisation. This finding is clinically relevant, because more severe clinical activity requires a more intensive treatment, is associated with a higher treatment costs, lower quality of life, poorer prognosis and outcome.

The preliminary results obtained in this pilot study provide a basis for further research, increasing research groups and studying the influence of confounding factors.

Keywords: ulcerative colitis, ESBL, *Enterobacteriaceae*, Mayo score, Montreal classification, adapted Truelove and Witt's index.

Literatūra

1. Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2012, 6(10), 965–990.
2. Edelstein, M., Pimkin, M., Palagin, I. et al. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003, 47(12), 3724–3732.
3. *European Crohn's and Colitis Organisation*. Press & awareness. What is IBD? Iegūts no: https://www.ecco-ibd.eu/images/7_Public_Affairs/What_is_IBD/What_is_IBD.pdf [sk. 18.04.2016.].
4. Filippo, C., de, Cavalieri, D., Paola, M., di et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010, 107(33), 14 691–14 696.
5. Giske, C. H., Martinez-Martinez, L., Canton, R. et al. *EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and / or epidemiological importance*. Iegūts no: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf [sk. 18.04.2016.].
6. Grucela, A., Steinhagen, R. M. Current surgical management of ulcerative colitis. *The Mount Sinai Journal of Medicine.* New York, 2009, 76(6), 606–612.
7. Imhann, F., Vich Vila, A., Bonder, M. J. et al. *Gene-microbiome interactions underlying the onset and the clinical phenotypes of inflammatory bowel disease*. Iegūts no: https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2016/item/op009-gene-microbiome-interactions-underlying-the-onset-and-the-clinical-phenotypes-of-inflammatory-bowel-disease.html [sk. 18.04.2016.].
8. Kellermayer, R. Epigenetics and the developmental origins of inflammatory bowel diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*. 2012, 26(12), 909–915.
9. Kim, B. N., Woo, J. H., Kim, M. N. et al. Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae bacteraemia. *The Journal of Hospital Infection*. 2002, 52(2), 99–106.
10. Leung, W., Malhi, G., Willey, B. M. et al. Prevalence and predictors of MRSA, ESBL, and VRE colonization in the ambulatory IBD population. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012, 6(7), 743–749.

11. Li, G., Ren, J., Wu, Q. et al. Bacteriology of spontaneous intra-abdominal abscess in patients with Crohn disease in China: risk of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. *Surgical Infections*. 2015, 16(4), 461–465.
12. Nüesch-Inderbinen, M. T., Hächler, H., Kayser, F. H. Detection of genes coding for extended-spectrum SHV beta-lactamases in clinical isolates by a molecular genetic method, and comparison with the E test. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1996, 15(5), 398–402.
13. Sanz, Y., Olivares, M., Moya-Pérez, Á., Agostoni, C. Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. *Pediatric Research*. 2015, 77(1–2), 236–244.
14. Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S. et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2015, 22(1), 90–101.
15. Spanu, T., Luzzaro, F., Perilli M. et al. Occurrence of extended-spectrum b-lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae* in Italy. Implications for Resistance to b-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002, 46(1), 196–202.
16. Tan, K. K., Manoharan R., Rajendran S. et al. Assessment of age in ulcerative colitis patients with ileal pouch creation – an evaluation of outcomes. *Annals of the Academy of Medicine,* Singapore. 2015, 44(3), 92–97.
17. Thu Trang, N. H., Thieu Nga, T. V., Campbell, J. I. et al. The characterization of ESBL genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* causing nosocomial infections in Vietnam. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2013, 7(12), 922–928.
18. Vaisman, A., Pivovarov, K., McGeer, A. et al. Prevalence and incidence of antimicrobial-resistant organisms among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2013, 24(4), e117–121.
19. Wu, T. L., Siu, L. K., Su, L. H. et al. Outer membrane protein change combined with co-existing TEM-1 and SHV-1 beta-lactamases lead to false identification of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001, 47(6), 755–761.

Funkcionālie rezultāti pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc pārciestas politraumas

Ruta Jakušonoka [1], ***Zane Utinane*** [2],
Andris Džeriņš [2], ***Andris Jumtiņš*** [1],
Andris Vikmanis [3, 4]

ruta.jakusonoka@rsu.lv
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ortopēdijas katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*
[3] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Gaiļezers", Latvija*
[4] *Traumatoloģijas un ortopēdijas klīnika, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Apakšējo ekstremitāšu funkcijas novērtēšana pacientiem, kas pārcietuši politraumu, dod iespēju plānot viņu turpmāko ārstēšanu un rehabilitācijas pasākumus.

Darba mērķis. Novērtēt apakšējo ekstremitāšu funkciju pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc pārciestas politraumas.

Materiāls un metodes. Veikta retrospektīvā materiāla analīze 101 pacientam, kas guvis politraumu – kustību un balsta aparāta traumas – un 2013. gadā ārstējies Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā, stacionārā "Gaiļezers", Traumatoloģijas un ortopēdijas klīnikā. Pacientu stāvoklis tika noteikts pēc vairākiem kritērijiem, t. i., rēķinot punktus pēc Jaunās ievainojumu smaguma skalas (JISS). No retrospektīvās pacientu grupas pētījumā tika iekļauti tie, kam bija vismaz viena apakšējās ekstremitātes vai iegurņa trauma. Pacienti, kuriem bija iespējams veikt novērtēšanu, tika novērtēti, izmantojot Apakšējās ekstremitātes funkcionālo skalu (AEFS) 26–37 mēnešus (vidējā periodā) pēc politraumas. Viņiem tika noteikta politraumas smaguma pakāpe, izmantojot JISS un pamatojoties uz Saīsināto ievainojumu skalu (SIS). Apakšējās ekstremitātes funkcionālās skalas punkti tika salīdzināti ar politraumas smaguma pakāpi.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 27 pacienti (10 sievietes un 17 vīrieši, vecums 18–82 gadi, vidējais vecums – 46,4 gadi). Pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām, izvērtējot sakarību starp AEFS un politraumas smaguma pakāpi, tika konstatēts, ka AEFS punktu skaits samazinājās ar politraumas smaguma pakāpes palielināšanos. Šī sakarība izpaudās cilvēku ikdienas darbā, uzaujot kurpes vai uzvelkot zeķes, paceļot priekšmetus no zemes, veicot vieglus un smagus mājas darbus ($p < 0,05$).

Secinājumi. Pacientiem vidējā periodā pēc pārciestas politraumas ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām funkcionālie traucējumi ir lielāki, ja augstāka bijusi politraumas smaguma pakāpe, kura novērtēta, izmantojot JISS.

Atslēgvārdi: politrauma, Jaunā ievainojumu smaguma skala, Apakšējās ekstremitātes funkcionālā skala.

Ievads

Politrauma ir vairāku noteikta smaguma ievainojumu sindroms (Ievainojumu smaguma skalas (ISS) punkti ≥ 17), kas cietušā organismā izraisa funkcionālas izmaiņas, kuras var novest pie traumas neskartu orgānu vai dzīvībai svarīgu sistēmu funkcijas traucējumiem (*Trentz*, 2007). Politraumu guvušo pacientu ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām funkcionālo rezultātu novērtēšana ir aktuāla problēma. Tomēr, izmantojot tikai ISS, nav iespējams novērtēt stāvokļa smagumu tiem pacientiem, kuriem ir vairākas kustību un balsta aparāta traumas, jo šī skala paredzēta pacienta stāvokļa novērtēšanai, izmantojot trīs dažādu anatomisko apvidu smagākās traumas. Jaunā ievainojumu smaguma skala (JISS) ir Saīsinātās ievainojumu skalas (SIS) punktu kvadrātu summa trīs smagākajiem ievainojumiem, neatkarīgi no to anatomiskā apvidus (*Sutherland, Johnston, Hutchison*, 2006). Tāpēc, izmantojot JISS, var iegūt precīzāku informāciju par traumu guvušo pacientu veselības stāvokli, sevišķi par pacientiem ar ortopēdiskajām traumām (*Brenneman et al.*, 1998).

Kustību un balsta aparāta funkciju atjaunošanās politraumu guvušajiem pacientiem ir svarīgs ilgtermiņa process, un pacientus ārstējošie ārsti bieži vien saņem ierobežotu informāciju par ilgtermiņa funkcionālo rezultātu (*Pape et al.*, 2006). Apakšējo ekstremitāšu funkcijas novērtēšana pacientiem vidējā periodā (aptuveni 2–3 gadus) pēc politraumas ir ļoti svarīga, jo tā dod iespēju plānot turpmāko ārstēšanu un rehabilitācijas pasākumus, lai sekmētu pacienta pilnvērtīgu atgriešanos darbā un spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Funkcionālā rezultāta novērtēšanā pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām var izmantot Apakšējās ekstremitātes funkcionālo skalu (AEFS). Lietojot AEFS, var novērtēt darbības, kurās iesaistītas apakšējās ekstremitātes, identificēt to funkcijas traucējumus un plānot turpmāko ārstēšanu un rehabilitāciju.

Darba mērķis

Novērtēt apakšējo ekstremitāšu funkciju pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc pārciestas politraumas.

Materiāls un metodes

Tika veikta retrospektīvā materiāla analīze 101 pacientam, kas guvis politraumu ar kustību un balsta aparāta traumām un 2013. gadā ārstējies Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā, stacionārā "Gaiļezers", Traumatoloģijas un ortopēdijas klīnikā. Pacientu stāvokli vērtējot, tika rēķināti ISS un JISS punkti. No retrospektīvās grupas pētījumā tika iekļauti pacienti, kam bija vismaz viena apakšējās ekstremitātes vai iegurņa trauma.

Apakšējās ekstremitātes trauma pētījumā tika definēta kā iegurņa kaulu lūzumi vai mežģījumi gūžas locītavā, augšstilba kaulu lūzumi, apakšstilba kaulu lūzumi vai mežģījumi, kā arī pēdas kaulu lūzumi vai mežģījumi (Jakušonoka u. c., 2013).

Funkcionālais rezultāts tika novērtēts 26–37 mēnešus (vidējā periodā) pēc politraumas.

Funkcionālā rezultāta novērtēšanā tika iekļautas pacienta sūdzības un apakšējo ekstremitāšu funkcionālais stāvoklis.

Apakšējo ekstremitāšu funkcionālā stāvokļa novērtēšana tika veikta, balstoties uz 20 AEFS noteiktajām aktivitātēm attiecībā uz pacientu ikdienā veicamajiem uzdevumiem.

Apakšējās ekstremitātes funkcionālo skalu izmanto apakšējo ekstremitāšu funkcijas novērtēšanai, ārstēšanas un rehabilitācijas pasākumu plānošanai, kā arī to efektivitātes noteikšanai. Aktivitāšu veikšana šajā skalā apzīmēta ar pieciem punktiem (no nulles līdz četriem):

- izteiktas grūtības vai nespēja veikt aktivitāti (0 punkti);
- vidēji izteiktas grūtības veikt aktivitāti (1 punkts);
- mēreni izteiktas grūtības veikt aktivitāti (2 punkti);
- nelielas grūtības veikt aktivitāti (3 punkti);
- nav grūtību veikt aktivitāti (4 punkti) (*Binkley et al.*, 1999).

Politraumas smaguma noteikšanā pacientiem ar kustību un balsta aparāta traumām tika izmantoti JISS punkti, pamatojoties uz SIS kodiem (*Association for the Advancement of Automotive Medicine*, 2008). Politraumas smagums atbilstīgi 17–26 JISS punktiem tika definēts kā politrauma ar mēreniem ievainojumiem, atbilstīgi 27–35 JISS punktiem – kā politrauma ar vidēji smagiem ievainojumiem, atbilstīgi 36–49 JISS punktiem – kā politrauma ar smagiem ievainojumiem un atbilstīgi 50–66 JISS punktiem – kā politrauma ar kritiskiem ievainojumiem (Jakušonoka, 2014).

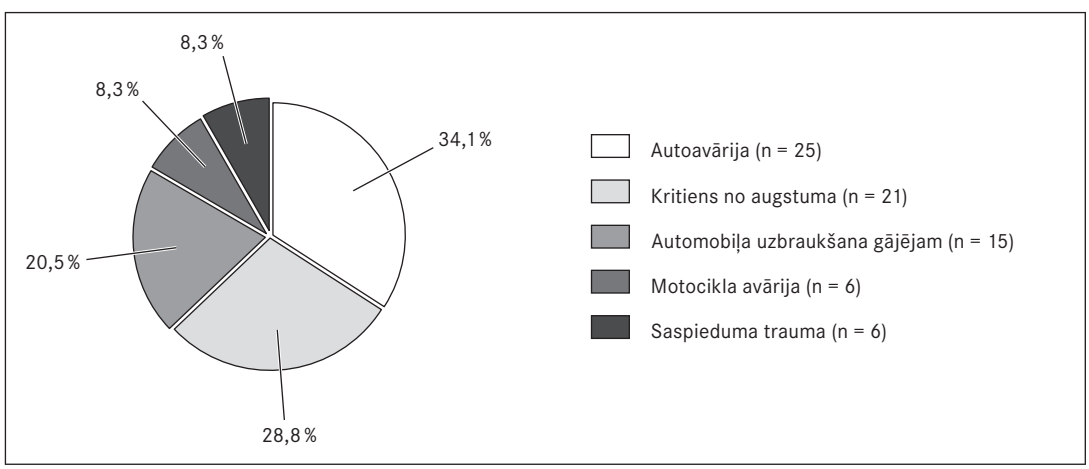
Pētījuma gaitā tika salīdzināta un analizēta AEFS punktu un politraumas smaguma pakāpes korelācija.

Rezultāti

Atbilstīgi izslēgšanas kritērijiem no retrospektīvās analīzes 101 pacienta grupas pētījumā netika iekļauti 28 pacienti, kuriem nebija apakšējo ekstremitāšu traumas.

Traumas iemesli 73 pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumām bija augstas enerģijas izraisīti ievainojumi: autoavārija 34,1 % (n = 25), kritiens no augstuma 28,8 % (n = 21), automobiļa uzbraukšana gājējam 20,5 % (n = 15), motocikla avārija 8,3 % (n = 6) un saspieduma trauma 8,3 % (n = 6), sk. 1. att.

1. attēls. Pacientu iedalījums pēc traumas mehānisma
Distribution of patients according to trauma mechanism



Septiņdesmit trīs pacientus (27 sievietes un 46 vīriešus, vecums 18–82 gadi, vidējais vecums 43,5 gadi), kuri atbilda pētījuma kritērijiem, uzaicinājām piedalīties pētījumā, lai veiktu apakšējo ekstremitāšu funkcijas novērtēšanu.

Ja pacients neatbildēja uz trīs tālruņa zvaniem, tālruņa numurs nebija pieejams, pacients atradās ārzemēs vai atteicās piedalīties pētījumā, viņš netika iekļauts pētījumā.

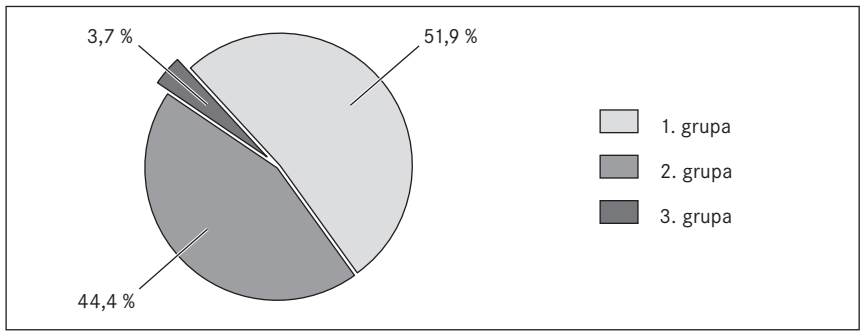
No 73 pētījuma kritērijiem atbilstošajiem pacientiem 40 pacienti neatbildēja uz tālruņa zvaniem, bet seši pacienti atteicās piedalīties pētījumā.

Apakšējo ekstremitāšu funkcija tika analizēta 27 pacientiem (10 sievietēm, 17 vīriešiem, vecums 18–82 gadi, vidējais vecums 46,4 gadi) 26–37 mēnešus pēc politraumas (ISS punkti 11–41, vidējā vērtība 20,3; JISS punkti 17–41, vidējā vērtība 25,4).

Pacientu iedalījums pēc politraumas smaguma bija šāds: politrauma ar mēreniem ievainojumiem (1. grupa) – 51,9 % (n = 14), politrauma ar vidēji smagiem ievainojumiem (2. grupa) – 44,4 % (n = 12) un politrauma ar smagiem ievainojumiem (3. grupa) – 3,7 % (n = 1), sk. 2. att.

Pētījumā iekļautajiem 27 pacientiem bija 55 apakšējās ekstremitātes traumas, sk. 1. tab.

2. attēls. Pacientu iedalījums grupās* pēc politraumas smaguma
Distribution of patients according to polytrauma severity



* 1. grupa – politrauma ar mēreniem ievainojumiem, 2. grupa – politrauma ar vidēji smagiem ievainojumiem, 3. grupa – politrauma ar smagiem ievainojumiem.

1. tabula. Apakšējo ekstremitāšu traumu veids politraumu guvušajiem pacientiem (n = 27)
Injury pattern of lower extremities in polytrauma patients (n = 27)

Lūzuma / mežģījuma veids	Traumu skaits, n
Ieguruņa gredzena lūzumi (AO klasifikācija)	8
A tips	3
B tips	4
C tips	1
Acetabulum lūzumi (*Judet & Letournel* klasifikācija)	3
A tips	2
B tips	1
Augšstilba kaula lūzumi (AO klasifikācija)	10
Proksimālā segmenta lūzumi: 1 A tips	1
Diafīzes lūzumi: 3 A tips, 3 C tips	6
Distālā segmenta lūzumi: 3 C tips	3
Lielā lielakaula lūzumi (AO klasifikācija)	15
Proksimālā segmenta lūzumi: 2 B tips, 2 C tips	4
Diafīzes lūzumi: 3 A tips, 1 C tips	4
Distālā segmenta lūzumi: 1 A tips, 1 B tips, 5 C tips	7
Mazā lielakaula lūzumi (AO klasifikācija)	11
Proksimālā segmenta lūzumi: 1 A tips, 1 C tips	2
Diafīzes lūzumi: 1 A tips, 2 C tips	3
Distālā segmenta lūzumi: 3 A tips, 1 B tips, 2 C tips	6
Ceļa kaula lūzums	1
Veltņakaula artikulārs lūzums	1
Laivveida kaula mežģījums	1
Metatarsālo kaulu lūzumi	3
Kājas īkšķa mežģījums	1
Kājas amputācija apakšstilba līmenī	1

Šiem pacientiem bija četras asociētās apakšējo ekstremitāšu traumas un 62 citas asociētās traumas (14 augšējo ekstremitāšu traumas, septiņas mugurkaula traumas, deviņas galvas smadzeņu traumas, astoņas vēdera traumas, trīs sejas kaulu traumas un 21 krūškurvja trauma).

Divdesmit diviem pacientiem bija apakšējo ekstremitāšu traumas vienā pusē, bet pieciem pacientiem bija apakšējo ekstremitāšu traumas abās pusēs.

Sešiem pacientiem nebija sūdzību par sāpēm, 16 pacientiem bija sūdzības par vidēji stiprām sāpēm, bet pieciem pacientiem bija sūdzības par stiprām sāpēm iegurņa un (vai) apakšējo ekstremitāšu traumētajos apvidos.

Vidējais punktu skaits AEFS iekļautajām aktivitātēm pacientu politraumas smaguma grupās apskatāms 2. tabulā.

Politraumas smaguma pakāpe pacientiem salīdzināta ar AEFS punktu skaitu.

Lai noteiktu, vai AEFS punktu skaits ir atkarīgs no politraumas smaguma pakāpes, kura novērtēta, izmantojot JISS, tika veikta korelāciju analīze un noteikts Spīrmena rangu korelācijas koeficients. Šis koeficients parādīja, ka pastāv statistiski ticama korelācija starp AEFS attiecībā uz ikdienas darbu, kurpju vai zeķu uzvilkšanu, priekšmeta pacelšanu no zemes, vieglu mājas darbu veikšanu, smagu mājas darbu veikšanu un politraumas smaguma pakāpi ($r = -1$, $p < 0,05$), sk. 3. att.

2. tabula. Vidējais punktu skaits (± SD) Apakšējās ekstremitātes funkcionālajā skalā iekļautajām aktivitātēm politraumas smaguma grupās

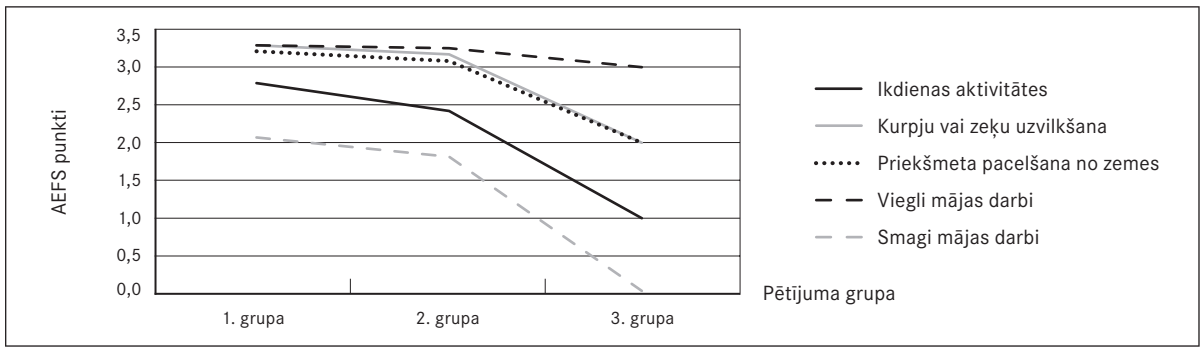
Mean score (± SD) of Lower Extremity Functional Scale activities in the groups of polytrauma severity

Apakšējās ekstremitātes funkcionālās skalas aktivitātes	1. grupa (n = 14)	2. grupa (n = 12)	3. grupa (n = 1)
Ikdienas darbs, mājas darbi, aktivitātes skolā	2,79 ± 1,05	2,42 ± 1,38	1
Vaļasprieki, atpūta, sports	1,79 ± 1,25	1,58 ± 1,51	2
Iekāpšana vai izkāpšana no vannas	2,79 ± 1,53	2,58 ± 1,56	4
Staigāšana pa dzīvokli	3,21 ± 1,12	3,33 ± 1,15	3
Kurpju vai zeķu uzvilkšana	3,29 ± 1,14	3,17 ± 1,40	2
Pietupšanās	2,36 ± 1,60	2,00 ± 1,76	2
Priekšmeta, piemēram, somas, pacelšana no zemes	3,21 ± 1,31	3,08 ± 1,38	2
Vieglu mājas darbu veikšana	3,29 ± 1,07	3,25 ± 1,22	3
Smagu mājas darbu veikšana	2,07 ± 1,27	1,83 ± 1,75	0
Iekāpšana vai izkāpšana no mašīnas	2,71 ± 1,27	2,83 ± 1,27	3
Divus kvartālus garas distances noiešana	3,07 ± 1,21	3,17 ± 1,53	4
Pusotra kilometra noiešana	1,71 ± 1,68	2,25 ± 1,66	2
Nokāpšana vai uzkāpšana pa 10 pakāpieniem	2,79 ± 1,31	2,83 ± 1,59	2
Stāvēšana vienu stundu	1,64 ± 1,74	1,92 ± 1,83	1
Sēdēšana vienu stundu	3,21 ± 1,19	3,42 ± 0,67	4
Skriešana pa līdzenu zemi	0,86 ± 1,35	1,08 ± 1,68	2
Skriešana pa nelīdzenu zemi	0,79 ± 1,19	1,00 ± 1,65	1
Strauja pagriešanās ātras skriešanas laikā	0,86 ± 1,35	1,08 ± 1,78	1
Lēkšana	1,07 ± 1,33	1,33 ± 1,83	1
Pagriešanās gultā	3,50 ± 0,85	3,42 ± 1,16	4

1. grupa – politrauma ar mēreniem ievainojumiem, 2. grupa – politrauma ar vidēji smagiem ievainojumiem, 3. grupa – politrauma ar smagiem ievainojumiem, n – pacientu skaits.

3. attēls. Spīrmena korelācijas analīze starp Apakšējās ekstremitātes funkcionālās skalas punktiem un politraumas smaguma pakāpi

Analysis of Spearman's correlation between Lower Extremity Functional Scale and polytrauma severity



AEFS – Apakšējās ekstremitātes funkcionālā skala; 1. grupa – politrauma ar mēreniem ievainojumiem, 2. grupa – politrauma ar vidēji smagiem ievainojumiem, 3. grupa – politrauma ar smagiem ievainojumiem.

Diskusija

Pētījumā tika novērtēts ārstēšanas funkcionālais rezultāts pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc pārciestas politraumas, izmantojot AEFS.

Vairākos pētījumos norādīts, ka pacientiem pēc politraumas ar kustību un balsta aparāta traumām svarīga ir funkcionālā rezultāta novērtēšana, lai plānotu turpmāko ārstēšanu (*Zelle et al.*, 2005; *Sittaro et al.*, 2007; *Stalp et al.*, 2002).

Mēs novērtējām pacientus 2–3 gadus pēc politraumas, jo šajā jomā veiktie pētījumi liecina, ka lielākajā daļā gadījumu pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumām pēc 2–3 gadiem iegūtais funkcionālais rezultāts, arī gaita, nozīmīgi nemainās (*Brennemann et al.*, 1997; *Örtenwall*, 2012).

Pētījuma rezultāti rāda, ka pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām 2–3 gadus pēc pārciestas politraumas ar smagāku politraumas pakāpi, kas noteikta, izmantojot JISS, ir mazāks AEFS punktu skaits attiecībā uz ikdienas darbu, kurpju vai zeķu uzvilkšanu, priekšmeta pacelšanu no zemes, vieglu un smagu mājas darbu veikšanu. Iegūtos rezultātus var izskaidrot ar to, ka pacientiem, kuriem ir apakšējo ekstremitāšu traumu sekas, šīs darbības ir grūtāk izdarāmas nekā citas AEFS noteiktās darbības (piemēram, stāvēšana, staigāšana, sēdēšana u. tml.).

Pētījumā iekļautajiem politraumu guvušajiem pacientiem bija vairāki ievainojumi, to skaitā iegurņa un apakšējo ekstremitāšu traumas, kuras, iespējams, var ietekmēt apakšējo ekstremitāšu funkcionālo rezultātu. Tomēr pētījuma grupā nebija pacientu ar vienādām diagnozēm, tāpēc nevarēja sadalīt pacientus apakšgrupās atbilstīgi iegurņa un apakšējo ekstremitāšu kaulu lūzumu vai mežģījumu anatomiskajai lokalizācijai un analizēt iegūtos rezultātus.

Pētījumā iekļautajiem pacientiem atbilstīgi AO klasifikācijā noteiktajiem lūzumu tipiem noteicām lūzumu vai mežģījumu lokalizāciju un skaitu iegurnī un apakšējās ekstremitātēs, kā arī ekstremitāšu un citu anatomisko apvidu asociēto traumu lokalizāciju un skaitu. Pacientiem ar artikulāriem lūzumiem apakšējo ekstremitāšu funkcija var pasliktināties turpmāko 2–3 gadu laikā, progresējot posttraumatiskajai osteoartrozei. Savukārt pēc endoprotezēšanas operācijas šiem pacientiem uzlabojas funkcija operētajā locītavā, kā arī palēninās citu locītavu patoloģijas progresēšana. Pacientiem iespējama arī citu anatomisko apvidu traumu seku ietekme uz apakšējo ekstremitāšu funkciju. Pacientu ārstēšanā tika izmantotas dažādas konservatīvās un ķirurģiskās ārstēšanas metodes.

Bija relatīvi neliels pacientu skaits ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām. Grupās ar dažādām politraumas smaguma pakāpēm bija relatīvi neliels pacientu skaits. Grupā ar smagiem ievainojumiem bija tikai viens pacients, tāpēc šajā grupā punktu vidējā aritmētiskā vērtība netika rēķināta.

Secinājumi

Pacientiem vidējā periodā pēc pārciestas politraumas ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām funkcionālie traucējumi ikdienas darbā, kurpju vai zeķu uzvilkšanā, priekšmeta pacelšanā no zemes, vieglu un smagu mājas darbu veikšanā ir lielāki, ja augstāka bijusi politraumas smaguma pakāpe, kura novērtēta, izmantojot JISS. Tāpēc šiem pacientiem ieteicams veikt rehabilitāciju agrīni pēc politraumas, rehabilitācijas plānā iekļaujot minēto aktivitāšu uzlabošanai paredzētos pasākumus.

Assessment of Functional Results of Polytrauma Patients with Lower Extremities Injuries

Abstract

Assessment of lower extremities functional result of polytrauma patients gives a possibility to plan further treatment and rehabilitation measures.

The aim of the study is to analyse functional result of lower extremities in polytrauma patients with lower extremities injuries consequences.

Retrospective analysis was made of 101 polytrauma patients with musculoskeletal injuries treated at Rīga Eastern Clinical University Hospital Clinical Centre "Gaiļezers" Trauma and Orthopaedic Department during 2013. Out of the retrospective study group, patients were selected for the lower extremities functional result assessment if they had at least one severe lower extremities injury. Lower Extremity Functional Scale (LEFS) assessment was performed.

The study included 27 polytrauma patients 26–37 months after polytrauma (17 men and 10 women; age range 18–82, mean age 46.4 years).

We found that LEFS decreased with increasing of the polytrauma severity performing everyday activities, such as putting on shoes or socks, lifting an object, performing light activities around home. Our study indicates that LEFS score in polytrauma patients with lower extremities injuries in the medium-term after polytrauma increases if polytrauma had been severe, which is evaluated according NISS.

Keywords: polytrauma, New Injury Severity Score, Lower Extremity Functional Scale.

Literatūra

1. Association for the Advancement of Automotive Medicine. *The Abbreviated Injury Scale (AIS) 2005.* Update 2008. Barrington, IL, USA, 2008, 29–30.
2. Binkley, J. M., Stratford, P. W., Lott, S. A., Riddle, D. L. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. *PhysTher*. 1999, 79(4), 371–383.
3. Brenneman, F. D., Boulanger, B. R., McLellan, B. A., Redelmeier, D. A. Measuring injury severity: time for a change. *J Trauma*. 1998, 44(4), 580–582.
4. Brenneman, F. D., Redelmeier, D. A., Boulanger, B. R. et al. Long term outcome in blant trauma: who goes back to work? *J Trauma*. 1997, 42(5), 778–781.
5. Jakušonoka, R., Jumtiņš, A., Pavāre, Z. u. c. Funkcionālais stāvoklis pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām vidējā periodā pēc pārciestas politraumas. No: Rīgas Stradiņa universitāte. *Zinātniskie raksti*. 2013, 160–171.
6. Jakušonoka, R. *Kustību un balsta aparāta traumu ārstēšanas funkcionālā rezultāta novērtēšana politraumu guvušiem pacientiem: promocijas darbs: specialitāte – traumatoloģija, ortopēdija*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2014.
7. Örtenwall, P. Scoring systems related to outcome in severe injuries. In: *Medical Response to Major Incidents and Disasters.* S. Lennquist, ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012, 359–360.
8. Pape, H. C., Zelle, B., Lohse, R. et al. Evaluation and outcome of patients after polytrauma – can patients be recruited for long term follow up? *Injury*. 2006, 37(12), 1198.
9. Sittaro, N. A., Lohse R., Panzica M. et al. Hannover polytrauma long term study HPLS. *Versicherungsmedicin.* 2007, 59, 20–25. [Article in German].

10. Stalp, M., Koch, C., Ruchholtz, S. et al. Standartized outcome evaluation after blunt multiple injuries by scoring systems: a clinical follow-up investigations 2 years after injury. *J Trauma*. 2002, 52(6), 1160–1168.
11. Sutherland, A. G., Johnston, A. T., Hutchison, J. D. The New Injury Severity Score: better prediction of functional recovery after musculoskeletal injury. *Value in Health*. 2006, 9(1), 24–27.
12. Trentz, O. Polytrauma: pathophysiology priorities and management principles. In: *AO Principles of Fracture Management.* 2nd ed. Rüedi, T. P., Buckley, R. E. and Moran, C. G., eds. Stuttgart, New York: Thieme, 2007, 337–338.
13. Zelle, B. A., Brown, S. R., Panzica, M. et al. The impact of injuries below the knee joint on the long-term functional outcome following polytrauma. *Injury*. 2005, 36(1), 169–177.

Funkcionālo rezultātu salīdzinājums pēc tradicionālās un artroskopiski asistētās spieķkaula distālā gala artikulārā lūzuma osteosintēzes

Uldis Krustiņš [1, 2], *Andris Jumtiņš* [1], *Diāna Bringina* [2], *Kristīne Šitca* [3]

uldis.krustins@mcl.lv

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ortopēdijas katedra, Latvija*

[2] *Latvijas Plastiskās un rekonstruktīvās mikroķirurģijas centrs*

[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Spieķkaula un elkoņkaula distālo galu lūzumi veido 75 % no apakšdelma kaulu lūzumiem [2], un tie ir plaši izplatīti visās vecuma grupās. Īpaši svarīga un grūta ir artikulāro lūzumu ārstēšana, lai minimizētu locītavas virsmu traumatiskā bojājuma sarežģījumu un komplikāciju veidošanos.

Darba mērķis. Salīdzināt artroskopiski asistētu un tradicionāli ārstētu artikulāro spieķkaula distālo galu lūzumu (pēc AO skalas – 23C1, 23C2 un 23C3) rezultātus.

Materiāls un metodes. Veikta viena ķirurga septiņu gadu laikā operēto artikulāro spieķkaula lūzumu ārstēšanas rezultātu izvērtēšana. Pētījumā tika iekļauti 114 pacienti, t. sk. 48 pacienti artroskopiski asistēto grupā un 66 pacienti tradicionāli ārstēto grupā. Pacientiem tika veikta osteosintēze ar volārajām bloķējošajām plāksnēm vai stieplēm un ārējās fiksācijas aparātu (ĀFA). Ārstēšanas objektīvie un subjektīvie rezultāti abām grupām tika izvērtēti pēc PRWE, MASS07, kā arī *Gartland & Werley* skalas, ar *Jamar* un *Pinch* dinamometriem tika mērīts satvēriena spēks, kā arī noteikts kustību apjoms ar digitālo goniometru. Datu apstrāde tika veikta ar *IBM SPSS Statistics* un *Microsoft Excel* programmu.

Rezultāti. Artroskopiski asistēto pacientu grupā pirmo triju līdz sešu mēnešu laikā pēc operācijas bija novērojami labāki kustību apjoma atjaunošanās rezultāti (p vērtība robežās no 0,001 līdz 0,03), taču apmēram vienu gadu pēc operācijas statistiski ticamas atšķirības starp grupām vairs netika novērotas. Artroskopiski asistēto pacientu grupā bija ievērojami lielāks atrasto un ārstēto asociēto bojājumu skaits (22,9 % pret 9,1 %) nekā tradicionāli ārstēto grupā.

Secinājumi. Artroskopiski asistēta spieķkaula distālā gala artikulāra lūzuma ķirurģija ļauj saīsināt rehabilitācijas procesu un pacientam ātrāk atgriezties darbā. Lai gan tika novērota pacientu subjektīva apmierinātība un rezultāti ir vērtējami kā labi vai ļoti labi, tomēr pilnīga funkciju un kustību apjoma atjaunošanās nevienam pacientam ar spieķkaula distālā gala artikulāro lūzumu netika konstatēta.

Atslēgvārdi: spieķkaula distāls lūzums, artikulārs lūzums, plaukstas artroskopija, osteosintēze, volārā kompresijas plāksne, ārējās fiksācijas aparāts.

Ievads

Ārstējot spieķkaula distālā gala artikulāru lūzumu, galvenais mērķis ir panākt locītavas virsmas anatomisku atjaunošanu, ja vien tas ir iespējams. 91 % artikulāro lūzumu, kuriem pēc repozīcijas locītavas virsmas longitudinālā nobīde saglabājas lielāka par vienu milimetru, un 100 % lūzumu ar longitudinālo nobīdi, kas lielāka par diviem milimetriem, komplicējas ar deformējošu osteoartrozi [13]. 33 % gadījumu, kuros operācijas laikā panāktais kaulu fragmentu stāvoklis fluoroskopiski tiek novērtēts kā apmierinošs, artroskopijas laikā var konstatēt locītavas virsmu veidojošo fragmentu impresiju, lielāku par vienu milimetru [7].

Latvijā 2014. gadā pēc Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) datiem 6665 cilvēkiem vecumā no 15 līdz 85 gadiem tika sniegta medicīniskā palīdzība lūzumu un multiplu ievainojumu dēļ. Pēc zinātniskās literatūras datiem var secināt, ka spieķkaula distālo galu lūzumi veido 10–12 % no visiem skeleta lūzumiem [14]. Spieķkaula un elkoņkaula distālo galu lūzumi ir 75 % no visiem apakšdelma lūzumiem [12]. Epidemioloģiskie rādītāji ir vidēji 26 gadījumi uz 10 000 abu dzimumu iedzīvotāju gadā vecumā līdz 45 gadiem. Sievietēm 50–70 gadu vecumā šo traumu sastopamība ir 56 uz 10 000 iedzīvotāju gadā [4]. Pieaugot iedzīvotāju vidējam vecumam, kā arī jaunu cilvēku iesaistei sporta un ekstrēmās aktivitātēs, pēdējās desmitgades laikā tieši sarežģītu artikulāro jeb komplicēto lūzumu īpatsvars ir pieaudzis līdz 32 % no spieķkaula un elkoņkaula distālo galu lūzumu kopējā skaita [11]. No ķirurģiski ārstējamo spieķkaula distālo galu lūzumiem artikulārie lūzumi sasniedz 79 % [14].

AO sistēmā [3], kuru pieņemts izmantot lūzumu klasificēšanai, lai izvēlētos ārstēšanas metodi, un kura kopš 1998. gada ir ieviesta arī Latvijā, vairākkārt ir notikusi ārstēšanas kritēriju izvērtēšanas un standartu maiņa. Šobrīd spieķkaula distālā gala lūzumu ārstēšanā tiek lietotas trīs līdz četras fiksācijas metodes ar nelielām variācijām – stieples un ārējās fiksācijas aparāts (ĀFA), mikronaglas, volārās kompresijas plāksnes un dorsālās plāksnes. Volārās kompresijas plāksnes un ĀFA izmantošana jau septiņus gadus plaši tiek lietota Latvijas Plastiskās un rekonstruktīvās mikroķirurģijas centrā.

Mērķis

Salīdzināt artroskopiski asistētu un tradicionāli ārstētu artikulāro spieķkaula distālo galu lūzumu rezultātus.

Materiāls un metodes

Retrospektīvi tika analizētas viena ķirurga septiņos gados (2009–2015) veiktās spieķkaula distālā gala lūzuma osteosintēzes. Pacientu novērošanas ilgums bija vismaz seši mēneši pēc operācijas. Artikulārs spieķkaula distālā gala lūzums tika ārstēts 126 pacientiem. Pēc iekļaušanas pētījumā kritēriju izvērtēšanas (traumēta tikai viena roka, lai būtu salīdzināmi rezultāti ar veselo roku, nedrīkst būt politrauma, abu dzimumu pacienti, vecāki par 18 gadiem, pacienti, kuri izprot un spēj izpildīt rehabilitācijas perioda ordinācijas) pētījumā tika iekļauti 114 pacienti (48 pacienti – artroskopiski asistētajā grupā un 66 pacienti – tradicionāli ārstētajā grupā), kuru ārstēšanas rezultāti arī tika salīdzināti. Pacientu iedalījums grupās, demogrāfiskie rādītāji, artikulāro lūzumu procentuālais sadalījums pēc AO klasifikācijas un citi pētījumā izmantotie parametri atainoti 1. tabulā.

Abu grupu pacientiem osteosintēze tika veikta ar stieplēm un ārējās fiksācijas aparātu vai bloķējošajām volārās kompresijas plāksnēm. Daļa pacientu (46) saņēma arī pilnu pēcoperācijas rehabilitācijas ciklu Mikroķirurģijas centrā (MC) – 28 pacienti no artroskopiski asistētās grupas un 18 pacienti no tradicionālajā tehnikā veiktās osteosintēzes grupas; 25 pacientiem tika veikta osteosintēze ar plāksnēm, bet 21 pacientam veikta osteosintēze ar stieplēm un ārējās fiksācijas aparātu (ĀFA). Pārējie pacienti rehabilitācijas procesu pilnīgi vai daļēji saņēma citās medicīnas iestādēs (tuvāk savām dzīvesvietām). Par 68 pacientiem savākto specializēto, pētījumam nepieciešamo datu apskate notika vienu līdz sešus gadus pēc operācijas. Ārstēšanas objektīvie un subjektīvie rezultāti abām grupām tika izvērtēti pēc PRWE

(*Patient Rated Wrist Evaluation*) un MASS07 (*Modern Activity Subjective Survey of 2007*) skalas (punktu skaits 0–100, rezultāta analīze – jo mazāk, jo labāk), kā arī īstenojot subjektīvo un objektīvo analīzi pēc modificētās *Gartland & Werley* skalas [5, *46–53*], ar *Jamar* un *Pinch* dinamometriem tika mērīts satvēriena spēks, savukārt ar digitālo goniometru – kustību apjoms. Iegūtie dati tika apstrādāti ar *IBM SPSS Statistics* un *Microsoft Excel* programmu.

1. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums
Demographic and other characteristics of patients

Rādītāji	Artroskopijas kontrole (n = 48)	Tradicionālā pieeja (n = 66)	Kopā (N = 114)
Sievietes, n	24	44	68
Vīrieši, n	24	22	46
Vecums (M), gadi	46	51	49
Dienas līdz operācijai, n	7,4 ± 7,1	7,6 ± 5,7	7,5 ± 6,3
Operācijas ilgums, min	101 ± 34	58 ± 29	–
Processus styloideus lūzums, n (%)	29 (60)	25 (37,9)	54 (47)
23C1*, n (%)	15 (31,3)	30 (45,5)	45 (39,5)
23C2*, n (%)	19 (39,6 %)	20 (30,3 %)	39 (34,2 %)
23C3*, n (%)	14 (29,1 %)	16 (24,2 %)	30 (26,3 %)
Zemas enerģijas trauma, %	73	80	77
Augstas enerģijas trauma, %	27	20	23
Labā roka, %	38	40	35
Kreisā roka, %	62	60	65
Plexus brachialis anestēzija, n	28	39	67
Narkoze, n	16	26	42

* 23C1, 23C2, 23C3 – lūzuma veids pēc AO klasifikācijas.

Ķirurģiskā tehnika

Pacienti tika pozicionēti guļus uz muguras, operējamā roka, abducēta pleca locītavā, tika novietota uz plaukstas galdiņa. Pleca nerva pinuma bloka vai vispārējā anestēzijā piekļuve lūzuma zonai notika caur paplašināto volāro griezienu vai transkutāni ar stieplēm. Operācijas tika veiktas zem arteriāla žņauga, kas uzlikts augšdelma distālajai trešdaļai, spiediens 280–320 mm/Hg. Pacientiem, kuriem tika veikta osteosintēze ar plāksnēm, tika īstenota arī *M. pronator quadratus* šķelšana, lai nodrošinātu vizualizāciju un plāksnes novietojuma vietas skeletizāciju. Primārā fragmentu repozīcija tika veikta redzes un fluoroskopa kontrolē, īstenojot prelimināru fiksāciju ar stieplēm. Plāksnes fiksācija pēc apmierinošas pozicionēšanas, kas notika fluoroskopa kontrolē, sākotnēji tika veikta tikai spieķkaula diafīzes zonai. Pacientiem, kuriem veikta osteosintēze ar stieplēm un ĀFA, fluoroskopa kontrolē tika izdarīta primāra lūzuma fragmentu fiksācija ar stieplēm un papildu stabilizācija ar monolaterālu ĀFA. Daļai pacientu locītavas virsmas fragmentu savstarpējo attiecību vizualizēšanai pirms skrūvju ievietošanas metafīzes zonas fragmentos vai ĀFA aplikācijas tika veikta artroskopiskā procedūra ar fragmentu papildu korekciju, ja tā bija nepieciešama [1, 10]. Roka tika fiksēta artroskopijas tornī, izveidoti trīs ceturtdaļu un četru piektdaļu portāli. Locītava tika inspicēta un izskalota, evakuēti asins recekļi, pārbaudīts fragmentu savietojums un stabilitāte. Papildus tika veikta asociēto bojājumu – trīsstūrveida fibroskrimšļa kompleksa (angļu val. *triangular fibro cartilage complex*, TFCC), interkarpālās saites, skrimšļa atslāņojumu u. tml. – apzināšana [7, 8], kā arī klasificēti un reģistrēti interkarpālo saišu bojājumi pēc *Geissler* klasifikācijas [9]. Artroskopiskās grupas pacientiem ceturtās pakāpes bojājumu gadījumos papildus tika veikta interkarpālā repozīcija un transartikulārā fiksācija ar stieplēm.

Panākot apmierinošu kaula fragmentu pozīciju locītavas virsmā, distālās metafīzes fragmenti tika fiksēti ar skrūvēm vai stieplēm un ĀFA. Virs plāksnes tika veikta *M. pronator quadratus* sašūšana, brūce drenēta ar aktīvās aspirācijas drenu (Nr. 10 vai 12), sašūta volārā fascija virs *M. flexor carpi radialis* cīpslas, un noslēgumā brūce tika slēgta pa kārtām. Pēc operācijas pacientiem ar apikālu elkoņkaula īlenveida izauguma lūzumu vai bez lūzuma plaukstas locītava tika fiksēta ģipša īsajā longetē, bet pacientiem ar elkoņkaula īlenveida izauguma lūzumu pamatnes zonā, kuriem tika veikta papildu osteosintēze ar stieplēm un savelkošo cilpu, sākotnējā fiksācija tika izdarīta U veida ģipša longetē (*sugartong cast*). Pacientiem ar fiksāciju ĀFA ģipša papildu imobilizācija netika lietota.

Pēcoperācijas protokoli

Pacientiem ar spieķkaula distālu artikulāru lūzumu, kuriem operācijā tika izmantota bloķējošā volārās kompresijas plāksne, tika veikta:

1) aktīvās aspirācijas drenas evakuācija un pārsēju maiņa, izrakstīšana no stacionāra – 2. pēcoperācijas dienā;
2) pārsēju maiņa – reizi 3–4 dienās;
3) šuvju noņemšana – 12–14 dienas pēc operācijas;
4) imobilizācija – līdz šuvju noņemšanai;
5) pleca, elkoņa un pirkstu kustību uzsākšana pēc vienota protokola – sākot ar 2. pēcoperācijas dienu;
6) plaukstas locītavas aktīvo un pasīvo kustību iestrāde rehabilitologa uzraudzībā – sākot ar 3. pēcoperācijas nedēļu;
7) rentgenoloģiska kontrole – četras nedēļas pēc operācijas;
8) kontrole pie ārstējošā ārsta – vienu, trīs, sešus un 12 mēnešus pēc operācijas, pēc tam vienu reizi gadā.

Pacientiem ar spieķkaula distālu artikulāru lūzumu, kuriem operācijā tika izmantotas stieples un ĀFA, tika veikta:

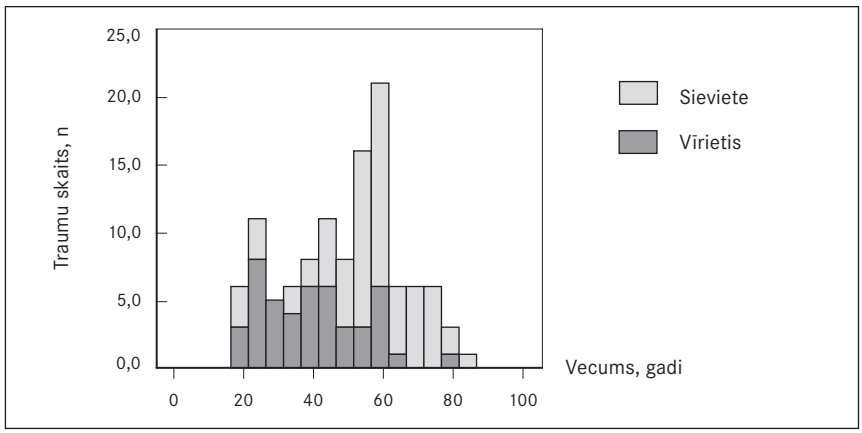
1) pārsēju maiņa un izrakstīšana no stacionāra – 2. pēcoperācijas dienā;
2) pārsēju maiņa – reizi 3–4 dienās;
3) pleca, elkoņa un pirkstu kustību uzsākšana pēc vienota protokola – ar 2. pēcoperācijas dienu;
4) šuvju noņemšana – 12–14 dienas pēc operācijas;
5) rentgenoloģiska kontrole – četras nedēļas pēc operācijas;
6) ĀFA un stiepļu demontāža – 4–6 nedēļas pēc operācijas;
7) pēc fiksatoru izņemšanas – plaukstas locītavas aktīvo un pasīvo kustību iestrāde rehabilitologa uzraudzībā;
8) kontrole pie ārstējošā ārsta – vienu, trīs, sešus un 12 mēnešus pēc operācijas, pēc tam vienu reizi gadā.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 114 dalībnieki, no viņiem 66 bija operēti tradicionāli (T grupa): 33 pacientiem tika lietotas plāksnes un 33 pacientiem – stieples ar ārējo fiksāciju; 48 pacienti tika operēti artroskopijas kontrolē (A grupa): 29 no viņiem tika lietotas plāksnes un 19 ārstēti, izmantojot stieples un ārējo fiksāciju. No pētījumā iekļautajiem pacientiem 68 bija sievietes un 46 vīrieši, vidējais vecums M = 49 gadi, sk. 1. att.

Vairākumam pacientu (77 %) lūzums bija iegūts zemas enerģijas traumas rezultātā, retāk (23 %) – augstas enerģijas traumas dēļ. Augstas enerģijas trauma A grupā bija 27 % pacientu un T grupā – 20 % pacientu, savukārt zemas enerģijas traumu guvušie A grupā bija 73 % un T grupā 80% pacientu. Izvērtējot datus pēc AO klasifikācijas, redzams, ka tika gūti tikai C pakāpes, t. i., sarežģīti, lūzumi (23C1, 23C2, 23C3). Visbiežāk (62 % no pētījumā iekļautajiem) bija traumēta kreisā roka (A grupā 65 %, T grupā 60 %), bet labā roka bija traumēta retāk (38 % no pētījumā iekļautajiem dalībniekiem: A grupā 35 %, T grupā 60 %).

1. attēls. Traumas gūšanas tendence pa vecuma grupām un dzimumiem
The incidence of traumatic injuries by age and genders



Kopš traumas gūšanas brīža ķirurģiska lūzuma repozīcija tika veikta vidēji M = 7,5 dienās (SD = 6,3), kas ir līdzīgi gan A, gan T grupā. Operācijās biežāk (59 % pacientu) tika izmantota *plexus brachialis* reģionālā anestēzija un nedaudz retāk (41 % pacientu) – vispārējā anestēzija.

Artroskopiski asistētās operācijas ilgums bija vidēji M = 101 minūtes (SD = 34), 50 % operāciju ilga 80–120 minūtes, kas ir statistiski ticami ilgāk ($p < 0,001$) nekā tradicionāli veiktās operācijās, kuras notika vidēji M = 58 minūtes (SD = 29), un 50 % no tām iekļāvās 39–75 minūšu laika intervālā.

Analizējot komplikācijas un sarežģījumus, tika konstatēts, ka brūces infekcija kopumā konstatēta trīs pacientiem – diviem T grupas pacientiem un vienam A grupas pacientam. Vienam pacientam no katras grupas dziļās infekcijas dēļ tika veikta locītavu artrotomija un atkārtota skalošana stacionārā, rezultātā šiem pacientiem izveidojās plaukstas locītavu deformējošas osteoartrozes, un apmēram divus gadus pēc traumas un primārās operācijas viņiem tika veikta artrodēzes operācija.

Vienam pacientam T grupā infekcija tika sanēta un papildu komplikāciju nebija, vēl vienam pacientam bija nolūzusi stieple, kuras evakuācija tika veikta fluoroskopa kontrolē un lokālajā anestēzijā ambulatoras ķirurģiskās manipulācijas laikā. Vienai T grupas pacientei pēc osteosintēzes ar volāro bloķējošo plāksni tika konstatēta keloīdrēta, kuru bija mēģināts ārstēt ar kosmetoloģiskām metodēm, kas neradīja funkcionālus traucējumus. Sekundāra artrolīzes procedūra (artroskopiska rētaudu un saaugumu ekscīzija no locītavas spraugas 4–12 mēnešus pēc primārās operācijas) tika veikta 11 pacientiem, no kuriem četri bija A grupas, bet septiņi – T grupas pacienti. Asociētie bojājumi (TFCC plīsums, interkarpālo saišu bojājums, karpālo kaulu lūzums) tika konstatēti un uzreiz sanēti 22,9 % A grupas pacientu un 9,1 % T grupas pacientu. Jāpiebilst, ka artroskopiski asistēto pacientu grupā lielākajā daļā operāciju tika reģistrēti kādi asociētie bojājumi, taču to pakāpe nebija tik smaga, lai veiktu speciālus papildu ārstēšanas pasākumus.

Vēlīno subjektīvo un objektīvo funkcionālo rezultātu analīzē (vismaz vienu un līdz pat septiņus gadus pēc operācijas) būtiskas atšķirības starp abām operētajām grupām netika konstatētas. Komplikāciju, sarežģījumu un rezultātu apkopojums atainots 2. tabulā.

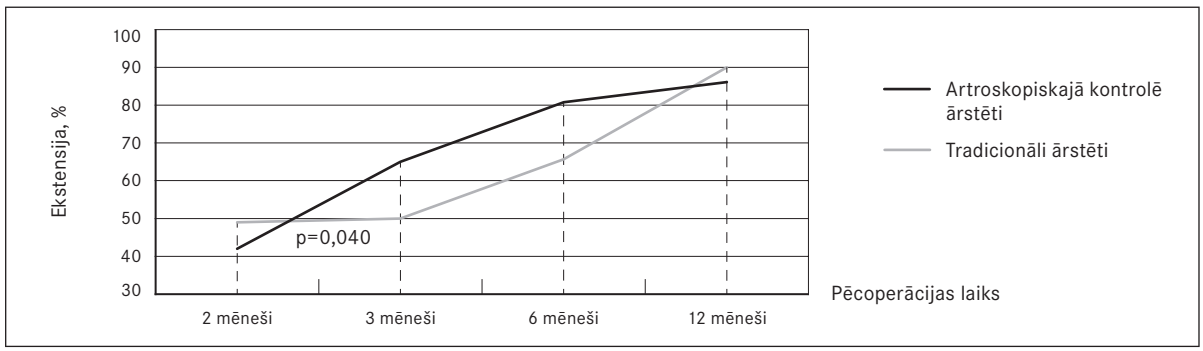
Analizējot agrīnos pēcoperācijas rezultātus (līdz vienam gadam pēc operācijas), tika izskatīta 46 pacientu medicīniskā dokumentācija. Šie pacienti bija apmeklējuši pilnu ergoterapijas ciklu Mikroķirurģijas centrā (25 pacientiem fiksācija bija veikta ar plāksni, bet 21 pacientam, izmantojot stieples un ārējo fiksāciju), no viņiem 28 pacienti bija artroskopiskajā kontrolē operēti un 18 pacientiem tika izraudzīta tradicionālā pieeja.

Analizējot neatkarīgās izlases ar T testu, tika konstatēts, ka ergoterapijas laikā ekstensija plaukstas locītavā, salīdzinot ar veselo roku, trešajā mēnesī artroskopiskajā kontrolē operētajiem dalībniekiem bija statistiski ticami lielākā apjomā nekā tradicionāli operētajiem: $A_{3\ mēn.} = 65\ \%$ un $T_{3\ mēn.} = 50\ \%$, kur $p = 0,04$ (sk. 2. att.). Ulnārā deviācija A grupas pacientiem sešu mēnešu mērījumā bija lielākā apjomā nekā T grupas pacientiem: $A_{6\ mēn.} = 54\ \%$ un $T_{6\ mēn.} = 57\ \%$, $p = 0,012$ (sk. 3. att.), un arī supinācija A grupā trīs mēnešu mērījumā bija lielākā apjomā nekā T grupā: $A_{3\ mēn.} = 82\ \%$ un $T_{3\ mēn.} = 70\ \%$, kur $p = 0,001$ (sk. 4. att.).

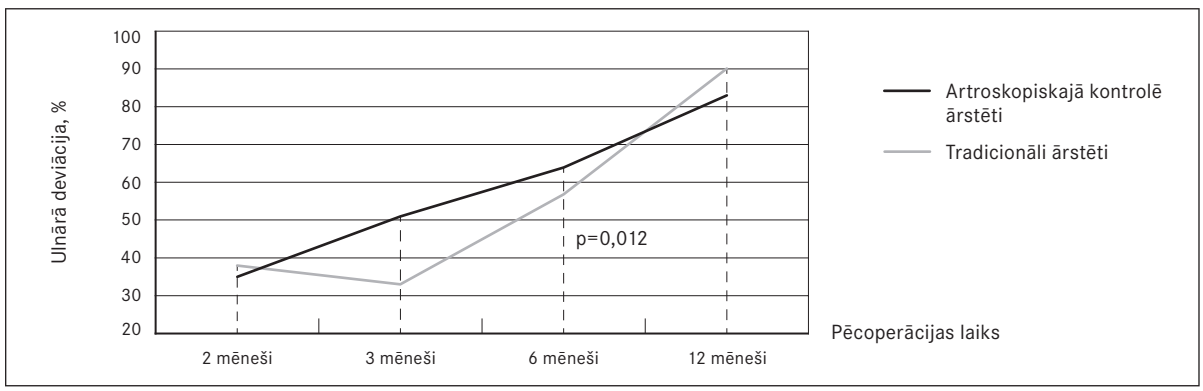
2. tabula. Rezultātu un komplikāciju skaita apkopojums 1–7 gadus pēc operācijas, n – pacientu skaits
Results and complication rate in follow-up period 1 to 7 years, n – number of patients

Rādītāji	Artroskopijas kontrole (n = 48)	Tradicionālā pieeja (n = 66)	Kopā (N = 114)
Infekcija, n (%)	1 (2,1)	2 (3,0)	3 (2,6)
Sekundāra artrolīze, n (%)	4 (8,3)	7 (10,6)	11 (9,7)
Sekundāra artrodēze, n (%)	1 (2,1)	1 (1,5)	2 (1,8)
Asociēto bojājumu ārstēšana pirmās operācijas laikā, n (%)	11 (22,9)	6 (9,1)	17 (14,9)
Sekundāri neiroloģiskie traucējumi, n	2	1	3
PRWE skala (0–10), punkti (n; %)	0–5 (46; 97)	0–5 (64; 97)	–
MASS07 skala (0–10), punkti (n; %)	0–5 (48; 100)	0–5 (66; 100)	–
Modificētā *Gartland & Werley* skala (27,5–100), punkti (n; %)	85–95 (48; 100)	80–95 (66; 100)	–

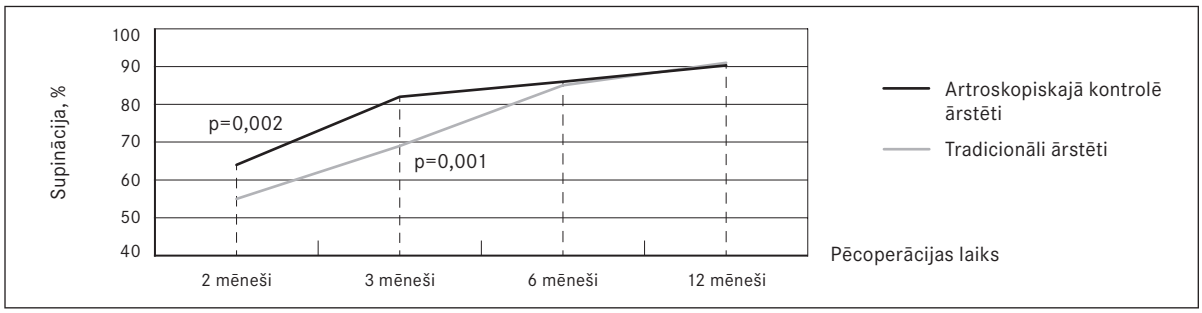
2. attēls. Ekstensija (%), salīdzinot ar veselo roku, artroskopiskajā kontrolē un tradicionālajā pieejā ārstētajiem
Extension (%) values comparing to healthy wrist in arthroscopically assisted and traditional groups



3. attēls. Ulnārā deviācija, salīdzinot ar veselo roku, artroskopiskajā kontrolē un tradicionālajā pieejā ārstētajiem
Ulnar deviation values comparing to healthy wrist in arthroscopically assisted and traditional groups



4. attēls. Supinācija, salīdzinot ar veselo roku, artroskopiskajā kontrolē un tradicionālajā pieejā ārstētajiem
Supination values comparing to healthy wrist in arthroscopically assisted and traditional group



Salīdzinot muskuļu spēku, kas izdarīts ar dinamometrijas mērījumiem, atbilstīgi T testam tika noteikts, ka galvenais tvēriens operētajai rokai procentuāli no veselās rokas 6. mēnesī A grupā bija spēcīgāks nekā T grupā: $A_{6\ mēn.}$ = 83 % un $T_{6\ mēn.}$ = 76 %, p = 0,039. Plaukstas tvēriena spēks un trīspirkstu satvēriena spēks starp grupām statistiski ticami neatšķīrās.

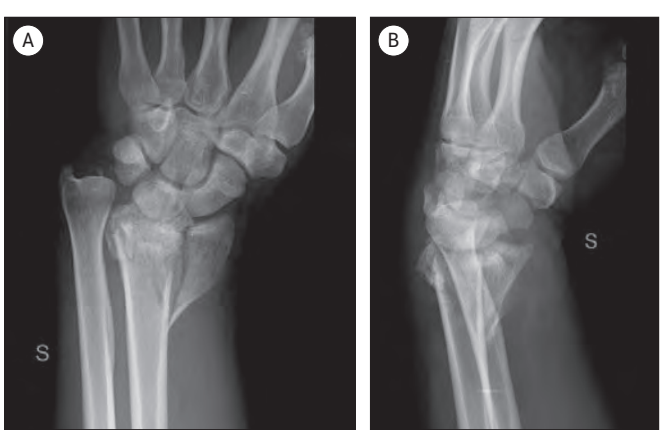
Pēc subjektīvās aptaujas atbilstīgi MASS07 testam rokas funkcija artroskopiski operētajiem visbūtiskāk bija ietekmēta pirmajos divos mēnešos (24 no 100 punktiem), bet trešajā un sestajā mēnesī funkciju traucējumi bija palikuši nenozīmīgi (1–2 punkti). PRWE aptaujā tendence bija līdzīga: pirmajos divos mēnešos sāpes bija izteiktākas (13 no 50 punktiem), tās mazinājās ar trešo mēnesi (septiņi punkti), un sestajā mēnesī vēl bija raksturīgas, tikai veicot noteiktas darbības (pieci punkti); arī funkciju ierobežojums pirmajos divos mēnešos bija izteiktāks (37 no 90 punktiem), trešajā mēnesī tas bija neliels (septiņi punkti) un sestajā mēnesī – gandrīz izzudis (divi punkti).

Nevienam pacientam kustību apjoms neatjaunojās simtprocentīgā apmērā, salīdzinot ar veselo roku, taču gandrīz visiem pacientiem atgūtais kustību apjoms netraucēja veikt darbā un sadzīvē nepieciešamās manipulācijas. Traumas un tai sekojošās ārstēšanas dēļ neviens pacients nebija spiests mainīt darbu vai atteikties no iecienītajām brīvā laika aktivitātēm.

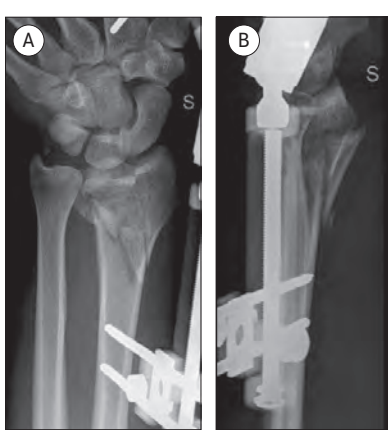
Klīniskais piemērs

41 gadu vecam pacientam ar augstas enerģijas traumu pirms ārstēšanas uzsākšanas veikta rentgenogramma (sk. 5. A, B att.). Traumas dienā veikta lūzuma fiksācija ar ĀFA (sk. 6. att.), pēc piecām dienām – lūzuma osteosintēze ar volāro kompresijas plāksni un stieplēm plaukstas artroskopijas kontrolē (sk. 7., 8. att.). Pēcoperācijas rentgenogrammā redzama locītavas virsmu kongruences restaurācija abās standarta projekcijās (sk. 9. A, B att.).

5. attēls. Rentgenogramma traumas dienā
X-ray after accident



6. attēls. Rentgenogrammā – aina pēc ĀFA uzlikšanas
X-ray after external fixation

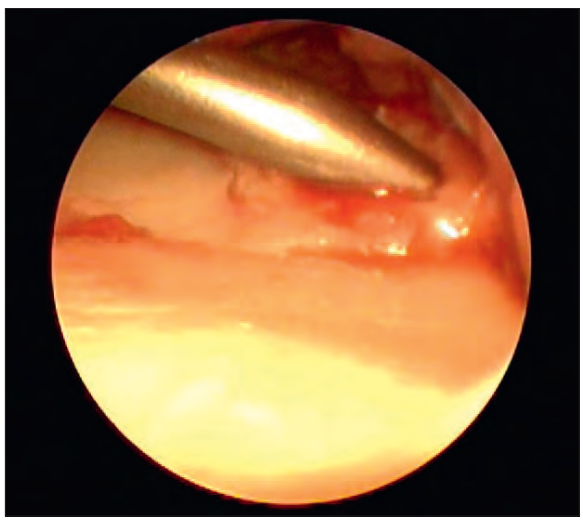


7. attēls. Locītavas virsmas defekts un "trepe", kuru vizualizē artroskopijas laikā

Articular step-off visualised during the arthroscopic surgery

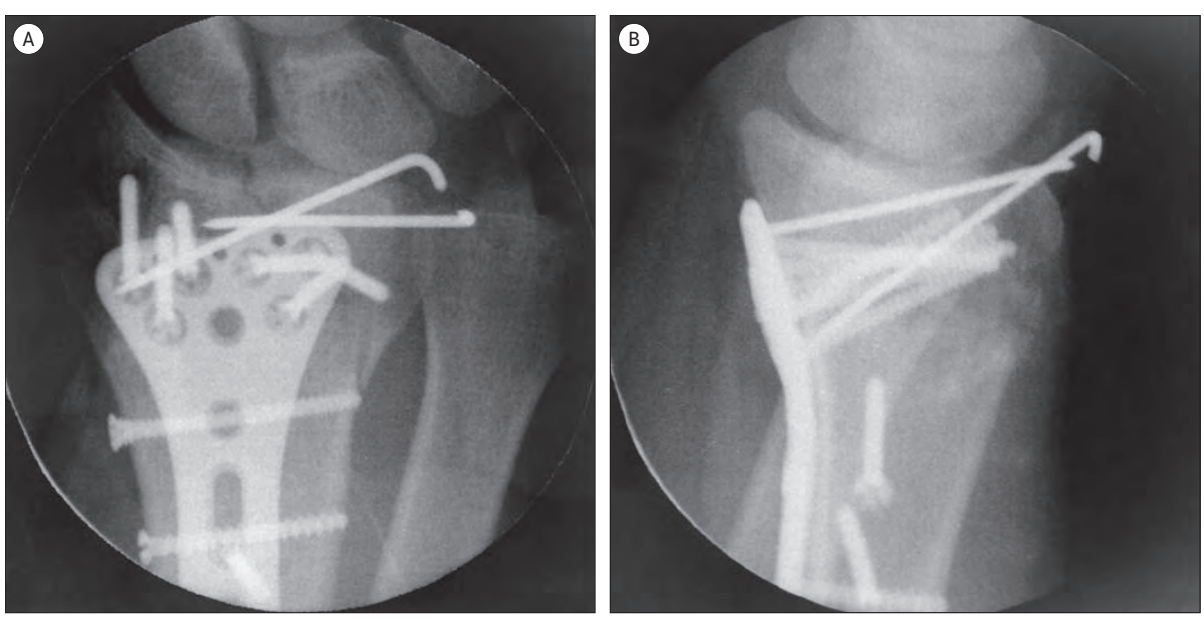
8. attēls. Defekta likvidēšana

Disposal of the defect



9. attēls. Pēcoperācijas rentgenogrammas

X-ray after the surgery



Secinājumi

Lai gan abās grupās tika analizēti spieķkaula distālā gala lūzumi, tās tomēr nav pilnīgi vienādas, jo pacientu skaits, vecums, dzimumu attiecība un lūzuma iedalījums pēc AO klasifikācijas ir atšķirīgs.

Sākotnēji artroskopiski asistētas operācijas netika veiktas visiem pacientiem, taču, pieaugot ķirurgu pieredzei, zināšanām un tehniskajām iespējām, artroskopiski asociēto operāciju skaits palielinājās, operācijas laiks samazinājās, un šobrīd visu artikulāro lūzumu ārstēšana notiek tikai artroskopiski kontrolētā tehnikā.

Artroskopiski asistētajai grupai tika novēroti labāki agrīnie funkcionālie rezultāti nekā tradicionāli ārstēto pacientu grupai, savukārt ilgstošā laika posmā rezultāti bija līdzīgi. Lietojot artroskopiski asistētu ārstēšanas metodi, ir iespējams diagnosticēt daudz vairāk asociēto bojājumu un veikt to tūlītēju ārstēšanu, šādi samazinot potenciālo nepieciešamību veikt sekundārās procedūras: artrolīzi, interkarpālo saišu rekonstrukciju u. tml.

Lai gan varēja novērot pacientu subjektīvo apmierinātību, tomēr pilnīga funkciju un kustību apjoma atjaunošanās netika konstatēta nevienam pacientam ar spieķkaula distālā gala artikulāro lūzumu.

Comparison of Functional Outcomes after Arthroscopically Assisted and Traditional Comminuted Distal Radius Fracture Fixation

Abstract

The incidence of distal radius and ulna fractures is up to 75 % of all forearm fractures [14] and they are widespread in all age groups. The most important and difficult is treatment of the articular distal radius fractures to decrease the rate of possible complications due to articular step-offs.

The aim of the study is to compare results after arthroscopically assisted and traditional fixation for AO-type C1, C2 and C3 fractures.

Retrospective evaluation of comminuted distal radius fracture surgeries performed by one surgeon during seven years. Totally 114 patient were enrolled in the study: 48 in arthroscopically assisted group and 66 in non-arthroscopic (traditional) group. All surgeries were performed with volar compression plates or K-wires and monolateral external fixation device without randomisation. Subjective and objective outcomes of treatment were evaluated with PRWE, MASS and modified Gartland & Werley score, the grip, key-pinch, tripod strength and ROM were measured, *Jamar* and *Pinch* dinamometers and digital goniometer were used. IBM SPSS Statistics software was used to process all collected data.

Arthroscopically assisted group had better ROM outcomes in the period between 3 to 6 months after surgery (p values between 0.001 and 0.03), but no statistically significant differences were found between both groups of patients 12 months after primary surgery. Arthroscopically assisted group had greater amount of detected associated lesions, which needed additional treatment than traditionally treated group (22.9 % *vs.* 9.1 %).

Arthroscopically assisted distal radius comminuted fracture surgery shortens time of rehabilitation and helps people to return to their jobs and daily activities sooner than traditionally performed surgery. Despite the subjective satisfaction, no patient in both groups achieved previous, pre-traumatic functional conditions of the wrist joint, but the results are interpreted as good or very good by patients.

Keywords: distal radius fracture, comminuted fracture, wrist arthroscopy, volar compression plate, external fixation.

Literatūra

1. Abe, Y., Tominaga, Y. *Arthroscopic Treatment of Distal Radius Fractures*. Iegūts no: http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/25024.pdf [sk. 10.11.2016.].
2. Alffram, P. A., Bauer, G. C. Epidemiology of fractures of the forearm. A biomechanical investigation of bone strength. *J Bone Joint Surg Am*. 1962, 44A, 105–114.
3. *AO klasifikācija*. Iegūts no: https://www.aofoundation.org/Structure/resource/AO-OTA-Fracture-Dislocation-Classification/Pages/AO-OTA-Fracture-Dislocation-Classification-Long-Bones.aspx [sk. 02.02.2016.].
4. Brogren, E., Petranek, M., Atroshi, I. *Incidence and characteristics of distal radius fractures in a southern Swedish region*. Iegūts no: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904215/ [sk. 10.11.2016.].

5. Chun, S., Palmer, A. K. The ulnar impaction syndrome: follow-up of ulnar shortening osteotomy. *J Hand Surg Am*. 1993, 18(1), 46–53.
6. Doi, K., Hattori, Y., Otsuka, K., Abe, Y., Yamamoto, H. Intra-articular fractures of the distal aspect of the radius: arthroscopically assisted reduction compared with open reduction and internal fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 1999, 81(8), 1093–1110.
7. Edwards, C. C., Haraszti, C. J., McGillivary, G. R., Gutlow, A. P. Intraarticular distal radius fractures: arthroscopic assessment of radiographically assisted reduction. *J Hand Surg Am*. 2001, 26, 1036–1041.
8. Forward, D. P., Lindau, T. R., Melsom, D. S. Intercarpal ligament injuries associated with fractures of the distal part of the radius. *J Bone Joint Surg*. 2007, 89A, 2334–2340.
9. *Geissler* klasifikācija. Iegūts no: http://orthodoc.aaos.org/DrDidierFontes/Classif%20GEISSLER-DAUTEL.pdf [sk. 15.07.2016.].
10. Huracek, J., Troeger, H., Regazzoni, P. The arthroscopically assisted plate-fixation of the distal radius fracture. Iegūts no: http://www.huracek.ch/Info_Handchirurgie_files/HasRadFrakt.pdf [sk. 16.07.2016.].
11. Koo, K., Tan, D. M. K., Chong, A. K. S. Distal radius fractures: an epidemiological review. *Orthopaedic Surgery*. 2013, 5(3), 209–213.
12. Nellans, K. W., Kowalski, E., Chung, K. C. *The Epidemiology of Distal Radius Fractures*. Iegūts no: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345129/ [sk. 16.07.2016.].
13. Prakash, K., Badia, A. *Functional outcome of arthroscopic assisted fixation of distal radius fractures*. Iegūts no: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687907/ [sk. 03.03.2016.].
14. Xavier, C. R. M., Molin, D. C., dal, Santos, R. M. M., dos, Santos R. D. T., dos, Neto J. C. F. *Surgical treatment of distal radius fractures with a volar locked plate: correlation of clinical and radiographic results*. Iegūts no: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-36162011000500005&script=sci_arttext&tlng=en [sk. 03.03.2016.].

Muguras sāpes grūtniecības laikā

Elizabete Pumpure, Eva Ruļova, Ināra Miltiņa [1, 2]

pumpure.elizabete@gmail.com
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Dzemdību nams, Latvija*

Kopsavilkums

Grūtniecības laikā sievietes ķermenī rodas fizioloģiskas pārmaiņas, kas ietekmē iegurņa un muguras stabilitāti un var izraisīt muguras sāpes. Šis pētījums tika veikts, lai noskaidrotu muguras sāpju sastopamību grūtniecības laikā un iespējamos riska faktorus, kā arī to, kādas metodes tiek izmantotas muguras sāpju mazināšanai un novēršanai.

Pētījuma laikā tika aptaujātas 415 sievietes agrīnā pēcdzemdību periodā; 305 (73,49 %) sievietes atbildēja, ka grūtniecības laikā viņām bijušas muguras sāpes. Salīdzinot anamnēzes datus sievietēm, kurām bija muguras sāpes grūtniecības laikā (pirmā grupa), ar sievietēm, kurām sāpju nebija (otrā grupa), tika konstatēts, ka pirmajā grupā lielākam respondenšu īpatsvaram ir bijušas muguras sāpes pirms grūtniecības, menstruāciju laikā, kā arī iepriekšējo grūtniecību laikā ($p < 0,001$). Lai gan literatūrā tiek minēts, ka muguras sāpes grūtniecības laikā ir saistāmas ar urīna nesaturēšanas epizodēm, muskuloskeletālām slimībām, muguras vai iegurņa traumu, kā arī atkārtotām dzemdībām, šajā pētījumā šāda saistība netika konstatēta. Tika novērots, ka muguras sāpes grūtniecības laikā biežāk sastopamas jaunām sievietēm ($p < 0,001$) ar lielāku ķermeņa masas pieaugumu grūtniecības laikā ($p = 0,023$).

Pirmās antenatālās aprūpes vizītes laikā 68 (16,39 %) sievietes bija saņēmušas informāciju par iespējamām muguras sāpēm grūtniecības laikā, un 225 (54,22 %) sievietēm speciālists kaut reizi grūtniecības laikā bija pavaicājis par muguras sāpju esamību.

Lai mazinātu un novērstu muguras sāpes grūtniecības laikā, sievietes izmantoja vairākas metodes, visbiežāk šādas: gulēšanas pozas maiņu, slodzes samazināšanu un izvairīšanos celt smagus priekšmetus, kā arī izmantoja stabilizējošas jostas. Šajā pētījumā tika konstatēts, ka pirmās grupas sievietes biežāk nekā otrās grupas dalībnieces izmantoja divas un vairāk metodes ($p < 0,001$), lai mazinātu muguras sāpes.

67 (16,15 %) sievietes norādīja, ka ir nodarbojušās ar grūtniecēm pielāgotiem vingrinājumiem, tomēr statistiski ticami netika novērota vingrinājumu ietekme uz muguras sāpju biežuma samazināšanos ($p = 0,104$), taču bija vērojama tendence, ka otrajā grupā ($n = 23$ jeb 20,91 %) ar minētajām aktivitātēm sievietes nodarbojušās vairāk nekā pirmajā grupā ($n = 44$ jeb 14,43 %).

Muguras sāpes grūtniecības laikā ir Latvijā bieži sastopama problēma, kas būtiski ietekmē sieviešu dzīves kvalitāti. Antenatālās aprūpes speciālistiem nepieciešams grūtnieces laikus informēt par muguras sāpju mazināšanas un novēršanas metodēm. Funkcionēšanas spēju uzlabošanai un muguras sāpju intensitātes mazināšanai grūtniecības laikā var ieteikt grūtniecēm pielāgotus vingrinājumus, taču nepieciešams attīstīt pakalpojumu tīklu, kur atsevišķi fizioterapeiti specializētos muguras sāpju risināšanā grūtniecības laikā.

Atslēgvārdi: muguras sāpes, grūtniecība, antenatālā aprūpe.

Ievads

Muguras sāpes ir viena no biežākajām sieviešu sūdzībām grūtniecības laikā. Sāpes pasliktina dzīves kvalitāti un var samazināt darbspējas gan grūtniecības laikā, gan arī pēc dzemdībām (*Katonis*, 2011). Muguras sāpes grūtniecības laikā sastop vairāk nekā 50 % gadījumu, un ir novērota to saikne ar muguras sāpēm arī pēc dzemdībām (*Wang*, 2004; *Wu*, 2004; *Vleeming*, 2008). Šobrīd nav pieejamu aprakstu par to, cik bieži muguras sāpes ir sastopamas grūtniecēm Latvijā.

Grūtniecības laikā sievietes ķermenis tiek pakļauts vairākiem faktoriem, kas ietekmē iegurņa stabilitāti un var radīt muguras sāpes, piemēram, svara pieaugums, izmaiņas ķermeņa masas centrā, palielināta slodze uz starpskriemeļu diskiem, vēdera priekšējās sienas muskuļu vājums, kā arī hormonāla ietekme uz iegurņa saišu stabilitāti (*Katonis*, 2011). Vairākos pētījumos ar atšķirīgiem rezultātiem atklāti arī citi iespējamie muguras sāpju riska faktori: anamnēzē atkārtota grūtniecība, palielināts svars grūtniecības laikā, jaunāks sievietes vecums un citi (*Lindgren*, 2014; *Kovacs*, 2012; *Katonis*, 2011).

Lai gan laikus identificētas un ārstētas muguras sāpes ir galvenais priekšnosacījums to novēršanai un mazināšanai grūtniecības laikā, tomēr vien aptuveni 50 % sieviešu par muguras sāpēm informē antenatālās aprūpes veicēju (*Mogren*, 2005).

Muguras sāpju mazināšanai tiek ieteikta konservatīva ārstēšana: stabilizējošas jostas, fizioterapija, farmakoloģiska terapija, vieglas intensitātes fiziskas aktivitātes, kā arī alternatīvās metodes, t. i., masāža, kineziloģiskie paņēmieni, akupunktūra un grūtniecēm pielāgoti vingrinājumi, to skaitā joga un ūdens aerobika (*Sabino*, 2008).

Darba mērķis

Izanalizēt muguras sāpju sastopamību grūtniecības laikā Latvijā un izvērtēt dažādu faktoru nozīmi to izpausmē.

Materiāls un metodes

No 2015. gada 1. oktobra līdz 15. decembrim tika veikts retrospektīvs gadījumu kontroles pētījums, kura laikā, izmantojot iepriekš izstrādātu anketu, tika aptaujātas 415 sievietes agrīnā pēcdzemdību periodā. Apkopojot anketās atzīmētās atbildes, tās savstarpēji tika salīdzinātas – sieviešu grupā ar muguras sāpēm grūtniecības laikā (pirmā grupa) un sieviešu grupā bez sāpēm (otrā grupa). Rezultāti tika apkopoti un statistiski apstrādāti *IBM SPSS Statistics* programmā. Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja.

Rezultāti

Kopumā tika aptaujātas 415 sievietes pēcdzemdību periodā ar vecuma mediānu 30 gadi (starpkvartiļu izkliede 26–34 gadi). Muguras sāpes grūtniecības laikā bija 305 (73,49 %) sievietēm (pirmā grupa), starp viņām 74 (24,26 %) norādīja, ka muguras sāpes ierobežo viņu ikdienas aktivitātes. 290 (95,10 %) sievietes norādīja grūtniecības nedēļu, kurā muguras sāpes sākušās, tika iegūta mediāna 26 (starpkvartiļu izkliede 20–32) nedēļas.

Pirmā un otrā grupa tika savstarpēji salīdzināta pēc vairākiem kvantitatīviem kritērijiem (sk. 1. tab.), ar neparametrisko Manna–Vitnija U testu, kā arī pēc kvalitatīviem kritērijiem ar hī kvadrāta (χ^2) testu (sk. 2. tab.).

Muguras sāpes gan šajā, gan iepriekšējā grūtniecībā bija 97 no 210 (46,90 %) atkārtoti dzemdējušām sievietēm. Šajā pētījumā netika pierādīta atkārtotu dzemdību ietekme uz muguras sāpēm grūtniecības laikā ($p = 0,651$), bet tika iegūta statistiski ticama saistība starp muguras sāpēm šīs un iepriekšējās grūtniecības laikā ($p < 0,001$).

Pirmās antenatālās vizītes laikā informāciju par iespējamām muguras sāpēm grūtniecības laikā saņēma 68 (16,39 %) sievietes, bet visas grūtniecības laikā par muguras sāpju esamību interesējās 225 (54,22 %) sieviešu antenatālās aprūpes veicēji. Rekomendācijas, kā izvairīties no muguras sāpēm grūtniecības laikā vai kā tās mazināt, saņēma 237 (57,11 %) sievietes.

1. tabula. Kvantitatīvo kritēriju ietekme uz muguras sāpju rašanos grūtniecības laikā abās grupās
The impact of quantitative aspects in developing a low back pain during pregnancy in both groups

Kritērijs	Mediāna (starpkvartiļu izkliede)		p vērtība
	Pirmā grupa	Otrā grupa	
Vecums, gadi	29,00 (25,00–33,00)	31,00 (28,00–35,00)	< 0,001
Ķermeņa masa pirms grūtniecības, kg	62,00 (55,00–72,00)	62,00 (55,00–68,50)	0,486
Ķermeņa masas indekss pirms grūtniecības, kg/m^2	22,06 (20,08–25,01)	22,23 (20,07–24,23)	0,500
Ķermeņa masas pieaugums grūtniecības laikā, kg	15,00 (12,00–18,00)	13,00 (10,00–18,00)	0,023
Jaundzimušā ķermeņa masa, kg	3,59 (3,11–3,88)	3,56 (3,17–3,90)	0,725

2. tabula. Kvalitatīvo kritēriju ietekme uz muguras sāpju rašanos grūtniecības laikā abās grupās
The impact of qualitative aspects in developing a low back pain during pregnancy in both groups

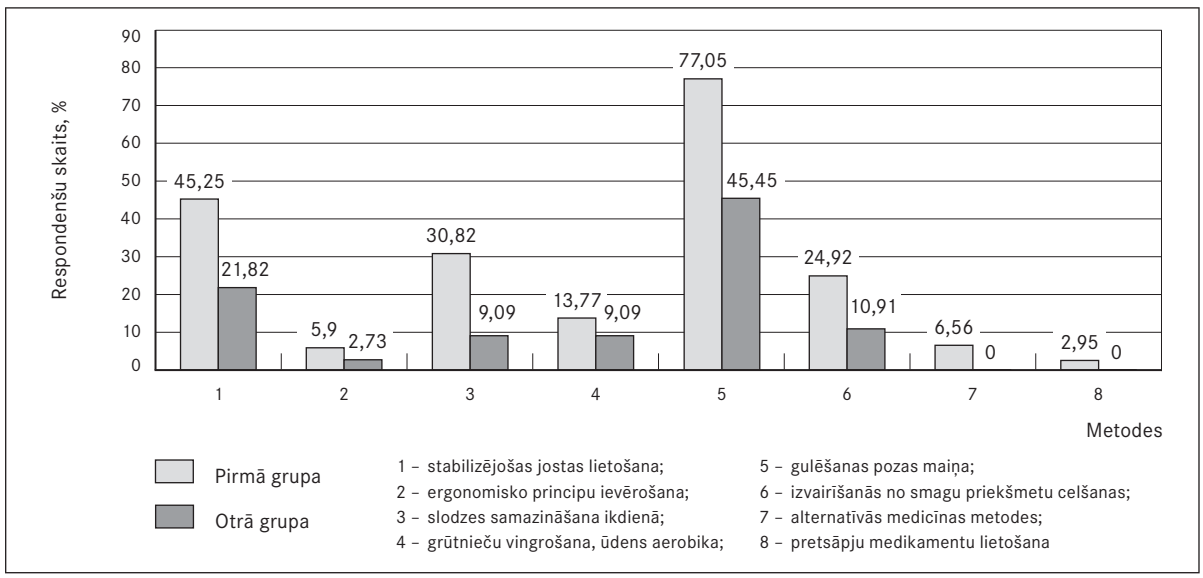
Kritērijs	Pirmā grupa		Otrā grupa		p vērtība
	Respondenšu skaits		Respondenšu skaits		
	n	%	n	%	
Muguras sāpes pirms grūtniecības	179	58,69	28	25,69	< 0,001
Muguras sāpes menstruāciju laikā	151	49,51	28	25,69	< 0,001
Urīna nesaturēšana pirms grūtniecības	29	9,51	11	10,10	0,599
Urīna nesaturēšana grūtniecības laikā	97	31,80	29	26,61	0,493
Anamnēzē skeleta un muskuļu sistēmas saslimšanas	29	9,51	15	13,76	0,394
Anamnēzē muguras vai iegurņa trauma	43	14,10	11	10,10	0,144

Izvērtējot, vai pirms grūtniecības iestāšanās sievietes ir nodarbojušās ar jogu, ūdens aerobiku vai pilatēm, netika iegūta statistiski ticama atšķirība starp abām grupām (p = 0,227), tomēr bija vērojama tendence, ka otrajā grupā procentuāli vairāk respondenšu (n = 29 jeb 26,36 %) nekā pirmajā grupā (n = 64 jeb 20,98 %) bija nodarbojušās ar šīm fiziskajām aktivitātēm. Sievietēm tika jautāts, vai viņas grūtniecības laikā ir nodarbojušās ar grūtniecēm pielāgotiem vingrinājumiem, ūdens aerobiku, jogu vai pilatēm. Apstiprinoši atbildēja 67 (16,15 %) sievietes. Lai gan netika iegūta statistiski ticama atšķirība, salīdzinot abas grupas (p = 0,104), taču parādījās tendence, ka arī šajā aspektā otrajā grupā bija lielāks to respondenšu īpatsvars (n = 23 jeb 20,91 %), salīdzinot ar pirmo grupu (n = 44 jeb 14,43 %), ir nodarbojušās ar šeit minētajām aktivitātēm.

Sievietes arī tika aptaujātas par metodēm, kuras viņas ir lietojušas, lai novērstu vai mazinātu muguras sāpes. Anketā tika iekļautas astoņas metodes, un respondentes varēja atzīmēt vairākus variantus. Visbiežāk izmantotās metodes abās grupās bija gulēšanas pozas maiņa (gulēšana uz sāniem un spilvena ievietošana starp ceļiem), stabilizējošas jostas lietošana, kā arī fiziskās slodzes samazināšana ikdienā un izvairīšanās no smagu priekšmetu celšanas (sk. 1. att.).

Tika iegūta statistiski ticama atšķirība starp lietoto metožu skaitu pirmajā un otrajā grupā (p < 0,001). Tika novērots, ka sievietes, kurām grūtniecības laikā bija muguras sāpes, to mazināšanai vai novēršanai biežāk izmantoja divas un vairāk metodes (sk. 3. tab.).

1. attēls. Abās grupās lietotās metodes muguras sāpju novēršanai un mazināšanai grūtniecības laikā
Methods used to prevent and reduce back pain during pregnancy in both groups



3. tabula. Abās grupās lietoto metožu skaits muguras sāpju novēršanai vai mazināšanai grūtniecības laikā
The number of methods used to avoid or reduce back pain during pregnancy in both groups

Metožu skaits, n	Pirmā grupa		Otrā grupa		p vērtība
	Respondenšu skaits				
	n	%	n	%	
≤ 1	107	35,08	77	70,00	< 0,001
2–3	163	53,44	28	25,45	
≥ 4	35	11,48	5	4,55	

Diskusija

Grūtniecības laikā sievietes muskuloskeletālajā sistēmā rodas fizioloģiskas pārmaiņas kā atbildes reakcija uz slodzes palielināšanos, un tās var radīt sūdzības par muguras sāpēm (*Sabino*, 2008). Lai gan šādas pārmaiņas ir fizioloģiskas, tās rada dzīves kvalitātes pasliktināšanos un funkcionālus ierobežojumus grūtniecības laikā, tāpēc medicīnas aprūpes speciālistiem jāizrāda iniciatīva muguras sāpju novēršanai un mazināšanai (*Shah*, 2015).

Grūtniecības laikā sievietes ķermeņa masas centrs pārvietojas, palielinot slodzi muguras jostas daļā un izraisot fizioloģisku lordozi. Vienlaikus palielinātās slodzes dēļ vērojama starpskriemeļu diskos esošā šķidruma daudzuma samazināšanās. Tāpēc rodas mugurkaula kompresija. Turklāt, progresējot grūtniecībai, pieaug vēdera priekšējās sienas muskuļu atslābums un tie vairs nepilda savu atbalsta funkciju ķermeņa pozas uzturēšanā un mugurkaula atslogošanā (*Botsford*, 1994; *Dumas*, 1995; *Sandler*, 1996).

Diezgan bieži sūdzības par muguras sāpēm grūtniecības laikā rodas pirmajā trimestrī, kad šeit minētās pārmaiņas vēl nav vērojamas. Šis apstāklis, domājams, liecina, ka muguras sāpju etioloģijā nozīme varētu būt arī citiem faktoriem (*Mogren*, 2005). Literatūrā tiek aprakstīts, ka grūtniecības laikā palielinātā daudzumā izdalās hormons relaksīns, kas veicina iegurņa un muguras lejasdaļas skeleta muskuļu sistēmas komponentes pielāgošanos grūtniecībai, vienlaikus samazinot iegurņa saišu stabilitāti un izraisot muguras sāpes (*MacLennan*, 1986). Tiek izteikta arī cita teorija, kas muguras sāpes

grūtniecības laikā saista ar venozās sistēmas paplašināšanos iegurnī, savukārt tā rodas *v. cava inferior* kompresijas dēļ un pieaug naktīs, sievietei atrodoties guļus stāvoklī (*Fast*, 1989).

Šajā pētījumā iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka muguras sāpes grūtniecības laikā Latvijā ir diezgan bieži sastopamas, tāpēc antenatālās aprūpes sniedzējam jau sievietes pirmās vizītes laikā būtu viņa jāinformē par muguras sāpju novēršanas un mazināšanas metodēm, jo īpaši tāpēc, ka sāpes var saglabāties arī pēc dzemdībām un negatīvi ietekmēt sievietes darbspējas (*Bergstrom*, 2016). Pēc aptaujāto sieviešu sniegtās informācijas var secināt, ka šobrīd Latvijā grūtnieces netiek laikus informētas un izglītotas šajā jautājumā.

Sniedzot rekomendācijas grūtniecēm ar muguras sāpēm, antenatālās aprūpes sniedzējam būtu jāizvērtē, vai sāpes lokalizējas muguras jostas daļā vai iegurnī, jo atšķirīga ir terapijas taktika (*Casagrande*, 2015). Klīniskajā praksē tiek vērtētas konkrētas pazīmes, kas ļauj šīs sāpes diferencēt (*Gutke*, 2007; sk. 4. tab.). Atkarībā no konstatētā muguras sāpju veida grūtniecības laikā sievietei vēlams piedāvāt atbilstīgas metodes, lai sāpes novērstu vai mazinātu (*Bailey*, 2009). Muguras jostas daļas sāpju gadījumā ieteicama vieglas intensitātes regulāra fiziska aktivitāte un atbalsts mugurai sēdēšanas laikā, bet iegurņa joslas sāpju gadījumā ieteicams samazināt fiziskās aktivitātes, kas provocē sāpes, un atpūsties starp sāpju epizodēm, kā arī lietot stabilizējošu jostu (*Katonis*, 2011).

4. tabula. Ar grūtniecību saistītu iegurņa un muguras jostas daļas sāpju atšķirīgās pazīmes (pēc *Gutke*, 2007)
Characteristic features to distinguish pregnancy-related pelvic girdle pain and lumbar pain (Gutke, 2007)

Pazīme	Iegurņa joslas sāpes	Muguras jostas daļas sāpes
Sāpju lokalizācija	Dziļas vienpusējas vai abpusējas sāpes zem zarnkaula šķautnes vai simfīzē, tās var izstarot uz mugurēji laterālo augšstilba daļu un celi, dažos gadījumos – arī uz apakšstilbu	Sāpes lokalizējas muguras jostas daļā un izstaro vai neizstaro uz kāju vai pēdu
Funkcionālie ierobežojumi	Ilgstošas pozas noturēšana vai ilgstoša monotona aktivitāte (sēdēšana, stāvēšana, staigāšana); aktivitātes, kas saistītas ar gūžas abdukciju un ārēju rotāciju vai asimetrisku slodzi uz iegurni	Dažas pozas vai aktivitātes sāpes samazina, citas – pastiprina

Muguras sāpju mazināšanai galvenokārt tiek ieteikta konservatīva ārstēšana, tai skaitā arī alternatīvās metodes: masāža, kinezioloģijas paņēmieni, akupunktūra un citas (*Sabino*, 2008). Papildus tradicionālajām muguras sāpju mazināšanas un novēršanas metodēm – fiziskas slodzes samazināšanai, ergonomisko principu ievērošanai, stabilizējošas jostas lietošanai un gulēšanas pozas maiņai – pēdējos gados aizvien lielāku popularitāti gūst alternatīvās metodes, it īpaši grūtniecēm pielāgoti vingrinājumi. Pēc literatūrā pieejamās informācijas par fiziskas aktivitātes nozīmi grūtniecības laikā, lai mazinātu un novērstu muguras sāpes, var secināt, ka piedalīšanās regulārās nodarbībās grūtniecības laikā nemazina muguras sāpju izplatību grūtnieču vidū, tomēr uzlabo spēju veikt ikdienas aktivitātes un mazina sāpju intensitāti, izvērtējot pēc objektivizētiem rādītājiem (*Oswestry* nespējas indekss un Vizuāli analogā skala). Tādēļ sievietēm grūtniecības laikā ieteicami pielāgoti vingrinājumi, ūdens aerobika, pilates un joga (*Haakstad*, 2015; *Ozdemir*, 2015).

Lai novērstu muguras sāpes, antenatālās aprūpes speciālistiem tiek rekomendēts ieteikt sievietēm uzsākt vingrinājumu programmu 11.–12. grūtniecības nedēļā. Sākotnēji vingrinājumi ieteicami trīs reizes nedēļā, izvēloties vieglas līdz mērenas intensitātes slodzi un pakāpeniski treniņu skaitu nedēļā palielinot līdz piecām, sešām reizēm. Jostas daļas sāpju profilaksei un mazināšanai efektīvi ir dažādi vingrinājumi, piemēram, šāds: nostāties četrrāpus un virzīt iegurņa un muguras jostas daļu ieelpas brīdī uz augšu, izapļojot muguru, un secīgi pēc tam izelpas brīdī muguru virzīt uz leju. Literatūras avotā minēti vēl citi efektīvi paņēmieni: iztaisnotas un ceļos saliektas kājas pacelšana uz priekšu un uz sāniem, kā arī Kēgela vingrinājumi. Lai sasniegtu iespējami labu rezultātu, jāvingro regulāri un vismaz 12 nedēļas. Ūdens aerobikas nodarbības, kas paredzētas grūtniecēm, ieteicams apmeklēt divas reizes

nedēļā, pakāpeniski palielinot intensitāti un nodarbības ilgumu speciāli apmācīta trenera uzraudzībā. Vingrinājumi ūdenī grūtniecei palīdz tonizēt muskulatūru, samazināt muguras sāpes, kā arī relaksēties nodarbības laikā (*Sabino*, 2008).

Lai gan šajā pētījumā gandrīz 60 % aptaujāto sieviešu atzina, ka antenatālās aprūpes speciālists ir sniedzis rekomendācijas, tomēr konstatēts, ka speciālistu vidū nav vienprātības par to, kuras metodes būtu izmantojamas muguras sāpju novēršanai un mazināšanai. Pētījuma rezultāti un ārzemju literatūras apskats ļauj secināt, ka muguras sāpes ir grūtniecības fizioloģisku pārmaiņu rezultāts, kas sastopams bieži, tomēr sievietes nav informētas par muguras sāpju novēršanas vai samazināšanas metodēm. Tādēļ nepieciešams sievietēm laikus rekomendēt atbilstošas metodes.

Lai gan vingrošana grūtniecības laikā ne tikai samazina vai novērš muguras sāpes, bet arī pozitīvi ietekmē grūtnieces pašsajūtu, šo metodi izvēlējās diezgan maz šā pētījuma dalībnieču. To varētu skaidrot ar nepietiekami attīstītu pakalpojumu tīklu šajā nozarē, kā arī, iespējams, finanšu resursu trūkumu respondenšu vidū.

Secinājumi

1. Muguras sāpes grūtniecības laikā ir Latvijā bieži sastopama problēma.
2. Muguras sāpes grūtniecības laikā biežāk sastopamas jaunām sievietēm ar lielu ķermeņa masas pieaugumu grūtniecības laikā, kā arī sievietēm, kam muguras sāpes bijušas iepriekšējā grūtniecībā un menstruāciju laikā.
3. Antenatālās aprūpes laikā jāuzlabo sieviešu izglītošana par muguras sāpēm, kā arī laikus jārekomendē izmantot muguras sāpju novēršanas un samazināšanas metodes.
4. Grūtniecēm pielāgoti vingrinājumi nenovērš muguras sāpes, bet samazina sāpju intensitāti un uzlabo spēju veikt ikdienas aktivitātes.
5. Vēlams attīstīt pakalpojumu tīklu, kur atsevišķi fizioterapeiti specializētos muguras sāpju risināšanā grūtniecības laikā.

Low Back Pain during Pregnancy

Abstract

Woman's body is exposed to a number of factors that affect the stability of the pelvis and may cause low back pain during pregnancy. Nevertheless, various methods could be used to prevent and treat it. This study was carried out to determine the incidence and risk factors for low back pain during pregnancy and interventions used to reduce and avoid them.

Women in the early postnatal period (n = 415) completed previously developed questionnaire and were divided into two groups: with low back pain during pregnancy (Group 1) and without low back pain during pregnancy (Group 2). The study showed that 305 (73.49 %) women had had low back pain during the pregnancy (Group 1). Low back pain during pregnancy was predicted by larger weight gain during pregnancy ($p = 0.023$), younger age ($p < 0.001$), low back pain before pregnancy ($p < 0.001$) and during previous pregnancy ($p < 0.001$), and during menstruation ($p < 0.001$). Anamnesis of urine incontinence, musculoskeletal diseases, pelvic trauma or repeated deliveries showed no impact on experiencing low back pain between both groups.

Only 68 women (16.39 %) were provided with information about the possible low back pain during pregnancy at the first antenatal visit, but 225 (54.22 %) women had been asked about low back pain by antenatal care specialist at least once during their pregnancy.

Women had used various methods to prevent and treat low back pain during pregnancy, for example, by wearing stabilising belts, using special sleeping postures and limiting their workload and physical activities. In this study, it was observed that women in Group 1 more often had used more than two methods ($p < 0.001$) to prevent and treat low back pain.

Women (n = 67; 16.15 %) had performed exercises for pregnant during their pregnancy, but it had no influence on reducing the prevalence of low back pain (p = 0.104); although there was a tendency that women in Group 2 (n = 23; 20.91 %) had attended these activities more often than women in Group 1 (n = 44; 14.43 %).

Low back pain during pregnancy is quite frequent problem in Latvia, which significantly influences quality of women's life. Antenatal care providers should inform pregnant women about appropriate methods to prevent and treat low back pain early in their pregnancy. To improve functional ability and reduce intensity of low back pain during pregnancy antenatal care provider can recommend attending exercise classes for pregnant women, but it is crucial to develop a service network where physiotherapists are specialised in methods to reduce low back during pregnancy.

Keywords: low back pain, pregnancy, antenatal care.

Literatūra

1. Bailey, A. Risk factors for low back pain in women: still more questions to be answered. *Menopause*. 2009, 16, 3–4.
2. Bergstrom, C., Persson, M., Mogren, I. Pregnancy-related low back pain and pelvic girdle pain approximately 14 months after pregnancy-pain status, self-rated health and family situation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014, 24, 48.
3. Botsford, D. J., Esses, S. I., Ogilvie-Harris, D. J. In vivo diurnal variation in intervertebral disc volume and morphology. *Spine* (*Phila Pa 1976*). 1994, 19(8), 935–940.
4. Casagrande, D., Gugala, Z., Clark, S. M. et al. Low back pain and pelvic girdle pain in pregnancy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015, 23(9), 539–549.
5. Dumas, G. A., Reid, J. G., Wolfe, L. A. et al. Exercise, posture, and back pain during pregnancy, Part 1. Exercise and back pain. *Clin Biomech*. 1995, 10(2), 104–109.
6. Fast, A., Weiss, L., Parich, S. et al. Night backache in pregnancy – hypothetical pathophysiological mechanisms. *Am J Phys Med Rehab*. 1989, 68, 227–229.
7. Gutke, A. *Pelvic Girdle Pain and Lumbar Pain in Relation to Pregnancy: Linkoping University Medical Dissertations No. 998*. Linkoping: Linkoping University, 2007, 11–12.
8. Haakstad, L. A., Bo, K. Effect of a regular exercise programme on pelvic girdle and low back pain in previously inactive pregnant women: a randomized controlled trial. *J Rehab Med*. 2015, 47(3), 229–234.
9. Katonis, P., Kampouroglou, A., Aggeleopoulos, A. et al. Pregnancy-related low back pain. *Hippokratia*. 2011, 15(3), 205–210.
10. Kovacs, F. M., Garcia, E., Royuela, A. et al. Prevalence and factors associated with low back pain and pelvic girdle pain during pregnancy: a multicenter study conducted in the Spanish National Health Service. *Spine* (*Phila Pa 1976*). 2012, 37(17), 1516–1533.
11. Lindgren, A., Kristansson, P. Finger joint laxity, number of previous pregnancies and pregnancy induced back pain in a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014, 14, 61.
12. MacLennan, A. H., Nicolson, R., Green, R. C. et al. Serum relaxin and pelvic pain of pregnancy. *Lancet*. 1986, 2, 243–245.
13. Mogren, I. M., Pohjanen, A. I. Low back pain and pelvic pain during pregnancy: prevalence and risk factors. *Spine* (*Phila Pa 1976*). 2005, 30(8), 983–991.
14. Mogren, I. M. Previous physical activity decreases the risk of low back pain and pelvic pain during pregnancy. *Scand J Public Health*. 2005, 33, 300–306.
15. Ozdemir, S., Bebis, H., Ortabag, T. et al. Evaluation of the efficacy of an exercise program for pregnant women with low back and pelvic pain: a prospective randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2015, 71(8), 1926–1939.
16. Sabino, J., Grauer, J. N. Pregnancy and low back pain. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008, 1, 137–141.
17. Sandler, S. E. The management of low back pregnancy. *Man Ther*. 1996, 1(4),178–185.
18. Shah, S., Bahn, E. T., Koury, K. et al. Pain management in pregnancy: multimodal approaches. *Pain Research and Treatment*. 2015, 1–15.
19. Wang, S. M., Dezzino, P., Maranets, I. et al. Low back pain during pregnancy: prevalence, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2004, 104(1), 65–70.
20. Wu, W. H., Meijer, O. G., Uegaki, K. et al. Pregnancy related pelvic girdle pain (PPP), I: Terminology, clinical presentation, and prevalence. *Eur Spine J*. 2004, 13(7), 575–589.
21. Vleeming, A., Albert, H. B., Ostgaard, H. C. et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain. *Eur Spine J*. 2008, 17(6), 794–819.

Epidurālās atsāpināšanas ietekme uz dzemdību norisi un jaundzimušā stāvokli

Jeļena Duboka [1], *Kristīna Prostaka* [1], *Dana Semjonova* [1], *Marina Šarkele* [1, 2], *Jānis Nemme* [2], *Indulis Vanags* [1, 2]

jduboka@gmail.com

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Anesteziioloģijas un reanimatoloģijas katedra, Latvija*

[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Anesteziioloģijas nodaļa, Latvija*

Kopsavilkums

Darba mērķis. Noteikt sakarību starp epidurālās atsāpināšanas (EA) ietekmi uz dzemdību procesu atšķirīga dzemdību ceļu atvēruma gadījumos, kā arī EA ietekmi uz jaundzimušā stāvokli.

Pētījuma materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļautas sievietes ar dzemdību sākumu 37.–42. grūtniecības nedēļā. Viņas dzemdību atsāpināšanai saņēma EA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Dzemdību nodaļā. Pētījuma populācija tika iedalīta trīs grupās: nulliparas ar spontānu dzemdību sākumu (A), nulliparas ar dzemdību indukciju (B) un multiparas (C). Katra grupa tika iedalīta apakšgrupās, ņemot vērā dzemdes kakla atvērumu brīdī, kad tika uzsākta EA: 1–4 cm (agrīni) vai 5–8 cm (vēlīni). Starp apakšgrupām tika salīdzinātas dzemdību atrisināšanas metodes, dzemdību progress un jaundzimušā stāvoklis, kas tika vērtēts pēc Apgares skalas. Pētījumā piedalījās 201 paciente, t. sk. A grupā tika iekļautas 90, B grupā – 39 un C grupā – 72 sievietes.

Rezultāti. A grupā, agrīni uzsākot EA, dzemdības atrisinājās ar ķeizargriezienu 34 % gadījumu, bet vēlīni uzsākot, – 21 % gadījumu ($p = 0,12$), B grupā – atbilstīgi 39 % un 0 % gadījumu ($p < 0,05$), C grupā atbilstīgi – 5,9 % un 0 % ($p = 0,22$), A grupā oksitocīna lietošana pēc EA bija nepieciešama 45 % gadījumu, ja EA tika uzsākta agrīni, un 49 % gadījumu, ja – vēlīni ($p = 0,43$), B grupā šis rādītājs attiecīgi bija 50 % un 9 % sieviešu ($p < 0,05$), C grupā – atbilstoši 6 % un 13 % ($p = 0,25$). A grupā otrā dzemdību perioda vidējais ilgums bija 100 minūtes agrīnajā apakšgrupā un 140 minūtes vēlīnajā apakšgrupā ($p < 0,05$). B grupā atbilstīgi – 110 un 187 minūtes ($p < 0,05$). A grupā jaundzimušā stāvoklis pēc Apgares skalas 1. minūtes beigās 13 % gadījumu agrīnajā apakšgrupā un 5 % vēlīnajā bija < 7 balles ($p = 0,16$), 5. minūtes beigās – atbilstīgi 11 % un 0 % ($p < 0,05$), B grupā attiecīgi bija 11 % un 9 % ($p = 0,69$), C grupā atbilstīgi – 3 % un 0 % ($p = 0,47$).

Secinājumi. Agrīna EA lietošana dzemdībās ir saistīta ar paaugstinātu ķeizargrieziena risku, lielāku nepieciešamību lietot oksitocīnu, sliktāku jaundzimušā stāvokli, vērtējot to pēc Apgares skalas, bet tā nav saistīta ar garāku dzemdību otro periodu.

Atslēgvārdi: epidurālā atsāpināšana, ķeizargrieziens, oksitocīns.

Ievads

Dzemdības ir fizioloģisks process, tomēr dzemdētājām tas rada stipras sāpes. Pēc 1984. gadā publicētās Melzaka (*Melzack*) sāpju skalas dzemdību sāpes ir kvalificējamas kā vienas no stiprākajām cilvēkam zināmajām sāpēm [10, *323*]. Mūsdienās atsāpināšanai dzemdību procesā izvēles un biežāk lietojamā metode ir epidurālā atsāpināšana (EA). Trešdaļa sieviešu Lielbritānijā un 77 % sieviešu ASV

dzemdībās saņem epidurālo atsāpināšanu [3, *50*]. Savukārt Latvijā, Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS), EA tiek lietota 25 % dzemdību.

Parasti epidurālā atsāpināšana tiek lietota pirmajā dzemdību periodā, kad notiek dzemdes kakla dilatācija. Epidurālās analgēzijas atsāpinošais efekts ļauj dzemdētājai atpūsties ieilgušu dzemdību laikā, tas sabalansē elpošanas frekvenci un amplitūdu, turklāt, novēršot sāpes, samazinās endogēno katecholamīnu – adrenalīna un noradrenalīna – izdalīšanās. Ir noskaidrots, ka adrenalīns samazina dzemdes kontrakciju spēku, bet noradrenalīns saīsina laika intervālus starp kontrakcijām, neļaujot dzemdei pilnvērtīgi relaksēties, un kavē dzemdību pirmo periodu [2, *1137*]. Tātad, noņemot simpātiskās sistēmas efektus ar EA palīdzību, notiek efektīvāka dzemdes kakla atvēršanās, taču simpātiskā denervācija mēdz arī nomākt dzemdību darbību. To var izskaidrot ar hipotensiju, tai sekojošu miometrija apasiņošanas pavājināšanos, kā rezultātā pasliktinās dzemdes kontraktilās spējas [7, *380*]. Galvenais dzemdības stimulējošais aģents ir oksitocīns. Tas ir hipofīzes mugurējās daļas hormons, kas izdalās kā atbildes reakcija uz krūtsgalu stimulāciju, dzemdes kakla un maksts sienu iestiepumu. Kā jau tika minēts, EA samazina augšupejošo ceļu signālus no šīs zonas un var novest pie oksitocīna nepietiekamas izdalīšanās asinsritē [2, *1137*]. Ja izveidojas ne tikai sensorā, bet arī motorā blokāde, tad pavājinās dzemdētājas kontrole pār vēderpreses muskulatūru, kam ir būtiska nozīme izstumšanas procesā, kā arī palielinās distocijas attīstības iespēja. Dabiskajās dzemdībās iegurņa pamatnes muskulatūras funkcija ir šāda: sasprindzinoties ievirzīt augļa galviņu dzemdību ceļos pareizajā pozīcijā, lai tā virzītos cauri iegurnim savā vismazākajā lielumā, t. i., mazā, slīpā diametrā. Lietojot epidurālo atsāpināšanu, zūd iegurņa pamatnes muskulatūras tonuss, tā relaksējas un vairs nespēj tik precīzi virzīt augļa galviņu, tātad predisponē malpozīcijai [7, *381*]. Tas potenciāli pagarina dzemdību otro periodu, kā arī palielina risku, ka jāmaina dzemdību vadīšanas stratēģija no dzemdībām pa dabiskajiem ceļiem uz ķirurģiskajām vaginālajām metodēm (vakuumekstrakciju vai stangām).

Neiroaksiālās analgēzijas ietekme uz dzemdību procesu ir pretrunīgi vērtējama. EA var divējādi ietekmēt dzemdību procesu – gan stimulēt dzemdību pirmo periodu, gan kavēt dzemdību pirmo un (vai) otro periodu. Pateicoties EA atsāpinošajam efektam, tiek mazināta simpātiskās sistēmas aktivitāte un tiek bloķēti augšupejošo ceļu impulsi ķermeņa lejasdaļā [2, *1136*].

Salīdzinot EA un opioīdu radītos efektus, tika atklāts, ka, veicot EA dzemdībās, palielinās instrumentālu vaginālo dzemdību risks, kā arī prasības pēc oksitocīna lietošanas, un pagarinās dzemdību otrais periods, kā arī, iespējams, palielinās ķirurģisko dzemdību risks dzemdes distocijas un augļa distresa dēļ [1, *17*; 8, *997*; 13, *853*]. Dažos pētījumos pierādīts, ka agrīni uzsākta epidurālā atsāpināšana ir saistīta ar paaugstinātu ķeizargrieziena risku un sliktāku jaundzimušā stāvokli [4, *1204*], taču citos pētījumos šī atziņa tiek apstrīdēta [6, *68*; 12, *16*]. Mūsdienās valda uzskats, ka sievietei ir jāļauj pieprasīt EA arī maza dzemdes kakla atvēruma brīdī, ja viņa to vēlas. Jābūt individuālai pieejai, izvēloties atsāpināšanu, izvērtējot iespējamās dzemdību un atsāpināšanas komplikācijas.

Darba mērķis

Noteikt sakarību starp epidurālās atsāpināšanas ietekmi uz dzemdību procesu dzemdību ceļu dažāda atvēruma brīžos, kā arī EA ietekmi uz jaundzimušā stāvokli.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts, respektējot Helsinku deklarācijas noteikumus un Cilvēktiesību konvenciju. Tika saņemta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) un Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Ētikas komitejas atļauja veikt pētījumu. Tika saņemta pacienšu piekrišana brīvprātīgi piedalīties pētījumā. Darbs kvalificējams kā prospektīvs aprakstošs kohortas pētījums. Dati tika savākti PSKUS Dzemdību nodaļā no 2015. gada 1. septembra līdz 2016. gada 1. februārim. Dalībnieču iekļaušanai pētījumā bija šādi kritēriji:

- spontāns vai inducēts dzemdību sākums 37.–42. gestācijas nedēļā;
- vienaugļa grūtniecība;
- auglis atrodas garguļā, galva – priekšguļā;
- iestāšanās brīdī nav dzemdību komplikāciju, kas prasītu steidzamu ķeizargrieziena operāciju.

Tā kā dzemdību iznākumu ietekmē paritāte un dzemdību indukcija, pacientes tika iedalītas trīs grupās:

- nulliparas ar spontānu dzemdību sākumu (A) – sievietes, kuras dzemdē pirmo reizi un dzemdības ir sākušās spontāni;
- nulliparas ar indukciju (B) – sievietes, kuras dzemdē pirmo reizi, bet dzemdības ir inducētas medicīniski ar amniotomiju vai mizoprostolu pēc shēmas;
- multiparas (C) – sievietes, kuras dzemdē atkārtoti.

Multiparas dzemdētājas, kam anamnēzē bija ziņas par ķeizargriezienu, netika iekļautas pētījumā.

Katra grupa tika iedalīta apakšgrupās, ņemot vērā dzemdes kakla atvērumu brīdī, kad tika veikta epidurālā atsāpināšana. Par agrīnu tika pieņemta EA uzsākšana brīdī, kad atvērums bija 1–4 cm, par vēlīnu – 5–8 cm. Dzemdību atrisinājums, oksitocīna lietojums, otrā dzemdību perioda ilgums un jaundzimušā vērtējums pēc Apgares skalas 1. un 5. minūtes beigās tika salīdzināts starp apakšgrupām katrā grupā. Par nepieciešamību lietot oksitocīnu pēc EA uzsākšanas tika pieņemts lēmums, ievērojot nosacījumu, ka tas netika lietots jau pirms EA. Otrā dzemdību perioda ilgums tika fiksēts minūtēs un tikai tajos gadījumos, kad dzemdības atrisinājās pa dabiskiem dzemdību ceļiem.

Visos gadījumos pirms EA uzsākšanas tika pārbaudīts, vai epidurālais katetrs atrodas epidurālajā telpā. EA tika veikta ar vājas koncentrācijas (0,125 % *Bupivacain*) vai vidēji stipras koncentrācijas (0,250 % *Bupivacain*) bupivakaīna šķīdumu ar vai bez fentanila L_2–L_3 vai L_3–L_4, vai L_4–L_5 starpskriemeļu spraugā. Vāja atšķaidījuma bupivakaīna šķīduma devas tika papildus ievadītas caur epidurālo katetru pēc nepieciešamības.

Pētījumā tika izmantotas šādas metodes iegūto datu apstrādei un analīzei:

- aprakstošā metode – literatūras datu analīze par EA ietekmi uz dzemdību progresu un jaundzimušā stāvokli, kā arī komplikācijām;
- prospektīva datu atlase – pacienšu dzemdību vēstures analīze, kā arī pacienšu intervēšana par komplikācijām pēcdzemdību periodā;
- datu apkopošana un statistiskā analīze – iegūto datu apkopošanai tika izmantota *Microsoft Excel* programma, bet datu statistiskajai analīzei – *IBM SPSS Statistics* programma. Kategorisko mainīgo analīzei tika izmantots Fišera (*Fisher's exact*) tests, bet nepārtrauktiem mainīgajiem – Manna–Vitnija (*Mann Whitney*) U tests. Par statistiski nozīmīgu tika pieņemts $p < 0,05$.

Rezultāti

Šā pētījuma populācija sastāv no 201 pacientes, kuras tika ietvertas pētījumā atbilstīgi izstrādātajiem iekļaušanas kritērijiem. Vidējais pacienšu vecums bija 31 gads (SD ± 5,3; 18–46), un tas statistiski nozīmīgi neatšķiras starp agrīnas un vēlīnas EA uzsākšanas apakšgrupām. Vājas koncentrācijas bupivakaīna šķīdums (0,125 % *Bupivacain*) tika lietots 67 % gadījumu (n = 135), vidēji stipras koncentrācijas bupivakaīna šķīdums (0,250 % *Bupivacain*) tika lietots 32,8 % gadījumu (n = 66).

EA tika lietota, ņemot vērā šādas indikācijas:

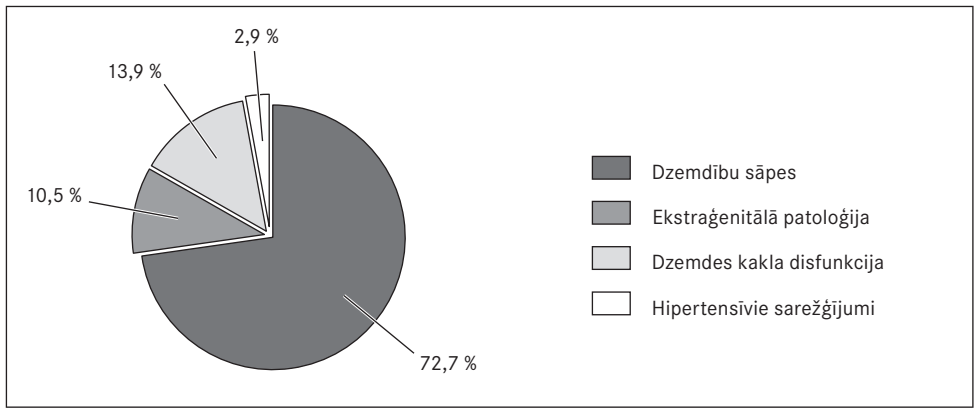
- dzemdību sāpes (73 %);
- hipertensīvie sarežģījumi dzemdībās (6 %);
- dzemdes kakla disfunkcija (14 %);
- ekstraģenitālā patoloģija, piemēram, VCC, epilepsija, WPW sindroms (10 %), sk. 1. att.

Pētījumā piedalījās 90 (45 %) nulliparas grūtnieces ar spontānu dzemdību sākumu (A grupa), 39 (19 %) nulliparas grūtnieces ar dzemdību indukciju (B grupa) un 72 (36 %) multiparas grūtnieces (C grupa). A grupā bija 47 sievietes ar agrīnu EA lietojumu, kad dzemdes kakla atvērums bija 1–4 cm, un 43 sievietes ar vēlīnu EA lietojumu, kad atvērums bija 5–8 cm; B grupā – 28 pacientes ar agrīnu EA un 11 ar vēlīnu; C grupā – 34 ar agrīnu un 38 ar vēlīnu EA lietojumu.

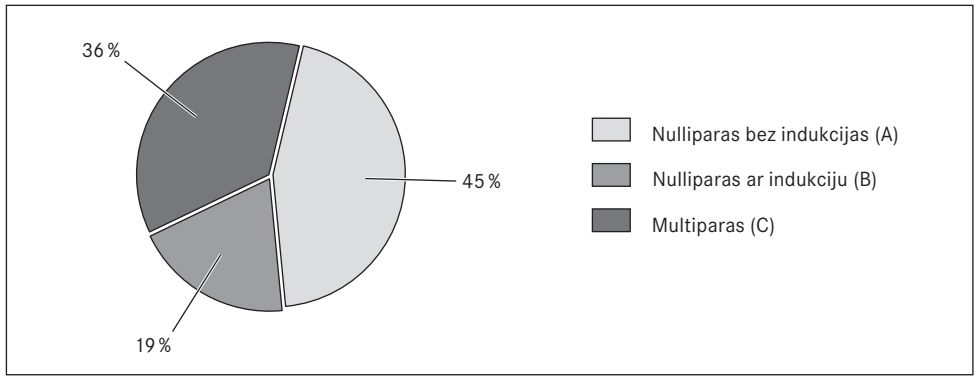
Dzemdētāju iedalījumu grupās sk. 2. att.

Trešdaļai sieviešu EA tika nodrošināta brīdī, kad dzemdes kakla atvērums bija četri centimetri. Līdzīgs skaits pacienšu saņēma EA, kad dzemdes kakla atvērums bija trīs un pieci centimetri. Kopējais EA biežums katrai dzemdes kakla atvēruma grupai parādīts 3. attēlā.

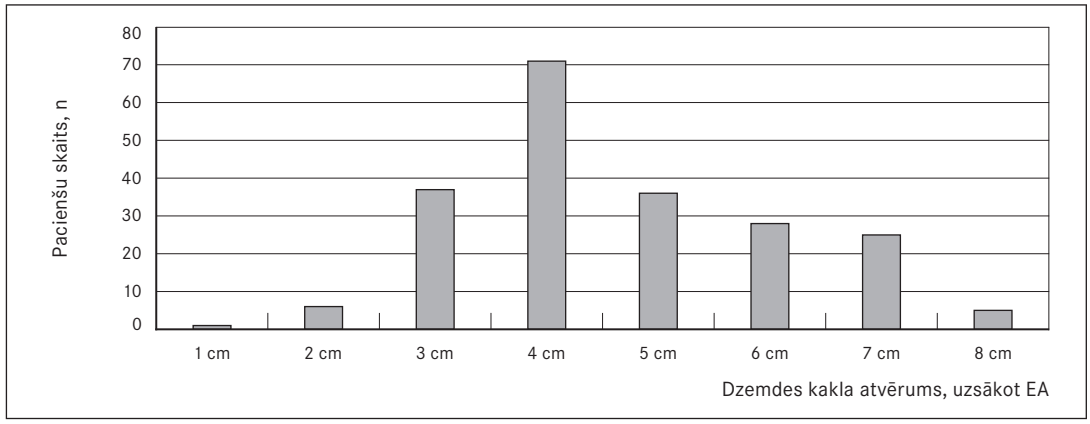
1. attēls. Epidurālās atsāpināšanas indikācijas
Indications for epidural analgesia



2. attēls. Dzemdētāju iedalījums grupās
Parturiens divided in groups



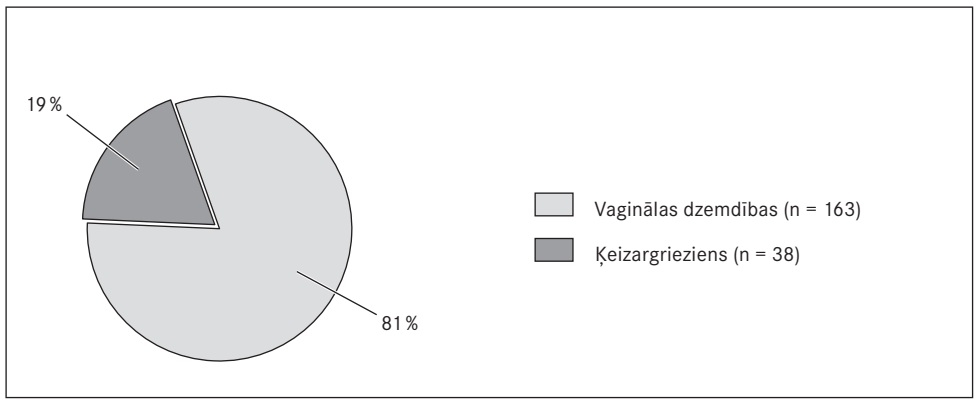
3. attēls. Epidurālās atsāpināšanas biežums atkarībā no dzemdes kakla atvēruma
Incidence of epidural analgesia and dilatation of cervix



Rezultāti

Dzemdību atrisināšanas metodes. Pētījuma laikā nebija neviena gadījuma ar dzemdību vadīšanas stratēģijas maiņu no dzemdībām pa dabiskajiem ceļiem uz vaginālām ķirurģiskām dzemdībām. Dzemdību atrisināšanas metožu biežumu sk. 4. att.

4. attēls. Dzemdību atrisināšanas metodes
Methods of delivery



A grupā (nulliparas ar spontānu dzemdību sākumu) ķeizargriezienu biežums starp tām sievietēm, kas tika nodrošinātas ar EA agrīna dzemdes kakla atvēruma gadījumā, bija 34 % (n = 16), bet starp tām, kas saņēma EA vēlīna atvēruma gadījumā, – 20,9 % (n = 9), (p = 0,12). Fišera tests nenorādīja uz statistiski būtisku atšķirību starp grupām, taču ir vērojama tendence, ka ķeizargriezienu skaits prevalē apakšgrupā ar agrīnu EA uzsākšanu.

B grupā ķeizargrieziena biežums bija 39,3 % (n = 11) agrīni uzsāktas EA un 0 % vēlīnas EA gadījumā ($p < 0,05$). Fišera tests uzrādīja statistiski būtisku atšķirību starp grupām.

C grupā dzemdību atrisinājums ar ķeizargriezienu bija tikai apakšgrupā ar agrīnu EA uzsākšanu 5,9 % (n = 2), (p = 0,22).

Sīkāk analizējot gadījumus, kad dzemdības atrisinājās pa dabiskiem dzemdību ceļiem un kad tās atrisinājās ar ķeizargrieziena operāciju, katrā no grupām (A, B, C) tika konstatēts, ka kopējais lietotā bupivakaīna daudzums neietekmē dzemdību vadīšanas metodi. Respektīvi, kopējā lietotā bupivakaīna daudzuma aprēķinātā mediānas vērtība statistiski neatšķīrās starp tām sievietēm, kas piedzemdēja pašas, un tām, kam veica ķeizargrieziena operāciju. A grupā tika lietoti 5,1 mg un 5,5 mg (p = 0,16) preparāta, B grupā – 4,5 mg un 6,2 mg (p = 0,12) un C grupā – 3,3 mg un 3,5 mg (p = 0,42).

Analizējot ķeizargrieziena cēloņus, no pētījuma populācijas A grupas tika izdalītas tikai tās pacientes, kam dzemdības atrisinājās ķirurģiskā ceļā. Ķeizargrieziena cēloņi tika iedalīti divās grupās: tie, kuri var būt saistīti ar EA (dzemdes distocija un (vai) augļa distress), un citi, ar EA nesaistītie ķeizargrieziena cēloņi. Fišera tests parāda, ka agrīnas EA apakšgrupā ir vairāk ķeizargriezienu tieši dzemdes distocijas un (vai) augļa distresa dēļ (94 %, n = 15) nekā vēlīnās EA apakšgrupā (56 %, n = 5), ($p < 0,05$). B un C grupā dzemdes distocija un (vai) augļa distress bija ķeizargrieziena cēlonis tikai agrīnās EA uzsākšanas apakšgrupās.

Oksitocīna lietošana. A grupā oksitocīns tika lietots 44,7 % sieviešu (n = 21) agrīnas EA uzsākšanas un 48,8 % (n = 21) vēlīnas uzsākšanas (p = 0,43) gadījumu. B grupā tika iegūta statistiski ticama atšķirība oksitocīna lietošanai atkarībā no dzemdes kakla atvēruma brīža, kad EA tika lietota. Apakšgrupā ar EA lietojumu, kad atvērums bija 1–4 cm, nepieciešamība lietot oksitocīnu bija 50 % (n = 14), bet apakšgrupā ar atvērumu 5–8 cm – tikai 9,1 % (n = 1), ($p < 0,05$) gadījumu. C grupā oksitocīnu saņēma 5,9 % (n = 2) pacienšu agrīnas EA uzsākšanas apakšgrupā un 13,2 % (n = 5) pacienšu vēlīnas EA uzsākšanas apakšgrupā (p = 0,26).

Otrā dzemdību perioda ilgums. Otrā dzemdību perioda vidējais ilgums nulliparām sievietēm ar spontānu dzemdību sākumu (A grupa), uzsākot EA dažāda dzemdību ceļu atvēruma gadījumos, atšķiras par 40 minūtēm. Tas bija 100 minūtes (SD ± 54; 13–223), veicot EA agrīni, un 140 minūtes (SD ± 69; 25–313), veicot EA vēlīni ($p < 0,05$). B grupā otrā perioda vidējais ilgums bija 110 minūtes (SD ± 58; 35–210) agrīnas EA uzsākšanas gadījumā un 187 minūtes vēlīnas (SD ± 93; 62–275), uz statistiski nozīmīgu atšķirību norāda Manna-Vitnija U tests ($p < 0,05$). C grupā otrā dzemdību perioda vidējais ilgums būtiski neatšķīrās starp agrīni un vēlīni uzsāktas EA apakšgrupām – atbilstoši 53 (± 50; 10–244) un 58 (± 59; 12–265) minūtes.

Jaundzimušā stāvokļa vērtējums pēc Apgares skalas pirmās minūtes beigās. A grupā vērojama tendence, ka sliktākie rādītāji pēc Apgares skalas ir tiem jaundzimušajiem, kuru mātēm EA tika uzsākta pirmā dzemdību perioda latentajā fāzē, kad dzemdes kakla atvērums bija 1–4 cm. Apakšgrupā ar agrīnu EA uzsākšanu 12,8 % (n = 6) jaundzimušo vērtējums bija < 7 balles pēc Apgares skalas, savukārt vēlīnajā grupā tas bija 4,7 % (n = 2) gadījumu ($p = 0,16$).

B grupā pirmās minūtes beigās 10,7 % (n = 3) jaundzimušo agrīnajā apakšgrupā vērtējums pēc Apgares skalas bija < 7 balles un 9,1 % (n = 1) jaundzimušo vēlīnajā apakšgrupā vērtējums bija < 7 balles. Rezultāts nav statistiski ticams ($p = 0,69$).

C grupā 2,9 % jeb vienam jaundzimušajam pēc Apgares skalas bija < 7 balles agrīnajā apakšgrupā, visiem jaundzimušajiem vēlīnajā apakšgrupā vērtējums pēc Apgares skalas bija ≥ 7 balles ($p = 0,47$).

Jaundzimušā stāvokļa vērtējums pēc Apgares skalas piektās minūtes beigās. A grupā tika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība Apgares skalas rādītājos jaundzimušajiem, kuru mātēm EA tika lietota agrīni dzemdībās, un tiem, kas bija vēlīnas EA apakšgrupā. Uzsākot EA agrīni dzemdībās, 10,6 % (n = 5) jaundzimušo vērtējums pēc Apgares skalas bija < 7 balles, bet, uzsākot EA vēlīni, visiem jaundzimušajiem bija ≥ 7 ballēm ($p < 0,05$). B un C grupā visiem jaundzimušajiem vērtējums pēc Apgares skalas bija ≥ 7 ballēm gan agrīnas, gan vēlīnas EA apakšgrupā. Rezultātu apkopojumu sk. 1. tab.

1. tabula. Epidurālās atsāpināšanas lietošanas rezultātu apkopojums
Summary of epidural analgesia results

	Nulliparas ar spontānu dzemdību sākumu (A)			Nulliparas ar dzemdību indukciju (B)			Multiparas (C)		
	1–4 cm	5–8 cm	p vērtība	1–4 cm	5–8 cm	p vērtība	1–4 cm	5–8 cm	p vērtība
Ķeizargrieziens, %	34	20	0,12	39	0	< 0,05	5,9	0	0,22
Oksitocīna lietošana, %	44,7	48,8	0,43	50	9,1	< 0,05	5,9	13,2	0,26
Otrā dzemdību perioda ilgums, min	100	140	< 0,05	110	187	< 0,05	53	58	0,9
Apgares skala 1. minūtes beigās < 7 balles, %	12,8	4,7	0,16	10,7	9,1	0,69	2,9	0	0,47
Apgares skala 5. minūtes beigās < 7 balles, %	10,6	0	< 0,05	0	0	–	0	0	–

Diskusija

Epidurālā atsāpināšana var divējādi ietekmēt dzemdības – gan stimulēt, gan kavēt dzemdību progresu. Pateicoties EA atsāpinošajam efektam, tiek mazināta simpātiskās sistēmas aktivitāte, tiek bloķēti augšupejošo ceļu impulsi ķermeņa lejasdaļā. Lai noskaidrotu, kā epidurālā atsāpināšana ietekmē dzemdību procesu, tika veikti gan aprakstoši, gan randomizēti kontrolēti pētījumi, kuros pacientes tika iedalītas grupās atbilstīgi dzemdību analgēzijas metodei. Pētnieki, kas pievērsušies šai jomai, salīdzina

dzemdību iznākumu un jaundzimušā stāvokli dzemdētājām, kas saņem EA, opioīdus sistēmiski vai arī slāpekļa oksīda inhalācijas, vai nefarmakoloģiskas atsāpināšanas metodes. Prospektīvos pētījumos, kuros randomizācijas rezultātā viena pacienšu grupa saņēma epidurālo atsāpināšanu, bet otra saņēma opioīdu analgēziju, tika konstatēts, ka EA grupā ir par 5–15 % lielāks instrumentālu vaginālu dzemdību īpatsvars, salīdzinot ar grupu, kur EA netika veikta [9, *717*; 13, *853*]. Šī asociācija tika atzīta par nozīmīgu arī randomizētu pētījumu metaanalīzē [1, *17*].

Pāreja no vaginālām dzemdībām uz asistētām vaginālām dzemdībām ir saistīta ar iespējamām komplikācijām kā sievietei (nopietni starpenes ievainojumi), tā arī jaundzimušajiem (galviņas mīksto audu hematoma un ievainojumi) [8, *997*]. Dažos pētījumos apstiprinās EA un ķeizargrieziena asociācija dzemdes distocijas [13, *853*] un augļa distresa dēļ [11, *787*]. Ar dzemdes distociju saprot to, ka dzemdes kontrakcijas nenoved pie dzemdes kakla atvēršanās vai augļa galviņas ieslīdēšanas dzemdību ceļos, bet par augļa distresu liecina sirdsdarbības frekvences samazinājums. Savukārt citi pētījumi un metaanalīzes šādu asociāciju neapstiprina [1, *17*; 9, *717*]. Jautājums par to, kāpēc dažos pētījumos pastāv šāda asociācija un vai tā ir tikai asociācija vai arī tieši EA ir ķeizargrieziena cēlonis, paliek pretrunīgs. Lai arī pētnieki mēģina maksimāli izlīdzināt atšķirības starp izpētes grupām, tomēr pastāv uzskats, ka sievietēm, kam dzemdībās ir nepieciešana EA, jau sākotnēji ir smagākas dzemdības, un viņām būtu paaugstināts ķeizargrieziena risks arī bez tās [8, *993*]. Par to, ka epidurālās atsāpināšanas lietojums izraisa lielāku nepieciešamību pēc oksitocīna lietojuma un ka tas pagarina otro dzemdību periodu, pētniekiem nav domstarpību. Nepieciešamība pēc oksitocīna substitūcijas EA grupā pieaug vidēji par 20 %, salīdzinot ar intravenozo opioīdu atsāpināšanas grupu [1, *17*]. Otrais dzemdību periods ir garāks aptuveni par 20 minūtēm EA grupā [1, *17*; 9, *717*]. Dzemdības ietekmē divus pacientus – māti un augli, tādējādi augļa un jaundzimušā labklājības nodrošināšana ir viens no dzemdību atsāpināšanas uzdevumiem. Epidurālajai analgēzijai ir priekšroka šajā ziņā. Tā nepasliktina Apgares skalas rādītājus 1. un 5. minūtes beigās, salīdzinot ar opioīdu atsāpināšanu [9, *717*]. Turklāt pēc sistēmiskas opioīdu lietošanas jaundzimušajam dažreiz ir nepieciešama naloksona ievadīšana, kas nav vajadzīga pēc EA, jo šajā gadījumā analgētiskie līdzekļi nenonāk augļa asinsritē.

Vēl 2000. gadā Amerikas Dzemdību speciālistu un ginekologu koledža (*The American College of Obstetricans and Gynecologists*) publicēja rekomendācijas neveikt dzemdību atsāpināšanu ar EA, ja dzemdes kakla atvērums ir mazāks par četriem līdz pieciem centimetriem, ja tas ir iespējams, jo saistīja to ar paaugstinātu ķeizargrieziena risku. Bet jau 2006. gadā šī rekomendācija tika pārskatīta, jo jaunie pētījumi parādīja, ka EA nepalielina ķeizargrieziena biežumu, ja to dzemdībās uzsāk agrīni [5, *1486*]. Iepriekšējo uzskatu, ka agrīni uzsākta EA var tieši vai netieši negatīvi ietekmēt dzemdību procesu, nomainīja atziņa, ka agrīns pieprasījums pēc EA var būt marķieris citiem disfunkcionālu dzemdību riska faktoriem un rezultātā – ķeizargriezienam [12, *16*]. 2014. gadā veiktā metaanalīze, kas kopumā iekļāva 15 752 sievietes, parādīja, ka agrīni uzsākta EA nav saistīta ar palielinātu ķirurģisku vaginālu dzemdību skaitu, ķeizargrieziena biežumu, oksitocīna lietošanu, kā arī, uzsākot EA latentajā dzemdību fāzē, nav pierādījies sliktāks iznākums jaundzimušajam, spriežot pēc Apgares skalas rādītājiem 1. un 5. minūtes beigās. Tomēr ir minēts, ka sievietes, kas tika randomizētas vēlīnās EA grupā, saņēma alternatīvas atsāpināšanas metodes, līdz dzemdes kakla atvērums sasniedza 4–5 cm, tāpēc ir grūti skaidri un viennozīmīgi novērtēt iepriekš minētos rezultātus [6, *66*].

Šī pētījuma rezultāti nesaskan ar pasaulē prevalējošo uzskatu par EA lietojumu agrīni dzemdībās – tika novērota palielināta ķeizargrieziena riska tendence, lielāka nepieciešamība lietot oksitocīnu un sliktāks jaundzimušā vērtējums pēc Apgares skalas [6, *68*]. Nevar noteikti apgalvot, ka tieši agrīna EA uzsākšana bija tā visa cēlonis. Pat stipra asociācija starp diviem notikumiem nepierāda to, ka viens izraisa otru, jo var eksistēt arī trešais nosacījums, kas izraisa abus notikumus. Veiktajā pētījumā tika mēģināts nepieļaut šeit minēto situāciju, tādēļ pētāmā populācija tika iedalīta grupās, lai pēc iespējas mazinātu jaucējfaktoru ietekmi uz rezultātiem. Tomēr ne visus no tiem var definēt. Iespējams, ka sievietes, kas izjūt ļoti stipras sāpes un pieprasa EA jau pirmā perioda latentajā fāzē, jau sākotnēji ir vairāk predisponētas disfunkcionālu dzemdību attīstībai. Bet nevar arī aizmirst par to, ka cilvēkiem ir atšķirīgs sāpju slieksnis un agrīnu EA uzsākšanu dzemdībās pieprasa tieši sievietes ar zemāku sāpju slieksni.

Secinājumi

Agrīns EA lietojums dzemdībās (kad dzemdību ceļu atvērums 1–4 cm) ir saistīts ar paaugstinātu ķeizargrieziena risku, īpaši dzemdes distocijas un augļa distresa dēļ, ar lielāku nepieciešamību lietot oksitocīnu, sliktāku jaundzimušā stāvokli, vērtējot pēc Apgares skalas 1. un 5. minūtes beigās, bet EA lietojums nav saistīts ar dzemdību garāku otro periodu.

Effects of Epidural Analgesia on a Labour Progress and a New-born

Abstract

The aim of the study was to assess the influence of timing of epidural analgesia (EA) on the progress of labour and the state of a new-born.

The study was conducted at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital. Only term parturients with epidural pain relief in labour were included. Patients were divided into three groups: nulliparous with spontaneous onset of labour (A), nulliparous with induction (B), multiparous (C), and multiparous. Each of them was divided in subgroups by dilatation of cervix when EA was performed – 1–4 cm (early) and 5–8 cm (delayed). The progress of labour and a new-born state were compared between subgroups. A total of 201 patients participated in this study: 90 parturients in group A, 39 in group B and 72 in group C.

In Group A, the caesarean rate among women receiving epidural analgesia with dilation 1–4 cm was 34 % compared to 21 % among those who did not receive it with dilation 5–8 cm ($p = 0.12$); in Group B – 39 % and 0 % respectively ($p < 0.05$); in Group C – 5.9 % and 0 % respectively ($p = 0.22$).

In Group A, 45 % women in early epidural subgroup and 49 % women in delayed epidural subgroup received oxytocin augmentation after analgesia ($p = 0.43$); in Group B – 50 % and 9 % respectively ($p < 0.05$); in Group C – 6 % and 13 % respectively ($p = 0.26$). The length of the second stage of labour was 100 minutes in the early subgroup and 140 minutes in the delayed in group A ($p < 0.05$); 110 and 187 minutes respectively in group B ($p < 0.05$). There was no significant difference of duration of second stage of labour in multiparous women. Apgar score in Group A less than 7 in one minute was 13 % in subgroup with dilation 1–4 cm and 5 % in subgroup with dilation 5–8 cm ($p = 0.16$); in Group B – 11 % and 9 % respectively ($p = 0.69$); in Group C – 3 % and 0 % respectively ($p = 0.47$).

Early initiation of epidural analgesia in labour is related to increased risk of caesarean section, increased oxytocin augmentation, worse Apgar score at one and five minutes after birth, but not to prolonged second stage of labour.

Keywords: epidural analgesia, caesarean section, oxytocin.

Literatūra

1. Anim-Somuah, M., Smyth, R., Jone, L. Epidural *versus* non-epidural or no analgesia in labour (review). *The Cochrane Collaboration*. 2011, 127.
2. Bromage, F. R. Continuous lumbar epidural analgesia for obstetrics. *Canadian Medical Association Journal*. 1961, 85, 1136–1140.
3. Cambic, C. R., Wong, C. A. Labour analgesia and obstetric outcomes. *British Journal of Anaesthesia*. 2010, 105(1), 50–60.
4. Chestnut, D. H., McGahrt, J. M., Vincent, R. D. et al. Does early administration of epidural analgesia affect obstetric outcome in nulliparous women who are in spontaneous labor? *The Journal of American Society of Anesthesiologist*. 1994, 80(6), 1201–1208.
5. Committee on Obstetric Practice. Analgesia and Cesarean Delivery Rates. *American College of Obstetricians and Gynecologist*. 2006, 339, 1486–1487.

6. Dickinson, J. E., Paech, M. J., McDonald, S. et al. The impact of *intrapartum* analgesia on labour and delivery outcome in nulliparous women. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2002, 42, 65–72.
7. King, T. Epidural anesthesia in labor. Benefits *versus* risks. *Journal of Nurse-midwifery*. 1997, 42, 377–388.
8. Lieberman, E., Lang, J. M., Cohen A. et al. Association of epidural analgesia with cesarean delivery in nulliparas. *Obstetrics & Gynecology*. 1996, 88, 903–1070.
9. Loughnan, B. A., Carli, F., Romney, M. et al. Randomized controlled comparison of epidural bupivacaine versus pethidine for analgesia in labour. *British Journal of Anesthesia*. 2000, 84, 715–719.
10. Melzak, R. The myth of painless childbirth. *Pain*. 1984, 19, 321–337.
11. Ramin, S. M., Gambling, D. M., Lucas M. J. et al. Randomized trial of epidural *versus* intravenous analgesia during labor. *Obstet Gynecol*. 1995, 86, 783–789.
12. Sng, B. L., Leong, W. L., Zeng, Y. Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. *The Cochrane Collaboration*. 2014, 80.
13. Thorp, J. A., Hu, D. H., Albin, R. M. et al. The effect of *intrapartum* epidural analgesia on nulliparous labor: a randomized, controlled, prospective trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993, 169(4), 851–858.

Izmaiņas gūžas locītavas anatomiskajā formā kā primāra osteoartrīta attīstības riska faktors

Pēteris Studers [1, 2], ***Andris Džeriņš*** [3], ***Matīss Zolmanis*** [2, 4]

pedrotos@inbox.lv

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ortopēdijas katedra, Latvija*
[2] *Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīca, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte – rezidentūra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Osteoartrīta (OA) patoģenēze joprojām ir neskaidra. Mūsdienās pastāv hipotēze, ka lielākā daļa primāro osteoartrītu patiesībā veidojas sekundāri morfoloģisku vai strukturālu gūžas locītavas anomāliju dēļ.

Darba mērķis. Noteikt, vai pastāv gūžas locītavas anatomiskās izmaiņas, kas būtu saistītas ar paaugstinātu osteoartrīta attīstības risku.

Materiāls un metodes. Tika veikta retrospektīva iegurņa rentgenogrammu analīze *antero-posterior* (*AP*) projekcijā: 100 gūžas locītavām OA (artrīta grupa) un 100 ciskas kaula kakliņa lūzumiem (kontroles grupa) pacientiem, kas operēti Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā laika periodā no 2013. līdz 2014. gadam. Ar *AGFA-Orthopaedic-Tools* programmu tika izmērīts gūžas locītavas α leņķis, laterālais centra-malas leņķis (angļu val. *lateral centre-edge angle*, *CEA*), kakliņa-ķermeņa leņķis (angļu val. *neck-shaft angle*, *NSA*), acetabulārais indekss un noteikta *acetabulum* protrūzijas, *coxa profunda*, pistoles tvēriena deformācijas (PTD), krusteniskās pazīmes (KP) esamība / neesamība un to korelācija ar osteoartrītu.

Rezultāti. Vidējais α leņķis artrīta grupā bija lielāks, salīdzinot ar kontroles grupu – 56,10 ± 10,60° pret 48,72 ± 6,82° ($p < 0,001$). Palielināti α leņķi un PTD statistiski ticami vairāk bija artrīta grupā ($n = 68$, $n = 46$), salīdzinot ar kontroles grupu ($n = 38$, $n = 17$) ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Vidējās *CEA* vērtības statistiski ticami neatšķīrās, tomēr artrīta grupā tika konstatēti 11 *acetabulum* displāzijas gadījumi, bet kontroles grupā – neviens ($p = 0,001$). Kombinētas femoroacetabulārās atdures (FAA) gadījumu skaits artrīta grupā ($n = 14$) bija statistiski ticami lielāks nekā kontroles grupā ($n = 4$; $p = 0,01$).

Secinājumi. Palielinātam α leņķim, PTD, *acetabulum* displāzijai pēc *CEA* un kombinētai FAA ir pozitīva korelācija ar osteoartrītu. Balstoties uz iegūtajiem datiem, var secināt, ka kombinēta femoroacetabulārā atdure ir viens no cēloņiem osteoartrīta attīstībai gūžas locītavā, kas iepriekš tiktu klasificēts kā primārs osteoartrīts.

Atslēgvārdi: gūžas locītavas osteoartrīts, rentgenoloģiskie parametri, femoroacetabulārā atdure, *acetabulum* displāzija.

Ievads

Osteoartrīts (OA) ir deģeneratīva slimība, kas skar locītavas skrimsli un tā apkārtējos audus. Šī patoloģija raksturojas ar skrimšļa bojājumu, subhondrālā kaula remodelāciju, osteofītu veidošanos, saišu vaļīgumu, periartikulāro muskuļu novājināšanos un sinoviālo audu iekaisumu (*Hutton*, 1989).

Rentgenoloģiski osteoartrīts ir konstatējams vidēji 8 % pasaules iedzīvotāju, un tā ir biežākā nespēju izraisošā muskuloskeletālā patoloģija attīstītajās valstīs (*Dagenais et al.*, 2009). Lai gan osteoartrīts var skart jebkuru ķermeņa locītavu, biežāk šī patoloģija sastopama ceļa un gūžas locītavās (*Zang et al.*, 2006).

Pēc etioloģijas osteoartrītu var iedalīt divās lielās grupās, izdalot primāru jeb idiopātisku osteoartrītu (vairāk nekā 80 %) un sekundāru osteoartrītu, ko var izraisīt iekaisīgi, infekciozi, reaktīvi artrīti, vielmaiņas slimības (akromegālija, hemohromatoze), traumas, osteonekroze, iedzimtas gūžas locītavas patoloģijas un citi faktori (*Hoaqlund et al.*, 2001; *Ganz et al.*, 2008).

Osteoartrīta patoģenēze nav līdz galam skaidra. Tiek uzskatīts, ka osteoartrīts ir multifaktoriāla patoloģija, kas rodas, mijiedarbojoties sistēmiskiem riska faktoriem, tādiem kā vecums, etniskā piederība, dzimums, iedzimtība, aptaukošanās, un lokāliem faktoriem, kas saistīti ar locītavas biomehānikas īpatnībām. Sistēmiskie faktori predisponē uz lielāku osteoartrīta attīstības risku, savukārt lokālās izmaiņas gūžas locītavas biomehānikā var būt kā palaidējmehānisms patoloģisku pārmaiņu kaskādei locītavā, kas gala rezultātā noved pie osteoartrīta attīstības (*Chaganti et al.*, 2011).

Tā kā gūžas osteoartrīta slimniekiem patoloģiskais process pārsvarā neskar citas locītavas, jau septiņdesmitajos gados tika izvirzīta hipotēze, ka lielākā daļa primāro osteoartrītu patiesībā ir radušies sekundāri morfoloģisku vai strukturālu ciskas kaula proksimālās daļas un / vai *acetabulum* anomāliju dēļ (*Grosvig et al.*, 2010; *Nicholls et al.*, 2011).

Ja tiks noteikts, ka šīs anatomiskās izmaiņas var tikt izmantotas kā agrīni osteoartrīta attīstības marķieri iedzīvotāju populācijā, tad būtu iespējams identificēt cilvēkus, kuriem ir palielināts slimības risks. Līdz ar to varētu veikt prevencijas pasākumus, lai savlaicīgi aizkavētu osteoartrīta progresēšanu un attālinātu nepieciešamību veikt gūžas locītavas endoprotezēšanu.

Darba mērķis

Noteikt, vai pastāv gūžas locītavas anatomiskās izmaiņas, kas būtu saistītas ar paaugstinātu osteoartrīta attīstības risku.

Materiāls un metodes

Veikta retrospektīvā iegurņa rentgenogrammu analīze *AP* projekcijā: 100 gūžas locītavām (artrīta grupa) un 100 ciskas kaula kakliņa lūzumiem (kontroles grupa) pacientiem, kas operēti Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā laika periodā no 2013. līdz 2014. gadam.

Pētījumā osteoartrīts tika definēts pēc Kelgrēna–Lorensa (*Kellgren–Lawrence*) klasifikācijā iekļautajām radioloģiskajām pazīmēm – locītavas spraugas sašaurināšanās, osteofīti un subhondrāla skleroze (*Kellgren et al.*, 1957).

Visās rentgenogrammās tika izvērtēta osteoartrīta smaguma pakāpe pēc Tonnisa (*Tönnis*) klasifikācijas: 0 pakāpe – nav osteoartrīta pazīmju, I pakāpe – vieglas izmaiņas locītavā, II pakāpe – vidēji smags osteoartrīts, III pakāpe – smags osteoartrīts.

Iekļaušanas kritēriji kontroles grupā bija gūžas endoprotezēšana tikai vienā pusē ciskas kaula kakliņa lūzuma dēļ, pacients ir vismaz 65 gadus vecs, 0 vai I osteoartrīta pakāpe pētāmajā locītavā pēc Tonnisa klasifikācijas.

Kontroles grupā pacientu vecuma ierobežojums tika noteikts, jo osteoartrīta attīstība augstāko punktu sasniedz 55 gadu vecumā, pēc 65 gadu vecuma tā incidence ievērojami samazinās (*Loeser*, 2011). Līdz ar to, ja pacientam nav nevienas (0 pakāpe) vai ir vieglas izmaiņas – neliela locītavas spraugas

sašaurināšanās vai margināla kaula skleroze (I pakāpe), tad, visticamāk (ar lielāko varbūtību), osteoartrīts turpmākajā dzīves laikā neattīstīsies.

Iekļaušanas kritēriji artrīta grupā:

- totāla gūžas endoprotezēšana tikai vienā pusē osteoartrīta dēļ;
- osteoartrīta II pakāpe pētāmajā locītavā;
- datu neesamība par posttraumatisku osteoartrītu.

Pacienti ar osteoartrīta III pakāpi netika iekļauti pētījumā, jo pie smagas osteoartrīta formas vērojama izteikta locītavas deformācija, kuras gadījumā nav iespējams izvērtēt radioloģiskos parametrus.

Izmantojot *AGFA-Orthopaedic-Tools* programmu, tika izmērīts gūžas locītavas α leņķis, laterālais centra-malas leņķis (angļu val. *lateral center-edge angle*, *CEA*) un kakliņa-korpusa leņķis (angļu val. *neck-shaft angle*, *NSA*), noteikts acetabulārais indekss, kā arī noteikta *acetabulum* protrūzijas, *coxa profunda*, pistoles tvēriena deformācijas (PTD, kas liecina par *Cam* tipa atduri) un krusteniskās pazīmes (KP, kas liecina par *Pincer* tipa atduri) esamība vai neesamība (sk. 1. tab.).

Iegūtie dati tika analizēti *IBM SPSS Statistics* programmā, aprēķinot vidējās vērtības, pārbaudot datu atbilstību normālsadalījumam ar Šapiro–Vilka testu (*Shapiro–Wilk test*). Grupu vērtību salīdzināšana tika veikta, izmantojot hī kvadrāta (χ^2) testu, divu neatkarīgu izlašu t testu normāli sadalītiem datiem. Manna–Vitnija U tests (*Mann–Whitney U test*) tika izmantots datiem, kas neatbilda normālsadalījumam. Par statistiski nozīmīgu visiem testiem tika uzskatīta p vērtība, kas mazāka par vai vienāda ar 0,05. Parametriem, kas statistiski nozīmīgi atšķīrās, tika aprēķināta korelācija ar osteoartrītu, izmantojot izredžu attiecību (angļu val. *odds ratio*, *OR*) un relatīvo risku (angļu val. *relative risk*, *RR*, 95 % ticamības intervāls (angļu val. *confidence interval*, *CI*).

1. tabula. Rentgenográfisko parametru definīcijas
Definitions of radiographic parameters

Rentgenográfiskais parametrs	Definīcija	Vērtība, grādi
α leņķis	Leņķi veido ciskas kaula kakliņa ass un līnija, kas savieno galviņas centru ar punktu, kurā beidzas galviņas sfēriskums (*Notzi et al.*, 2002)	Normas robeža < 50
CEA	Leņķi veido gareniskajai iegurņa asij paralēla līnija un līnija, kas savieno ciskas kaula galviņas centru ar laterālo *acetabulum* galu (*Wiberg et al.*, 1939)	Normas robeža – 25–39 Displāzija < 25 Pārmērīgs *acetabulum* jumta nosegums > 39 (liecina par PTA)
NSA	Leņķi veido ciskas kaula kakliņa ass un proksimālās diafīzes ass (*Tönnis et al.*, 1999)	Normas robeža – 120–135 *Coxa vara* < 120 *Coxa valga* > 140
AI	Leņķi veido horizontāla līnija un pieskare no zemākā sklerotiskās zonas punkta *acetabulum* jumtā līdz laterālajam *acetabulum* galam (*Tönnis et al.*, 1999)	Normas robeža < 38
Coxa profunda	*Fossa acetabuli* pamatne saskaras ar *linea ilioischiadica* (*Beck et al.*, 2004)	Normā nenovēro
Acetabulum protrūzija	*Fossa acetabuli* pamatne atrodas mediāli no *linea ilioischiadica* (*Beck et al.*, 2004)	Normā nenovēro
PTD	Asfēriska ciskas kaula galviņas kakliņa savienojuma vietas konfigurācija (*Goodman et al.*, 1997)	Normā nenovēro. Liecina par CTA
KP	Priekšējā *acetabulum* mala iet vairāk laterāli sākumdaļā un šķērso mugurējo malu distāli (*Reynolds et al.*, 1999)	Normā nenovēro. Liecina par PTA

CEA – laterālais centra-malas leņķis (*lateral centre edge angle*), *NSA* – kakliņa-korpusa leņķis, *AI* – acetabulārais indekss, PTD – pistoles tvēriena deformācija, CTA – *Cam* tipa atdure, KP – krusteniskā pazīme, PTA – *Pincer* tipa atdure.

Rezultāti

Dzimumu sadalījums abās grupās statistiski ticami atšķīrās – artrīta grupā bija 35 vīrieši un 65 sievietes un kontroles grupā – 19 vīrieši un 81 sieviete (p = 0,02). Vidējais vecums abās grupās statistiski ticami atšķīrās (p < 0,001) (sk. 2. tab.).

Vidējais α leņķa lielums artrīta grupā bija lielāks, salīdzinot ar kontroles grupu (p < 0,001). Palielināti α leņķi vairāk bija artrīta grupā (n = 68), salīdzinot ar kontroles grupu (n = 38) (p < 0,001). PTD statistiski ticami biežāk tika konstatēta artrīta grupā (n = 46), salīdzinot ar kontroles grupu (n = 17); p < 0,001. Kombinēti PTD un palielināta α leņķa gadījumi statistiski ticami vairāk bija artrīta grupā, p < 0,001 (sk. 4. tab.).

Kaut arī vidējais *NSA* artrīta grupā bija mazāks, salīdzinot ar kontroles grupu (p = 0,02), *NSA* normas robežās *coxa vara* un *coxa valga* deformāciju gadījumu skaits statistiski būtiski neatšķīrās.

Vidējās *CEA* vērtības statistiski ticami neatšķīrās, tomēr artrīta grupā tika konstatēti 11 *acetabulum* displāzijas gadījumi, bet kontroles grupā – neviens (p = 0,001). Pētījumā par gūžas locītavas displāziju tika uzskatīts stāvoklis, ja laterālais centra-malas leņķis ir mazāks par 25°.

Lai gan par 39° lielāks laterālais centra-malas leņķis un krusteniskā pazīme statistiski ticami neatšķīrās abās grupās, kombinēto femoroacetabulārās atdures gadījumu (FAA) skaits statistiski ticami lielāks bija artrīta grupā (p = 0,01). FAA pētījumā tiek definēta kā *Cam* tipa atdurei raksturīgo anatomisko izmaiņu (paaugstināts α leņķis, pistoles tvēriena deformācija) un *Pincer* tipa atdurei anatomisko raksturīgo izmaiņu (paaugstināts laterālais centra-malas leņķis, krusteniskā pazīme) kombinācija.

Palielinātam α leņķim, PTD, *acetabulum* displāzijai pēc *CEA* un kombinētai FAA ir pozitīva korelācija ar osteoartrītu (sk. 3. tab.).

2. tabula. Pētāmo grupu demogrāfiskie dati

Demographic data of the studied groups

Parametrs	Artrīta grupa (n = 100)	Kontroles grupa (n = 100)	p vērtība
Dzimums Vīrieši, % Sievietes, %	 35 65	 19 81	0,02
Vecums, gadi*	68,53 ± 11,60 (30–91)	82,32 ± 7,62 (65–96)	< 0,001

* Vidējā vērtība ± standartnovirze, iekavās – vecuma robežas.

3. tabula. Palielināta α leņķa, pistoles tvēriena deformācijas, *acetabulum* displāzijas, kombinētas femoroacetabulārās atdures korelācija ar osteoartrītu

Increased α angle, pistol grip deformity, acetabular dysplasia, combined femoroacetabular impingement correlation with osteoarthritis

Rentgenoloģiskais parametrs	*OR*	95 % TI	*RR*	95 % TI
α leņķis > 50°	3,47	1,94–6,21	1,88	1,38–2,58
PTD	4,16	2,16–7,99	1,85	1,43–2,39
α leņķis > 50° un PTD	4,10	2,08–9,08	1,82	1,41–2,34
Acetabulum displāzija	NA	NA	2,12	1,83–2,47
Kombinēta FAA	3,90	1,24–12,32	1,65	1,23–2,20

PTD – pistoles tipa deformācija, FAA – femoroacetabulārā atdure, NA – nav aprēķināma, *OR* – izredžu attiecība (angļu val. *odds ratio*), TI – ticamības intervāls (angļu val. *confidence interval*), *RR* – relatīvais risks.

4. tabula. Rentgenográfisko parametru salīdzinājums starp artrīta un kontroles grupu
Comparison of radiographic parameters between arthritis and control group

Rentgenoloģiskais parametrs, mērvienība	Artrīta grupa (n = 100)	Kontroles grupa (n = 100)	p vērtība
α leņķis*, grādi (°)	56,10 ± 10,60 (39,30–83,10)	48,72 ± 6,82 (36,50–75,40)	**< 0,001**
α leņķis > 50°, %	68	38	**< 0,001**
*CEA**, grādi (°)	35,47 ± 9,13 (15,30–69,90)	37,11 ± 7,26 (39,30–83,10)	0,16
CEA normas robežās (25–39°), %	46	54	0,32
Displāzija (*CEA* < 25°), %	11	0	**0,001**
Pārmērīgs *acetabulum* jumta nosegums (*CEA* > 39°), %	43	46	0,67
*NSA**, grādi (°)	127,10 ± 6,18 (109,90–141,50)	129,25 ± 6,27 (107,70–141,10)	0,02
NSA normas robežās, %	80	74	0,31
Coxa vara, %	13	8	0,36
Coxa valga, %	2	1	0,56
*AI**, grādi (°)	36,49 ± 5,64 (15,40–62,00)	35,52 ± 4,12 (26,10–47,00)	0,16
Neizmainīts *acetabulum* dziļums, %	44	57	0,09
Coxa profunda, %	32	25	0,35
Acetabulum protrūzija, %	24	18	0,38
PTD, %	46	17	**< 0,001**
KP, %	44	37	0,31
α leņķis > 50° un PTD, %	42	15	**< 0,001**
CEA > 39° un KP, %	39	35	0,56
Kombinēta FAA, %	14	4	**0,01**

* Vidējā vērtība ± standartnovirze, n – pacientu skaits, *CEA* – laterālais centra-malas leņķis, *NSA* – kakla-korpusa leņķis, *AI* – acetabulārais indekss, PTD – pistoles tipa deformācija, KP – krusteniskā pazīme, FAA – femoroacetabulārā atdure.

Diskusija

Pētāmajām grupām atšķīrās sadalījums pēc dzimuma. Tas izskaidrojams ar to, ka kontroles grupā tika iekļauti pacienti, kuriem veikta gūžas locītavas endoprotezēšana nevis osteoartrīta, bet gan ciskas kaula kakliņa lūzuma dēļ. Literatūrā minēts, ka sievietes ir vidēji 76 % no visiem ciskas kaula kakliņa lūzumu pacientiem un sieviešu : vīriešu attiecība ir 2,9 : 1 (*Sterling*, 2010), kas atbilst pētījumā iegūtajiem datiem (81 % pacientu kontroles grupā bija sievietes). Arī gūžas locītavas osteoartrīta gadījumā ir novērojama sieviešu dzimuma predominance, bet tā nav tik izteikta – vidēji 60 % ir sievietes (sieviešu : vīriešu attiecība 3 : 2; *Maillefert et al.*, 2003), kas atbilst pētījumā iegūtajiem datiem (65 % pacientu artrīta grupā bija sievietes). Atšķirība vecuma sadalījumā izskaidrojama ar iekļaušanas kritērijiem kontroles grupā – vecums vismaz 65 gadi.

Pētījumā tika noteikta palielināta α leņķa, PTD, kombinētas FAA, *acetabulum* displāzijas pēc *Cam* tipa atdures korelācija ar osteoartrītu, kas atbilst literatūras datiem (*Ecker et al.*, 2007; *Khanna et al.*, 2014).

Murrejs (*Murray et al.*, 1965) epidemioloģiskā pētījumā retrospektīvi izvērtēja, ka 25–40 % pacientu osteoartrīts ir saistāms ar vieglas pakāpes *acetabulum* displāziju (*CEA* mazāks par 25°). Šīs morfoloģiskās izmaiņas gadījumā *acetabulum* ir seklāks un novietots vertikālāk nekā normā. Tādēļ ciskas kaula galviņa

netiek pietiekoši nosegta un svaru nesošais laukums ir mazāks, kas izraisa pastiprinātu mehānisko stresu uz *acetabulum* skrimsli un *labrum*. Šīs izmaiņas izraisa *labrum* plīsumus, locītavas skrimšļa deģenerāciju un osteoartrīta attīstību (*Klaue et al.*, 1991).

Cam tipa atdures gadījumā ciskas kaula galviņa nav sfēriska, ko rentgenoloģiski var noteikt ar divām pazīmēm – α leņķis lielāks par 50° un PTD. Asfēriskā ciskas kaula galviņa pārmērīgi saskaras ar *acetabulum* jumtu gūžas locītavas kustību laikā, kas rada uz iekšu vērstu skrimšļa abrāziju, *labrum* plīsumus, hroniska iekaisuma veidošanos bojājuma vietā un rezultējas ar agrīna osteoartrīta attīstību (*Beaulé et al.*, 2004).

Pincer tipa atdures gadījumā ciskas kaula galviņa tiek pārmērīgi nosegta ar *acetabulum* jumtu, ko rentgenoloģiski var noteikt, ja *CEA* lielāks par 39° un KP ir pozitīva. Gūžas kustību laikā notiek *acetabulum* jumta berze pret ciskas kaula galviņas un kakliņa savienojuma vietu, kas sākumā rada *labrum* plīsumus, osifikāciju ar tālāku *acetabulum* skrimšļa deģenerāciju un padziļināšanos (*Khanna et al.*, 2014). Lai gan *Pincer* tipa atdure ir saistīta ar osteoartrīta attīstību, mūsu pētījumā artrīta KP prevalence artrīta un kontroles grupā statistiski ticami neatšķirās. Iespējams, *Pincer* tipa atdurei ir nepieciešami vēl citi papildu faktori, lai izraisītu osteoartrītu, par ko liecina izteiktā korelācija starp kombinētu FAA un osteoartrītu.

Secinājumi

1. Ar *Cam* tipa atduri saistītās anatomiskās izmaiņas (palielināts α leņķis, pistoles tvēriena deformācija) vairāk prevalēja osteoartrīta pacientiem, un tās pozitīvi korelē ar osteoartrītu.
2. Lai gan ar *Pincer* tipa atduri saistītās anatomiskās izmaiņas (palielināts laterālais centra-malas leņķis, krusteniskā pazīme) bija biežāk sastopamas osteoartrīta slimniekiem, šīs patoloģijas prevalence statistiski būtiski neatšķirās starp pētāmajām grupām.
3. Kombinēta femoroacetabulārā atdure vairāk prevalē osteoartrīta slimniekiem, un tā pozitīvi korelē ar osteoartrītu.
4. *Acetabulum* displāzija tika konstatēta tikai osteoartrīta grupas slimniekiem, un tā pozitīvi korelē ar osteoartrītu.
5. Balstoties uz iegūtajiem datiem, var secināt, ka kombinēta femoroacetabulārā atdure ir viens no cēloņiem gūžas locītavas osteoartrīta attīstībai, kas iepriekš tiktu klasificēts kā primārs osteoartrīts.

Changes in Hip Joint Anatomical Shape as a Risk Factor for Developing Primary Osteoarthritis

Abstract

The pathogenesis of osteoarthritis (OA) still remains unclear. Nowadays, there is a hypothesis, that most cases of primary OA develop secondarily because of morphological and anatomical abnormalities of the hip joint.

The aim of this study was to determine whether there radiographically detectable anatomical alterations of the hip joint that are associated with increased risk of developing osteoarthritis.

We examined retrospectively anteroposterior pelvic radiographs of 100 patients with signs of OA contralateral to hips that had been treated with total hip arthroplasty (THA) (arthritic group) and radiographs of 100 patients contralateral to hips that had been treated with unipolar hemiarthroplasty due to a dislocated femoral neck fracture (control group) in Hospital of Traumatology and Orthopaedics during the period from the year 2013 to 2014. In both groups alpha angle, lateral centre-edge angle, neck shaft angle, acetabular index was measured and the presence / absence of *coxa profunda*, acetabular protrusion, pistol grip deformity (PGD) and crossover sign was determined.

Results: mean alpha angle in arthritis group was significantly higher comparing to the control group – 56.10 ± 10.60° *vs.* 48.72 ± 6.82° ($p < 0.001$). More hips in arthritis group had increased alpha angles and PGD comparing to the control group – 68 *vs.* 38 ($p < 0.001$), 46 *vs.* 17 ($p < 0.001$). Mean CEA did not significantly differ in both groups but there were 11 cases of acetabular dysplasia (CEA < 25°) in arthritis group and none in control group ($p = 0.001$). Combined femoroacetabular impingement was more prevalent in arthritis group comparing to control group – 14 *vs.* 4 ($p = 0.01$).

Conclusion. Increased alpha angle, PGD, acetabular dysplasia by CEA and combined FAI has a positive correlation with OA. Based on the obtained data, we concluded that combined FAI is one of the causes of developing hip OA that previously would be classified as primary OA.

Keywords: hip osteoarthritis, radiographic parameters, femoroacetabular impingement, acetabular dysplasia.

Literatūra

1. Beaulé, P. E., Zaragoza, E., Motamedi, K., et al. Three-dimensional computed tomography of the hip in the assessment of femoroacetabular impingement. *Journal of Orthopaedic Research*. 2005, 23(6), 1286–292.
2. Beck, M., Leunig, M., Parvizi, J., et al. Anterior femoroacetabular impingement: part II. Midterm results of surgical treatment. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004, 418, 67–73.
3. Chaganti, R. K., Lane, N. E. Risk factors for incident osteoarthritis of the hip and knee. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2011, 4(3), 99–104.
4. Dagenais, S., Garbedian, S., and Wai, K. E. Systematic review of the prevalence of radiographic primary hip osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2009, 467(3), 623–637.
5. Ecker, T. M., Tannast, M., Puls M., et al. Review osteoarthritis: the cause not result of joint failure. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1989, 48(11), 958–961.
6. Ganz, R., Leunig, M., Leunig-Ganz, K., Harris, W. H. The etiology of osteoarthritis of the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008, 466(2), 264–272.
7. Goodman, D. A., Feighan, J. E., Smith, A. D., et al. Subclinical slipped capital femoral epiphysis. Relationship to osteoarthrosis of the hip. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1997, 79, 1489–1497.
8. Gosvig, K. K., Jacobsen, S., Sonne-Holm, S., et al. Prevalence of malformations of the hip joint and their relationship to sex, groin pain, and risk of osteoarthritis: a population-based survey. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2010, 92(5), 1162–1169.
9. Hoaqlund, F. T. and Steinbach, L. S. Primary osteoarthritis of the hip: etiology and epidemiology. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2001, 9(5), 320–327.
10. Kellgren, J. H. and Lawrence, J. S. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1957, 16(4), 494–502.
11. Khanna, V. and Beaulé, P. E. Defining structural abnormalities of the hip joint at risk of degeneration. *Journal of Hip Preservation Surgery*. 2014, 1–9.
12. Klaue, K., Durmin, C. W., Ganz, R. The acetabular rim syndrome. A clinical presentation of dysplasia of the hip. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1991, 73-B, 423–429.
13. Loeser, R. F. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2010, 26(3), 371–386.
14. Maillefert, J. F., Gueguen, A., Monreal, M., et al. Sex differences in hip osteoarthritis: results of a longitudinal study in 508 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003, 62, 931–934.
15. Murray, R. O. The aetiology of primary osteoarthritis of the hip. *The British Journal of Radiology*. 1965, 38, 810–882.
16. Nicholls, A. S., Kiran, A., Polland, T. C. B., et al. The association between hip morphology parameters and nineteen-year risk of end-stage osteoarthritis of the hip: A nested case-control study. *Arthritis & Rheumatology*. 2011, 63(11), 3392–3400.
17. Notzli, H. P., Wyss, T. F., Stoecklin, C. H., et al. The contour of the femoral head-neck junction as a predictor for the risk of anterior impingement. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2002, 84, 556–560.
18. Reynolds, D., Lucas, J., and Klaue K. Retroversion of the acetabulum. A cause of hip pain. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1999, 81, 281–288.

19. Sterling, R. S. Gender and race / ethnicity differences in hip fracture incidence, morbidity, mortality, and function. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011, 469(7), 1913–1918.
20. Tönnis, D., Heinecke, A. Acetabular and femoral anteversion: relationship with osteoarthritis of the hip. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1999, 81, 1747–1770.
21. Wiberg, G. The anatomy and roentgenographic appearance of a normal hip joint. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1939, 83, 7–38.
22. Zhang, W. and Doherty, M. Recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *British Journal of Sports Medicine*. 2006, 40, 664–669.

Multifaktoriāla krūts vēža ģenētisko riska faktoru izvērtējums

Monta Ustinova [1], ***Miki Nakazawa-Miklaševiča*** [1],
Lelde Kalniņa [1], ***Zanda Daneberga*** [1],
Jānis Gardovskis [1, 2], ***Edvīns Miklaševičs*** [1]

monta.ustinova@rsu.lv
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Onkoloģijas institūts, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Ķirurģijas klīnika, Latvija*

Kopsavilkums

Krūts vēzis ir kompleksa, multifaktoriāla slimība, kurai raksturīga ārējās vides un ģenētisko riska faktoru mijiedarbība. Zemas penetrances alēliskie varianti ir aktuāls pētījumu objekts krūts vēža patoģenēzē. Ar krūts vēža attīstību saistītiem zemas penetrances variantiem ir novērots variabls sastopamības biežums un predispozīcijas efekta spēks starp dažādām populācijām. Šī pētījuma mērķis bija noteikt 11 zemas penetrances alēlisko variantu saistību ar krūts vēža attīstību Latvijas iedzīvotāju populācijā.

Pētījumā tika analizēta 2609 krūts vēža pacienšu un 694 brīvprātīgo asins donoru genomiskā DNS. Vienpadsmit alēlisko variantu genotipēšanu veica ar restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma metodi un *TaqMan* zondēm. Genotipēšanas rezultāti un pieejamie klīniskie dati tika apkopoti un apstrādāti, izmantojot statistiskās apstrādes un analīzes metodes.

Statistiski ticamu asociāciju ar krūts vēža saslimšanu novēroja septiņiem no vienpadsmit analizētajiem variantiem. Pieci no tiem (rs9693444, rs1550623, rs13329835, rs3760982, rs7072776) uzrādīja krūts vēža saslimšanas risku palielinošu efektu, turpretī rs17356907 un rs1436904 – protektīvu efektu. Tika apstiprināts krūts vēža saslimšanas riska palielinošs efekts, pieaugot riska alēļu skaitam. Ticama pētījumā analizēto alēlisko variantu ietekme uz pacienšu slimības specifiskās dzīvildzes rādītājiem netika novērota.

Atslēgvārdi: krūts vēzis, zemas penetrances alēliskie varianti, ģenētiskā predispozīcija.

Ievads

Krūts vēzis ir visizplatītākā ļaundabīgo audzēju lokalizācija un biežākais ar ļaundabīgajiem audzējiem saistītais nāves iemesls sievietēm gan Latvijā, gan visā pasaulē (Gardovskis, 2005; *Ma*, 2012). Krūts vēža saslimšanas risku nosaka ārējās vides un ģenētisko riska faktoru mijiedarbība (*Lobo*, 2008). Kaut arī vides faktoriem ir vadošā loma ļaundabīgo audzēju attīstībā, krūts vēzim ir novērota statistiski ticama 27 % heritabilitāte, 95 % CI = 4–41 (*Lichtenstein*, 2000). Izmaiņas augstas penetrances gēnos (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* u. c.) tiek atklātas salīdzinoši bieži, taču tās ir aptuveni 25 % pārmantotā krūts vēža gadījumu un tikai 5 % no kopējās krūts vēža predispozīcijas, jo to frekvence visā populācijā ir zema (*Thompson*, 2004; *Berzina*, 2013). Uzskata, ka atlikušo krūts vēža risku veido bieži sastopami zemas penetrances varianti ar izredžu attiecībām robežās no 1,2 līdz 1,5, to kombinācijas, kā arī ārējās vides faktori (*Ledwoń*, 2013). Zemas penetrances varianti ir polimorfu gēnu alēles, kas ietekmē krūts vēža

saslimšanas risku. Šie alēliskie varianti ir plaši sastopami kopējā populācijā. Kaut arī katra varianta ietekme uz saslimšanas risku ir neliela, to veidotais risks populācijā tiek uzskatīts par lielāku nekā retiem augstas penetrances gēnu variantiem. Zemas penetrances variantus novēro dažādos signālceļos, kas ietekmē vides kancerogēnu detoksifikāciju, steroīdu metabolismu, atbildes reakciju uz DNS bojājumiem, imunomodulāciju, taču nereti to lokalizācija neliecina par funkcionalitāti (*Martin*, 2000). Vairāki pētījumi pamato poligēno krūts vēža pārmantošanas modeli, kurā saslimšanas risks palielinās, pieaugot slimības attīstību predisponējošu zemas penetrances variantu skaitam ar nelielu individuālu efektu (*Pharoah*, 2008; *Harlid*, 2012). Pilna genoma asociācijas pētījumos līdz šim ir identificēti 79 zemas penetrances varianti ar potenciālu lomu krūts vēža attīstībā, taču to sastopamības biežums un predispozīcijas efekta spēks ir variabls starp dažādām iedzīvotāju populācijām (*Easton*, 2007; *Turnbull*, 2010; *Michailidou*, 2013; *Michailidou*, 2015).

Darba mērķis

Noteikt 11 zemas penetrances alēlisko variantu saistību ar krūts vēža attīstību Latvijas iedzīvotāju populācijā.

Materiāls un metodes

Pētījumā iekļāva 2609 krūts vēža pacientes vecumā no 24 līdz 95 gadiem (vidējais vecums – 60,10 ± 12,32 gadi), kas laikposmā no 2000. gada 7. marta līdz 2014. gada 24. septembrim reģistrētas Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Daugavpils onkoloģijas slimnīcā, Latvijas Onkoloģijas centrā un Liepājas onkoloģijas slimnīcā. Pacientes ar pierādītām ciltstēva mutācijām gēnā *BRCA1* (5. eksonā c.181T>G, 11. eksonā c.4035delA un 20. eksonā c.5266dupC) un ģimenes anamnēzes datiem, kas liecina par slimības pārmantojamību, tika izslēgtas no pētāmās grupas.

Kontroles grupa tika veidota no 694 veselām sievietēm vecumā no 18 līdz 92 gadiem (vidējais vecums – 48,62 ± 19,90 gadi), kas reģistrējušās Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 2008. gada 27. marta līdz 2011. gada 13. oktobrim kā brīvprātīgie asins donori bez onkoloģiskām saslimšanām pieteikšanās brīdī.

Gan pacientes, gan brīvprātīgās asins donores iepriekš tika informētas par pētījuma mērķiem un iespējamiem riskiem un tika iegūts viņu rakstisks akcepts. Pētījumu veica ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauju.

Izmantojot reaģentu komplektu *FlexiGene DNA Kit* (*Qiagen*, Vācija), no pacienšu un brīvprātīgo donoru venozo asiņu paraugiem izolēja pētāmo DNS. Piecu alēlisko variantu noteikšanai (rs1436904, rs9693444, rs1550623, rs13329835, rs17356907) izstrādāja restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma metodes. Sešus alēliskos variantus (rs204247, rs11571833, rs132390, rs616488, rs7072776 un rs3760982), kam nebija iespējams piemērot RFLP metodi, genotipēja ar *Thermo Fisher Scientific* (ASV) piedāvāto *TaqMan* SNP genotipēšanas reaģentu komplektu. Visas pētījumā izmantotās metodes verificēja ar Sangera sekvenēšanu. Datu statistisko apstrādi un analīzi veica statistikas programmā R 3.1.2., izmantojot šādus statistiskos testus: hī kvadrāta (χ^2) testu, t testu, eksakta testu, varbūtību attiecības testu, *Mantel–Haenszel* testu, *Kaplan–Meier* analīzes metodi, *Bonferroni* korekciju.

Rezultāti

Visi pētījumā analizētie alēliskie varianti ir iepriekš identificēti *Michailidou* un kolēģu veiktajā metaanalīzē 2013. gadā un lokalizēti nekodējošos genoma reģionos (sk. 1. tab.) (*Michailidou*, 2013).

Apkopojot genotipēšanas rezultātus, novēroja atšķirīgas analizēto variantu minoro alēļu frekvences (MAF) pacienšu un kontroles grupās. Minoro alēļu frekvences kontroles grupā bija līdzīgas tām, kas novērotas Eiropas populācijā 1000 genomu projekta ietvaros un pieejamas *The National Center for Biotechnology Information* interneta vietnē (sk. 1. att.). Alēļu frekvenču sadalījuma atbilstību

Hārdija–Veinberga vienādojumam novēroja 8 no 11 alēliskajiem variantiem, taču trīs analizētie varianti (rs1436904, rs1550623, rs3760982) uzrādīja novirzes no tā.

Tika veikta gadījuma kontroles analīze, lai noteiktu asociāciju starp alēliskajiem variantiem un saslimšanu dažādos pārmantošanas tipos: dominantā, recesīvā, kodominantā, log-aditīvā, pārmērīgi dominantā (sk. 2. tab.). Šī analīze ļauj viena alēliskā varianta ietvaros savstarpēji salīdzināt visus iespējamos genotipus dažādās kombinācijās atkarībā no analizētā ģenētiskā modeļa. Septiņi alēliskie varianti uzrādīja statistiski ticamu asociāciju ar krūts vēža attīstību: divi no tiem ar protektīvu efektu, pieci – risku palielinošu efektu. Aprēķinot veikto analīžu statistisko spēku, rs1436904, rs132390, rs204247, rs616488, rs3760982 un rs7072776 uzrādīja nepietiekošu vērtību (< 80 %).

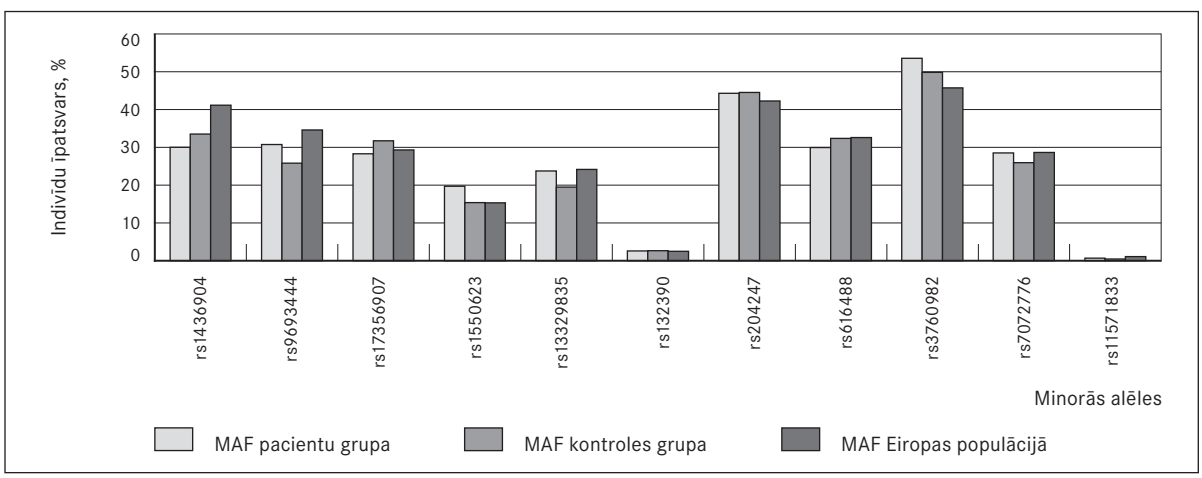
Tika veikta padziļināta gadījuma kontroles analīze, iedalot pacientes un veselās sievietes četrās grupās pēc vecuma diagnozes brīdī (līdz 40 gadu vecumam, no 41 līdz 60 gadu vecumam, no 61 līdz 80 gadu vecumam un virs 80 gadu vecuma). Četriem alēliskajiem variantiem (rs9693444, rs17356907, rs1550623, rs7072774) novēroja spēcīgāku asociāciju ar krūts vēža saslimšanu vecuma grupā no 61 līdz 80 gadiem, turpretī rs13329835 un rs3760982 novērotais efekts bija spēcīgāks starp sievietēm līdz 40 gadu vecumam (sk. 3. tab.).

1. tabula. Pētījumā analizētie alēliskie varianti, to lokalizācija un iespējamās alēles atbilstošajos lokusos
Allelic variants analysed it the study, their localisation and possible alleles in corresponding loci

Alēliskais variants	Lokalizācija (tuvumā esoši gēni)	Alēles*
rs1436904	hr18:22824665 (*CHST9* intronā)	T / G
rs9693444	hr8:29509616 (*RPL17P33 / LINC00589*)	C / A
rs17356907	hr12:94551890 (*NTN4)*	A / G
rs1550623	hr2:173921140 (*CDCA7)*	A / G
rs13329835	hr16:79208306 (*CDYL2* intronā)	A / G
rs132390	hr22:27951477 (*EMID1* intronā)	T / C
rs204247	hr6:13830502 (*RANBP9)*	A / G
rs616488	hr1:10488802 (*PEX14* intronā)	A / G
rs3760982	hr19:48978353 (*KCNN4* intronā)	G / A
rs7072776	hr10:22072948 (*MLLT10)*	G / A
rs11571833	hr13:31870626 (*BRCA2* intronā)	A / T

* Biežāk sastopamā alēle / minorā alēle.

1. attēls. Analizēto variantu minoro alēļu frekvences
Minor allele frequencies of analysed variants



2. tabula. Gadījuma kontroles analīzes rezultāti
The results of case-control analysis

Alēliskais variants	Izredžu attiecība (OR)	Ticamības intervāls (CI)
rs1436904	0,86	0,75–0,99
rs13329835	1,38	1,14–1,67
rs132390	0,51	0,05–5,61
rs204247	0,86	0,72–1,02
rs616488	0,85	0,71–1,02
rs3760982	1,34	1,09–1,64
rs7072776	1,27	1,05–1,54
rs11571833	1,45	0,60–3,47
rs9693444	1,39	1,14–1,70
rs17356907	0,69	0,57–0,85
rs1550623	1,37	1,13–1,68

3. tabula. Būtiskākie gadījuma kontroles analīzes rezultāti pēc sieviešu stratifikācijas četrās vecuma grupās
The most significant results of case-control study, stratifying women in four age groups

Alēliskais variants	Vecuma grupa, gadi	Izredžu attiecība	Ticamības intervāls	p vērtība
rs9693444	60–80	2,10	1,45–3,04	3,38e-05
rs17356907	60–80	0,56	0,38–0,80	0,001
rs1550623	60–80	1,81	1,20–2,80	0,003
rs13329835	≤ 40	1,69	1,04–2,76	0,032
rs3760982	≤ 40	1,87	1,05–3,48	0,027
rs7072776	60–80	1,50	1,06–2,14	0,019

Informācija par dzīves ilgumu un nāves iemeslu bija pieejama 2364 no pētāmajā grupā iekļautajām krūts vēža pacientēm, kas reģistrējušās kopš 2000. gada. Izmantojot šos datus, aprēķināja slimības specifisko dzīvildzi 200 mēnešu periodā (16,6 gadi) no pacienšu reģistrēšanās brīža līdz nāvei krūts vēža dēļ. Nenovēroja statistiski ticamas izmaiņas dzīvildzes rādītājos starp alēlisko variantu nesējām un pacientēm ar *wild-type* alēlēm konkrētajos lokusos. Rs1550623 gadījumā novēroja tendenci būt labākiem slimības specifiskās dzīvildzes rādītājiem pacientēm, kuras ir alēliskā varianta nesējas homozigotiskā stāvoklī, salīdzinot ar heterozigotiskām varianta nesējām un pacientēm ar varianta *wild-type* formu. Līdzīgu tendenci novēroja arī starp varianta rs17356907 nesējām, taču abos gadījumos dati nesasniedza statistisko ticamību.

Veica alēlisko variantu kombināciju analīzi, atlasot piecus variantus (rs7072776, rs3760982, rs13329835, rs1550623, rs9693444) ar statistiski ticamu, krūts vēža saslimšanas risku palielinošu efektu, ko pierādīja iepriekš veiktajā gadījuma kontroles analīzē. Atlasi veica pēc šādiem kritērijiem: izredžu attiecības vērtība virs 1; ticamības intervāls neiekļauj vērtību 1; p vērtība zemāka par 0,05.

Sievietes gan no pacienšu, gan kontroles grupas klasificēja sešās kategorijās, balstoties uz iepriekš atlasīto variantu statusu un skaitu:

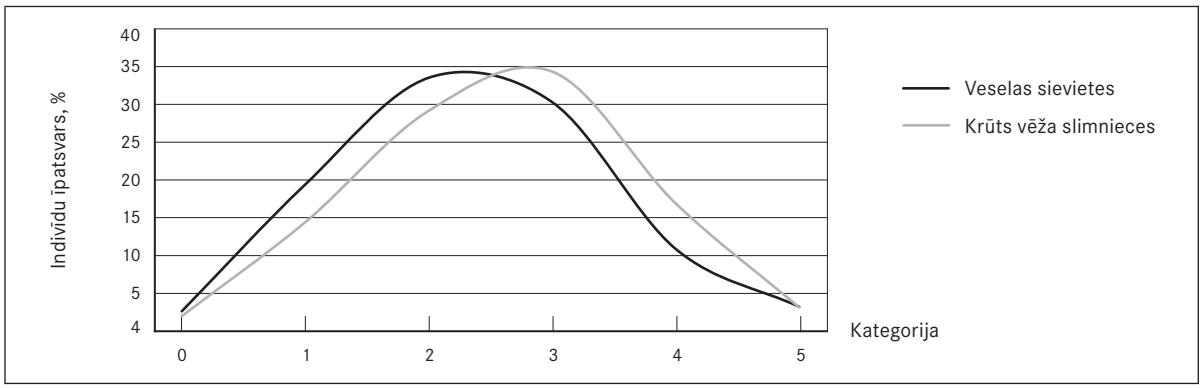
0. kategorija – visi atlasītie alēliskie varianti atrodas *wild-type* formā;
1. kategorija – viens no atlasītajiem alēliskajiem variantiem atrodas homozigotiskā vai heterozigotiskā stāvoklī;
2. kategorija – divi no atlasītajiem alēliskajiem variantiem atrodas homozigotiskā vai heterozigotiskā stāvoklī;

3. kategorija – trīs no atlasītajiem alēliskajiem variantiem atrodas homozigotiskā vai heterozigotiskā stāvoklī;
4. kategorija – četri no atlasītajiem alēliskajiem variantiem atrodas homozigotiskā vai heterozigotiskā stāvoklī;
5. kategorija – visi atlasītie alēliskie varianti atrodas homozigotiskā vai heterozigotiskā stāvoklī.

Lielāku krūts vēža pacienšu īpatsvaru novēroja trešajā kategorijā, taču kontroles grupas sievietēm – otrajā. Tas liecina par tendenci krūts vēža pacientēm būt kvantitatīvi vairāku riska alēļu nesējām nekā kontroles sievietēm, taču šī tendence nav lineāra, un gan pacienšu, gan kontroles grupas sieviešu skaits strauji samazinās, alēlisko variantu skaitam pārsniedzot vērtību trīs (sk. 2. att.).

2. attēls. Riska alēļu nesēju procentuālais daudzums kontroles un krūts vēža slimnieču grupā dažādās kategorijās atkarībā no riska alēļu skaita

The percentage of risk alleles carriers in control and breast cancer groups depending on the number of risk alleles



Visas iepriekšminētās kategorijas apvienoja divās grupās. Pirmo grupu veidoja sievietes, kas ietilpa 0., 1. un 2. kategorijā, turpretī otro grupu veidoja sievietes, kas pārstāvēja 3., 4. un 5. kategoriju, balstoties uz alēlisko variantu statusu un skaitu. Veica gadījuma kontroles analīzi, savstarpēji salīdzinot abas iepriekšminētās grupas, līdz ar to nosakot riska alēļu skaita nozīmi asociācijai ar krūts vēža saslimšanu. Rezultātā novēroja, ka sievietēm, kas ir vismaz trīs alēlisko variantu nesējas, ir statistiski ticami lielāks krūts vēža saslimšanas risks nekā tām, kam riska alēļu skaits ir mazāks par trīs (OR = 1,49; CI = 1,17–1,91; p = 0,001). Lai pārliecinātos par riska alēļu skaita ietekmi uz krūts vēža pacienšu prognozēm, salīdzināja dzīvildzes datus starp abām iepriekšminētajām grupām. Nenovēroja statistiski ticamas atšķirības slimības specifiskās dzīvildzes rādītājos 200 mēnešu periodā (p = 0,578), kas liecina, ka riska alēļu kvantitātei nav ietekmes uz krūts vēža pacienšu prognozēm.

Diskusija

Viena un tā paša alēliskā varianta asociācijas spēks ar konkrēto slimību var atšķirties starp iedzīvotāju populācijām. Tā cēlonis ir atšķirīgs sekvences variantu biežums populācijās un dažādas nelīdzsvarotās saistības struktūras. Alēliskā varianta asociācijas spēka atšķirības novēro arī starp iedzīvotāju populācijām ar kopīgu izcelsmi. Piemēram, atsevišķi šajā pētījumā analizētie alēliskie varianti uzrāda asociāciju ar krūts vēža attīstību ķīniešu populācijā, taču šī asociācija neapstiprinās Singapūras ķīniešu populācijā, liecinot par ģenētisko variabilitāti pēc izcelsmes radniecīgos indivīdos *(Lee*, 2014; *Zhang*, 2014).

Neviens no analizētajiem variantiem nav funkcionāls pēc to lokalizācijas genomā, taču izmaiņas atsevišķu gēnu sekvencēs, kas atrodas netālu no analizēto variantu lokusiem, tiek saistītas ar ļaundabīgo audzēju attīstību, liecinot par potenciālu analizēto variantu saistību ar funkcionāliem gēnu variantiem.

Pētījuma rezultāti liecina par statistiski ticamu asociāciju ar krūts vēža saslimšanu septiņiem no vienpadsmit analizētajiem variantiem Latvijas iedzīvotāju populācijā. Četri alēliskie varianti (rs132390, rs204247, rs616488, rs11571833), kuru asociācija ar krūts vēža attīstību ir apstiprināta iedzīvotāju Eiropas

populācijā, mūsu pētījumā šādu saistību neuzrāda (*Michailidou*, 2013). Jāņem vērā, ka sešiem (rs1436904, rs132390, rs204247, rs616488, rs3760982, rs7072776) no vienpadsmit analizētajiem variantiem, kam veica gadījuma kontroles analīzi, testa statistiskais spēks nesasniedza vispārpieņemto robežvērtību – 80 %. Iespējams, šo alēlisko variantu asociācija ar slimību netiek atrasta detektēta neproporcionāla indivīdu skaita dēļ pacienšu un kontroles grupās, nevis asociācijas neesamības dēļ.

Stratificējot pacientes un kontroles sievietes četrās vecuma grupās, alēliskajiem variantiem rs13329835 un rs3760982 novēroja spēcīgāku asociāciju ar krūts vēža saslimšanas risku sievietēm līdz 40 gadu vecumam, kas liecina, ka šo variantu nesējām ir lielāka varbūtība saslimt agrākā vecumā nekā sievietēm ar variantu *wild-type* formām. Četriem alēliskajiem variantiem (rs9693444, rs17356907, rs1550623, rs7072774) novēroja spēcīgāku saistību ar krūts vēža saslimšanu vecuma grupā no 60 līdz 80 gadiem, kas norāda, ka šie alēliskie varianti varētu būt predisponējoši faktori krūts vēža attīstībai saistībā ar hormonālām svārstībām, jo sievietes šajā vecuma grupā visbiežāk atrodas postmenopauzes stāvoklī. Šādas hipotēzes apstiprināšanai nepieciešams veikt padziļinātu analīzi.

Pētījuma laikā nenovēroja statistiski ticamu alēlisko variantu asociāciju ar pacienšu dzīvildzes rādītājiem. Rs17356907 un rs1550623 variantu nesējām novēroja tendenci uz labākiem dzīvildzes rādītājiem, jo īpaši gadījumā, kad šie varianti pārstāvēti homozigotiskā stāvoklī, nekā pacientēm ar variantu *wild-type* formām, taču šie dati nesasniedza statistisko ticamību. Gadījuma kontroles analīzē rs1550623 uzrādīja krūts vēža risku palielinošu efektu, taču dzīvildzes datu analīze liecina par šī varianta tendenci uzlabot pacienšu dzīves ilguma prognozes. Rs17356907 šī pētījuma ietvaros uzrāda protektīvu efektu gan attiecībā uz krūts vēža saslimšanas risku, gan pacienšu dzīves ilguma prognozēm tendences līmenī. Kopumā tas liecina, ka zemas penetrances variantiem ir potenciāls kalpot kā prognostiskiem marķieriem, taču šīs hipotēzes apstiprināšanai nepieciešams palielināt to pacienšu skaitu, kurām ir pieejama informācija par dzīves ilgumu.

Veicot krūts vēža risku palielinošo alēļu kombināciju analīzi, noskaidroja, ka riska alēļu skaits virs trīs statistiski ticami palielina saslimšanas risku, kas liecina par zemas penetrances alēlisko variantu kvantitatīvu efektu attiecībā uz slimības attīstību. Analizējot katru alēlisko variantu atsevišķi, to asociācija ar krūts vēža saslimšanu ir pārāk vāja, lai konkrētais variants būtu lietderīgs kā ģenētiskās predispozīcijas marķieris, tāpēc, atklājot aizvien vairāk jaunu zemas penetrances riska alēļu, to efekta spēks tiek pakāpeniski palielināts, pamatojot šāda veida pētījumu nepieciešamību krūts vēža predispozīcijas noteikšanā un personalizētas medicīnas attīstībā. Pacienšu dzīvildzes datos nenovēroja atšķirības, kas varētu būt saistītas ar riska alēļu skaitu. Tas liecina, ka attiecībā uz krūts vēža pacienšu dzīves ilguma prognozēm nepastāv kvantitatīvs analizēto riska alēļu efekts, kādu novēroja saslimšanas riska gadījumā.

Pētījumā analizētie alēliskie varianti ir genotipēti arī citās iedzīvotāju populācijās. *Michailidou* un kolēģu veiktajā pilna genoma asociācijas pētījumā par Eiropas iedzīvotāju populāciju ir pierādīts rs9693444, rs13329835, rs3760982, rs7072776 risku palielinošais efekts un rs17356907, rs1436904 protektīvais efekts. Dati par rs1550623 asociāciju ar krūts vēža saslimšanas risku ir pretrunīgi: mūsu pētījuma laikā iegūtie rezultāti liecina, ka Latvijas iedzīvotāju populācijā šis alēliskais variants palielina krūts vēža saslimšanas risku, turpretī *Michailidou* un kolēģi Eiropas iedzīvotāju populācijā novēroja rs1550623 protektīvu efektu (*Michailidou*, 2013). Austrumāzijas iedzīvotāju populācijā ir apstiprināts rs1550623 risku palielinošais efekts un rs17356907 protektīvais efekts, taču rs13329835, rs3760982, rs7072776 un rs1436904 saistība ar krūts vēža attīstību nav novērota. Pretēji Eiropas un Latvijas iedzīvotāju populāciju datiem Austrumāzijā rs9693444 novēro protektīvu, nevis risku palielinošu efektu (*Zheng*, 2013). Arī ķīniešu populācijā ir apstiprināta rs17356907 protektīvā un rs9693444 risku palielinošā ietekme, taču pārējie alēliskie varianti (rs1550623, rs13329835, rs3760982, rs7072776 un rs1436904) statistiski ticamu asociāciju ar krūts vēža attīstību neuzrāda (*Zhang*, 2014). Singapūras ķīniešu populācijā statistiski ticama saistība ar krūts vēža attīstību netika apstiprināta nevienam no mūsu pētījumā genotipētajiem alēliskajiem variantiem (*Lee*, 2014). Replikatīvo pētījumu rezultāti un iegūto datu dažādība pamato zemas penetrances alēlisko variantu nozīmi krūts vēža predispozīcijā un apstiprina to variablo predispozīcijas spēku starp dažādām iedzīvotāju populācijām.

Šī pētījuma rezultāti papildina pieejamās informācijas klāstu par zemas penetrances variantu pieaugošo lomu ļaundabīgo audzēju predispozīcijā un pamato nepieciešamību turpināt multifaktoriāla krūts vēža izpēti, ņemot vērā, ka līdz šim plaši aprakstītās izmaiņas augstas penetrances gēnos izskaidro tikai nelielu proporciju krūts vēža gadījumu, kas joprojām ir viens no biežākajiem nāves iemesliem starp sievietēm visā pasaulē.

Secinājumi

1. Pieci no analizētajiem variantiem (rs9693444, rs1550623, rs13329835, rs3760982, rs7072776) palielina krūts vēža risku, turpretī rs17356907 un rs1436904 ir ar protektīvu efektu.
2. Sievietēm, kas ir vismaz trīs alēlisko variantu nesējas, novēro statistiski ticami lielāku krūts vēža risku nekā tām, kam riska alēļu skaits ir mazāks par trīs (OR = 1,49; CI = 1,17–1,91; p = 0,001).
3. Pētījumā analizētajiem alēliskajiem variantiem nav statistiski ticamas ietekmes uz pacienšu slimības specifiskās dzīvildzes rādītājiem, taču novēro tendenci uz labākiem dzīvildzes rādītājiem rs1550623 un rs17356907 nesējām homozigotiskā formā.

Pateicība

Pētījums izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Onkoloģijas institūta Molekulārās ģenētikas laboratorijā Valsts pētījumu programmas "BIOMEDICINE 2014–2017" projekta Nr. 5.5. "Personalizēta vēža diagnostika un terapijas efektivitātes noteikšana" ietvaros.

Genetic Risk Assessments of Multifactorial Breast Cancer

Abstract

Breast cancer is a complex, multifactorial disease characterised by interaction of environmental and genetic risk factors. Low-penetrance allelic variants are the leading study object in breast cancer genetics. There is a variable frequency and predisposing effect strength observed among low-penetrance variants associated with breast cancer development. The aim of this study was to determine the association between 11 allelic variants and breast cancer morbidity in population of Latvia.

Genomic DNA from 2609 consecutive breast cancer patients and 694 healthy volunteer blood donors were analysed in this study. Genotyping of 11 allelic variants was done by RFLP and TaqMan probes. The results of genotyping and available clinical data were collected and processed using methods of statistical analysis.

There was a statistically significant association with breast cancer morbidity observed for seven out of eleven analysed variants. Five of them (rs9693444, rs1550623, rs13329835, rs3760982, rs7072776) showed breast cancer risk-increasing effect, whereas rs17356907 and rs1436904 – protective effect. Breast cancer risk-increasing effect was confirmed with rising number of risk alleles. There was no significant impact of analysed allelic variants on patients disease-specific survival rates.

Keywords: breast cancer, low-penetrance allelic variants, genetic predisposition.

Literatūra

1. 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.
2. Easton, D. F., Pooley, K. A., Dunning, A. M., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. 2007, 447(7148), 1087–1093.
3. 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.
4. Harlid, S., Ivarsson, M. I., Butt, S., et al. Combined effect of low-penetrant SNPs on breast cancer risk. *British Journal of Cancer*. 2012, 106(2), 389–396.
5. Ledwoń, J. K., Hennig, E. E., Maryan, N., et al. Common low-penetrance risk variants associated with breast cancer in Polish women. *BMC Cancer*. 2013, 30, 13, 510.
6. Lee, C. P., Irwanto, A., Salim, A., et al. Breast cancer risk assessment using genetic variants and risk factors in a Singapore Chinese population. *Breast Cancer Research*. 2014, 16(3), R64.
7. Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England Journal of Medicine*. 2000, 343(2), 78–85.
8. Lobo, I. Multifactorial inheritance and genetic disease. *Nature Education*. 2008, 1(1), 5.
9. Ma, J. and Jemal, A. Breast cancer metastasis and drug resistance. No: *Progress and Prospects*. A. Ahmad, ed. New York: Springer Science & Business Media, 2012, 416.
10. Martin, A. M. and Weber, B. L. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000, 92(14), 1126–1135.
11. Michailidou, K., Beesley, J., Lindstrom. S., et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nature Genetics*. 2015, 47(4), 373–380.
12. Michailidou, K., Hall, P., Gonzalez-Neira, A., et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nature Genetics*. 2013, 45(4), 353–361.
13. Pharoah, P. D. P., Antoniou, A. C., Easton, D. F., et al. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008, 358, 2796–2803.
14. Thompson, D. and Easton, D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2004, 9, 221–236.
15. Turnbull, C., Ahmed, S., Morrison, J., et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nature Genetics*. 2010, 42(6), 504–507.
16. Zhang, B., Li, Y., Li, L., et al. Association study of susceptibility loci with specific breast cancer subtypes in Chinese women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014, 146(3), 503–514.
17. Zheng, W., Zhang, B., Cai, Q., et al. Common genetic determinants of breast-cancer risk in East Asian women: a collaborative study of 23 637 breast cancer cases and 25 579 controls. *Human Molecular Genetics*. 2013, 22(12), 2539–2550.

Iekaisuma un imunoloģisko rādītāju prognostiskā nozīme pacientiem ar nieršūnu karcinomu

Ieva Vaivode [1, 2], ***Dace Baltiņa*** [1, 4],
Ludmila Eņģele [1, 5], ***Margarita Citoviča*** [1, 5],
Vilnis Lietuvietis [1, 3], ***Simona Doniņa*** [1, 2]

ievavvd@gmail.com
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[2] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Ambulatorā daļa, Latvija*
[3] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Urologijas klīnika, Latvija*
[4] *Starptautiskais Viroterapijas centrs, Latvija*
[5] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Laboratorijas medicīnas centrs, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Hroniskam audzēja perifokālam iekaisumam un ar to saistītām izmaiņām imūnsistēmā ir būtiska nozīme nieršūnu karcinomas (NŠK) attīstībā. Visuzskatāmāk tās var vērot audzēja audos, taču perifērajās asinīs tās ir gan vieglāk analizējamas, gan arī mērāmas dinamikā.

Darba mērķis. Darba mērķis bija noteikt ikdienas praksē viegli nosakāmu iekaisuma un imunoloģisko rādītāju korelāciju ar NŠK stadiju un to mainību, slimībai progresējot, lai spriestu par to potenciālo nozīmi diagnostikā un NŠK gaitas prognozēšanā.

Materiāls un metodes. Pētījuma laikā apkopoti dati par 158 RAKUS pacientiem ar morfoloģiski pierādītiem nieru audzējiem, kuriem pirms terapijas tika noteikti šādi laboratoriskie rādītāji: C reaktīvais olbaltums (CRO), eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), laktātdehidrogenāze (LDH), absolūtais leikocītu (Leu), neitrofilo leikocītu (Ne), monocītu (Mo), limfocītu (Ly), trombocītu (Tr) skaits, kuru analizēšanai izmantoja klīnikas standarta metodes, un šādas limfocītu subpopulācijas: $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD38^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD19^+$, $CD95^+$, CD4/CD8 ar plūsmas citometrijas metodi, kā arī aprēķinātas vairākas šūnu attiecības.

Rezultāti. Visbūtiskākā mainība atkarībā no audzēja un tā stadijas tika novērota Tr un Mo absolūtajam skaitam, CRO un EGĀ, kā arī $CD19^+$ šūnu skaitam (B limfocītiem). Mo/Ly attiecība ir vienīgais rādītājs, kuru varētu piemērot labdabīgu veidojumu diferenciācijai no lokalizētas NŠK. Savukārt Tr/Ly attiecība nozīmīgi atšķiras starp lokalizētu un metastātisku NŠK. Pacientiem ar III stadijas un metastātisku NŠK visbūtiskāko saistību ar audzējspecifiskās dzīvildzes prognozi uzrāda Tr absolūtais skaits, CRO un EGĀ, kā arī Tr/Ly attiecība un $CD8^+/CD19^+$ šūnu attiecība.

Atslēgvārdi: nieršūnu karcinoma, iekaisums, imunoloģiskie rādītāji, dzīvildze, prognoze.

Ievads

Mūsdienās ir skaidri pierādīts, ka ar audzēju saistītam hroniskam iekaisumam un izmaiņām imūnsistēmā ir būtiska nozīme vairāku lokalizāciju, tai skaitā NŠK, patoģenēzē un attīstībā, angioģenēzes, proliferācijas un metastazēšanās veicināšanā (*Manola et al.*, 2011). Novērots, ka starp audzēju un dažādām imūnkompetentajām šūnām pastāv sarežģīta mijiedarbība, kura līdz galam vēl nav izprasta. Tomēr ir zināms, ka slimības progresija ir atkarīga ne tikai no audzēja spējas "izvairīties" no organisma dabīgās un adaptīvās imūnatbildes, bet arī "mainīt" par to atbildīgo šūnu raksturu (*Brandau, Dumitru and Lang*, 2013). Turklāt zināms, ka audzēja mikrovidē imūnās šūnas var gan veicināt, gan kavēt tā augšanu un izplatību (*Senovilla*, 2012). Audzējam piemīt spēja izraisīt imūnkompetento šūnu un ar tām saistīto mediatoru līdzsvara nobīdi, kas visuzskatāmāk vērojama audzēja audos, bet var būt manāma arī asins cirkulācijā, sniedzot zināmas priekšrocības, jo izmaiņas perifērajās asinīs ir gan vieglāk analizējamas, gan arī mērāmas dinamikā.

Lai gan interese par audzēja imūnās regulācijas mehānismiem pieaug, literatūrā joprojām pietrūkst datu par vienkārši nosakāmu asins imūnbioloģisko rādītāju un to savstarpējo korelāciju nozīmīgumu vēža progresijā. Lai spriestu par marķieru mainību audzēja attīstības gaitā, var veikt retrospektīvu kohortu analīzi, piemēram, izmantojot kontrolētas zāļu klīniskās izpētes laikā iegūto informāciju. Tomēr tādā gadījumā jāņem vērā, ka dati būs pieejami tikai par pētījuma kritērijiem atbilstošiem pacientiem ar stingri limitētu mērījumu skaitu. Savukārt, lai prospektīvi analizētu dažādu raksturlielumu korelāciju ar izdzīvotību, ir nepieciešami vairāki gadi, it īpaši audzēja sākumstadijās vai lēni progresējošiem audzējiem. Kaut gan šāds izpētes modelis ir informatīvāks un precīzāks, to ierobežo gan pacientu atlase, gan novērošanas laiks. Cits veids, kā spriest par analizējamo marķieru izmaiņām slimības gaitā, ir nosakot to svārstības dažādos posmos, piemēram, secīgās audzēja stadijās, kas ir šajā pētnieciskajā darbā izmantotā pieeja.

Darba mērķis

Noteikt būtiskākos iekaisuma un imunoloģiskos rādītājus perifērajās asinīs, kuri korelē ar nieršūnu karcinomas stadiju un statistiski ticami mainās slimības progresijas gaitā, lai spriestu par to potenciālo nozīmi diagnostikā un prognozē.

Materiāls un metodes

Pētījums ir prospektīvs un veikts RAKUS Uroloģijas klīnikā. *Microsoft Excel* tika izveidota datu tabula, lai kodētā veidā ievadītu šādus datus par katru pacientu ar vizuāldiagnostiski (DT – datortomogrāfiski vai USG – ultrasonogrāfiski) konstatētu nieru audzēju: vecums, dzimums, blakusslimības; anatomiskie faktori: slimības stadija: T, N, M kategorija, audzēja morfoloģiskās izmeklēšanas laikā noteiktais izmērs, metastāžu lokalizācijas vietas; histoloģiskie faktori: apakštips, malignitātes pakāpe un laboratorisko rādītāju absolūtās un relatīvās vērtības: C reaktīvais olbaltums (CRO), eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), laktātdehidrogenāze (LDH), absolūtais leikocītu (Leu), neitrofilo leikocītu (Ne), monocītu (Mo), limfocītu (Ly), trombocītu (Tr) skaits un limfocītu subpopulācijas: $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD38^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD19^+$ $CD95^+$, kā arī noteikts imūnregulatorais indekss $CD4^+/CD8^+$ un aprēķināta šūnu attiecība: Mo/Ly, Ne/Ly, Tr/Ly un $CD3^+CD8^+/CD19^+$.

Pacienti ar klīniski nozīmīgām infekcijas, citām ļaundabīgām un autoimūnām slimībām pētījumā netika iekļauti. Pētījumā tika analizēti pacienti ar primāru NŠK vai tās recidīvu. Pirms iekļaušanas pacienti nebija saņēmuši specifisku pretvēža terapiju, izņemot recidīva gadījumā – nefrektomiju anamnēzē. NŠK stadija noteikta atbilstoši TNM kritērijiem saskaņā ar Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) septīto redakciju.

Asins paraugi tika savākti standarta *K2 EDTA* stobriņos, veicot perifērās vēnas punkciju, pirms tam no katra pētījumā iekļautā pacienta iegūstot informētu piekrišanu dalībai pētījumā. Hematoloģiskie rādītāji tika analizēti ar klīniskajā praksē lietotām standarta metodēm. Pilna asins aina tika noteikta ar

Sapphire Cell-Dyn 5-diff autoanalizatoru (*Abbott Diagnostics*) vai *MultiAngle Polarized Scatter Separation* (*MAPSS*) tehnoloģiju. CRO tika noteikts ar bioķīmisko analizatoru (*Cobas 6000, Roche*), izmantojot imūnturbodimetrisko metodi, un oriģinālajiem reaģentiem. EGĀ analizēšanai tika izmantots *Analyser Test 1* (*Alifax*), lietojot kapilārās fotometrijas metodi.

Limfocītu subpopulācijas tika analizētas ar plūsmas citometrijas metodi. Visi paraugi tika krāsoti ar divu krāsu monoklonālām antivielām *BD Simulset IMK-Lymphocyte*, lai noteiktu $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD19^+$ limfocītus. Vienas krāsas monoklonālās antivielas tika izmantotas $CD38^+$ un $CD95^+$ limfocītu noteikšanai. Paraugi tika analizēti ar plūsmas citometru *FACS Calibur*, kas aprīkots ar 488 nm argona lāzeru, lietojot *SimulSET* un *Cell Quest* programmatūru un *Becton Dickinson* (ASV) ražotos reaģentus.

Datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmu. Pacientu datu raksturošanai tika lietotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes – kopsavilkuma tabulas, histogrammas vai diagrammas. Tika vērtēti centrālās tendences rādītāji (vidējais aritmētiskais (M) vai mediāna (Mdn)) un izkliedes rādītāji – standartnovirze (SN) un 95 % ticamības intervāls (TI). Gadījumos, kad datu izkliede nebija simetriska, nepārtraukto mainīgo raksturošanai tika izmantota Mdn ar starpkvartiļu izkliedi (*IQR*), bet normālsadalījumam atbilstošie dati tika atspoguļoti ar M un SN.

Kvantitatīvo atšķirību analīzei starp grupām tika izmantota dispersiju analīze (*ANOVA*), pirms tam veicot datu pārbaudi šādām parametriskās metodes prasībām:

- ekstremālo vērtību esamība, izmantojot diagrammu;
- datu atbilstība normālsadalījumam pēc Šapiro–Vilka (*Shapiro–Wilk*) testa;
- grupu dispersiju dažādība pēc Lēvena (*Levene*) testa.

Atšķirību būtiskuma izvērtēšanai starp grupām lietots *post hoc Tukey HSD* tests.

Nosakot izlases lielumu, kurš būtu pietiekams *one way ANOVA* testa izmantošanai trim neatkarīgām izlasēm, pieņemot par statistiskās nejaušības līmeni p vērtību – 0,05 (α kļūda), statistiskā pierādījuma spēku (*statistical power*) – 95 % (β kļūda 5 %) un par sagaidāmo efekta lielumu (*effect size*) atšķirībai starp analizējamām grupām – 0,5, tad pētījuma dalībnieku skaitam būtu jābūt vismaz 66 (*Allgemeine Psychologie und Arbeitspsychologie*, 2015). Līdz ar to pētījumā iekļauto pacientu skaits vērtējams kā atbilstošs.

Normālsadalījumam neatbilstošu datu gadījumā tika lietotas neparametriskās metodes, piemēram, veikta vidējo rangu salīdzināšana ar Kruskala–Vollisa (*Kruskall–Wallis*) testu. Korelāciju analīzei tika izmantota Spīrmena (*Spearman*) metode, uzskatot, ka korelācija ir vāja, ja $r_s < 0{,}3$, vidēji cieša – $0{,}3 < r_s < 0{,}69$ un cieša – $r_s > 0{,}7$. Viena mainīgā analīzē pacientu dzīvildze tika salīdzināta, izmantojot Kaplana–Meijera (*Kaplan–Meier*) metodi.

Rezultāti

Pētījuma laikā tika apkopoti dati par 158 pacientiem ar vizuāldiagnostiski atrastiem nieru audzējiem un sekojošu morfoloģisku verifikāciju no rezekcijas vai biopsijas materiāla. Analizētajā pacientu kopā bija 80 vīrieši un 78 sievietes, vidējais pacientu vecums – 62,8 gadi (SN = 10,3). Pacienti, kuriem pētījuma sākumā tika konstatētas metastāzes, tika klasificēti kā diseminēti un analizēti vienā grupā ar ceturto stadiju. Visiem pacientiem laboratoriskie rādītāji tika noteikti pirms radikālas operācijas – lokalizētas slimības gadījumā vai pirms medikamentozās terapijas sākšanas – pacientiem ar metastātisku NŠK. Par novērojuma sākumpunktu izvēlēts asins analīžu noteikšanas datums, sākot ar 2013. gada 25. novembri, un tika turpināts līdz 2015. gada 1. novembrim. Pētījuma beigās dzīvi bija 140 (88,6 %) un miruši – 18 (11,4 %) pacienti. Pacientus raksturojošie dati pēc to iedalījuma stadijās atspoguļoti 1. tabulā.

Veicot analizēto asins rādītāju atbilstības pārbaudi parametrisko metožu prasībām, pēc diagrammas katrā grupā (t. i., labdabīgi veidojumi, I, II, III stadija un metastātiski audzēji) bija vērojams nozīmīgs ekstremālo vērtību skaits un datu neatbilstība normālsadalījumam. Tāpēc, lai gūtu vispārēju priekšstatu par statistiski nozīmīgajām atšķirībām analizētajos parametros, sākumā tika veikta vidējo rangu salīdzināšana, izmantojot neparametrisko *Kruskall–Wallis* testu.

1. tabula. Pētījumā iesaistīto pacientu vispārējais raksturojums atbilstoši nieršūnu karcinomas stadijām
Characteristics of study patients by stage of the renal cell carcinoma

Rādītājs	Labdabīgi veidojumi (n = 19)	Nieršūnu karcinoma (N = 139)			
		I stadija (n = 85)	II stadija (n = 9)	III stadija (n = 12)	Primāri metastātiska vai IV stadija (n = 33)
Dzimums					
Vīrieši, n	7	39	4	8	22
Sievietes, n	12	46	5	4	11
Vidējais vecums, gadi	65,6	63,4	57,3	58,4	60,3
Morfoloģiskais variants, n					
Onkocitoma	10	–	–	–	–
Angiomiolipoma	7	–	–	–	–
Gaiššūnu vēzis	–	74	8	10	28
Papillāra karcinoma	–	4	0	0	1
Hromofoba karcinoma	–	7	1	1	0
Malignitātes pakāpe, n					
G1	–	35	0	1	2
G2	–	41	4	4	6
G3	–	6	3	3	11
G4	–	1	1	3	7
Lielākais audzēja šķērsizmērs, cm (M ± SN)	3,9 ± 2,8	4,0 ± 1,9	8,3 ± 1,17	7,9 ± 3,1	12,3 ± 13,5
Miruši	0	2 (2,4)	0	4 (33,3)	12 (36,4)
Vidējā dzīvildze mirušajiem, dienas (M ± SN)	–	434 ± 331	–	307 ± 194	210 ± 88
Vidējais novērošanas ilgums dzīvajiem, dienas (M ± SN)	568 ± 96	581 ± 99	607 ± 105	616 ± 89	337 ± 246

N – skaits; M – vidējais aritmētiskais; SN – standartnovirze; G – ļaundabīgā audzēja pakāpe.

Statistiski ticama atšķirība starp labdabīgajiem veidojumiem, I, II, III stadijas un metastātiskiem nieru audzējiem tika novērota šādiem rādītājiem: Mo un Tr absolūtajam skaitam, kā arī EGĀ, CRO, Ne/Ly un Mo/Ly attiecībai, bet nevienai no limfocītu subpopulāciju absolūtajām vērtībām, izņemot $CD19^+$ (sk. 2. tab.).

Ņemot vērā izlases heterogenitāti pacientu skaita ziņā, kā arī neparametrisko metožu zemo precizitāti, turpmāk tika izmantota *one way ANOVA* metode ar starpgrupu *post hoc Tukey HSD* testu rādītāju vidējo vērtību salīdzināšanai, pacientus klasificējot trīs apakšgrupās: ar labdabīgiem veidojumiem, lokalizētu NŠK (I un II stadija) un izplatītu NŠK (III stadija un metastātiski). Atsevišķi pacienti ar ekstremālām vērtībām (trīs gadījumi) no analizētās kopas tika izslēgti, jo pēc rezultātu pārbaudes – ar vai bez tām – netika konstatēta nozīmīga ietekme. Rezultāti liecināja par statistiski ticamām atšķirībām starp lokalizētiem un izplatītiem nieru audzējiem pēc šādiem rādītājiem: absolūtais leikocītu skaits ($p = 0,020$), Tr ($p = 0,001$), Mo ($p = 0,011$), CRO ($p = 0,001$), EGĀ ($p = 0,001$), LDH ($p = 0,008$), kā arī pēc šādām šūnu attiecībām: Tr/Ly ($p = 0,001$), Mo/Ly ($p = 0,019$). Bez iepriekš minētajām starpgrupu atšķirībām statistiskās ticamības līmeni sasniedza arī $CD3^+CD8^+/CD19^+$ šūnu attiecība, bet tikai salīdzinājumā starp labdabīgiem nieru veidojumiem un progresējošu NŠK ($p = 0,049$). Savukārt vienīgais rādītājs, kurš nozīmīgi, bet ne statistiski ticami atšķīrās starp labdabīgiem veidojumiem un lokalizētu NŠK, bija Mo/Ly attiecība ($p = 0,057$). Uzskatāmības nolūkam būtiskākie rādītāji attēloti diagrammu veidā 1. attēlā, akcentējot statistiski nozīmīgās atšķirības starp grupām.

2. tabula. Asins iekaisuma un imunoloģisko parametru vidējo rangu salīdzinājums pacientiem ar labdabīgiem nieru veidojumiem un dažādu stadiju nieršūnu karcinomu, izmantojot *Kruskall-Wallis* testu (Mdn ± *IQR*)

The comparison of mean ranks of blood inflammatory and immunological parameters in patients with benign renal lesions and different stages of renal cell carcinoma by *Kruskall-Wallis* test (Mdn ± IQR)

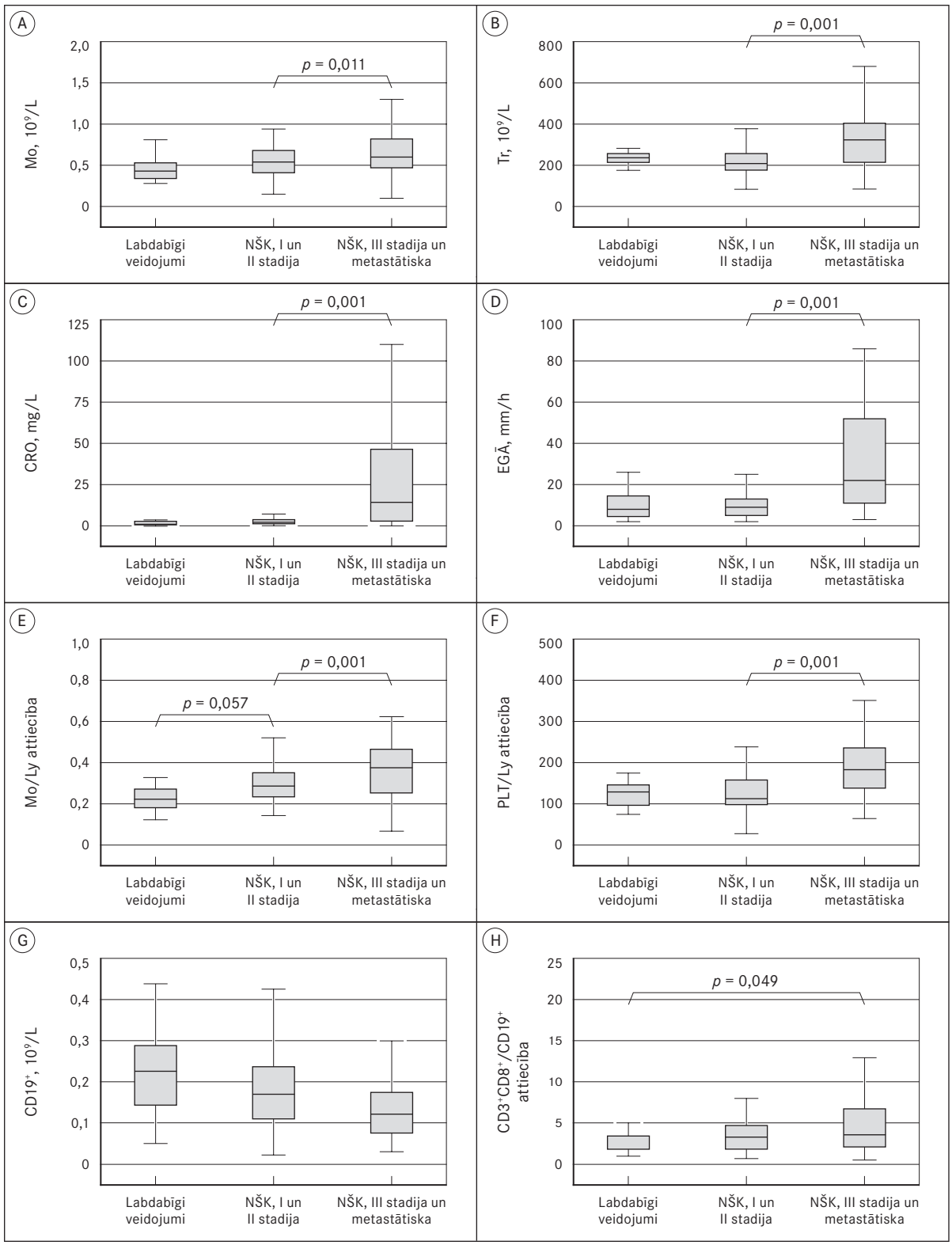
Rādītājs	Labdabīgi veidojumi (n = 19)	Nieršūnu karcinoma (n = 139)				p
		I stadija (n = 85)	II stadija (n = 9)	III stadija (n = 12)	Metastāzes (n = 33)	
Leu, 10^9/L	5,18 ± 2,18	6,35 ± 2,36	6,24 ± 1,01	5,94 ± 3,96	6,67 ± 2,77	0,150
Ne, 10^9/L	2,89 ± 1,96	3,64 ± 1,71	3,09 ± 0,91	3,81 ± 2,66	3,64 ± 1,92	0,097
Tr, 10^9/L	236 ± 47	208 ± 79	203 ± 105	230 ± 203	338 ± 225	**0,001**
Ly, 10^9/L	2,01 ± 0,90	1,81 ± 0,78	1,80 ± 1,16	1,52 ± 0,64	1,43 ± 1,16	0,566
Mo, 10^9/L	0,43 ± 0,20	0,54 ± 0,27	0,58 ± 0,40	0,59 ± 0,50	0,61 ± 0,30	**0,011**
CRO, mg/L	0,9 ± 2,5	2,2 ± 3,33	3,4 ± 30,2	2,7 ± 24,4	14,2 ± 56,2	**0,001**
EGĀ, mm/h	8,0 ± 11,0	9,0 ± 10,7	13,0 ± 28,0	13,0 ± 47,0	29,0 ± 41,0	**0,001**
LDH, U/L	179 ± 36	167 ± 45	152 ± 44	160 ± 31	166 ± 88	0,239
Ne / Ly	1,79 ± 0,73	2,03 ± 1,31	1,75 ± 1,37	2,42 ± 0,61	2,52 ± 1,65	0,063
Mo / Ly	0,22 ± 0,11	0,29 ± 0,11	0,23 ± 0,17	0,31 ± 0,11	0,40 ± 0,26	**0,002**
$CD3^+$, 10^9/L	1,30 ± 0,81	1,31 ± 0,57	1,42 ± 0,78	1,09 ± 0,55	1,12 ± 0,99	0,898
$CD3^+$, %	73 ± 8	74 ± 11	78 ± 14	70 ± 14	75 ± 12	0,603
$CD3^+CD4^+$, 10^9/L	0,73 ± 0,62	0,77 ± 0,36	0,79 ± 0,36	0,61 ± 0,19	0,68 ± 0,45	0,408
$CD3^+CD4^+$, %	44 ± 13	45 ± 13	44 ± 12	41 ± 12	46 ± 16	0,215
$CD3^+CD8^+$, 10^9/L	0,58 ± 0,44	0,52 ± 0,36	0,64 ± 0,45	0,46 ± 0,43	0,39 ± 0,54	0,733
$CD3^+CD8^+$, %	27 ± 9	29 ± 13	30 ± 9	27 ± 15	29 ± 21	0,713
$CD38^+$, 10^9/L	0,40 ± 0,26	0,37 ± 0,21	0,39 ± 0,26	0,36 ± 0,16	0,32 ± 0,18	0,865
$CD38^+$, %	23 ± 7	21 ± 10	22 ± 14	23 ± 8	24 ± 9	0,587
$CD16^+CD56^+$, 10^9/L	0,31 ± 0,14	0,23 ± 0,20	0,19 ± 0,43	0,24 ± 0,20	0,22 ± 0,51	0,449
$CD16^+CD56^+$, %	16 ± 8	15 ± 10	11 ± 19	17 ± 16	13 ± 11	0,708
$CD19^+$, 10^9/L	0,23 ± 0,17	0,16 ± 0,14	0,19 ± 0,62	0,16 ± 0,13	0,14 ± 0,74	**0,028**
$CD19^+$, %	12 ± 6	9 ± 6	9 ± 3	11 ± 8	10 ± 8	0,123
$CD95^+$, 10^9/L	0,96 ± 0,54	0,89 ± 0,48	0,94 ± 0,47	0,81 ± 0,10	0,73 ± 0,32	0,463
$CD95^+$, %	50 ± 16	53 ± 14	57 ± 13	53 ± 13	48 ± 16	0,558
$CD4^+$ / $CD8^+$	1,67 ± 0,83	1,58 ± 1,01	1,33 ± 0,43	1,63 ± 1,05	1,63 ± 1,44	0,634

Mdn – mediāna, *IQR* (*interquartile range*) – starpkvartiļu izkliede.

Leu – leikocīti, Ne – neitrofilie leikocīti, Tr – trombocīti, Ly – limfocīti, Mo – monocīti, Ne/Ly – neitrofilo leikocītu un limfocītu attiecība, Mo/Ly – monocītu un limfocītu attiecība, CRO – C reaktīvais olbaltums, EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums, LDH – laktātdehidrogenāze.

1. attēls. Atšķirības asins iekaisuma un imunoloģiskajos rādītājos pacientiem ar labdabīgiem nieru veidojumiem un lokalizētu un izplatītu nieršūnu karcinomu

Comparative values of blood inflammatory and immunological markers in patients with benign and localised and advanced renal cell carcinoma



Savstarpējo korelāciju analīzei starp dažādiem asins parametriem tika izmantots Spīrmena (*Spearman*) tests un pierādīta statistiski ticama sakarība starp vairākiem rādītājiem (sk. 3. tab.). Būtiskākās no tām turpmāk analizētas diskusijas sadaļā.

Lai noteiktu analizēto asins rādītāju ietekmi uz pacientu dzīvildzi, tika izmantotas divas metodes. Pirmkārt, tika izvērtēta rādītāju absolūto vērtību korelācija ar dienu skaitu no asins analīzes veikšanas brīža līdz nāves iestāšanās dienai vai novērojuma beigu datumam 01.11.2015., lietojot Spīrmena (*Spearman*) testu, un tika konstatētas statistiski ticamas korelācijas šādiem rādītājiem: Ne, Tr absolūto skaitu, CRO, EGĀ un LDH (sk. 4. tab.).

3. tabula. Savstarpējā korelācija pēc Spīrmena testa starp dažādiem pirmsterapijas asins iekaisuma un imunoloģiskajiem rādītājiem pacientiem ar nieru audzējiem

Reciprocal correlations between different blood inflammatory and immunological markers by Spearman test in patients with renal tumours

		Ne	**Tr**	**Mo**	**CRO**	**EGĀ**	**CD3⁺ CD4⁺**	**CD3⁺ CD8⁺**	**CD38⁺**	**CD16⁺ CD56⁺**	**CD19⁺**	**CD95⁺**
Ne	r_s p	1	**0,43**** **0,001**	**0,49**** **0,001**	**0,36**** **0,001**	0,13 0,105	**0,18*** **0,029**	0,11 0,177	0,11 0,206	0,11 0,163	0,06 0,502	0,06 0,442
Tr	r_s p	–	1	**0,36**** **0,001**	**0,34**** **0,001**	**0,39**** **0,001**	0,07 0,410	0,08 0,349	0,14 0,081	**0,19*** **0,017**	−0,06 0,489	0,07 0,398
Mo	r_s p	–	–	1	**0,38**** **0,001**	0,10 0,235	**0,32**** **0,001**	**0,28**** **0,001**	**0,20**** **0,012**	**0,18*** **0,025**	0,11 0,163	**0,23**** **0,004**
CRO	r_s p	–	–	–	1	**0,51**** **0,001**	0,02 0,787	0,07 0,406	−0,05 0,573	−0,04 0,677	−0,08 0,344	0,10 0,210
EGĀ	r_s p	–	–	–	–	1	−0,09 0,274	−0,09 0,260	−0,03 0,704	−0,06 0,483	−0,11 0,165	−0,04 0,605
CD4⁺	r_s p	–	–	–	–	–	1	**0,40**** **0,001**	**0,40**** **0,001**	**0,23**** **0,004**	**0,41**** **0,001**	**0,57**** **0,001**
CD8⁺	r_s p	–	–	–	–	–	–	1	**0,27**** **0,001**	**0,21**** **0,009**	0,12 0,151	**0,67**** **0,001**
CD38⁺	r_s p	–	–	–	–	–	–	–	1	**0,63**** **0,001**	**0,37**** **0,001**	**0,41**** **0,001**
CD16⁺ C56⁺	r_s p	–	–	–	–	–	–	–	–	1	**0,31**** **0,001**	0,28** **0,001**
CD19⁺	r_s p	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	**0,38**** **0,001**
CD95⁺	r_s p	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1

r_s – Spīrmena korelācijas koeficients.
* – vāja korelācija.
** – vidēji stipra korelācija.

4. tabula. Statistiski nozīmīgās korelācijas pēc Spīrmena testa starp dažādu asins iekaisuma un imunoloģisko rādītāju absolūto skaitu un nieru audzēju dabu un stadiju (labdabīgs, I II, III stadija un metastātiska nieršūnu karcinoma) un dzīvildzi no laboratoriskā izmeklējuma veikšanas brīža līdz novērojuma beigām

Statistically significant correlations between blood inflammatory and immunological parameters (absolute figures) and type of renal tumour (benign, stage I, II, III and metastatic renal cell carcinoma) and survival time from the laboratory test up to the end of the study by Spearman test

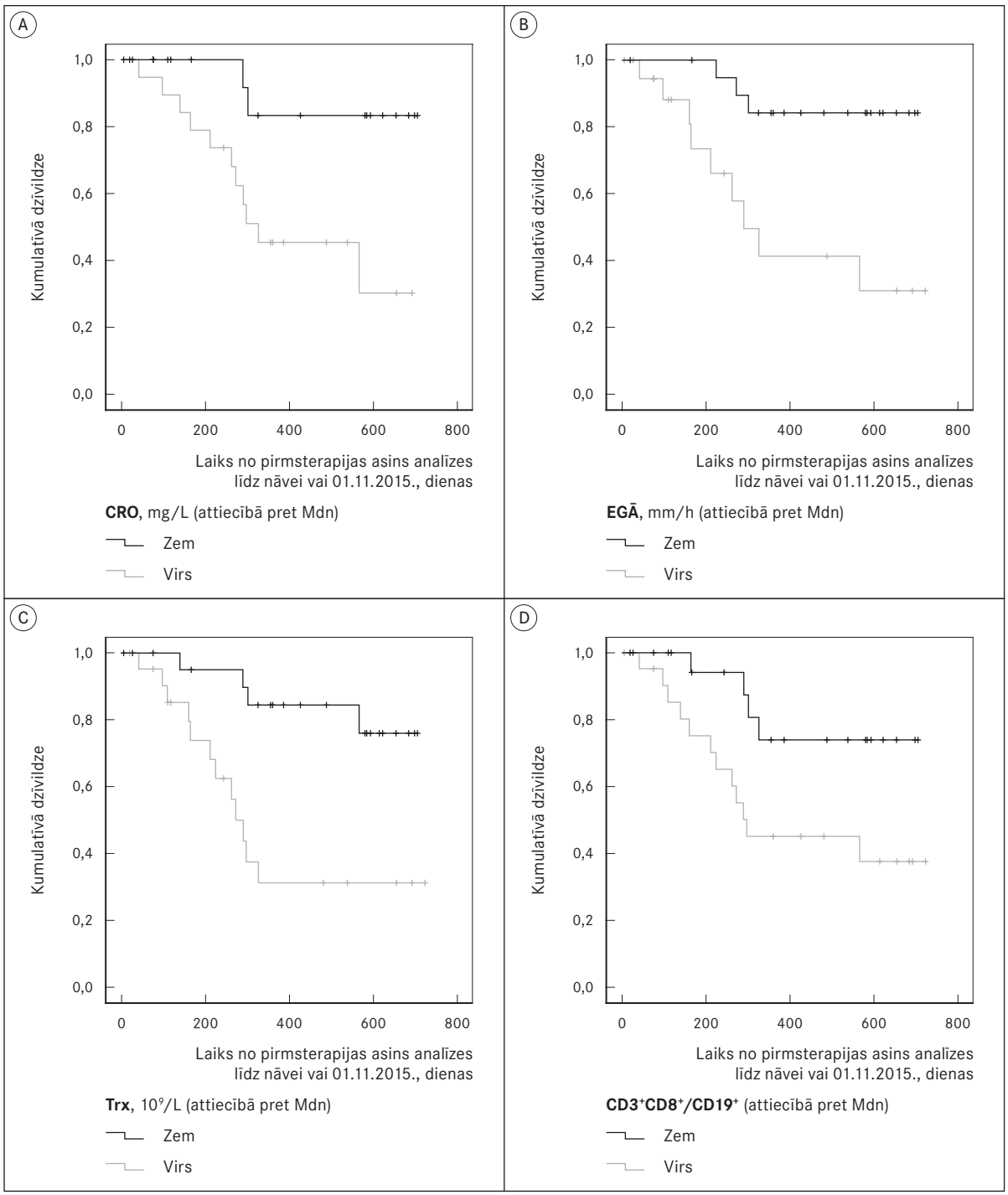
Rādītājs	**Korelācija ar audzēja slogu atkarībā no ļaundabīguma un izplatības**			**Korelācija ar dienu skaitu no asins analīzes līdz nāves iestāšanās dienai vai novērojuma beigām** (01.11.2015.)		
	N	r_s	**p**	**N**	r_s	**p**
Leu, 10^9/L	154	**0,18***	**0,024**	154	−0,152	0,060
Ne, 10^9/L	154	**0,22****	**0,005**	154	**−0,183***	**0,023**
Tr, 10^9/L	154	**0,27****	**0,001**	154	**−0,301****	**0,001**
Ly, 10^9/L	155	−0,13	0,096	155	0,049	0,544
Mo, 10^9/L	154	**0,25***	**0,002**	154	−0,87	0,281
CRO, mg/L	148	**0,49****	**0,001**	148	**−0,289****	**0,001**
EGĀ, mm/h	149	**0,39****	**0,001**	149	**−0,300****	**0,001**
LDH, U/L	151	−0,01	0,924	151	**−0,160***	**0,050**
$CD3^+$, 10^9/L	155	−0,05	0,537	155	0,005	0,954
$CD3^+CD4^+$, 10^9/L	155	−0,045	0,576	155	−0,117	0,145
$CD3^+CD8^+$, 10^9/L	155	0,010	0,903	155	0,068	0,400
$CD38^+$, 10^9/L	155	−0,070	0,390	155	−0,043	0,594
$CD16^+CD56^+$, 10^9/L	155	−0,150	0,062	155	0,086	0,287
$CD19^+$, 10^9/L	155	**−0,247****	**0,002**	155	0,086	0,285
$CD95^+$, 10^9/L	155	−0,132	0,102	155	−0,004	0,965
$CD4^+/CD8^+$	155	−0,033	0,684	155	−0,146	0,069

N – pacientu skaits, r_s – Spīrmena korelācijas koeficients.
* – vāja korelācija.
** – vidēji stipra korelācija.

Otrkārt, tika veikta dzīvildzes analīze pacientiem ar primāri izplatītu (III stadija) un metastātisku NŠK, jo lokalizēta nieru vēža gadījumu kopā (I un II stadija) pētījuma laikā tika konstatēti tikai divi nāves gadījumi. Ņemot vērā pacientu mazo skaitu, dzīvildzes salīdzināšana tika veikta nevis atbilstoši laboratorijas referentām vērtībām (zem normas, norma vai virs normas), bet pacientus iedalot divās grupās – ar augstu vai zemu rādītāju, par robežvērtību izvēloties mediānu. Tas nozīmē, ka asins parametru ietekme uz izdzīvotību pacientiem ar progresējošu NŠK tika analizēta, nosakot dzīvildzes līkņu izkliedi starp pacientu grupām ar rādītāja esamību zem vai virs mediānās vērtības. Dzīvildzes analīzei pēc *Kaplan-Meier* metodes, lietojot *Log rank, Breslow, Tarone Ware* testus, tika konstatēta statistiski ticama ietekme uz izdzīvotību šādiem faktoriem: Tr (p = 0,002), CRO (p = 0,011), EGĀ (p = 0,002) un $CD3^+CD8^+/CD19^+$ attiecībai (p = 0,023) (sk. 2. att.).

2. attēls. *Kaplan–Meier* dzīvildzes līknes pacientiem ar III stadijas un metastātisku nieršūnu karcinomu atkarībā no asins iekaisuma un imunoloģisko rādītāju esamības zem vai virs mediānās (Mdn) vērtības

Kaplan–Meier survival curves according to blood inflammatory and immunological parameters in patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma



Diskusija

C reaktīvā olbaltuma līmeņa pieaugums, audzējam progresējot, ir pārliecinošs, sasniedzot statistiskās ticamības līmeni, neatkarīgi no izmantotās metodes. Pētījumā novērojām būtisku CRO vidējo vērtību atšķirību gan starp pacientiem ar labdabīgiem nieru jaunveidojumiem un NŠK, gan starp pacientiem ar dažādām NŠK stadijām (sk. 2. tab.). No visiem analizētajiem rādītājiem CRO piemita visciešākā korelācija ar audzēja raksturu un izplatību, pieņemot, ka labdabīgu veidojumu gadījumā tas ir 0, lokalizētas NŠK gadījumā atbilstoši tās stadijai, bet metastātiska vēža gadījumā – 4 (sk. 4. tab.). Turklāt vienfaktora dzīvildzes analīze pierādīja statistiski nozīmīgu līkņu izkliedi starp grupām ar CRO virs vai zem mediānās vērtības, III stadijas un metastātiskiem NŠK pacientiem, liecinot par sliktāku slimības prognozi grupā ar augstu CRO (sk. 2. att.).

Minētie rezultāti vēlreiz apliecina, ka CRO paaugstināšanās ir vērojama jau agrīnās audzēja attīstības stadijās (*Allin and Nordestgaard*, 2011). Lai gan šī rādītāja jutība un specifiskums ir zems, to, iespējams, varētu izmantot kā palīglīdzekli ļaundabīgu veidojumu diferencēšanai no labdabīgiem. Ar ticamu varbūtību var pieņemt, ka tieši CRO ir viens no būtiskākajiem parametriem, ar kuru varētu papildināt kādu no jau esošajām prognozes skalām, paaugstinot to precizitāti, piemēram, Leibovača (*Leibovich*) nomogrammu lokālas NŠK gadījumā recidīva prognozei (*Leibovich et al.*, 2003) vai Henga (*Heng*) piedāvāto algoritmu metastātisku NŠK pacientu stratifikācijai riska grupās, nozīmējot sistēmisku medikamentozo terapiju (*Heng et al.*, 2013).

Turklāt, ņemot vērā CRO īso pussabrukšanas periodu, vēža pacientiem, kam nav datu par citas etioloģijas iekaisumu dažu iepriekšējo dienu laikā pirms marķiera noteikšanas (infekcija, sistēmiska saistaudu slimība, būtisks audu bojājums, piemēram, miokarda infarkts vai trauma), audzējs diezgan ticami ir uzskatāms par vienīgo iemeslu CRO kāpumam (*Hu et al.*, 2014).

CRO paaugstināšanās audzēja gadījumā varētu būt skaidrojama ar pieaugošo fosfoholīna ekspresiju sakarā ar pastiprinātu šūnu bojāeju vēža gadījumā. Tas varētu norādīt, piemēram, uz nekrozi hipoksisku audzēju gadījumā. Savukārt īslaicīga CRO paaugstināšanās varētu liecināt par citotoksiskās vēža terapijas efektu, norādot uz audzēja šūnu destrukciju. Tā kā audzēja izraisīta paaugstināta IL-6 un TNFα sintēze veicina CRO produkciju hepatocītos, tas netieši norāda uz augstu šo iekaisuma mediatoru koncentrāciju asinīs.

Līdzīgi kā CRO, arī EGĀ (pēc kapilārās fotometrijas metodes) kāpums pacientiem ar NŠK bija saistīts gan ar audzēja progresiju, gan sliktāku prognozi. Iegūtie rezultāti maz atšķiras no CRO. Lai gan starp CRO un EGĀ vērtībām pastāv vidēji cieša pozitīva korelācija (r_s = 0,51; p < 0,001), tomēr tā nav absolūta. Ņemot vērā, ka šos rādītājus ietekmējošie faktori ir gan kopīgi, gan atšķirīgi, ir pamats uzskatīt, ka tie liecina par nieru vēža progresiju un prognozi arī neatkarīgi viens no otra, jo tikai daļai pacientu ir vērojams vienlaicīgs abu parametru pieaugums. Atšķirībā no CRO, kas ir labi zināms akūtās fāzes proteīns, EGĀ paaugstināšanās vairāk liecina par hroniska iekaisuma persistenci, un šajā ziņā tas varētu būt lietderīgs rādītājs vēža izraisītam audu bojājumam, pat neskatoties uz pēdējā laikā zaudēto nozīmīgumu. EGĀ paaugstināšanās NŠK pacientiem var liecināt gan par asins viskozitātes pieaugumu, gan fibrinogēna koncentrācijas paaugstināšanos, kas arī ir viens no akūtās iekaisuma fāzes proteīniem, kuru sintezē hepatocīti, bet atšķirībā no CRO tā pussabrukšanas laiks ir ievērojami garāks (*Coico and Sunshine*, 2015). EGĀ kāpumu varētu skaidrot arī imūnglobulīnu paaugstinātu sintēzi plazmocītos B limfocītu aktivācijas rezultātā.

Pretēji gaidītajam no literatūras apkopojuma (*Donskov*, 2013) par neitrofilijas negatīvo nozīmi attiecībā uz dzīvildzes prognozi pacientiem ar dažādiem audzējiem, tai skaitā NŠK, savā pētījumā nenovērojām statistiski ticamu cirkulējošo Ne leikocītu skaita atšķirību pacientiem ar dažādām NŠK stadijām, izņemot starp labdabīgiem veidojumiem un metastātisku NŠK. Tāpat netika konstatēta Ne leikocītu skaita virs mediānās vērtības statistiski ticama ietekme uz III stadijas un metastātisku NŠK pacientu dzīvildzi. Mūsu pētījuma rezultāti liek domāt, ka intratumorālo Ne leikocītu skaitam ir lielāka nozīme NŠK prognozē nekā to skaitam perifēriskajās asinīs. Viens no skaidrojumiem tam varētu būt, ka, salīdzinot ar audzēja vidi, kur šo šūnu ir relatīvi maz, asinīs tās veido lielāko balto asinsķermenīšu pūlu, līdz

ar to svārstības ir mazāk pamanāmas. Turklāt ļoti iespējams, ka vēzi infiltrējošiem Ne leikocītiem piemīt neatkarīga imūnsupresīva darbība, kas izpaužas tikai paša audzēja mikrovidē. Turklāt, audzējam progresējot, tas ne tik daudz izraisa Ne absolūtā skaita izmaiņas, cik maina to raksturu un funkcijas, pieaugot jauno, nenobriedušo šūnu skaitam, piemēram, uz granulocītu rindas – mieloīdās izcelsmes supresoro šūnu (*Gr-MDSC; Granulocytic Myeloid-derived Suppressor Cells*) rēķina, kuras rutīnas asins ainā nav diferencējamas (*Dumitru et al.*, 2012).

Pēc CRO un EGĀ nākamais informatīvākais rādītājs, kas liecina par pieaugošu audzēja slogu (slimības plašāku izplatību) organismā, ir Tr skaita paaugstināšanās. Šajā ziņā analizētie dati saskan ar literatūrā minēto. Atsaucoties uz metaanalīzi, kurā apkopoti rezultāti par 47 pētījumiem, var secināt, ka augsts CRO, EGĀ un trombocitoze ir sliktas prognozes rādītāji pacientiem ar NŠK attiecībā uz kopējo, audzējspecifisko un bezrecidīva dzīvildzi *(Wu et al.*, 2011). Atšķirībā no CRO un EGĀ trombocitoze ir viens no faktoriem, kuru šobrīd izmanto pacientu stratifikācijai riska grupās, lai nozīmētu medikamentozo terapiju (*Ljundberg et al.*, 2014). Jāpiebilst, ka starp trombocītu skaitu un CRO, kā arī EGĀ ir vērojama vidēji stipra pozitīva korelācija (attiecīgi: r_s = 0,34, p < 0,001; r_s = 0,39; p < 0,001), tādējādi norādot uz to, ka daļai pacientu ir vērojams visu trīs rādītāju kāpums. Skaidrojums tam varētu būt tāds, ka vai nu minētie rādītāji līdzīgi raksturo hroniska iekaisuma klātbūtni, vai arī to patoģenēzes mehānismi ir savstarpēji vienoti. Viens no iemesliem Tr skaita pieaugumam pacientiem ar NŠK varētu būt saistībā ar IL-6 trombopoēzi stimulējošo darbību, kas tādā gadījumā izskaidro ciešo korelāciju starp Tr skaitu un CRO. Analizējot Tr skaita vērtību mediānu atšķirības pacientiem ar labdabīgiem nieru veidojumiem un dažādu stadiju NŠK (sk. 2 tab.), var secināt, ka visbūtiskāko kāpumu vēro pacientiem ar metastātiskiem audzējiem. I un II stadijā Tr skaits pat pazeminās, salīdzinot ar labdabīgo veidojumu grupu. Tādēļ jādomā, ka Tr pieaugums visvairāk saistīts ar NŠK plašāku izplatību un, iespējams, varētu būt netiešs audzēja metastazēšanās vai izplatības raksturlielums.

Mo skaits arī ir viens no rādītājiem, kuram pierādījām statistiski ticamu korelāciju ar audzēja progresiju. Apskatot šī rādītāja vērtību mediānas pacientiem ar labdabīgiem nieru audzējiem un dažādas izplatības pakāpes NŠK (sk. 2. tab.), vērojams Mo skaita pieaugums jau agrīnā vēža attīstības posmā – no 0,43 ± 0,20 (Mdn ± *IQR*) labdabīgiem veidojumiem līdz 0,54 ± 0,27 I stadijas NŠK. Atšķirībā no Tr, kuru skaita pieaugums korelē gan ar vēža stadiju, gan sliktāku dzīvildzi, izmaiņas Mo skaitā neliecina par izdzīvotības prognozi (p = 0,126). Izvērtējot šūnu savstarpējās korelācijas, redzams, ka no visiem hematoloģiskiem parametriem Mo skaits ir vienīgais, kurš statistiski ticami korelē ar gandrīz visām no analizētajām Ly subpopulācijām, izņemot $CD19^+$ šūnas (sk. 3. tab.). Tāpat vērojama vidēji cieša korelācija ar CRO, bet tādas nav ar EGĀ. Minētais norāda uz to, ka Mo skaita izmaiņas, visticamāk, saistītas ne tikai ar audzēja izraisīto nespecifiskā iekaisuma reakciju, bet arī ar vēža ietekmēto imūnās sistēmas atbildi.

Turpmāk minēti daži iespējamie skaidrojumi Mo skaita pieaugumam perifērajās asinīs, audzējam progresējot:

1. Pēc nokļūšanas cirkulācijā no kaulu smadzenēm, monocīti migrē uz audiem, kur tie kļūst par infiltrējošiem makrofāgiem (*Chanmee et al.*, 2014). NŠK gadījumā audzēja mikrovidē esošo makrofāgu skaits ir ievērojami lielāks nekā normālos nieru audos un liecina par sliktāku prognozi (*Santoni et al.*, 2013). Ļoti iespējams, ka labdabīgu veidojumu gadījumā makrofāgu infiltrācija nav tik izteikta un mononukleāro fagocītu sistēma tiek aktivēta līdz ar ļaundabīgo šūnu attīstības sākumu. Tādēļ Mo skaita pieaugams vērojams jau agrīnās NŠK stadijās.
2. Tā kā Mo skaita kāpums nav saistīts ar sliktāku dzīvildzi, tas, visticamāk, skaidrojams ar normālu organisma imūnās sistēmas reakciju uz audzēju bez būtiskas ietekmes uz prognozi. Par to daļēji liecina arī pozitīvā korelācija ar $CD3^+CD4^+$ un $CD3^+CD8^+$ šūnu skaitu (attiecīgi: r_s = 0,32, p < 0,001; r_s = 0,28; p < 0,001). Būtu interesanti noskaidrot, kurš no Th apakštipiem (Th1, Th2, Treg vai kāds cits) nosaka $CD3^+CD4^+$ šūnu skaita pieaugumu.

Lietojot plūsmas citometrijas metodi, B limfocītu diferencēšanai kā standarta marķieris tiek izmantota antiviela pret $CD19^+$. Jāatzīmē, ka šis limfocītu virsmas antigēns raksturīgs visām B šūnu attīstības stadijām, izņemot antivielas (AV) sintezējošiem plazmocītiem. Savā pētījumā konstatējām, ka $CD19^+$ šūnu skaits statistiski ticami atšķiras pacientiem ar labdabīgiem nieru veidojumiem un metastātisku NŠK,

turklāt ir vērojama šo šūnu vērtību mediānu samazināšanās tendence līdz ar vēža stadiju, tomēr nesasniedzot statistiskās ticamības līmeni (sk. 2. tab.). B šūnu skaitam ir vērojama samērā cieša pozitīva korelācija ar $CD3^+CD8^+$, t. i., citotoksiskiem T limfocītiem ($r_s = 0,67$; $p < 0,001$) un līdzīgi arī ar $CD3^+CD4^+$ – T līdzētājšūnām ($r_s = 0,57$; $p < 0,001$).

Pilnai B šūnu aktivācijai un to transformācijai plazmocītos, kuri sintezē imūnglobulīnus, ir nepieciešami vismaz divi signāli. Pirmo nodrošina uz B šūnas virsmas esošais specifiskā antigēna receptors, otru – kostimulējošais signāls, kuru B šūna saņem no T līdzētājšūnas (*T-helper;* Th) ar CD40 un tā liganda starpniecību. $CD19^+$ šūnu samazināšanās, audzējam progresējot, varētu būt skaidrojama ar vairākiem iemesliem:

1. T līdzētājšūnas diferencējas Th2 virzienā, kuras aktīvi piedalās humorālās imunitātes stimulācijā, veicinot B šūnu nobriešanu par AV (īpaši IgE un IgG1) sekretējošām šūnām (*Elasser-Beile*, 1999). Savukārt IgE, kā zināms, reaģējot ar īpašiem antivielu saistošiem *Fc* (*fragment crystallizable*) receptoriem uz bazofilo (Ba) un eozinofilo (Eo) leikocītu virsmas, ierosina to aktivāciju un skaita pieaugumu. Līdz ar to par T līdzētājšūnu diferenciāciju Th2 virzienā netieši varētu spriest arī pēc Eo un Ba šūnu skaita pieauguma.
2. Par paaugstinātu plazmas šūnu sintēzi, vienlaikus samazinoties $CD19^+$ šūnām, netieši varētu liecināt arī $CD38^+$ šūnu skaita pieaugums. Lai gan CD38 ir virsmas antigēns, kas tiek ekspresēts uz dažādu imūnkompetento šūnu virsmas, tomēr B limfocītiem tas ir raksturīgs tikai kaulu smadzeņu priekšteču šūnām un plazmocītiem, bet ne nobriedušām AV nesintezējošām B šūnām (*Malavasi et al.*, 2008). Šādu korelāciju savā darbā nenovērojām (sk. 3. tab.).
3. $CD19^+$ šūnu samazināšanās var liecināt arī par B limfocītu priekšteču sintēzes nomākumu. Tādā gadījumā, samazinoties $CD19^+$ šūnu skaitam, vajadzētu pazemināties arī $CD38^+$ šūnu daudzumam, jo CD38 ir virsmas marķieris, kuru ekspresē arī kopējā limfocitārās rindas cilmes šūna. Tā kā starp abiem rādītājiem pastāv pozitīva, vidēji cieša korelācija ($r_s = 0,37$; $p < 0,001$), tas varētu būt ticams iemesls. Vēl jo vairāk tāpēc, ka $CD38^+$ šūnu skaits diezgan cieši korelē ar gandrīz visām Ly subpopulācijām (sk. 3. tab.).
4. Audzējam progresējot, pieaug B šūnu infiltrācija tā audos, it īpaši vēlīnās stadijās. Par to var spriest pēc divu pētījumu rezultātiem ar atšķirīgu atradi. Pirmajā no tiem tika analizēts vairāku limfocītu subpopulāciju relatīvais daudzums audzēja audos, nieru vēnā un perifērajās asinīs galvenokārt pacientiem ar lokalizētiem audzējiem, secinot, ka perifērajās asinīs B šūnas ($CD19^+$) bija 9,7 %, bet NŠK audos tikai 0,9 % no visiem limfocītiem (*Kopecky et al.*, 2007). Savukārt otra pētījuma atrade pacientiem ar vēlīno stadiju NŠK, gluži pretēji, norādīja, ka audzēju infiltrējošo B limfocītu attiecība pret to skaitu perifērajās asinīs bija 2,4 (*Shabtai et al.*, 2002). Šī pretrunīgā atrade, visticamāk, skaidrojama ar cirkulējošo B šūnu pastiprinātu migrāciju audzējā, tam attīstoties un progresējot. Tas varētu būt viens no vienkāršākajiem skaidrojumiem cirkulējošo $CD19^+$ šūnu skaita samazinājumam, pieaugot audzēja stadijai.

Apskatot šūnu skaita vērtību mediānas labdabīgiem veidojumiem un NŠK dažādās stadijās, skaidri iezīmējas tendence Ly skaitam samazināties un Ne, Tr, Mo skaitam augt (sk. 2. tab.). Tādēļ, šķiet, ka minēto šūnu attiecības pret Ly skaitu varētu būt efektīvāks prognozes marķieris nekā katrs no šiem rādītājiem atsevišķi. Tomēr, veicot vienfaktora dzīvildzes analīzi pēc *Kaplan–Meier* metodes pacientiem ar III stadijas un metastātisku NŠK, vienīgā no attiecībām, kurai izdevās pierādīt statistiski ticamu ietekmi uz dzīvildzi, par robežvērtību pieņemot rādītāja mediānu, bija Tr/Ly, tomēr arī ar zemāku pierādījuma līmeni nekā Tr skaitam atsevišķi.

Meklējot skaidrojumu šai pretrunīgajai atradei, tika analizētas Ne, Ly, Mo un Tr savstarpējās korelācijas pēc Spīrmana (*Spearman*) metodes (sk. 3. tab.), konstatējot, ka Ly skaits pieaug līdz ar Ne un Mo skaitu (attiecīgi: $r_s = 0,21$, $p = 0,011$; $r_s = 0,37$; $p < 0,001$). Savukārt Tr skaitam netika konstatēta statistiski ticama korelācija ar Ly skaitu. Tātad, neskatoties uz Ly samazināšanās tendenci, pieaugot NŠK stadijai, starp cirkulējošo Ne, Mo un Ly skaitu vērojama pozitīva, nevis negatīva korelācija, tādēļ šo šūnu attiecības būtiski neuzlabo to prognozes vērtību. Savukārt Ly skaita izmaiņas diezgan ticami notiek tieši uz $CD19^+$ šūnu rēķina, kas ir no citiem parametriem neatkarīgs rādītājs.

$CD3^+CD8^+$ attiecībai pret $CD19^+$ šūnām, t. i., citotoksisko / supresoro / atmiņas T limfocītu pret AV nesekretējošām B šūnām, veicot *Kaplan-Meier* analīzi, tika pierādīta statistiski nozīmīga ietekme uz dzīvildzi pacientiem ar III stadijas un metastātisku NŠK (p = 0,023), par robežvērtību izvēloties 3,54, kas bija analizētās pacientu grupas rādītāju mediāna (sk. 2. att.). Katram atsevišķi no minētajā attiecībā iekļautajiem rādītājiem nebija statistiski ticamas ietekmes uz dzīvildzi pēc *Log Rank* testa. $CD3^+CD8^+$ šūnu skaita pieaugums, NŠK progresējot, visticamāk, notiek uz atmiņas šūnu rēķina, bet, vienlaicīgi samazinoties $CD19^+$ šūnu skaitam, attiecība ir informatīvāka nekā katrs rādītājs atsevišķi.

Secinājumi

1. Visbūtiskākā mainība atkarībā no nieru audzēju dabas (ļaundabīgs vai nē) un nieršūnu karcinomas stadijas tika novērota Tr un Mo absolūtajam skaitam, CRO un EGĀ, kā arī $CD19^+$ šūnām (B limfocītiem).
2. Mo/Ly attiecība ir vienīgais rādītājs, kurš statistiski ticami atšķir labdabīgus veidojumus no lokalizētas nieršūnu karcinomas.
3. Ne/Ly attiecībai netika novērota statistiski ticama atšķirība starp labdabīgiem nieru jaunveidojumiem un nieršūnu karcinomu, kā arī starp lokalizētu un metastātisku nieršūnu karcinomu.
4. Tr/Ly attiecība statistiski ticami atšķīrās starp lokalizētas un metastātiskas nieršūnu karcinomas grupām, bet ne starp labdabīgiem veidojumiem un lokalizētu nieršūnu karcinomu. Tr skaita pieaugums vispārliecinošāk liecināja par vēža diseminaciju.
5. Pētījuma laikā (no 25.11.2013. līdz 01.11.2015.) bija miruši 33,3 % III stadijas un 36,4 % metastātiskas nieršūnu karcinomas pacientu. Šajā pacientu grupā būtiskākā ietekme uz dzīvildzi tika novērota Tr absolūtajam skaitam, CRO un EGĀ, kā arī Tr/Ly attiecībai un $CD3^+CD8^+/CD19^+$ šūnu attiecībai.

Correlation between Inflammatory and Immunological Markers and Prognosis of Patients with Renal Cell Carcinoma

Abstract

Chronic inflammation and immune alterations that are connected to it are essential in the development of renal cell carcinoma (RCC). They are mostly observed in the tumour environment, but their reflection in peripheral blood makes them easier available for analyses and dynamic measurements. The aim of the study is to define those easily identifiable inflammatory and immune markers in peripheral blood that correlate with the stage of RCC and demonstrate statistically significant changes during the progression of the disease, in order to evaluate their potential significance in diagnostics and prognosis.

Data from 158 patients with morphologically proved renal tumours were collected at REUS clinic. The following laboratory data were collected for all patients before the treatment: C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), lactatdehydrogenase (LDH), absolute leucocyte (L), neutrophil leucocyte (Ne), monocyte (Mo), lymphocyte (Ly), platelet (PLT) counts, which were analysed with routine methods, and following lymphocyte subpopulations ($CD3^+$; $CD3^+CD4^+$; $CD3^+CD8^+$; $CD38^+$; $CD16^+CD56^+$; $CD19^+$; $CD95^+$; CD4/CD8 by using flow cytometry. Most significant changes in regards to the presence of RCC and its stage were observed for PLT and Mo count, CRP and ESR, as well as $CD19^+$ cells (B lymphocytes). Mo/Ly ratio was the only parameter that statistically significantly distinguished benign tumours from localised RCC. While PLT/Ly ratio was found to be significantly different between localised and metastatic RCC. For the patients in stage III and metastatic disease the most significant impact on cancer specific survival was observed for PLT absolute count, CRP and ESR, as well as PLT/Ly and $CD8^+/CD19^+$ ratios.

Keywords: renal cell carcinoma, inflammation, immunological markers, survival, prognosis.

Literatūra

1. *Allgemeine Psychologie und Arbeitspsychologie*. Heinrich Heine Universität Düsseldorf. 20.11.2015. Iegūts no: http://www.gpower.hhu.de/en.html.
2. Allin, K. H. and Nordestgaard, B. G. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011, 48(4), 155–170.
3. Brandau, S., Dumitru, C., and Lang, S. Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes. *Semin Immunopathol*. 2013, 35, 163–176.
4. Chanmee, T., Ontong, P., Konno, K., and Itano, N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers* (Basel). 2014, 6(3), 1670–1690.
5. Coico, R. and Sunshine, G. *Immunology: A Short Course*. 7th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2015.
6. Donskov, F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Semin Cancer Biol*. 2013, 23, 200–207.
7. Dumitru, C., Moses, K., Trellakis, S., Lang, S., and Brandau, S. Neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: Immunophenotyping, cell biology and clinical relevance in human oncology. *Cancer Immunol Immunother*. 2012, 61, 1155–1167.
8. Elsässer-Beile, U., Grussenmeyer, T., Gierschner, D., et al. Semiquantitative analysis of Th1 and Th2 cytokine expression in $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$ renal-cell-carcinoma-infiltrating lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother.* 1999, 48(4), 204–208.
9. Heng, D. Y. C., Xie, W., Regan, M. M., et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013, 14, 141–148.
10. Kopecky, O., Lukesova, S., Vroblova, V., et al. Phenotype analysis of tumour-infiltrating lymphocytes and lymphocytes in peripheral blood in patients with renal carcinoma. *Acta Medica Cordoba*. 2007, 50, 207–212.
11. Leibovich, B. C., Blute, M. L., Cheville, J. C., et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003, 97(7), 1663–1671.
12. Ljungberg, B., Bensalah, K., Canfield, S., et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015.
13. Malavasi, F., Deaglio. S., Funaro, A., Ferrero, E., Horenstein, A. L., Ortolan, E., Vaisitti, T., Aydin, S. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase / CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev*. 2008 Jul, 88(3), 841–886.
14. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., and Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008, 454(7203), 436–444.
15. Santoni, M., Massari, F., Amantini, C., et al. Emerging role of tumor-associated macrophages as therapeutic targets in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013, 62(12), 1757–1768.
16. Senovilla, L., Vacchelli, E., Galon, J., et al. Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer trial watch. *Oncoimmunology.* 2012, 1(November), 1323–1343.
17. Shabtai, M., Ye, H., Frischer, Z., Martin, J., Waltzer, W. C., Malinowski, K. Increased expression of activation markers in renal cell carcinoma infiltrating lymphocytes. *J Urol.* 2002, 168(5), 2216–2219.
18. Wu, Y., Fu, X., Zhu, X., et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011, 137, 887–896.

Mehāniskas trombektomijas lietojums pacientiem ar cerebrālu infarktu mugurējās cirkulācijas baseinā un lielo artēriju oklūziju

Arturs Balodis [1, 3, 4], *Maija Radziņa* [1, 2], *Evija Miglāne* [1, 5], *Igors Gičāns* [2], *Kārlis Kupčs* [1, 2, 3]

arturs.balodis7@gmail.com
[1] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Radioloģijas katedra, Latvija*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija*
[5] *Rīgas Stradiņa universitāte, Neiroloģijas un neiroķirurģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Akūta cerebrāla infarkta konservatīvas ārstēšanas rezultāti mugurējā cirkulācijā saistās ar augstu mirstību un smagu neiroloģisku deficītu izdzīvojušajiem. Mehāniskas trombektomijas efektivitāte šiem pacientiem joprojām nav pietiekami daudz pētīta.

Darba mērķis. Izvērtēt drošību un efektivitāti, ārstējot pacientus ar bazilārās un (vai) vertebrālās artērijas oklūziju, lietojot trombektomiju (TE) vai kombinējot TE ar intravenozo trombolīzi (IVT), un salīdzināt rezultātus ar kontroles grupu.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā no 2013. līdz 2015. gadam hospitalizētie pacienti ar akūtu vertebrālo un (vai) bazilāro artēriju oklūziju, kuri stacionārā nokļuvuši laika logā līdz 12 stundām no simptomu sākuma.

Pētījumā tika analizēti šādi dati: funkcionālais iznākums, izmantojot modificēto Rankina skalu (mRS); neiroloģiskais iznākums, lietojot Nacionālā veselības institūta insulta skalu (*National Institute of Health stroke scale*, NIHSS); laiks līdz aktīvai terapijai; trombektomijas ilgums; veiksmīga rekanalizācija, lietojot TICI (*Thrombolysis in cerebral infarction*) skalu.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauts 61 pacients. Dalībnieku skaitā bija 20 (33 %) pacienti, kuri tika ārstēti, izmantojot tikai TE, 21 (34 %) pacients, kas ārstēts ar kombinēto terapiju, t. i., TE un IVT, un 20 (33 %) pacienti tika iekļauti kontrolgrupā. Deviņdesmit dienas pēc izrakstīšanas no stacionāra mRS 0–2 kombinētās terapijas grupā bija 45 %, TE grupā – 30 % un kontroles grupā – 5 % pacientu, savukārt mRS 3–5 bija 32 % pacientu kombinētās terapijas grupā, 35 % – TE grupā un 25 % kontroles grupā. Mirstība bija 70 % kontroles grupā, 35 % TE grupā un 23 % pacientu kombinētās terapijas grupā. Mediānais NIHSS izrakstīšanas brīdī kombinētās terapijas grupā bija četri (1–7), TE grupā – pieci (1–10) un kontroles grupā – 12 (5–22), atšķirība starp aktīvi ārstētajām terapijas grupām un kontroles grupu bija statistiski ticama ($p < 0{,}001$). Kombinētās terapijas grupā mediānais laiks (un minūtes līdz reperfūzijai) attiecīgi bija – 285 (73), TE grupā – 330 (145) minūtes, savukārt kontroles grupā laiks līdz datortomogrāfijai bija 580 (350) minūtes ($p < 0{,}0001$). Rekanalizācija aktīvās terapijas grupā tika sasniegta 83 % gadījumu.

Secinājumi. Kombinētās terapijas un trombektomijas grupā augstā rekanalizācijas prevalence deva iespēju sasniegt labāku neiroloģisko un funkcionālo iznākumu, salīdzinot ar kontroles grupu.

Atslēgvārdi: mehāniska trombektomija, bazilārās artērijas oklūzija, cerebrāls infarkts.

Ievads

Akūts cerebrāls infarkts joprojām ir viens no nozīmīgākajiem invaliditātes un nāves cēloņiem pasaulē (*Riedel*, 2010). Mirstības absolūtajiem rādītājiem ir tendence samazināties, tomēr pacientu, kuri saslimst ar insultu, nomirst vai gūst nozīmīgas invaliditātes pazīmes, skaits turpina pieaugt valstīs ar zemiem vai vidējiem iedzīvotāju ienākumiem. Latvija ir starp valstīm ar augstu cerebrālā infarkta biežumu, mums ir vairāk nekā 336,3 cerebrālā infarkta gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju (*Feigin*, 2010).

Cerebrāla infarkta (CI) mugurējās cirkulācijas baseinā bazilārās artērijas oklūzijas dēļ prognoze ir slikta. Mirstība sasniedz pat 90 % gadījumu, savukārt izdzīvojušajiem pacientiem tiek konstatēta smaga, paliekoša invaliditāte (līdz pat 65 % gadījumu). Pacienta tuviniekiem tiek radīts liels finansiāls slogs un smags psiholoģisks pārdzīvojums (*Schonewille*, 2005).

Intravenoza trombolīze (IVT) ilgi bija vienīgā apstiprinātā terapijas metode pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu un maģistrālo artēriju oklūziju, un tā deva labākus rezultātus salīdzinājumā ar konservatīvo terapiju (*Emberson*, 2014). Dažādos pētījumos konstatēts, ka pacientiem ar maģistrālo asinsvadu oklūziju priekšējā un mugurējā cirkulācijā mirstība 90 dienas pēc IVT ārstēšanas saglabājas augsta (*Berkhemer*, 2015). 2015. gadā izdotās Eiropas Insulta biedrības vadlīnijas rekomendē lietot mehānisku trombektomiju (TE) kā papildu terapijas metodi IVT pacientiem ar bazilārās artērijas oklūziju. IVT nedrīkst aizkavēt endovaskulāras ārstēšanas uzsākšanu pacientiem ar maģistrālo asinsvadu oklūziju, un lēmumu par endovaskulāru ārstēšanu jāpieņem multidisciplināri, t. i., neirologam, invazīvajam radiologam u. c. (*AHA*, 2015).

Lai sāktu endovaskulāru ārstēšanu, nepieciešams gūt apstiprinājumu par maģistrālo asinsvadu slēgumu, veicot radioloģiskos izmeklējumus, un izvērtēt asinsvadu gaitu. Pacientiem ar plašu išēmiju tiek rekomendēts neizvēlēties endovaskulāro ārstēšanu (*Menon*, 2015).

Latvijā TE kā terapijas metode pacientiem ar CI sākta lietot 2009. gadā Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā. Līdzšinējie rezultāti parāda, ka statistiski ticami labāku neiroloģisko un funkcionālo iznākumu pēc 90 dienām var sasniegt TE grupā, salīdzinot ar IVT terapiju priekšējā cirkulācijas baseinā ar maģistrālo artēriju slēgumu, nepalielinot simptomātisku hemorāģiju skaitu kombinētas terapijas grupā (Balodis, 2015).

Darba mērķis

Izvērtēt endovaskulārās terapijas drošību un efektivitāti, ārstējot pacientus ar bazilārās un vertebrālās artērijas mugurējās cirkulācijas oklūziju, lietojot tikai TE vai kombinējot IVT ar TE, un salīdzināt rezultātus ar kontroles grupu.

Materiāls un metodes

Pētījums klasificējams kā retrospektīvs kohortu pētījums. Tajā tika iekļauti visi pacienti, kas Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā no 2013. līdz 2015. gadam tika hospitalizēti ar radioloģiski apstiprinātu akūtu vertebrālo un (vai) bazilāro artēriju oklūziju. Aktīvas ārstēšanas grupās tika iekļauti pacienti, kuri nokļuva stacionārā līdz 12 stundām no simptomu sākuma, bet kontrolgrupā – pacienti bez laika ierobežojuma. Pētījumā kopumā iekļāva 61 pacientu: 20 pacienti tika ārstēti, izmantojot TE, savukārt 21 pacients saņēma kombinēto terapiju – IVT ar sekojošu TE, un 20 pacienti veidoja kontrolgrupu, jo viņi saņēma tikai konservatīvu standarta medikamentozo terapiju bez IVT lietošanas. Kontroles grupas pacientiem aktīva reperfūzijas terapija netika lietota dažādu kontrindikāciju dēļ, piemēram, dažiem jau bija redzamas išēmijas natīvā datortomogrāfijā, daži pacienti neiekļāvās terapijai piemērotā laikā vai bija citas aktīvās terapijas kontrindikācijas.

Visas TE tika veiktas, izmantojot aspirācijas metodi vai kombinējot to ar stenta asistētām trombektomijām (*stent-retrievers*).

Pētījuma gaitā tika analizēti epidemioloģiskie un demogrāfiskie dati. Funkcionālais stāvoklis tika vērtēts, gan pacientam iestājoties stacionārā, gan izrakstoties no tā, un pēc 90 dienām, izmantojot modificēto Rankina skalu (mRS). Atbilstīgi šai skalai kā labs funkcionālais iznākums ir definēts mRS rādītājs 0–2, bet kā slikts funkcionāls iznākums – mRS 3–5, pacients miris – mRS 6. Neiroloģiskais stāvoklis tika analizēts, pacientam iestājoties un izrakstoties no stacionāra, novērtējumam tika izmantota Nacionālā veselības institūta insulta skalas (NIHSS) validētā latviskā versija.

Pacienti tika vērtēti pēc noteikta protokola, atbilstīgi pacienta neiroloģiskajiem simptomiem piešķirot punktus no 0 līdz 42. Jo lielāks punktu skaits, jo smagāks neiroloģiskais deficīts. Mirstības rādītāji tika vērtēti 90 dienas pēc saņemtās terapijas.

Analizējām arī laiku (minūtēs) no simptomu sākuma līdz aktīvas terapijas uzsākšanai aktīvās terapijas grupās (TE un IVT), bet kontroles grupā – no simptomu parādīšanās brīža līdz datortomogrāfijas izmeklējumam slimnīcā. Datu analīzē iekļāvām trombektomijas procedūras laiku (minūtēs) kombinētās terapijas un TE grupās, kā arī vērtējām komplikācijas, kas saistītas ar procedūru.

Visiem pacientiem tika veikta multimodāla datortomogrāfija (DT), kas sastāvēja no natīvas DT, DT angiogrāfijas un DT perfūzijas izmeklējumiem. Digitālā subtrakcijas angiogrāfija (DSA) tika veikta pacientiem, kuri saņēma aktīvu reperfūzijas terapiju (TE vai TE plus IVT). Veiksmīgu rekanalizāciju vērtējām, izmantojot TICI (trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā) skalu. Reperfūzija tika uzskatīta par veiksmīgu, ja rekanalizācijas vērtējums sasniedza TICI rādītājus 2b un 3, kas atbilst 50–100 % no apasiņošanas baseina.

Neiroloģiskais iznākums un mirstība tika salīdzināta kontrolgrupā un aktīvās terapijas grupās.

Iegūtie dati tika analizēti ar *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmu. Vidējie dati tika atspoguļoti, izmantojot mediānu un starpkvartiļu izkliedi. Vidējo datu salīdzināšanai tika lietots neatkarīgo izlašu T tests, ja dati atbilda normālsadalījumam, un Manna–Vitnija tests, ja dati neatbilda normālsadalījumam. Fišera tests un hī kvadrāta (χ^2) tests tika izmantots pacientu kvalitatīvo pazīmju salīdzināšanai. Dati tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja ticamības intervāls jeb p vērtība bija mazāka par 0,05. Pētījuma veikšanai bija saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauts 61 pacients: 20 (33 %) pacienti tika ārstēti, izmantojot vien TE, 21 (34 %) pacients bija saņēmis kombinētu terapiju – IVT ar sekojošu TE, un 20 (33 %) pacienti veidoja kontrolgrupu. Endovaskulārās terapijas grupā TE metodes bija šādas: tikai aspirācija tika lietota 21 (51 %) pacientam, bet TE ar stentu un distālu aspirāciju tika veikta 20 (49 %) pacientiem. Pētījumā tika iekļauti 32 (51 %) vīrieši un 29 (49 %) sievietes. Mediānais pacientu vecums bija 72 (± 13) gadi, bet vecuma diapazons 29–86 gadi.

Iestājoties stacionārā, mRS 3–5 pakāpei atbilda visi pacienti. Lielākā daļa pacientu atbilda mRS 5 pakāpei – viņi bija guļoši, un viņiem bija būtisks neiroloģisks deficīts. Statistiski ticamas atšķirības starp grupām nebija (p = 0,650). Detalizēts pacientu sadalījums atainots 1. tabulā.

Lai vērtētu terapijas efektivitāti, pacientam izrakstoties no stacionāra, tika izmantota mRS. Aktīvās terapijas grupās labs funkcionālais rezultāts (mRS 0–2) bija 25 % gadījumu, slikts rezultāts (mRS 3–5) tika novērots nedaudz vairāk kā pusei pacientu, t. i., 55 %, bet mirstība sasniedza 20 %. Attiecīgi kontroles grupā biežāk – 35 % pacientu – tika novērots slikts rezultāts (mRS 3–5), bet mirstība sasniedza pat 65 %, un pretēji rādītājiem, kādi tika konstatēti, pacientam iestājoties stacionārā, šeit atšķirība starp grupām jau bija statistiski ticama (p = 0,017).

Analizējot mRS 90 dienas pēc izrakstīšanās no stacionāra, labs funkcionālais rezultāts (mRS 0–2) kombinētās terapijas grupā bija 45 % pacientu, TE grupā – 30 %, bet kontroles grupā – tikai 5 % gadījumu. Slikts insulta iznākums (mRS 3–5) tika novērots apmēram trešdaļai pacientu aktīvās terapijas grupās, un 32 % tas bija kombinētās terapijas grupā. Līdzīgs rezultāts bija arī TE grupā – 35 %, bet kontroles

grupā – 25 % gadījumu. Mirstība (mRS 6) būtiski augstāka izrādījās kontroles grupā, proti, 70 % gadījumu, TE grupā tā bija 35 %, bet kombinētas terapijas grupā – 23 %. Par vienu pacientu dati pēc 90 dienām nebija iegūstami.

Atšķirība starp grupām bija statistiski ticama (p = 0,013). Rezultāti atainoti 1. attēlā.

NIHSS mediānais rādītājs tika salīdzināts pētāmajās grupās pirms un pēc terapijas. Pirms terapijas mediānais NIHSS bija līdzīgs visās grupās. Kombinētas terapijas grupā tas bija 15 (5–25) punktu, TE grupā – 17 (8–26), bet kontroles grupā 18 (8–28) punktu. Atšķirības starp grupām nebija statistiski ticamas (p = 0,447).

Mediānais NIHSS pacienta izrakstīšanas brīdī būtiski atšķīrās starp grupām, analogi bija ar mRS rādītājiem. Kombinētas terapijas grupā, piemēram, tas bija tikai četri (1–7) punkti, līdzīgi arī TE grupā – pieci (1–10), taču kontroles grupā sasniedza pat 12 (5–22) punktu, un atšķirība starp aktīvi ārstēto terapijas grupām un kontroles grupu bija statistiski ticama, p < 0,001 (sk. 2. tab.).

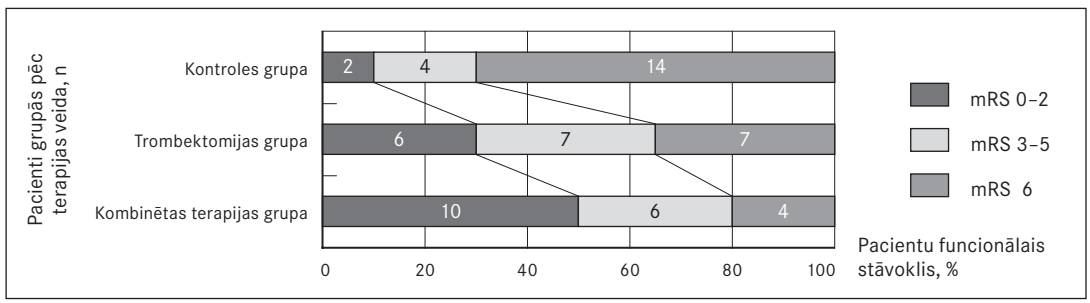
Aktīvās terapijas grupās tika salīdzināts mediānais laiks līdz rekanalizācijai. Kombinētās terapijas grupā mediānais laiks bija 285 (laiks līdz refūzijai 73) minūtes, TE grupā tas bija nedaudz lielāks – 330 (145) minūtes, savukārt kontroles grupā tika vērtēts mediānais laiks līdz datortomogrāfijai, un tas bija 580 (350) minūtes. Atšķirība starp grupām bija statistiski ticama (p < 0,0001). Deviņiem pacientiem nebija zināms laiks no simptomu parādīšanās līdz terapijas sākšanai.

Būtiski atšķīrās arī trombektomijas procedūras laiks kombinētās terapijas un TE grupā. Mediānais procedūras laiks kombinētās terapijas grupā bija tikai 34 (22) minūtes, bet TE grupā tas sasniedza 53 (49) minūtes, un atšķirības starp grupām bija statistiski ticamas (p = 0,04).

1. tabula. Pacientu iedalījums grupās atbilstīgi mRS, iestājoties stacionārā
Patient distribution by mRS at admittance to hospital

Pacientu grupa	mRS 3	mRS 4	mRS 5
Kombinētas terapijas grupa, n	1	3	17
Trombektomijas grupa, n	0	1	19
Kontroles grupa, n	0	0	20

1. attēls. Pacientu iedalījums atbilstīgi mRS rādītājiem 90 dienas pēc terapijas
The distribution of mRS 90 days after the treatment in research groups



2. tabula. Mediānais NIHSS pētījuma grupās, pacientam iestājoties un izrakstoties no stacionāra
Median NIHSS before treatment and during discharge within research groups

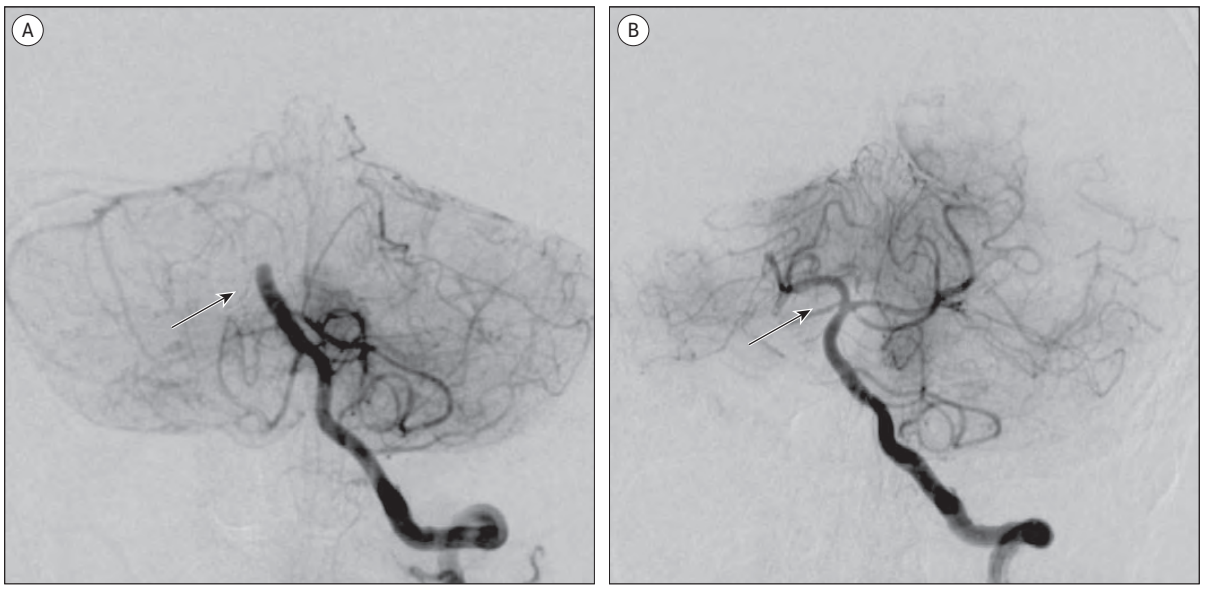
NIHSS vidējais rādītājs	Kombinētas terapijas grupa	Trombektomijas grupa	Kontroles grupa	Statistiskā ticamība, p
Iestājoties stacionārā, punkti	15 (5–25)	17 (8–26)	18 (8–28)	0,447
Izrakstoties no stacionāra, punkti	4 (1–7)	5 (1–10)	12 (5–25)	< 0,001

Rekanalizācijas efektivitāte tika novērtēta, lietojot TICI skalu. Rekanalizācija kopumā aktīvās terapijas grupā tika sasniegta būtiskam vairākumam ārstēto pacientu, 83 % gadījumu, kas ir diezgan augsts rādītājs. Tomēr bija arī pacienti, kuriem rekanalizāciju nebija izdevies sasniegt. Kombinētās terapijas grupā bija četri šādi pacienti, bet TE grupā – trīs pacienti. Vairākiem no šiem pacientiem tika novērotas procedūras komplikācijas: asinsvada disekcija (diviem), asinsvada perforācija (vienam) un distāla trombembolija *a. cerebri posterior* (diviem). Nesekmīga rekanalizācija anatomisku īpatnību dēļ bija diviem pacientiem, savukārt veiksmīgas rekanalizācijas piemērs redzams 2. attēlā.

Simptomātiska hemorāģija kā procedūras komplikācija kombinētās terapijas grupā attīstījās diviem pacientiem un TE grupā – arī diviem pacientiem. Artērijas oklūzijas lokalizācija bija šāda: pacientu lielākajai daļai okludētas bija bazilārās artērijas, vertebrālā artērija savukārt bija okludēta diviem pacientiem kombinētās terapijas grupā un četriem pacientiem kontroles grupā. Atšķirība starp grupām nebija statistiski ticama (p = 0,105), sk. 3. tab.

2. attēls. Digitālā subtrakcijas angiogrāfija (DSA): A – pirms trombektomijas ar pilnu bazilārās artērijas oklūziju (TICI – 0); B – pēc veiksmīgas rekanalizācijas (TICI – 3) koronārajā plaknē

Digital subtraction angiography: A – pre-thrombectomy with full basilar artery occlusion (TICI – 0); B – post thrombectomy with full recanalisation (TICI – 3) coronal plane



3. tabula. Artērijas oklūzijas lokalizācija pacientiem (n, %) dažādās pētījuma grupās

Occlusion location in each of the study groups patients (n, %)

Oklūzijas vieta	Kombinētas terapijas grupa	Trombektomijas grupa	Kontroles grupa	Statistiskā ticamība, p
A. bazilaris	19 (90)	20 (100)	16 (80)	0,105
A. vertebralis	2 (10)	0	4 (20)	

Diskusija

Mūsu pētījums parāda, ka endovaskulāra terapija mugurējās cirkulācijas lielo artēriju oklūzijas gadījumā ir droša un efektīva un šī metode noteikti ir pārāka par konservatīvo terapiju.

Labākais funkcionālais iznākums – atbilstīgi mRS skalas rādītājiem – tika novērots kombinētās terapijas grupā. Šos rezultātus var izskaidrot ar laika faktoru, kas šiem pacientiem bija mazāks nekā trombektomijas grupas dalībniekiem, proti, līdz 4,5 stundām, atbilstoši indikācijām IVT terapijas laika logā, t. i., pēc 4,5 stundām. Pacientiem kombinētas terapijas grupā rekanalizācija tika sasniegta

50 minūtes ātrāk. Labi zināms ir fakts, ka akūta išēmiska insulta ārstēšanā svarīga ir katra minūte, jo neironu bojāejas ātrums sasniedz 1,9 miljonus minūtē (*Saver*, 2006). Konservatīvā terapija ne vienmēr dod vēlamo rezultātu, un šo pacientu mirstība ir augsta, tādēļ mehāniska trombektomija lielo asinsvadu oklūzijas mugurējā cirkulācijā tiek veikta arī pēc 24 stundām no simptomu sākuma (*Mourand*, 2014).

Vērtējot mehāniskas trombektomijas procedūras ilgumu, tika konstatēts, ka mūsu pētījumā statistiski ticami ātrāk procedūra tika veikta kombinētās terapijas grupā. Jau citi autori ir formulējuši iemeslus, kādēļ jālieto kombinētā terapija:

- pirmkārt, tiek izmantota iespēja ātrāk uzsākt aktīvu terapiju;
- otrkārt, pastāv uzskats, ka trombolīze palīdz uzlabot rekanalizāciju un samazina trombektomijas laiku, kā arī uzlabo reperfūziju sīkajos arteriālajos zaros.

Trombolīze ļauj izšķīdināt sīkus trombus, ja procedūras laikā notiek tromba fragmentācija un distāla trombembolija (*Leker*, 2015).

Mūsu pētījumā tika konstatēts, ka tieši kombinētās terapijas grupā trombektomijas procedūras laiks izrādījās īsāks. To var izskaidrot ar lietoto trombolīzi pirms endovaskulārās ārstēšanas, bet rekanalizācijas efektivitāte tomēr netika uzlabota, salīdzinot ar TE grupu. Tas savukārt ir apliecinājums trombektomijas efektivitātei neatkarīgi no trombolīzes. Publicētajā pētījumā par pacientiem ar priekšējās cirkulācijas maģistrālo asinsvadu slēgumu (*Broeg-Morvay*, 2009) netika pierādīti lielāki ieguvumi kombinētās terapijas grupā, tomēr līdzīgi pētījumi par mugurējo cirkulāciju nemaz nav pieejami. Minētā pētījuma rezultātu attiecināšana uz mugurējo cirkulāciju nav korekta laika intervāla atšķirību, kā arī priekšējās un mugurējās cirkulācijas arteriālo teritoriju autoregulācijas atšķirību dēļ, kas arī pieļauj tik lielu terapijas laika logu mugurējā cirkulācijā.

Priekšējās cirkulācijas cerebrālu infarktu gadījumos dažādos pētījumos minēti 6–8 stundu terapijas laika logi (*Goyal*, 2016; *Badhiwala*, 2015), bet mugurējā cirkulācijas baseinā tie var sniegties pat līdz 24 stundām (*Mourand*, 2014; *Jovin*, 2015).

Svarīgi, ka mūsu pētījumā aktīvās terapijas grupā ar trombolīzi netika novērots lielāks simptomātisku hemorāģiju skaits, salīdzinot ar TE grupu. Ir arī argumenti pret intravenozu trombolīzi pirms endovaskulāras terapijas maģistrālo asinsvadu oklūzijas gadījumā. Svarīgākie iebildumi ir šādi: trombolīzes nepietiekamā efektivitāte, lai panāktu rekanalizāciju proksimālo asinsvadu slēguma gadījumā, kā arī trombolīze var palielināt intrakraniālu hemorāģiju risku. IVT lietošana ir ierobežota daudzās situācijās, piemēram, pēc lielas operācijas, hemorāģijas gadījumā, pārciesta insulta dēļ pēdējo triju mēnešu laikā u. tml. Mazsvarīga nav arī trombolīzes ietekme uz veselības aprūpes izmaksām, turklāt jāatceras, ka dažiem pacientiem trombolīze nedrīkst aizkavēt TE uzsākšanu (*Leker*, 2015).

Pētījumu veicot, bija arī daži trūkumi, piemēram, nehomogēnas grupas, jo pacientiem kombinētās terapijas grupā obligāti bija jānonāk stacionārā ātrāk, proti, līdz 4,5 stundu ilgā laikā, tikmēr TE grupā daudzi pacienti nonāca līdz slimnīcai vēlāk – pēc 4,5 stundām. Jāmin arī mazais pacientu skaits (41) aktīvās terapijas grupā, jo cerebrāla infarkta biežums mugurējā cirkulācijā ir zems – tikai aptuveni 15–20 % no visiem išēmiskā insulta gadījumiem, tāpēc arī citos, līdzīgos pētījumos pacientu skaits ir diezgan neliels, piemēram, 24 (*Carneiro*, 2015) vai 31 (*Mourad*, 2014). Diemžēl pētījumā nebija iespējas iekļaut pacientu grupu, kuras dalībnieki saņēmuši tikai intravenozu trombolīzi, tomēr visi Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacienti ar lielo artēriju oklūzijām tiek ārstēti saskaņā ar aktuālajām cerebrāla infarkta vadlīnijām, tādēļ visi saņem endovaskulāru terapiju ar intravenozu trombolīzi vai bez tās.

Secinājumi

1. Endovaskulāra terapija mugurējās cirkulācijas lielo artēriju oklūziju gadījumā ir droša un efektīva.
2. Kombinētās terapijas un trombektomijas grupās augstā rekanalizācijas sastopamība deva iespēju sasniegt labāku neiroloģisko un funkcionālo iznākumu, salīdzinot ar kontroles grupu.
3. Kombinētas terapijas grupā, salīdzinot ar trombektomijas grupu, bija mazāka mirstība, relatīvi labāks funkcionālais iznākums un statistiski ticami īsāks trombektomijas procedūras laiks.
4. Komplikāciju biežums aktīvās terapijas grupās bija līdzīgs.

Mechanical Thrombectomy Use in Patients with Acute Large Artery Ischemic Stroke in Posterior Circulation Area

Abstract

Conservative treatment of acute ischemic stroke in posterior circulation area is associated with high mortality and severe neurological deficit for survivors. Mechanical thrombectomy efficacy in these patients is still not enough studied.

The aim of the study is to analyse the safety and efficacy in patients with basilar and / or vertebral artery occlusion treated by thrombectomy or combined by thrombectomy (TE) and intravenous thrombolysis (IVT), and compare results with a control group.

The study was performed prospectively including patients with an acute vertebral and / or basilar artery occlusion, who were hospitalised at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital from 2013 to 2015. Patients were hospitalised during the first 12 hours from the symptom onset. Following data were analysed: patient's functional outcome using mRS, neurological outcome using NIHSS, the time until the active therapy, the time of thrombectomy and the successful recanalization rate using TICI score.

A total of 61 patients were included in the study, 20 (33 %) patients were treated using TE, 21 (34 %) patients – using combined therapy (IVT and TE) and 20 (33 %) patients were in the control group. 90 days after discharge from hospital 45 % combined therapy group patients mRS score was 0–2 points, in TE group – 30 % and in control group – 5 % patients. 32 % patients in combined therapy group, 35 % in TE group, 25 % patients in the control group were assessed at mRS score 3–5 points. Mortality in the control group reached 70 %, in TE group – 35 % and in combined therapy group – 23 %. The NIHSS median of the combined therapy group on discharge was 4 (1–7), in TE group – 5 (1–10), in combined therapy group – 12 (5–22), $p < 0.0001$. The median time in combined therapy group until the reperfusion was 285 (73) minutes, in TE group – 330 (145) minutes, the time until the CT in the control group was 580 (350) minutes, $p < 0.0001$. The successful recanalization rate in active therapy group reached 83 % of cases. Symptomatic haemorrhage complications rate were equal in both active therapy groups.

High recanalisation rate in the combined therapy and thrombectomy groups gave the opportunity to achieve better neurological and functional outcome in patients compared to the control group.

Keywords: basilar artery occlusion, mechanical thrombectomy, stroke.

Literatūra

1. AHA/ASA updated recommendations, 2015, 18 December. *ESO/ESMINT/ESNR recommendations and evidence reviews*. Iegūts no: https://www.nice.org.uk/guidance/IPG548/documents/consultation-comments-and-responses [sk. 10.10.2016.].
2. Badhiwala, J. H., Nassiri, F., Alhazzani, W., Selim, M. H. et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015, 314(17), 1832–1843.
3. Balodis, A., Radziņa, M., Miglāne, E., Valante, R. et al. Acute ischemic stroke endovascular treatment of patients with large vessel occlusions. *Preceeding of the Latvian Academy of Sciences*. Section B, vol. 69. 2015, 5(698), 20–30.
4. Berkhemer, O. A., Fransen, P. S., Beumer, D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015, 372, 11–20.
5. Broeg-Morvay, A., Mordasini, P., Bernasconi, C. et al. Direct mechanical intervention versus combined intravenous and mechanical intervention in large artery anterior circulation stroke: a matched-pairs analysis. *Stroke*. 2016, 47, 1037–1044.
6. Carneiro, A. A., Rodrigues, J. T., Pereira, J. P., Alves, J. V. et al. Mechanical thrombectomy in patients with acute basilar occlusion using stent retrievers. *Interv Neuroradiol*. 2015, 21(6), 710–714.
7. Emberson, J., Lees, K. R., Lyden, P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014, 384, 1929–1935.

8. Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of disease study 2010. *Lancet*. 2014, Jan 18, 383(9913), 245–254.
9. Goyal, M., Jadhav, A. P., Bonafe, A., Diener, H., Mendes Pereira, V. et al. Analysis of workflow and time to treatment and the effects on outcome in endovascular treatment of acute ischemic stroke: Results from the SWIFT PRIME randomized controlled trial. SWIFT PRIME investigators. *Radiology*. 2016, Jun, 279(3), 888–897.
10. Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., Miquel, M. A., de, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2015, 372, 2296–2306.
11. Leker, R. R., Pikis, S., Gomori, J. M. et al. Is Bridging Necessary? A Pilot Study of Bridging versus Primary Stentriever-Based Endovascular Reperfusion in Large Anterior Circulation Strokes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015, 24(6), 1163–1167.
12. Menon, B. K., d'Esterre, C. D., Qazi, E. M. et al. Multiphase CT angiography. A new tool for the imaging triage of patients with acute ishemic stroke. *The New England Journal of Medicine Radiology*. 2015, 275(2), 510–520.
13. Mourand, I., Machi, P., Milhaud, D., Picot, M. C. et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire device in acute basilar artery occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2014, 6(3), 200–204.
14. Riedel, C. H., Jensen, U., Rohr, A., Tietke, M., Alfke, K., Ulmer, S., Jansen, O. Assessment of thrombus in acute middle cerebral artery occlusion using thin-slice nonenhanced Computed Tomography reconstructions. *Stroke*. 2010, 41(8), 1659–1664.
15. Saver, J. L. Time is brain-quantified. *Stroke*. 2006, 37(1), 263–266.
16. Schonewille, W. J., Algra, A., Serena, J., Molina, C. A., Kappelle, L. J. Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005, 76(9), 1238–1241.

Rīgas Stradiņa universitātes profesionālajā studiju programmā "Mākslas terapija" studējošo aizstāvēto maģistra darbu analīze (2009–2016)

Inga Dēliņa [1], *Kristīne Mārtinsone* [2], *Evija Vilka* [3], *Jana Duhovska* [3]

005356@rsu.edu.lv

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas fakultāte, Latvija*

[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un sociālās labklājības fakultāte, Veselības psiholoģijas un pedagoģijas katedra, Latvija*

[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas fakultāte, Latvija*

Kopsavilkums

Latvijā mākslas terapeits ir veselības aprūpes profesija funkcionālo speciālistu grupā, kurā pētījumu bāze sākta attīstīt nesen. Rīgas Stradiņa universitāte (RSU) ir vienīgā augstskola Latvijā, kur kopš 2006. gada var iegūt profesionālā maģistra grādu mākslas terapijā kādā no četrām mākslas terapijas specializācijām: vizuāli plastiskajā mākslā, dejā un kustībā, drāmā vai mūzikā. Mākslas terapeits palīdz klientiem vai pacientiem (k/p) pārvarēt daudzveidīgas veselības un sociālās problēmas, veicot viņu grūtību un resursu izpēti, realizējot uz zinātni balstītu mākslas terapijas procesu. Lai sekmētu profesijas attīstību, nozares profesionāļiem ir jāveicina pētījumu attīstība. Lai noskaidrotu, kāda pašreiz ir mākslas terapijas pētījumu bāze un kādas jomas vēl Latvijā nav pētītas, tika apkopoti un analizēti RSU Mākslas terapijas studiju programmā no 2009. līdz 2016. gadam aizstāvētie maģistra darbi.

No 2009. līdz 2016. gadam RSU ir absolvējuši 112 mākslas terapeiti. Pētījumā tika izmantoti dati par visiem RSU Mākslas terapijas studiju programmas absolventu darbiem. Datu analīze tika veikta, izmantojot aprakstošās statistikas metodes.

Visvairāk maģistra darbu tika izstrādāts 2010. un 2013. gadā, turklāt tie pārsvarā bija vizuāli plastiskās mākslas, kā arī deju un kustības terapijas specializācijas studentu pētījumi. Kopumā maģistrantu darbos tika aptvertas tēmas gan par fizisko, gan par sociālo veselību, taču visvairāk tika pētīta emocionālā un garīgā veselība. Četras biežāk izvēlētās pētījumu tēmas bija šādas: izvērtēšanas instrumenta konstruēšana un adaptācija, depresijas un trauksmes simptomu mazināšana, subjektīvās labklājības izjūtas un psiholoģiskās labklājības izmaiņas. Galvenokārt pētījumos tika iekļauti abu dzimumu dalībnieki, tomēr sieviešu īpatsvars bija lielāks. Viena maģistra darba izlasē bija iekļauti tikai vīrieši. Visbiežāk pētījumos iesaistītās personas bija pieaugušie darbspējas vecumā (18–61), nedaudz mazāk – bērni (0–13) un jaunieši (13–18).

Mūzikas terapija ir vienīgā specializācija, kurā tika veikts pētījums par jaundzimušajiem. Visbiežāk maģistra darbos kā pētāmā grupa tika izraudzīti šizofrēnijas un depresijas slimnieki, nedaudz retāk – alkoholisko dzērienu un psihoaktīvo vielu lietotāji un k/p, kuri jūt hroniskas sāpes, kā arī k/p ar uzvedības traucējumiem vai onkoloģisku saslimšanu.

Puse no pētījumiem tika veikti veselības aprūpes vidē, biežuma ziņā tiem seko izglītības vide un sociālās aprūpes vide.

Gandrīz visos pētījumos tika apstiprināta izvirzītā hipotēze par mākslu terapijas ietekmi un būtisko nozīmi veselības uzlabošanā. Kā vienu no izstrādāto pētījumu ieguvumiem maģistra darbu autori min jaunu izvērtēšanas instrumentu, metožu un tehniku lietojumu profesionālajā darbībā.

Atslēgvārdi: darba vide, maģistra darbi, mākslas terapija, pētījumu dalībnieki, pētījumu tēmas.

Ievads

Latvijā mākslas terapijas pirmsākumi rodami 20. gadsimta nogalē, kad vairāku valstu pārstāvji (Krievijas, Šveices, ASV, Lielbritānijas u. c.) vadīja daudzveidīgus izglītības seminārus par mākslu terapijas metodēm un tehnikām dažādu profesiju pārstāvjiem. Nedaudz vēlāk – 2004. gadā – 2. starptautiskajā mākslu terapijas konferencē radās ideja par patstāvīgas profesijas izveidi. Uzsākot darbu pie profesijas izveides Latvijā, tika nodibināts ciešs kontakts ar Lielbritānijas kolēģiem, un profesionālā darbība tika balstīta uz Lielbritānijas modeli (agrāk ietekme galvenokārt nāca no Krievijā attīstītās pieejas). 2005. gada decembrī tika apstiprināts Mākslas terapijas speciālista profesijas standarts. Uz tā pamata tika izstrādāta un licencēta RSU profesionālās maģistrantūras studiju programma veselības aprūpē "Mākslas terapija" (Mārtinsone, 2009).

Mākslas terapija Latvijā ir veselības aprūpes profesija funkcionālo speciālistu grupā, un tā ir pakļauta normatīvo aktu regulācijai. Profesijas standartā teikts, ka mākslas terapeits ir ārstniecības persona, kas ieguvusi otrā līmeņa profesionālo augstāko izglītību veselības aprūpē un profesionālo kvalifikāciju ar specializāciju vienā no mākslas veidiem (vizuāli plastiskā māksla, deja un kustība, drāma, mūzika). Mākslas terapeits veic klienta vai pacienta izpēti vai novērtēšanu un realizē mākslas terapijas procesu, izmantojot specifisku mākslas formu kā instrumentu terapeitisko attiecību veidošanai un uzturēšanai atbilstoši specializācijai. Terapeits palīdz klientam / pacientam pārvarēt daudzveidīgas veselības un sociālās problēmas. Veicinot profesijas attīstību, mākslas terapeits piedalās zinātniski pētnieciskajos projektos un profesionālās izglītības īstenošanā (Noteikumi, 2010). Nepieciešams veicināt pētniecības attīstību, jo, daloties pieredzē ar citiem, tiek sekmēta uz pierādījumiem balstīta mākslas terapijas prakse, paaugstinot mākslas terapeita pakalpojuma kvalitāti, uzturot profesionālo standartu augstā līmenī, kā arī veicinot profesijas atpazīstamību profesionāļu un potenciālo klientu / pacientu vidū (Mākslu terapija, 2014). Rīgas Stradiņa universitāte ir vienīgā izglītības iestāde Latvijā, kurā kopš 2006. gada var iegūt profesionālā maģistra grādu mākslas terapijā ar specializāciju visās četrās mākslu terapijas specializācijās.

Darba mērķis

Izvirzītais darba mērķis ir apkopot un analizēt RSU mākslas terapijas studiju programmā no 2009. līdz 2016. gadam aizstāvētos maģistra darbus, lai atbildētu uz šādiem pētnieciskajiem jautājumiem:

1. Cik daudz pētījumu ir veikts no 2009. līdz 2016. gadam, un kādas ir galvenās pētījumu tēmas?
2. Kāds ir pētījumu dalībnieku raksturojums?
3. Kādas ir maģistra darbu pētījumos izmantotās profesionālās darba vides?
4. Kādi ir pētījumu galvenie secinājumi un ieteikumi profesijas tālākai attīstībai?

Materiāls un metodes

Pētījumā tika izmantoti dati par visiem Rīgas Stradiņa universitātes Mākslas terapijas studiju programmas absolventu darbiem no 2009. līdz 2016. gadam. Kopumā tika pētīti 112 darbi. Atbilstoši pētījuma mērķim tika lietota aprakstošā statistikas metode, izmantojot *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmu. Iegūtie dati tika apkopoti tabulās un grafiskajos attēlos.

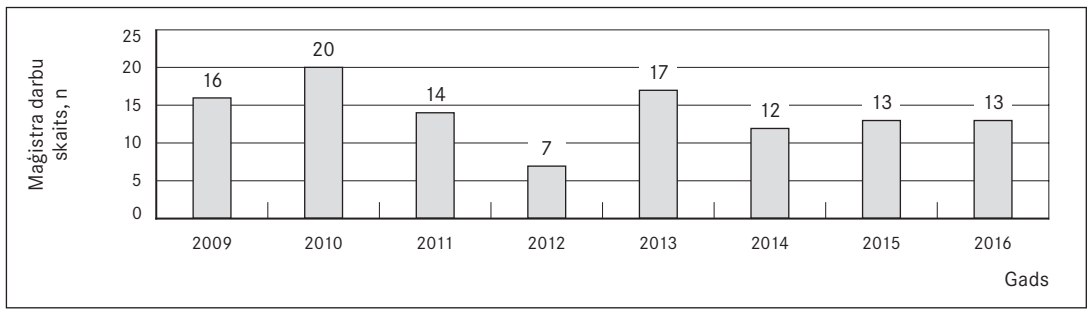
Rezultāti

Aizstāvēto maģistra darbu skaits

Kopumā no 2009. līdz 2016. gadam tika izstrādāti un aizstāvēti 112 maģistra darbi. Visvairāk maģistra darbu tika izstrādāts 2010. gadā (n = 20) un 2013. gadā (n = 17), bet vismazāk – 2012. gadā (n = 7), sk. 1. att. Analizējot izstrādātos maģistru darbus katrā specializācijā, var secināt, ka visvairāk to bija vizuāli plastiskajā mākslas terapijā (VPMT) (n = 43) un deju un kustību terapijā (DKT) (n = 37), bet vismazāk – drāmas terapijā (DT) (n = 15). Mūzikas terapijas (MT) specializācijā neviens maģistra darbs netika izstrādāts 2009., 2012. un 2016. gadā, savukārt DT – 2009. un 2014. gadā, sk. 2. att.

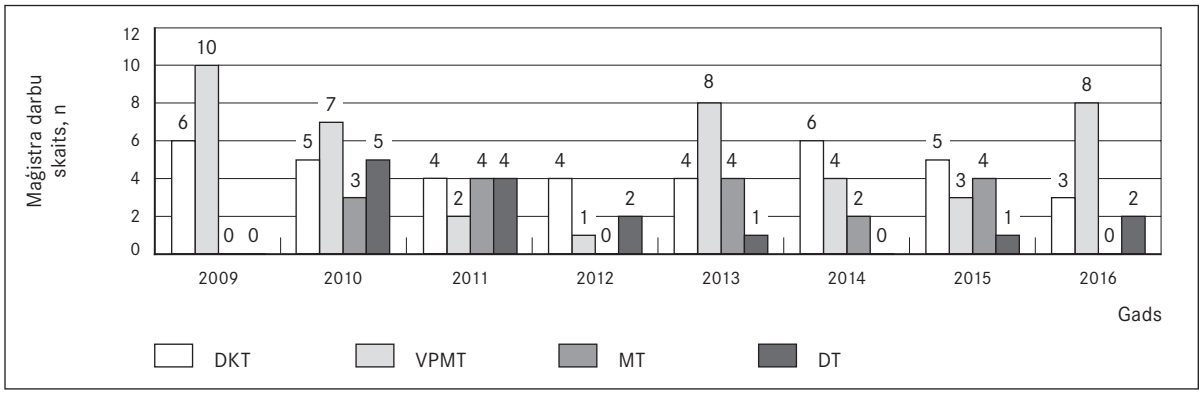
1. attēls. Aizstāvēto maģistra darbu skaita sadalījums pa gadiem

Number of Master Thesis distribution by years



2. attēls. Aizstāvēto maģistra darbu skaita sadalījums katrā specializācijā pa gadiem

Number of Master Thesis distribution by specialization per year



Pētījumu tēmas

Kopumā maģistrantu pētījumos bija aptverta gan fiziskā, gan sociālā veselība, taču izteikti vairāk tika pētīta emocionālā un garīgā veselība, sk. 3. att. Jāatzīmē, ka 5 % (n = 6) pētniecisko darbu tika veikti saistībā ar profesiju: VPMT prakses organizācijas novērtējums Latvijā, ārstu un pedagogu sociālie priekšstati par mākslu terapiju, mākslu terapijas prakses novērtējums Latvijā, mākslas terapeita profesionālā identitāte un nodarbinātība Latvijā, studiju programmas "Mākslas terapija" maģistrantu pieredze praksē un mākslu terapijas pacientu vajadzību un terapeitisko mērķu novērtējums. Lai pētītu profesijas aspektus un mākslu terapijas ietekmi uz indivīda veselību, 79 % gadījumu tika izvēlētas kvantitatīvās pētījuma metodes.

Analizējot galvenās pētījumu tēmas, var izšķirt četras biežāk izvēlētās: izvērtēšanas instrumenta konstruēšana un adaptācija (15 % jeb n = 18), depresijas simptomu mazināšana (11 % jeb n = 13), trauksmes mazināšana (12 % jeb n = 14) un subjektīvās labklājības izjūtas un psiholoģiskās labklājības izmaiņas (8 % jeb n = 10). Pirmo reizi izvērtēšanas instrumentu konstruēšana un adaptācija tika veikta 2013. gadā (4 % jeb n = 5), un interesei par šo tēmu ir tendence pieaugt (5 % jeb n = 6). Visbiežāk šo pētījuma tēmu bija

izvēlējušies VPMT maģistranti (10 % jeb n = 12). Pateicoties mākslu terapijas studentiem un viņu darbu vadītājiem, Latvijā ir adaptēti un konstruēti šādi izvērtēšanas instrumenti: Mākslas terapijas formālo elementu skala (angļu val. *The formal element art therapy scale*) ar zīmējumu "Cilvēks, kurš plūc ābolu no koka" (angļu val. *Draw a person picking an apple from a tree*) – S. Ciganovska, L. Veide-Nedviga, 2013, pēc *Gantt e Tabone*, 1998; Zīmējumu sērijas (angļu val. *Diagnostic drawing series*) – D. Dzene, E. Dakse, 2013, pēc *Cohen*, 1983; Putna ligzdas zīmējums (angļu val. *Birds nest drawing*) – N. Šķone, 2013, pēc *Kaiser*, 1996; Silveres zīmējumu tests (angļu val. *Silver drawing test of cognition and emotion*) – N. Rivža, 2015, pēc *Silver*, 1983; Uzzīmē stāstu (angļu val. *Draw a story*) – B. Soloveja, 2015, pēc *Silver*, 1988; Tilta zīmējums (angļu val. *The bridge drawing*) – E. Strazdiņa, M. Stoļarova, 2016, pēc *Hays & Lyons*, 1981; uz Lābana kustību analīzi balstītais piepūles kvalitāšu izvērtēšanas instruments (angļu val. *Effort quality evaluation tool based in Laban movement analysis*) – A. Žiaugre, 2013, Ilze Uburģe, 2016, pēc *Laban*, 1988; Individualizētās mūzikas terapijas izvērtēšanas profila Sociālās un emocionālās funkcionēšanas izvērtēšanas skala (angļu val. *Emotional and social functioning assessment scales of individualized music therapy assessment profile*) – J. Duhovska, 2014, pēc *Baxter et al.*, 2007; Receptīvās un ekspresīvās komunikācijas izvērtēšana individualizētās mūzikas terapijas izvērtēšanas profila ietvaros (angļu val. *Receptive and expressive comunication assesement in the scales of individualized music therapy assessment profile*) – Keire, 2015, pēc *Berger*, 2009; Balss un runas motorikas un muzikalitātes izvērtēšana individualizētās mūzikas terapijas izvērtēšanas profila ietvaros (angļu val. *Oral motor skills and musicality evaluation in the scales of individualized music therapy assessment profile*) – I. Bistrova, 2015, pēc *Baxter et al.*, 2007; Roberta Ladnija izvērtēšanas instruments: Lomu profils (angļu val. *Robert Landy's Role profile*) – D. Eglīte, 2015, pēc *Jennings et al.*, 1994 un *Bruscia*, 1988; kā arī tika izstrādāti mākslinieciskās ekspresijas pazīmju vērtēšanas kritēriji Mākslas ekspresijas pakāpenisko līmeņu modelim (angļu val. *Expressive therapies continuum*) – K. Dimsone, L. Rutule, K. Meistere-Peltonena, 2016, pēc *Lusebrink*, 1990. Izvērtēšanas instrumenta specifiskās iezīmes atšķirīgām k/p grupām tika izvēlēts pētīt 5 % (n = 6) maģistrantu darbu, sk. 3. att.

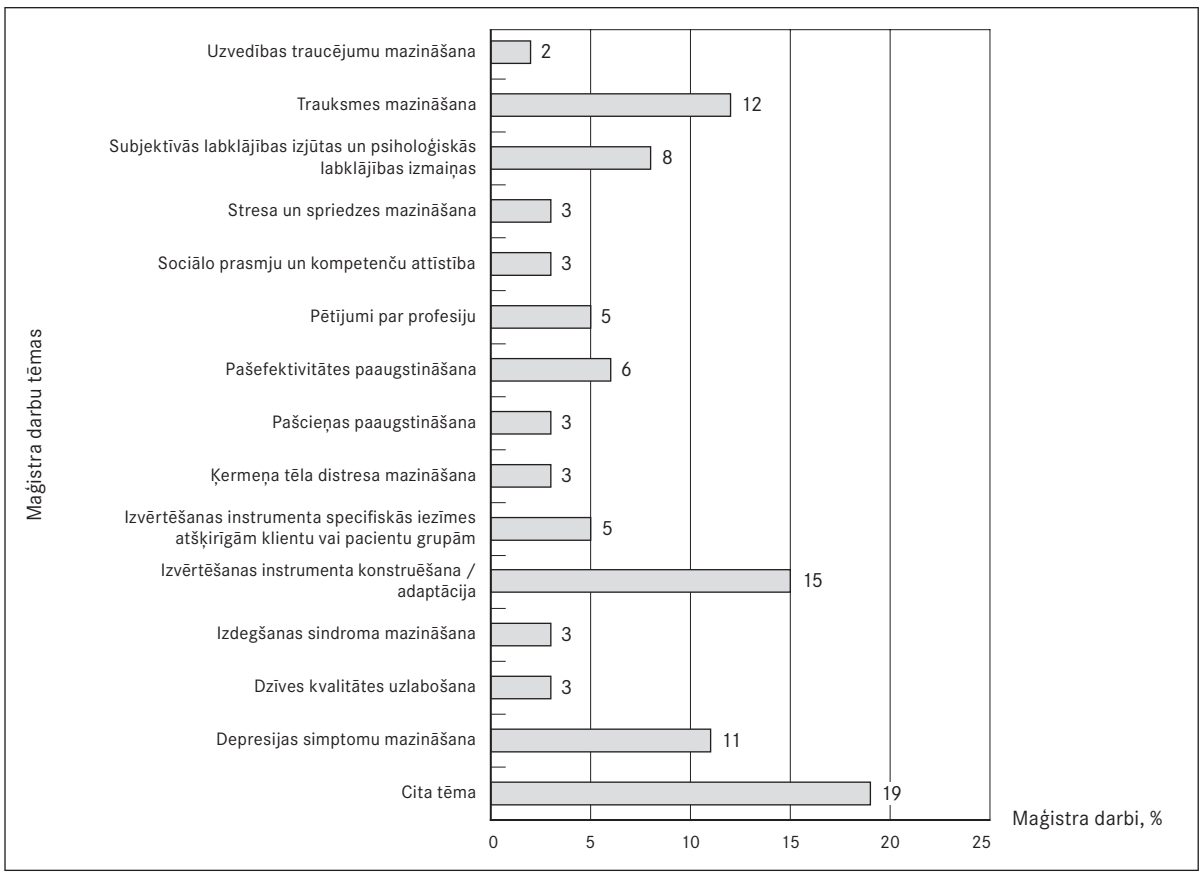
Visbiežāk depresijas simptomu mazināšanu ir pētījuši DT specializācijas maģistranti (3 % jeb n = 6), bet trauksmes mazināšanu – VPMT specializācijas studējošie (7 % jeb n = 8). Subjektīvās labklājības izjūtas un psiholoģiskās labklājības izmaiņas vairāk pētītas DKT maģistrantu darbos (6 % jeb n = 7). Vairākos darbos kā pētījumu tēma ir izvēlēta pašefektivitātes paaugstināšana (6 % jeb n = 7), izdegšanas sindroma mazināšana (3 % jeb n = 4), pašcieņas paaugstināšana (3 % jeb n = 4), dzīves kvalitātes uzlabošana (3 % jeb n = 3), ķermeņa tēla distresa mazināšana (3 % jeb n = 3), sociālo prasmju un kompetenču attīstība (3 % jeb n = 3), stresa un spriedzes mazināšana (3 % jeb n = 3), uzvedības traucējumu mazināšana (2 % jeb n = 2), sk. 3. att.

Salīdzinoši daudz pētījumu (19 % jeb n = 23) tika veikts par iepriekš neklasificētām tēmām: mācīšanās traucējumu mazināšanu, kognitīvo un emocionālo funkciju uzlabošanu, subjektīvās sāpju sajūtas mazināšanu, demogrāfisko faktoru saistību ar pašcieņas rādītājiem, terapijas efektivitātes noteikšanu, sirds pulsa frekvences un skābekļa piesātinājuma arteriālajās asinīs izmaiņām, sapņu satura atspoguļojuma analīzi, krīzes pārvarēšanu, iekšējās saskaņotības izjūtas uzlabošanu, dzīves nozīmīguma izjūtas izvērtēšanu, strukturētās dejas ietekmi uz pašattieksmes rādītājiem, pieskāriena lietojumu DKT, mātes neverbālo pieskaņošanos bērnam un viņas attieksmi, kustību traucējumu mazināšanu, simptomātisku ēšanas traucējumu mazināšanu, mūzikas medicīniskās rezonanses terapijas ietekmi, šizofrēnijas negatīvo simptomu mazināšanu, praktisko iemaņu un telpiskās domāšanas attīstīšanu, mākslas darbu analīzi u. c.

Lai gan maģistrantu darbos pētīto tēmu klāsts ir dažāds un jomas atšķirīgas, tomēr pētniecībai mākslu terapijā ir vēl plašas iespējas. No iepriekš klasificētām tēmām mūzikas terapijā līdz šim maģistra darbos nav pētītas šādas tēmas: depresijas un izdegšanas sindroma mazināšana, ķermeņa tēla distresa mazināšana, stresa, spriedzes un trauksmes mazināšana. Savukārt deju un kustību terapijā maģistrantu uzmanību nav izpelnījušās šādas iepriekš klasificētās tēmas: izdegšanas sindroma mazināšana, pašcieņas paaugstināšana, sociālo prasmju un kompetenču attīstība, uzvedības traucējumu mazināšana. Vizuāli plastiskajā mākslas terapijā nav izvēlētas tēmas: sociālo prasmju un kompetenču attīstība, ķermeņa tēla distresa mazināšana. Savukārt drāmas terapijā nav pētītas tēmas: dzīves kvalitātes uzlabošana, ķermeņa

tēla distresa mazināšana, stresa un spriedzes mazināšana, uzvedības traucējumu mazināšana, subjektīvās labklājības izjūtas un psiholoģiskās labklājības izmaiņas. Taču iepriekš minētās tēmas tikai iezīmē idejas un virzienu tālākai pētniecībai.

3. attēls. Maģistra darbu pētījumu tēmu sadalījums, %
Subject of study distribution, %



Dalībnieki un profesionālā darba vide

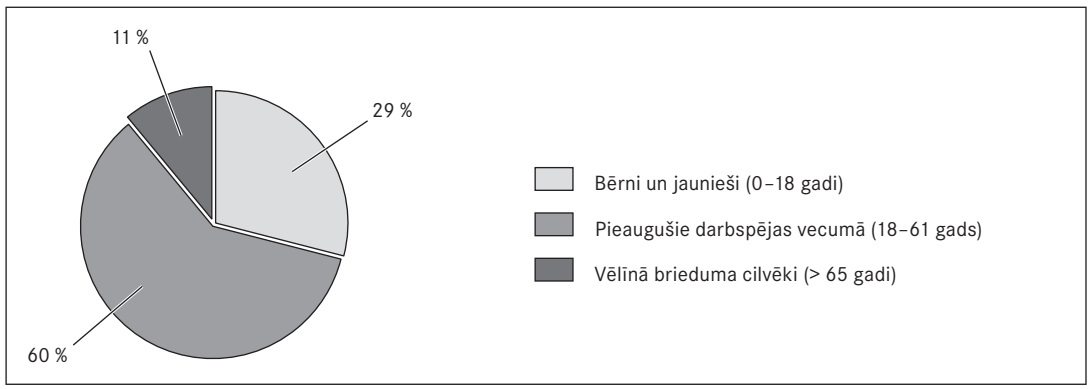
Šajā pētījumā netiek iekļauta informācija par maģistra darbiem, kuros veikta profesijas izpēte (5 % jeb n = 6). Pavisam tika analizēti 106 maģistrantu darbi un pētīti šādi rādītāji: dalībnieku dzimums, vecums, dalībnieku skaits, klientu / pacientu diagnožu, traucējumu, pētāmo pazīmju raksturojums un profesionālā darba vide.

Pētnieciskais un terapeitiskais darbs galvenokārt tika veikts grupās, un tikai 18 % pētījumu bija individuālais darbs. Visbiežāk pētījumos piedalījās abu dzimumu dalībnieki (70 % pētījumu), taču var novērot, ka sieviešu īpatsvars bija lielāks nekā vīriešu. Tikai 29 % gadījumu pētāmo izlasi veidoja sievietes. Līdz šim izstrādāts tikai viens pētījums, kura pētāmā izlase bija vīrieši, – tas veikts MT specializācijas kvalitatīvā pētījuma ietvaros.

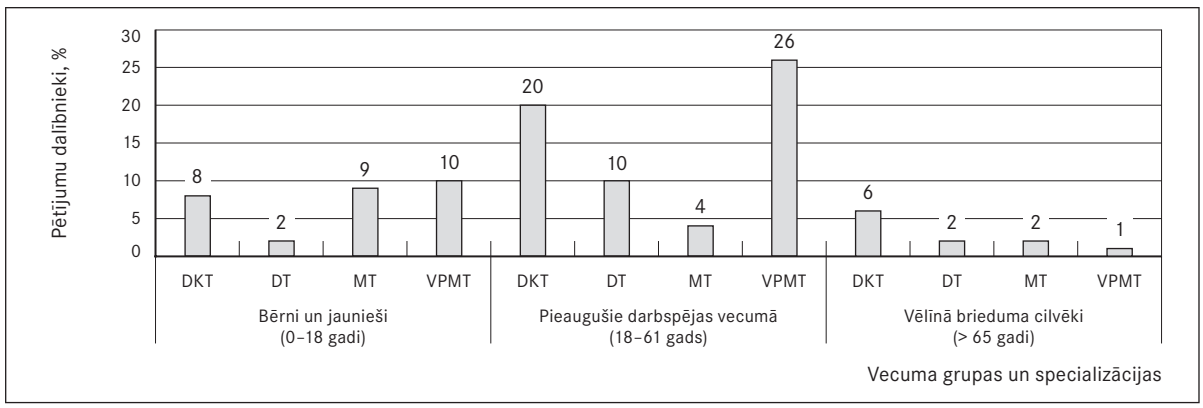
Dalībnieku skaits pētījumos variē no četriem līdz 150 dalībniekiem. Kvalitatīvajos pētījumos biežāk dalībnieku skaits bija seši, bet kvantitatīvajos pētījumos – 60 dalībnieki. Analizējot pētījumu dalībnieku vecumu, var secināt, ka 60 % pētījumos iesaistīto personu bija pieaugušie darbspējas vecumā (18–61 gads), 29 % – bērni un jaunieši (0–18 gadi), savukārt 11 % – vēlīnā brieduma cilvēki (vecāki par 65 gadiem), sk. 4. att.

Aplūkojot vecumposmu sadalījumu katrā specializācijā, var secināt, ka bērnus un jauniešus vairāk pētījuši VPMT un MT, pieaugušos darbspējas vecumā – VPMT un DKT, savukārt vēlīnā brieduma cilvēkus – DKT maģistranti, sk. 5. att. Jāpiemin, ka MT specializācija ir vienīgā, kurā tika veikti pētījumi par jaundzimušajiem.

4. attēls. Pētījumu dalībnieku sadalījums pēc vecuma, %
Study participants distribution by age, %



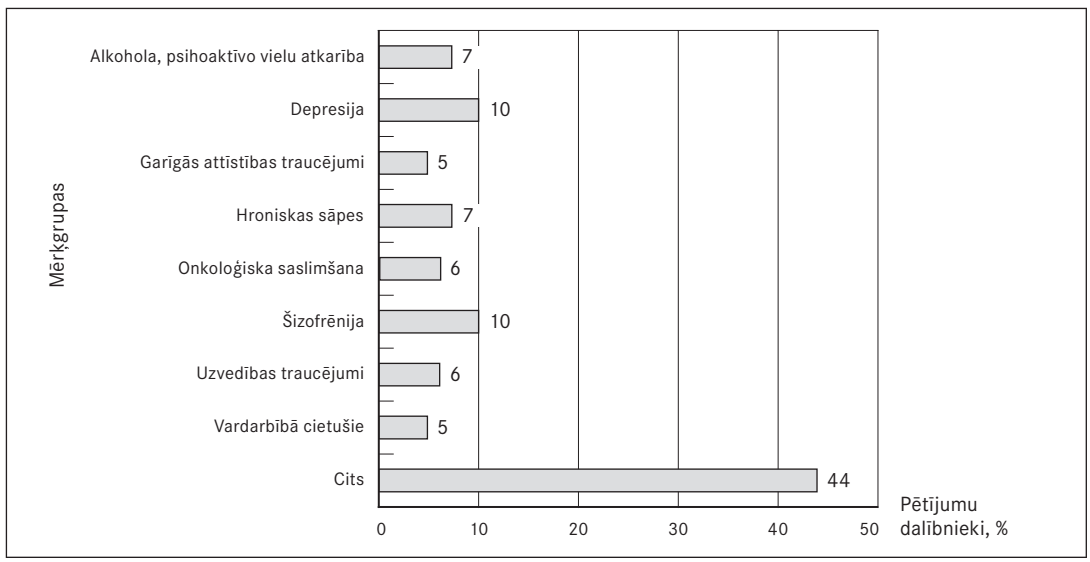
5. attēls. Pētījumu dalībnieku sadalījums pa vecuma grupām un specializācijām, %
Study participants distribution by age and specialization, %



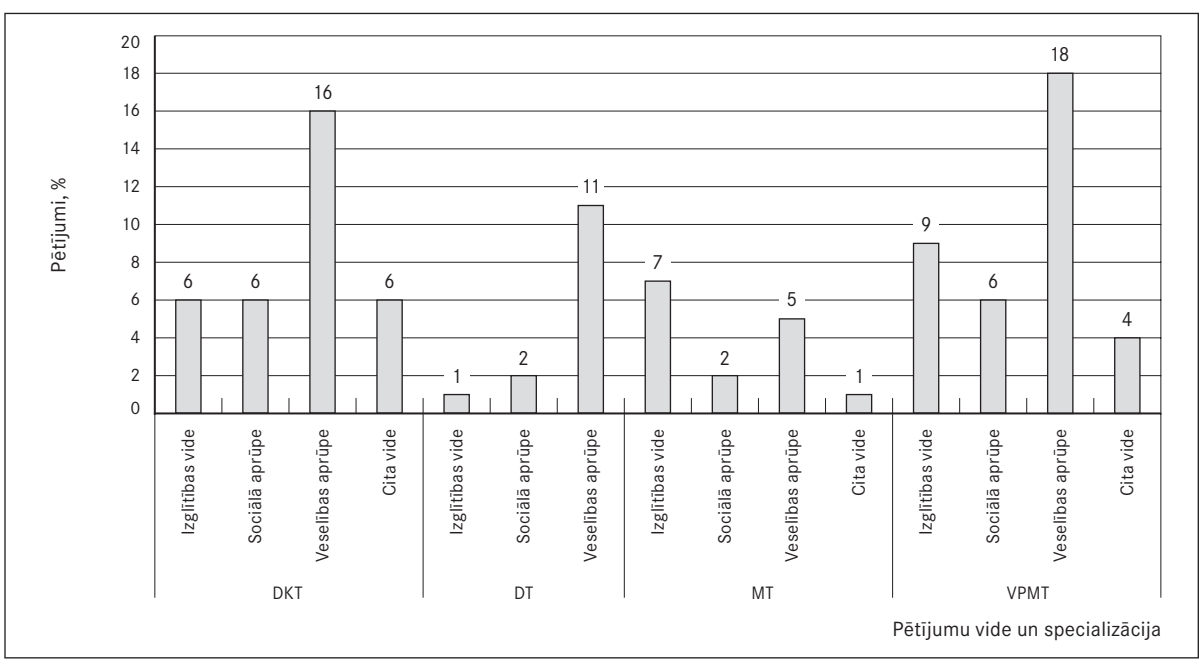
Visbiežāk maģistra darbos tika pētītas šizofrēnijas un depresijas slimnieku grupas (10 % pētījumu), nedaudz mazāk – alkoholisko dzērienu un psihoaktīvo vielu lietotāji un klienti / pacienti, kas izjūt hroniskas sāpes (7 %) vai kuriem ir uzvedības traucējumi (6 %) vai kāda onkoloģiska saslimšana (6 %). Savukārt indivīdi, kuri ir pieredzējuši vardarbību un kuriem ir garīgās attīstības traucējumi, figurē 5 % pētījumu. Vislielāko īpatsvaru (44 %) veido pētījumi par cilvēkiem ar iepriekš nekvalificētu diagnozi, traucējumiem un grūtībām, sk. 6. att., piemēram, par 2. tipa cukura diabētu, autismu, vaskulāru demenci, koronāro sirds slimību, insultu, psoriāzi, atopisko dermatītu, epilepsiju, Parkinsona slimību, aptaukošanos, simptomātiskiem ēšanas traucējumiem, artrītu, skoliozi, mugurkaula deformāciju, astmu, stājas traucējumiem, grūtniecību, paliatīvo aprūpi, mācīšanās traucējumiem, redzes problēmām un valodas attīstības problēmām. Analizējot datus, var konstatēt, ka DKT specializācijā visbiežāk izvēlētā pētāmā grupa ir cilvēki ar depresiju un hroniskām sāpēm (5 % pētījumu), DT specializācijā – ar garīgās attīstības traucējumiem un atkarību no alkohola vai psihoaktīvajām vielām (2 %), MT – dalībnieki ar uzvedības traucējumiem (2 %), savukārt VPMT – pacienti ar depresiju un šizofrēniju (5 %), kā arī cilvēki ar vardarbības pieredzi (4 %).

Aplūkojot pētnieciskajam darbam izraudzītās darba vides, var secināt, ka 50 % pētījumu tika veikti veselības aprūpes nozarē, savukārt izglītības vidē – 23 %, bet sociālajā aprūpē – tikai 16 % pētījumu. Analizējot maģistrantu pētījumu darba vides sadalījumu katrā specializācijā, var redzēt, ka MT specializācijas maģistranti biežāk izvēlējušies izglītības vidi (7 % pētījumu), savukārt pārējās specializācijās priekšroka tika dota veselības aprūpes nozarei (attiecīgi VPMT – 18 %, DKT – 16 %, DT – 11 %), sk. 7. att.

6. attēls. Pētījumu dalībnieku sadalījums pēc mērķgrupas, %
Study participants distribution by target group, %



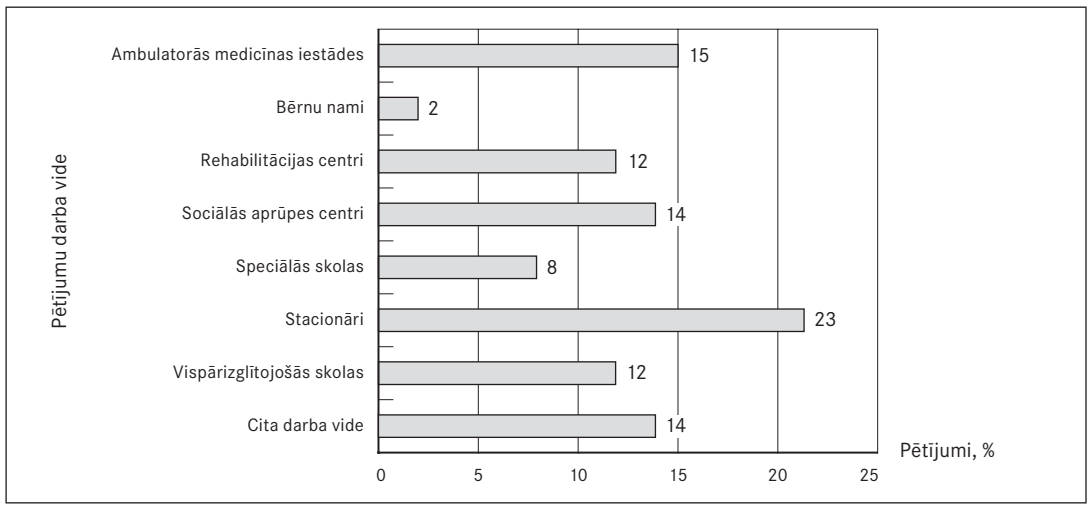
7. attēls. Pētījumu sadalījums pēc profesionālās darba vides atbilstoši specializācijām, %
Study professional work environment distribution by specialization, %



Apskatot sīkāku profesionālās darba vides iedalījumu, var redzēt, ka biežākā pētniecības vide ir stacionāri (23 % pētījumu), ambulatorās medicīnas iestādes (15 %) un sociālās aprūpes centri (14 %), sk. 8. att. VPMT specializācijā visbiežākā pētījumu vide bija stacionāri (13 % pētījumu), DKT – rehabilitācijas centri (8 %), DT – ambulatorās medicīnas iestādes (7 %), savukārt MT visvairāk pētījumu tika realizēti speciālajās skolās un stacionāros (4 %).

Analizējot maģistrantu veiktos pētījumus, var novērot, ka gandrīz visos pētījumos tika apstiprināta mākslu terapijas ietekme klientu / pacientu veselības uzlabošanā. Ar katru gadu arvien vairāk iezīmējas tendence, ka konstruēto un adaptēto izvērtēšanas instrumentu skaits pieaug.

8. attēls. Pētījumu profesionālās darba vides sīkāks iedalījums, %
Study professional work environment more precise distribution, %



Kā galvenos pētījumu ieguvumus maģistra darbu autori minējuši šādus: jaunu izvērtēšanas instrumentu, metožu un tehniku lietojumu profesionālajā darbībā, gan strādājot ar konkrēto klientu / pacientu grupu, kas analizēta pētījumā, gan pielāgojot jaunos instrumentus, metodes u. tml. līdzvērtīgām klientu / pacientu grupām.

Taču jāpiemin, ka nepieciešams veikt pētījumus arī vīriešu izlasēm (līdz šim izstrādāts tikai viens šāds pētījums).

Nākotnē būtu noderīgi turpināt maģistra darbu tēmu analīzi un salīdzināt izmaiņas ar līdzšinējiem pētījumiem, kā arī analizēt pētījumus, ņemot vērā kvalitātes un pētījumu dizaina aspektu. Lai gan jau veikti daudzi pētījumi, mākslas terapeiti aktīvi pievērsušies izglītošanas darbam, tomēr joprojām nepieciešama sabiedrības un profesionāļu izglītošana par mākslas terapiju un šajā jomā izpētīto, jo aizvien jūtama sabiedrības neziņa un neizpratne par mākslas terapeita profesiju un lomu.

Visbiežāk maģistranti, kas ir strādājuši ar kādu pacientu grupu, iesaka pētījumos iegūto būtiskāko informāciju un rekomendācijas izplatīt arī citu profesionāļu vidū un tā popularizēt mākslas terapijas profesiju, un veidot multiprofesionālu sadarbību, lai palīdzētu klientiem / pacientiem uzlabot veselību un arī veicinātu jaunu darbavietu radīšanu.

Maģistru darbu autori iesaka turpināt pētījumus jau skatītajās tēmās un jomās, lai izpētītu terapijas efektivitātes noturību. Viņi arī ieteic palielināt pētāmās izlases lielumu, iekļaujot atšķirīgas profesionālās darba vides, lai iegūtos rezultātus varētu attiecināt uz visu populāciju.

Diskusija

Cik daudz līdz šim pētījumu ir veikti studiju programmā "Mākslas terapija", un kādas ir galvenās pētījumu tēmas? Var secināt, ka vidēji katru gadu RSU tiek aizstāvēti 11 pētījumi. To skaits un kvalitāte ir pietiekama, lai varētu veiksmīgi piedalīties starptautiskās un vietēja mēroga konferencēs. Sākotnēji mākslas terapijas studiju programmas studentu skaita palielināšanos varēja skaidrot ar cilvēku interesi par jauno, nezināmo un mūsdienīgo, citās valstīs pazīstamo, taču Latvijā vēl nepieredzēto, kā arī – ar iespējamām darbavietām. Arī Latvijas Mākslu terapijas asociācijas apvienībai ir liels nopelns jaunu studentu piesaistē.

Šajā pētījumā nav noskaidroti iemesli, kādēļ 2012. gadā studiju programmu absolvēja diezgan maz maģistrantu. Iespējams, tas skaidrojams ar visai nelielu skaitu studentu, kas uzsāka studijas, ar ekonomisko krīzi un tai sekojošām finansiālajām grūtībām, kuras piemeklēja daudzas, t. sk. arī programmā studējošo, ģimenes un veicināja došanos akadēmiskajos atvaļinājumos. Taču nepieciešama papildu

informācija, lai droši to varētu apgalvot. Iespējamo cēloņu noskaidrošanai, kādēļ vienā specializācijā ir vairāk studentu nekā citā, kādēļ vienā gadā vērojams interesentu skaita kritums, bet citā – pieaugums, būtu nepieciešami tālāki pētījumi gan topošo un esošo profesionāļu vidū, gan sabiedrībā kopumā. Iespējams, liela nozīme ir studiju programmas un specializācijas reklāmām, specializāciju vadītāju personības kvalitātēm, atpazīstamībai, kā arī sabiedrībā valdošiem stereotipiem, vīzijām par to, ko dara un kā atšķiras katra specializācija. DKT studentu pieaugumu varētu skaidrot ar politisko fonu, proti, veselīga dzīvesveida veicināšanu, noteikta standarta ārējā tēla popularizēšanu sabiedrībā, dažādu sportisko aktivitāšu piesātinājumu, kā arī, iespējams, veiksmīgas video reklāmas izveidi.

Latvijā nozarē veikto pētījumu tēmu klāsts paplašinās, arī sadarbība ar ārvalstu kolēģiem pieaug, veicinot pieredzes apmaiņu, atpazīstamību citās valstīs un jaunu, uz mākslu balstītu, izvērtēšanas instrumentu adaptēšanu un izmantošanu Latvijā. Pēc autoru domām, izpētes vērts būtu Latvijā aizstāvēto maģistra darbu tēmu salīdzinājums ar citās valstīs aizstāvētajiem darbiem, īpaši – ar Lielbritāniju, Nīderlandi, Vāciju un Lietuvu, kur ir līdzīgas studiju programmas. Tādējādi, iespējams, varētu konstatēt kādas kopīgas iezīmes, kā arī atklāt pavisam jaunas, līdz šim Latvijā neizpētītas tēmas, kas veicinātu profesijas tālāku attīstību (Mārtinsone, 2011).

Analizējot otro pētījuma jautājumu, proti, par pētījumu dalībnieku raksturojumu, var secināt, ka pārsvarā pētījumos iekļauti abu dzimumu dalībnieki. Taču joprojām trūkst datu par salīdzinošo aspektu sieviešu un vīriešu populācijā. Iespējams, tas ir tādēļ, ka pagaidām Latvijā vīrieši nav atsaucīgi tieši izpētes, ārstniecības jomā, savukārt studenti vēl nav gatavi pieņemt izaicinājumu un veikt pētījumus par vīriešiem. Latvijā trūkst pētījumu par mākslu terapijas nozīmi paliatīvajā aprūpē, kas citās valstīs ir izpētīta (*Wood*, 2015; *Aleksander et al.*, 2012; *Ming-Hwai et al.*, 2012; *Lefevre*, 2015). To varētu skaidrot ar studentu psiholoģisko nesagatavotību strādāt šajā jomā. Iespējams, ka lielākoties pētījuma mērķgrupu studenti izvēlējās, balstoties uz prakses laikā gūto pieredzi.

Atbilde uz trešo pētījuma jautājumu, t. i., par pētījumos izmantoto profesionālo darba vidi ir šāda: dominē veselības aprūpes vide. Var secināt, ka nozīmīga ietekme uz maģistra darba tēmas, pētāmās mērķgrupas un darba vides izvēli ir studentu pieredzei studiju prakses laikā, un studenti galvenokārt praktizē medicīniskās rehabilitācijas un garīgās veselības aprūpes vidēs.

Atbildot uz ceturto pētījuma jautājumu, t. i., par pētījumu galvenajiem secinājumiem un ieteikumiem profesijas tālākai attīstībai, var konstatēt, ka mākslu terapijai ir liela nozīme un ietekme klientu / pacientu veselības uzlabošanā, pat tad, ja terapeitisko procesu vadījuši nepieredzējuši topošie profesionāļi (studenti). Maģistranti apliecina, ka pētnieciskajiem darbiem ir praktisks lietojums profesionālajā darbībā, piemēram, izvērtēšanas instrumentu, jaunu metožu un tehniku lietojums. Jāpiemin, ka studenti ar jauniegūto informāciju labprāt dalās un izglīto citus mākslas terapijas profesionāļus semināros, taču, pēc autoru domām, citu nozaru profesionāļu vidū pietrūkst informācijas apmaiņas, kas sekmētu lielāku ievērību, atpazīstamību ārstu vidū, varbūt turpmāk paverot iespējas jaunām prakses vietām un darbavietām. Papildus jāuzsver, ka maģistra darbu izstrādē gūtā pieredze ir uzskatāma par vērtīgu priekšnoteikumu pētniecības tālākai attīstībai – gan doktora studiju programmā, gan iesaistoties zinātniskajos projektos.

Secinājumi

Analīzes rezultāti apstiprina, ka pētniecībai mākslu terapijā ir liela nozīme profesijas attīstībā. Katru gadu tiek izstrādāti arvien jauni, nozīmīgi pētījumi, tādēļ nepieciešams arī turpmāk veidot šādus periodiskos pārskatus, analīzi par iepriekš paveikto, iezīmējot jaunās tendences un vajadzības. Pārskats jaunajiem studentiem dod iespēju orientēties pētniecībā tieši mākslu terapijas jomā, kā arī sniedz pamatu un iestrādes tālākai pētniecībai un atvieglo viņu izvēli sava maģistra darba izstrādei, beidzot studiju programmu.

Analysis of the Students Master's Theses in the Professional Study Programme Art Therapy at Rīga Stradiņš University Presented between 2009 and 2016

Abstract

Art therapist in Latvia is a profession of health care in the group of functional specialists with relatively recent research base. Rīga Stradiņš University is the only educational institution in Latvia that (since 2006) has a professional Master's study programme in art therapy specialising in one of the following fields of therapy: visual plastic art, dance and movement, drama, and music. Art therapist helps the client / patient (C/P) deal with various health and social issues by implementing a science based art therapy process. Field experts should facilitate development of research in order to encourage development of the profession.

Master's theses of RSU Art Therapy study programme presented between 2009 and 2016 were summarised and analysed in order to establish the existing art therapy research base and the areas which have not been studied yet.

Between 2009 and 2016 112 art therapists graduated from RSU. The study used data from all theses of the Art Therapy study programme students at Rīga Stradiņš University. Descriptive statistics methods were applied to data analysis.

The highest number of Master's theses were developed in 2010 and 2013 and the majority studied visual plastic art and dance and movement. In general, the studies discussed physical as well as social health, however, the main emphasis was put on emotional and mental health. The most common research topics were: constructing / adapting an assessment tool, reducing symptoms of depression and anxiety, and changes in subjective sense of welfare and psychological welfare.

Studies mostly included both genders, however, proportion of the female population exceeded that of the male. Only one of the studies focused on the male population. The majority of research participants belonged to the population of working age followed by children and youth. Music therapy is the only specialization that studied newborns. These studies mostly researched schizophrenia and depression patients, followed by alcohol and psychotropic substance addicts and C/Ps who suffer from chronic pain as well as C/Ps with behavioural disorders and oncological diseases. Half of the studies discussed the health care area followed by education and social care.

The majority of studies support the hypothesis of the impact and great importance of art therapy in improving client / patient health. Authors mentioned assessment tools, applied methods and techniques of professional activity as gains of the research.

Keywords: art therapy, Master's theses, research topics, study participants, working environment.

Literatūra

1. Alexander, C. S., Memiah, P., Henley, Y. B. et al. Palliative Care and Support for Persons with HIV / AIDS in 7 African Countries: Implementation Experience and Future Priorities. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. 2012, 29(4), 279–285.
2. Lefevre, C., Ledoux, M., Filbet, M. Art therapy among palliative cancer patients: Aesthetic dimensions and impacts on symptoms. *Palliative & Supportive Care*. 2015, 14(4), 376–380.
3. *Mākslu terapija dažādām klientu / pacientu grupām: Rakstu krājums*. Sast. K. Mārtinsone, E. Krevica. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2014.
4. Mārtinsone, K. Mākslas terapijas prakses raksturojumi – salīdzinošais aspekts: Latvija, Lielbritānija, Krievija. Pētījuma rezultāti. No: *Mākslas terapija: Teorija un prakse*. Sast. K. Mārtinsone. Rīga: Drukātava, 2009, 79–87.
5. Mārtinsone, K. Mākslu terapija, tās izveide un attīstība Latvijā. No: *Mākslu terapija*. Sast. K. Mārtinsone. Rīga: RaKa, 2011, 67.

6. *Noteikumi par Profesiju klasifikatoru, profesijai atbilstošiem pamatuzdevumiem un kvalifikācijas pamatprasībām un Profesiju klasifikatora lietošanas un aktualizēšanas kārtību*. 2. pielikums "Profesiju standarti". LR Ministru kabineta 2010. gada 18. maija noteikumi Nr. 461. *Latvijas Vēstnesis*. 84(4276), 28.05.2010.
7. Ming-Hwai, L., Shwu-Lan, M., Yu-Cheng, K. et al. Art therapy for terminal cancer patients in a hospice palliative care unit in Taiwan. *Palliative & Supportive Care*. 2012, 10(1), 51–57.
8. Wood, M. J. *The contribution of art therapy to palliative medicine*. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Ed. by N. Cherny, M. Fallon. 5th ed. Oxford University Press, 2015.

Nepublicēti maģistra darbi

9. Bistrova, I. *Uz mūziku balstītu aktivitāšu kompleksa izstrāde balss un runas motorikas un muzikalitātes izvērtēšanai Individualizētā mūzikas terapijas izvērtēšanas profila ietvaros: pilotpētījums*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2015.
10. Ciganovska, S. *Mākslas terapijas formālo elementu skalas adaptācija Latvijā un tās pielietojums pacientēm ar krūts vēzi depresijas simptomu izvērtēšanai*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2013.
11. Dakse, E. *Zīmējuma sērijas (DDS) skalas adaptācija Latvijā un tās pielietojums vizuāli plastiskās mākslas terapijā saistībā ar BDA-II depresijas rādītājiem pieaugušajiem*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2013.
12. Dimsone, K. *Mākslas ekspresijas pakāpenisko līmeņu perceptīvā-afektīvā līmeņa mākslinieciskās ekspresijas pazīmju vērtēšanas kritēriju izstrādes pirmais posms.* Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2016.
13. Duhovska, J. *Individualizētās mūzikas terapijas izvērtēšanas profila Sociālās un Emocionālās funkcionēšanas izvērtēšanas skalu adaptācijas pirmais posms un to specifisko iezīmju noteikšana pacientiem ar uzvedības traucējumiem*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2015.
14. Dzene, D. *Zīmējuma sērijas skalas adaptācija Latvijā un tās specifiskās iezīmes zīmējumu struktūrā šizofrēnijas pacientiem*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2013.
15. Eglīte, D. *Roberta Landija izvērtēšanas instrumenta Lomu profils tulkošana un lomu nozīmes izpēte sievietēm ar onkoloģisku saslimšanu*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2015.
16. Keire, V. *Uz mūziku balstītu aktivitāšu kompleksa izstrāde receptīvās un ekspresīvās komunikācijas izvērtēšanai Individualizētās mūzikas terapijas izvērtēšanas profila ietvaros: pilotpētījums*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2015.
17. Meistere-Peltonena, K. *Mākslas ekspresijas pakāpenisko līmeņu kinestētiskā-sensorā līmeņa mākslinieciskās ekspresijas pazīmju vērtēšanas kritēriju izstrādes pirmais posms*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2016.
18. Rivža, N. *Silveres zīmējumu testa adaptācija Latvijā un tā pielietojums sākumskolas vecuma bērniem kognitīvo spēju izvērtēšanā*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2015.
19. Rutule, L. *Mākslas ekspresijas pakāpenisko līmeņu kognitīvā-simboliskā līmeņa pazīmju vērtēšanas kritēriju izstrādes pirmais posms*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2016.
20. Soloveja, B. *Uz mākslu balstīta izvērtēšanas instrumenta Uzzīmē stāstu adaptācija Latvijā un tā pielietojums pusaudžiem depresijas un agresijas simptomu izvērtēšanā*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2015.
21. Stoļarova, M. *Mākslas terapijas izvērtēšanas instrumenta Tilta zīmējums adaptācija Latvijā un raksturīgas pazīmes tā pielietošanā depresijas pacientiem*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2016.
22. Strazdiņa, E. *Uz mākslu balstītā izvērtēšanas instrumenta Tilta zīmējums adaptācija Latvijā, tā saistība ar problēmrisināšanas stratēģijām un pielietojums klientiem ar simptomātiskiem ēšanas traucējumiem*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2016.
23. Šķone, N. *Uz mākslu balstītā iz/novērtēšana instrumenta Putna ligzdas zīmējums adaptācijas Latvijā pirmais posms*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2014.
24. Uburģe, I. *Lābana kustību analīzē balstītā piepūles kvalitāšu izvērtēšanas instrumenta konstruēšanas otrais posms*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2016.
25. Veide-Nedviga, L. *Mākslas terapijas formālo elementu skalu adaptācija Latvijā un to pielietojums vizuāli plastiskās mākslas terapijā trauksmes mazināšanai bērniem un pusaudžiem ar astmu*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2013.
26. Žiaugre, A. *Lābana kustību analīzē balstītā Piepūles kvalitāšu izvērtēšanas instrumenta konstruēšanas sākumposms*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2013.

Ievainojumi bērniem no 2009. līdz 2015. gadam

Dzintars Mozgis [1, 2], ***Ieva Beķere*** [3], ***Iveta Gavare*** [2]

dzintars.mozgis@spkc.gov.lv
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[2] *Slimību profilakses un kontroles centrs, Latvija*
[3] *Zāļu valsts aģentūra, Latvija*

Kopsavilkums

Bērnu traumatisms Latvijā ir sabiedrības veselības problēma, kuras raksturošanai var izmantot datus no šādiem avotiem: "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacietu reģistrs par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus" un "Stacionāra gultu fonda izmantošanas datubāze".

No 2009. līdz 2015. gadam visās bērnu vecuma grupās zēni traumas ir guvuši biežāk nekā meitenes, turklāt augsts bērnu traumatisma līmenis saglabājas viengadīgo bērnu vecuma grupā. Bērnu traumatismam ir raksturīga sezonalitāte – biežāk traumas tiek gūtas vasarā, turklāt to pieaugums no marta līdz maijam ir ļoti straujš. Traumas gadījumu biežuma augstākais punkts vidēji aritmētiski gada griezumā ir 24. jūnijā, bet diennakts gaitā bērniem traumas biežāk novēro ap plkst. 16.00.

Atslēgvārdi: ievainojumi, traumu gadījumi, bērni, traumatisms, diennakts un gada ritms.

Ievads

Ievainojumi bērniem ir nozīmīga, turklāt lielākoties novēršama sabiedrības veselības problēma gan Latvijā, gan Eiropā un pasaulē. Saskaņā ar 2008.–2010. gadā veikto pētījumu traumas ir galvenais 1–14 gadu vecu bērnu nāves cēlonis Eiropas Savienībā, veidojot 28 % no visiem nāves cēloņiem. Bērniem līdz 14 gadu vecumam līdz 62 % no visiem nāves gadījumiem notiek satiksmes negadījumu, noslīkšanas, vardarbības, novārtā pamešanas, krišanas no augstuma vai ugunsgrēka dēļ (*EuroSafe*, 2013). Vairāk nekā 95 % gadījumu, kuros bērni gājuši bojā traumu dēļ, nelaime notikusi valstīs ar zemiem vai vidējiem ienākumiem (*Towner*, 2008). Domājams, ka tas ir izskaidrojams ar bērniem nepiemērotu vidi: nepielāgotu mājokli, nepietiekamu vecāku uzmanību, drošu rotaļlaukumu trūkumu, ierobežotiem dzīves apstākļiem, neatbilstošu ceļu satiksmes drošību, kā arī sabiedrības samierināšanos un problēmas aktualitātes nenovērtēšanu. Ievainojumus parasti uzskata par nelaimes gadījumiem, nejaušiem vai tādiem notikumiem, no kuriem nav iespējams izvairīties. Tomēr šis ir aplams viedoklis. Ievainojumus drīzāk vajadzētu uzskatīt par notikumiem, no kuriem iespējams izvairīties, taču kuri atstāj ļoti būtisku iespaidu uz sabiedrības veselību un ir nozīmīgs globāls izaicinājums (*Peden et al.*, 2002; *Pan American Health Organization*, 2008).

Darba mērķis

Izmantojot "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrā par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus" pieejamos sekundāros datus, raksturot bērnu gūtās traumas Latvijā no 2009. līdz 2015. gadam atkarībā no bērnu vecuma, pulksteņlaika, kādā traumas iegūtas, un pulksteņlaika, kādā notikusi vēršanās ārstniecības iestādē, datuma, kā arī salīdzināt šo informāciju, izmantojot sekundāros datus no "Stacionāra gultu fonda izmantošanas datubāzes" par stacionārā ārstētajiem bērniem traumu gadījumos tajā pašā laika posmā, t. i., no 2009. līdz 2015. gadam.

Materiāls un metodes

Pētījumā, izmantojot *Microsoft Excel*, aprakstošās un analītiskās statistikas metodes, retrospektīvi tika analizēti sekundārie dati par traumām un ievainojumiem, ko guvuši bērni vecumā no 0 līdz 17 gadiem. Informācija iegūta no Slimību profilakses un kontroles centra "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacietu reģistra par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus" (turpmāk tekstā – Reģistrs) un no "Stacionāra gultu fonda izmantošanas datubāzes" (turpmāk tekstā – Gultu fonds).

Rezultāti

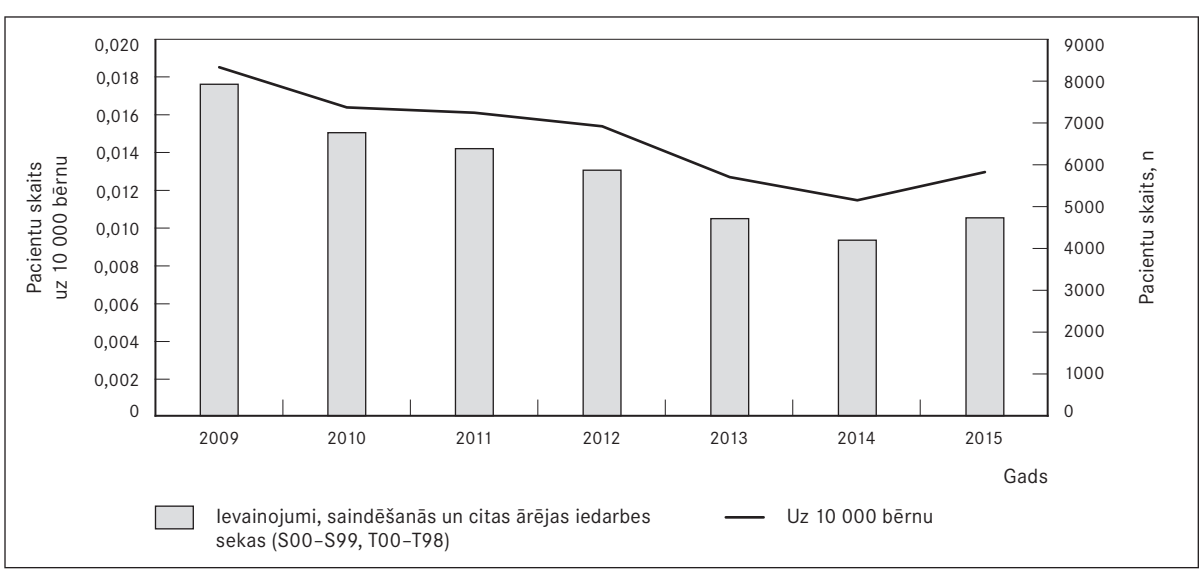
Saskaņā ar Reģistra datiem no 2009. līdz 2015. gadam ir reģistrēti 23 243 traumu gadījumi bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, t. sk. 8689 (37,4 %) meitenēm un 14 554 (62,6 %) zēniem. Pacienti ir stacionēti 16 902 gadījumos, turklāt attiecība starp zēniem un meitenēm ir diezgan līdzīga – stacionēti ir 10 676 (63,2 %) zēni un 6226 (36,8 %) meitenes.

Saskaņā ar Gultu fonda datiem gan stacionārā ārstēto ievainojumus guvušo bērnu skaits, gan vidējais biežums gadā uz 10 000 bērnu kopš 2009. gada ir pakāpeniski samazinājies, taču tas pieaudzis 2015. gadā, turklāt pēdējais pieaugums bijis par 13 procentpunktiem (sk. 1. att.).

Saskaņā ar Gultu fonda datiem 2015. gadā stacionārā ārstēto traumas gadījumu skaits 0–17 gadu vecumā salīdzinājumā ar 2013. un 2014. gadu ir pieaudzis, taču atbilstīgi Reģistra datiem šāda pieauguma nav (sk. 2. att.).

1. attēls. Stacionārā ārstēto 0–17 gadu veco pacientu skaits absolūtos skaitļos un uz 10 000 bērnu pa gadiem saskaņā ar Gultu fonda datiem

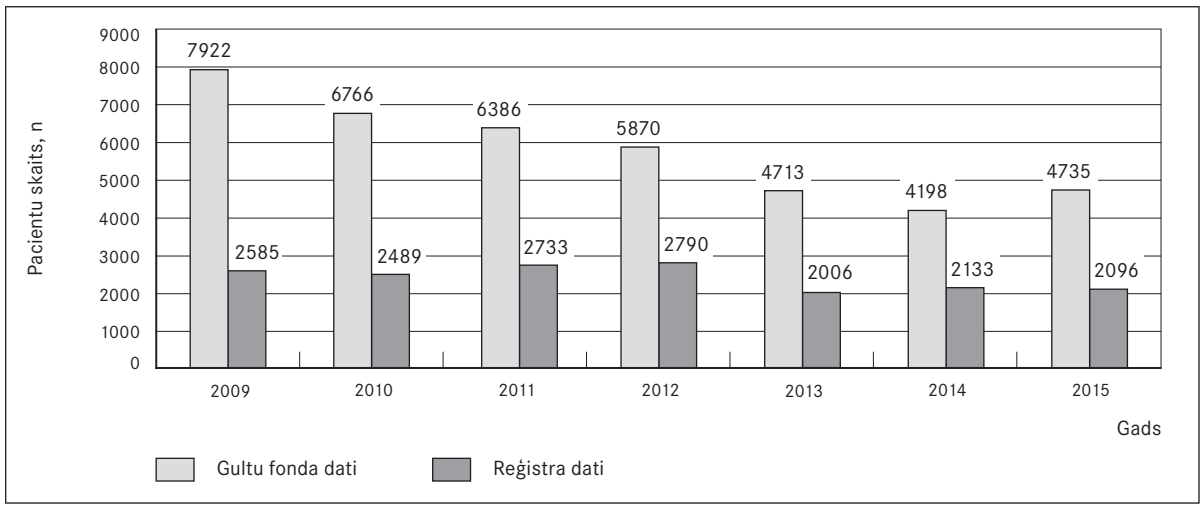
Number of registered injured 0–17 year old patients over the years in absolute and relative numbers per 10 000 children, Source – Database of Hospital Beds' Utilisation



Salīdzinot Reģistra un Gultu fonda datus, var konstatēt, ka Reģistrā ierakstīta vien nepilna puse no tiem traumu gadījumiem, par kuriem ārstniecības iestādes datus sniegušas Gultu fondam, tiesa, ziņojumu skaita īpatsvaram reģistrā ir visai svārstīga un nedaudz augoša tendence. Saskaņā ar Reģistra datiem hospitalizēto traumas gadījumu skaits no 2009. līdz 2015. gadam visās vecuma grupās zēniem ir bijis lielāks nekā meitenēm, vidēji 1,72 : 1 (1,63–1,81 : 1), taču visaugstākais zēnu īpatsvars bijis starp 13 gadus veciem bērniem 2,54 : 1 (1,9–3,3). Uzkrītoši liels ir traumas gadījumu skaits hospitalizētajiem viengadīgajiem bērniem (sk. 3. att.).

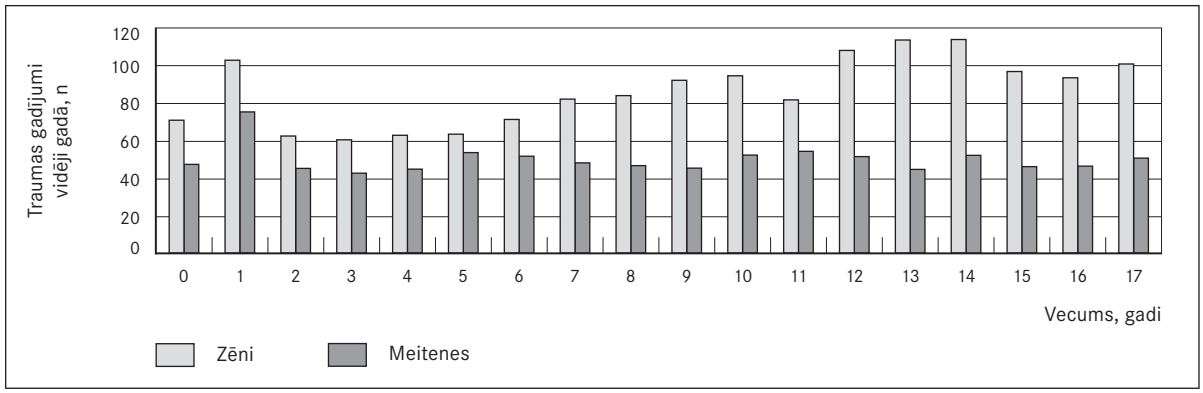
2. attēls. Gultu fondā un Reģistrā reģistrēto stacionārā ārstēto (izrakstīto un mirušo) traumas guvušo 0 līdz 17 gadu veco pacientu skaits pa gadiem

Number of registered injured 0–17 year old patients in the Injury Registry and both discharged and died 0–17-year-old patients from Database of Hospital Beds' Utilisation over the years



3. attēls. Vidējais ar traumām saistītais hospitalizēto gadījumu skaits 2009.–2015. gadā atkarībā no vecuma un dzimuma

Mean number of injury cases by age and gender in 2009–2015



Bērni traumas galvenokārt guvuši pēcpusdienā, laikā no plkst. 17.00 līdz 21.00. Salīdzinājumā ar iepriekš veikto izpēti (2009–2012) Reģistra datos no 2012. līdz 2015. gadam nav būtisku izmaiņu par traumu gūšanas laiku. Kopējam traumas gadījumu skaitam atkarībā no pulksteņlaika ir tieša un ļoti cieša korelācija ar hospitalizēto bērnu traumas gadījumu skaitu (r^2 = 0,99), turklāt, salīdzinot abas minēto paraugkopu dispersijas pēc Fišera kritērija, ar 95 % varbūtību var noraidīt hipotēzi, ka tās būtiski atšķiras, ja būtiskuma līmenis α = 0,05, jo F = 1,26 < $F_{0,05,\ 23,\ 23}$ = 2,01 un P (F ≤ f) vienpusējai

alternatīvai = 0,29 > 0,05. Lai gan vispārējās tendences ir aptuveni līdzīgas, tomēr pulksteņlaiks, kurā gūtas traumas, dažādu vecumu bērniem visai būtiski atšķiras, proti, 1–6 gadu vecumā traumu gūšanas laikam ir ļoti raksturīgs priekšpusdienas un pēcpusdienas vilnis, kurš visizteiktākais ir tieši viengadīgajiem bērniem (sk. 4. att.).

Agrīnajā pusaudžu vecumā tik dziļa "pusdienlaika pauze" ievainojumu gūšanai vairs netiek novērota, lai gan no plkst. 17.00 līdz 17.59 ir manāms traumu gūšanas biežuma samazinājums. Diennakts laiks, kad vidēji biežāk gūtas traumas, pieaugot vecumam, vairāk tuvojas vakara stundām. Vēlīnā pusaudžu vecumā biežāk traumas tiek gūtas arī nakts laikā (sk. 5. att.).

Visbiežāk visu vecuma grupu bērni traumas guvuši ap plkst. 16.00 (± 15 minūtes).

Traumas guvušie bērni lielākoties diezgan drīz nokļuvuši ārstniecības iestādē, tomēr manāms, ka lielākais starplaiks starp ievainojuma laiku un ārstniecības iestādē vēršanās laiku ir no plkst. 16.00 līdz 20.00, bet vislielākā pacientu plūsma ir no plkst. 20.00 līdz 21.00. Arī šajā ziņā salīdzinājumā ar iepriekš veikto Reģistra datu izpēti (2009–2012) nozīmīgu izmaiņu nav.

Ārstniecības iestādē bērni veselības aprūpes pakalpojumu saņemšanai visbiežāk (51 % gadījumu) nokļuvuši pirmo trīs stundu laikā pēc traumas gūšanas, taču turpmāko (pēc traumas) stundu grafiskais attēlojums atgādina sinusoīdu, ko var izskaidrot ar vēršanos pēc palīdzības nākamajā vai pat aiznākamajā dienā pēc traumas. Pirmajā diennaktī pēc traumas pacienti ārstniecības iestādē bija vērsušies 82 % gadījumu, turklāt, analizējot datus pa mēnešiem, šajā aspektā būtiska atšķirība netika konstatēta (sk. 6. att.).

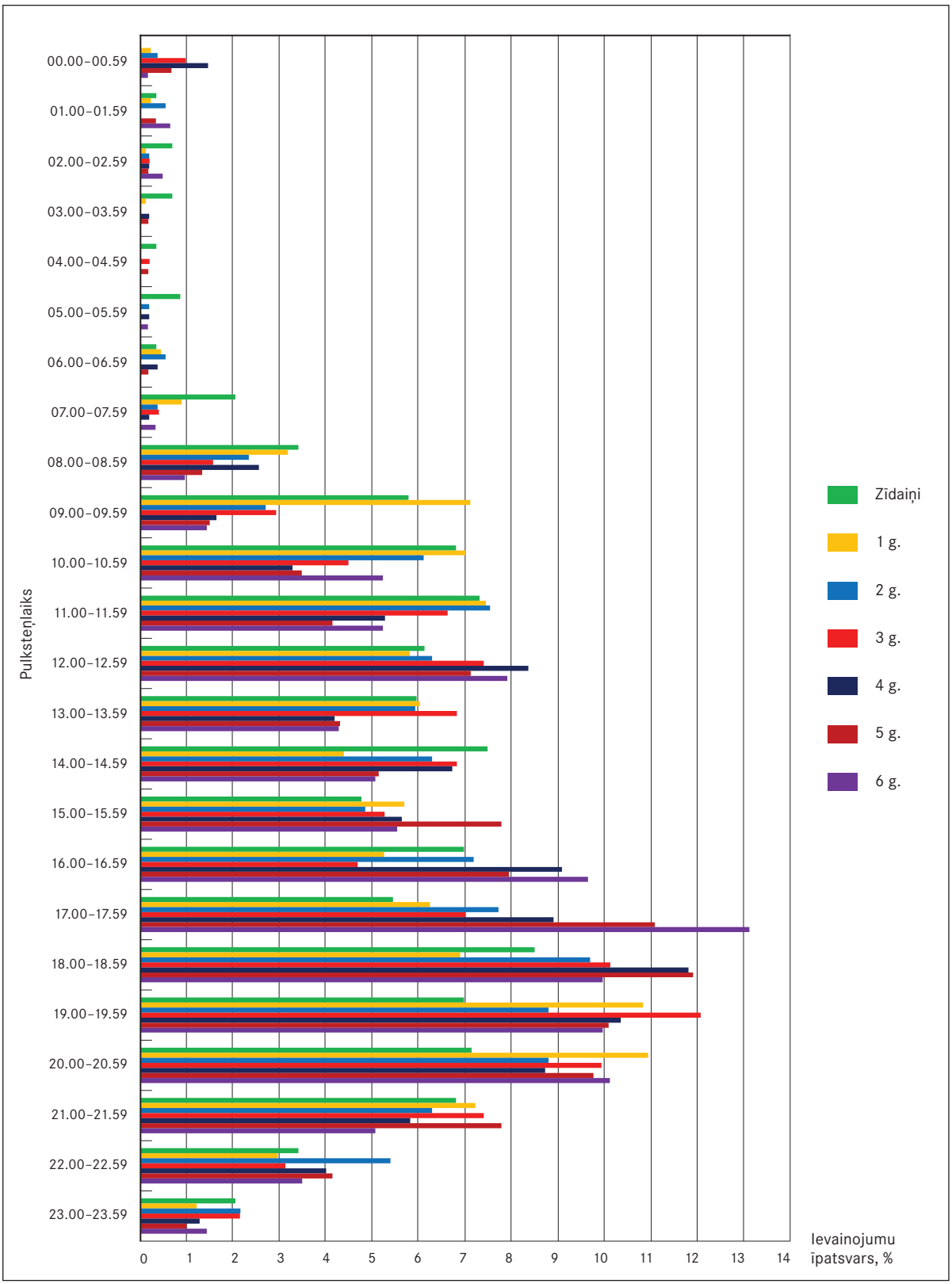
Vidējais ārstēšanās ilgums pēc traumas stacionārajās ārstniecības iestādēs gadu gaitā ir pakāpeniski samazinājies, taču pēdējos divos (2014–2015) gados tas palicis gandrīz nemainīgs (sk. 7. att.).

Biežāk traumu gadījumi reģistrēti no aprīļa līdz septembrim, visbiežāk – maijā, bet visretāk – novembrī un decembrī (sk. 8. att.). Šī traumu biežuma tendence atkārtojas gadu no gada, tiesa, pakāpeniski tā kļūst vienmērīgāka un mazāk izteikta. Visvairāk traumu Latvijā bērniem vienā dienā reģistrēts 2012. gada 9. maijā, bet vidēji vienā dienā tiek reģistrētas 8,74 traumas, kuru gadījumā nepieciešama hospitalizācija (mediāna 8, moda 8, SD = 4,81, ST = 0,19; TI = 95). 2013. gadā bijis visvairāk dienu (sešas), kad nav reģistrēts neviens traumas gūšanas gadījums. Traumu gadījumu biežuma augstākais punkts vidēji aritmētiski gadā ir 24. jūnijā (no 18. jūnija līdz 2. jūlijam).

Salīdzinot Gultu fonda un Reģistra diagnožu struktūras datus par hospitalizētajiem pacientiem saskaņā ar slimību klasifikatoru SSK 10, var secināt, ka starp gultu fonda un Reģistra dispersijām pastāv ļoti cieša un tieša korelācija (r = 0,98), kas pēc būtības ļauj attiecināt Reģistra izlasē balstītos secinājumus uz ģenerālkopu, t. i., visiem traumas guvušajiem un stacionārā ārstētajiem bērniem.

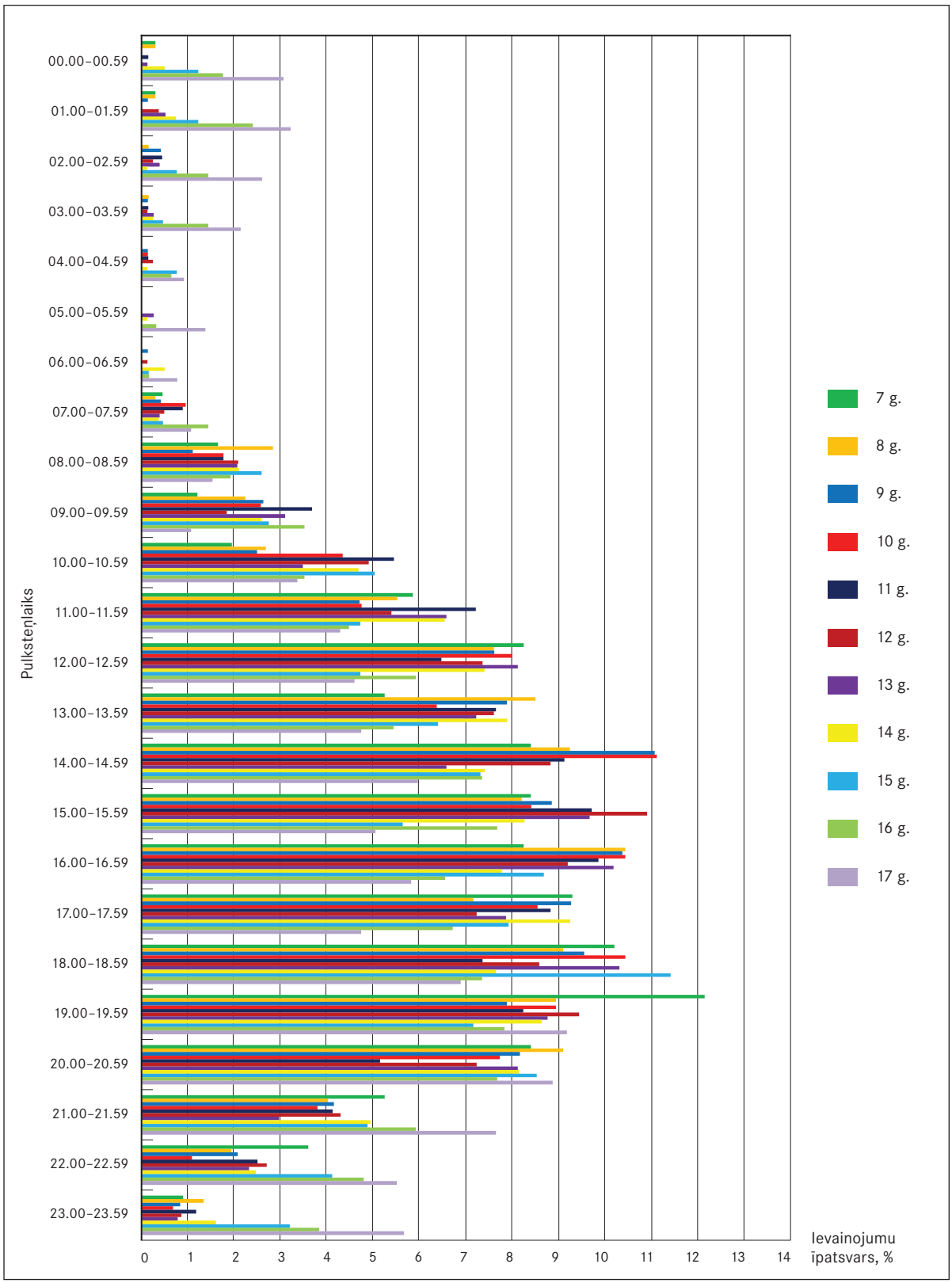
4. attēls. Ievainojumu īpatsvars (procentos) 1–6 gadus veciem bērniem atkarībā no diennakts stundas 2009.–2015. gadā

Percentage of injuries according circadian rhythm in 1–6-year-old children in 2009–2015



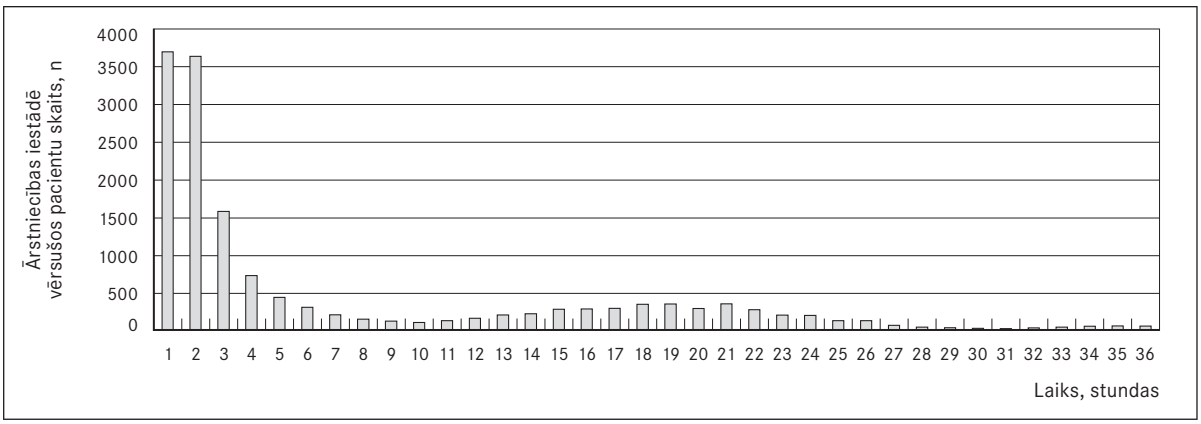
5. attēls. Ievainojumu īpatsvars (procentos) 7–17 gadus veciem bērniem atkarībā no diennakts stundas 2009.–2015. gadā

Percentage of injuries according circadian rhythm in 7–17-year-old children in 2009–2015



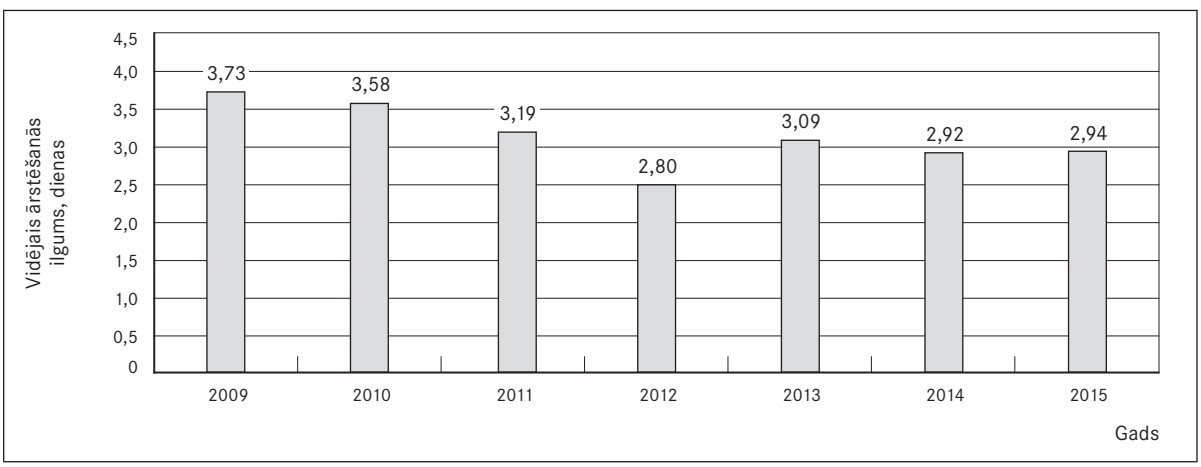
6. attēls. Laiks, kāds pagājis pēc ievainojumu gūšanas, līdz notikusi pacientu vēršanās ārstniecības iestādē 2009.–2015. gadā

Average timing of admitting to a medical institution after injury in 2009–2015



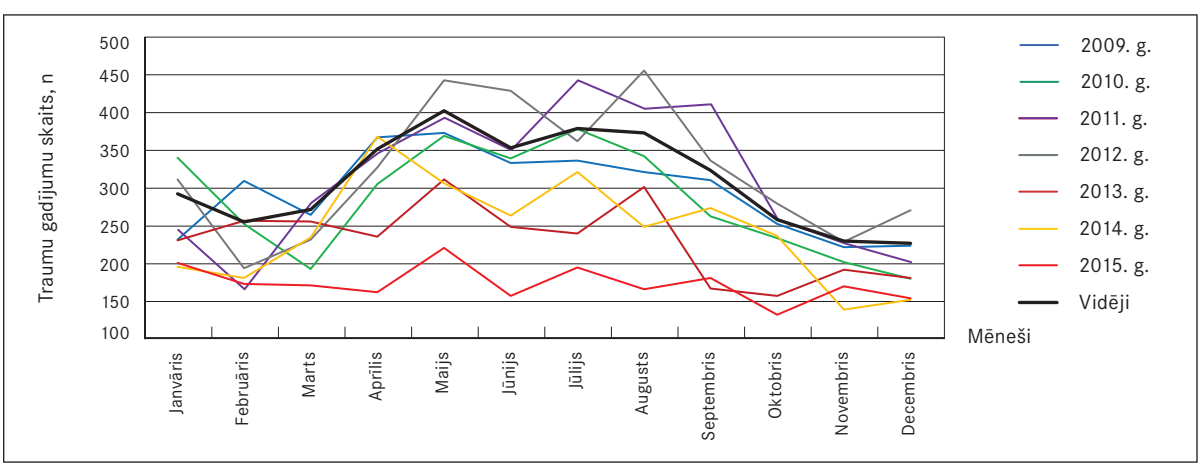
7. attēls. Vidējais ārstēšanās ilgums ārstniecības iestādēs 2009.–2015. gadā

Average length of stay in hospital in 2009–2015



8. attēls. Vidējais reģistrēto traumu gadījumu skaits mēnesī 2009.–2015. gadā

Mean number of injury cases depending on month in 2009–2015



Diskusija

Reģistrā ir apkopota informācija tikai par reģistrētajiem traumu gadījumiem Latvijā. Reģistrs tiek papildināts un aktualizēts, pamatojoties uz ārstniecības iestāžu sniegto informāciju no Traumu / ievainojumu uzskaites kartēm tajā apjomā, cik daudz par notikušo tajās ierakstīts (saskaņā ar Ministru kabineta (MK) 15.09.2008. noteikumu Nr. 746 "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 1. pielikumu). Reģistrā iekļauto ievainojumu un traumu gadījumu skaits tikai daļēji atspoguļo bērnu gūto traumu kopskaitu, jo Reģistram datus sniedz tikai stacionārās ārstniecības iestādes par hospitalizētajiem pacientiem. Tas ir noteikts minēto MK noteikumu 17. punktā. Jāpieņem, ka bērniem traumu skaits ir ievērojami lielāks, jo ne visos traumu gadījumos ir nepieciešama speciālistu palīdzība, tādēļ šie notikumi oficiālajā statistikā netiek reģistrēti.

Salīdzinot Reģistra datus ar iepriekšējiem gadiem, jāņem vērā izmaiņas normatīvajos aktos par datu vākšanas kārtību. 2006. gada 4. aprīļa MK noteikumos Nr. 263 "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" tika noteikts, ka informāciju Reģistram sniedz gan stacionārās, gan ambulatorās ārstniecības iestādes. No 2006. līdz 2008. gadam tika reģistrēti ne tikai stacionārā, bet arī ambulatori ārstēti bērni ar traumām. Tāpēc iespējams, ka šajā periodā tika reģistrēts vairāk traumu gadījumu, turklāt jāņem vērā, ka Reģistra darbības sākumā datu iesniegšana nenotika pilnā apjomā. Reģistra datu reprezentativitāti joprojām ievērojami mazina fakts, ka dažādas ārstniecības iestādes tam sekundāros datus iesniedz nepilnā apjomā vai dažādā kvalitātē. Novērojumi liecina, ka vairākus gadus slikta datu kvalitāte ir saņemta no Kurzemes statistiskā reģiona. Šis iemesls apgrūtina iespēju novērtēt, vai 2015. gadā novērotais reģistrēto traumu gadījumu skaita pieaugums, salīdzinot ar 2013. un 2014. gadu, patiešām atspoguļo bērnu traumatisma biežuma pieaugumu vai arī ir uzlabojusies datu iesniegšanas kvalitāte.

Lai atspoguļotu bērnu traumatisma rādītājus, ir iespējams izmantot Gultu fonda datus par gadījumiem, kad stacionārā ārstēti bērni, kas guvuši traumas. Jāņem gan vērā, ka šie dati atspoguļo nevis unikālo pacientu, bet gan stacionārā ārstēto traumu gadījumu skaitu. No Gultu fonda datiem izriet, ka stacionārā ārstēto traumu gadījumu skaits bērniem pēdējos gados samazinās gan absolūtos skaitļos, gan attiecinot uz 10 000 bērnu, tiesa, 2015. gadā tika konstatēts būtisks pieaugums. Šāds pieaugums tomēr nav atrodams Reģistra datos. Atšķirību noskaidrošanai nepieciešama papildu izpēte.

Informāciju par traumu skaitu bērniem iespējams iegūt arī no pētījumos apkopotajiem primārajiem datiem. Latvijā datus par skolas vecuma bērnu traumatismu iespējams iegūt no Skolēnu veselību ietekmējošo paradumu pētījuma (HBSC, *Health behaviour in school-aged children*) datiem. 2009./2010. mācību gada aptaujas dati liecina, ka 11 gadu vecumā 71 % zēnu un 59 % meiteņu ir guvuši kādu traumu un pēdējā gada laikā apmeklējuši ārstniecības iestādi, 13 gadu vecumā – 67 % zēnu un 52 % meiteņu, bet 15 gadu vecumā – 59 % zēnu un 46 % meiteņu (Pudule u. c., 2012). Statistiski ticama traumu biežuma atšķirība starp zēniem (63 %) un meitenēm (37 %) ir konstatējama arī Reģistra datos. Šajās vecuma grupās 2009./2010. mācību gada pētījuma aptaujā salīdzināto 43 valstu starpā Latvija pēdējā gada laikā gūto traumu izplatības ziņā atradās otrajā un trešajā vietā (*Currie et al.*, 2012). Analizējot minētā pētījuma datus no 1994. gada, jāatzīmē, ka skolēnu īpatsvars, kuri pēdējā gada laikā guvuši traumu un vērsušies pēc medicīniskās palīdzības, ir pieaudzis gan zēnu, gan meiteņu, gan visās trīs vecuma grupās – 11, 13 un 15 gadu vecumā (Pudule u. c., 2012). Tā kā Reģistra un Gultu fonda dati liecina par pusaudžu vecuma bērnu traumatisma mazināšanos, tas varētu nozīmēt, ka mazinās smago traumu (gadījumu, kad nepieciešama hospitalizācija) daudzums.

Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījuma 2013./2014. mācību gada aptaujā bija jautājums: "Cik reižu pēdējo 12 mēnešu laikā Tu esi bijis/usi ievainots/a un Tev vajadzēja ārstēties pie ārsta vai medmāsas?" Atbildes liecināja, ka ievainojumus guvušo skaits joprojām turpināja palielināties visās vecumu un abu dzimumu grupās. 1994. gadā vienu vai vairākas traumas gada laikā bija ārstējuši vidēji 28,4 % zēnu un 14,7 % meiteņu, savukārt 2014. gada aptaujā – jau vairāk nekā divtik zēnu un gandrīz četras reizes vairāk meiteņu. Visās trijās aptaujāto vecuma grupās pēc medicīniskās palīdzības vērsušos zēnu un meiteņu īpatsvars bija līdzīgs – attiecīgi 63,3 % un 54,7 %, un tas neatbilst Reģistra datiem, kuros

minēts, ka zēniem visās vecuma grupās novērojams lielāks ievainojumu biežums. Iespējams, tas izskaidrojams ar to, ka zēniem riskantas uzvedības dēļ ievainojumi mēdz būt smagāki un biežāk nepieciešama hospitalizācija ārstniecības iestādē.

Atbilstoši Reģistra datiem bērni traumas biežāk guvuši pēcpusdienās un drīz vien nonākuši ārstniecības iestādē, tomēr manāms, ka lielākais starplaiks starp ievainojuma gūšanu un vēršanos ārstniecības iestādē ir no plkst. 16.00 līdz 20.00, ko varētu skaidrot ar to, ka šajā laikā daudzviet nokļūšana ārstniecības iestādē ir apgrūtināta, ka beidzies speciālistu pieņemšanas laiks u. tml., tomēr korektai šīs parādības iemeslu noskaidrošanai nepieciešami papildu pētījumi. Pacientu plūsmas organizatoriem ieteicams ņemt vērā faktu, ka vislielākā pacientu plūsma bijusi laikā no plkst. 20.00 līdz plkst. 21.00.

Literatūrā ir atziņas, ka traumas nav nejaušība, un to atgadīšanās ritma tendences atkārtojas gadu no gada. Kādā Šveices lielā kohortas pētījumā par traumu guvušiem 15 110 bērniem konstatēts, ka gada ritma augstākais punkts novērojams 14. jūnijā (± 10 dienas), bet diennakts ritmā traumas bērniem biežāk novērojamas ap plkst. 16.00 (*Reinberg et al.*, 2015). Pēc līdzīgas metodikas aprēķināti mūsu rezultāti, kas ir ļoti tuvi šīm atziņām, – traumu gadījumu biežuma augstākais punkts vidēji aritmētiski gadā, lai cik tas arī paradoksāli liktos, ir Jāņu dienā, proti, 24. jūnijā (no 18. jūnija līdz 2. jūlijam), bet diennakts ritmā tas pilnībā atbilst Šveices pētnieku konstatētajam, tiesa, atšķirības novērojamas atkarībā no vecuma, jo vēlīnā pusaudžu vecumā arī traumas tiek gūtas vēlākās stundās.

Analizējot Reģistra datus par hospitalizētajiem pacientiem, salīdzinājumā ar datiem Gultu reģistrā secināms, ka stacionārās ārstniecības iestādes datus Reģistram sniedz paviršī.

Secinājumi

Realizējot pētījumu saskaņā ar darba mērķiem, var secināt, ka bērnu traumatisma kā sabiedrības veselības problēmas raksturošanai Latvijā ir iespējams izmantot datus no šādiem avotiem: "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus" un "Stacionāra gultu fonda izmantošanas datubāze", kas ļauj konstatēt, ka no 2009. līdz 2015. gadam:

1) viengadīgajiem bērniem joprojām ir liels traumu gadījumu skaits;
2) visās bērnu vecuma grupās zēni traumas guvuši biežāk nekā meitenes;
3) bērniem biežāk traumas novēro vasarā, turklāt ļoti straujš pieaugums vērojams no marta līdz maijam, bet traumu gadījumu biežuma augstākais punkts ir 24. jūnijā (no 18. jūnija līdz 2. jūlijam);
4) bērniem traumas biežāk notiek ap plkst. 16.00 (± 12 minūtes);
5) bērni traumas biežāk ir guvuši pēcpusdienās;
6) lielākais starplaiks starp ievainojuma iegūšanu un vēršanos ārstniecības iestādē ir no plkst. 16.00 līdz plkst. 20.00, bet vislielākā pacientu plūsma bijusi no plkst. 20.00 līdz plkst. 21.00, un tendence nav mainījies kopš iepriekšējā pētījuma 2009.–2012. gadā.

Injury Occurrence in Latvian Children in a Cohort from 2009 to 2015

Abstract

To describe children injuries (0–17 years) as a public health problem in Latvia the data from the Registry of Injured Patients and Database of Centre for Prevention and Diseases Control Hospital Bed Utilisation was used. Children injuries from 2009 to 2015 were analysed in a cohort of 23 243 – 14 554 (63 %) boys and 8689 (37 %) girls.

The obtained data shows that boys are injured more often than girls in all age groups. A comparatively high rate of injury remains during the second and third year of child's life. Circadian rhythms of injury occurrence were detected with a peak around 4 p. m., which, however, depends on the age of the child.

So far, children injuries are characterised by seasonality – more injuries occur during the summer period with a very rapid increase from March to May. Circannual rhythm was validated with the peak on June 24. The number of inpatients in the children and young adult age group has had a trend to decrease over the last years, with the exception in 2015.

Keywords: injuries, children, circadian and circannual rhythm.

Literatūra

1. Currie, C., Zanotti, C., Morgan, A., Currie, D. et al. Health behaviour in school-aged children (HBSC) study: International report from the 2009/2010 survey. *Health Policy for Children and Adolescents*. 2012, 6, 83–87.
2. *EuroSafe, Injuries in the European Union, Report on injury statistics 2008–2010*. Amsterdam, 2013, 1–37.
3. Lyons, R. A., John, A., Brophy, S., Jones, S. J. et al. Modification of the home environment for the reduction of injuries. *A Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. Iegūts no: http://www.nchh.org/Portals/0/Contents/Article0770.pdf [sk. 21.05.2013.].
4. Peden, M., McGee, K., Krug, E. *Injury: a leading cause of the global burden of disease, 2000*. World Health Organization, 2002, 50.
5. Pudule, I., Velika, B., Grīnberga, D., Gobiņa, I. u. c. *Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījums*. Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012, 33–36.
6. *Pan American Health Organization: Preventing injuries and violence. A guide for ministries of health*. Washington, DC: Pan American Health Organization – Regional Office of the World Health Organization, 2008.
7. Peden, M., McGee, K., Sharma, G. *The injury chart book. A graphical overview of the global burden of injuries*. Geneva: Department of Injuries and Violence Prevention, Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster, World Health Organization, 2002.
8. Reinberg, O., Lutz, N., Reinberg, A., Mechkouri, M. Trauma does not happen at random. Predictable rhythm pattern of injury occurrence in a cohort of 15.110 children. *J Pediatr Surg*. 2005, 40(5), 819–825.
9. Skrule, J., Rozentāle, G., Gigele, I. Traumatisms un ārējie nāves cēloņi bērniem un jauniešiem, 2007. *Valsts aģentūra "Sabiedrības veselības aģentūra"*, 1–39. Iegūts no: http://www.spkc.gov.lv/sabiedribas-veselibas-datu-analize [sk. 20.05.2013.].
10. *SPKC (Slimību profilakses un kontroles centrs)*. Traumas un ievainojumi – statistikas dati par traumu un ievainojumu skaitu sadalījumā pa vecuma grupām, dzimuma, ievainojuma veida, traumas gūšanas vietas, nolūka saistībā ar gūto traumu no 2009. gada līdz 2011. gadam, 2012. Iegūts no: www.spkc.gov.lv/file_download/Traumas_un_ievainojumi_2011_v3.docx [sk. 20.05.2013.].
11. *VEC (Veselības ekonomikas centrs)*. Ievainojumi – statistikas dati par traumu un ievainojumu skaitu sadalījumā pa vecuma grupām, dzimuma, ievainojuma veida, traumas gūšanas vietas, nolūka saistībā ar gūto traumu no 2007. gada līdz 2010. gadam, 2011. Iegūts no: http://www.spkc.gov.lv/file_download/114/Traumas_un_ievainojumi_2007_2010.pdf [sk. 20.05.2015.].
12. Towner, E., Scott, I. *Child injuries in context WHO, World report on child injury prevention*. Ed. by Peden M., Oyegbite K., Ozanne-Smith J., Adnan A. Hyder et al. 2008, 1–28.
13. *WHO*. The global burden of disease, 2004 update. 1–146. Iegūts no: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/ [sk. 30.02.2017.].

Osteoartrīta slimnieku sinoviālās membrānas morfoloģiskās analīzes korelācija ar klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem

Mihails Tarasovs [1], ***Anna Mihailova*** [2], ***Vitolds Jurkevičs*** [2], ***Sandra Skuja*** [1], ***Vinita Cauce*** [4], ***Modra Murovska*** [3], ***Valērija Groma*** [1]

m.tarasovs@gmail.com

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts, Latvija*

[2] *ORTO klīnika, Latvija*

[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts, Latvija*

[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Osteoartrīts ir biežākā multifaktoriālā locītavu slimība. Viena no būtiskākajām problēmām ir osteoartrīta saistība ar citām balstaparāta slimībām, kas var ietekmēt osteoartrīta klīniskās izpausmes un sinovialās membrānas morfoloģiskās izmaiņas. Aktuāls ir jautājums par osteoartrīta slimnieku grupām, kam varētu izmantot sinoviālo apvalku biopsiju diagnozes precizēšanai un ārstēšanas taktikas izvēlei.

Darba mērķis. Ar morfoloģiskām metodēm analizēt sinoviālajā membrānā notiekošos procesus audu līmenī un salīdzināt tos ar klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem.

Materiāls un metodes. Darbā tika analizēti endoprotezēšanas laikā iegūtie 48 pacientu sinoviālās membrānas audi un šo pacientu pirmsoperācijas klīniskie un laboratoriskie rādītāji. Audu paraugu griezumi tika krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu un analizēti gaismas mikroskopā, lai noteiktu sinoviālās membrānas morfoloģiskās pārmaiņas, kas tika gradētas pēc adaptētas Krena un līdzautoru (2006) skalas. Vienlaicīgi tika analizētas izmaiņas pilnā asinsainā, eritrocītu grimšanas ātrumā, C-reaktīvā proteīna (CRP) līmenī, urīna un aknu bioķīmiskajās analīzēs.

Rezultāti. Statistiski ticamas korelācijas tika noteiktas starp daudzkodolaino gigantisko šūnu un sinoviālās membrānas virsējā slāņa šūnu daudzumu, gigantisko šūnu un asinsvadu daudzumu, kā arī korelācija starp gigantisko šūnu daudzumu un sinovīta smaguma pakāpi. Asinsvadu blīvums korelē ar sinovīta izteiktības pakāpi. Pacienti tika iedalīti divās grupās – ar zemu vai vidēji aktīvu sinovītu un izteiktu sinovītu. CRP līmeņa mediānās vērtības abām grupām bija vienādas, savukārt grupā ar izteiktu sinovītu datu izkliede bija lielāka, kā arī tika novērots paaugstināts CRP līmenis.

Secinājumi. Laboratoriskās analīzes un Vizuālās analogu skalas rādītājus nevar izmantot kā vienīgos sinovīta smaguma pakāpes novērtēšanas kritērijus. Daudzkodolaino gigantisko šūnu un asinsvadu daudzuma izvērtējumu stromā var izmantot kā papildu kritēriju, lai noteiktu sinovīta smaguma pakāpi.

Atslēgvārdi: osteoartrīts, sinoviālā membrāna, morfoloģiskā analīze, laboratoriskie rādītāji.

Ievads

Osteoartrīts ir biežākā multifaktoriālā, deģeneratīvā locītavu slimība, ko raksturo locītavas skrimšļa destrukcija, subhondrāla kaula skleroze, kā arī osteofītu veidošanās un sinoviālās membrānas izmaiņas [32, 34, 35]. Osteoartrīta klīniskā aina ir līdzīga citu locītavu slimību klīniskajām izpausmēm, tāpēc osteoartrīta diferenciālā diagnostika bieži ir sarežģīta. Nesen veiktajos pētījumos ar radioloģijas metodēm asimptomātiskais osteoartrīts tika apstiprināts 19,6 %, bet simptomātiskais gūžas locītavas osteoartrīts – 4,2 % no ASV pilsētu populācijas [21]. Savukārt Turkevica un līdzautoru kohortas pētījumā ceļa locītavu radioloģiskais un simptomātiskais osteoartrīts tika konstatēts attiecīgi 25,4 un 15,4 % gadījumu [39]. Lai gan slimību veicinoši faktori, tādi kā svars, ēšanas paradumi un vitamīnu trūkums organismā, ir daudz pētīti [28], osteoartrīta patoģenēze joprojām ir neskaidra [27].

Dažreiz osteoartrīta gaita var strauji progresēt, manifestējoties izteiktam sāpju sindromam. Šāda paasinājuma rezultātā ātrāk attīstās locītavu bojājums un skrimšļa destrukcija, pacientam klīniski pastiprinās sāpes, paaugstināts iekaisīgie rādītāji. Šādas klīniskās ainas izmaiņas var būt saistītas gan ar paša osteoartrīta patoģenēzi, gan parādīties citu paralēli notiekošo slimību, piemēram, reaktīvā, psoriātiskā vai reimatoīdā artrīta gadījumos. Nereti šādos gadījumos nepieciešama endoprotezēšanas operācija [1]. Vēl viens no svarīgiem slimības gaitu pastiprinošiem faktoriem var būt vīrusu infekcija, tai skaitā cilvēka parvovīrusa B19 infekcija [20, 6].

Līdz šim veiktajos pētījumos noskaidrots, ka locītavu iekaisīgās slimības var pētīt, analizējot izmaiņas locītavas kapsulas iekšējā apvalkā – sinoviālajā membrānā [14, 22, 24]. Tā sastāv no diviem slāņiem – virsējā jeb intīmas slāņa (angļu val. *lining*) un sinoviālās membrānas stromas (angļu val. *sublining*), kas tiek skarti, slimībai attīstoties. Iekaisīgu locītavu slimību gadījumos sinoviālajā membrānā notiek audu pārbūve, šūnu proliferācija un migrācija, tiek sekretēti iekaisuma citokīni un augšanas faktori [23]. Ir zināms, ka reimatoīdā artrīta gadījumā mezenhimālās izcelsmes šūnas sinoviālajā apvalkā vīrusu infekcijas ietekmē var fenotipiski mainīties un iesaistīties agresīvā locītavas skrimšļa destrukcijā [36, 5]. Tomēr pētījumu par sinoviālajā membrānā notiekošajiem procesiem audu un šūnu līmenī ir maz – gan tos vērtējot morfoloģisko metožu jutīguma un specifiskuma aspektā, gan analizējot korelācijas ar klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem. Krena un kolēģu (2006) metode tiek izmantota hroniska sinovīta pakāpes noteikšanai [22]. Tomēr līdz šim nav noteikti patomorfoloģiskie kritēriji, ko, izmantojot audu biopsijas, varētu izmantot precīzai diagnozei un pacientu savlaicīgai ārstēšanai.

Darba mērķis

Ar morfoloģiskām metodēm analizēt sinoviālajā membrānā notiekošos procesus audu līmenī, tos korelējot ar pirmsoperācijas periodā iegūtajiem pacienta subjektīvajiem rādītājiem (sāpju vērtējumu pēc Vizuālās analogu skalas), kā arī klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iesaistīti 48 pacienti (27 sievietes, 28 vīrieši), kas no 2015. gada februāra līdz 2016. gada maijam bija stacionēti ORTO klīnikā ar diagnozi "gūžas vai ceļa locītavas osteoartrīts" plānveida locītavu endoprotezēšanas veikšanai. Pacientu vidējais vecums – 60,3 gadi (35–87 gadi). Pirms operācijas gan glikokortikoīdi, gan nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, gan arī fizioterapija tika lietoti 45 pacientiem. Pētījuma gaitā tika apkopoti anamnēzes dati no pacientu medicīniskajām kartēm un Vizuālās analogu skalas (VAS) rādītāji (0–10 punkti), tika analizētas izmaiņas pacientu pilnā asinsainā, eritrocītu grimšanas ātrumā (EGĀ), C reaktīvā proteīna (CRP) līmenī, kā arī urīna un aknu bioķīmiskajos (AlAT; AsAT) rādītājos.

Sinoviālās membrānas audu paraugi tika iegūti gūžas un ceļa locītavu endoprotezēšanas laikā. Materiāls tika fiksēts 10 % formalīnā ar turpmāku apstrādi un ieliešanu parafīna blokos. No parafīna blokos ielietā sinoviālās membrānas audu materiāla ar mikrotomu tika pagatavoti 4–6 mkm biezi

histoloģiskie griezumi. Vispārēja pārskata iegūšanai, mikroskopiskai analīzei un diagnozes noteikšanai audu griezumi tika krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu (H & E). Analizējot sinoviālās membrānas morfoloģisko ainu, tika izmantota adaptēta Krena un līdzautoru (2006) izveidotā parametru skala sinovīta pakāpes (angļu val. *synovitis score*) noteikšanai (sk. 1. tab.). Šajā skalā tika izmantoti šādi parametri: 1) virsējā slāņa izmaiņas, 2) stromas šūnu blīvums, 3) iekaisuma šūnu infiltrācija un 4) sinovīta pakāpe; izmaiņas katrā no šiem rādītājiem raksturojot ar 0–3 punktiem. Pēc primārās audu apskates tika ieviesti divi papildu parametri – daudzkodolaino gigantisko šūnu esamība un asinsvadu daudzums sinoviālajā membrānā. Sinoviālo membrānu audu histopatoloģiskās analīzes rezultāti tika izvērtēti gaišā redzes laukā, izmantojot *Leitz DMRB* gaismas mikroskopu, fotodokumentācija tika veikta ar digitālo kameru *DC 300F*. Audu analīzei tika izmantota puskvantitatīvās analīzes metode.

Pēc audu mikroskopiskās analīzes pacienti tika iedalīti divās grupās: pirmā grupa (n = 33) – pacienti ar zemu vai vidēji aktīvu sinovītu un otrā grupa – pacienti (n = 15) ar izteiktām morfoloģiskām izmaiņām sinoviālās membrānas audos, izteiktu sinovītu. Datu apstrāde tika veikta *IBM SPSS Statistics* programmā, izmantojot neparametriskos testus un Spīrmena (*Spearman's rank*) korelācijas koeficientu datu saistības izvērtēšanai. Būtiskuma līmenis (p) ar vērtību, kas mazāka par 0,05, vērtēts kā statistiski ticams.

1. tabula. Sinoviālās membrānas morfoloģisko izmaiņu raksturojums
Morphological evaluation and synovial membrane score

Parametri	Punkti	Morfoloģiskās izmaiņas
Virsējā slāņa šūnu daudzums	0	Šūnas veido tikai vienu slāni
	1	Šūnas veido 2–3 slāņus
	2	Šūnas veido 4–5 slāņus, var būt dažas daudzkodolainās šūnas
	3	> 5 šūnu slāņiem, virsējā slāņa izčūlojums, var būt daudzkodolainās šūnas
Saistaudu šūnu daudzums sinoviālās membrānas stromā	0	Šūnu daudzums atbilst normai
	1	Nedaudz palielināts šūnu daudzums
	2	Vidēji palielināts šūnu daudzums
	3	Izteikti palielināts šūnu daudzums
Iekaisuma infiltrāti	0	Nav iekaisuma infiltrātu
	1	Daži, galvenokārt perivaskulāri izvietoti limfocīti un plazmocīti
	2	Daudz limfocītu un plazmocītu, dažkārt tie veido limfocītu agregātus – folikulus
	3	Blīvi difūzi infiltrāti vai vairāki limfoīdie folikuli
Sinovīta pakāpe	0–1	Nav sinovīta
	2–4	Neizteikts sinovīts
	5–9	Izteikts sinovīts
Daudzkodolainās gigantiskās šūnas	0	Nav
	1	Atsevišķas daudzkodolainās šūnas
	2	Daudz daudzkodolaino šūnu
Asinsvadu daudzums	1	Asinsvadu daudzums atbilst normai
	2	Daudz, atsevišķi asinsvadi pilnasinīgi
	3	Izteikti daudz, ir pilnasinīgi asinsvadi, hemorāģijas

Modificēts pēc *V. Krenn et al.*, 2006.

Rezultāti

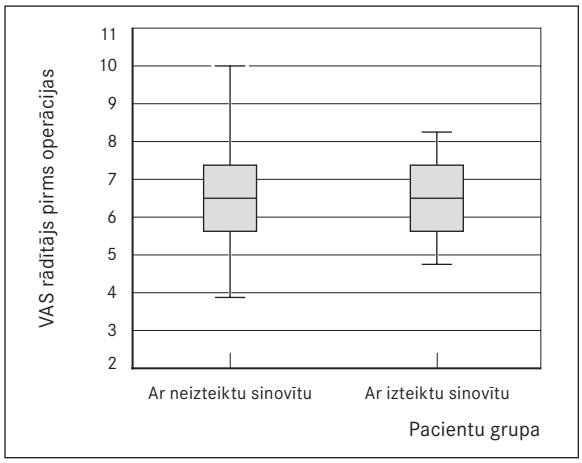
Grupā ar zemu vai vidēji aktīvu sinovītu pirms operācijas VAS skalas rādītāji no 7 punktiem un augstāk (no ļoti stiprām līdz neciešamām sāpēm) bija deviņiem pacientiem (31 %), no tiem viens pacients novērtēja sāpju līmeni ar gradāciju 10 un viens – ar deviņi. Grupā ar augstu sinovīta aktivitāti VAS skalas rādītāji no 7 punktiem un augstāk bija četriem pacientiem (33,3 %). VAS skalas rādītāju sadalījums bija līdzīgs abām grupām (sk. 1. att.). Grupā ar neiekaisušiem sinoviālajiem audiem urīnceļu infekcija (UCI) bija 12 pacientiem (44 %), savukārt grupā ar izteiktu sinovītu UCI bija pieciem pacientiem (38,5 %). Aknu bioķīmisko rādītāju (AlAT; AsAT) paaugstinājums virs normas kopumā bija 11 pacientiem (40,7 %), savukārt grupā ar izteiktu sinovītu tika reģistrēts tikai viens pacients ar izmainītiem aknu rādītājiem. Vidējais sāpju ilgums grupā bez vai ar neizteiktu sinovītu bija 21 mēnesis. Izteikta sinovīta gadījumā vidējais sāpju ilgums bija 17,7 mēneši.

Vidējais vecums un datu sadale abām grupām bija līdzīga. Leikocitoze grupā ar izteiktu sinovītu bija tikai trīs pacientiem (20,0 %), savukārt grupā ar neizteiktu sinovītu – četriem pacientiem (12,9 %). Statistiski ticamas korelācijas starp VAS skalas un laboratoriskajiem rādītājiem netika pierādītas. Grupā ar izmainītu, iekaisušu sinoviālo membrānu tika novērotas šādas morfoloģiskās pārmaiņas: sinoviālās membrānas hipertrofija un hiperplāzija, kā arī virsējā slāņa izčūlojumi (sk. 2. att.), limfocītu infiltrācija un limfoīdo folikulu veidošanās (sk. 3. att). Tika novērotas arī daudzkodolainas gigantiskās šūnas gan sinoviālās membrānas virsējā slānī, gan arī sinoviālās membrānas stromā (sk. 4. att.). Daudzkodolainas gigantiskās šūnas tika novērotas galvenokārt sinoviālajā membrānā ar izteiktu iekaisumu. Dažreiz tika novērota pastiprināta fibrīna izgulsnēšanās (sk. 5. att.).

Statistiskās analīzes rezultātā vidēji stipras korelācijas tika noteiktas starp daudzkodolaino gigantisko šūnu daudzumu un sinoviālās membrānas virsējā slāņa izmaiņām ($p < 0,002$), gigantisko šūnu daudzumu un asinsvadu daudzumu ($p < 0,005$), kā arī vidēji stipras korelācijas starp gigantisko šūnu daudzumu un sinovīta smaguma pakāpi. Asinsvadu blīvumam novērota vidēji stipra korelācija ar sinovīta izteiktības pakāpi ($p < 0,001$). CRP līmeņa mediānās vērtības abām grupām bija vienādas, taču grupā ar izteiktu sinovītu datu izkliede bija lielāka, kā arī šajā grupā tika novērots paaugstināts CRP līmenis (sk. 6. att.).

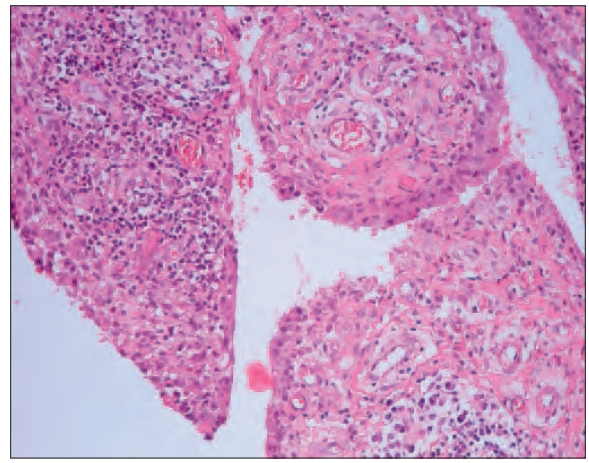
1. attēls. Vizuālās analogu skalas rādītāju sadalījums pacientu grupās

Distribution of Visual Analogue Scale data in patients' groups



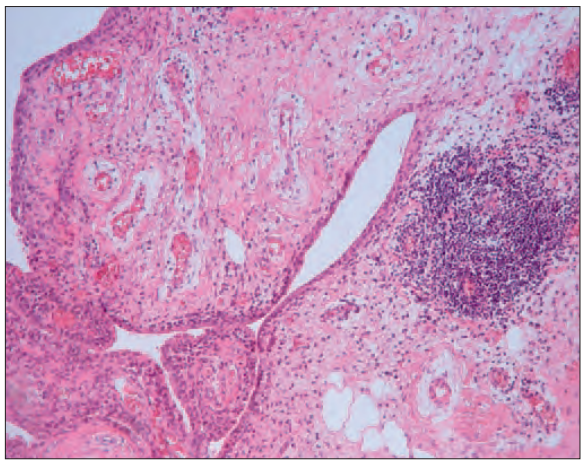
2. attēls. Sinoviālās membrānas virsējā slāņa hiperplāzija un erozijas. Difūza limfocītu infiltrācija, × 100

Synovial membrane intimal layer hyperplasia and erosion, diffuse lymphocyte infiltration, × 100



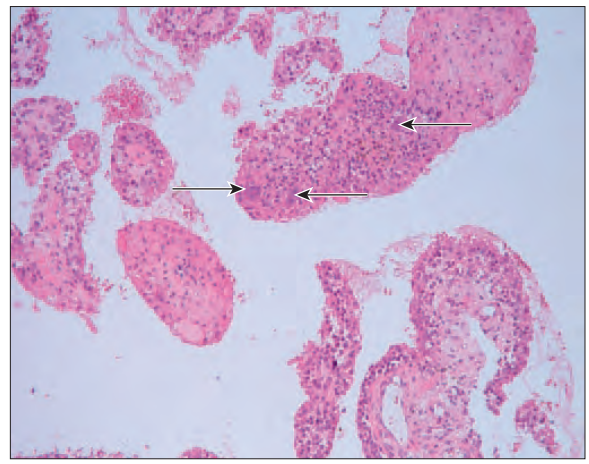
3. attēls. Sinoviālās membrānas hiperplāzija, limfoīdais folikuls, × 100

Synovial membrane hyperplasia, lymphoid follicle, × 100



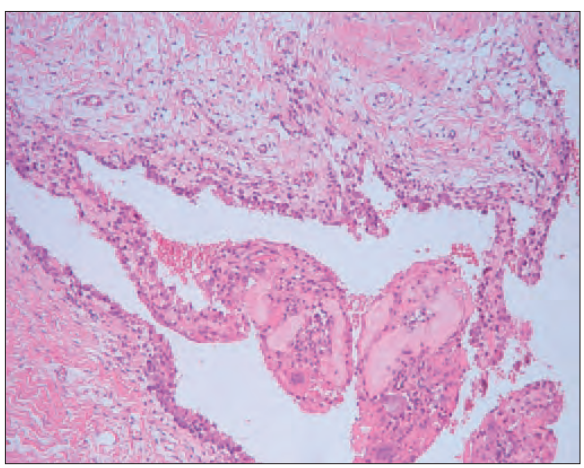
4. attēls. Daudzkodolainas gigantiskās šūnas (↑), × 100

Synovial multinucleated giant cells (↑), × 100



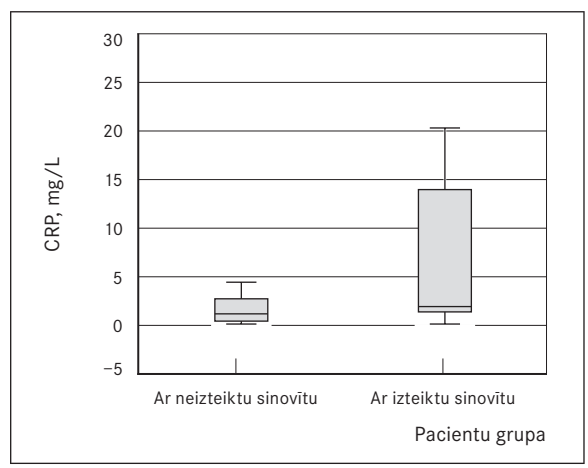
5. attēls. Virsējā slāņa hiperplāzija, fibrīna depozīti, hronisks iekaisums, sinoviālās membrānas stromas fibroze, × 100

Hyperplasia of synovial lining, fibrin deposition, chronic inflammation, sublining fibrosis, × 100



6. attēls. CRP analīžu rezultātu sadalījums pacientu grupās

Distribution of CRP data in patients' groups



Diskusija

Līdz šim nav izveidota klasifikācija, kas atspoguļotu visas osteoartrīta variācijas [12, 17, 31]. Tradicionāli ar terminu "osteoartrīts" definē deģeneratīvu jeb neiekaisīgu locītavu slimību. Tomēr jaunāko pētījumu rezultāti liecina, ka gadījumos, kad sinoviālajā membrānā pastiprinās iekaisuma process, osteoartrītam piemīt iekaisīgam artrītam raksturīgas pazīmes ar sinovīta attīstību. Osteoartrīta gadījumā tas izpaužas kā iekaisuma sindroms [3, 7, 16]. Šāda osteoartrīta gadījumā pacientam parādās izteiktas sāpes, nakts sāpes un rīta stīvums, kas ilgst vismaz 30 minūtes [16]. Izteiktas sāpes tiek asociētas ar iekaisīgām pārmaiņām, tās bieži konstatē ātri progresējoša destruktīva osteoartrīta gadījumā [11]. Konstatējot

iekaisumu, ir jāatceras, ka pacientiem ar diagnosticētu osteoartrītu vai rentgenogrammā redzamām osteoartrītam atbilstošām locītavu izmaiņām iespējama arī citu iekaisīgu locītavu slimību attīstība. Šādos gadījumos slimības diagnostika ir apgrūtināta, īpaši tās sākuma fāzē, kad neizpaužas visi simptomi.

Lai precizētu no jauna radušos sinovītu, izmanto vairākas metodes – laboratoriskās analīzes, radioloģiskās izmeklēšanas metodi un sinoviālā šķidruma analīzi. Tomēr dažreiz, tikai slimībai manifestējoties, var precizēt diagnozi un atšķirt, vai tas ir osteoartrīts paasinājuma fāzē vai arī kāda cita saslimšana, piemēram, vēlīni sācies reimatoīds artrīts, ko grūti diferencēt slimības sākumfāzē [36]. Agrīnā sinovīta diferencēšanas grūtību dēļ pieaug nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana pacientiem ar sāpēm locītavās, kas rada papildu apdraudējumus pacientu veselībai.

Tā kā sinoviālā membrāna tiek uzskatīta par vairāku iekaisīgu artropātiju galveno mērķorgānu, neskaidru locītavu saslimšanu diagnostikai un ārstēšanai var izmantot sinoviālās membrānas biopsijas [4, 10, 15, 33]. Mūsdienās sinoviālo audu biopsiju novērtēšanu izmanto audzēju diagnostikai, diagnozes precizēšanai granulomu gadījumos, kristālu un infekciozo artropātiju diferencēšanai, kā arī slimības ārstēšanas rezultātu novērtēšanai [19]. Savukārt iekaisīgo artropātiju gadījumā sinoviālo audu biopsiju izmanto retāk, jo šīs grupas slimības morfoloģiski var izpausties dažādi – vienas un tās pašas slimības dažādiem cilvēkiem var izpausties atšķirīgi [2, 9]. Diagnozi ietekmē arī analizējamā audu materiāla morfoloģiskā heterogenitāte, kas var būt novērojama viena preparāta ietvaros [26].

Morfoloģiskās izmaiņas sinoviālajā membrānā, kurā aktīvi notiek iekaisuma procesi, ietver sinoviālās membrānas hipertrofiju un hiperplāziju, virsējā slāņa izčūlojumus, asinsvadu ieaugšanu, to daudzuma un blīvuma palielināšanos, imūno šūnu infiltrāciju, daudzkodolaino gigantisko šūnu parādīšanos un fibrīna izgulsnēšanos [36, 10]. Visas šīs izmaiņas var novērot pacientiem ar sinovītu. Tomēr līdzšinējos pētījumos tika ietvertas morfoloģiskās pazīmes un salīdzinātas slimības, izmantojot tikai vienu vai dažus kritērijus, t. i., asinsvadu daudzumu un endotēlija šūnu proliferācijas indeksu, imūno šūnu izvietojumu un daudzumu, kā arī gigantisko šūnu esamību ar norādi uz izteiktu iekaisumu un šūnu disfunkciju gan reimatoīdā artrīta, gan osteoartrīta gadījumā [8, 22, 29, 40].

Nozīmīgu informāciju sniedz iekaisuma šūnu daudzuma analīze, to izvietojums audos, folikulu veidošanās un imūnkompetento šūnu attiecības. Taka un līdzautoru pētījumā ir parādīts, ka iekaisīgu artrītu, galvenokārt reimatoīda artrīta, gadījumā ir izteiktāka limfocītu un plazmocītu infiltrācija sinoviālās membrānas rajonā [38], turklāt dažādiem indivīdiem tā var atšķirties [19]. Atsevišķi jāanalizē arī asinsvadu izvietojums un blīvums. Pētījumā, ko bija veikusi Rīsa un kolēģi, izmantojot artroskopijas metodi, ir salīdzināti asinsvadi reimatoīdā, reaktīvā un psoriātiskā osteoartrīta gadījumā, demonstrējot asinsvadu atšķirības šo grupu starpā [29]. Tomēr līdz šim vēl nav noteikti morfoloģiskie kritēriji sinoviālās membrānas asinsvadu analīzei.

Ir bijuši vairāki mēģinājumi apvienot iegūtās zināšanas par sinoviālās membrānas morfoloģiskām izmaiņām. Viens no tiem ir Krena un līdzautoru (2006) izveidotā sinovīta smaguma pakāpes novērtēšanas skala (angļu val. *synovitis score*), kuru izmanto, lai noteiktu locītavas iekaisuma izteiktības pakāpi [22]. Šī analītiskā instrumenta skala palīdz novērtēt, cik izteikts ir sinovīts, tādējādi iespējams precizēt slimības diagnozi un slimības agresivitāti. Diemžēl tas ir maz noderīgs neprecizētas artropātijas diagnosticēšanai. Pēc Krena un kolēģu datiem izteiktāks iekaisums vērojams RA gadījumā, taču ReA un PsA gadījumos arī var novērot izteiktu iekaisumu [22].

Noslēgumā jāatzīmē, ka neskaidru artropātiju diagnosticēšana ir izaicinājums jebkuram ārstam. Lai precīzāk noteiktu un ārstētu slimību, jābūt izveidotai ārstu komandai, kas kopīgi un interdisciplināri, izmantojot vairākas metodes, strādātu pie šī problēmjautājuma risināšanas. Lai arī sinoviālo audu morfoloģiskā analīze nav galvenais kritērijs neskaidru artropātiju noteikšanā, tai ir svarīga nozīme diagnostikā. Turpmākos pētījumos būtu jārisina divas ar to saistītas problēmas, proti, morfoloģisko kritēriju izveide katram artropātijas veidam, kā arī specifisku / nozīmīgu marķieru atklāšana un to pacientu grupas identificēšana, kam noteikti indicēta sinoviālo audu biopsija diagnozes noteikšanai un slimības ārstēšanas uzlabošanai.

Secinājumi

1. Laboratoriskās analīzes un Vizuālās analogu skalas rādītājus nevar izmantot kā vienīgos sinovīta smaguma pakāpes noteikšanas rādītājus.
2. Papildu kritērijs, kas nosaka sinovīta pakāpi, ir daudzkodolaino gigantisko šūnu un asinsvadu daudzuma analīze stromā.
3. Dažos osteoartrīta gadījumos sinoviālās membrānas biopsija ir nozīmīgs solis, kas palīdz precīzi diagnosticēt locītavu slimību un prognozēt tās attīstības gaitu, kā arī pieņemt lēmumu par konservatīvās vai ķirurģiskās terapijas lietošanu.

Pateicība

Darbs veikts ar Valsts pētījumu programmas "Biomedicīna sabiedrības veselībai (BIOMEDICINE)" projekta "Inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveide" apakšprojekta Nr. 5.7.2. atbalstu.

Histopathological Analysis of Synovial Membrane in Osteoarthritis Patients and Its Correlation with Clinical and Laboratory Indices

Abstract

Chronic degenerative disease, osteoarthritis, can mask inflammatory arthropathies such as rheumatoid arthritis, reactive and psoriatic arthritis. Detection of such conditions can help to designate patient group, to whom synovial tissue biopsy is recommended for elucidation of histopathological changes. All this can help to establish correct diagnosis and following conservative treatment, perhaps, lower number of endoprosthetical operations.

The aim of the research – by using morphological methods analyse synovial membrane and morphological changes found in osteoarthritis patients correlating these with clinical and laboratory indices.

Forty eight patients' synovial membrane samples obtained during replacement surgeries were used in this study. Patients' clinical data and laboratory indices obtained from medical records were analysed. Histological slides were stained routinely with haematoxylin and eosin. Synovial membrane morphological changes were studied as well as the lining layer hypertrophy or hyperplasia and sublining connective tissue morphology.

Moderate correlation was demonstrated between a number of giant multinucleated cells and lining layer cellularity; a number of giant multinucleated cells and a number of blood vessels in synovial stroma. A moderate correlation was found between the number of giant cells and synovitis. There was correlation between blood vessels' density in synovial stroma and synovial inflammation. CRP levels median values were equal in both groups (with low or moderate active synovitis and intense synovitis), whereas the range was higher, and elevated CRP levels were found in greater numbers in a group with intense synovitis.

Suggestions based on laboratory test or VAS only cannot be conclusive making decisions preoperatively. Multinucleated giant cells, vascular pattern and blood vessel quantity in synovial membrane stroma can be used as additional criteria for determination of severity of synovitis.

Keywords: osteoarthritis, synovial membrane, morphological analysis, laboratory indices.

Literatūra

1. Aslan, B., Serin, M. S., Theis, K. A., et al. Prevalence and correlates of arthritis-attributable work limitation in the US population among persons ages 18–64: 2002 National Health Interview Survey Data. *Arthritis Care & Research*. 2007, 57(3), 355–363.
2. Baarsen, L. G., van, Wijbrandts, C. A., Timmer, T. C., et al. Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis in relation to disease activity and biomarkers in peripheral blood. *Arthritis & Rheumatism*. 2010, 62(6), 1602–1607.
3. Baeten, D., Demetter, P., and Cuvelier, C. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000, 59(12), 945–953.
4. Baeten, D., Kruithof, E., Rycke, L., de, et al. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. *Arthritis Res Ther*. 2005, 7(2), R359–R369.
5. Bari, C., de, Dell'Accio, F., Tylzanowski, P., et al. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis & Rheumatism*. 2001, 44(8), 1928–1942.
6. Bendiksen, S., Martinez-Zubiavrra, I., Tümmler, C., et al. Human endogenous retrovirus W activity in cartilage of osteoarthritis patients. *BioMed Research International*. 2014, 2014, 698609.
7. Benito, M. J., Veale, D. J., FitzGerald, O., et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005, 64(9), 1263–1267.
8. Braun, J., Kingsley, G., Heijde, D., van der, et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis. Berlin, Germany, July 3–6, 1999. *The Journal of Rheumatology*. 2000, 27(9), 2185–2192
9. Castañeda, S., Roman-Blas, J. A., Largo, R., et al. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology*. 2014, 53(1), 1–3.
10. Ceponis, A., Konttinen, Y. T., Imai, S., et al Synovial lining, endothelial and inflammatory mononuclear cell proliferation in synovial membranes in psoriatic and reactive arthritis: a comparative quantitative morphometric study. *Rheumatology*. 1998, 37(2), 170–178.
11. Chen, Y., Sun, Y., Pan, X., et al. Joint distraction attenuates osteoarthritis by reducing secondary inflammation, cartilage degeneration and subchondral bone aberrant change. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015, 23(10), 1728–1735.
12. Dougados, M. Clinical assessment of osteoarthritis in clinical trials. *Current Opinion in Rheumatology*. 1995, 7(2), 87–91.
13. Fickert, S., Fiedler, J., and Brenner, R. E. Identification, quantification and isolation of mesenchymal progenitor cells from osteoarthritic synovium by fluorescence automated cell sorting. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003, 11(11), 790–800.
14. Filippou, G., Tacchini, D., Adinolfi, A., et al. Histology of the synovial membrane of patients affected by osteoarthritis and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease vs. osteoarthritis alone: a pilot study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2016, 19, 1–2.
15. Firestein, G. S. Starving the synovium: angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*. 1999, 103(1), 3–4.
16. Goldring, M. B. and Otero, M. Inflammation in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011, 23(5), 471–478.
17. Hughes, D. Osteoarthritis and inflammatory arthritis. *Surgery* (Oxford). 2009, 27(2), 75–79.
18. Johnson, J. S. and Freemont, A. J. A 10 year retrospective comparison of the diagnostic usefulness of synovial fluid and synovial biopsy examination. *J Clin Pathol*. 2001, 54, 605–607.
19. Kalaci, A., Yanat, A. N., Tezcan, S., et al. Detection of parvovirus B19 in synovial fluids of patients with osteoarthritis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2008, 60(4), 381–385.
20. Kim, C., Linsenmeyer, K. D., Vlad, S. C., et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2014, 66(11), 3013–3017.
21. Krenn, V., Morawietz, L., Burmester, G. R., et al. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*. 2006, 49(4), 358–364.
22. Lange-Brokaar, B. J. E., de, Ioan-Facsinay, A., Yusuf, E., et al. Degree of synovitis on MRI by comprehensive whole knee semi-quantitative scoring method correlates with histologic and macroscopic features of synovial tissue inflammation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014, 22(10), 1606–1613.
23. Lange-Brokaar, B. J. E., de, Kloppenburg, M., Andersen, S. N., et al. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016, 24(4), 664–671.

24. Lange-Brokaar, B., de, Ioan-Facsinay, A., Osch, G., van, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012, 20(12), 1484–1499.
25. Lindblad, S. and Hedfors, E. Intraarticular variation in synovitis. Local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated. *Arthritis & Rheumatism*. 1985, 28(9), 977–986.
26. Loeser, R. F. Osteoarthritis year in review 2015: biology. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013, 21(10), 1436–1442.
27. Menz, H. B., Roddy, E., Marshall, M., et al. Demographic and clinical factors associated with radiographic severity of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: cross-sectional findings from the Clinical Assessment Study of the Foot. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015. 23(1), 77–82.
28. Prieto-Potin, I., Largo, R., Roman-Blas, J. A., et al. Characterization of multinucleated giant cells in synovium and subchondral bone in knee osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015, 16, 226.
29. Reece, R. J., Canete, J. D., Parsons, W. J., et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1999, 42(7), 1481–1484.
30. Roos, E. M. and Arden, N. K. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016, 12(2), 92–101.
31. Samuels, J., Krasnokutsky, S., and Abramson, S. B. Osteoarthritis: a tale of three tissues. *Bull NYU Hosp JT Dis*. 2008, 66(3), 244–250.
32. Sandoo, A., Zanten, J. J. V., van, Metsios, G. S., et al. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*. 2011, 50(11), 2125–2139.
33. Sellam, J. and Berenbaum, F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010, 6(11), 625–635.
34. Sellam, J., Herrero-Beaumont, G., and Berenbaum, F. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. 2009, 444–463.
35. Smith, M. D. The normal synovium. *The Open Rheumatology Journal*. 2011, 5, 100–106.
36. Smith, M. D., Triantafillou, S., Parker, A., et al. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1997, 24(2), 365–371.
37. Tak, P. P., Smeets, T. J., Daha, M. R., et al. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis & Rheumatism*. 1997, 40(2), 217–225.
38. Turkiewicz, A., de Verdier, M. G., Engström, G., et al. Prevalence of knee pain and knee OA in southern Sweden and the proportion that seeks medical care. *Rheumatology*. 2015, 54(5), 827–835.
39. Vijay, P. M. and Doddikoppad, M. M. Clinicopathological study of inflammatory synovial lesions. *Int J Biol Med Res*. 2011, 2(4), 882–888.
40. Wilkinson, L. S., Pitsillides, A. A., and Edwards, J. C. Giant cells in arthritic synovium. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993, 52(3), 182–184.

Pusaudžu smēķēšanas paradumu raksturojums saistībā ar informācijas sniegšanu par smēķēšanu mācību stundās vispārējās izglītības iestādēs Latvijā

Inese Stars [1]***, Santa Japeniņa*** [2]

inese.stars@rsu.lv

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra, Latvija*

[2] *Slimību profilakses un kontroles centrs, Psihiskās veselības veicināšanas nodaļa, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Smēķēšanas izplatība pusaudžu populācijā ir aktuāla sabiedrības veselības problēma Latvijā. Pretsmēķēšanas pasākumu, tai skaitā informācijas par smēķēšanu, iekļaušana veselības izglītības programmās ir fundamentāls priekšnosacījums pusaudžu veselībpratības attīstīšanai un nostiprināšanai. Pētījumi liecina, ka skolēniem, kuri mācību procesa ietvaros ir saņēmuši kvalitatīvu un uz pierādījumiem balstītu informāciju par smēķēšanas kaitīgumu, ir labākas zināšanas par smēķēšanas negatīvo ietekmi uz veselību, savukārt pētījumi, kuros analizēta informācijas pieejamības saistība ar smēķēšanas paradumiem, konstatē pretrunīgus rezultātus.

Darba mērķis. Analizēt saistības starp skolēnu smēķēšanas paradumiem un mācību procesā sniegto informāciju par smēķēšanu.

Materiāls un metodes. Izmantota Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) 2011. gadā veiktā šķērsgriezuma pētījuma "Starptautiskais jauniešu smēķēšanas pētījums" datu bāze un informācija par 7.–9. klašu skolēnu smēķēšanas paradumiem un ar smēķēšanu saistītiem faktoriem. Padziļinātai analīzei izmantoti aptaujas anketas jautājumi par skolēnu smēķēšanas paradumiem un mācību procesā iekļauto informāciju par smēķēšanu. Faktoru atšķirīgās izplatības būtiskums noteikts ar hī kvadrāta (χ^2) testu.

Rezultāti. Tika konstatēts, ka pastāv statistiski ticamas saistības starp informācijas par smēķēšanas kaitīgumu, kā arī par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu sniegšanu mācību stundās skolā un skolēnu smēķēšanu pēdējo 30 dienu laikā.

Secinājumi. Skolēni, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu, kā arī par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu, biežāk norāda, ka nav smēķējuši pēdējo 30 dienu laikā, un retāk norāda, ka pēdējo 30 dienu laikā ir smēķējuši vismaz 1 dienu, salīdzinot ar tiem, kuri mācību stundās nav saņēmuši šāda veida informāciju.

Atslēgvārdi: veselības izglītība, veselībpratība, pusaudži, smēķēšana.

Ievads

Smēķēšanas izplatība pusaudžu un jauniešu populācijā ir aktuāla un multifaktoriāla sabiedrības veselības problēma. Smēķēšanas uzsākšanu pusaudžu vecumā un tās turpināšanu ietekmē dažādu faktoru grupas un to savstarpējā mijiedarbība (*Tyas and Pederson*, 1998): **sociāldemogrāfiskie** – vecums un dzimums (*Hu, Lin, and Keeler*, 1998), etniskā piederība (*Hu, Lin, and Keeler*, 1998), ģimenes struktūra (*Du et al.*, 2015) un **sociālekonomiskie faktori** – ģimenes pārticība (*Geckova et al.*, 2002; *Joffer et al.*, 2014), vecāku izglītība un nodarbinātība (*Joffer et al.*, 2014), ģimenes dzīvesvieta (*Joffer et al.*, 2014); **apkārtējās vides faktori** – smēķēšanas paradumi ģimenē (*Geckova et al.*, 2002), draugu ietekme (*Geckova et al.*, 2002; *Piko et al.*, 2005; *Vasilopoulos et al.*, 2015), reklāmas ietekme (*Geckova et al.*, 2002; *Vasilopoulos et al.*, 2015), tabakas izstrādājumu pieejamība (*DiFranza, Savageau, and Aisquith*, 1996), skolas un mācību procesa vide (*Leatherdale and Manske*, 2005), sociālais atbalsts (*Geckova et al.*, 2002); **uzvedības faktori** – akadēmiskie sasniegumi skolā (*Hu, Lin, and Keeler*, 1998; *Piko et al.*, 2005), problēmuzvedība (*Turbin, Jessor, and Costa*, 2000) un citu atkarības vielu lietošana (*Joffer et al.*, 2014); **personības faktori** – zināšanas (*Mazanov and Byrne*, 2007); veselības pārliecības un attieksmes (*Joffer et al.*, 2014), stresa pārvarēšanas stratēģijas (*Sussman et al.*, 1993), apmierinātība ar dzīvi (*Piko et al.*, 2005), pašvērtējums (*Joffer et al.*, 2014), dzimtes lomas (angļu val. – *gender role*) (*Branstetter et al.*, 2012), reliģiozitāte (*Sanchez et al.*, 2010). Šie daudzie faktori parāda pusaudžu smēķēšanu kā komplicētu sabiedrības veselības problēmu, kas pieprasa specifisku prevenciju.

Epidemioloģiskie dati par smēķēšanas izplatību Latvijā liecina par smēķēšanas prevalences samazinājumu pusaudžu un jauniešu populācijā 11 un 15 gadu vecumā abās dzimuma grupās, salīdzinot 2010. un 2014. gada datus. 2010. gadā 15 gadu vecu zēnu grupā regulāri smēķējošo īpatsvars bija 32 %, 2014. gadā – 15,3 %. Savukārt 15 gadu vecu meiteņu populācijā 2010. gadā regulāri smēķēja 22,1 %, bet 2014. gadā – 13,4 % meiteņu (Pudule u. c., 2015). Tomēr šī sabiedrības veselības problēma joprojām ir aktuāla, jo pusaudžu vecumā uzsākta smēķēšana ir riska faktors dažādām veselības problēmām pieaugušo vecumā: elpošanas orgānu slimībām, sirds un asinsvadu slimībām, reproduktīvās sistēmas slimībām, mutes dobuma slimībām, citu atkarības vielu lietošanai, psihiskās veselības traucējumiem (*U.S. Department of Health and Human Services*, 2012).

Tieši pusaudžu un jauniešu vecumposms ir kritisks smēķēšanas pamēģināšanai un tās uzsākšanai. Lielākā daļa smēķētāju, kuri sasnieguši pieaugušo vecumu, smēķēt ir sākuši, jaunāki par 20 gadiem (*Owing*, 2005; *Robinson and Bugler*, 2008; *Dunstan*, 2012). Parasti pusaudži pirmo reizi pamēģina smēķēt un / vai izsmēķē pirmo cigareti 13–16 gadu vecumā (*Lapointe*, 2008; *Azagba, Baskerville, and Minaker*, 2015). Tādēļ tabakas izstrādājumu lietošanas profilakses pasākumu plānošana un realizēšana pusaudžu un jauniešu vecuma grupā ir svarīga veselības veicināšanas un veselības izglītības sastāvdaļa (*Owing*, 2005; *Jourdan*, 2011), lai savlaicīgi novērstu smēķēšanas uzsākšanu, veicinātu smēķēšanas atmešanu, mazinātu smēķēšanas izplatību gan konkrētās sabiedrības grupās, piemēram, pusaudžiem, gan sabiedrībā kopumā.

Pusaudžu izglītošana par dažādiem veselības jautājumiem, tai skaitā par smēķēšanas negatīvo ietekmi uz veselību, ir pusaudžu veselībpratības (angļu val. *health literacy*) attīstīšanas un pilnveidošanas obligāts priekšnoteikums (*Simonds*, 1974; *Mazanov and Byrne*, 2007; *Manganello*, 2008). Prasība iekļaut skolu mācību programmās informācijas sniegšanu par smēķēšanu un tās ietekmi uz veselību ir uzskatāma par pilsoniskās izglītības normu (*Simonds*, 1974; *Tones and Tolford*, 1994; *Jourdan*, 2011). Skola ir piemērota vide pretsmēķēšanas pasākumu realizācijai, jo bērni tajā ir viegli sasniedzami, mācību aktivitātes ir plānojamas un īstenojamas atbilstīgi bērnu vecumposmam jeb klasei, kā arī ir iespējama laba mācību procesa organizētība (*Tones and Tolford*, 1994). Viena no pretsmēķēšanas programmas aktivitātēm, kuru ir iespējams realizēt skolās gan kā atsevišķu un patstāvīgu darbību, gan arī iekļaut to plašākā skolas pretsmēķēšanas programmā, ir informācijas sniegšana par smēķēšanu, smēķēšanas uzvedību un tās kaitīgo ietekmi uz veselību. Šādas informatīvās pieejas galvenais mērķis ir nodrošināt skolēniem iespēju mācību procesā saņemt kvalitatīvu, uz pierādījumiem balstītu informāciju par smēķēšanu, tās ietekmi uz cilvēka organismu, kā arī veidot apzinātu izpratni par smēķēšanas kaitīgumu, mainīt attieksmi pret smēķēšanu un smēķēšanas paradumiem (*Hagquist and Starrin*, 1997; *Flay*, 2009), tādējādi ietekmējot

pusaudžu smēķēšanas uzvedību un mazinot smēķēšanas izplatību skolēnu vidū. Informatīvo pieeju pamato racionāla pārliecība, ka savlaicīgas un kvalitatīvas informācijas saņemšana atturēs indivīdu no neveselīgu paradumu uzsākšanas un turpināšanas (*World Health Organization*, 2012), piemēram, atturēs pusaudzi no smēķēšanas pamēģināšanas, tās uzsākšanas vai arī motivēs viņu atmest smēķēšanu.

Zinātniskajā literatūrā ir neliels skaits pētījumu, kas pēta informācijas par smēķēšanu iekļaušanu un sniegšanu mācību procesā saistībā ar skolēnu smēķēšanas paradumiem. Ir atrasti pierādījumi, kas liecina, ka informācijas sniegšana par smēķēšanas kaitīgumu ir mazinājusi smēķēšanas izplatību pusaudžiem (*Perry et al.*, 2009), turpretim citi pētījumi pierāda informatīvo aktivitāšu neefektivitāti, proti, smēķējošo skolēnu īpatsvars nav samazinājies (*Glantz and Mandel*, 2005; *Murnaghan et al.*, 2009), un pauž viedokli, ka atsevišķas, izolētas informatīvās aktivitātes nav pietiekamas, lai ietekmētu un mainītu pusaudžu smēķēšanas uzvedību (*Kentala et al.*, 1999; *Backinger et al.*, 2003; *Malcon et al.*, 2011). Savukārt citu pētījumu autori norāda, ka informatīvie pasākumi, kas iekļauti skolu mācību programmās, ir uzlabojuši skolēnu informētību un zināšanas par smēķēšanu, tās kaitīgumu un veicinājuši skolēnos apziņu par šo neveselīgo paradumu (*Hwang, Yeagley, and Petosa*, 2004; *Mazanov and Byrne*, 2007; *Hruba and Zaloudikova*, 2012), kas, iespējams, var ietekmēt arī viņu smēķēšanas paradumus.

Darba mērķis

Darba mērķis ir analizēt saistības starp skolēnu smēķēšanas paradumiem un skolas mācību procesā sniegto informāciju par smēķēšanu.

Materiāls un metodes

Mērķa īstenošanai ir izmantota Slimību profilakses un kontroles centra 2011. gadā veiktā šķērsgriezuma pētījuma "Starptautiskais jauniešu smēķēšanas pētījums" (angļu val. *Global Youth Tobacco Survey*) datu bāze. Starptautiskajā jauniešu smēķēšanas pētījumā iegūtie dati sniedz informāciju par smēķēšanas izplatību skolēnu populācijā Latvijā un skolēnu smēķēšanas paradumiem, pasīvās smēķēšanas izplatību, zināšanām un attieksmi pret smēķēšanu, masu mediju un reklāmas ietekmi, tabakas izstrādājumu pieejamību un tabakas izstrādājumu lietošanas profilaksi skolu mācību programmās (Velika, Grīnberga un Pudule, 2012).

Pētījuma atlasei tika izmantota divu posmu klasteru metode: skolas un klases. Pētījuma mērķa grupa ir 13–15 gadus veci skolēni. Pirmajā atlases posmā no iegūtā Latvijas vispārizglītojošo skolu saraksta tika atlasītas skolas, kurās ir 7., 8. un 9. klases un visās klašu grupās ir 40 un vairāk skolēnu. Kopumā tika atlasītas 50 Latvijas vispārizglītojošās skolas. Otrajā atlases posmā no katras atlasē iekļautās skolas, izmantojot nejaušo skaitļu rindu, tika atlasītas 7., 8. un 9. klases (Velika, Grīnberga un Pudule, 2012).

Starptautiskā jauniešu smēķēšanas pētījuma darba grupa izstrādāja pētījuma aptaujas anketu, kas ir Starptautiskā jauniešu smēķēšanas pētījuma datu ieguves instruments. Aptaujas anketā iekļauts 81 jautājums ar vairākiem iespējamiem atbilžu variantiem (Velika, Grīnberga un Pudule, 2012).

Skolēnu piedalīšanās aptaujā bija brīvprātīga un anonīma. Pirms aptaujas skolēni tika informēti par pētījumu, tā norisi, mērķiem, aptaujas anketas aizpildīšanas kārtību, kā arī par ētikas un konfidencialitātes principiem (Velika, Grīnberga un Pudule, 2012).

Starptautiskā jauniešu smēķēšanas pētījuma 2011. gada aptaujā Latvijā piedalījās 3835 7., 8. un 9. klašu skolēni. No visiem respondentiem 51,5 % bija zēni, bet 48,5 % – meitenes. 7. klasē mācījās 37,7 % respondentu, 8. klasē – 38,7 % un 9. klasē – 23,6 %. Ģimenē runā latviešu valodā 63,5 % respondentu, krievu valodā – 34,0 % un citā valodā – 2,5 % respondentu (Velika, Grīnberga un Pudule, 2012).

Izmantotie dati (aptaujas anketas jautājumi):

1. Skolēnu smēķēšanas paradumi (atkarīgā pazīme): 1) smēķēšana pēdējo 30 dienu laikā (atbilžu kategorijas: 0 dienas; vismaz 1 diena); 2) skolēnu domas par smēķēšanas uzsākšanu nākamo 12 mēnešu laikā (atbilžu kategorijas: domā, ka neuzsāks smēķēt nākamo 12 mēnešu laikā; domā, ka uzsāks smēķēt nākamo 12 mēnešu laikā), uz šo jautājumu atbildēja tikai nesmēķējošie skolēni.

2. Informācijas sniegšana par smēķēšanu skolā mācību stundās (neatkarīgā pazīme): 1) informācijas sniegšana par smēķēšanas kaitīgumu mācību stundās šajā mācību gadā (atbilžu kategorijas: jā; nē; neesmu pārliecināts(-a)); 2) informācijas apspriešana par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu mācību stundās šajā mācību gadā (atbilžu kategorijas: jā; nē; neesmu pārliecināts(-a)).

Dati ir apstrādāti ar *IBM SPSS Statistics* programmu. Datu analīzē novērtēta statistiskā ticamība 95 % ticamības intervālā (95% TI). Atšķirību novērtēšanai izmantota neparametriskā statistikas metode – hī kvadrāta (χ^2) tests, bet par statistiski nozīmīgām atšķirībām uzskatītas tās, kurās p vērtība bija < 0,05.

Rezultāti

Respondenti, kuri mācās 7.–9. klasē (59,5 %, n = 2247 / 3779; 95 % TI 57,9–61,0), mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu, tomēr daļa aptaujāto respondentu par to nav pārliecināti – 21,3 % (n = 806 / 3779; 95 % TI 20,1–22,7), savukārt neliela daļa respondentu – 19,2% (n = 726 / 3779; 95 % TI 18,0–20,5) – norādīja, ka mācību stundās nav saņēmuši informāciju par smēķēšanu. Pētījumā respondentiem tika uzdots jautājums arī par to, vai mācību stundās viņi ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu (dzelteni zobi, krunciņu veidošanās vai nepatīkama smaka no mutes un drēbēm). 53,3 % (n = 2004 / 3761; 95 % TI 51,7–54,9) respondentu norādīja, ka mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu, turpretī 23,6 % (n = 887 / 3761; 95 % TI 22,2–25,0) respondentu atzīmēja, ka nav pārliecināti par to, ka ir saņēmuši, un 23,1 % (n = 870 / 3761; 95 % TI 21,8–24,5), ka vispār nav saņēmuši šādu informāciju.

Datu analīze liecina, ka pastāv sakarība starp informācijas sniegšanu par smēķēšanas kaitīgumu mācību stundās un skolēnu smēķēšanu pēdējo 30 dienu laikā (p = 0,002). Iegūtie dati parāda, ka no tiem respondentiem, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu, pēdējo 30 dienu laikā nav smēķējuši 69,2 % respondentu (n = 1471 / 2127), kas ir statistiski ticami (p = 0,002) lielāks nesmēķējošo respondentu īpatsvars, salīdzinot ar tiem respondentiem, kuri mācību stundās nav saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu (62,6 %, n = 427 / 682). Tāpat statistiski ticami būtiskas atšķirības tika atrastas šo pašu respondentu grupu vidū par respondentu norādīto smēķēšanu – vismaz vienu dienu pēdējo 30 dienu laikā (p = 0,002). Respondenti, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu, retāk norāda, ka pēdējo 30 dienu laikā ir smēķējuši vismaz vienu dienu (30,8 %, n = 656 / 2127), salīdzinot ar respondentiem, kuri mācību stundās nav saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu (37,4 %, n = 255 / 682). Savukārt statistiski nozīmīgas atšķirības smēķējošo skolēnu izplatībā pēdējo 30 dienu laikā netika konstatētas starp respondentu grupu, kuri mācību stundās nav saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu, un respondentu grupu, kuri par šādas informācijas sniegšanu nav pārliecināti (p = 0,41) (sk. 1. tab.).

Datu analīze rāda, ka pastāv saistība starp informācijas sniegšanu par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu mācību stundās un skolēnu smēķēšanu pēdējo 30 dienu laikā (p = 0,003). Respondenti, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu, retāk norāda, ka pēdējo 30 dienu laikā ir smēķējuši vismaz vienu dienu (30,8 %, n = 585 / 1901), nekā tie respondenti, kuri mācību stundās nav saņēmuši šādu informāciju (37,4 %, n = 308 / 824), turklāt atšķirība ir statistiski ticama (p = 0,001). Līdzīga tendence vērojama arī nesmēķējošo skolēnu vidū, proti, tie respondenti, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu, statistiski ticami biežāk (p = 0,001) norāda, ka pēdējo 30 dienu laikā nav smēķējuši nevienu dienu (69,2 %, n = 1316 / 1901), salīdzinot ar respondentiem, kuri nav saņēmuši šo ar smēķēšanu saistīto informāciju (62,6 %, n = 516 / 824). Turpretim statistiski būtiskas atšķirības smēķējošo un nesmēķējošo skolēnu izplatībā pēdējo 30 dienu laikā netika konstatētas respondentu grupā, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu, salīdzinot ar tiem respondentiem, kuri par to nav pārliecināti (p = 0,14), kā arī to respondentu vidū, kuri nav saņēmuši informāciju un kuri nav pārliecināti, ka mācību stundās ir saņēmuši šādu informāciju (p = 0,11) (sk. 2. tab.).

1. tabula. Informācija par smēķēšanas kaitīgumu skolā mācību stundās un skolēnu smēķēšana pēdējo 30 dienu laikā

Information about the dangers of smoking provided in school classes and pupils' smoking during the past 30 days

Informācija		Skolēnu smēķēšana pēdējo 30 dienu laikā		
		0 dienas	Vismaz vienu dienu	Kopā
Jā, ir sniegta	Skaits, n	1471	656	2127
	%	69,2	30,8	100,0
Nē, nav sniegta	Skaits, n	427	255	682
	%	62,6	37,4	100,0
Neesmu pārliecināts(-a)	Skaits, n	500	273	773
	%	64,7	35,3	100,0

2. tabula. Informācija par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu skolā mācību stundās un skolēnu smēķēšana pēdējo 30 dienu laikā

Information about the effects of smoking provided in school classes and pupils' smoking during the past 30 days

Informācija		Skolēnu smēķēšana pēdējo 30 dienu laikā		
		0 dienas	Vismaz vienu dienu	Kopā
Jā, ir sniegta	Skaits, n	1316	585	1901
	%	69,2	30,8	100,0
Nē, nav sniegta	Skaits, n	516	308	824
	%	62,6	37,4	100,0
Neesmu pārliecināts(-a)	Skaits, n	557	282	839
	%	66,4	33,6	100,0

Veicot pētījumā iegūto datu statistisko analīzi, tika konstatēts, ka nepastāv saistība starp informācijas sniegšanu par smēķēšanas kaitīgumu mācību stundās un skolēnu domām par smēķēšanas uzsākšanu nākamajos 12 mēnešos (p = 0,60) (sk. 3. tab.).

Veicot datu analīzi un savstarpēji salīdzinot respondentu smēķēšanas paradumu izplatību nākamo 12 mēnešu laikā saistībā ar saņemto informāciju par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu, netika konstatētas statistiski būtiskas atšķirības (p = 0,97) (sk. 4. tab.).

3. tabula. Informācija par smēķēšanas kaitīgumu mācību stundās skolā un skolēnu domas par smēķēšanas uzsākšanu nākamajos 12 mēnešos

Information about the dangers of smoking provided in school classes and pupils' thoughts on smoking next year

Informācija		Skolēnu domas par smēķēšanas uzsākšanu nākamajos 12 mēnešos		
		Nē	Jā	Kopā
Jā, ir sniegta	Skaits, n	1356	109	1465
	%	92,6	7,4	100,0
Nē, nav sniegta	Skaits, n	388	37	425
	%	91,3	8,7	100,0
Neesmu pārliecināts(-a)	Skaits, n	453	42	495
	%	91,5	8,5	100,0

4. tabula. Informācija par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu skolā mācību stundās un domas par smēķēšanas uzsākšanu nākamajos 12 mēnešos

Information about the effects of smoking provided in school classes and pupils' thoughts on smoking next year

Informācija		Skolēnu domas par smēķēšanas uzsākšanu nākamajos 12 mēnešos		
		Nē	Jā	Kopā
Jā, ir sniegta	Skaits, n	1207	102	1309
	%	92,2	7,8	100,0
Nē, nav sniegta	Skaits, n	474	41	515
	%	92,0	8,0	100,0
Neesmu pārliecināts(-a)	Skaits, n	509	45	554
	%	91,9	8,1	100,0

Diskusija

Vairāk nekā puse aptaujāto 7., 8., 9. klašu skolēnu norādīja, ka mācību gada laikā kādā no mācību stundām skolā ir saņēmuši informāciju gan par smēķēšanas kaitīgumu, gan par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa ārējo izskatu, piemēram, ka smēķēšana negatīvi ietekmē mutes dobuma veselību, ādas stāvokli, veicina nepatīkamu smaku no drēbēm. Jāatzīmē, ka smēķēšanas negatīvā ietekme uz ķermeņa ārējo izskatu ir viena no svarīgākajām tēmām, kas jauniešiem šķiet nozīmīga un kuru būtu ieteicams iekļaut dažāda veida pretsmēķēšanas programmās (*Pechmann et al.*, 2003). Pētījuma rezultāti liecina, ka joprojām liels ir to skolēnu skaits, kuri atzīmēja, ka nav saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu vai arī nav pārliecināti par šādas informācijas saņemšanu. Būtiski gan norādīt, ka pētījumā ir izmantoti skolēnu pašu ziņoti dati un tādējādi nav iespējams objektīvi noteikt, vai informācija par smēķēšanu ir vai nav tikusi iekļauta mācību stundās. Tomēr, pamatojoties uz Valsts izglītības satura centra Mācību priekšmetu programmu paraugiem pamatizglītībā, var secināt, ka informācijai par smēķēšanu ir jābūt iekļautai tādos mācību priekšmetos kā sociālās zinātnes un bioloģija dažādās klašu vecuma grupās (Valsts izglītības satura centrs, Mācību priekšmetu programmu paraugi pamatizglītībā). Tādējādi ir svarīgi ne tikai skolu mācību programmās aktīvāk ieviest tabakas izstrādājumu lietošanas profilakses pasākumus, tai skaitā skolēnu savlaicīgu informēšanu (*Simonds*, 1974; *Tones and Tolford*, 1994; *Jourdan*, 2011), bet arī domāt par pusaudžiem piemērotāku, saistošāku un interaktīvāku mācību metožu un paņēmienu izmantošanu veselībpratības tēmu apguvē (*Manganello*, 2008).

Pētījumā iegūtie rezultāti parāda saistību starp informācijas sniegšanu par smēķēšanas kaitīgumu mācību stundās un skolēnu smēķēšanas paradumiem pēdējo 30 dienu laikā, jo skolēni, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu, biežāk atzīmē, ka nav smēķējuši pēdējo 30 dienu laikā, un retāk –, ka pēdējo 30 dienu laikā ir smēķējuši vismaz vienu dienu, salīdzinot ar skolēniem, kuri mācību stundās nav saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu. Līdzīga saistība novērota arī starp informācijas sniegšanu mācību stundās par smēķēšanas negatīvo ietekmi uz ķermeņa ārējo, estētisko izskatu un skolēnu smēķēšanas izplatību pēdējo 30 dienu laikā, proti, skolēni, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu, retāk atzīmē, ka pēdējo 30 dienu laikā ir smēķējuši vismaz vienu dienu, nekā tie skolēni, kuri mācību stundās nav saņēmuši šādu informāciju. Turpretim saistības starp informācijas sniegšanu par smēķēšanas kaitīgumu mācību stundās un nesmēķējošo skolēnu domām par to, vai viņi nākamo 12 mēnešu laikā varētu uzsākt smēķēt, netika konstatētas.

Šķērsgriezuma pētījuma dizains neļauj apgalvot, ka tieši pusaudžu informēšanai par smēķēšanu ir noteicošā loma ar smēķēšanu saistītās uzvedības maiņā, jo pusaudžu smēķēšanai ir raksturīga multifaktoriāla iedaba, proti, dažādi faktori un to savstarpējā mijiedarbība ietekmē pusaudžu smēķēšanu (*Tyas and Pederson*, 1998). Tas nozīmē, ka arī smēķēšanas profilaksei ir jābūt daudzpusīgai, vērstai uz dažādu smēķēšanu veicinošo faktoru ietekmēšanu.

Šī pētījuma konceptuālā ideja atbilst veselības izglītības racionālajam modelim, kas lielā mērā balstās uz informatīvo pieeju un paredz, ka informēšana uzlabos personu zināšanas, attieksmi un motivāciju, kas savukārt motivēs personu izvēlēties veselīgāku dzīvesveidu (*World Health Organization*, 2012). Dažādi pētījumi ārvalstīs ir balstīti uz atšķirīgiem konceptuālajiem modeļiem, piemēram, tiek pētīta saistība starp īslaicīgu pretsmēķēšanas aktivitāti un pusaudžu smēķēšanas prevalenci (*Saari, Kentala, and Mattila*, 2012); tiek izvērtēta skolu pretsmēķēšanas programmu efektivitāte (*Glantz and Mandel*, 2005); salīdzinātas lokālas, izolētas pretsmēķēšanas aktivitātes un ilglaicīgas, vispusīgākas pretsmēķēšanas programmas un to efektivitāte (*Flay*, 2009); tiek pētīta informētības un zināšanu saistība ar smēķēšanas paradumiem un to izmaiņām – gan īslaicīgām, gan ilgtermiņa (*Mazanov and Byrne*, 2007; *Malcon et al.*, 2011). Pētījumos iegūtie rezultāti ir pretrunīgi un norāda uz dažādām niansēm. Vairāku pētījumu (*Mazanov and Byrne*, 2007; *Murnaghan et al.*, 2009), kā arī pētījumu sistemātisko apkopojumu (*Flay*, 2009) rezultāti ļauj konstatēt, ka viena atsevišķa, izolēta pretsmēķēšanas aktivitāte, kas īstenota skolā mācību procesā, piemēram, informēšana par smēķēšanas kaitīgumu, var izrādīties nesekmīga. Tādēļ pētnieki rekomendē veidot vispusīgākas skolas pretsmēķēšanas programmas, informatīvo aktivitāti papildinot ar citām aktivitātēm, piemēram, radot no tabakas brīvu skolas vidi, kurā bērns tiek iedrošināts un motivēts izvēlēties un īstenot dzīvesveidu bez smēķēšanas. Tā ir vide, kura atbalsta nesmēķēšanu kā normu (*Backinger et al.*, 2003; *Madanat et al.*, 2015). Citi autori norāda, ka skolēni skolās būtu jāinformē ne tikai par smēķēšanas negatīvo ietekmi uz cilvēka veselību un organismu, bet arī jāstāsta par ģimenes locekļu un vienaudžu ietekmi uz smēķēšanas uzvedību, par tabakas izstrādājumu pieejamību un reklāmu, kultūras un tradīciju ietekmi u. c., kā arī jāveido visaptverošas pretsmēķēšanas programmas (*Murnaghan et al.*, 2009; *Malcon et al.*, 2011). Tiek diskutēts par informēšanas metodes trūkumiem, pirmkārt, norādot uz tās pasivitāti, respektīvi, skolēns ir pasīvs informācijas saņēmējs (*Hagquist and Starrin*, 1997; *Hwang et al.*, 2004; *Jourdan*, 2011), un, otrkārt, kritizējot par interaktīvo metožu neizmantošanu (*Hagquist and Starrin*, 1997; *Tobler*, 2000). Liela nozīme ir arī personai, kura skolēniem pasniedz informāciju par smēķēšanu un tās kaitīgumu, tamdēļ tiek uzsvērta speciāli sagatavotu speciālistu nepieciešamība (*Flay*, 2009; *Sherman and Primack*, 2009; *Jourdan*, 2011).

Skolas līdzatbildība un iesaiste veselības izglītības īstenošanā ir sena un komplicēta diskusiju tēma. Gan tradicionālie (*Simonds*, 1974; *Tones and Tolford*, 1994), gan mūsdienu (*Jourdan*, 2011; *Marks*, 2012) viedokļi par veselības un izglītības saistību norāda uz skolu būtisko nozīmi veselīga, izglītota un prātīga pilsoņa veidošanā. Jau 1974. gada publikācijā par veselības izglītību skolās Skots Saimonds (*Scott K. Simonds*) akcentēja nepieciešamību skolēnus skolās izglītot ne tikai pamata mācību priekšmetos, bet arī par dažādiem veselības jautājumiem, piemēram, higiēnu, fizisko aktivitāti, uzturu, smēķēšanu un citu atkarības vielu lietošanas ietekmi uz veselību, tādējādi attīstot un pilnveidojot bērnu veselībpratību. Bērni ir jānodrošina ar kvalitatīvu informāciju par veselības tēmām, un jāsekmē viņu zināšanas, kā arī jāattīsta skolēnu prasmes pieņemt veselībai labvēlīgus lēmumus (*Simonds*, 1974). Turpinot šo uzskatu, mūsdienās veselības izglītība tiek interpretēta kā pilsoniskās izglītības neatņemama sastāvdaļa, lai nodrošinātu iespējas indivīdiem savlaicīgi iegūt zināšanas, prasmes un kompetences veselības jautājumos, kas nepieciešamas viņa sekmīgai un pilnvērtīgai integrācijai un dzīvei pilsoniskā sabiedrībā (*Jourdan*, 2011). Lai jaunietis spētu izdarīt pārdomātu un informētu izvēli par smēķēšanas uzvedību, atbilstošas informācijas sniegšana un zināšanu sekmēšana ir obligāts priekšnosacījums. Atkarības vielu lietošanas, tai skaitā smēķēšanas, profilakses pasākumus tradicionāli tiek rekomendēts iekļaut veselības mācību kursu programmās, tādējādi nodrošinot skolēnus ar kvalitatīvas informācijas pieejamību un radot viņiem iespēju apzināties smēķēšanas ietekmi uz veselību un izdarīt pārdomātu, informētu izvēli par smēķēšanas uzvedību – ne tikai savas, bet arī pārējo sabiedrības pilsoņu veselības kontekstā (*Jourdan*, 2011).

Diskutējot par turpmākām pētniecības iespējām pusaudžu smēķēšanas profilakses, kā arī pusaudžu smēķēšanas paradumu dziļākas izpratnes kontekstā, ieteicami būtu pētījumi, kas veidoti bērncentrētās pētniecības (angļu val. *childhood studies*) teorētiskajā un metodoloģiskajā ietvarstruktūrā (*Alderson*, 2001). Bērncentrētā pētniecība akcentē nepieciešamību izprast apkārtējo vidi un notikumus tajā (piemēram, smēķēšanas nozīmi) no bērna, pusaudža perspektīvas, pieņemot, ka bērnu domas, viedokļi, uzskati ir vērtīgi, ticami un nozīmīgi (*Kalnins et al.*, 1992; *Alderson*, 2001; *Barker and Weller*, 2003). Tā ir metodoloģiska pāreja no pētījumiem "par bērniem" uz pētījumiem "kopā ar bērniem", kuras ietvaros bērns no pētījuma objekta kļūst par subjektu un pilnvērtīgu sadarbības partneri (*Kalnins et al.*, 1992;

Davo-Blanes and La Parra, 2013). Veselības veicināšanā un veselības izglītībā bērncentrētie pētījumi palīdz no bērna perspektīvas labāk izprast gan dažādu veselības paradumu nozīmi un interpretācijas (piemēram, ko pusaudžiem nozīmē smēķēšana (*Treacy et al.*, 2007), gan arī skolēnu viedokļus par veselības mācības tēmām, saturu, pasniegšanas veidiem (*Aira et al.*, 2014), piemēram, ko pusaudži vēlas uzzināt par smēķēšanu, un kādā veidā viņi vēlas, lai šī informācija tiktu pasniegta. Tādējādi bērncentrētās pētniecības kontekstā pusaudzis vairs nav tikai veselības veicināšanas un veselības izglītības aktivitāšu pasīvs patērētājs, bet gan aktīvs līdzdalībnieks to plānošanā un realizēšanā, kā arī savas veselības vajadzību definēšanā (*Kalnins et al.*, 1992; *Davo-Blanes and La Parra*, 2013). Tas savukārt ļauj plānot un organizēt niansētākas, mērķtiecīgākas un, domājams, efektīvākas veselības izglītības aktivitātes, tai skaitā arī smēķēšanas profilaksi.

Secinājumi

Skolēni, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu, biežāk norāda, ka nav smēķējuši pēdējo 30 dienu laikā, un retāk norāda, ka pēdējo 30 dienu laikā ir smēķējuši vismaz vienu dienu, salīdzinot ar skolēniem, kuri mācību stundās nav saņēmuši informāciju par smēķēšanas kaitīgumu.

Skolēni, kuri mācību stundās ir saņēmuši informāciju par smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu, retāk norāda, ka pēdējo 30 dienu laikā ir smēķējuši vismaz vienu dienu, nekā tie skolēni, kuri mācību stundās nav saņēmuši šādu informāciju.

Saistība starp informācijas sniegšanu mācību stundās gan par smēķēšanas kaitīgumu, gan smēķēšanas ietekmi uz ķermeņa estētisko izskatu un nesmēķējošo skolēnu domām par to, vai viņi nākamo 12 mēnešu laikā varētu uzsākt smēķēt, netika konstatēta.

Adolescent Smoking Behaviour and School-based Information about Smoking at Secondary Schools in Latvia

Abstract

Adolescent smoking is a topical public health problem in Latvia. School-based smoking prevention programmes are an essential part of a larger smoking prevention system. Information about smoking should be included in health education curriculum and it is related to adolescents' health literacy. Studies have found evidence that students, who have received a qualitative and evidence-based information regarding smoking and its effect on health, have better knowledge of the negative health effects of smoking. However, studies that analysed the accessibility of information in association with adolescent smoking behaviour and smoking prevalence, find contradictory and ambiguous results.

The aim of this study is to analyse the associations between adolescent smoking behaviour and school-based smoking information.

Data of a cross-sectional study Global Youth Tobacco Survey held by the Centre for Disease Prevention and Control in 2011 was used. Information on the 3835 7th–9th grade students was included in data analysis. For more in-depth analysis questions about pupils' smoking behaviour and information about the effects of smoking provided in school classes were used. Statistical significance of differences was calculated by using Chi-square (χ^2) test.

Significant differences were found between the information on the dangers of smoking and pupils smoking during the last 30 days, as well as between the information on the effect of smoking on the body appearance and pupils smoking during the last 30 days.

Students who have received information on the dangers of smoking indicated more often that they have not smoked during the last 30 days. Students who have received information on the effect of smoking on the body aesthetic appearance indicated less that they did smoke at least one day during the last 30 days.

Keywords: health education, health literacy, adolescence, smoking.

Literatūra

1. Aira, T., Valimaa, R., Paakkari, L., Villberg, J., Kannas, L. Finnish pupils' perceptions of health education as a school subject. *Global Health Promotion*. 2014, 21(3), 6–18.
2. Alderson, P. Research by children: rights and methods. *International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice*. 2001, 4(2), 139–153.
3. Azagba, S., Baskerville, N. B., and Minaker L. A comparison of adolescent smoking initiation measures on predicting future smoking behaviour. *Preventive Medicine Reports*. 2015, 2, 174–177.
4. Backinger, C. L., Fagan, P., Matthews, E., and Grana, R. Adolescent and young adult tobacco prevention and cessation: current status and future directions. *Tobacco Control*. 2003, 12 Suppl 4(IV), 46–53.
5. Barker, J. and Weller, S. "Is it fun?" developing children centred research methods. *International Journal of Sociology and Social Policy*. 2003, 23 (1/2), 33–58.
6. Branstetter, S. A., Blosnich, J., Dino, G., Nolan, J., Horn, K. Gender differences in cigarette smoking, social correlates and cessation among adolescents. *Addictive Behaviors*, 2012, 37(6), 739–742.
7. Davo-Blanes, M. C. and La Parra, D. Children as agents of their own health: exploratory analysis of child discourse in Spain. *Health Promotion International*. 2013, 28(3), 367–377.
8. DiFranza, R. J., Savageau, A. J., and Aisquith, F. B. Youth access to tobacco: the effects of age, gender, vending machine locks, and "it's the law" programs. *The American Journal of Public Health*. 1996, 86(2), 221–224.
9. Du, Y., Palmer, P. H., Sakuma, K. L., Blake, J., and Johnson, C. A. The association between family structure and adolescent smoking among multicultural students in Hawaii. *Preventive Medicine Reports*. 2015, 2, 206–212.
10. Dunstan, S., ed. *General Lifestyle Survey Overview*: A report on the 2010 General Lifestyle Survey. 2012. Iegūts no: file:///C:/Users/User/Downloads/glfreport2010_tcm77-259420%20(3).pdf [sk.02.06.2016.].
11. Flay, B. R. The promise of long-term effectiveness of school-based smoking prevention programs: a critical review of reviews. *Tobacco Induced Diseases*. 2009, 5(1), 7.
12. Geckova, A., van Dijk, J. P., van Ittersum-Gritter, T., Groothoff, J. W., Post, D. Determinants of adolescents' smoking behaviour: a literature review. *Central European Journal of Public Health*. 2002, 10(3), 79–87.
13. Glantz, S. A. and Mande, L. L. Since school-based tobacco prevention programs do not work, what should we do? *Journal of Adolescent Health*. 2005, 36(3), 157–159.
14. Hagquist, C. and Starrin, B. Health education in schools – from information to empowerment models. *Health Promotion International*. 1997, 12(3), 225–232.
15. Hruba, D. and Zaloudikova, I. What limits the effectiveness of school-based anti-smoking programmes? *Central European Journal of Public Health*. 2012, 20(1), 18–23.
16. Hu, W. T., Lin, Z., and Keeler, E. T. Teenage smoking, attempts to quit, and school performance. *The American Journal of Public Health*. 1998, 88(6), 940–943.
17. Hwang, M. S., Yeagley, K. L., and Petosa, R. A meta-analysis of adolescent psychosocial smoking prevention programs published between 1978 and 1997 in the United States. *Health Education & Behavior*. 2004, 31(6), 702–719.
18. Joffer, J., Burell, G., Bergström, E., Stenlund, H., Sjörs, L., Jerdén, L. Predictors of smoking among Swedish adolescents. *BMC Public Health*. 2014, 14, 1296.
19. Jourdan, D. *Health Education in Schools. The Challenge of Teacher Training*. Saint-Denis: Inpes, coll. Santé en action, 2011.
20. Kalnins, I., Mcqueen, D., Backett, K., Curtice, L., Currie, C. Children, empowerment and health promotion: some new directions in research and practice. *Health Promotion International*. 1992, 7(1), 53–59.
21. Kentala, J., Utriainen, P., Pahkala, K., and Mattila, K. Can brief intervention through community dental care have an effect on adolescent smoking? *Preventive Medicine*. 1999, 29(2), 107–111.
22. Lapointe, M. M., ed. *Adolescent Smoking and Health Research*. New York: Nova Science Publishers, 2008.
23. Leatherdale, S. T. and Manske, S. The relationship between student smoking in the school environment and smoking onset in elementary school students. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005, 14(7), 1762–1765.
24. Madanat, G., Madanat, H., Arredondo, E., and Ayala, G. *Introduction to Health Promotion & Behavioral Science in Public Health*. 1st ed. C. H. Staskopf, series ed. CENGAGE Learning, 2015. Series Public Health Basics.
25. Malcon, M., Menezes, A., Assuncao, C. M., Neutzling, M., Challal, P. Effectiveness of an educational intervention on smoking among school adolescents. *Brazilian Journal of Epidemiology*. 2011, 14(1).
26. Manganello, J. A. Health literacy and adolescents: a framework and agenda for future research. *Health Education Research*. 2008, 23(5), 840–847.
27. Marks, R., ed. *Health Literacy and School-Based Education*. Emerald Group Publishing Limited, 2012.

28. Mazanov, J. J. and Byrne, D. Changes in adolescent smoking behaviour and knowledge of health consequences of smoking. *Australian Journal of Psychology*. 2007, 176–180.
29. Murnaghan, D. A., Leatherdale, S. T., Sihvonen, M., and Kekki, P. School-based tobacco-control programming and student smoking behaviour. *Chronic Diseases and Injuries in Canada*. 2009, 29(4), 169–177.
30. Owing, J. H., ed. *Trends in Smoking and Health Research.* New York: Nova Science Publishers, 2005.
31. Pechmann, C., Zhao, G., Goldberg, M., and Reibling, E. What to convey in antismoking advertisements for adolescents: The use of protection motivation theory to identify effective message themes. *Journal of Marketing*. 2003, 67(2), 1–18.
32. Perry, C. L., Stigler, M. H., Arora, M., and Reddy, K. S. Preventing tobacco use among young people in India: Project MYTRI. *American Journal of Public Health*. 2009, 99(5), 899–906.
33. Piko, B. F., Luszczynska, A., Gibbons, F. X., and Teközel, M. A culture-based study of personal and social influences of adolescent smoking. *European Journal of Public Health*. 2005, 15(4), 393–398.
34. Pudule, I., Velika, B., Grīnberga, D., Gobiņa, I., Villeruša, A. Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījums: 2013./2014. mācību gada aptaujas rezultāti un tendences. 2015. Iegūts no: file:///C:/Users/User/Downloads/LV_skolenu_veselibas_paradumu_petijums_2013_2014_aptaujas_rezultati_tendences%20(2).pdf 9 [sk. 16.06.2016.].
35. Robinson, S. and Bugler, C. Smoking and drinking among adults, 2008. Iegūts no: file:///C:/Users/User/Downloads/glfsmokinganddrinkingamongadults200_tcm77-74228%20(2).pdf [sk. 29.05.2016.].
36. Saari, J. A., Kentala, J., and Mattila, K. Long-term effectiveness of adolescent brief tobacco intervention: a follow-up study. *BMC Research Notes*. 2012, 5, 101.
37. Sanchez, Z. M., Opaleye, E. S., Martins, S. S., Ahluwalia, J. S., Noto, A. R. Adolescent gender differences in the determinants of tobacco smoking: a cross sectional survey among high school students in São Paulo. *BMC Public Health*. 2010, 3(10), 748.
38. Simonds, K. S. Health Education as Social Policy. *Health Education & Behavior*. 1974, 2(1), 1–10.
39. Sherman, E. J. and Primack, B. A. What works to prevent adolescent smoking? A systematic review of the National Cancer Institute's Research-Tested Intervention Programs. *Journal of School Health*. 2009, 79(9), 391–399.
40. Sussman, S., Brannon, B. R., Dent, C. W., Hansen, W. B., Johnson, C. A., Flay, B. R. Relations of coping effort, coping strategies, perceived stress, and cigarette smoking among adolescents. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 1993; May, 28(7): 599–612.
41. Tobler, S. N. Lessons learned. *Journal of Primary Prevention*. 2000, 20(4), 261–274.
42. Tones, K. and Tolford, S. *Health Education: Effectiveness and Efficiency.* London: Chapman and Hall, 1994.
43. Treacy, M., Hyde, A., Boland, J., Whitaker, T., Abaunza, P. S., Stewart-Knox, B. J. Children talking: emerging perspectives and experiences of cigarette smoking. *Qualitative Health Research*. 2007, 17(2), 238–249.
44. Turbin, M. S., Jessor, R., and Costa, F. M. Adolescent cigarette smoking: health-related behavior or normative transgression? *Prevention Science*. 2000, 1(3), 115–124.
45. Tyas, L. S. and Pederson, L. L. Psychosocial factors related to adolescent smoking: a critical review of the literature. *Tobacco Control*. 1998, 7, 409–420.
46. U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. *Preventing tobacco use among youth and young adults: A report of the Surgeon General.* 2012. Iegūts no: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99237/ [sk. 13.06.2016.].
47. Valsts izglītības satura centrs. *Mācību priekšmetu programmu paraugi pamatizglītībā*. Iegūts no: http://visc.gov.lv/vispizglitiba/saturs/dokumenti/programmas/pamskolai/bio7_9.htm un http://visc.gov.lv/vispizglitiba/saturs/dokumenti/programmas/pamskolai/soczin.pdf [sk. 30.06.2016.].
48. Vasilopoulos, A., Gourgoulianis, K., Hatzoglou, C., Roupa, Z. Social influence and smoking habit in adolescent. *Health Science Journal*. 2015, 9 No. 2(5), 1–5.
49. Velika, B., Grīnberga, D. un Pudule, I. Starptautiskais jauniešu smēķēšanas pētījums: 2011. gada aptauja Latvijā. 2012. Iegūts no: file:///C:/Users/User/Downloads/GYTS_2011%20(6).pdf [sk. 14.06.2016.].
50. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. *Health education: theoretical concepts, effective strategies and core competencies: a foundation document to guide capacity development of health educators.* 2012. Iegūts no: http://applications.emro.who.int/dsaf/EMRPUB_2012_EN_1362.pdf [sk. 29.06.2016.].

Veselības aprūpes pakalpojumu nodrošināšana ārvalstniekiem veselības aprūpes iestādēs Latvijā

Ieva Silionova [1], *Anita Villeruša* [1], *Daiga Behmane* [2], *Uldis Berķis* [3], *Anita Kokarēviča* [1], *Vinita Cauce* [3]

ieva.silionova@inbox.lv
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Divdesmit pirmajam gadsimtam raksturīga arvien pieaugoša cilvēku mobilitāte gan saistībā ar darbu, gan atpūtu. Cilvēku mobilitāte ietekmē arī ārvalstnieku pieprasījumu pēc veselības aprūpes pakalpojumiem mītnes zemēs. Arī medicīnā, ieviešot aizvien dārgākas tehnoloģijas, tiek mērķtiecīgi piesaistīti pacienti no citām valstīm. Medicīnas tūrisms kļūst populārs gan Eiropā, gan Latvijā. Par to liecina jaunākais *OECD* publiskais pārskats par Eiropas veselības aprūpes sistēmas rādītājiem.

Darba mērķis. Pētījuma mērķis bija noskaidrot, kā Latvijas ārstniecības iestādes iesaistās pakalpojumu sniegšanā ārvalstu pacientiem.

Materiāls un metodes. Pētījuma laiks: 2015. gada maijs – septembris. Datu ieguvei izmantota anonīma aptaujas anketa par veselības aprūpes nozares konkurētspēju ietekmējošajiem faktoriem Latvijā, kura izstrādāta Valsts pētījuma programmas ECOSOC-LV ietvaros. Aptaujas anketas aizpildīja veselības aprūpes iestāžu vadītāji.

Secinājumi. Veselības aprūpes pakalpojumus ārvalstniekiem biežāk sniedza valsts veselības aprūpes iestādes, stacionārās ārstniecības iestādes un veselības centri, kā arī tās, kas piedāvā diagnostikas, rehabilitācijas vai dienas stacionāra pakalpojumus, iestādes ar vairāk nekā 500 darbiniekiem, kas atrodas Rīgā vai Rīgas plānošanas reģionā, un iestādes, kurās ir izstrādāta stratēģija ārvalstu pacientu piesaistei.

Atslēgvārdi: ārvalstu pacienti, veselības aprūpes iestādes, pakalpojumi, Latvija.

Ievads

Līdz ar brīvāku cilvēku pārvietošanos un pieaugošu interesi par medicīnas tūrismu, valstīm ir izveidojusies iespēja atvērt savu veselības aprūpes sektoru ārvalstu pacientiem un, paaugstinot tā kvalitāti, rentabilitāti un efektivitāti, samazināt nozares finansējuma slogu un palielināt ieguldījumus un atdevi veselības aprūpes sektorā. Lai to panāktu, nepieciešams apzināt iekšējos un ārējos ierobežojumus un veidot tādu valsts politiku, kas sekmētu veselības aprūpes sistēmas pilnveidošanu, piedāvājumu radīšanu un eksportu.

Jēdziens "medicīnas tūrisms" tiek izmantots, lai raksturotu tūrisma veidu, kas ietver veselības aprūpes pakalpojumu saņemšanu, vai aktivitāšu veikšanu, kuras veicina tūrista labklājību [10–12]. Medicīnas tūrismam nosacīti tiek izdalītas četras kategorijas: slimības ārstēšana (medicīnas tūrisms), uzlabošana (kosmētiskā ķirurģija), labklājības veicināšana (spa / alternatīvās terapijas) un reproduktīvās funkcijas saglabāšana (neauglības ārstēšana). Pirmā kategorija ietver manipulācijas, kuru veikšanai nepieciešama medicīniska iejaukšanās, piemēram, veselības pārbaudes, skrīnings, zobārstniecības pakalpojumi, sirds ķirurģija, ļaundabīgo audzēju ārstēšana un locītavu endoprotezēšana. Nākamās divas kategorijas (kosmētiskā ķirurģija un labklājības veicināšana) ietver estētiska rakstura pakalpojumus, kuriem ir dzīves kvalitāti uzlabojoša funkcija. Šo pakalpojumu veikšanai nav nepieciešams veselības aprūpes personāls, izņēmums ir plastiskā ķirurģija. Savukārt ceturtā kategorija ietver neauglības ārstēšanu, kā arī dzemdniecības pakalpojumus [9].

2014. gada *OECD* publiskajā pārskatā par veselības aprūpes sistēmas rādītājiem Latvija minēta kā viens no desmit populārākajiem veselības tūrisma galamērķiem. 2012. gadā veselības aprūpes pakalpojumu eksports Latvijā bija 0,7 % no kopējā veselības aprūpes pakalpojumu patēriņa [5].

Pārrobežu veselības aprūpes pakalpojumu saņemšanas nosacījumus reglamentē Eiropas Parlamenta un Padomes 2011. gada 9. marta direktīva 2011/24/ES par pacientu tiesību piemērošanu pārrobežu veselības aprūpē. Direktīvas mērķis ir atvieglot pacientu un veselības aprūpes profesionāļu savstarpējo sadarbību, kā arī veicināt dalībvalstu sadarbību veselības aprūpē. Direktīvas darbības teritorija ietver Eiropas Savienības dalībvalstis, Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalstis (Islandi, Norvēģiju, Lihtenšteinu) un Šveici [3].

Latvijā ārstniecības iestādes, kuras vēlas piedāvāt veselības aprūpes pakalpojumus ārvalstu pacientiem, tiek reģistrētas Veselības inspekcijas Ārstniecības iestāžu reģistrā. Līdz 2016. gada 25. aprīlim Veselības inspekcijā medicīnas tūrisma pakalpojumu sniegšanai bija reģistrējušās 45 ārstniecības iestādes [7].

Ārvalstu pacientu došanos uz citu valsti, lai saņemtu veselības aprūpes pakalpojumus, veicina zemākas pakalpojumu cenas, īsāks gaidīšanas laiks, veselības aprūpes pakalpojumu pieejamība, kā arī augstāka piedāvāto pakalpojumu un aprūpes kvalitāte [2, 17].

Darba mērķis

Darba mērķis ir raksturot veselības aprūpes iestāžu iesaistīšanos veselības aprūpes pakalpojumu nodrošināšanā ārvalstniekiem Latvijā.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts laikā no 2015. gada maija līdz septembrim. Datu ieguvei izmantotas anonīmas aptaujas anketas, kas tika nosūtītas veselības aprūpes iestādēm Latvijā. Aptaujas anketas aizpildīja veselības aprūpes iestāžu vadītāji.

Veselības aprūpes iestāžu saraksts tika iegūts no Veselības inspekcijas Ārstniecības iestāžu reģistra. No saraksta tika atlasītas 297 veselības aprūpes iestādes, kuras nav individuālās ārsta prakses. Ārstniecības iestādēm tika nosūtītas 230 aptaujas anketas. Aizpildītas anketas tika saņemtas no 87 aptaujas dalībniekiem.

Lai noteiktu, vai iestāde sniedz pakalpojumus ārvalstniekiem, tika izmantots aptaujas anketas 7. jautājums "Vai Jūsu iestāde šobrīd sniedz pakalpojumus ārvalstu pacientiem / klientiem?". Tika piedāvāti trīs atbilžu varianti: "Jā, regulāri", "Jā, tikai gadījuma rakstura situācijās" un "Nē".

Veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju raksturošanai tika izmantots jautājums par darbinieku skaitu veselības aprūpes iestādēs. Aptaujas dalībniekiem tika lūgts norādīt darbinieku skaitu kategorijās: "Ārsti", "Māsas", "Palīgpersonāls" un "Administratīvais personāls", taču ne kopējo iestādes darbinieku skaitu. Tādēļ tika izveidots jauns mainīgais – "Kopējais nodarbināto skaits", iedalot iestādē nodarbinātos piecās grupās pēc to skaita: 1–10 darbinieki, 11–50 darbinieki, 51–100 darbinieki, 101–500 darbinieki un > 500 darbinieku.

No 87 aptaujātajiem rezultātu analīzē tika iekļauti 86 respondenti. No pētījuma tika izslēgts viens dalībnieks, kurš nebija sniedzis atbildi uz aptaujas anketas 7. jautājumu, kas tika uzskatīts par galveno atlases kritēju analīzei.

Datu analīzei izmantotas aprakstošās statistikas metodes. Rezultāti tika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem, ja p vērtība bija mazāka par 0,05 ($p < 0,05$). Parametru vērtību novērtēšanai izmantots 95 % ticamības intervāls (95 % TI). Datu apstrādei tika lietota statistiskās analīzes programma *IBM SPSS Statistics*, teksta apstrādes programma *Microsoft Word* un izklājlapu programma *Microsoft Excel*.

Rezultāti

Vairāk nekā puse no visiem aptaujātajiem – 60,4 % (n = 52; 95 % TI 50,0–70,1 %) – norādīja, ka pakalpojumus ārvalstu pacientiem / klientiem sniedz tikai gadījuma rakstura situācijās, savukārt viena piektā daļa – 19,8 % (n = 17; 95 % TI (12,7–29,4 %) – apgalvoja, ka regulāri (tātad mērķtiecīgi) sniedz veselības aprūpes pakalpojumus ārvalstniekiem. Tāpat piektdaļa jeb 19,8 % (n = 17; 95 % TI 12,7–29,4 %) norādīja, ka veselības aprūpes iestāde nesniedz šādus pakalpojumus.

Pakalpojumu sniegšana ārvalstniekiem tika apskatīta saistībā ar veselības aprūpes iestādi raksturojošiem faktoriem: iestādes īpašuma formu, darbības veidu, iestādē sniegto pakalpojumu veidu, darbinieku skaitu, atrašanās vietu un iestādē izveidotu stratēģiju ārvalstu pacientu piesaistei.

No visiem aptaujātajiem (n = 86) divi aptaujas dalībnieki nebija snieguši atbildi par iestādes īpašuma formu. Privātās veselības aprūpes iestādes veidoja 51,2 % (n = 43; 95 % TI 40,7–61,6 %) no kopējā respondentu skaita, pašvaldības iestādes – 32,1 % (n = 27; 95 % TI 23,1–42,7 %), valsts veselības aprūpes iestādes – 16,7 % (n = 14; 95 % TI 10,2–26,1 %).

Raksturojot pakalpojumu sniegšanu pēc iestādes īpašuma formas, lielāko proporciju katrā iestādes īpašuma formas grupā uzrādīja tās iestādes, kuras pakalpojumus ārvalstniekiem sniedza tikai gadījuma rakstura situācijās. Visbiežāk neregulāra pakalpojumu sniegšana ārvalstniekiem bija pašvaldības iestādēs – 77,8 % (n = 21; 95 % TI 59,2–89,4 %), savukārt regulāri veselības aprūpes pakalpojumi ārvalstniekiem biežāk tika sniegti valsts iestādēs – 35,7 % (n = 5; 95 % TI 16,3–61,2 %). Privātās veselības aprūpes iestādes visretāk sniedza veselības aprūpes pakalpojumus ārvalstniekiem, salīdzinot ar pārējām grupām, t. i., 20,9 % (n = 9; 95 % TI 11,4–35,2 %) (sk. 1. tab.).

No 84 aptaujātajām veselības aprūpes iestādēm, kas bija norādījušas iestādes īpašuma formu, stacionārās ārstniecības iestādes veidoja vislielāko proporciju – 33,3 % (n = 28; 95 % TI 24,2–44,0 %). Otrs izplatītākais iestādes darbības veids bija zobārstniecības prakse – 29,8 % (n = 25; 95 % TI 21,0–40,3 %), tad sekoja veselības centri – 19,0 % (n = 16; 95 % TI 12,1–28,7 %), dienas stacionāri – 11,9 % (n = 10; 95 % TI 6,6–20,5 %), ambulatorās rehabilitācijas iestādes – 3,6 % (n = 3; 95 % TI 1,2–10,0 %), savukārt ārsta praksi un medicīnas laboratoriju kā iestādes galveno darbības veidu atzīmēja tikai divi respondenti.

Analizējot iestādes darbības veidu sadalījumā pēc pakalpojumu sniegšanas un to regularitātes, pārsvarā veselības aprūpes pakalpojumi ārvalstniekiem tika sniegti gadījuma rakstura situācijās. Salīdzinot ar citiem pakalpojumu veidiem, stacionārās ārstniecības iestādes uzrādīja augstākus rezultātus gan regulāras, gan gadījuma rakstura pakalpojumu sniegšanas grupās. No aptaujātajām stacionārajām ārstniecības iestādēm 28,6 % (n = 8; 95 % TI 15,3–47,1 %) pakalpojumus sniedza regulāri, savukārt tikai gadījuma rakstura situācijās – 64,3 % (n = 18; 95 % TI 45,8–79,3 %). Otrs biežākais iestādes darbības veids abās kategorijās bija veselības centri – no visiem aptaujātajiem veselības aprūpes pakalpojumus ārvalstniekiem mērķtiecīgi (t. i., regulāri) sniedza 25,0 % (n = 4; 95 % TI 10,2–49,5%), savukārt neregulāri – 56,2 % (n = 9; 95 % TI 33,2–76,9 %) (sk. 1. tab.).

Tradicionāli iestādes sniedz vienlaicīgi vairākus pakalpojumu veidus, līdz ar to kopējā īpatsvaru summa sniegto pakalpojumu analīzē neveido 100 %, jo norādīti kumulatīvie rādītāji. Visbiežāk ārstniecības iestādes atzīmēja ambulatoros un dienas stacionāra pakalpojumus (katrs 56,0 %; n = 47; 95 % TI

45,3–66,1 %), diagnostikas – 51,2 % (n = 43; 95 % TI 40,7–61,6 %), zobārstniecības – 50,0 % (n = 42; 95 % TI 39,5–60,5 %) un rehabilitācijas – 46,4 % (n = 39; 95 % TI 36,2–57,0 %) pakalpojumus. Mazāks respondentu skaits atzīmēja, ka sniedz stacionāra – 31,0 % (n = 26; 95 % TI 22,1–41,5 %) un aprūpes – 25,0 % (n = 21; 95 % TI 17,0–35,2 %) pakalpojumus.

No visiem pakalpojumiem vislielāko īpatsvaru veidoja gadījuma rakstura pakalpojumi ārvalstu pacientiem. Visbiežāk gadījuma rakstura pakalpojumus sniedza veselības aprūpes iestādes, kuras piedāvāja aprūpes – 76,2 % (n = 16; 95 % TI 54,9–89,4 %) un rehabilitācijas – 71,8 % (n = 28; 95 % TI 56,2–83,5 %) pakalpojumus. Savukārt regulāri pakalpojumus ārvalstniekiem biežāk sniedza tās veselības aprūpes iestādes, kuras piedāvāja diagnostikas – 27,9 % (n = 12; 95 % TI 16,8–42,7 %), ambulatoros – 27,7 % (n = 13; 95 % TI 16,9–41,8 %), dienas stacionāra – 23,4 % (n = 11; 95 % TI 13,6–37,2 %) un zobārstniecības – 21,4 % (n = 9; 95 % TI 11,7–35,9 %) pakalpojumus (sk. 1. tab.).

No visiem aptaujas dalībniekiem, kuri bija norādījuši savas iestādes darbinieku skaitu (n = 80), 25 veselības aprūpes iestādēs – 31,2 %; 95 % TI 22,2–42,1 % strādāja no 1 līdz 10 darbiniekiem, 19 veselības aprūpes iestādēs – 23,8 %; 95 % TI 15,8–34,1 % – no 11 līdz 50, savukārt 16 veselības aprūpes iestādēs – 20,0 %; 95 % TI 12,7–30,1 % strādāja no 101 līdz 500 darbiniekiem. Pārējās grupās (51–100 darbinieku un > 500 darbinieku) ietilpstošo veselības aprūpes iestāžu īpatsvars veidoja tikai 12,5 % katrā (n = 10; 95 % TI 6,9–21,5 %).

Novērtējot iestādes kopējo darbinieku skaitu saistībā ar pakalpojumu sniegšanu, tika novērota šāda tendence – pieaugot kopējam veselības aprūpes iestādē nodarbināto skaitam, pieaug pakalpojumu sniedzēju īpatsvars ārvalstu pacientiem. Visbiežāk pakalpojumus ārvalstniekiem regulāri sniedza veselības aprūpes iestādes ar vairāk nekā 500 darbiniekiem (40,0 %; n = 4; 95 % TI 16,8–68,7 %), savukārt neregulāro (gadījuma rakstura situācijas) pakalpojumu sniedzēju grupā augstāko īpatsvaru uzrādīja veselības aprūpes iestādes ar kopējo nodarbināto skaitu no 101 līdz 500 darbiniekiem (75,0 %; n = 12; 95 % TI 50,5–89,8 %) (sk. 1. tab.).

Tikai 77 aptaujas dalībnieki bija snieguši informāciju par veselības aprūpes iestādes atrašanās vietu. Vairāk nekā trešā daļa aptaujāto veselības aprūpes iestāžu atradās Rīgā (31,1 %; n = 24; 95 % TI 21,9–42,2 %) un Rīgas plānošanas reģionā (10,4 %; n = 8; 95 % TI 5,4–19,2 %). Gandrīz vienāds pētījuma dalībnieku skaits pārstāvēja Kurzemes (16,9 %; n = 13; 95 % TI 10,1–26,8 %), Zemgales (15,6 %; n = 12; 95 % TI 9,2–25,3 %) un Vidzemes (14,3 %; n = 11; 95 % TI 8,2–23,8 %) plānošanas reģionus. Latgales plānošanas reģionā atradās 11,7 % (n = 9; 95 % TI 6,3–20,8 %) aptaujāto veselības aprūpes iestāžu.

Visas veselības aprūpes iestādes Rīgā un Rīgas plānošanas reģionā sniedza pakalpojumus ārvalstniekiem. Turklāt galvaspilsētā un tai pieguļošajās teritorijās tie bija daudz regulārāki, proti, regulāri pakalpojumus ārvalstniekiem sniedza puse no aptaujātajām Rīgas reģiona veselības aprūpes iestādēm (50,0 %; n = 4; 95 % TI 21,5–78,5 %) un katra trešā aptaujātā iestāde Rīgā (33,3 %; n = 8; 95 % TI 18,0–53,3 %). Pakalpojumu sniegšana gadījuma rakstura situācijās pārsvarā tika novērota reģionos ārpus Rīgas un Pierīgas (sk. 1. tab.).

Veselības aprūpes iestāžu vadītājiem tika jautāts, vai ārvalstu pacientu piesaiste ir mērķtiecīga, t. i., vai iestādē pastāv stratēģija ārvalstu pacientu piesaistei. No 72 veselības aprūpes iestāžu vadītājiem, kas bija atbildējuši uz šo jautājumu, 12 veselības aprūpes iestāžu vadītāji apgalvoja, ka iestādē pastāv stratēģija ārvalstu pacientu piesaistei (16,7 %; 95 % TI 9,8–26,9 %), gandrīz ceturtā daļa (22,2 %; n = 16; 95 % TI 14,2–33,1 %) norādīja, ka stratēģijas nav, taču plānots to izstrādāt, tomēr lielākā daļa (61,1 %; n = 44; 95 % TI 49,6–71,5 %) norādīja, ka iestādē nav stratēģijas ārvalstnieku piesaistei.

Veselības aprūpes iestādes, kurām ir izstrādāta stratēģija ārvalstu pacientu piesaistei, mērķtiecīgi nodarbojas ar pakalpojumu sniegšanu ārvalstniekiem, t. i., pakalpojumi tiek sniegti regulāri (50,0 %; n = 6; 95 % TI 25,4–74,6 %). Savukārt tajās iestādēs, kurās nebija šādas stratēģijas, augstāks bija neregulāro pakalpojumu sniegšanas īpatsvars: grupā, kurā tiek plānots izstrādāt stratēģiju (62,5 %; n = 10; 95 % TI 38,6–81,5 %), un grupā, kurā stratēģijas nav (81,8 %; n = 36; 95 % TI 68,0–90,5 %) (sk. 1. tab.).

1. tabula. Veselības aprūpes iestādi raksturojošie faktori saistībā ar pakalpojumu sniegšanu ārvalstniekiem

Factors that characterise the health care institution in connection with the provision of services for foreign patients

Iestādi raksturojošie faktori, skaits (n)	Pakalpojumu sniegšana ārvalstniekiem, % (n)		
	Regulāra	Gadījuma rakstura	Nesniedz
Iestādes īpašuma forma (84)			
Valsts iestādes (14)	35,7 (5)	50,0 (7)	14,3 (2)
Pašvaldības iestādes (27)	3,7 (1)	77,8 (21)	18,5 (5)
Privātās iestādes (43)	25,6 (11)	53,5 (23)	20,9 (9)
Iestādes darbības veids (84)			
Stacionārās ārstniecības iestādes (28)	28,6 (8)	64,3 (18)	7,1 (2)
Veselības centri (16)	25,0 (4)	56,2 (9)	18,8 (3)
Dienas stacionāri (10)	20,0 (2)	50,0 (5)	30,0 (3)
Zobārstniecības prakses (25)	12,0 (3)	56,0 (14)	32,0 (8)
Ambulatoras rehabilitācijas iestādes (3)	0	100 (3)	0
Ārsta prakses (1)	0	100 (1)	0
Medicīnas laboratorijas (1)	0	100 (1)	0
Iestādēs sniegto pakalpojumu veids (265)			
Ambulatorie pakalpojumi (47)	27,7 (13)	61,7 (29)	10,6 (5)
Dienas stacionāra pakalpojumi (47)	23,4 (11)	68,1 (32)	8,5 (4)
Diagnostikas pakalpojumi (43)	27,9 (12)	65,1 (28)	7,0 (3)
Zobārstniecības pakalpojumi (42)	21,4 (9)	57,2 (24)	21,4 (9)
Rehabilitācijas pakalpojumi (39)	20,5 (8)	71,8 (28)	7,7 (3)
Stacionāra pakalpojumi (26)	19,2 (5)	69,2 (18)	11,6 (3)
Aprūpes pakalpojumi (21)	9,5 (2)	76,2 (16)	14,3 (3)
Kopējais darbinieku skaits (80)			
1–10 darbinieki (25)	8,0 (2)	52,0 (13)	40,0 (10)
11–50 darbinieki (19)	21,0 (4)	63,2 (12)	15,8 (3)
51–100 darbinieki (10)	30,0 (3)	60,0 (6)	10,0 (1)
101–500 darbinieki (16)	18,7 (3)	75,0 (12)	6,3 (1)
> 500 darbinieku (10)	40,0 (4)	60,0 (6)	0
Iestādes atrašanās vieta (77)			
Rīga (24)	33,3 (8)	66,7 (16)	0
Rīgas plānošanas reģions (8)	50,0 (4)	50,0 (4)	0
Kurzemes plānošanas reģions (13)	7,7 (1)	53,8 (7)	38,5 (5)
Zemgales plānošanas reģions (12)	8,3 (1)	66,7 (8)	25,0 (3)
Vidzemes plānošanas reģions (11)	0	54,5 (6)	45,5 (5)
Latgales plānošanas reģions (9)	0	55,6 (5)	44,4 (4)
Stratēģija ārvalstu pacientu piesaistei (72)			
Ir stratēģija (12)	50,0 (6)	50,0 (6)	0
Nav stratēģijas, plānots izstrādāt (16)	31,3 (5)	62,5 (10)	6,2 (1)
Nav stratēģijas (44)	13,7 (6)	81,8 (36)	4,5 (2)

Diskusija

Medicīnas tūrisma attīstībā nozīmīga loma ir gan pārvaldes formu izveidei (Vispārējā vienošanās par pakalpojumu tirdzniecību un citas Pasaules Tirdzniecības organizācijas pieņemtās vienošanās), gan pieaugošajai pacientu mobilitātei (zemo izmaksu aviosabiedrības, informācijas un komunikāciju tehnoloģiju attīstība, uzskatu un attieksmes maiņa par citām valstīm), gan veselības aprūpes nozares attīstībai [12].

Iegūtie rezultāti liecina, ka veselības aprūpes pakalpojumu sniegšana ārvalstniekiem Latvijā ir diezgan izplatīta – no visām aptaujātajām ārstniecības iestādēm aptuveni viena piektā daļa (19,8 %) mērķtiecīgi (t. i., regulāri) sniedz pakalpojumus ārvalstu pacientiem, gadījuma rakstura situācijās pakalpojumus ārvalstniekiem sniedz vēl 60,4 %. Jāņem vērā, ka rezultātu ietekmē zemais atsaucības līmenis (37,8 %), tātad pakalpojumu sniedzēju īpatsvars varētu būt lielāks.

Pakalpojumu sniegšanā ārvalstniekiem saistībā ar veselības aprūpes iestādi raksturojošiem faktoriem iezīmējas tendence, ka ārvalstnieki samērā bieži izvēlas saņemt veselības aprūpes pakalpojumus Latvijas veselības aprūpes iestādēs. Augstāks pakalpojumu sniedzēju īpatsvars ir valsts veselības aprūpes iestādēs, stacionārajās ārstniecības iestādēs un veselības centros, kā arī iestādēs, kuras piedāvā diagnostikas, ambulatoros, dienas stacionāra un zobārstniecības pakalpojumus.

Sakarības ar ārstniecības iestādes īpašuma formu, darbības veidu un sniegtajiem pakalpojumiem gadījuma rakstura situācijās varētu būt saistītas ar akūto pacientu aprūpi, proti, neatliekamā medicīniskā palīdzība parasti tiek sniegta lielajās valsts veselības aprūpes iestādēs un stacionārajās ārstniecības iestādēs. Visdrīzāk šīs iestādes biežāk nekā citas saskaras ar ārvalstniekiem, kas Latvijā ieradušies ar mērķi atpūsties, nevis saņemt veselības aprūpes pakalpojumus. Diemžēl aptaujas anketā netika jautāts, kālab pacienti nokļūst ārstniecības iestādē.

Apkopojot citu valstu pētījumu datus, izplatītākie pakalpojumi, kurus medicīnas tūristi izvēlas saņemt citā valstī, ir kosmētiskā ķirurģija, zobārstniecība, rehabilitācija, mākslīgā apaugļošana, alternatīvā medicīna, ortopēdiskie pakalpojumi un acu ķirurģija. Ir novērojama tendence, ka ārvalstu pacienti bieži dodas uz citām valstīm, lai saņemtu dažādas sarežģītas operācijas, specifiskas manipulācijas vai rehabilitācijas pakalpojumus [1, 6, 8, 13, 14, 16, 18, 19]. Šādi pakalpojumi biežāk tiek veikti tieši stacionārajās ārstniecības iestādēs, arī mūsu pētījumā augstākais pakalpojumu sniedzēju īpatsvars bija stacionārajām ārstniecības iestādēm, salīdzinot ar citiem veselības aprūpes iestāžu darbības veidiem.

Citu valstu pētījumos zobārstniecība minēta kā viens no pieprasītākajiem pakalpojumu veidiem [1, 6, 14, 18, 19]. Šajā pētījumā zobārstniecība uzrādīja gan ceturto augstāko rezultātu regulāro pakalpojumu sniedzēju grupā, gan visaugstāko pakalpojumu nesniedzēju īpatsvaru. Iemesls varētu būt zobārstniecības prakšu lielā atsaucība, līdz ar to iegūtie rezultāti, iespējams, precīzāk atspoguļo ārvalstu pacientu mērķtiecīgu piesaisti.

Pakalpojumu sniegšana ārvalstniekiem tika raksturota arī pēc kopējā iestādes darbinieku skaita. Iegūtajos rezultātos iezīmējās tendence pakalpojumu sniegšanai pieaugt līdz ar iestādes kopējo darbinieku skaitu. Lielo veselības aprūpes iestāžu grupā (> 500 darbinieku) visi aptaujātie bija pakalpojumu sniedzēji. Šajā grupā tika novērots arī visaugstākais mērķtiecīgo pakalpojumu sniedzēju īpatsvars. Iegūtie rezultāti liecina, ka ārvalstnieki tiecas izvēlēties lielākas un, iespējams, vairāk atpazīstamas ārstniecības iestādes, kā arī specializētos centrus, kuros pieejamas augstāk attīstītas tehnoloģijas. Iespējams arī, ka medicīnas personāls iesaka ārvalstniekiem pēc palīdzības griezties Latvijas specializētajos medicīnas centros. Arī literatūrā pieejamie dati rāda, ka vieni no svarīgākajiem motivējošajiem faktoriem ir veselības aprūpes iestādes un speciālista atpazīstamība, kā arī informācijas pieejamība par iestādē sniegtajiem pakalpojumiem [2, 4, 17]. Atrastie rezultāti attiecībā uz darbinieku skaitu sakrīt arī ar iepriekš novērotajām tendencēm, proti, Latvijā pēc darbinieku skaita lielāko veselības aprūpes iestāžu grupu veido galvenokārt stacionārās ārstniecības iestādes.

Visas veselības aprūpes iestādes Rīgā un Pierīgā sniedza pakalpojumus ārvalstniekiem. Regulāro pakalpojumu sniedzēju grupā visvairāk veselības aprūpes iestāžu atradās Rīgas plānošanas reģionā. Ārvalstu pacienti izvēlas tās veselības aprūpes iestādes, kas atrodas Rīgā vai tuvu tai, jo galvaspilsētā

atrodas visas specializētās klīnikas, Rīga ir valsts politikas, starptautiskās sadarbības un kultūras centrs, tā piesaista lielu tūristu plūsmu, jo ir nozīmīgākais transporta mezgls valstī, kā arī galvaspilsētā koncentrējas valsts ekonomiskā dzīve. Arī citos pētījumos minēta ārvalstu pacientu tendence izvēlēties lielākas un labāk atpazīstamas iestādes, kuras parasti atrodas lielajās pilsētās, jo tas varētu liecināt par veselības aprūpes profesionāļu pieredzi un augstāku sniegto pakalpojumu kvalitāti [2, 4, 17].

Kā specifiska veselības aprūpes iestādes orientācija uz medicīnas tūrismu pētījumā tika apskatīta iestādē izstrādāta stratēģija ārvalstu pacientu piesaistei. Visas iestādes, kurās šāda stratēģija bija izstrādāta, sniedza pakalpojumus ārvalstniekiem, turklāt puse no tām – regulāri. Atrastās sakarības liecina, ka iestādēs, kurās sniedz pakalpojumus ārvalstniekiem, tiek plānots mērķtiecīgi attīstīt šo nozari, izstrādājot stratēģijas, kas palīdzētu palielināt veselības aprūpes pakalpojumu eksportu ārstniecības iestādē. Arī vienā no pieprasītākajiem medicīnas tūrisma galamērķiem pasaulē – Malaizijā – veiktajā pētījumā stratēģija ārvalstu pacientu piesaistei tika novērtēta kā viens no svarīgākajiem faktoriem, kas ietekmē medicīnas tūristu izvēli saņemt veselības aprūpes pakalpojumus šajā valstī [15].

Pētījumam ir arī vairāki ierobežojumi. Pirmkārt, zemais pētījuma dalībnieku atsaucības līmenis. No nosūtītajām 230 aptaujas anketām aizpildītas tika atgrieztas tikai 87 anketas (37,8 %). Salīdzinoši nelielais respondentu skaits ir viens no lielākajiem pētījuma ierobežojumiem. Otrkārt, veselības aprūpes iestāžu aptvere – nav aptaujātas visas ārstniecības iestādes Latvijā. Atlase tika veikta pēc noteiktiem kritērijiem, kas samazināja potenciālo pētījuma dalībnieku skaitu. Atlase netika veikta proporcionāli veselības aprūpes iestāžu struktūrai Latvijā, tajā mērķtiecīgi tika iekļautas visas stacionārās iestādes (t. sk. lielās slimnīcas un lielākās ambulatorās prakses), taču netika iekļautas individuālās prakses. Treškārt, iespējams, ka tās veselības aprūpes iestādes, kuras aizpildīja aptaujas anketas, bija vairāk ieinteresētas pakalpojumu sniegšanā ārvalstniekiem. Ceturtkārt, veiktais pētījums neļauj spriest par mērķi, ar kādu ārvalstnieki ieradušies valstī, – vai tie ir medicīnas tūristi, kas mērķtiecīgi vēlas saņemt ārstniecības pakalpojumus Latvijā, vai gadījuma rakstura pakalpojumu saņēmēji. Latvijā medicīniskā palīdzība ārvalstniekiem tiek sniegta gan tūristiem (piemēram, akūtos gadījumos), gan pārrobežu direktīvas ietvaros [3].

Ņemot vērā medicīnas tūrisma pieaugošo izplatību, būtu nepieciešams veikt turpmākus pētījumus, lai noskaidrotu precīzāku medicīnas tūrisma izplatību Latvijā, ārvalstu pacientus raksturojošos faktorus (piemēram, sociāli demogrāfisko raksturojumu, izmantotos pakalpojumus, ārstēšanās ilgumu, finansēšanas avotus, saņemtās ārstēšanas rezultātu), kā arī veikt pētījumus, kuros mērķa populācija ir pakalpojumu sniedzēji.

Secinājumi

Veselības aprūpes pakalpojumus ārvalstniekiem sniedz 80,2 % no aptaujātajām veselības aprūpes iestādēm.

Pakalpojumi ārvalstniekiem regulārāk tiek sniegti valsts veselības aprūpes iestādēs, stacionārajās ārstniecības iestādēs, veselības centros un iestādēs, kuras piedāvā diagnostikas, ambulatoros vai dienas stacionāra pakalpojumus.

Augstāks pakalpojumu sniedzēju īpatsvars ir veselības aprūpes iestādēs ar vairāk nekā 500 darbiniekiem, kuras atrodas Rīgā vai Rīgas plānošanas reģionā, kā arī iestādēs, kurās ir izstrādāta stratēģija ārvalstu pacientu piesaistei.

Pateicība

Aptaujas anketa izstrādāta un aprobēta Valsts pētījuma programmas apakšprojekta "Veselības aprūpes konkurētspēja ārējos tirgos un to noteicošie faktori" ietvaros. Apakšprojekts ir daļa no projekta 5.2.1. "Izpētīt Latvijas uzņēmumu konkurētspēju ārējos tirgos un sniegt priekšlikumus tās stiprināšanai", kuru atbalsta Valsts Pētījumu programma 5.2. "Tautsaimniecības transformācija, gudra izaugsme, pārvaldība un tiesiskais ietvars valsts un sabiedrības ilgtspējīgai attīstībai – jaunas pieejas ilgtspējīgas zināšanu sabiedrības veidošanai (EKOSOC-LV)".

The Provision of Health Care Services for Foreign Patients in Latvia

Abstract

The twenty-first century is characterised by significantly increasing the mobility of people, concerning work and rest. The mobility of people also affects the demand for health services in host countries. The introduction of more expensive technology in medicine is targeted to attract patients from other countries. The medical tourism is becoming popular, in both Europe and Latvia. That is confirmed by the latest OECD public report on health care indicators in Europe.

The aim of the study was to determine the extent to which the healthcare institutions engage in the provision of services for foreign patients.

The study period: May–September 2015. An anonymous questionnaire on health care sector determinants as part of the healthcare industry's competitiveness was used as the data source. The questionnaire was developed as part of the study programme ECOSOC-LV. Questionnaires were filled out by the heads of healthcare institutions.

More frequently health care services were provided by national health institutions, in-patient medical treatment institutions and health centres, institutions which offer diagnostic, out- or in-patient hospital services, institutions with more than 500 employees, health care institutions located in Rīga or Rīga planning region, as well as the institutions which have developed a strategy for attracting foreign patients.

Keywords: foreign patients, health care institutions, health care services, Latvia.

Literatūra

1. Alsharif, M. J., Labonté, R., and Lu, Z. Patients beyond borders: a study of medical tourists in four countries. *Global Social Policy*. 2010, 10(3), 315–335.
2. Crooks, V. A., Kingsbury, P., Snyder, J., and Johnston R. What is known about the patient's experience of medical tourism? A scoping review. *BMC Health Services Research*. 2010, 10, 266–277.
3. Eiropas Parlaments un Eiropas Savienības Padome. *Eiropas Parlamenta un Padomes direktīva 2011/24/ES par pacientu tiesību piemērošanu pārrobežu veselības aprūpē* (2011.09.03). Iegūts no: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LV/ALL/?uri=CELEX:32011L0024 [sk. 08.11.2015.].
4. Flash Eurobarometer Series No. 210. *Cross-border health services in the EU. Analytical report*. Hungary: The Gallup Organization, 2007, 42.
5. *Health at a Glance: Europe 2014*. Paris: OECD Publishing, 2014, 140.
6. Jesse, M. and Kruuda, R. Cross-border care in the north: Estonia, Finland and Latvia. No: *Patient Momibility in the European Union. Learning from experience.* M. Rosenmöller, M. McKee, R. Baeten R. (eds.). Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies, 2006, 23–37.
7. Latvijas Republikas Veselības ministrijas Veselības inspekcija. *Ārstniecības iestādes, kas reģistrējušās medicīnas tūrisma pakalpojumu sniegšanai.* Iegūts no: http://www.vi.gov.lv/uploads/files/medicinas%20turisma%20pakalpojumiem_25042016.pdf [sk. 11.05.2016.].
8. Lautier, M. Export of health services from developing countries: the case of Tunisia. *Social Science & Medicine*. 2008, 67, 101–110.
9. Lee, C. and Spisto, M. Medical tourism, the future of health services. *Going for Gold – Best Practices in Ed. & Public.* 2007, 7(7), 1–7.
10. Lee, C. Medical tourism, an innovative opportunity for entrepreneurs. *Journal of Asia Entrepreneurship and Sustainability*. 2007, 3(1), 1–12.
11. Lunt, N. and Carrera, P. Medical tourism: assessing the evidence on treatment abroad. *Maturitas.* 2010, 66, 27–32.
12. Lunt, N., Smith, R., Exworthy, M., Green, S. T., Horsfall, D., Mannion, R. *Medical tourism: treatments, markets and health system implications: a scoping review.* Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, 2011, 55.
13. Noree, T., Hanefeld, J., and Smith, R. UK medical tourists in Thailand: they are not who you think they are. *Globalization and Health*. 2014, 10(1), 29–35.

14. Österle, A., Balázs, P., and Delgado, J. Travelling for teeth: characteristics and perspectives of dental care tourism in Hungary. *British Dental Journal*. 2009, 206(8), 425–428.
15. Rokni, L., Pourahmad, A., Moteiey Langroudi, M. H., Rezaeiy Mahmoudi, M., Heidarzadeh, N. Appraisal the potential of Central Iran, in the context of health tourism. *Iranian Journal of Public Health.* 2013, 42(3), 272–279.
16. Sarwar, A. Medical tourism in Malaysia: prospect and challenges. *Iranian Journal of Public Health*. 2013, 42(8), 795–805.
17. Shenfield, F., Mouzon, J., de, Pennings, G., Ferraretti, A. P., Nyboe Andersen A., Wert, G., de, Goossens, V. Cross border reproductive care in six European countries. *Human Reproduction*. 2010, 25(6), 1361–1368.
18. Snyder, J., Crooks, V. A., Johnston, R., and Kingsbury, P. What do we know about Canadian involvement in medical tourism? A scoping review. *Open Medicine*. 2011, 5(3), 139–148.
19. Sultana, S., Haque, A., Moment, A., and Yasmin, F. Factors affecting the attractiveness of medical tourism destination: an empirical study on India – review article. *Iranian Journal of Public Health*. 2014, 43(7), 867–876.

Kiberņirgāšanās izplatība Latvijas skolēnu vidū saistībā ar sociāli demogrāfiskiem faktoriem un ņirgāšanos skolā

Evija Kvante [1], *Toms Pulmanis* [2], *Iveta Pudule* [3], *Biruta Velika* [3], *Daiga Grīnberga* [3], *Inese Gobiņa* [4]

evija.kvante@gmail.com
[1] *Slimību profilakses un kontroles centrs, Slimību profilakses nodaļa, Latvija*
[2] *Slimību profilakses un kontroles centrs, Psihiskās veselības veicināšanas nodaļa, Latvija*
[3] *Slimību profilakses un kontroles centrs, Neinfekciju slimību datu analīzes un pētījumu nodaļa, Latvija*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Kiberņirgāšanās jeb ņirgāšanās interneta vidē ir jauna un aktuāla problēma gan pasaules, gan Latvijas mērogā, kas attīstījusies līdz ar sociālo tīklu un elektroniskās saziņas popularitātes pieaugumu. Pētījumos pierādīts, ka bērni un pusaudži, kuri cieš no kiberņirgāšanās, biežāk piedzīvo psihiskās veselības traucējumus, piemēram, depresiju, trauksmi, kas noteiktos apstākļos var novest pat līdz pašnāvībai.

Darba mērķis. Pētīt kiberņirgāšanās upuru izplatību Latvijas skolēnu vidū saistībā ar sociāli demogrāfiskiem faktoriem (dzimumu, vecumu, ģimenes pārticības līmeni) un ņirgāšanos skolā.

Materiāls un metodes. Pētījuma veikšanai izmantoti aptaujas dati no 2013. / 2014. mācību gada Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījuma. Datu apstrādē un analīzē iekļauti 5557 skolēni 11, 13 un 15 gadu vecumā. Datu statistiskajai analīzei izmantota aprakstošā statistika, šķērstabulu analīze, 95 % ticamības intervālu noteikšana, kā arī daudzfaktoru loģistiskā regresija izredžu attiecību (*OR*) aprēķināšanai. Par statistiski nozīmīgiem tika uzskatīti rezultāti, ja p vērtība bija mazāka par 0,05.

Rezultāti. No kiberņirgāšanās ir cietuši 6,5 % skolēnu. Statistiski ticami mazākas izredzes kļūt par kiberņirgāšanās upuriem ir 15 gadus veciem skolēniem nekā 11 gadus veciem skolēniem. Skolēniem, kuri ir ņirgāšanās upuri skolā, kā arī gan upuri, gan pāridarītāji, ir statistiski ticami piecas reizes lielākas izredzes kļūt arī par kiberņirgāšanās upuriem salīdzinājumā ar skolēniem, kuri nav iesaistīti ņirgāšanās procesos skolā.

Secinājumi. Pētījuma rezultāti liecina, ka par kiberņirgāšanās upuriem biežāk kļūst jaunāka vecuma skolēni, kuri ir ņirgāšanās upuri skolā, un skolēni, kuri ir gan ņirgāšanās upuri, gan arī pāridarītāji.

Atslēgvārdi: kiberņirgāšanās, pusaudži, skola, internets.

Ievads

Ņirgāšanās ir specifisks agresijas veids, kura mērķis ir regulāri darīt vai teikt nepatīkamas lietas kādai personai. Ņirgāšanās gadījumā pret skolēnu atkārtoti un ilglaicīgi izturas tā, kā viņam nepatīk, vai arī viņu ignorē un atstumj. Par ņirgāšanos nevar uzskatīt to gadījumu, kad divi skolēni, aptuveni vienlīdzīgi spēka un ietekmes ziņā, strīdas vai kaujas. Ņirgāšanās fenomenam ir raksturīgs spēka pārsvars, proti, stiprākais ņirgājas par vājāko (*Olweus*, 1993).

Kiberņirgāšanās ir jauns ņirgāšanās fenomens, kas tiek raksturots kā upura pazemošana ar naidīgiem komentāriem, aizskarošas informācijas publicēšana, svešu sociālo tīklu profilu izmantošana, kompromitējošu fotogrāfiju, video ievietošana un citas elektroniskajā vidē veiktas aizskarošas darbības, izmantojot elektronisko komunikāciju tehnoloģiju palīdzību (*Patchin and Hinduja*, 2006). Zinātniskajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka kiberņirgāšanās negatīvā ietekme uz indivīdu ir pielīdzināma tradicionālās ņirgāšanās formām, turklāt, ņirgājoties interneta vidē, iespējams īsā laikā pazemot upuri lielas cilvēku auditorijas priekšā (*Rivers and Noret*, 2010).

Kiberņirgāšanās upuru īpatsvars dažādās valstīs ir atšķirīgs. Pētījumu dati liecina, ka ķiberņirgāšanās izplatības rādītāji skolēnu vidū svārstās no 3 % līdz 72 % atkarībā no pētījumā izmantotās definīcijas un metodes (*Juvonen and Gross*, 2008; *Tokunaga*, 2010; *Olweus*, 2012).

Vairāku pētījumu dati liecina, ka kibeņirgāšanās ir sastopama gandrīz visa vecuma skolēnu vidū, bet biežāk tā skar skolēnus vecumā līdz 15 gadiem, kas saskan ar vecumu, kad visbiežāk tiek uzsākta mobilo telefonu un sociālo vietņu lietošana (*Kowalski*, 2007; *Williams*, 2007; *Mishna et al.*, 2012; *Merrill and Hanson*, 2016). Lai gan pētījumu rezultāti par kiberņirgāšanās upuru dzimumu ir atšķirīgi, tomēr lielākā daļa pētījumu datu liecina, ka no kiberņirgāšanās biežāk cieš meitenes (*Sengupta and Chaudhuri*, 2010; *Hemphill et al.*, 2014). Zinātniskajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka liela daļa kiberņirgāšanās upuru ir cietuši no ņirgāšanās arī citā, piemēram, skolas, vidē. Amerikas Savienotajās Valstīs 85 % pusaudžu, kuri ir cietuši no ņirgāšanās elektroniskajā vidē, ir bijuši arī ņirgāšanās upuri skolā (*Raskauskas and Stoltz*, 2007). Šie rezultāti liecina, ka ņirgāšanās elektroniskajā vidē, lai gan bieži tiek veikta ārpus skolas teritorijas, ir cieši saistīta ar situācijām skolā. Skolēna ģimenes ekonomiskā situācija kā ķiberņirgāšanos ietekmējošs faktors ir analizēta vairākos pētījumos, tomēr pētījumu rezultāti ir pretrunīgi. Nīderlandē veiktā pētījuma rezultāti liecina, ka skolēniem no zemāka sociālekonomiskā statusa ģimenēm ir lielāks risks iesaistīties ņirgāšanās procesos kā upuriem, pāridarītājiem vai upuriem / pāridarītājiem, salīdzinot ar skolēniem, kuri nāk no augstāka sociālekonomiskā stāvokļa ģimenēm (*Jansen et al.*, 2012).

Ņirgāšanās var ļoti nelabvēlīgi ietekmēt ne tikai pusaudžu psihisko veselību, bet arī atstāt negatīvu ietekmi uz somatisko veselību (*Beckman*, *Hagquist*, *and Hellström*, 2012). Pētījumu dati liecina, ka pusaudži, kuri cietuši no kiberņirgāšanās, daudz biežāk piedzīvo psihiskās veselības traucējumus, piemēram, depresiju un trauksmi. Šādas psihiskās veselības problēmas noteiktos apstākļos indivīdu var novest pat līdz pašnāvībai (*Olweus*, 1994; *Olweus*, 1997). Pētījumos pierādīts, ka piedzīvotā ņirgāšanās skolas vecumā var atstāt negatīvas sekas arī uz psihisko veselību pieaugušo vecumā, palielinot depresijas risku (*Lund et al.*, 2009).

Ņirgāšanās tiek saistīta arī ar grūtībām mācībās (piemēram, nesekmību, mācību pamešanu, skolas kavēšanu), problēmām veidot attiecības ar apkārtējiem un atkarību izraisošo vielu lietošanu (*WHO*, 2016).

Latvijā kiberņirgāšanās skolēnu vidū ir līdz šim maz pētīta problēma, tāpēc ir nepieciešams noskaidrot, kāda ir kiberņirgāšanās upuru izplatība skolēnu vidū, tās saistību ar sociāli demogrāfiskajiem faktoriem un ņirgāšanos skolā. Ar kiberņirgāšanos saistīto potenciālo riska faktoru pētniecība ir būtiska, lai sekmīgāk un efektīvāk izstrādātu specifiskas ņirgāšanās izplatības samazināšanas programmas Latvijā.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir pētīt kiberņirgāšanās upuru izplatību Latvijas skolēnu vidū saistībā ar sociāli demogrāfiskiem faktoriem un ņirgāšanos skolā.

Materiāls un metodes

Pētījuma veikšanai tika izmantoti Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījuma 2013. / 2014. mācību gada aptaujas dati. Pētījums tiek veikts Starptautiskā skolēnu veselības paradumu pētījuma (angļu val. *Health Behaviour among School-aged Children Study* (*HBSC*)) ietvaros, kas ir Pasaules Veselības organizācijas atbalstīts projekts, kurā ir iesaistījušās 44 dalībvalstis un reģioni Eiropā un Ziemeļamerikā. Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījuma mērķa grupa ir 11, 13 un 15 gadu veci skolēni, kas Latvijas izglītības sistēmā atbilst 5., 7. un 9. klasei. Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījums ir šķērsgriezuma tipa pētījums. Kā pētījuma instruments tiek izmantota pētījuma starptautiskās zinātniskās darba grupas izstrādāta un validēta standartizēta anketa. Respondentu reprezentatīvā atlase tiek veikta, izmantojot daudzpakāpju klasteru metodi, nejauši atlasot skolas un klases no Izglītības un zinātnes ministrijas Izglītības iestāžu reģistra (Pudule u. c., 2015). Kopumā analizēti dati par 5557 skolēniem.

Darbā kā atkarīgais mainīgais tika analizēta kiberņirgāšanās upuru izplatība. Tās noskaidrošanai izmantots jautājums:

"Cik bieži pēdējo pāris mēnešu laikā Tu esi cietis/usi no šāda ņirgāšanās veida:

- kāds sūtīja Tev ļaunas īsziņas, e-pastus, ievietoja publiski pieejamā interneta vietnē informāciju par Tevi vai izveidoja mājas lapu, lai Tevi izsmietu?;
- kāds Tevi nejaukā vai nepiedienīgā veidā nofotogrāfēja un bez Tavas piekrišanas šīs fotogrāfijas publicēja internetā?"

Atbildes tika dihotomizētas: (1) "ir upuris", (2) "nav upuris". Par kiberņirgāšanās upuriem tika uzskatīti tie respondenti, kuri no šāda veida ņirgāšanās pēdējo pāris mēnešu laikā bija cietuši vismaz 2–3 reizes (*Solberg and Olweus*, 2003).

Kā neatkarīgie mainīgie darbā tika iekļauti:

1) skolēna dzimums (zēns / meitene);
2) vecums (11 gadi, 13 gadi un 15 gadi);
3) ģimenes pārticības skala (angļu val. *The Family Affuence Scale, FAS*) tika izmantota ģimenes sociālekonomiskā statusa / ienākumu grupu noteikšanai. Tā tika noteikta pēc atbildēm uz jautājumiem "Vai Tavai ģimenei pieder automašīna?", "Vai Tev ir sava istaba, kurā, izņemot Tevi, neviens cits nedzīvo?", "Cik datoru pieder Tavai ģimenei?", "Cik vannas istabas (ar vannu / dušu vai abām) ir Tavās mājās?", "Vai Tavās mājās ir trauku mazgājamā mašīna?", "Cik reižu pēdējo 12 mēnešu laikā Tu esi bijis/usi ceļojumā ārpus Latvijas kopā ar savu ģimeni?". Ģimenes pārticības līmenis tika iedalīts 3 kategorijās – "zems", "vidējs" un "augsts" (*Currie et al.*, 2008);
4) ņirgāšanos skolā raksturojošie rādītāji tika noteikti, izmantojot jautājumus "Cik bieži pēdējo pāris mēnešu laikā Tu esi ņirgājies/usies par skolasbiedru/iem?" un "Cik bieži pēdējo pāris mēnešu laikā Tu esi cietis/usi no savu skolasbiedru ņirgāšanās?" Atbildes – "es neesmu ņirgājies/usies par skolasbiedru/iem pēdējo mēnešu laikā", "tas noticis vienu vai divas reizes", "2–3 reizes mēnesī", "apmēram reizi nedēļā", "vairākas reizes nedēļā" – tika grupētas atbilžu kategorijās: "nav iesaistīts", "tikai upuris", "tikai pāridarītājs", "upuris / pāridarītājs".

Datu analīzē izmantota frekvenču analīze un šķērstabulas. Neatkarīgo mainīgo rādītāju saistība ar kibeņirgāšanās izplatību skolēnu vidū un mainīgo samērošana savā starpā tika veikta, izmantojot daudzfaktoru loģistisko regresiju. Lai noteiktu faktoru savstarpējo saistību, tika noteikta izredžu attiecība (*OR*), būtiskuma līmenis (p) un 95 % ticamības intervāls (95% TI). Rezultāti tika atzīti par statistiski ticamiem, ja būtiskuma līmenis (p) bija mazāks par 0,05. Datu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot statistisko datu apstrādes programmu *IBM SPSS Statistics*, savukārt tabulu un attēlu veidošanai izmantota programma *Microsoft Excel*, bet ticamības intervāli aprēķināti interneta kalkulatorā (angļu val. *VassarStats: Website for Statistical Computation*) (*Lowry*, 2014).

Rezultāti

Kopumā kiberņirgāšanās upuru izplatība skolēniem Latvijā ir 6,5 % (95 % TI 5,8–7,2).

Lielāka kiberņirgāšanās upuru izplatība ir zēniem – 7,1 % (95 % TI 6,1–8,1), meitenēm šis īpatsvars ir mazāks – 5,9 % (95 % TI 5,0–6,7), tomēr statistiski nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem netika konstatētas (p = 0,08).

Kiberņirgāšanās upuru izplatībā vecuma grupās tika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības (p < 0,05). Pieaugot vecumam, samazinās kiberņirgāšanās upuru īpatsvars, proti, 11 gadu vecumā 7,3 % (95 % TI 6,1–8,5) skolēnu ir cietuši no kiberņirgāšanās, 13 gadu vecumā – 6,7 % (95 % TI 5,6–7,9), savukārt 15 gadu vecumā 5,3 % (95 % TI 4,2–6,4) skolēnu ir cietuši no kiberņirgāšanās.

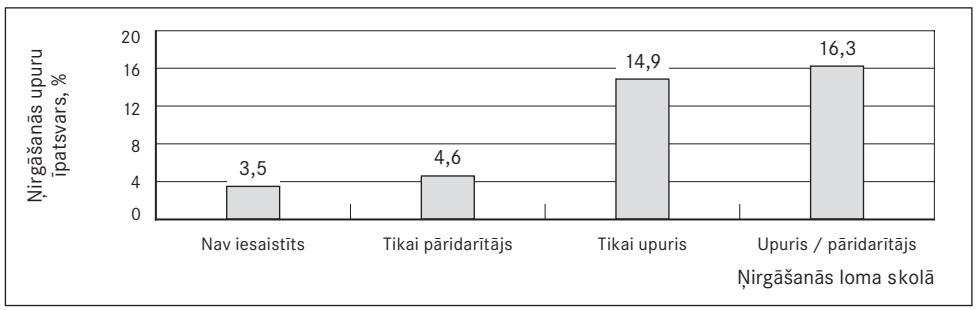
Visās ģimenes pārticības līmeņa grupās kiberņirgāšanās upuru izplatība ir līdzīga: zema ģimenes pārticības līmeņa grupā – 6,4 % (95 % TI 5,0–7,8), augsta ģimenes pārticības līmeņa grupā – 6,4 % (95 % TI 5,0–7,8) un vidēja ģimenes pārticības līmeņa grupā – 6,3 % (p = 1,00).

Lielāka kiberņirgāšanās upuru izplatība ir to skolēnu vidū, kuri skolā ir ņirgāšanās upuri – 14,9 % (95 % TI 12,3–17,5) – vai ir gan upuri, gan arī pāridarītāji – 16,3 % (95 % TI13,0–19,6), salīdzinājumā ar skolēniem, kuri nav iesaistīti ņirgāšanās procesos skolā – 3,5 % (95 % TI 2,9–4,1) – vai ir tikai ņirgāšanās pāridarītāji – 4,6 % (95 % TI 3,1–6,1) (sk. 1. att.).

No visiem kiberņirgāšanās upuriem vairāk nekā trešdaļa – 31,6 % (95 % TI 26,7–36,5) – ir ņirgāšanās upuri arī skolā, gan upuri, gan pāridarītāji skolā – 23,2 % (95 % TI 18,8–27,7), tikai pāridarītāji skolā – 10,1 % (95 % TI 6,9–13,3), savukārt nav iesaistīti ņirgāšanās procesos skolā – 35,1 % (95 % TI 30,1–40,1) (sk. 2. att.). Tādējādi pētījumu rezultāti liecina, ka 65 % no visiem kiberņirgāšanās upuriem skolā ir iesaistīti kādā no tradicionālās ņirgāšanās formām.

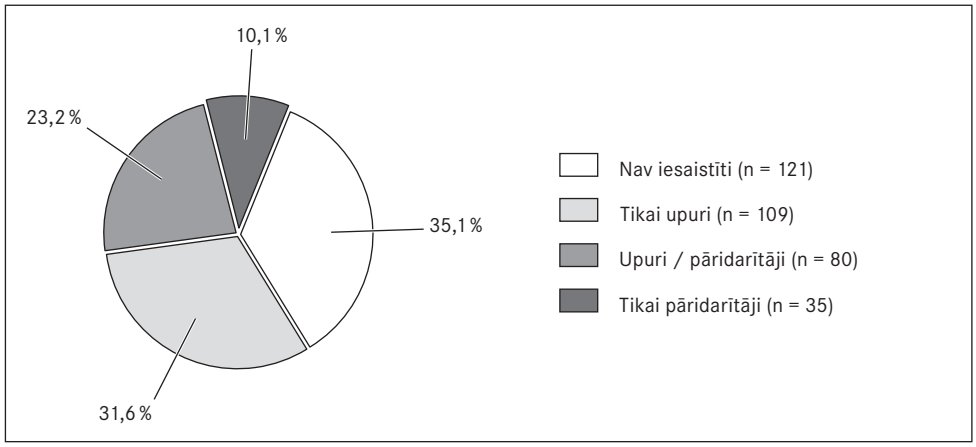
1. attēls. Kiberņirgāšanās upuru īpatsvars atkarībā no ņirgāšanās lomas skolā, %

Prevalence of cybervictims depending on the bullying at school, %



2. attēls. Ņirgāšanās skolā kiberņirgāšanās upuru vidū, %

Bullying at school depending on the cyberbullying victims, %



Loģistiskās regresijas analīze liecina, ka neatkarīgi no dzimuma un ģimenes pārticības līmeņa skolēniem 15 gadu vecumā ir mazākas izredzes (OR = 0,72; 95 % TI 0,54–0,95) kļūt par kiberņirgāšanās upuri nekā skolēniem 11 gadu vecumā. Tāpat neatkarīgi no dzimuma, vecuma un ģimenes pārticības līmeņa gandrīz piecas reizes augstāka varbūtība kļūt par kiberņirgāšanās upuriem ir skolēniem, kuri ir arī ņirgāšanās upuri skolā (OR = 4,7; 95 % TI 3,5–6,2), un skolēniem, kuri ir gan ņirgāšanās upuri, gan arī pāridarītāji skolā (OR = 5,4; 95 % TI 4,0–7,4) (sk. 1. tab.).

1. tabula. Kiberņirgāšanos ietekmējošie sociāli demogrāfiskie un ar ņirgāšanos skolā saistītie faktori (pirms un pēc samērošanas)

Prevalence of cybervictimization in association with sociodemographic and school bullying factors (before and after adjusting)

Mainīgie	Mainīgo kategorija	Nesamērotie izredžu rādītāji			Samērotie izredžu rādītāji*		
		OR	95 % TI	p vērtība	OR	95 % TI	p vērtība
Dzimums	Meitene	1	–	–	1	–	–
	Zēns	1,21	0,98–1,51	0,081	1,17	0,93–1,45	0,175
Vecums	11 gadi	1	–	–	1	–	–
	13 gadi	0,90	0,70–1,16	0,413	0,91	0,70–1,17	0,455
	15 gadi	0,70	0,53–0,92	**0,012**	**0,72**	0,54–0,95	**0,020**
Ņirgāšanās skolā	Nav iesaistīts	1	–	–	1	–	–
	Tikai upuris	4,80	3,65–6,30	**< 0,001**	**4,68**	3,53–6,19	**< 0,001**
	Tikai pāridarītājs	1,31	0,89–1,92	0,171	1,36	0,92–2,00	0,125
	Upuris / pāridarītājs	5,34	3,95–7,21	**< 0,001**	**5,42**	3,99–7,38	**< 0,001**

* Samērots pēc dzimuma, vecuma, ģimenes pārticības līmeņa.

Diskusija

Kiberņirgāšanās skolēniem ir samērā jauns, taču jau diezgan izplatīts fenomens Latvijā. No visiem pētījumā iekļautajiem skolēniem 6,5 % bija atzīmējuši, ka ir cietuši no kiberņirgāšanās pēdējo pāris mēnešu laikā. Salīdzinot šos rezultātus ar citām 2013. / 2014. mācību gada Skolēnu veselības paradumu pētījuma dalībvalstīm, Latvija pēc kiberņirgāšanās upuru īpatsvara 11 un 13 gadus vecu pusaudžu grupās atrodas sestajā vietā, savukārt 15 gadus vecu pusaudžu grupā ieņem 11. vietu 42 Eiropas un Ziemeļamerikas valstu un reģionu vidū. Pēc pētījumu rezultātiem augstākais kiberņirgāšanās upuru īpatsvara rādītājs ir Krievijā, Grenlandē un Lietuvā, bet viszemākais Grieķijā (*WHO*, 2016).

Analizējot skolēnu sociāli demogrāfisko faktoru ietekmi uz kiberņirgāšanās izplatību Latvijā, vērojams, ka, pieaugot skolēnu vecumam, kiberņirgāšanās upuru izplatība samazinās. Proti, gan pirms, gan pēc samērošanas ar dzimumu un ģimenes pārticības līmeni skolēniem 15 gadu vecumā ir mazākas izredzes kļūt par kiberņirgāšanās upuriem nekā jaunākiem skolēniem. Lai arī ārvalstu pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, daļā pētījumu, tostarp arī Amerikas Savienoto Valstu un Kanādas pētījumos, tiek novēroti līdzīgi rezultāti, proti, jaunāki skolēni biežāk kļūst par kiberņirgāšanās upuriem nekā vecāki skolēni (*Rivers and Noret*, 2010; *Mishna et al.*, 2012). Iespējams, ka līdz ar vecumu potenciālajiem ņirgāšanās upuriem uzlabojas sociālās prasmes (piemēram, spēja kontrolēt savas emocijas) un spēja izvairīties no ņirgāšanās veicinošiem faktoriem (*Merrill and Hanson*, 2016). Apgūstot interneta drošības instrukcijas skolā, pusaudži kļūst piesardzīgāki, kontaktējoties ar personām globālajā tīmeklī (*Jones, Mitchell, and Finkelhor*, 2011).

Kiberņirgāšanās upuru īpatsvars zēniem ir nedaudz lielāks, tomēr pēc samērošanas ar vecumu dzimumatšķirības vairs nav būtiskas. Lai gan lielākajā daļā ārvalstu pētījumu tika novērots, ka kiberņirgāšanās upuri biežāk ir meitenes nekā zēni, ir arī pētījumi, kuros nav novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības vai parādās pretējas tendences. Piemēram, Zviedrijā nedaudz augstāka kiberņirgāšanās upuru izplatība tika novērota zēniem (6,1 %) nekā meitenēm (5,6 %), tomēr atšķirības starp dzimumiem nebija

nozīmīgas (*Slonje and Smith*, 2008). Iespējams, ka zēni ir fiziski agresīvāki nekā meitenes, un dažas kiberņirgāšanās formas ietver arī fizisku agresiju, piemēram, draudi nodarīt fizisku kaitējumu, aizskaroša video ierakstīšana un publicēšana (*Espelage, Mebane, and Swearer*, 2004). Zēniem kiberņirgāšanās izplatība varētu būt arī augstāka, jo viņi ievērojami ilgāku laiku pavada pie datora, piemēram, spēlējot tiešsaistes spēles, kas arī nodrošina lielākas iespējas zēniem iesaistīties kiberņirgāšanās procesos (*Chang et al.*, 2015).

Ģimenes pārticības līmeņa ietekme uz kiberņirgāšanās upuru izplatību skolēnu vidū statistiski ticami netika pierādīta. Tomēr Spānijā un Nīderlandē veiktajos pētījumos tika novērotas statistiski ticamas atšķirības, proti, no kiberņirgāšanās biežāk cieš skolēni, kuru ģimenēs ir finansiāla rakstura problēmas, taču ģimenes pārticības līmenis nav konstatēts kā pats nozīmīgākais kiberņirgāšanos izplatību ietekmējošais faktors (*Jansen et al.*, 2012; *Sanchez et al.*, 2016). Arī Amerikas Savienoto Valstu pētījumā netika novērotas ģimenes pārticības līmeņa atšķirības kiberņirgāšanās pāridarītāju vai upuru vidū (*Wang, Iannoti, and Luk*, 2009).

Šajā pētījumā tika konstatēts, ka būtiska ietekme uz kiberņirgāšanās upuru izplatību skolēnu vidū ir ņirgāšanās lomai skolā. Proti, skolēniem, kuri ir ņirgāšanās upuri skolā, ir gandrīz piecas reizes lielākas izredzes kļūt par kiberņirgāšanās upuriem nekā skolēniem, kuri nav iesaistīti ņirgāšanās procesos skolā. Šāda sakarība palika spēkā, veicot samērošanu gan pēc dzimuma un vecuma, gan ģimenes pārticības līmeņa. Arī pēc apskatītās zinātniskās literatūras analīzes jāsecina, ka, lai gan kiberņirgāšanās procesi parasti notiek ārpus skolas teritorijas, tie ir ļoti cieši saistīti ar to, kas notiek skolā. Ņirgāšanās upura loma skolā ir būtisks riska faktors kiberņirgāšanās upuru izplatībai (*Williams and Guerra*, 2007; *Raskauskas and Stoltz*, 2007; *Baker*, 2010; *Kwan and Skoric*, 2013). Austrālijā veiktā pētījumā minēts, ka šāda veida saistība varētu būt skaidrojama ar to, ka tieši skola ir tā vide, kur kiberņirgāšanās veicēji izvēlas savus upurus. Līdz ar to ņirgāšanās upura loma skolā ar lielu varbūtību paredz tādu pašu lomu arī elektroniskajā vidē (*Raskauskas and Stoltz*, 2007).

Līdzīgi kā ņirgāšanās upura gadījumā, arī ņirgāšanās upura / pāridarītāja loma ir būtisks priekšnoteikums kiberņirgāšanās upuru izplatībai. Skolēniem, kuri ir reizē gan ņirgāšanās upuri, gan arī pāridarītāji skolā, pastāv piecas reizes lielākas izredzes kļūt par kiberņirgāšanās upuriem nekā skolēniem, kuri nav iesaistīti ņirgāšanās procesos skolā. Šī saistība tika novērota neatkarīgi no dzimuma, vecuma un ģimenes pārticības līmeņa. Jāatzīmē, ka arī lielākā daļa identificēto citu valstu pētījumu apstiprina, ka starp kiberņirgāšanās upuru izplatību un ņirgāšanās upura / pāridarītāja lomu skolā pastāv statistiski nozīmīga sakarība. Tas liecina, ka internets un komunikāciju tehnoloģiju izmantošana ir jauni instrumenti, ko var izmantot, lai paplašinātu un izvērstu ņirgāšanās darbības skolā (*Hinduja and Patchin*, 2008).

Citu pētījumu autori skaidro, ka arī interneta vidē izplatīta ir kiberņirgāšanās pāridarītāja / upura grupa, jo interneta vidē var vieglāk veikt atriebību anonīmi, neredzot sava upura reakciju, turklāt mijiedarbības trūkums samazina empātiju. Neredzot nodarītā ietekmi uz citiem (piemēram, sāpināšanu), indivīds tādējādi samazina savu vainu (*Mishna, McLuckie, and Saini*, 2009).

Kiberņirgāšanās tiek raksturota kā vājuma pazīme, proti, kiberņirgāšanās pāridarītājiem bieži vien ir ļoti zema pašapziņa un psiholoģiskas problēmas, kas savā veidā var tikt risinātas virtuālā vidē, nodarot otram pāri (*Smith et al.*, 2008).

Ņemot vērā pētījuma rezultātus, ir ārkārtīgi svarīgi īstenot pretņirgāšanās programmas Latvijas skolās, jo tas mazinātu arī kiberņirgāšanās izplatību. Tāpat ir nepieciešams veicināt vecāku, pedagogu un sabiedrības veselības speciālistu zināšanas un prasmes, lai agrīni atpazītu pusaudžus, kuri ir iesaistīti kiberņirgāšanās procesos, un novērstu iespējamās negatīvās sekas.

Secinājumi

1. No kiberņirgāšanās ir cietuši 6,5 % skolēnu 11, 13 un 15 gadu vecumā.
2. Kiberņirgāšanās upuru izplatība 15 gadu vecu skolēnu vidū ir mazāka nekā 11 gadu vecumā.
3. Nav statistiski nozīmīgas saistības starp kiberņirgāšanās upura lomu un dzimumu, kā arī skolēna ģimenes pārticības līmeni.

4. Ņirgāšanās upuriem un upuriem / pāridarītājiem skolā ir vidēji piecas reizes lielākas izredzes kļūt par kiberņirgāšanās upuriem nekā skolēniem, kuri nav iesaistīti ņirgāšanās procesos skolā, neatkarīgi no dzimuma, vecuma un ģimenes pārticības līmeņa.
5. Gandrīz 65 % no visiem kiberņirgāšanās upuriem ir iesaistīti ņirgāšanās procesos savā skolā.

Cyberbullying Prevalence among Adolescents in Latvia in Association with Socio-demographic Factors and School Bullying

Abstract

Cyberbullying is a recent and emerging public health issue both in Latvia and on a global scale due to the increasing popularity of social networking sites and electronic communication. Research has proven that children and teenagers who suffer from cyberbullying are more likely to have mental disorders, for example, depression and anxiety, which in some cases can lead to suicide.

The aim is to research the correlation between prevalence of cyberbullying and socio-demographic factors and bullying in school environment of Latvian schoolchildren.

The data of the 2013 /2014 study *Health Behaviour among School-aged Children* have been used (5557 respondents). Data analyses include descriptive analyses, cross-tabulation analyses and calculation of 95 % confidence intervals. Multiple regression analysis were used to calculate odds ratio (OR).

The prevalence of cyberbullying among school-aged children is 6.5 % (95 % CI 5.8–7.2). 15-year-old schoolchildren have smaller chances to become victims of cyberbullying than 11-year-old schoolchildren have. Schoolchildren who suffer from bullying at school have five times bigger chance of becoming a victim of cyberbullying. Schoolchildren who are victims / perpetrators of bullying in a school environment are five times more likely to suffer from cyberbullying.

The older the schoolchildren, the less likely they are to suffer from cyberbullying. Schoolchildren who are victims or victims / perpetrators of bullying in a school environment are more likely to suffer from cyberbullying regardless of their sex, age and family income.

Keywords: cyberbullying, adolescents, school, internet.

Literatūra

1. Baker, O. E. Cyberbullying and its correlation to traditional bullying, gender and frequent and risky usage of internet-mediated communication tools. *New Media & Society*. 2010, 12(1), 109–125.
2. Beckman, L., Hagquist, C., and Hellström, L. Does the association with psychosomatic health problems differ between cyberbullying and traditional bullying. *Emotional and Behavioural Difficulties*. 2012, 17, 421–434.
3. Chang, F. C., Chiu, C. H., Miao N. F., et al. Online gaming and risks predict cyberbullying perpetration and victimization in adolescents. *International Journal of Public Health*. 2015, 60, 257–266.
4. Currie, C., Molcho, M., Bryce, W., et al. Researching health inequalities in adolescents: The development of the health behaviour in school-aged children (HBSC) family affluence scale. *Social Science and Medicine*. 2008, 66(6), 1429–1436.
5. Espelage, D., Mebane, S. E., and Swearer, S., eds. *Gender differences in bullying: Moving beyond mean level differences. Bullying in American schools: A social-ecological perspective on prevention and intervention*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2004, 15–35.
6. Hemphill, S. A., Tollit, M., Kotevski, A., Heerde, J. A. Predictors of traditional and cyber-bullying victimization: A longitudinal study of Australian secondary school students. *Journal of Interpersonal Violence*. 2014, 30(15), 1–24.
7. Hinduja, S. and Patchin, J. W. Cyberbullying: an exploratory analysis of factors related to offending and victimization. *Deviant Behavior*. 2008, 29, 129–156.
8. Jansen, P. W., Verlinden, M., Berkel, A., et al. Prevalence of bullying and victimization among children in early elementary school: Do family and school neighbourhood socioeconomic status matter. *BMJ Public Health*. 2012, 12, 494.

9. Jones, L. M., Mitchell, K. J., and Finkelhor, D. Trends in youth internet victimization: Findings from three youth internet safety surveys 2000–2010. *Journal of Adolescent Health*. 2011, 50(2), 179–189.
10. Jung, Y. E., Leventhal, B., Kim, Y. S., et al. Cyberbullying, problematic internet use, and psychopathologic symptoms among Korean youth. *Yonsei Medical Journal*. 2014, 55(3), 826–830.
11. Juvonen, J. and Gross, E. F. Extending the school grounds? – Bullying experiences in cyberspace. *The Journal of School Health*. 2008, 78, 496–505.
12. Kowalski, R. M. and Limber, S. P. Electronic bullying among middle school students. *Journal of Adolescent Health*. 2007, 41, 22–30.
13. Kwan, G. C and Skoric, M. M. Facebook bullying: An extension of battles in school. *Computers in Human Behaviour*. 2013, 29, 16–25.
14. Lowry, R. VassarStats: Website for Statistical Computation. 1998–2014. Iegūts no: http://vassarstats.net/index.html [sk. 04.05.2016.].
15. Lund, R., Nielsen, K. K., Hansen, D. H., et. al. Exposure to bullying at school and depression in adulthood: a study of Danish men born in 1953. *European Journal of Public Health*. 2009, 19(1), 111–116.
16. Merrill, R. M. and Hanson, C. L. Risk and protective factors associated with being bullied on school property compared with cyberbullied. *BMC Public Health*. 2016, 16, 145.
17. Mishna, F., Kassabri, M. K., Gadalla, T., and Daciuk, J. Risk factors for involvement in cyber bullying: Victims, bullies and bully–victims. *Children and Youth Services Review*. 2012, 63–70.
18. Mishna, F., McLuckie, A., and Saini, M. Real world dangers in an online reality: A qualitative study examining online relationships and cyber abuse. *Social Work Research*. 2009, 33(2), 107–118.
19. Olweus, D. *Bullying at School: What We Know and What We Can Do*. Oxford: Blackwell Publishers, 1993.
20. 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.
21. Olweus, D. Bully/victim problems in school: Facts and intervention. *European Journal of Psychology of Education*. 1997, 12, 495–510.
22. Olweus, D. Cyberbullying: an overrated phenomenon. *European Journal of Developmental Psychology*. 2012, 9, 520–538.
23. Patchin, J. W. and Hinduja, S. Bullies move beyond the schoolyard: a preliminary look at cyberbullying. *Youth Violence and Juvenile Justice*. 2006, 4(2), 148–169.
24. Pudule, I., Velika, B., Grīnberga, D. u. c. Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījums. 2013./2014. māc. g. Aptaujas rezultāti un tendences, 2015. Iegūts no: http://www.spkc.gov.lv/veselibu-ietekmejoso-paradumu-petijumi/ [sk. 05.04.2016.].
25. Raskauskas, J. and Stoltz, A. D. Involvement in traditional and electronic bullying among adolescents. *Developmental Psychology*. 2007, 43(3), 564–575.
26. Rivers, I. and Noret, N. 'I h8 u': findings from a five-year study of text and email bullying. *British Educational Research Journal*. 2010, 36(4), 643–671.
27. Sanchez, C. F., Romero, F. M., Zaragoza, N. J., et al. Prevalence and patterns of traditional bullying victimization and cyber-teasing among college population in Spain. *BMC Public Health*. 2016, 16(1), 176.
28. Sengupta, A. and Chaudhuri, A. Are social networking sites a source of online harassment for teens? Evidence from survey data. *Children and Youth Services Review*. 2010, 33(2), 284–290.
29. Slonje, R. and Smith, P. K. Cyberbullying: Another main type of bullying. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2008, 49, 147–154.
30. Smith, P. K., Mahdavi, J., Carvalho, M., et al. Cyberbullying: its nature and impact in secondary school pupils. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008, 49(4), 376–385.
31. Solberg, M. E. and Olweus, D. Prevalence estimation of school bullying with the Olweus bully/victim questionnaire. *Aggressive Behaviour*. 2003, 29, 239–268.
32. Tokunaga, R. S. Following you home from school: a critical review and synthesis of research on cyberbullying victimization. *Computers in Human Behavior*. 2010, 26(3), 277–287.
33. Wang, J., Iannotti, R. J., and Luk, J. W. Computer use and internet bullying among US adolescents: Gender and grade differences. *Journal of e-Health and Technological Application*. 2009, 7(2), 72–77.
34. Williams, K. R. and Guerra, N. G. Prevalence and predictors of internet bullying. *Journal of Adolescent Health*. 2007, 14–21.
35. World Health Organization. *Growing up unequal: gender and socioeconomic differences in young people's health and well-being. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2013/2014 survey.* Iegūts no: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/303438/HSBC-No7-Growing-up-unequal-full-report.pdf?ua=1 [sk. 04.04.2016.].
36. Ybarra, M. L. and Mitchell, K. J. Online aggressor/targets, aggressors, and targets: a comparison of associated youth characteristics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004, 45, 1308–1316.

PKP2 un *DSG2* gēnu ģenētisko variāciju patogenitātes izvērtēšana

Luīze Bidiņa [1], ***Kaspars Kupics*** [2], ***Emma Sokolova*** [2], ***Mihails Pavlovičs*** [3], ***Zane Dobele*** [4], ***Linda Piekuse*** [4], ***Oskars Kalējs*** [2]

luizebidina@gmail.com
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[3] *Latvijas Universitāte*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Aritmogēna labā kambara displāzija / kardiomiopātija (ALKD/C) ir reta kardiomiopātija, saistīta ar paaugstinātu risku pēkšņai kardiālai nāvei (PKN). Molekulāri ģenētiskie izmeklējumi dod iespēju apstiprināt pacientiem izvirzīto diagnozi. Tiek atklātas aizvien vairāk jaunas ģenētiskās variācijas, kuru iespējamās patogenitātes izvērtēšana ir liels izaicinājums.

Darba mērķis. Veikt *PKP2* un *DSG2* gēnu ģenētisko variāciju analīzi Latvijas ALKD/C reģistra pacientiem un noskaidrot iepriekš nereģistrēto variāciju patogenitāti.

Materiāls un metodes. Reģistrā iekļauti 20 pacienti, kuriem tika veikta elektrokardiogrāfija (EKG), transtorakālā ehokardiogrāfija (TTE), Holtera pieraksts un sirds magnētiskā rezonanse. Pacientiem tika veikta *PKP2* un *DSG2* gēna analīze ar tiešās sekvencēšanas metodi un analizēta atklāto variāciju patogenitāte ALKD/C un *ClinVar* datubāzēs un vairākās skaitļošanas programmās, piemēram, *SIFT*, *PolyPhen*, *PredictSNP*, *MAPP*, *PhD-SNP*, *SNAP*. Ģenētisko variāciju biežums reģistra pacientiem tika salīdzināts ar 50 veseliem Latvijas populācijas iedzīvotājiem (*PKP2* gēnam) un Eiropas iedzīvotāju populāciju (gan *PKP2*, gan *DSG2* gēnam), izmantojot datus no 1000 genomu projekta pārlūka.

Rezultāti. ALKD/C reģistrā ir 20 pacienti, kuru vidējais vecums ir 43 ± 14,3 gadi. Augsts pēkšņas kardiālas nāves risks ir četriem (20 %) pacientiem. ALKD/C raksturīga atrade EKG ir 10 (50 %) pacientiem, 24 stundu Holtera pierakstā – 19 (95 %), sirds magnētiskajā rezonansē – sešiem (30 %), TTE – visiem pacientiem.

Secinājumi. *PKP2* un *DSG2* gēnos kopā atklātas astoņas jaunas, līdz šim nereģistrētas ģenētiskās variācijas – *PKP2* gēnā: c.2489+131G>A; c.2489+72insA; c.1035-5T>C un *DSG2* gēnā: c.828+13C>A, c.1107G>A, c.1326T>A, c.379-15A>G, c.404G>A – visticamāk, bez patogēnas ietekmes, un divas variācijas *DSG2* gēnā ar neskaidru klīnisko nozīmi – c.430G>A, c.1174G>A. Visas variācijas tiks iesniegtas reģistrēšanai ALKD/C datubāzē un *ClinVar* datubāzē, lai papildinātu ģenētisko variāciju reģistru un vērtētu variāciju patogenitāti.

Atslēgvārdi: aritmogēna labā kambara displāzija, *PKP2*, *DSG2*.

Ievads

Aritmogēna labā kambara displāzija / kardiomiopātija (ALKD/C) ir reta kardiomiopātija (ALKD/C prevalence ir 1 : 1000 – 1 : 5000), saistīta ar ventrikulārām aritmijām, un rada paaugstinātu risku pēkšņai kardiālai nāvei (PKN) (*Corrado et al.*, 2015). Ģenētisku mutāciju dēļ miokardā rodas patoloģiskas pārmaiņas desmosomu uzbūvē – normālu miokardu aizstāj fibrotiski taukaudi, rezultātā attīstās aritmijas. Tas ir viens no biežākajiem pēkšņas kardiālas nāves (PKN) cēloņiem sportistiem (*Paul et al.*, 2012; *Corrado et al.*, 2015). Agrīna (preklīniska) atlētu, kuriem ir ALKD/C risks (tai skaitā ģenētiski noteikts), identifikācija un izslēgšana no sacensību sporta veidiem var būt dzīvību glābjoša (*Corrado et al.*, 2011), jo bieža fiziskā slodze ar laiku palielina slimības klīnisko manifestāciju, paaugstina ventrikulāro tahikardiju, fibrilāciju un sirds mazspējas attīstības risku (*James et al.*, 2013, *Saberniak et al.*, 2014).

Ģenētiskās variācijas ALKD/C pacientiem visbiežāk tiek konstatētas *PKP2* gēnā (11–51 % gadījumu), kas kodē miokarda desmosomu adhēzijas proteīnu plakofilīnu. Otrs biežāk skartais gēns ir *DSG2* (10–40 % gadījumu), kas kodē miokarda desmosomu sastāvā ietilpstošu transmembrānas glikoproteīnu desmogleīnu-2 (*Corrado and Thiene*, 2006). Ir zināmi arī citi gēni, piemēram, *TGFB3, RYR2, TMEM43, DSP, DSC2* un *JUP*, kuru ģenētiskās variācijas tiek saistītas ar ALKD/C fenotipu, tomēr tās tiek konstatētas retāk (mazāk nekā 10 % gadījumu) kā *PKP2* un *DSG2* gēnā. ALKD/C galvenokārt tiek pārmantota autosomāli dominantā veidā ar nepilnīgu penetranci un variablu ekspresiju. Retos gadījumos aprakstīts arī autosomāli recesīvs pārmantošanas veids pie atsevišķiem sindromiem, piemēram, Naksas (*Naxos*) slimība (*Corrado and Thiene*, 2006).

Stingru pierādījumu par ALKD/C klīnisko attīstību, fenotipa saistību ar noteiktu genotipu un terapijas izvēli vēl joprojām pietrūkst, jo netiek veikti plaši prospektīvi randomizēti pētījumi. Rekomendācijas ALKD/C pacientu ārstēšanai galvenokārt tiek balstītas uz datiem no slimību reģistriem un ekspertu viedokļiem (*Corrado et al.*, 2015). Līdz ar laiku, kad tika atklāts, ka ALKD/C patoģenēzes pamatā ir ģenētiskas mutācijas, molekulārās ģenētikas diagnostikas iespējas un lietojums strauji auga klīniskajā praksē, tomēr pašas slimības pirmreizēja diagnostika ir sarežģīta tās plašās fenotipiskās manifestācijas un nespecifiskās gaitas dēļ (*Corrado and Thiene*, 2006). Diagnostika tiek balstīta uz pārskatītiem slimības diagnostiskajiem kritērijiem (angļu val. *Revised Task Force Criteria 2010*) (*Marcus et al.*, 2010). Molekulāri ģenētiskie izmeklējumi dod iespēju apstiprināt pacientiem izvirzīto diagnozi, ja pēc diagnostiskajiem kritērijiem tā atbilst robeždiagnozei, vai presimptomātiskā periodā, kas ir īpaši būtiski ģimenes locekļu konsultācijās. Tā palīdz novērtēt PKN riska pakāpi, konsultēt pacientus un to ģimenes locekļus par fizisko aktivitāšu ierobežošanu, ģimenes plānošanu un citiem jautājumiem. Ģenētiskā testēšana pirmās pakāpes radiniekiem ļautu saprast, kuriem radiniekiem ir potenciāls ALKD/C risks. Šiem indivīdiem turpmāk vajadzētu veikt regulārus (reizi divos līdz trijos gados) izmeklējumus (EKG, TTE), lai varētu noteikt preklīnisko diagnozi, PKN risku, atsevišķos gadījumos arī uzsākt terapiju un profilaksi.

Atsevišķos pētījumos mirstības rādītāji šādu pacientu vidū mazinājušies, pateicoties agrīnai diagnostikai (*Nava et al.*, 2000). Ja mutācijas tiek atrastas vairākos ar ALKD/C attīstību saistītos gēnos vai vienā gēnā atrastas vairākas mutācijas, tas saistās ar straujāku slimības attīstību, agrāku kreisā kambara iesaisti, augstāku risku ventrikulāru aritmiju epizodēm (*Rigato et al.*, 2013). Tiek uzskatīts, ka nākotnē, lai izvērtētu nepieciešamību pēc implantējamā kardiovertera-defibrilatora (IKD) implantēšanas, viens no kritērijiem būs ģenētisko analīžu rezultāts (*Wichter*, 2005). ALKD/C un citu kardiomiopātiju gadījumā ir izstrādātas vadlīnijas arī ģenētiskajiem izmeklējumiem *(Hershberger et al.*, 2009; *Ackerman et al.*, 2011). Tomēr laikā, kad ģenētiskās analīzes tiek veiktas arvien biežāk, tiek veikta pilna eksoma vai genoma sekvencēšana, tiek atklātas aizvien vairāk jaunas, līdz šim nereģistrētas ģenētiskās variācijas, kuru iespējamās patogenitātes izvērtēšana ir liels izaicinājums (*Caleshu and Ashley*, 2016). Tas ir izaicinājums, lai gan aizvien tiek izstrādātas jaunas programmas, kas pēc dažādiem algoritmiem nosaka variāciju patogenitāti, un slimību specifiskas datubāzes, kas palīdz izvērtēt ģenētisko variāciju iespējamo saistību ar slimības attīstību (ALKD gadījumā: *www.arvddatabase.info* (*Van der Zwaag*

et al., 2009; *Lazzarini et al.*, 2015). Liela daļa no šīm jaunatklātajām ģenētiskajām variācijām tā arī netiek klasificētas kā labvēlīgas vai patoloģiskas, bet tiek klasificētas kā variācijas ar neskaidru nozīmi, kas apgrūtina molekulārā rezultāta izskaidrošanu pacientam. Tādēļ ir svarīgi ziņot par šīm jaunatklātajām ģenētiskajām variācijām, lai pilnveidotu zināšanas par iespējamo genotipa un fenotipa korelāciju (*Fogel*, 2011).

Darba mērķis

Veikt *PKP2* un *DSG2* gēna ģenētisko variāciju analīzi pacientiem, kas iekļauti Latvijas aritmogēna labā kambara displāzijas / kardiomiopātijas reģistrā, un noskaidrot iepriekš nereģistrēto variāciju patogenitāti.

Materiāls un metodes

Šis ir prospektīvs, kvalitatīvs pētījums, kas tiek veikts Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūras nodaļas programmas "Medicīna" doktorantes Luīzes Bidiņas zinātniskā darba "Latvijas populācijas ALKD/C pacientu genotipisko un fenotipisko pazīmju korelācija un to informatīvā vērtība" ietvaros. No 38 pacientiem, kuriem bijušas aizdomas par ALKD/C tai raksturīgo simptomu dēļ, tika atlasīti 20. Pacientiem tika izvērtēta slimības anamnēze, PKN risks, veikta elektrokardiogrāfija (EKG), TTE, 24 stundu Holtera pieraksts, sirds magnētiskā rezonanse. Diagnoze tika pierādīta, izvērtējot visus izmeklējumu rezultātus, vadoties pēc ALKD/C diagnostikas kritērijiem (angļu val. *Revised Task Force Criteria 2010*) (*Marcus et al.*, 2010), kas arī bija šo 20 iepriekš minēto pacientu atlases kritēriji.

Lai noteiktu nereģistrētu variāciju biežumu vispārējā iedzīvotāju populācijā, tika nejaušināti atlasīti 50 indivīdi no vispārējās Latvijas iedzīvotāju populācijas. Indivīdi netika pielīdzināti pēc vecuma un dzimuma, jo nebija pieejami funkcionālo izmeklējumu dati, kas ļautu izslēgt ALKD/C, tāpēc kontroles iedzīvotāju populācija tika izmantota, lai raksturotu Latvijas iedzīvotāju populācijas ģenētisko struktūru.

Dezoksiribonukleīnskābe (DNS) tika izdalīta no pacientu un kontroles grupas indivīdu venozajām asinīm, kas ievāktas ar *EDTA* (angļu val. *Ethylenediaminetetraacetic acid*) antikoagulantu, izmantojot standarta fenola hloroforma metodi) (*Sambrook*, 2006).

Visiem pacientiem tika veikta tiešā sekvencēšana *PKP2* gēna (*Gene Bank Accession no*: NC 000012) un *DSG2* gēna (*Gene Bank Accession no*: NC_000018) kodējošai daļai jeb eksoniem. Latvijas kontroles iedzīvotāju populācijai tika veikta tiešā sekvencēšana tiem *PKP2* gēna eksoniem, kuros pacientiem tika atklātas līdz šim nereģistrētas ģenētiskās variācijas. Tehnisku ierobežojumu dēļ *DSG2* gēna ģenētisko variāciju pārbaude Latvijas kontroles iedzīvotāju populācijai vēl ir darba procesā. Gēnu sekvencēšana tika veikta atbilstoši ražotāja protokolam, izmantojot praimeru sekvences (*Gerull et al.*, 2004). Visas iegūtās DNS sekvences tika pārbaudītas, izmantojot *BLAST* datubāzi (angļu val. *Basic Local Alignment Search Tool*) (*Camacho et al.*, 2009) un salīdzinot ar references secībām *PKP2* (NM_004572.3 un NG_009000.1) un *DSG2* gēnam (NM_001943 un NG_007072). Tā kā viens no kritērijiem patogenitātes izvērtēšanai nereģistrētām variācijām ir to sastopamības biežums pacientu un veselu indivīdu populācijās, izmantojot *Fisher* testu vai hī kvadrāta (χ^2) testu, tika pārbaudīts retākās alēles biežums (*MAF*, angļu val. *minor allele frequency*) pacientu vidū un salīdzināts ar Eiropas iedzīvotāju populāciju, izmantojot datus no 1000 genomu projekta pārlūka (http://browser.1000genomes.org) (*Van der Zwaag et al.*, 2009). Ģenētisko variāciju patogenitāte tika analizēta, izmantojot vairākas ģenētisko variāciju efekta modelēšanas programmas, piemēram, *SIFT*, *PolyPhen*, *PredictSNP*, *MAPP*, *PhD-SNP*, *SNAP*, kas modelē iespējamo ģenētiskās variācijas patogenitāti. Visas atrastās ģenētiskās variācijas tika pārbaudītas ALKD/C datubāzē (*van der Zwaag et al.*, 2009) un *ClinVar* arhīvā (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/), lai pārbaudītu to saistību ar ALKD/C un variāciju iespējamo patogenitāti.

Pētījums tika veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju un apstiprināts Latvijas Republikas Centrālajā medicīnas ētikas komitejā.

Rezultāti

Šobrīd Latvijas ALKD/C reģistrā ir 20 pacienti – 12 (60 %) sievietes un astoņi (40 %) vīrieši. Vidējais pacientu vecums – 43 ± 14,3 gadi. Augsts PKN risks ir četriem (20 %) pacientiem, kuriem bijusi ilgstoša ventrikulāra tahikardija. Vidēji augsts PKN risks ir 12 (65 %), bet zems risks – trīs (15 %) pacientiem. ALKD/C raksturīga atrade EKG ir 10 (50 %) pacientiem, 24 stundu Holtera pierakstā – 19 (95 %), TTE – visiem pacientiem. Strukturālas pārmaiņas sirds magnētiskajā rezonansē konstatētas sešiem (30 %) pacientiem. Ārstēšanā beta blokatori lietoti deviņiem (45 %) pacientiem, radiofrekvences katetrablācija – septiņiem (35 %) un IKD – trīs (15 %) pacientiem.

Veicot ģenētiskās analīzes *PKP2* un *DSG2* gēniem, tika atrastas vairākas iepriekš aprakstītas ģenētiskās variācijas, kuru interpretēšana tika veikta, balstoties uz pieejamo literatūru. Tika atklātas arī vairākas jaunas, līdz šim nereģistrētas ģenētiskās variācijas *PKP2* un *DSG2* gēnā (nebija informācijas *NCBI SNP* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/) vai *Ensembl* (http://www.ensembl.org/) datubāzē publikācijas sagatavošanas laikā). Daļa no variācijām atrodas gēna nekodējošā daļā un neietekmē gēna splaisingu, tāpēc tika vērtētas kā nepatogēnas (sk. 1. tab.). Papildus *PKP2* gēna variācijas tika pārbaudītas arī kontroles grupai, bet to biežums statistiski ticami neatšķīrās no pacientu grupas, tādā veidā apstiprinot, ka tās visticamāk neizraisa ALKD/C.

Nesinonīmās jeb aminoskābju nomaiņas variācijas, kas iepriekš nav aprakstītas / reģistrētas, tika analizētas vairākās programmās un pārbaudītas *ClinVar* datubāzē (sk. 2. tab.).

Šo variāciju iespējamā patogenitātes analīzē, izmantojot vairākus patogenitātes modelēšanas rīkus, tika noskaidrots, ka tās ir ar neskaidru klīnisko nozīmi vai to nozīme nav zināma (sk. 3. tab.).

Neviena no šīm variācijām līdz šim nav aprakstīta Eiropas iedzīvotāju populācijā. Divas no variācijām, c.430G>A un c.1174G>A, ir aprakstītas citās pasaules valstīs, piemēram, Nigērijā, Kenijā, Meksikā un Peru (*Ng et al.*, 2013; *Amendola et al.*, 2015).

1. tabula. Nereģistrētas ģenētiskās variācijas *PKP2* un *DSG2* gēnā bez aminoskābju maiņas

Unregistered genetic variations in the genes *PKP2* and *DSG2* that is not causing aminoacid change

Gēns	Ģenētiskā variācija	*MAF* pacientiem (pacientu skaits)	*MAF* kontroles grupai	p vērtība	Pacienti ar augstu PKN risku, n
PKP2 gēns (references secības NM_004572.3, NG_009000.1)	c.2489+131G>A	0,14 (4)	0,19	0,8	4
	c.2489+72delA	0,25 (4)	0,12	0,13	1
	c.1035-5T>C	0,50 (20)	0,5	1	4
DSG2 gēns (references secības NM_001943, NG_007072)	c.828+13C>A	0,04 (1)	–	–	0
	c.1326T>A	0,50 (20)	–	–	4
	c.1107G>A	0,04 (1)	–	–	0
	c.379-15A>G	0,04 (1)	–	–	1

MAF – retākās alēles biežums (angļu val. *minor allele frequency)*, PKN – pēkšņa kardiāla nāve.

2. tabula. Gēna *DSG2* nereģistrētās ģenētiskās variācijas ar aminoskābju maiņu

Unregistered genetic variations in the gene *DSG2* with aminoacid change

Ģenētiskā variācija	Proteīna maiņa	*MAF* pacientiem (pacientu skaits)	*MAF* Eiropas populācijā	p vērtība	Klīniskā nozīme pēc *ClinVar* datiem
c.430G>A	Glu144Lys	0,04 (1)*	0	0,0385	Neskaidra
c.404G>A	Arg135Lys	0,04 (1)	0	0,0385	Nav zināma (nereģistrēta)
c.1174G>A	Val392Ile	0,04 (1)*	0	0,0385	Neskaidra / iespējams, nepatogēna

MAF – retākās alēles biežums (angļu val. *minor allele frequency)*.

* Pacienti ar augstu pēkšņas kardiālas nāves risku.

3. tabula. *DSG2* gēna iespējami patogēnu variāciju patogenitātes noteikšana, izmantojot dažādus prognostikas rīkus, %

Pathogenicity prediction for possibly pathogenic variations in the gene *DSG2* using several computational tools, %

Variācija	*PredictSNP*	*MAPP*	*PhD-SNP*	*PolyPhen-1*	*PolyPhen-2*	*SIFT*	*SNAP*
c.430G>A	83	64	66	67	71	66	58
c.404G>A	83	64	51	67	87	82	67
c.1174G>A	74	75	78	67	73	47	67

Diskusija

Latvijas ALKD/C reģistrs ir pirmais šāda veida reģistrs Baltijā, un tas ir nozīmīgs rīks, ar kura palīdzību apzināt ALKD/C pacientus Latvijā, izvērtēt to klīniskos simptomus, terapiju un ilgtermiņa iznākumu, jo pacientu novērošana tiek veikta vienu reizi gadā, nozīmējot tādus izmeklējumus kā EKG, TTE un 24 stundu Holtera monitoringu.

Latvijas ALKD/C reģistrā šobrīd ir 20 pacienti, kas ir 2–5 % no tā, cik vidēji Latvijā būtu jābūt ALKD/C pacientiem, ņemot vērā, ka vidējā šīs saslimšanas prevalence pasaulē ir no 1 : 1000 līdz 1 : 5000 (*Peters, Trümmel, and Meyners*, 2004). Tas liecina par to, ka ievērojami jāuzlabo šīs slimības atpazīstamība un diagnostika, sadarbojoties TTE speciālistiem, kardiologiem, aritmologiem, radiologiem un ģenētiķiem, jo īpaši tādēļ, ka slimības pirmais simptoms var būt pēkšņa kardiāla nāve, ko var veicināt nodarbošanās ar sacensību sporta veidiem (*Paul et al.*, 2012; *James et al.*, 2013; *Saberniak et al.*, 2014; *Corrado et al.*, 2015).

Pasaulē šobrīd norit vairāki projekti, kuru mērķis ir veikt pilna genoma vai eksoma sekvenēšanu, nosakot kādu noteiktu slimību iespējamību. Pacientu potenciālais ieguvums no šādu analīžu veikšanas ir tieši atkarīgs no iegūto rezultātu interpretēšanas (*Caleshu and Ashley*, 2016). Jaunas un retas variācijas cilvēka genomā tiek atklātas daudz vairāk, nekā sākotnēji varētu šķist, tādēļ to interpretācija ir liels izaicinājums. Ja variācija tiek interpretēta kā patogēna vai ar lielāko varbūtību patogēna, tas ir papildu diagnostikas kritērijs, un var tikt veikts riska aprēķins pacienta radiniekiem saslimt ar šo slimību. Jāatzīmē, ka variāciju interpretācija starp laboratorijām atšķiras. Piemēram, par šajā pētījumā atrasto variāciju c.1174G>A līdz šim bijuši pieci ziņojumi *ClinVar* datubāzē (*Ng et al.*, 2013; *Amendola et al.*, 2015). Trijos no tiem variācija tikusi vērtēta kā iespējami labvēlīga, bet divos – ar neskaidru klīnisko nozīmi (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/36009/). Dati starp laboratorijām atšķiras, jo laboratorijas lieto atšķirīgu terminoloģiju, metodiku un atšķirīgu *ACMG–AMP* (angļu val. *American College of Medical Genetics – Association for Molecular Pathology*) izstrādāto kritēriju interpretāciju un to lietojumu (*Caleshu and Ashley*, 2016).

Iespējamu uzlabojumu ģenētisko variāciju interpretācijā var iegūt, veicinot jaunu datu publicēšanu, sadarbojoties starptautiskā līmenī ar šīs jomas speciālistiem un radot specifiskas vadlīnijas konkrētai slimībai un tās ģenētiskajiem faktoriem. ALKD/C ir sava ģenētisko variāciju datubāze, tomēr tajā dati netiek atjaunoti pietiekoši bieži. Pēdējais atjauninājums tajā veikts 2015. gada februārī. Jaunatklātās ģenētiskās variācijas būtu jāiesniedz arī tādos projektos kā, piemēram, *ExAC* (angļu val. *Exome Aggregation Consortium*) un *ClinVar* datubāzē, kurās dati tiek regulāri atjaunoti un interpretēti pēc vienotām vadlīnijām. Nozīmīgi būtu pārskatīt primāros datus no publikācijām, analizēt klīniskos gadījumus un izdarīt personalizētus secinājumus (*Caleshu and Ashley*, 2016).

Pacientiem, kas iekļauti ALKD/C reģistrā, tika atklātas vairākas sinonīmas ģenētiskās variācijas, kuras, neskatoties uz nukleotīdu maiņu, neizraisa aminoskābes maiņu olbaltumvielā. Šīs variācijas gandrīz vienmēr tiek automātiski klasificētas kā nepatogēnas, tomēr tās ne vienmēr ir absolūti "nevainīgas" (*Sauna and Kimchi-Sarfaty*, 2011). Sinonīmās variācijas var ietekmēt tādus procesus kā transkripcija (tai skaitā splaisinga procesu), translācija un olbaltumvielu sekundāro un tālāko struktūru veidošanos (*Supek et al.*, 2014).

Pētījums tiks turpināts, un tiks sekvencēti arī citi ar ALKD/C saistīti gēni. ALKD/C fenotipu var izraisīt arī lielas duplikācijas un delēcijas gēnos, kuras nevar noteikt ar tiešās sekvencēšanas metodi. Lai tās pierādītu, jāveic analīze ar *MLPA* (angļu val. *multiplex ligation-dependent probe amplification*), kas ir plānota zinātniskā darba ietvaros (*Li Mura et al.*, 2013). Nosakot ALKD/C izraisošo mutāciju spektru Latvijas iedzīvotāju populācijā, ir plānots izveidot molekulārās diagnostikas algoritmu, kas būtu piemērots Latvijas iedzīvotājiem.

Secinājumi

Šobrīd Latvijas Aritmogēnas labā kambara displāzijas / kardiomiopātijas reģistrā ir 20 pacienti. Klīniskajos izmeklējumos pacientiem dominē pārmaiņas TTE un 24 stundu Holtera pierakstā. Augsts pēkšņas nāves risks konstatēts četriem (20 %) pacientiem. *PKP2* un *DSG2* gēnā kopā atklātas astoņas jaunas, līdz šim nereģistrētas ģenētiskās variācijas, visticamāk, bez patogēnas ietekmes, un divas variācijas ar neskaidru klīnisko nozīmi. Visas variācijas tiks iesniegtas Aritmogēna labā kambara displāzijas / kardiomiopātijas un *ClinVar* datubāzēs, lai papildinātu Aritmogēna labā kambara displāzijas / kardiomiopātijas ģenētisko variāciju reģistru un vērtētu variāciju patogenitāti.

Pateicība

Pateicamies Rīgas Stradiņa universitātei par pētījuma finansiālo atbalstu, Paula Stradiņa Klīniskajai universitātes slimnīcai par sadarbību un pacientiem par piekrišanu piedalīties pētījumā.

Evaluation of *PKP2* and *DSG2* Genetic Variation Pathogenicity

Abstract

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy (ARVD/C) is the leading cause of sudden death among young athletes. Genetic testing helps confirm ARVD diagnosis, but in times, when new, unknown genetic variations are found every day, it is challenging to analyse possible pathogenicity of these variations.

The aim of this research was to analyse founded genetic variations of genes *PKP2* and *DSG2* in Latvian ARVD/C registry patients and to predict pathogenicity of unregistered variations.

Registry consisted of 20 ARVD/C patients, in whom electrocardiography (ECG), transthoracic echocardiogram (TTE), cardiac magnetic resonance (CMR), Holter monitoring and sudden cardiac risk stratification (SCD) were done. *PKP2* and *DSG2* gene analysis were done using direct sequencing method. Genetic variations were verified in ARVD/C and ClinVar database, and their mean allele frequency (MAF) compared with 50 unaffected Latvian individuals and data about European population (1000 Genome Project Browser). Possible pathogenicity was analysed using multiple computational tools, like PolyPhen, SIFT and others.

Twenty ARVD/C patients were enrolled – 12 females and 8 males, with a mean age of 43 ± 14.3 years. High risk of SCD was identified in four patients. Abnormalities in ECG were found in 10 (50 %) patients, Holter monitoring in 19 (95 %), CMR in 6 (30 %), TTE in all patients. In genes *PKP2* and *DSG2*, eight new, until this moment unregistered variations were found – in gene *PKP2*: c.2489+131G>A; c.2489+72insA; c.1035-5T>C and in *DSG2*: c.828+13C>A; c.1107G>A; c.1326T>A; c.379-15A>G; c.404G>A – more likely benign, and two variations with unknown significance – c.430G>A; c.1174G>A. All variations will be submitted in ARVD and ClinVar databases to enrich the registry of genetic variations and to evaluate the pathogenicity of variations.

Keywords: ARVD/C, *PKP2*, *DSG2*.

Literatūra

1. Ackerman, M. J., Priori, S. G., Willems, S., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011, 8(8), 1308–1339.
2. Amendola, L. M., Dorschner, M. O., Robertson, P. D., et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res*. 2015, 25(3), 305–315.
3. Caleshu, C. and Ashley E. A. Taming the genome: towards better genetic test interpretation. *Genome Med*. 2016, 8(1), 70.
4. Camacho, C., Coulouris, G., Avagyan, V., et al. BLAST+: architecture and applications. *BMC Bioinformatics*. 2009, 10, 421.
5. Corrado, D. and Thiene, G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Clinical impact of molecular genetic studies. *American Heart Association*. 2006, 113, 1634–1637.
6. Corrado, D., Schmied, C., Basso, C., et al. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J*. 2011, 32(8), 934–944.
7. Corrado, D., Wichter, T., Link, M. S., et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulatio*n. 2015, 132(5), 441–453.
8. Fogel, B. L. Interpretation of genetic testing: variants of unknown significance. *Continuum* (Minneap Minn), 2011; 17 (2 Neurogenetics), 347–352.
9. Gerull, B., Heuser, A., Wichter, T., et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2004, 36(11), 1162–1164.
10. Hershberger, R. E., Lindenfeld, J., Mestroni, L., et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2009, 15 (2), 83–97.
11. James, C. A., Bhonsale, A., Tichnell, C., et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013, 62(14), 1290–1297.
12. Lazzarini, E., Jongbloed, J. D., Pilichou, K., et al. The ARVD/C genetic variants database: 2014 update. *Hum Mutat*. 2015, 36(4), 403–410.
13. Li Mura, I. E., Bauce, B., Nava, A., et al. Identification of a PKP2 gene deletion in a family with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2013, 21(11), 1226–1231.
14. Marcus, F. I., McKenna, W. J., Sherrill, D., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010, 31(7), 806–814.
15. Nava, A., Bauce, B., Basso, C., et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000, 36(7), 2226–2233.
16. Ng, D., Johnston, J. J., Teer, J. K., et al. Interpreting secondary cardiac disease variants in an exome cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013, 6(4), 337–346.
17. Ng, D., Johnston, J. J., Teer, J. K., Singh, L. N., Pelle, L. C., Wynter, J. S. Interpreting secondary cardiac disease variants in an exome cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013, 337–346.
18. Paul, M., Wichter, T., Fabritz, L., et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update on pathophysiology, genetics, diagnosis, and risk stratification. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2012, 23(3), 186–195.
19. Peters, S., Trummel, M., and Meyners, W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004, 97(3), 499–501.
20. Rigato, I., Bauce, B., Rampazzo, A., et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013, 6(6), 533–542.
21. Saberniak, J., Hasselberg, N. E., Borgquist, R., et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail*. 2014, 16(12), 1337–1344.
22. Sambrook, J. and Russell, D. W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc*. 2006.
23. Sauna, Z. E. and Kimchi-Sarfaty, C. Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011, 12(10), 683–691.
24. Supek, F., Minana, B., Valcarcel, J., et al. Synonymous mutations frequently act as driver mutations in human. *Cell*. 2014, 156(6), 1324–1335.
25. Wichter, T., Breithardt, G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a role for genotyping in decision-making? *J Am Coll Cardiol*. 2005, 45(3), 409–411.
26. Zwaag, P. A., van der, Jongbloed, J. D., and Berg, M. P., van den, et al. A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2009, 30(9), 1278–1283.

ROCK inhibitora Y-27632 ietekme uz krūts vēža un fibroblastu atsauces šūnu līnijām

Linda Feldmane, Inese Čakstiņa, Valdis Pirsko, Rasma Dortāne, Agnese Ezerta, Zanda Daneberga

Inese.Cakstina@rsu.lv
Rīgas Stradiņa universitāte,
Onkoloģijas institūts, Molekulārās ģenētikas laboratorija, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Krūts vēzi veido heterogēna šūnu populācija, tāpēc optimālas šūnu augšanas panākšanai *in vitro* kultivēšanas barotnei jāpievieno dažādi hormoni un augšanas faktori. Pievienojot barotnei ar Rho proteīnu saistīto kināžu (angļu val. *Rho-associated protein kinase*, ROCK) inhibitoru Y-27632, tiek veicināta šūnu proliferācija un kavēta apoptoze.

Darba mērķis. Pētījumā tiek skatīta Y-27632 ietekme uz krūts vēža šūnu līniju MCF-7 un dermālo fibroblastu līniju HDFa.

Materiāls un metodes. Šūnu līnijas tika kultivētas barotnēs ar Y-27632, salīdzināta šūnu morfoloģiskā aina, populācijas dubultošanās laiks (PDL), dzīvotspēja un galveno krūts vēzi raksturojošo receptoru un proliferācijas marķiera gēnu ekspresijas izmaiņas.

Rezultāti. Y-27632 pievienošana barotnei samazina MCF-7 starpšūnu adhēziju, bet barotnēs ar samazinātu seruma daudzumu tas palielina populācijas dubultošanās laiku un dzīvotspēju. Barotnē ar Y-27632 ietekmē samazinātu glikozes un seruma daudzumu HDFa ir izmaiņas morfoloģiskajā ainā, pastiprināta proliferācija un lielāka dzīvotspēja.

Secinājumi. Krūts vēža atsauces šūnās (MCF-7) Y-27632 ietekmē pastiprinājās *ESR2*, *PGR* un *MKI67* gēnu ekspresija, bet fibroblastos (HDFa) tika novērota paaugstināta *ESR1*, *PGR* un *MKI67* gēnu ekspresija.

Atslēgvārdi: krūts vēzis, ROCK, Y-27632, populācijas dubultošanās laiks, šūnu dzīvotspēja.

Ievads

Ar Rho (Ras homologu) saistītās kināzes (ROCK) ir serīna / treonīna kināzes. Tām ir divas izoformas: ROCK I un ROCK II. Šīm izoformām kopīgi ir 65 % no aminoskābju sekvences, visaugstākā līdzība ir tieši piesaistes domēnos – 95 % (*Nakagawa et al.*, 1996). ROCK tiek aktivizētas, kad tām piesaistās Rho, kas ir GTF (guanozīntrifosfāta) saistītā formā (*Ishizaki et al.*, 1996). ROCK regulē citoskeletu un kontrolē šūnu kontrakcijas procesus, kas saistīti arī ar šūnu migrāciju. Tas veicina MDA-MB-231 krūts vēža atsauces šūnu migrāciju (*Pille et al.*, 2005). Papildus tas stimulē šūnu adhēziju pie substrāta (*Tominaga and Barber*, 1998) un starpšūnu kontaktu veidošanu (*Walsh et al.*, 2001). ROCK ir nepieciešamas CR3 vadītai fagocitozei (*Caron and Hall*, 1998) un apoptozei (*Mills et al.*, 1998).

Viens no ROCK inhibitoriem ir Y-27632. Tas inhibē ROCK, piesaistoties kināzes katalītiskajā centrā (*Narumiya et al.*, 2000) un kavējot gludo muskuļu kontrakcijas. ROCK inhibīcija samazina krūts vēža metastāžu veidošanos (*Liu et al.*, 2009). Embrionālās cilmes šūnas bieži salīdzina ar vēža šūnām, jo abi šūnu veidi var neierobežoti dalīties. Y-27632 veicina cilvēka embrionālo cilmes šūnu proliferāciju (*Watanabe et al.*, 2007), tātad tas varētu līdzīgi ietekmēt vēža šūnas. Y-27632 var inhibēt ne tikai ROCK, bet arī vairākas citas proteīnu kināzes (*Davies et al.*, 2000).

Y-27632 var pievienot šūnu kultivēšanas barotnēm, lai panāktu optimālu šūnu augšanu. Inhibējot ROCK, tiek nomākta šūnu apoptoze. Tas nesamazina šūnu spēju dalīties, jo, neraugoties uz ROCK inhibīciju, netiek traucēta citu citokinēzei nepieciešamu proteīnu darbība (*Sahai et al.*, 1999). Y-27632 ietekme palielina MCF-7 šūnu proliferāciju (*Yang and Kim*, 2014).

Krūts vēzi var iedalīt sešos molekulāros apakštipos: luminālais A, luminālais B, HER2 pārekspresijas, bazālais, normāla tipa un krūts vēzis ar vāju klaudīna ekspresiju. Lai gan šāds iedalījums sniedz daudz plašāku informāciju par audzēju, tas vēl netiek izmantots klīniskajā praksē, jo nav pietiekami standartizēts. Balstoties uz šo iedalījumu, visizplatītākais krūts vēža apakštips ir luminālais A, un tas vislabāk padodas ārstēšanai. Visslikt ākārstēšanai padodas bazālais, HER2 pārekspresijas un apakštips ar vāju klaudīna ekspresiju (*Eroles et al.*, 2012).

Darbā izmantotā krūts vēža šūnu līnija MCF-7 ir invazīvas, duktālas karcinomas šūnu līnija, kas iegūta no izsvīduma pleirā. MCF-7 piemīt dažas iezīmes, kas norāda uz krūts epitēlija šūnām, piemēram, spēja veidot ciešus sakopojumus, kā arī epiteliālajām šūnām raksturīgais fenotips (*Soule et al.*, 1972). Tai ir raksturīga estrogēna receptoru (*ESR*) un progesterona receptoru (*PGR*) proteīnu pārekspresija, bet HER2 proteīna ekspresija ir pazeminātā (*Lacroix and Leclercq*, 2004). MCF-7 ir luminālā A krūts vēža šūnu līnija (*Carey et al.*, 2006).

Zīdītājiem fibroblasti ir ļoti heterogēni. Tiem ir raksturīgas vārpstveida formas (*Chang et al.* 2002). Fibroblasti ne tikai nodrošina mikrovidi saistaudos, bet arī regulē diferenciāciju un nodrošina homeostāzi blakus esošajām epitēlija šūnām (*Simian et al.*, 2001). Tie piedalās ārpusšūnas matriksa sadalīšanās procesos, regulē tuvējo epitēlija šūnu diferenciāciju, modulē imūnās atbildes un kontrolē homeostāzi. Turklāt fibroblasti var veicināt audzēja attīstību un metastāžu veidošanos (*Olaso et al.*, 1997).

Darba mērķis

Darba mērķis bija noskaidrot, kāda ir ROCK inhibitora Y-27632 ietekme uz krūts vēža un fibroblastu atsauces šūnu līnijām.

Metodes

Šūnu kultivēšana. Šūnas tika izsētas sešu lauciņu *CellPlus* platē (*Starsted*) un kultivētas trīs kontroles barotnēs (bez Y-27632):

1) **A10** (DMEM F : 12 (1 : 1), 10 % fetālais liellopa serums (FBS), 1 % 1x penicilīns / streptomicīns (100 U/ml penicilīns un 0,1 mg/ml streptomicīns), 2,5 μg/ml B amfotericīns (visi no *Sigma-Aldrich*), 0,002 mM L-glutamīns (*Thermo Fisher Scientific*));
2) **A5+** (DMEM F : 12 (1 : 1), 5 % FBS, 1 % 1x penicilīns / streptomicīns (100 U/ml penicilīns un 0,1 mg/ml streptomicīns), 2,5 μg/ml B amfotericīns, 10 μg/ml epidermālais augšanas faktors (EGF), 100 ng/ml holēras toksīns (Ct), 1 μg/ml hidrokortizons (Hc), 5 μg/ml insulīns (I), 10 μM trijodtironīns (T) (visi no *Sigma-Aldrich*), 0,002 mM L-glutamīns (*Thermo Fisher Scientific*), 1 % HEPES, 5 μg/ml apotransferīns (ApoT) (abi no *AppliChem*) un 0,01 μM estradiols (E2) (*Cayman Chemical Company*));
3) **B5+** (M199 (*Sigma Aldrich*), 5 % FBS, 1 % 1x penicilīns / streptomicīns (100 U/ml penicilīns un 0,1 mg/ml streptomicīns), 2,5 μg/ml B amfotericīns, 1 % HEPES, 10 μg/ml EGF, 5 μg/ml ApoT, 100 ng/ml Ct, 0,01 μM E2, 1 μg/ml Hc, 5 μg/ml I un 10 μM T)).

Šūnas tika kultivētas 37 °C 5 % CO_2 līdz 80 % konfluencei. Tad tās tika sadalītas divās daļās, vienu daļu turpināja kultivēt kontroles barotnēs, bet otru – barotnēs, kam pievienots 10 μM Y-27632 (*Sigma-Aldrich*). Šūnas tika monitorētas reizi 2–3 dienās. Pēc 80 % konfluences sasniegšanas šūnas tika tripsinizētas un skaitītas, izmantojot Neibauera hemocitometru (*Hausser Scientific*) un tripānzilo (*Sigma-Aldrich*).

Populācijas dubultošanās laiks (PDL) tika aprēķināts pēc formulas:

$$PDL = L/\log2(Nl/N0),$$

kur L – kultivēšanas laiks stundās, Nl – šūnu skaits kultivēšanas beigās, N0 – šūnu skaits kultivēšanas sākumā (*Li et al.*, 2013).

Šūnu dzīvotspēja tika aprēķināta pēc formulas:

$$\text{Dzīvotspēja (\%)} = (M \times 100)/Kop,$$

kur M – mirušo šūnu skaits, Kop – kopējais šūnu skaits.

Komplementārās DNS (kDNS) sintēze. Pēc šūnu tripsinizēšanas tās tika lizētas, izmantojot *QIAzol* (*Qiagen*). 500–1000 ng kopējās RNS tika izmantota kDNS sintēzei (*RevertAid H Minus* kDNS sintēzes komplekts, *Thermo Scientific*), kuras kvalitāte tika pārbaudīta, izmantojot trīs pastāvīgi ekspresētos gēnus – *ACTB1*, *GAPDH* un *PGK1*.

Reālā laika polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR). Gēnu ekspresijas izmaiņas tika noteiktas ar reālā laika PĶR (ViiA7, *Applied Biosystems*). Reakcijas maisījumam tika izmantots 5x HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Mix Plus (ROX) (*Solis BioDyne*). Iekšējai kontrolei tika izmantoti *ACTB1* un *GAPDH*. Rezultāti tika analizēti, izmantojot $\Delta\Delta C_T$ metodi (*Winer et al.*, 1999). Ja vērtība ir pozitīva, tad attiecīgā gēna ekspresija ir palielinājusies, ja negatīva, tad samazinājusies. Par būtisku tika uzskatīta tāda relatīvā izmaiņa, kuras vērtība bija > 1.

Rezultāti

Šūnu morfoloģija. Pēc 15 dienu MCF-7 kultivēšanas kontroles barotnēs būtiskas atšķirības šūnu morfoloģijā netika novērotas (sk. 1. att.). Savukārt šūnas, kas tika pakļautas Y-27632 ietekmei, neveidoja tik ciešus sakopojumus kā šūnas kontroles barotnēs, kas varētu liecināt par vājākiem starpšūnu kontaktiem. Šis efekts bija izteiktāks tām šūnām, kas kultivētas barotnēs ar samazinātu seruma daudzumu.

Fibroblastu līnijā HDFa būtiska atšķirība bija vērojama tikai šūnām, kas kultivētas B5+ Y+ barotnē (sk. 2. F att.). Tām vairs nebija fibroblastiem raksturīgās vārpstveida formas.

Populācijas dubultošanās laiks (PDL). MCF-7 PDL kontroles barotnēs A10, A5+ un B5+ (visas bez Y-27632) bija attiecīgi 127, 175 un 208 stundas. Barotnē A10 Y+ PDL bija palielinājies, un tas bija 200 stundas, bet abās pārējās barotnēs – A5+ Y+ un B5+ Y+ – PDL samazinājās un bija attiecīgi 75 un 94 stundas (sk. 3. A att.).

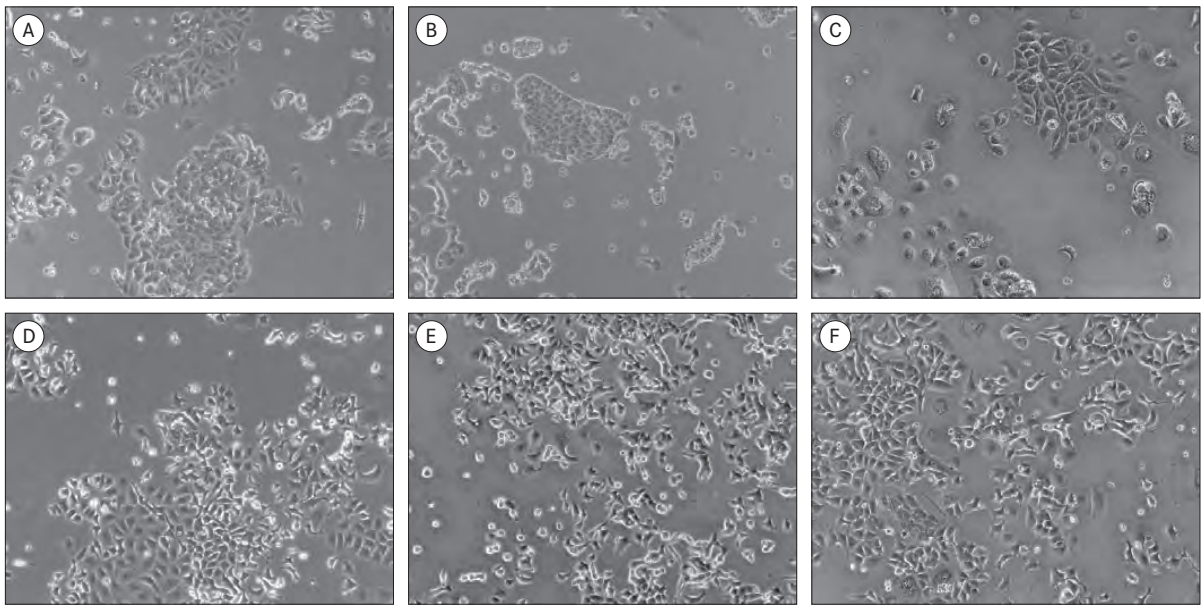
Šūnu līnijas HDFa barotnē A10 PDL bija 63 stundas, A5+ – 47 stundas, B5+ – 405 stundas. Barotnēs A10 Y+ un A5+ Y+ PDL bija palielinājies, un tas bija attiecīgi 86 un 54 stundas. Barotnē B5+ Y+ PDL bija samazinājies nedaudz vairāk nekā četras reizes un bija 97 stundas (sk. 3. B att.).

Šūnu dzīvotspēja. Šūnu līnijas MCF-7 dzīvotspēja A10 barotnē ir 91 %, bet A10 Y+ barotnē tā bija samazinājusies par 7,1 %. Turpretī abās pārējās barotnēs dzīvotspēja palielinājās, ja tajās bija pievienots Y-27632. A5+ Y+ barotnē dzīvotspēja bija palielinājusies par 13,4 %, bet B5+ Y+ barotnē – par 7,7 % (sk. 4. A att.).

Šūnu līnijas HDFa dzīvotspēja A10 Y+ barotnē bija tikai par 2,6 % lielāka nekā A10 barotnē. Arī B5+ Y+ barotnē HDFa dzīvotspēja bija lielāka nekā barotnē bez Y-27632, šajā gadījumā par 12,3 %. A5+ barotnē dzīvotspēja bija par 9,3 % lielāka nekā barotnē A5+ Y+ (sk. 4. B att.).

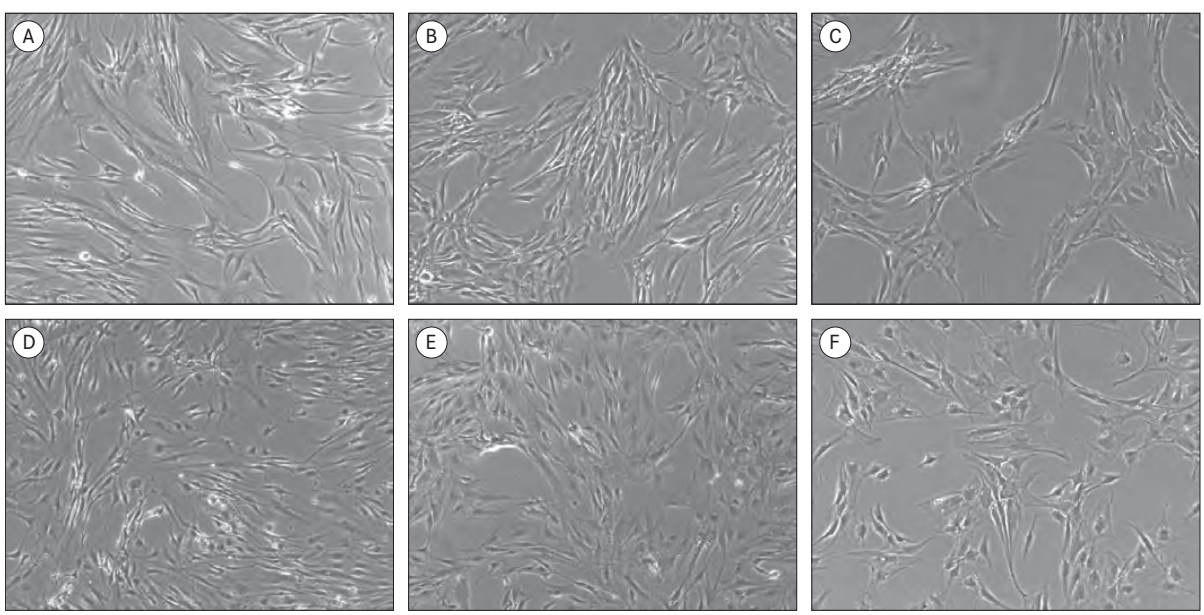
1. attēls. Šūnu līnija MCF-7 dažādās kultivēšanas barotnēs 15. dienā: barotnēs A10 (A), A5+ (B), B5+ (C), A10 ar Y-27532 (D), A5+ ar Y-27632 (E) un B5+ ar Y-7632 (F)

Cell line MCF-7 in different media, day 15th, cultivated in media A10 (A), A5+ (B), B5+ (C), A10 with Y-27632 (D), A5+ with Y-27632 (E) and B5+ with Y-27632 (F)

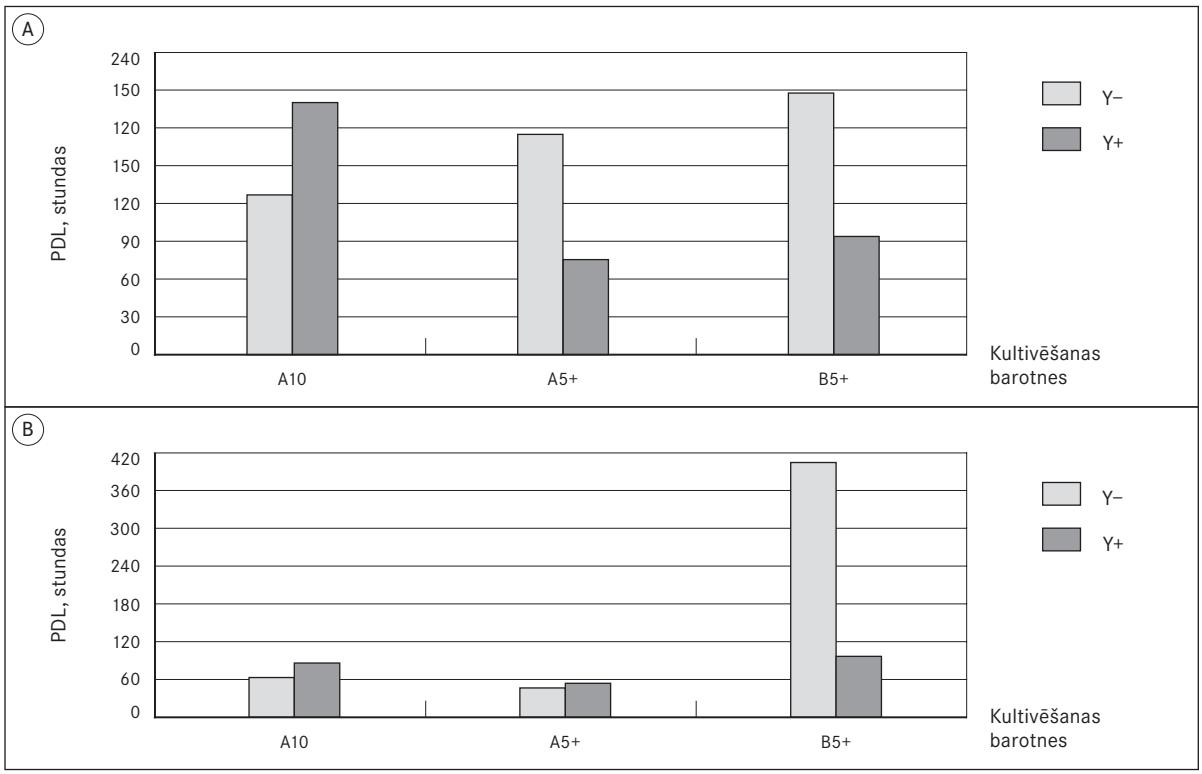


2. attēls. Šūnu līnija HDFa dažādās kultivēšanas barotnēs 7. dienā: barotnēs A10 (A), A5+ (B), B5+ (C), A10 ar Y-27532 (D), A5+ ar Y-27632 (E) un B5+ ar Y-7632 (F)

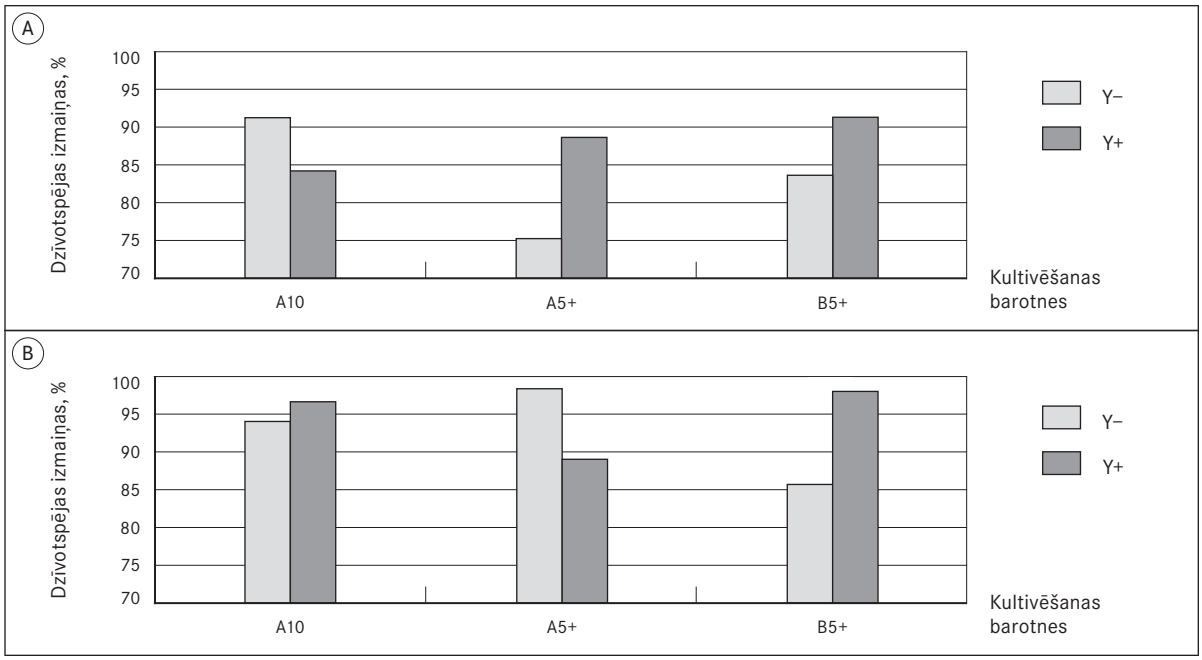
Cell line HDFa in different media, day 7th, cultivated in media A10 (A), A5+ (B), B5+ (C), A10 with Y-27632 (D), A5+ with Y-27632 (E) and B5+ with Y-27632 (F)



3. attēls. MCF-7 (A) un HDFa (B) populācijas dubultošanās laika (PDL) izmaiņas dažādās barotnēs
Changes of MCF-7 (A) and HDFa (B) population doubling time (PDT) in different media



4. attēls. MCF-7 (A) un HDFa (B) dzīvotspējas izmaiņas dažādās kultivēšanas barotnēs
Changes of viability in MCF-7 (A) and HDFa (B) in different media

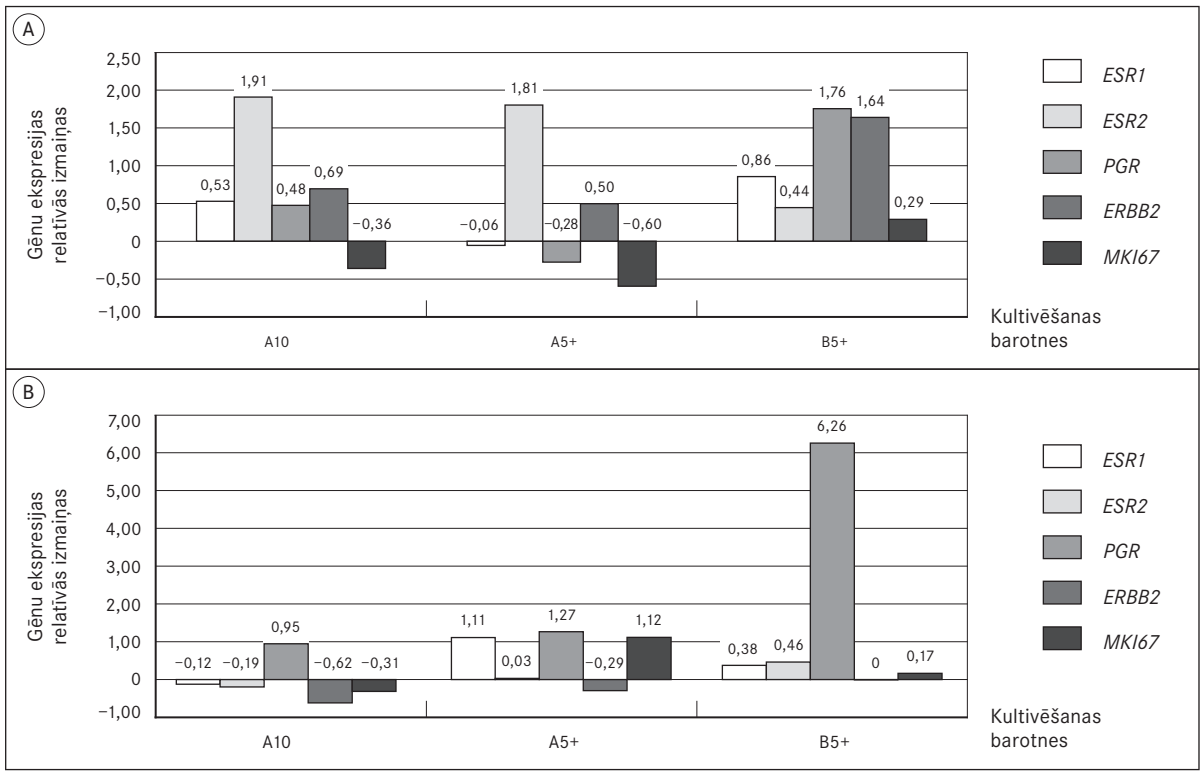


Gēnu ekspresijas relatīvās izmaiņas. Šūnu līnijā MCF-7 gēna *ESR1* ekspresija nebija būtiski izmainījusies, bet gēna *ESR2* ekspresija bija būtiski izmainījusies barotnēs A10 (1,91) un A5+ (1,81) (sk. 5. A att.). Gēnu *PGR* un *ERBB2* ekspresijas MCF-7 šūnās bija būtiski izmainījušās tikai B5+ barotnē (attiecīgi 1,76 un 1,64). *MKI67* ekspresija pārbaudītajās barotnēs nebija būtiski izmainījusies.

Šūnu līnijā HDFa gēna *ESR1* ekspresija bija būtiski izmainījusies tikai barotnē A5+ (1,11) (sk. 5. B att.), bet *ESR2* un *ERBB2* ekspresija pārbaudītajās barotnēs nebija būtiski izmainījusies. *PGR* ekspresija bija būtiski palielinājusies barotnēs A5+ (1,27) un B5+ (6,26). Gēna *MKI67* ekspresija bija būtiski izmainījusies barotnē A5+ (1,12).

5. attēls. Gēnu ekspresijas relatīvās izmaiņas šūnu līnijās MCF-7 (A) un HDFa (B) atkarībā no barotnes veida. (Grafikā ir attēlots, kā šūnu kultūru, kas kultivētas barotnēs ar Y-27632, gēnu ekspresija atšķiras no tām, kas kultivētas bez Y-27632)

Gene expression fold change depending on medium in cell lines MCF-7 (A) and HDFa (B). (Gene expression changes depending on whether Y-27632 is in the medium)



Diskusija

MCF-7 šūnu līnija tika izmantota, lai noteiktu Y-27632 ietekmi tieši uz krūts vēža šūnām. Lai gan pētījumos bieži izmanto šo atsauces šūnu līniju, pēc tās var spriest tikai par vienu no vairākiem krūts vēža apakštipiem (*Eroles et al.*, 2012). Otra darbā izmantotā atsauces šūnu līnija bija cilvēka dermālo fibroblastu līnija jeb HDFa, un tā tika izmantota kā kontroles šūnu līnija.

Šūnu līnijai MCF-7 barotnēs, kurās tika pievienots Y-27632, bija vājāka starpšūnu adhēzija, kaut gan šai šūnu līnijai ir raksturīga šūnu sakopojumu veidošana (*Soule et al.*, 1972). Citā pētījumā, kas veikts ar MCF-7 šūnām, ir iegūti līdzīgi rezultāti. Kultivējot šūnas barotnē, kurā pievienots Y-27632, tām samazinājās starpšūnu adhēzija (*Yang and Kim*, 2014). Šo efektu varētu skaidrot ar to, ka viena no ROCK funkcijām ir starpšūnu adhēzijas veidošana, bet Y-27632 to inhibē (*Walsh et al.*, 2001). Šis efekts bija izteiktāks barotnēs ar samazinātu seruma koncentrāciju.

Tāpat kā iepriekš aprakstīts literatūrā (*Yang and Kim*, 2014), Y-27632 ietekmē MCF-7 šūnu proliferācija uzlabojās un dzīvotspēja palielinājās. Tas vislabāk novērojams barotnēs ar samazinātu FBS koncentrāciju, tajās populācijas dubultošanās laiks bija samazinājies vairāk nekā divas reizes, kas liecina par intensīvāku proliferāciju. Šajās barotnēs tika novērota arī lielāka šūnu dzīvotspēja. Barotnē A10 Y+ populācijas dubultošanās laiks bija nedaudz palielinājies un dzīvotspēja samazinājusies. Diemžēl nav literatūras datu par Y-27632 un seruma vai pētījumā izmantoto barotņu piedevu mijiedarbību.

Šūnu līnijai MCF-7 būtiski izmainījušās trīs gēnu ekspresijas: *ESR2* barotnēs A10 un A5+, bet barotnē B5+ – *PGR* un *ERBB2*. *PGR* ir nepieciešams normālu krūts audu attīstībai, tomēr pastiprināta tā ekspresija krūts vēža šūnās veicina proliferāciju un kavē apoptozi (*Knutson and Lange*, 2014), kas sakrīt arī ar šajā darbā iegūtajiem datiem – B5+ Y+ barotnē ir intensīvāka proliferācija un lielāka dzīvotspēja. MCF-7 ir raksturīga pazemināta *ERBB2* ekspresija (*Lacroix and Leclercq*, 2004), tātad, barotnei B5+ pievienojot Y-27632, tiek izmainīta viena no krūts vēža šūnu raksturojošajām īpašībām.

A10 barotnē Y-27632 ietekme uz HDFa nebija liela. Šūnas nebija morfoloģiski atšķirīgas. Populācijas dubultošanās laiks un dzīvotspēja bija nedaudz palielinājusies, bet neviens no pārbaudītajiem gēniem nebija būtiski izmainījies. To varētu skaidrot ar lielāku seruma koncentrāciju, kas fibroblastiem ir vispiemērotākā.

A5+ barotnē Y-27632 nebija būtiskas ietekmes uz HDFa morfoloģisko ainu. Populācijas dubultošanās laiks gandrīz nemainījās, bet dzīvotspēja ir samazinājusies. Šajā barotnē bija nedaudz palielinājusies *ESR1*, *PGR* un *MKI67* gēnu ekspresija, tomēr šīs izmaiņas bija nelielas.

Vislielākās HDFa izmaiņas tika novērotas B5+ Y+ barotnē. Šajā barotnē fibroblastiem bija citāds fenotips un tiem vairs nevarēja novērot raksturīgo vārpstveida formu. Rezultātus varētu skaidrot ar to, ka, inhibējot ROCK, fibroblastiem vairs nevar novērot centrālās stresa šķiedras, bet pie šūnu malām tās saglabājas (*Katoh et al.*, 2001). B5+ barotnē Y-27632 ietekmē populācijas dubultošanās laiks bija samazinājies vairāk nekā četras reizes. Tomēr, lai šīs lielās izmaiņas apstiprinātu, eksperimentu vajadzētu atkārtot. B5+ Y+ barotnē bija palielinājusies dzīvotspēja. Šajā barotnē vienīgā nozīmīgā ekspresijas izmaiņa (> 6) bija *PGR* gēnam. Šos rezultātus varētu skaidrot ar to, ka barotnes sastāva ietekmē (samazināts glikozes un seruma daudzums, barotnes piedevas) šūnas ir izmainījušās un Y-27632 šo šūnu veidu ietekmē vairāk. Tomēr detalizētākai izpētei būtu nepieciešams eksperimentus atkārtot.

Secinājumi

Y-27632 pievienošana barotnei samazina MCF-7 starpšūnu adhēziju, bet barotnēs ar samazinātu seruma daudzumu tas palielina populācijas dubultošanās laiku un dzīvotspēju. Y-27632 ietekmē barotnē ar samazinātu glikozes un seruma daudzumu mainījās HDFa, bija izmaiņas šūnu morfoloģiskajā ainā, samazinājās populācijas dubultošanās laiks un palielinājās dzīvotspēja. Krūts vēža atsauces šūnās (MCF-7) Y-27632 ietekmē pastiprinājās *ESR2*, *PGR* un *MKI67* gēna ekspresija, bet fibroblastu šūnās (HDFa) tika novērota pastiprināta *ESR1*, *PGR* un *MKI67* gēna ekspresija.

Pateicība

Pētījums izstrādāts projekta "Krūts vēža ģenētiskās rekonstrukcijas, balstoties uz proteomiku vēža šūnu kultūrās" ietvaros.

Influence of ROCK Inhibitor Y-27632 on Breast Cancer and Fibroblast Reference Cell Lines

Abstract

Breast cancer consists of heterogeneous cell population. For most efficient cell growth, *in vitro*, diverse hormones and growth factors must be added to the cultivation medium. It is stated in literature that addition of ROCK inhibitor Y-27632 increases proliferation and delays apoptosis of cells. In this study, we looked at the influence of Y-27632 on MCF-7 breast cancer cell line and on HDFa dermal fibroblast line.

Reference cell lines were cultivated with addition of Y-27632 and their morphology, population doubling time (PDT), viability and the main breast cancer characterising receptors and proliferation marker expression differences were analysed.

Addition of Y-27632 decreases MCF-7 cell-to-cell adhesion and, in mediums with decreased serum volume, PDT and viability of cells is improved. In the mediums with decreased glucose and serum volume, addition of Y27632 influenced the morphology of HDFa cells, decreased PDT and increased viability.

In cell line MCF-7, addition of Y-27632 increased *ESR2*, *PGR* and *MKI67* expression, but in cell line HDFa it increased *ESR1*, *PGR* and *MKI67* expression.

Keywords: breast cancer, ROCK, Y-27632, population doubling time, viability.

Literatūra

1. Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A., Dressler, L. G., Cowan, D., et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006, 295(21), 2495–2502.
2. Caron, E. and Hall, A. Identification of two distinct mechanisms of phagocytosis controlled by different Rho GTPases. *Science*. 1998, 282(5394), 1717–1721.
3. Chang, H. Y., Chi, J., Dudoit, S., Bondre, C., van de Rijn, M., Botstein, D., and Brown, P. O. Diversity, topographic differentiation and positional memory in human fibroblasts. *PNAS*. 2002, 99(20), 12877–12882.
4. Davies, S. P., Reddy, H., Caivano, M., and Cohen, P. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biomedical Journal*. 2000, 351(1), 95–105.
5. Eroles, P., Bosch, A., Perez-Fidalgo, J. A., and Lluch, A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Reviews*. 2012, 38(6), 698–707.
6. Ishizaki, T., Maekawa, M., Fujisawa, K., Okawa, K., Iwamatsu, A., Fujita, A., et al. The small GTP-binding protein Rho binds to and activates a 160 kDa Ser/Thr protein kinase homologous to myotonic dystrophy kinase. *The EMBO Journal*. 1996, 15(8), 1885–1893.
7. Katoh, K., Kano Y., Amano, M., Kaibuchi, K., and Fujiwara, K. Stress fiber organization regulated by MLCK and Rho-kinase in cultured human fibroblasts. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2001, 280(6), 1669–1679.
8. Knutson, T. P. and Lange, C. A. Tracking progesterone receptor-mediated actions in breast cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014, 142(1), 114–125.
9. Lacroix, M. and Leclercq, G. Relevance of breast cancer cell lines as models for breast tumours: An Update. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2004, 83(3), 249–289.
10. Li, X., Zhang, Y., and Qi, G. Evaluation of isolation methods and culture contitions for rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Cytotechnology*. 2003, 65, 323–334.
11. Liu, S., Goldstein, R. H., Scepansky, E. M., and Rosenblatt, M. Inhibition of Rho-associated kinase signaling prevents breast cancer metastasis to human bone. *Molecular Biology, Pathobiology and Genetics*. 2009, 69(22), 8742–8751.
12. Mills, J. C., Stone, N. L., Erhardt, J., and Pittman R. N. Apoptotic membrane blebbing is regulated by myosin light chain phosphorylation. *JBC*. 1998, 140(3), 627–636.
13. Nakagawa, O., Fujisawa, K., Ishizaki, T., Saito, Y., Nakao, K., and Narumiya, S. ROCK-I and ROCK-II, two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice. *FEBS Letters*. 1996, 392(2), 189–193.
14. Narumiya, S., Ishizaki, T., and Ufhata, M. Use and properties of ROCK-specific inhibitor Y-27632. *Methods in Enzymology*. 2000, 325, 273–284.

15. Olaso, E., Santisteban, A., Bidaurrazaga, J., Gressner, A. M., Rosenbaum, J., and Vidal-Vanaclocha, F. Tumor-dependent activation of rodent hepatic stellate during experimental melanoma metastasis. *Hepatology*. 1997, 26(3), 634–642.
16. Pille, J. L., Denoyelle, C., Varet, J., Bertrand, J. R., Soria, J., Opolon, P., et al. Anti-RhoA and anti-RhoC siRNAs inhibit the proliferation and invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Molecular Therapy*. 2005, 11, 267–274.
17. Sahai, E., Ishizaki, T., Narumiya, S., and Treisman, R. Transformation mediated by RhoA requires activity of ROCK kinases. *Current Biology*. 1999, 9(3), 136–145.
18. Simian, M., Hirai, Y., Navre, M., Werb, Z., Lochter, A., and Bissell, M. J. The interplay of matrix metalloproteinases, morphogens and growth factors is necessary for branching of mammary epithelial cells. *Development*. 2001, 128, 3117–3131.
19. Soule, H. D., Vazquez, J., Long, A., Albert, S., Brennan, M. A Human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1972, 51(5), 1409–1516.
20. Tominaga, T. and Barber, T. L. Na-H exchange acts downstream of RhoA to regulate integrin-induced cell adhesion and spreading. *Molecular Biology of the Cell*. 1998, 9 (8), 2287–2303.
21. Walsh, V. S., Hopkins, A. M., Chen, J., Narumiya, S., Parkos, C. A., and Nusrat, A. Rho kinase regulates tight junction function and is necessary for tight junction assembly in polarized intestinal epithelia. *Gastroenterology.* 2001, 121(3), 566–579.
22. Watanabe, K., Ueno, M., Kamiya, D., Nishiyama, A., Matsumura, M., Wataya, T., Takahashi, J. B., Nishikawa, S., Nishikawa, S., Muguruma, K., and Sasai, Y. A ROCK inhibitor permits survival of dissociated human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*. 2007, 25, 681–686.
23. Winer, J., Jung, C. K., Shackel, I., and Williams, P. M. Development and validation of quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction for monitoring gene expression in cardiac myocytes *in vitro*. *Analytical Biochemistry*. 1999, 270, 41–49.
24. Yang, S., and Kim, H. M. ROCK inhibition activates MCF-7 cells. *PLoS ONE*. 2014, 9(2).

Ģenētisko variantu rs1805127, rs1892593 un rs2200733 asociācija ar ātriju fibrilācijas attīstības risku

Irina Rudaka [1], *Dmitrijs Rots* [1, 3], *Arturs Uzars* [1], *Ļubova Grineviča* [2], *Oskars Kalējs* [1, 2], *Linda Piekuse* [3]

irina.rudaka@gmail.com
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Ātriju fibrilācija (ĀF) ir supraventrikulāra aritmija, kuru raksturo nekoordinēta priekškambaru aktivācija ar sekojošu priekškambaru mehāniskās funkcijas pasliktināšanos. ĀF ir biežākais sirds ritma traucējumu veids. Genomu plaši asociāciju pētījumi atklāja riska gēnus un variācijas, kas predisponē ĀF attīstībai. Identificētie riska gēni atbild par proteīnu kodēšanu, kam ir nozīme sirds embrionālajā attīstībā un šūnu diferenciācijā, kā arī par jonu (kālija un nātrija) kanālu izveidi.

Darba mērķis. Noskaidrot ģenētisko variāciju rs2200733, rs1892593 un rs1805127 saistību ar ĀF attīstības risku un to ietekmi uz ĀF gaitu.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iesaistīti 55 pacienti ar nevalvulāru ĀF persistējošo un ieilgušu persistējošo formu, kuri laikposmā no 2015. gada novembra līdz 2016. gada maijam tika stacionēti sinusa ritma atjaunošanai ar elektrisko kardioversiju. Dati par ģenētisko variāciju alēļu un genotipu sastopamības biežumiem kontroles populācijā tika iegūti no 1000 genomu projekta. Polimorfismu genotipi noteikti, izmantojot *PCR-RFLP* metodi.

Rezultāti. Pētījumā tika atklāts, ka variācijas rs2200733 riska genotips ir TT un CT. T alēle statistiski ticami ir biežāk sastopama ĀF gadījumu grupā, un tā saistāma ar ĀF risku pēc autosomāli dominanta tipa (OR = 2,01; 95 % TI 1,1–3,5; p = 0,015). Analizējot rs2200733 varianta T alēli recesīvajā pārmantošanas modelī, ir iegūta statistiski ticama saistība ar aritmijas sākšanas vecumu – pacientiem ar TT genotipu ātriju fibrilācija attīstās jaunākā vecumā nekā CT un CC genotipiem (44,3 ± 1,5 gadi *vs.* 59,2 ± 11 gadi, p = 0,016). Šī saistība saglabājas statistiski ticama, arī veicot korekciju uz potenciāliem jaucējfaktoriem – arteriālo hipertensiju un metabolo sindromu, p = 0,047. Varianta rs1805127 G alēle ir riska alēle un ir statistiski ticami biežāk sastopama ĀF gadījumu grupā, riska genotips GG ir saistīts ar ĀF attīstības risku un iedzimst pēc autosomāli recesīva modeļa (OR = 2,18; 95 % TI 1,2–3,8, p = 0,006). Variācija rs1892593 nav saistīta ar ĀF attīstības risku nevienā no iedzimšanas modeļiem, p > 0,05.

Secinājumi.

1. *PITX2* gēna rs2200733 variācijas T alēle pēc dominantā iedzimšanas tipa ir saistīta ar ĀF attīstības risku, un TT genotips ir saistīts ar agrīnāku ĀF sākšanās vecumu.
2. *KCNE1* gēna rs1805127 variācijas G alēle pēc recesīvā iedzimšanas tipa ir saistīta ar ĀF attīstības risku.
3. *KCNE1* gēna variācijai rs1892593 asociācija ar ĀF risku netika novērota.

Atslēgvārdi: ātriju fibrilācija, *PITX2* gēns, *KCNE1* gēns, polimorfismi.

Ievads

Ātriju fibrilācija (ĀF) ir supraventrikulāra aritmija, kuru raksturo nekoordinēta priekškambaru aktivācija ar sekojošu priekškambaru mehāniskās funkcijas pasliktināšanos. ĀF ir biežākais sirds ritma traucējumu veids (*Camm et al.*, 2010), tās prevalence pasaulē pārsniedz 33,5 miljonus cilvēku un turpina augt (*Chugh et al.*, 2014), turklāt tās prevalence pieaug līdz ar vecumu – līdz 55 gadu vecumam ātriju fibriācija sastāda 0,1 %, savukārt 80 gadu vecumā sasniedz jau 9 % (*Go*, 2001). Aritmija ietekmē dzīves kvalitāti un ilgumu – pacientiem ar ĀF ir piecas reizes lielāks insultu un trīs reizes lielāks sirds mazspējas attīstības risks (*Camm et al.*, 2012; *Freeman et al.*, 2015).

Klasiskie ĀF attīstības riska faktori ir vecums, vīriešu dzimums, aptaukošanās, koronāra sirds slimība, sirds mazspēja, cukura diabēts, arteriāla hipertensija, vārstuļu patoloģijas, hipertireoze, hroniska nieru slimība, alkohola lietošana, smēķēšana, pozitīva ģimenes anamnēze (*Magnani et al.*, 2011; *Rienstra, McManus, and Benjamin*, 2012; *January et al.*, 2014). Taču jāatzīmē, ka ne visus fibrilācijas gadījumus var izskaidrot ar šiem riska faktoriem. 1953. gadā pirmo reizi ieviesa jēdzienu par idiopātisko ĀF (IĀF; angļu val. *lone atrial fibrillation*). Dažādu autoru pubikācijās IĀF definīcijas atšķiras (*Frost*, 2007; *January et al.*, 2014). IĀF definīcija pēc *Weijs et al.* ietver ĀF, kad ir izslēgtas kardiovaskulāras (t. sk. arteriāla hipertensija, sirds mazspēja, sirds vārstuļu patoloģija, kambaru un / vai priekškambaru hipertrofija un / vai dilatācija, koronāra sirds slimība (KSS), kardiomiopātijas), pulmonālas (t. sk. hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)), vairogdziedzera patoloģijas, cukura diabēts un hroniska nieru slimība (HNS) (*Weijs et al.*, 2013). IĀF sastāda 5–30 % no visiem ĀF gadījumiem atkarībā no lietotajiem IĀF kritērijiem (*Pison et al.*, 2014).

Ātriju fibrilācijas patoģenēze un etioloģija joprojām līdz galam nav skaidra. Tās patoģenēzē ir nozīme *re-entry* loku izveidošanai un ātrai ektopiskai elektrisko impulsu ģenerācijai. ĀF bieži ir paroksismāla, kas nozīmē, ka tā spontāni pārtraucas bez ārējas iejaukšanās, bet paroksismāla forma var pāriet persistējošā, kuras pārtraukšanai jau ir nepieciešama farmakoloģiska vai elektriska kardioversija (*Iwasaki et al.*, 2011). Ilglaicīga ĀF noved pie priekškambaru elektriskas un strukturālas remodelācijas, fibrozes attīstības, kas savukārt veicina fibrilācijas pastāvīgu saglabāšanos (*Jalife*, 2014; *Lau et al.*, 2016). Uzskata, ka ievērojama loma ĀF iniciācijā un persistencē ir kālija kanāliem, jo samazināta membrānas miera potenciālu uzturošo kālija kanālu aktivitāte paaugstina šūnu automātismu, savukārt pastiprināta kālija jonu iziešana no šūnas, saīsinot darbības potenciāla garumu, veicina *re-entry* loku persistējumu (*Iwasaki et al.*, 2011).

Plaši genomu asociāciju pētījumi (angļu val. *genome wide assotiation studies*, *GWAS*) atklāja riska gēnus un variācijas, kas predisponē ĀF attīstību. Identificētie riska gēni atbild par proteīnu kodēšanu, kam ir nozīme sirds embrionālajā attīstībā un šūnu diferenciācijā (piem., *PITX2, PRRX1*), un par jonu (kālija un nātrija) kanālu izveidi (piem., *KCNN3, SCN10A, KCNE1*) (*Ellinor et al.*, 2012).

Autoru veiktajā pētījumā tika iekļautas *PITX2* un *KCNE1* gēnu variācijas. *KCNE1* gēns kodē transmembrānu proteīnu, kas veido kālija kanālus, savukārt *PITX2* gēns kodē transkripcijas faktoru, kuram ir nozīme sirds embrioģenēzē (*Zhou, Liau, and Tu*, 2015; *Abbott*, 2016). Viena no visciešākajām ģenētiskajām asociācijām ar ĀF ir *PITX2* gēna enhansera rajonā lokalizētajam polimorfismam rs2200733, kas tika izvēlēts pētījumam (*Gudbjartsson et al.*, 2007; *Lubitz, et al.*, 2010). *PITX2* gēna produkts, iespējams, regulē jonu kanālu ekspresiju sirdī, tai skaitā arī *KCNE1* gēna ekspresiju, veidojot aritmogēno substrātu (*Zhou, Gong, and Kaminski*, 2012). Pētījumā tika analizētas divas *KCNE1* gēna variācijas – rs1805127 un rs1892593. Variācijai rs1805127 ir pierādīta nozīme ĀF attīstībā, savukārt variācija rs1892593 pagaidām ir maz izpētīta (*Liang et al.*, 2013).

Darba mērķis

Šī pētījuma mērķis bija noskaidrot ģenētisko variāciju rs2200733, rs1892593 un rs1805127 saistību ar ĀF attīstības risku un to ietekmi uz ĀF gaitu.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar nevalvulāru ĀF persistējošo un ieilgušu persistējošo formu, kuri laika posmā no 2015. gada novembra līdz 2016. gada maijam tika stacionēti Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centrā sinusa ritma atjaunošanai ar elektrisko kardioversiju. Visi pacienti tika informēti par pētījuma būtību viņiem saprotamā valodā un ir piekrituši dalībai pētījumā. Pētījuma protokolu izskatīja LR Centrālās medicīnas ētikas komitejas sēdē un deva atzinumu par pētījuma atbilstību bioētikas principiem (atzinuma Nr. 1/16-05-09), pētījums veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju.

No pētījuma tika izslēgti ĀF pacienti, kuriem bija KSS, kardiomiopātija, sirds reimatisms, cukura diabēts, HOPS, HNS, sistēmiskas iekaisuma slimības, vairogdziedzera hipofunkcija vai hiperfunkcija. Papildus tika savākta informācija par pacientu dzīves, ģimenes, slimības anamnēzi, vispārējo veselības stāvokli, bioķīmiskajiem izmeklējumiem, ehokardiogrāfijas rezultātiem un lietotās elektriskās kardioversijas raksturojums.

Iepriekšminētiem kritērijiem atbilda 55 pacienti, kuri tika iekļauti pētījumā. DNS izdalīja no perifērajām venozajām asinīm un attīrīja pēc hloroforma-fenola metodes (*Sambrook and Russel*, 2006). *PITX2* un *KCNE1* gēnu variācijas tika noteiktas, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju ar tai sekojošu restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma analīzi. Iegūtie produkti tika analizēti 8 % poliakrilamīda gelā, izmantojot sintētisko oligonukleotīdu sekvences un restriktāzes, kā aprakstīts literatūrā (*Yao et al.*, 2012; *Kalinderi et al.*, 2015). Atkārtoti tika analizēti 10 % paraugu, un visos gadījumos paraugu genotipi sakrita. Astoņiem pacientiem tika veikta tiešā sekvenēšana, izmantojot ražotāja protokolu, visos gadījumos sekvenēšanas rezultātā iegūtie genotipi sakrita ar restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma analīzes iegūtajiem rezultātiem (starp iekļautajiem astoņiem pacientiem bija katram polimorfismam vismaz viens pārstāvis ar kādu no trijiem genotipiem).

Dati par ģenētisko variāciju alēļu un genotipu sastopamības biežumiem kontroles populācijā tika iegūti no 1000 genomu projekta [www.1000genomebrowser.org] (*Auton et al.*, 2015), kura ietvaros minētās ģenētiskās variācijas bija analizētas 503 Eiropas populācijas indivīdiem. Kontroles grupas indivīdiem nav datu par viņu vecumu vai slimību anamnēzi.

Iegūto datu statistisko apstrādi veica, izmantojot *IBM SPSS Statistics* programmu. Pētāmo ģenētisko variāciju saistība ar ĀF attīstības risku tika analizēta, salīdzinot alēļu un genotipu biežumus starp ĀF gadījuma un kontroles grupām, izmantojot hī kvadrāta (χ^2) un Fišera tiešo testu. Atšķirīgu klīnisku un bioķīmisko rādītāju saistība ar alēlēm un genotipiem tika analizēta, izmantojot ANOVA, *Mann–Whitney U* un *Kruskal–Wallis* testu atbilstoši parametriskajiem un neparametriskajiem datiem.

Rezultāti

Pētāmās grupas vispārējs raksturojums ir atspoguļots 1. tabulā. Tā kā vīriešiem ĀF ir sastopama biežāk, tad atsevišķi rādītāji tika salīdzināti arī starp dzimumiem, statistiski ticami atšķirās vecums – vīrieši bija jaunāki nekā sievietes (57,6 ± 10 *vs.* 67,4 ± 7,8 gadi; $p < 0,001$), tāpēc vecums un dzimums tika ņemts vērā, analizējot ģenētisko variāciju saistību ar klīniskajiem rādītājiem. Citi raksturojošie lielumi starp dzimumiem statistiski ticami neatšķirās.

Visas trīs analizētās ģenētiskās variācijas pētāmajā grupā atrodas Hārdija–Veinberga līdzsvarā, $p > 0,05$, to alēļu un genotipu biežumi AF gadījuma un kontroles grupās ir parādīti 2. tabulā.

Variācijas rs2200733 T alēle statistiski ticami ir biežāk sastopama ĀF gadījuma, nevis kontroles grupā (sk. 2. tab.). Analizējot polimorfisma rs2200733 iedzimšanas tipus, tika atklāts, ka TT un CT ir riska genotipi un alēle T iedzimst pēc autosomāli dominanta modeļa (OR = 2,01; 95 % TI 1,1–3,5; $p = 0,015$).

1. tabula. Pētāmo grupu raksturojošie lielumi
Characteristics of study group

Rādītāji	Kopā	Sievietes	Vīrieši	p vērtība
Pacienti, n (%)	55	20 (36,4)	35 (63,3)	–
Vidējais vecums, gadi ± SD	61,2 ± 10,4	67,4 ± 7,8	57,6 ± 10	< 0,001
Idiopātiska ātriju fibrilācija, n	8	2	6	0,696
Anamnēzes ilgums, mēneši ± SD	36,7 ± 92,3	50,8 ± 148,5	28,9 ± 35,2	0,557
Ķermeņa masas indekss, kg/m^2 ± SD	31,1 ± 5,6	31,5 ± 5,4	31,0 ± 5,7	0,751
Pozitīva ģimenes anamnēze, n	13	6	7	0,506
Sinusa ritma atjaunošana ar EKV anamnēzē, n	21	6	15	0,345

SD – standartdeviācija, EKV – elektriskā kardioversija.

2. tabula. rs2200733, rs1805127 un rs1892593 alēļu un genotipu biežums pētāmajā un kontroles grupā
Allele and genotype frequencies for rs2200733, rs1805127 and rs1892593 in the study and control groups

Polimorfisms	Alēles un genotipi	Pētāmā grupa (n = 55)	Kontroles grupa (n = 503*)	p vērtība	OR	95 % TI
rs2200733	C	0,755	0,845	0,015	1,78	(1,1–2,8)
	T**	0,245	0,155			
	CC	0,563	0,722	–	–	–
	CT	0,382	0,247	–	–	–
	TT	0,055	0,032	–	–	–
rs1805127	G	0,750	0,624	0,010	1,81	(1,1–2,8)
	A**	0,250	0,376			
	GG	0,564	0,382	–	–	–
	AG	0,345	0,485	–	–	–
	AA	0,073	0,133	–	–	–
rs1892593	G	0,718	0,683	0,449	1,18	(0,8–1,8)
	A**	0,282	0,371			
	GG	0,509	0,511	–	–	–
	AG	0,418	0,362	–	–	–
	AA	0,073	0,127	–	–	–

OR (*odds ratio*) – izredžu attiecība, 95 % TI – 95 % ticamības intervāls (*95 % confidence interval*).
* Dati iegūti no 1000 genomu projekta (*Auton et al.*, 2015).
** Minorā alēle.

Varianta rs1805127 G alēle ir riska alēle, un tā ir statistiski ticami biežāk sastopama ĀF gadījumu grupā. Riska genotips GG ir saistīts ar ĀF attīstības risku un iedzimst pēc recesīva modeļa (OR = 2,18; 95 % CI 1,2–3,8; p = 0,006). Variācija rs1892593 nav saistīta ar ĀF attīstības risku nevienā no iedzimšanas modeļiem (p > 0,05). Riska haplotipus nebija iespējams noteikt, jo dati par haplotipu biežumu kontroles grupā nav pieejami.

Salīdzinot vidējo ĀF sākšanās vecumu, tika atklāta statistiski ticama saistība ar gēna *PITX2* variācijas rs2200733 dažādiem genotipiem (CC, CT un TT genotipiem atbilstoši 59,7 ± 11,8 gadi *vs.* 58,4 ± 12,0 gadi *vs.* 44,3 ± 1,5 gadi; p = 0,038). Analizējot šī varianta T alēli recesīvajā pārmantošanas modelī, statistiski ticama saistība ar aritmijas sākšanās vecumu saglabājas – pacientiem ar TT genotipu ĀF attīstās jaunākā vecumā (44,3 ± 1,5 gadi pacientiem ar TT genotipu *vs.* 59,2 ± 11,8 pacientiem ar CC un CT genotipiem; p = 0,016). Šī saistība saglabājas statistiski ticama, arī veicot korekciju uz potenciāliem

jaucējfaktoriem – arteriālo hipertensiju un metabolo sindromu, p = 0,047. Analizējot variācijas rs1892593 un rs1805127 *KCNE1* gēnā un vidējo ĀF sākšanās vecumu, nevienā no pārmantošanas modeļiem statistiski ticama asociācija netika konstatēta.

Salīdzinot IĀF pacientus ar pārējiem pacientiem, statistiski ticama saistība netika atrasta, p > 0,05. Tāpat arī, analizējot B-tipa nātrijurētiskā peptīda (BNP) līmeni asins serumā un kreisā priekškambara tilpuma indeksa *LAVI* (angļu val. *left atrial volume index*) asociāciju ar ģenētisko variāciju genotipiem, statistiski ticama saistība netika atrasta (p > 0,05).

Sinusa ritma atjaunošana ar elektrisko kardioversiju (EKV) tika veikta 52 (94,5 %) pacientiem. EKV atcelšanas iemesli: spontāna sinusa ritma atjaunošanās stacionārā (viens pacients), trombotisko masu vizualizācija priekšambaros transezofageālajā ehokardiogrammā (viens pacients), nestabils *INR* (angļu val. *International Normalized Ratio*) līmenis (viens pacients). Visiem pacientiem pēc EKV tika atjaunots sinusa ritms ar stabilu hemodinamiku. Vidējais EKV mēģinājumu skaits – 1,7. Vidējais EKV stiprums, kas bija nepieciešams sinusa ritma atjaunošanai – 207,2 ± 50,4 J. EKV mēģinājumu skaits, kā arī stiprums, kas bija nepieciešams sekmīgai sinusa ritma atjaunošanai, neatšķīrās starp dažādiem rs2200733, rs1892593 un rs1805127 variāciju genotipiem, kā arī tie nebija saistīti ar EKV mēģinājumu skaitu un stiprumu arī pēc korekcijas ar pacientu ķermeņa masas indeksu (p > 0,05).

Diskusija

Ātriju fibrilācijas attīstībai predisponē vairāki riska faktori, kas ir saistīti ar pacienta pamatsaslimšanu un vispārējo fizisko stāvokli. Plaši genomu asociāciju pētījumi atklāja vairākus riska gēnus, kas apstiprina, ka ātriju fibrilācijai ir ģenētiska predispozīcija. Šo atklāto gēnu produkti ir nātrija un kālija jonu kanālu veidojošie proteīni, kā arī proteīni, kuriem ir nozīme kardioģenēzē (*Ellinor et al.*, 2012).

Viena no nozīmīgākajām asociācijām ar ĀF ir pierādīta ģenētiskajām variācijām, kuras lokalizējas blakus *PITX2* gēnam (angļu val. *paired-like homeodomain transcription factor-2*; *Ellinor et al.*, 2012). *PITX2* gēns kodē transkripcijas faktoru, kas piedalās sirds attīstības regulācijā embrioģenēzē. Pateicoties mainīgai *PITX2* gēna ekspresijai embrioģenēzes laikā, ir nodrošināta pareiza sirds kreisās-labās puses organizācija. Gēns galvenokārt tiek ekspresēts kreisajā priekškambarī, kā arī blakus pulmonālo vēnu un augšējas dobās vēnas ieplūšanas vietām sirdī. Šīs sirds morfoloģiskās daļas ir ektopiskas elektriskas aktivitātes avots, kas var izraisīt ĀF paroksismus (*Haissaguerre et al.*, 1998; *Lin et al.*, 2003). *PITX2* gēna ekspresija turpinās kreisajā priekškambarī arī postnatāli, un ir pierādīts, ka traucējumi postnatālajā ekspresijā pie normālas embrioģenēzes paaugstina ĀF attīstības risku. Eksperimentālajā modelī pelēm inaktivēja tikai postnatālu *PITX2* gēna ekpresiju, kas rezultējās ar pārmaiņām sirds vadīšanas sistēmā, kas predisponē ātriju fibrilācijai (*Tao*, 2014). Tas būtu skaidrojams ar to, ka *PITX2* gēns regulē citus transkripcijas faktorus, koneksīnu un jonu kanālu kodējošo gēnu (t. sk. *KCNQ1*, *KCNN3* un *KCNE1*) ekspresiju, kas savukārt postnatāli veido molekulāru aritmogēno substrātu (*Franco* et al., 2011; *Zhou, Gong, and Kaminski*, 2012).

Plašos genoma asociāciju pētījumos identificētā ģenētiskā variācija rs2200733 atrodas *PITX2* enhansera rajonā, tādējādi ietekmējot *PITX2* ekspresiju šūnās. *Martin* ar kolēģiem atklāja, ka rs2200733 polimorfisma T alēle saistīta ar divas reizes paaugstinātu *PITX2* RNS ekspresiju cilvēka ātrija audos, kas tika iegūti no pacientiem sirds operāciju laikā (*Martin et al.*, 2015). Turklāt *Chinchilla* un kolēģu pētījumā atklāja, ka *PITX2* gēna ekspresijas līmenis ātrija audos pacientiem ar ĀF ir zemāks nekā pacientiem bez tās (*Chinchilla et al.*, 2011). Tādējādi līdz šim iegūtie eksperimentālie dati liecina, ka gan paaugstināta, gan samazināta *PITX2* gēna ekspresija ātrija audos var būt saistīta ar ĀF attīstību. Kaut gan joprojām nav skaidrs, kā tieši identificētās ģenētiskās variācijas ietekmē ĀF attīstības risku, tomēr šobrīd šo saistību skaidro pēc šāda modeļa: ģenētiskās variācijas *PITX2* gēna enhansera rajonā ietekmē tā ekspresiju, kas savukārt ietekmē jonu kanālu kodējošo gēnu ekspresiju, kas izraisa izmaiņas kardiomiocītu membrānu potenciālā un novēlotu depolarizāciju, tādā veidā predisponējot fibrilācijas attīstībai (*Li*, 2016).

Pētījumā mēs analizējām *PITX2* polimorfisma rs2200733 saistību ar ĀF attīstības risku un tā ietekmi uz klīnisko gaitu. Nesenā metaanalīzē, salīdzinot 10 546 ĀF pacientus un 72 789 veselus indivīdus, tika secināts, ka riska alēle T statistiski ticami biežāk ir sastopama ĀF gadījumu grupā un ir saistīta ar augstāku ĀF attīstības risku (*Mohanty et al.*, 2013). Šie rezultāti tika apstiprināti arī mūsu veiktajā pētījumā.

Olesen ar kolēģiem atklāja rs2200733 asociāciju ar agrīnu idiopātiskas ĀF sākšanās vecumu (*Olesen, et al.*, 2012). Savukārt divos citos pētījumos šāda saistība netika konstatēta (*Goodloe, Herron, and Olson*, 2011; *Henningsen et al.*, 2011). Mūsu pētījumā ir pierādīta rs2200733 ģenētiskās variācijas TT genotipa saistība ar agrīnāku ĀF sākšanos, bet tas netika pierādīts, ja pacienti tika sadalīti divās grupās: idiopātiskās un neidiopātiskās ĀF pacienti. Šī atrade liecina, ka rs2200733 variācija varētu ietekmēt abu minēto ĀF formu attīstību.

Mints ar kolēģiem, pārbaudot asociāciju starp *PITX2* gēna variācijām un kreisā priekškambara lielumu, konstatēja, ka rs10033464, bet ne rs2200733 asociējas ar lielāku kreisā priekškambara tilpumu (*Mints et al.*, 2015). Šajā pētījumā kreisā priekškambara lielumu noteica, izmantojot datortomogrāfijas vai magnētiskās rezonanses angiogrāfijas metodi. Mūsu pētījumā tika analizēta ehokardiogrāfijā noteikto kreisā priekškambara tilpuma indeksa saistība ar rs2200733 genotipiem, taču statistiski ticama asociācija netika atrasta. Jāatzīmē, ka šis rādītājs bija noteikts tikai 27 (49 %) pacientiem un ir nepieciešama lielāka pacientu grupa, lai analizētu hipotētisko asociāciju.

Ātriju fibrilozes etiopatoģenēzē ir loma kālija kanāliem (*Iwasaki et al.*, 2011). Kālija kanāliem kardiomiocītos ir divas funkcijas – membrānas miera potenciāla uzturēšana un repolarizācijas procesa nodrošināšana, un abu šo procesu nepareiza norise var provocēt ĀF attīstību (*Iwasaki et al.*, 2011). Viens no svarīgākajiem jonu kanāliem kardiomiocītu repolarizācijas procesā ir I_k (angļu val. *delayed potassium current*). Cilvēkam šo jonu kanālu veido divas subvienības – ātrā (I_{kr}) un lēnā (I_{ks}), kas savā starpā atšķiras pēc kinētiskām īpašībām. Gēns *KCNE1* kodē proteīnu MinK (angļu val. *minimal potassium channel subunit*) (*Jost et al.*, 2007). MinK kopā ar *KCNQ1* gēna produktu KvLQT1 veido funkcionējušus I_{ks} (*Sanguinetti, et al.*, 1996). I_{ks} kanāls nodrošina ne tikai kālija jonu transportu repolarizācijas fāzē, bet arī regulē šīs fāzes ilgumu, neļaujot tai pagarināties. I_{ks} loma aritmiju patoģenēzē ir divējāda – pagarinoties repolarizācijai, attīstās garā *QT* intervāla sindroms, savukārt, palielinoties kālija jonu plūsmai caur kanālu un attiecīgi saīsinoties repolarizācijai, ĀF rs1805127 variācija izraisa proteīna N-terminālā gala aminoskābju nomaiņu – serīns nomainās uz glicīnu (*Lundby, Tseng, and Schmitt*, 2010). N-terminālais gals piedalās I_{ks} proteīna membrānu kustību regulācijā. Līdz ar to rs1805127 ietekmē I_{ks} kompleksa blīvumu uz šūnu virsmas un attiecīgi arī aktivitāti (*Girmatsion et al.*, 2011). Variācijas rs1892593 ietekme uz I_{ks} funkcijām nav zināma. Pētījumā tika analizēti divi *KCNE1* gēna polimorfismi – rs1805127 un rs1892593. Darba gaitā tika atklāts, ka rs1805127 polimorfisms asociējas ar augstāku ĀF risku. Desmit pētījumu metaanalīzē, kas ietvēra 2099 ĀF pacientus un 2252 kontroles gadījumus, šī asociācija uzrādīja statistisku ticamību (*Liang et al.*, 2013). Savukārt mūsu pētījumā netika apstiprināta rs1892593 polimorfisma saistība ar AF risku, kas tika apstiprināts arī citā pētījumā (*Yao et al.*, 2012).

Salīdzinot rs1805127 un rs1892593 variāciju genotipu biežumu idiopātiskās ātriju fibrilācijas (IĀF) un ĀF grupās, tika novērota statistiski ticama asociācija starp rs1892593 polimorfismu un IĀF. Taču, ņemot vērā to, ka netika pierādīta šī polimorfisma saistība ar augstāku ĀF risku, kā arī to, ka IĀF grupā ir tikai astoņi pacienti, visdrīzāk, statistiski ticams rezultāts ir iegūts multiplas testēšanas rezultātā.

Yao un kolēģi novēroja saistību starp rs1805127 un palielinātu kreisā priekškambara diametru (angļu val. *left auricle diametre*, *LAD*), ko noteica ehokardiogrāfiski (*Yao et al.*, 2012). Mēs salīdzinājām kreisā priekškambara tilpumindeksu (*LAVI*) ar riska alēļu biežumu, bet statistiski ticami rezultāti iegūti netika.

Mūsu pētījumam ir vairāki ierobežojumi. Pirmkārt, būtu nepieciešams salīdzināt ĀF pacientu grupu ar kontroles grupu no Latvijas iedzīvotāju populācijas, jo, iespējams, polimorfismu biežums var atšķirties starp Latvijas un Eiropas iedzīvotāju populācijām. Otrkārt, analizējamā ĀF grupa nav pietiekoši liela, lai varētu spriest par iespējamo asociāciju starp ģenētiskām variācijām un dažādiem rādītājiem. Treškārt, būtu nepieciešams pacientus novērot ilgākā laikposmā, lai izvērtētu, kā dažādas ģenētiskās variācijas ietekmē ĀF klīnisko gaitu.

Secinājumi

1. *PITX2* gēna rs2200733 variācijas T alēle pēc dominantā iedzimšanas tipa ir saistīta ar ātriju fibrilācijas attīstības risku, un TT genotips ir saistīts ar agrīnāku ātriju fibrilācijas sākšanās vecumu.
2. *KCNE1* gēna rs1805127 variācijas G alēle pēc recesīvā iedzimšanas tipa ir saistīta ar ātriju fibrilācijas attīstības risku.
3. *KCNE1* gēna variācijai rs1892593 asociācija ar ātriju fibrilācijas risku netika novērota.

Pateicība

Pateicamies Rīgas Stradiņa universitātei par pētījuma finansiālo atbalstu, Paula Stradiņa Klīniskajai universitātes slimnīcai par sadarbību un pacientiem par piekrišanu piedalīties pētījumā.

Association of Genetic Variants rs1805127, rs1892593 and rs2200733 with Atrial Fibrillation

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. AF is characterised by uncoordinated atrial activation which results as impaired atrial mechanical functioning.Genome wide association studies have identified several AF candidate genes and risk variations. Identified genes plays an important role in a heart development or encode ion channels (potassium and sodium).

The aim of this study was to investigate association between rs2200733, rs1892593 and rs1805127 variations and the risk of developing AF and variations influencing AF clinical course.

Patients with non-valvular persistent and long-standing persistent AF who were admitted for sinus rhythm restoration with direct-current cardioversion from November 2015 to May 2016 were enrolled in the study. Data about control group was obtained from The 1000 Genome Project. Polymorphisms were genotyped by PCR-RFLP assay.

Performing statistical analysis we have found that rs2200733 variations T allele is a risk allele and is inherited in autosomal dominant pattern (OR = 2.01; 95 % CI 1.1–3.5; p = 0.015). Variations rs2200733 risk genotypes are CT and TT. Variation rs1805127 G allele is a risk allele and is inherited autosomal recessively (OR = 2.18; 95 % CI 1.2–3.8; p = 0.006). Genotype GG is associated with an increased risk of developing AF. Variation rs1892593 is not associated with atrial fibrillation risk in any model of inheritance ($p > 0.05$). Analysing AF clinical course it was found that SNP rs2200733 TT genotype was associated with an earlier onset of AF (44.3 ± 1.5 *vs*. 59.2 ± 11.8; p = 0.016). In an adjusted model for arterial hypertension and metabolic syndrome TT genotype association with an earlier onset of AF was sustained (p = 0.047).

Conclusions.

1. Variant rs2200733 T allele in *PITX2* gene in dominant model of inheritance is associated with increased risk to develop atrial fibrillation, and T allele in homozygous state is associated with the onset of atrial fibrillation at a younger age.
2. Variant 1805127 G allele in *KCNE1* gene in a recessive model of inheritance is associated with an increased risk to develop atrial fibrillation.
3. *KCNE1* gene variant rs1892593 was not associated with the risk to develop atrial fibrillation in our study.

Keywords: atrial fibrillation, *PITX2* gene, *KCNE1* gene, polymorphisms.

Literatūra

1. Abbott, G. W. KCNE1 and KCNE3: The yin and yang of voltage-gated K(+) channel regulation. *Gene*, 2016, 576(1 Pt 1), 1–13.
2. Auton, A., Brooks, L. D., Durbin, R. M., et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015, 526(7571), 68–74.
3. Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., 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). *Eur Heart J*. 2010, 31(19), 2369–2429.
4. Camm, A. J., Lip, G. Y., 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. *Eur Heart J*. 2012, 33(21), 2719–2747.
5. Chinchilla, A., Daimi, H., Lozano-Velasco, E., et al. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011, 4(3), 269–279.
6. Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014, 129(8), 837–847.
7. Ellinor, P. T., Lunetta, K. L., Albert, C. M., et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012, 44(6), 670–675.
8. Franco, D., Chinchilla, A., Daimi, H., et al. Modulation of conductive elements by Pitx2 and their impact on atrial arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2011, 91(2), 223–231.
9. Freeman, J. V., Simon, D. N., Go, A. S., et al. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015, 8(4), 393–402.
10. Frost, L. Lone atrial fibrillation: good, bad or ugly? *Circulation.* 2007, 115(24), 3040–3041.
11. Girmatsion, Z., Biliczki, P., Takac, I., et al. N-terminal arginines modulate plasma-membrane localization of Kv7.1/KCNE1 channel complexes. *PLoS One*. 2011, 6(11), e26967.
12. Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001, 285(18), 2370–2375.
13. Goodloe, A. H., Herron, K. J., and Olson, T. M. Uncovering an intermediate phenotype associated with rs2200733 at 4q25 in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011, 107(12), 1802–1805.
14. Gudbjartsson, D. F., Arnar, D. O., Helgadottir, A., et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007, 448(7151), 353–357.
15. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary viens. *N Engl J Med*. 1998, 339(10), 659–666.
16. Henningsen, K. M., Olesen, M. S., Haunsoe, S., and Svendsen J. H. Association of rs2200733 at 4q25 with early onset of lone atrial fibrillation in young patients. *Scand Cardiovasc J*. 2011, 45(6), 324–326.
17. Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., and Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011, 124(20), 2264–2274.
18. Jalife, J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2014, 29(1), 20–27.
19. January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014, 130(23), 2071–2104.
20. Jost, N., Papp, J. G., and Varro, A. Slow delayed rectifier potassium current (IKs) and the repolarization reserve. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007, 12(1), 64–78.
21. Kalinderi, K., Fragakis, N., Koskinas, K. C., et al. Association between rs2200733 polymorphism on chromosome 4q25 and atrial fibrillation in a Greek population. *Hellenic J Cardiol*. 2015, 56(3), 224–229.
22. Lau, D. H., Schotten, U., Mahajan, R., et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J*. 2016, 37(20), 1573–1581.
23. Li, N., Dobrev, D., and Wehrens X. H. PITX2: a master regulator of cardiac channelopathy in atrial fibrillation? *Cardiovasc Res*. 2016, 109(3), 345–347.
24. Liang, C., Li, X., Xu, Y., et al. KCNE1 rs1805127 polymorphism increases the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of 10 studies. *PLoS One*. 2013, 8(7), e68690.
25. Lin, W. S., Tai, C. T., Hsieh, M. H., et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003, 107(25), 3176–3183.

26. Lubitz, S. A., Sinner, M. F., Lunetta, K. L., et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation*. 2010, 122(10), 976–984.
27. Lundby, A., Tseng, G. N., and Schmitt N. Structural basis for K(V)7.1-KCNE(x) interactions in the I(Ks) channel complex. *Heart Rhythm*. 2010, 7(5), 708–713.
28. Magnani, J. W., Rienstra, M., Lin, H., et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation*. 2011, 124(18), 1982–1993.
29. Martin, R. I., Babaei, M. S., Choy, M. K., et al. Genetic variants associated with risk of atrial fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC. *J Mol Cell Cardiol*. 2015, 85, 207–214.
30. Mints, Y., Yarmohammadi, H., Khurram, I. M., et al. Association of common variations on chromosome 4q25 and left atrial volume in patients with atrial fibrillation. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015, 9, 39–45.
31. Mohanty, S., Santangeli, P., Bai, R., et al. Variant rs2200733 on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013, 24(2), 155–161.
32. Olesen, M. S., Holst, A. G., Jabbari, J., et al. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Can J Cardiol*. 2012, 28(2), 191–195.
33. Pison, L., Hocini, M., Potpara, T. S., et al. Work-up and management of lone atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2014, 16(10), 1521–1523.
34. Rienstra, M., McManus, D. D., and Benjamin, E. J. Novel risk factors for atrial fibrillation: useful for risk prediction and clinical decision making? *Circulation*. 2012, 125(20), e941–946.
35. Sambrook, J. and Russell, D. W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol: chloroform. *CSH Protoc*. 2006, 2006 (1).
36. Sanguinetti, M. C., Curran, M. E., Zou, A., et al. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature*. 1996, 384(6604), 80–83.
37. Tao, Y., Zhang, M., Li, L., et al. Pitx2, an atrial fibrillation predisposition gene, directly regulates ion transport and intercalated disc genes. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014, 7(1), 23–32.
38. Weijs, B., de Vos, C. B., Tieleman, R. G., et al. The occurrence of cardiovascular disease during 5-year follow-up in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Europace*. 2013, 15(1), 18–23.
39. Yao, J., Ma, Y. T., Xie, X., et al. Association of KCNE1 genetic polymorphisms with atrial fibrillation in a Chinese Han population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012, 16(11), 1343–1346.
40. Zhou, M., Liao, Y., and Tu, X. The role of transcription factors in atrial fibrillation. *J Thorac Dis*. 2015, 7(2), 152–158.
41. Zhou, Y., Gong, B., and Kaminski, H. J. Genomic profiling reveals Pitx2 controls expression of mature extraocular muscle contraction-related genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012, 53(4), 1821–1829.

Zobu mākslīgo apvalka kroņu kvalitātes ietekme uz periodonta audu veselību

Elīna Blūma [1], ***Aldis Vidžis*** [2],
Imants Kalniņš [3], ***Viktorija Artjomenko*** [1]

Elina.Bluma@rsu.lv
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, studiju programma "Medicīna", Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Lai nodrošinātu fiksēto zobu protēžu maksimālās estētiskās prasības, jāievēro zoba slīpēšanas un mākslīgā apvalka kroņa izgatavošanas noteikumi. Nekvalitatīvi izgatavota protēze veicina bakteriālā aplikuma uzkrāšanos, apgrūtina mutes dobuma higiēnu un rada periodonta audu iekaisumu.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Lai noteitu mākslīgā kroņa kvalitātes saistību ar periodonta audu veselību, pētījumā tika iekļauti 50 pacienti. Katram tika veikts šāds apsekojums: zobs ar mākslīgo apvalka kroni un kontrolei – attiecīgais pretējās zobu rindas zobs. Tika atzīmētas tehniskās komplikācijas pēc modificētajiem USPHS (*United States Public Health Service*) kritērijiem (1980) un smaganu iekaisuma rādītāji: smaganu asiņošanas, aplikuma indeksi un smaganu kabatu dziļums. Pētījuma un kontroles mērījumu salīdzināšanai tika lietoti neparametriskās statistikas testi, datu apstrādei – *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programma.

Rezultāti. Izvērtējot tehniskās komplikācijas pēc zobu protezēšanas, tika novērota mākslīgā apvalka kroņa malas precizitāte (42 %), toņa, krāsas, caurspīdīguma (22 %) un proksimālo kontaktu (36 %) neatbilstība, kura tika atzīta kā klīniski pieņemama, bet ar nelieliem defektiem. Smaganu iekaisuma rādītāji neliecināja par statistiski nozīmīgu saistību starp pētījuma un kontroles mērījumiem ($p > 0,05$). Netika novērota statistiski ticama atšķirība starp iekaisuma rādītājiem un mākslīgā apvalka kroņa malas adaptāciju un krāsu toni ($p > 0,05$). Jāatzīmē arī proksimālo kontaktpunktu atjaunošanas problēmas ($p < 0,001$), kas norāda uz periodonta audu iekaisuma rādītāju palielināšanos.

Secinājumi. Lai uzlabotu mākslīgo apvalka kroņu kvalitāti, jāpievērš uzmanība kroņa tehniskajam izpildījumam (malas precizitātei, krāsu atbilstībai un proksimālo kontaktu ciešumam). Klīniski pieņemami ir nelieli mākslīgo apvalka kroņu defekti, kas būtiski neietekmē smaganu iekaisuma rādītājus. Proksimālo kontaktpunktu nepilnīga restaurācija palielina periodonta iekaisuma rādītājus ($p < 0,001$).

Atslēgvārdi: metālkeramikas kronis, periodonta audi, mākslīgo kroņu kvalitāte.

Ievads

Izgatavojot mākslīgos apvalka kroņus, jāņem vērā gan augstās estētiskās prasības, gan vēlme nodrošināt funkcijas (košļāšanu, fonētiku). Lai protēze kalpotu ilgi, svarīga ir apkārt esošo periodonta audu veselības uzturēšana (*Donovan*, 2001). Mākslīgo apvalka kroņu kvalitātes ietekme Latvijā nav pētīta kopš 2005. gada (*Plotniece-Baranovska*, 2006). Mūsdienās, kad pacienti vēlas, lai tiktu radītas estētiskas (dabīgus zobus un mīkstos audus imitējošas) protēzes konstrukcijas, svarīgi ir pārbaudīt, kā vienlaikus tiek nodrošināta zobu balstītas protēzes kvalitāte un apkārtējo audu veselība. Zobu protezēšanas praksē liela uzmanība tiek pievērsta estētiskajiem rādītājiem, nereti pārkāpjot periodonta audu saudzēšanas principus un samazinot protezējamā lauka higiēniskās iespējas, tādēļ veidojas nepieciešamība aktualizēt jautājumu par zobu balstītu kroņu kvalitātes nepilnībām; tās novēršot, iespējams iegūt ilglaicīgu (estētisku un funkcionālu) risinājumu zoba audu zuduma gadījumā. Primāri ir jāsaglabā esošais zobs kā balsts, neizvirzot zobu balstītas konstrukcijas kā alternatīvu implantācijai.

Kopš pagājušā gadsimta 60. gadiem kā "zelta standartu" zoba kroņa atjaunošanā ar akceptējamu kvalitāti izmanto metālkeramikas kroņus (*Kerschabaum*, 1979). Tie ir piedzīvojuši konstrukcijas izmaiņas – vestibulāri novietotu keramikas pakāpi, lai slēptu pelēko malu (*Prince*, 1983); mēģinājumus dažādot karkasa materiālu, piemēram, lietojot metālu sakausējumus – niķeli un hromu, hromu un kobaltu, titānu, zeltu (*Roberts*, 2009); izgatavošanas tehnoloģiju paplašināšanu, piemēram, ieviešot lietus un frēzētus kroņus (*Quante*, 2008); cementēšanai izmantojamo materiālu klāsta papildināšanu ar cinka fosfātu, stikla jonomēru, rezīnu jeb sveķu cementu (*Piwowarczyk*, 2012). Metālkeramikas kronis savu aktualitāti joprojām nav zaudējis. Bioloģiskās un mehāniskās prasības zoba slīpēšanā un izgatavošanā ir jāievēro, lai netraumētu apkārt esošos audus, neradītu aplikuma aizturi, kas veicina iekaisumu (*Kosyfaki*, 2010). Plānojot kroņa lietošanu, jāparedz mutes dobuma higiēnas iespējas un pacienta spēja protēzi notīrīt. Mākslīgā kroņa nišas un nelīdzenā virsma veicina aplikuma veidošanos, baktēriju adhēziju. Kroņa kvalitātes kritērijus un iekaisuma rādītājus var novērtēt, salīdzinot, kā mākslīgā apvalka kroņa izgatavošanā radušās izmaiņas tehniskajos parametros ietekmē smaganu audu reakciju.

Mākslīgā kroņa kvalitātes noteikšanai tiek izmantoti modificētie USPHS (*United States Public Health Service*) kritēriji (*Bayne*, 2005), pievēršot uzmanību šādiem parametriem:

- malas precizitāte;
- kroņa stāvoklis;
- anatomiskā forma;
- sekundārs kariess gar kroņa malu;
- virsmas struktūra;
- tonis, krāsa un caurspīdīgums;
- proksimālie kontakti;
- okluzālie kontakti un centrālās attiecības;
- protrūzijas un laterotrūzijas kontakti.

Bakteriālais aplikums periodonta audos rada iekaisumu, un viena no tā pazīmēm ir asiņošana. Iekaisumam palielinoties, tiek novērots palielināts smaganu kabatu dziļums. Aplikuma indeksu, asiņošanas indeksu un smaganu kabatu dziļumu izmanto kā periodonta audu iekaisuma rādītājus, novērtējot vidi apkārt dabiskajam zobam un mākslīgajam kronim (*Boecker*, 2009).

Darba mērķis

Darba mērķis bija noteikt mākslīgā apvalka kroņa kvalitāti un tās saistību ar periodonta audu veselību.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti 50 pacienti (kopumā tika veikti 100 mērījumi vīriešiem un sievietēm vecumā no 25 līdz 55 gadiem), kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem un kuru vispārējā veselība (neslimo ar hroniskām vispārējām saslimšanām, cukura diabētu, sirds un asinsvadu un onkoloģiskām saslimšanām) vai organisma stāvoklis neietekmēja periodonta audus. Katram dalībniekam tika apsekots zobs ar mākslīgo apvalka kroni un kontrolei – intakts attiecīgais pretējās zobu rindas zobs. Pētāmajam zobam (ar mākslīgo kroni) tika atzīmētas tehniskās komplikācijas pēc modificētajiem USPHS kritērijiem (1980) četrās kategorijās (A – klīniski pieņemams, B – klīniski pieņemams ar nelieliem defektiem vai krāsas izmaiņām, C – protēzei labojams defekts, D – protēze jāmaina) un šādi smaganu iekaisuma rādītāji: smaganu asiņošanas, aplikuma indeksi un smaganu kabatu dziļums. Kontroles zobam tika novēroti tikai smaganu iekaisuma rādītāji.

Pētījuma un kontroles mērījumu salīdzināšanai tika lietoti neparametriskās statistikas testi, datu apstrādei – *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programma.

Rezultāti

Izvērtējot tehniskās komplikācijas (atbilstīgi USPHS kritērijiem) mākslīgajiem apvalka kroņiem, kuri izgatavoti, vadoties pēc zobu protezēšanas protokola, jāatzīmē mākslīgā apvalka kroņa malas precizitāte (42 %), toņa, krāsas, caurspīdīguma (22 %) un proksimālo kontaktu (36 %) neatbilstība, kura tika atzīta kā klīniski pieņemama, bet ar nelieliem defektiem (B kategorija), sk. 1. tab.

Salīdzinot iekaisuma rādītājus (aplikuma indeksu, asiņošanas indeksu, smaganu kabatu dziļumu) pētījuma un kontroles grupai (izmantots Manna-Vitnija tests), statistiski ticamu atšķirību nebija ($p > 0,05$). Smaganu kabatu dziļumam izkliede (to raksturo standarta novirze) bija normāla un atšķirības bija tuvu statistiski ticamām ($p = 0,078$).

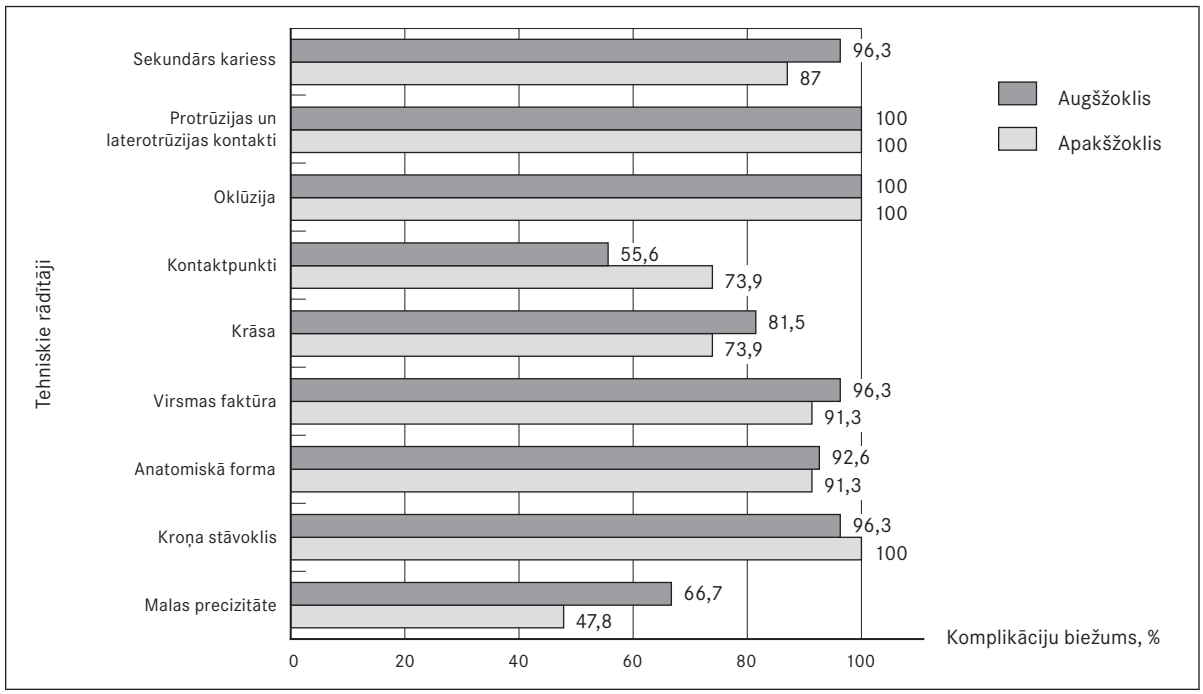
Nosakot atšķirības kroņu tehniskajā novērtējumā (pēc USPHS kritērijiem), šķirojot kroņus pēc žokļa, kurā tie atrodas (apakšžoklī vai augšžoklī, sk. 1. att.), atbilstīgi dzimumam (sievietei vai vīrietim, sk. 2. att.), vecuma grupām (> 35, 36–40, 41–45, 46–50, < 50 gadi) un zobu grupām (incisīvi vai kanīni, premolāri, molāri), tika izmantots Fišera tests, un statistiski ticama atšķirība netika novērota ($p > 0,05$).

Iekaisuma rādītāji (veicot Manna-Vitnija testu) neatšķīrās starp dzimumiem un atkarībā no zobu lokalizācijas augšējā vai apakšējā žoklī ($p > 0,05$). Izmantojot Kruskala-Valisa (*Kruskal-Wallis*) neparametrisko testu, netika novērotas atšķirības iekaisuma parametru – aplikuma indeksa (sk. 3. att.), asiņošanas indeksa (sk. 4. att.) – intensitātē dažādām zobu un pētījumā iekļauto pacientu vecuma grupām ($p > 0,05$).

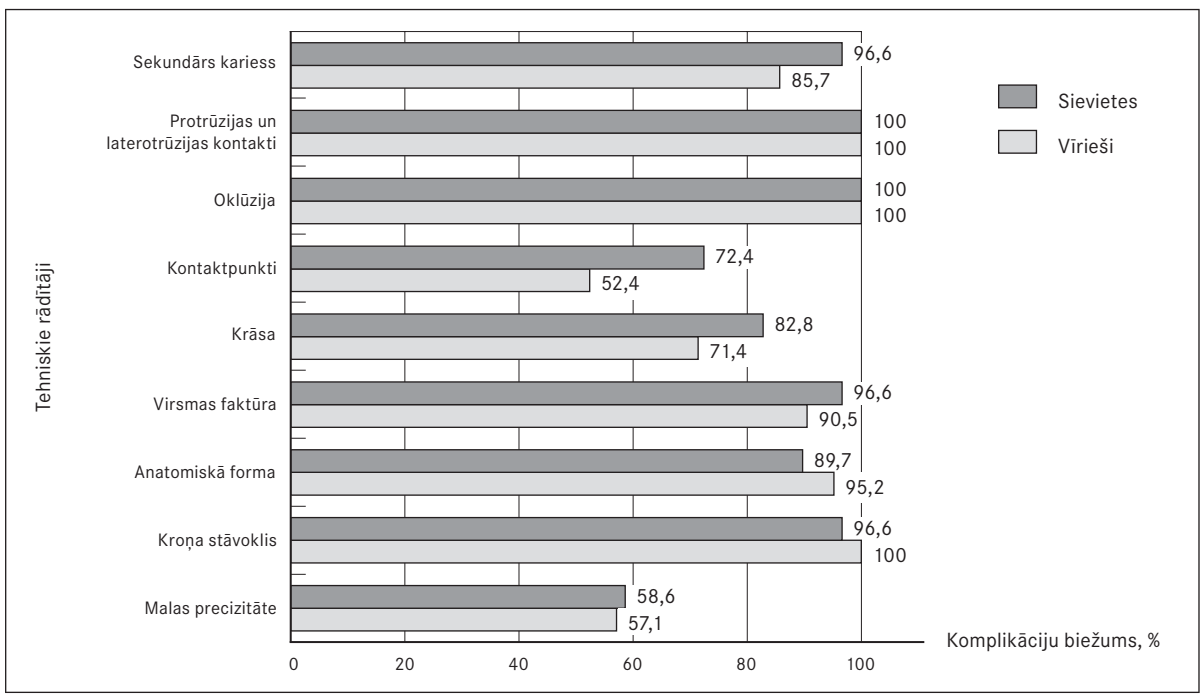
1. tabula. Mākslīgo apvalka kroņu tehnisko komplikāciju biežums, %
Frequency of technical complications of artificial crown, %

Kritēriji / kategorijas (A, B)	Malas precizitāte	Kroņa stāvoklis	Anatomiskā forma	Virsmas faktūra	Krāsa, tonis	Kontakt-punkti	Okluzālie kontakti	Latero-protruzīvie kontakti	Sekundārs kariess
Klīniski pieņemami (A)	58	98	92	94	78	64	100	100	92
Klīniski pieņemami ar nelieliem defektiem (B)	42	2	8	6	22	36	–	–	8

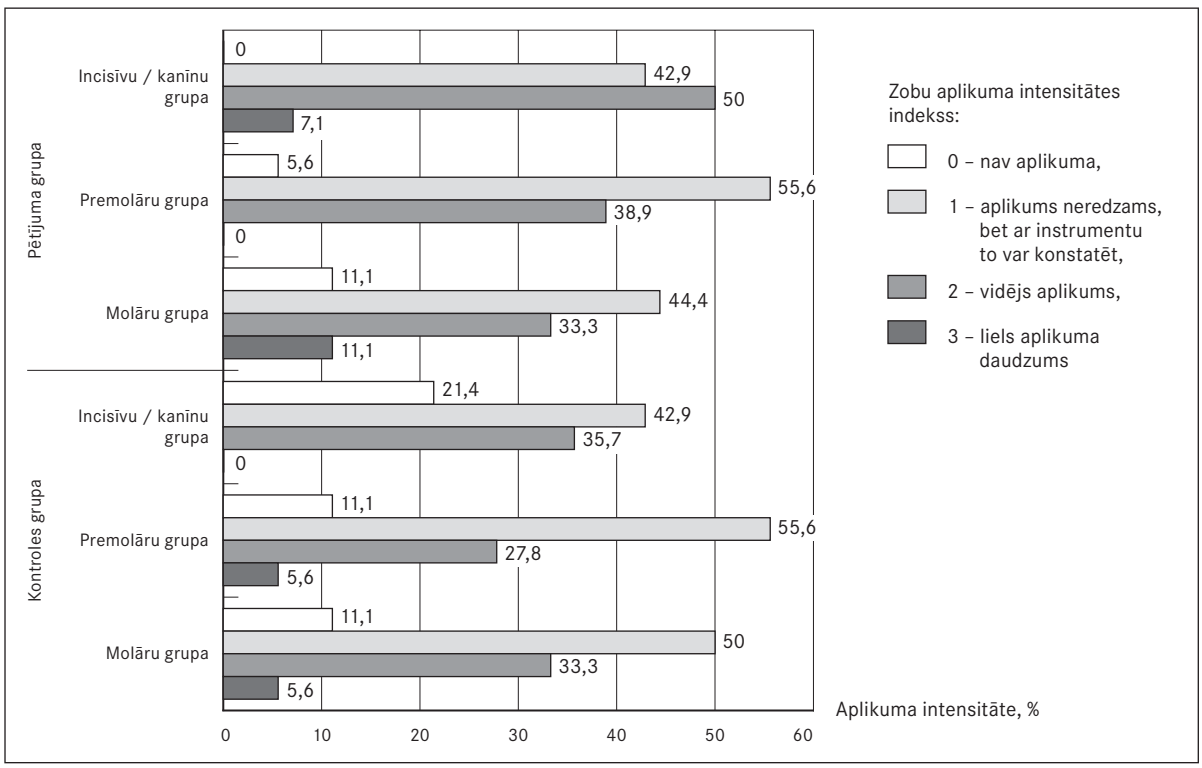
1. attēls. Mākslīgo apvalka kroņu tehnisko rādītāju izraisīto komplikāciju biežums augšžoklī un apakšžoklī
Frequency of technical complications of artificial crown in maxilla and mandible



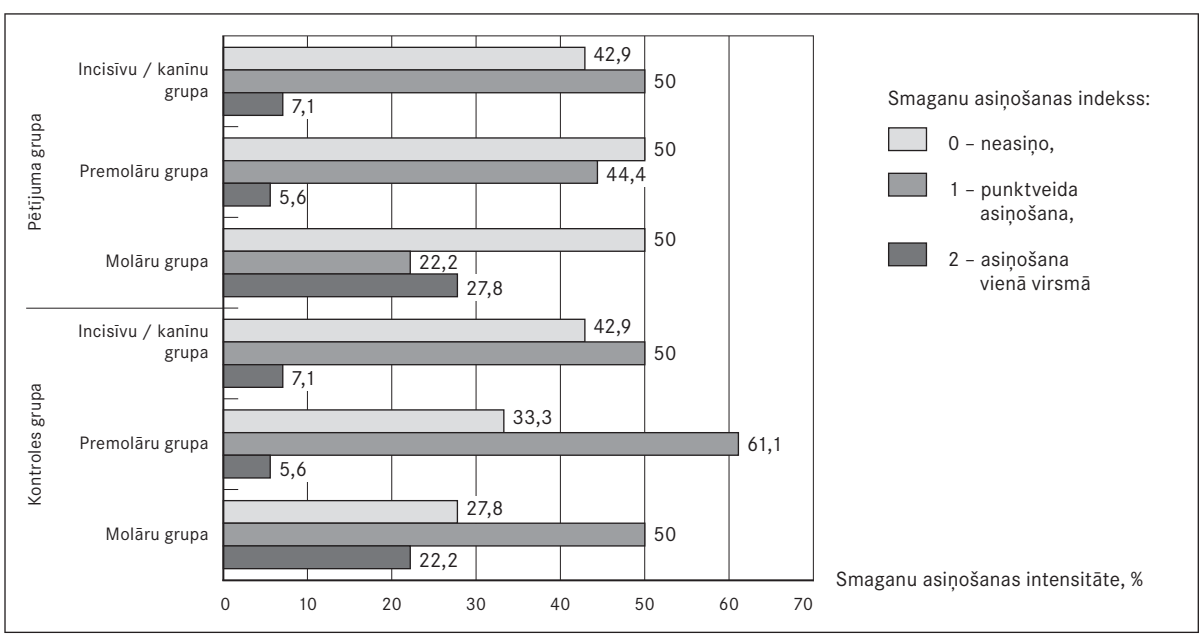
2. attēls. Mākslīgo apvalka kroņu tehnisko rādītāju izraisīto komplikāciju biežums sievietēm un vīriešiem
Frequency of technical complications of artificial crown in female and male



3. attēls. Aplikuma intensitāte zobu grupās pētījuma un kontroles grupas pacientiem
Frequency rating of gingival index in dentition groups



4. attēls. Smaganu asiņošanas intensitāte zobu grupās pētījuma un kontroles grupas pacientiem
Frequency rating of bleeding on probing in dentition and control groups



Diskusija

Kroņa kvalitātes nodrošināšanā svarīga ir detalizēta ārstēšanas plānošana, pareiza zoba sagatavošana un precīza darba izpilde. Pētnieciskajā literatūrā tiek uzsvērta arī sadarbība (rakstiska, sazvanoties, tiešā kontakta) starp ārstu un zobu tehniķi, pievēršot uzmanību informācijas nodošanai (precīzam nospiedumam, fotogrāfijai) (*Christensen*, 2009).

Jāņem vērā, ka funkciju, estētiku, apkārtējo audu veselību un konstrukcijas ilgizturību nodrošina parametru – modificēto *United States Public Health Service* kritēriju (*Bayne*, 2005) – kopums, kas rūpīgi jāizplāno un jāievēro (*Jenkins*, 2009). Malas precizitāti raksturo pieskaršanās ciešums, gluda pāreja no zoba uz mākslīgo kroni. Tā ir atkarīga no darba izpildes precizitātes, pakāpes veida un slīpēšanas dziļuma. Dažādu materiālu (keramikas, metāla) mākslīgā kroņa malas precizitāte var atšķirties (*Pimenta*, 2015). Atkarībā no tehnoloģijas, kādā kronis izgatavots (liets, CAD/CAM), malas precizitāte variē rekomendējamā platumā līdz 120 μm (*Nam*, 2015). Metālkeramikas kroņa mala var izmainīties karkasa apstrādes laikā un porcelāna adhēzijas procesā (*Felton*, 1991).

Modificētie USPHS kritēriji neraksturo pakāpes dziļumu smaganu kabatā, bet arī tas jāņem vērā. Ieteicams, lai pakāpes dziļums smaganu kabatā būtu 0,5 mm no smaganu malas vai 3 mm no alveolas kaula malas un netraumētu bioloģisko platumu, kā arī jāievēro nosacījums, ka, kroni uzliekot, smaganām jābūt veselām (*Padbury*, 2003).

Intakts kroņa stāvoklis ir klīniski pieņemams, bet neliels fasetes lūzums var izmainīt mākslīgā kroņa estētiku un radīt virsmas negludumus, kas piesaista bakteriālo aplikumu. Ja fasete lūst kroņa redzamajā daļā, estētikas funkcija netiek nodrošināta. Lūzuma iemesli var būt vairāki: nepilnības keramikas slāņa veidošanā, nepietiekami apslīpēts zobs un tādēļ paliek maz vietas keramikas slānim. Ja zoba audus nenoņem pietiekami, bet zobu tehniķis keramiku uzklāj slānī, kurš nodrošina dabiska izskata krāsu, var rasties kroņa pārkares pie zoba pakāpes, proti, veidojas aplikuma akumulācijas vieta (*Podhorsky*, 2015). Precīzi atjaunota kroņa anatomiskā forma neatšķiras no blakuszobiem un dabīgi iekļaujas mutes vidē. Ja mākslīgais kronis ir lielāks vai mazāks par dabiskā zoba izmēru, kaut estētiskā ziņā pacientam tas ir pieņemams, var rasties smaganu izmaiņas (trauma, aplikuma retences vietas un iekaisums).

Dabiskā kroņa forma ir veidota tā, lai pasargātu smaganu no pārtikas daļu radītās traumas košļājot (ekvators, okluzālā, inciziālā virsma), lai, izmantojot mēles, vaigu muskuļus, būtu iespējama pašattīrīšanās. Sekundārs kariess var būt malas precizitātes trūkuma un (vai) pārkares sekas (aplikuma akumulācijas, higiēnas grūtību dēļ). Tā iemesli var būt šādi: pakāpes veidošanā neizņemti bojātie zoba audi, dziļi zem smaganas malas novietota pakāpe – tur ir apgrūtināta precīza nospiedumu ņemšana un nav iespējams veikt ikdienas higiēnas procedūras. Izšķīstot cementam starp pakāpi un mākslīgo kroni, var rasties neiztīrāma niša (*Zoellner*, 2000).

Kroņa virsmas struktūra var būt gan spīdīga un gluda, gan raupja un nelīdzena. Metāls un keramika ir materiāli, kuri nodrošina gludu kroņa virsmu; to gadījumā ir maza iespēja veidoties bakteriālam aplikumam, tāpēc zobu tehniskajā laboratorijā precīzi jāizpilda kroņa izgatavošanas norādes (*Gonuldas*, 2014; *Coskun*, 2014).

Mākslīgā kroņa tonis, krāsa un caurspīdīgums ir veiksmīgi izveidots gadījumos, ja neatšķiras no blakus esošajiem dabiskajiem zobiem. Lai nodrošinātu estētisko efektu, jābūt noteikta biezuma keramikas slānim, kuru nodrošina pietiekama apjoma zoba slīpējums un precizitāte (nospiedums), kā arī kvalitatīvi paveikts darbs zobu tehniskajā laboratorijā. Informāciju par vēlamo mākslīgā kroņa krāsu palīdz nodot fotogrāfija kopā ar krāsu skalu un zobu rindas skenēšanas materiālu (*Stefan*, 2004).

Svarīgs ir proksimālo kontaktu ciešums, lai pasargātu interdentālo smaganu no traumas košļājot, ēdienam iesprūstot un uzkrājoties pēc ēšanas. Rūpējoties par bioloģiskā platuma ievērošanu, kad interproksimāli tiek izslīpēta kroņa pakāpe, pakāpes formai jāatbilst smaganas reljefam. Interdentāla telpa ir jāveido pietiekami augsta, lai būtu vieta smaganai bez kompresijas un piekļuve higiēnisko procedūru laikā neradītu traumas (*Padbury*, 2003). Priekšlaicīgi okluzālie kontakti rada periodonta traumu, bet periodontītu (iekaisumu) nerada. Ja traumai pievienojas periodonta patogēnā mikroflora, tā iekaisumu veicina vai paātrina. Protrūzijā (apakšžokļa kustībā uz priekšu) un laterālajās kustībās (apakšžokļa

kustībā uz sāniem – gan uz labo, gan uz kreiso pusi) starp augšžokļa un apakšžokļa zobiem ir jāpārbauda kontakti kroņa izgatavošanas procesā, laikošanā un nododot klientam. Traucējošie kontakti, kas var radīt traumu, ir jānovērš (*Weston*, 2008).

USPHS kritēriji sākotnēji tika izveidoti, lai novērtētu plombas, bet mūsdienās tos izmanto arī vairākos pētījumos, lai novērtētu mākslīgo apvalka kroņu kvalitāti (*Sailer*, 2009; *Etman*, 2010; *Zenthofer*, 2015). Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka pacientiem kroņi izgatavoti, ievērojot nekaitēšanas principus, pieļaujot vien nelielas izmaiņas krāsas un toņa (22 %), malas precizitātes un proksimālo kontaktu klīniskajā novērtējumā.

Pacienta dzimums, vecums, mākslīgā kroņa novietojums žoklī vai zobu rindā neliecina par šo rādītāju ietekmi uz kroņa tehnisko izpildījumu vai iekaisuma rādītājiem ($p > 0,05$) (*Al-Omiri*, 2012; *Wahaidi*, 2009; *Padilha*, 2007). Šāda sakarība varētu liecināt, ka pacienti regulāri veic ikdienas mutes higiēnas procedūras. Metālkeramikas kroņi parasti nemaina krāsu (*Pires Souza*, 2009), bet, nezinot sākuma situāciju, nevar apgalvot, ka notikušas krāsas izmaiņas kroņu lietošanas laikā. Iespējams, ka kroņa krāsa pacientu apmierina un izmaiņām viņš nav pievērsis sevišķu uzmanību. Zināms, ka pacienta un zobārsta apmierinātība ar krāsu var atšķirties (*Al-Wahadni*, 2002).

Nelielas malas precizitātes izmaiņas (B kategorija) tika novērotas 42 % gadījumu. Pakāpes pārejas nelīdzenuma iemesli var būt šādi: pārkare, cementa atliekas (rezīna cements), izskalots vai izšķīdis cements un sekundārs kariess. Ne visos gadījumos bija pieejams ieraksts pacienta kartītē, lai uzzinātu, cik ilgi kronis atrodas mutē un kāds cements ticis izmantots.

Vāji kontaktpunkti tika atzīmēti 36 % gadījumu. Novērotā saistība starp kontaktpunktu atjaunošanas problēmām un palielinātiem iekaisuma rādītājiem ($p > 0,001$) liecina, ka kontaktpunktu vājums vai neesamība ir iekaisumu veicinošs vai hronisku iekaisumu uzturošs faktors, kas izpaužas pārtikas, zobu diega radītas mehāniskas traumas un ēdiena atlieku uzkrāšanās dēļ. Kontaktpunkta izmaiņas ir iespējamas, ja pacientam veikta ortodontiska ārstēšana (zobu pārvietošana) pēc kroņa nodošanas vai bijušas ekstrakcijas un tām sekojoša zobu migrācija – galvenokārt sānu zobos (*Sarig*, 2013). Pētījuma rezultāti liecina, ka, ievērojot kroņa izgatavošanas kritērijus, var panākt klīniski labu rezultātu (A kategorija). Precizējot, analizējot detaļas (kroņa atrašanās ilgumu mutē, izmantoto cementu) un palielinot izmeklēto pacientu skaitu, iespējams iegūt vairāk ticamas un klīniski noderīgas informācijas.

Secinājumi

Ievērojot mākslīgo kroņu izgatavošanas klīnisko un laboratorisko protokolu un ikdienas mutes dobuma kopšanas rekomendācijas, tiek nodrošināta periodonta audu veselība ap intaktajiem un ar kroņiem atjaunotajiem zobiem. Lai uzlabotu mākslīgo apvalka kroņu kvalitāti, jāpievērš uzmanība kroņa tehniskajam izpildījumam (malas precizitātei, krāsu atbilstībai un proksimālo kontaktu ciešumam).

Nelieli mākslīgo apvalka kroņu defekti (atbilstīgi USPHS kritērijiem – B kategorijas) būtiski neietekmē smaganu iekaisuma rādītājus.

Proksimālo kontaktpunktu nepilnīga restaurācija palielina periodonta iekaisuma rādītājus ($p < 0,001$).

Salīdzinot iekaisuma rādītājus (aplikuma indeksu, asiņošanas indeksu, smaganu kabatu dziļumu) pētījuma un kontroles grupai, statistiski nozīmīga saistība netika novērota ($p > 0,05$).

Quality of Artificial Crown and Its Impact on Periodontal Health

Abstract

Providing maximum aesthetics with fixed dentures, requirements of the tooth preparation and artificial crown fabrication must be respected. Poorly constructed dental crown can contribute to plaque accumulation and interfered with oral hygiene, thus resulting in inflammation of periodontal tissues.

The aim of the study is to assess the quality of the artificial crown and its connection with the periodontal health.

The study included 50 patients. All of them underwent checking of the tooth crowned with metal ceramic crown and the intact tooth of the opposite side of the jaw for control. Following data were taken: quality assessment data (modified USPHS criteria, 1980) and indicators of gingival inflammation (gingival index, bleeding on probing and depth of gingival sulcus). The study group was compared to the control group using non-parametric statistical tests. Microsoft Excel and IBM SPSS Statistics computer programs were used for data processing.

Evaluating quality assessment data the following aspects were observed: the lack of marginal integrity (42 %), colour mismatch (22 %) and inadequacy of proximal contacts (36 %). Statistically significant differences were not found in indicators of inflammation comparing the study and the control group ($p > 0.05$). The marginal fit of the artificial crown and colour match did not present statistically significant connection with indicators of inflammation ($p > 0.05$). The problems with reconstructed proximal contacts were emphasised ($p < 0.001$) through increased signs of inflammation.

The study confirms that improved quality of the artificial crown can be achieved by focusing on technical performance (marginal fit, colour match and closed proximal contacts). Small defects of the artificial crown have no significant impact on the signs of periodontal inflammation. Incomplete restoration of the proximal contacts increases inflammation in periodontal tissues.

Keywords: metal ceramic, periodontal tissues, quality assessment.

Literatūra

1. Al-Omiri, M. K., Barghout, N. H., Shaweesh, A. I., Malkawi, Z. Level of education and gender-specific self-reported oral health behavior among dental students. *Oral Health & Preventiv Dentistry*, 2012, 10(1), 29–35.
2. Al-Wahadni, A., Ajlouni, R., Al-Omari, Q. et al. Shade-match perception of porcelain-fused-to-metal restorations: a comparison between dentist and patient. *The Journal of the American Dental Association*. 2002, 133(9), 1220–1225.
3. Bayne, S., Schmalz, G. Reprinting the classic article on USPHS evaluation methods for measuring the clinical research performance of restorative materials. *Clinical Oral Investigations*, 2005, 9(4), 209–214.
4. Boeckler, A. F., Lee, H., Stadler, A., Setz, J. M. Prospective observation of CAD/CAM titanium ceramic single crowns: a three-year follow up. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2009, 102(5), 290–297.
5. Christensen, G. J. Improving dentist-technician interaction and communication. *The Journal of the American Dental Association*. 2009, 140(4), 475–478.
6. Coşkun, A., Gülcan, P., Gürel, Ç. E. et al. Effects of surface-finishing protocols on the roughness, color change, and translucency of different ceramic systems. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2014, 112(2), 314–321.
7. Donovan, T. E., Cho, G. C. Predictable aesthetics with metal-ceramic and all-ceramic crowns: the critical importance of soft-tissue management. *Periodontology*. 2000 / 2001, 27(1), 121–130.
8. Etman, M. K., Woolford, M. J. Three-year clinical evaluation of two ceramic crown systems: a preliminary study. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2010, 103(2), 80–90.
9. Felton, D. A., Bayne, S. C., Kanoy, B. E., White, J. T. Effect of air abrasives on marginal configurations of porcelain-fused-to-metal alloys: an SEM analysis. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1991, 65(1), 38–43.
10. Gonuldas, F., Yılmaz, K., Ozturk, C. The effect of repeated firings on the color change and surface roughness of dental ceramics. *Journal of Advanced Prosthodontics*. 2014, 6(4), 309–316.
11. Jenkins, S. J., Lynch, C. D., Sloan, A. J., Gilmour, A. S. M. Quality of prescription and fabrication of single unit crowns by general dental practitioners in Wales. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2009, 36(2), 150–156.
12. Kerschabaum, O. A. How well do metal-ceramic crowns stand the test of time? *Quintessence International*. 1979, 10(9), 69–70.
13. Kosyfaki, P., Pilar Pinilla, M. M., del, Strub, J. R. Relationship between crowns and the periodontium: a literature update. *Quintessence International*. 2010, 41(2), 109–126.
14. Nam, S., Yoon, M., Kim, W. et al. Marginal and internal fit of conventional metal-ceramic and lithium disilicate CAD/CAM crowns. *International Journal of Prosthodontics*. 2015, 28(5), 519–521.
15. Padbury, A., Eber, R., Wang, H. Interactions between the gingiva and the margin of restorations. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003, 30(5), 379–385.

16. Padilha, D. M., Hugo, F. N., Hilgert, J. B., Moro, R. G., dal. Hand function and oral hygiene in older institutionalized Brazilians. *Journal of American Geriatrics Society*. 2007, 55, 1333–1338.
17. Paul, S. J., Peter, A., Rodoni, L., Pietrobon, N. Conventional visual *vs* spectrophotometric shade taking for porcelain-fused-to-metal crowns: a clinical comparison. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2004, 24(3), 222–231.
18. Pimenta, M. A., Frasca, L. C., Lopes, L., Rivaldo, E. Evaluation of marginal and internal fit of ceramic and metallic crown copings using x-ray microtomography (micro-CT) technology. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2015, 114(2), 223–228.
19. Pires-Souza, F. C., de, Casemiro, L. A., Garcia, L. F., Cruvinel, D. R. Color stability of dental ceramics submitted to artificial accelerated aging after repeated firings. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2009, 101(1), 13–18.
20. Piwowarczyk, A., Schick, K., Lauer, H. C. Metal-ceramic crowns cemented with two luting agents: short-term results of a prospective clinical study. *Clinical Oral Investigations*. 2012, 16(3), 917–922.
21. Plotniece-Baranovska, A., Soboleva, U., Rogovska, I., Apse, P. Changes in the periodontal condition after replacement of swaged crowns by metal. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 2006, 8, 85–87.
22. Podhorsky, A., Rehmann, P., Wöstmann, B. Tooth preparation for full-coverage restorations – a literature review. *Clinical Oral Investigations*. 2015, 19(5), 959–968.
23. Prince, J., Donovan, T. E., Presswood, R. G. The all-porcelain labial margin for metal-ceramic restorations: a new concept. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1983, 50, 793–806.
24. Quante, K., Ludwig, K., Kern, M. Marginal and internal fit of metal-ceramic crowns fabricated with a new laser melting technology. *Dental Materials*. 2008, 24, 1311–1315.
25. Roberts, H. W., Berzins, D. W., Moore, B. K., Charlton, D. G. Metal-ceramic alloys in dentistry: a review. *Journal of Prosthodontics*. 2009, 18(2), 188–194.
26. Sailer, I., Gottner, J., Känel, S., Hämmerle, C. H. F. Randomized controlled clinical trial of zirconia-ceramic and metal-ceramic posterior fixed dental prostheses: a 3-year follow-up. *International Journal of Prosthodontics*. 2009, 22(6), 553–560.
27. Sarig, R., Lianopoulos, N. V., Hershkovitz, I., Vardimon, A. D. The arrangement of the interproximal interfaces in the human permanent dentition. *Clinical Oral Investigations*. 2013, 17(3), 731–738.
28. Wahaidi, V. Y., Dowsett, S. A., Eckert, G. J., Kowolik, M. J. Neutrophil response to dental plaque by gender and race. *Journal of Dental Research*. 2009, 88, 709–714.
29. Weston, P., Yaziz, Y. A., Moles, D. R., Needleman, I. Occlusal interventions for periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008, 16(3), CD 004968.
30. Zenthöfer, A., Ohlmann, B., Rammelsberg, P., Bömicke, W. Performance of zirconia ceramic cantilever fixed dental prostheses: 3-year results from a prospective, randomized, controlled pilot study. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2015, 114(1), 34–39.
31. Zoellner, A., Brägger, U., Fellmann, V., Gaengler, P. Correlation between clinical scoring of secondary caries at crown margins and histologically assessed extent of the lesions. *International Journal of Prosthodontics*. 2000, 13(6), 453–459.

Osteoporotisku apakšžokļa kaulu biomehānisko rādītāju izmaiņas pēc lokālas pastiprināšanas ar bifāziskajiem kalcija fosfātu biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā: eksperimentāls pētījums

Vladislavs Anaņjevs [1], ***Andrejs Skaģers*** [2], ***Ilze Šalma*** [2], ***Ģirts Šalms*** [2], ***Jānis Vētra*** [3], ***Visvaldis Vītiņš*** [4], ***Vita Zālīte*** [5], ***Līga Stīpniece*** [5], ***Vladimirs Kasjanovs*** [6]

v.ananjevs@gmail.com

[1] *"Liepadent" zobārstniecības klīnika, Latvija*

[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Mutes, sejas un žokļu ķirurģijas katedra, Latvija*

[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts, Latvija*

[4] *Rīgas Tehniskā universitāte, Biomehānikas zinātniskās pētniecības laboratorija, Latvija*

[5] *Rīgas Tehniskā universitāte, Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte, Vispārīgās ķīmijas tehnoloģijas institūts, Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrs, Latvija*

[6] *Rīgas Stradiņa universitāte, Biomehānikas laboratorija, Latvija*

Kopsavilkums

Tika pētītas trušu apakšžokļa kaulu biomehāniskās īpašības. Pēc ovarektomijas un tai sekojošām metilprednizolona injekcijām tika izraisīta eksperimentāla osteoporoze. Trušiem tika izveidoti defekti augšstilba *trochanter majus* rajonā un aizpildīti ar hidroksiapatīta un trikalcija fosfāta (HAP/TCP 30/70) granulām vai HAP/TCP 30/70 granulām kopā ar 5 % stronciju. Pēc trim mēnešiem dzīvniekiem tika veikta eitanāzija. No apakšžokļa leņķa rajona tika izgriezti taisnstūra formas kaulaudu paraugi un izpētīta to liece. Pētījumā tika konstatēts, ka trušu apakšžokļa leņķa rajona kauls kļūst stingāks pēc defekta aizpildīšanas augšstilba *trochanter majus* rajonā ar HAP/TCP 30/70 vai atbilstīgi svaram ar 5 % Sr modificētu HAP/TCP 30/70 keramiku. Pētījuma grupas paraugu graujošā deformācija bija daudz mazāka nekā paraugiem no kontroles grupas. Var secināt, ka lokāla pastiprināšana ar bifāziskajiem kalcija fosfātu biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā uzlabo dzīvnieku apakšžokļa kaulu biomehāniskās īpašības.

Atslēgvārdi: osteoporoze, biokeramika, biomehānika, apakšžoklis, trusis.

Ievads

Jebkurš biomateriāls, kurš tiek implantēts dzīvā organismā, izraisa noteiktu lokālu reakciju. Reakcija ir atkarīga no materiāla fizikālajām un ķīmiskajām īpašībām [4]. Bifāziska kalcija fosfāta keramika kā kaulaudu aizvietošanas materiāls tiek izmantota, lai uzlabotu osteoporotisku kaulu īpašības

un veicinātu kaulaudu dzīšanu [3]. Osteoporozes ārstēšanai plaši tiek izmantoti farmakoloģiskie līdzekļi kā, piemēram, bifosfonāti, stroncija ranelāts, raloksifēns, denosumabs un paratireoīdā hormona peptīdi. Tiek meklētas jaunas metodes osteoporotisko kaulu lūzuma profilaksei [1, 2].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija noskaidrot, kā lokāla pastiprināšana ar bifāziskajiem kalcija fosfāta biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā ietekmē apakšžokļa kaula biomehāniskās īpašības trušiem ar eksperimentālo osteoporozi.

Materiāls un metodes

Astoņpadsmit sieviešu dzimuma trušiem (vecums – 8 mēneši) pēc ovarektomijas un tai sekojošas metilprednozolona injekcijas (1 mg/kg dienā) tika izraisīta eksperimentāla osteoporoze. Terapijas ilgums bija sešas nedēļas. 14 trušiem tika izveidoti defekti augšstilba *trochanter majus* rajonā. Septiņi defekti tika aizpildīti ar bifāzisku keramiku (HAP/TCP 30/70), pārējie septiņi defekti tika aizpildīti ar atbilstīgi svaram 5 % Sr modificētu divfāžu keramiku.

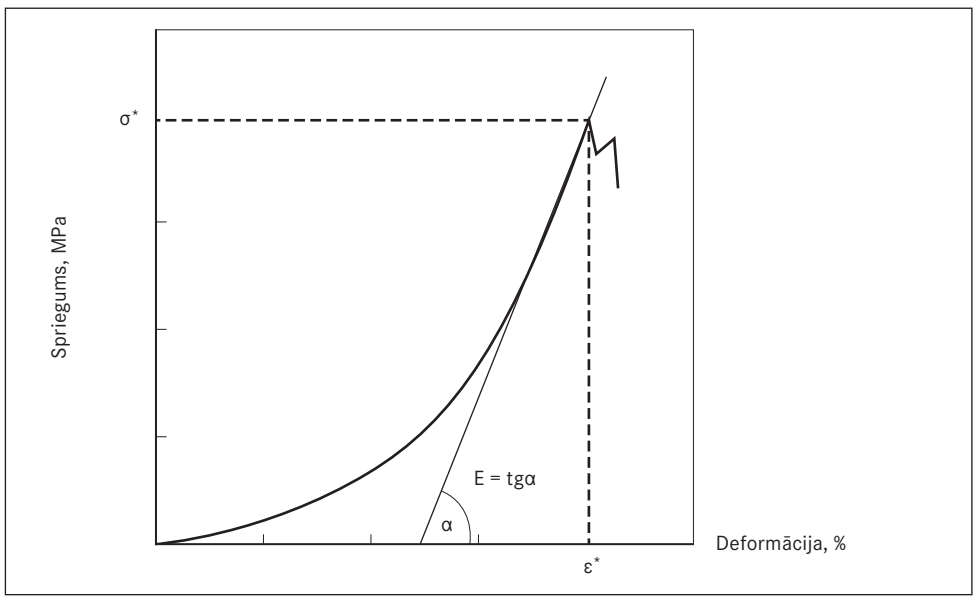
Kontroles grupā bija četri sieviešu dzimuma truši, kuriem tika izveidots identisks kaula defekts, bet netika implantēta biokeramika. Pēc trim mēnešiem dzīvniekiem tika veikta eitanāzija. No apakšžokļa leņķa rajona tika izgriezti un nolīdzināti taisnstūra formas kaulaudu paraugi.

Kaulaudu biomehānisko īpašību izpētei par trīs punktu lieci tika izmantoti taisnstūra formas paraugi, kuri bija ielikti 10 mm attālumā starp atbalstiem. Platums un biezums tika izmērīts ar skaitļu bīdmēru, kura precizitāte – 0,01 mm.

Paraugu lieces izpēte tika veikta stendā *Zwick/Roell* (BT1-FR2.5TN.D14, Vācija), kas aprīkots ar 2,50 ± 0,1 kN spēka tenzodevēju. Stends tika izmantots kopā ar datorprogrammu *testXpert 2.5* (Vācija), kas paredzēta testēšanas ierīces vadīšanai un datu apstrādei. Paraugi tika deformēti ar ātrumu viens mm/min līdz parauga sabrukšanai. Noslogojuma stendā iegūtie dati tika apstrādāti ar *testXpert 2.5* programmu.

1. attēls. Tipiskā sprieguma-deformācijas sakarība un galvenie nosakāmie mehāniskie parametri: σ^* – graujošais spriegums, ε^* – graujošā deformācija un E – pieskares lieces elastības modulis (tangensa leņķis α)

Typical stress-strain relationship and key biomechanical parameters: σ^* – ultimate stress, ε^* – ultimate strain and tangent α – flexure modulus



Lieces laikā katram paraugam tika noteikts graujošais (maksimālais) spriegums (σ^*) un graujošā (maksimālā) deformācija (ε^*). Datorprogramma mērījumu rezultātus atspoguļoja tabulas veidā un grafiski kā sprieguma-deformācijas līkni. Paraugu cietība tika izteikta kā pieskares lieces elastības modulis (E) uz noteikta sprieguma-deformācijas līknes lineārās daļas kā tangensa leņķis (leņķis α), kurš veidojas starp koordinātu asi un pieskares līkni tās lineārajā daļā (sk. 1. att.).

Visi biomehānikas parametri tika atspoguļoti kā mediānas (Md) ar starpkvartiļu diapazonu (IQR). Divu grupu lielumu salīdzināšana tika veikta ar Manna-Vitnija testu. Vērtības, starp kurām ticamības līmenis bija lielāks par 95 % ($p < 0,05$), tika uzskatītas par statistiski ticamām.

Rezultāti un diskusija

Pētījuma rezultāti pierādīja, ka paraugu biezums kontroles grupā bija mazāks nekā divās citās grupās (sk. 2. att.).

Paraugu biezums kontroles grupā bija 0,33 mm (0,39-0,31), kas ir statistiski ticami mazāks ($p = 0,045$) nekā otrajā grupā Md = 0,5 mm (0,59-0,35) un trešajā grupā Md = 0,53 mm (0,86-0,36), $p = 0,039$. Statistiski ticamas atšķirības paraugu biezumā starp otro un trešo grupu netika atrastas ($p = 0,27$).

Paraugu graujošā sprieguma statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas starp kontroles, otro un trešo grupu paraugu lieces laikā (sk. 3. att.).

Kontroles grupas paraugu graujošais spriegums Md = 129 MPa (148-95,75) statistiski ticami neatšķīrās no otrās grupas paraugu graujošā sprieguma Md = 141 Mpa (175-114), $p = 0,52$, un trešās grupas paraugu graujošā sprieguma Md = 122 MPa (131,2-84,25), $p = 0,41$.

Statistiski ticamas atšķirības paraugu graujošajā spriegumā starp otro un trešo grupu arī netika atrastas ($p = 0,22$).

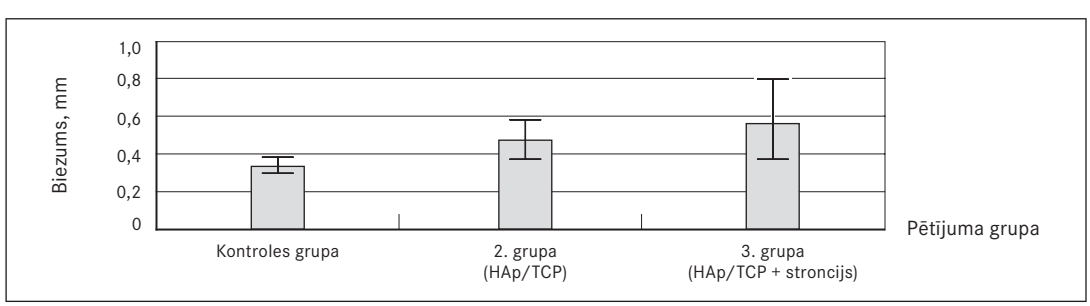
Tika pierādīts, ka paraugu graujošā deformācija kontroles grupai ir būtiski lielāka nekā paraugiem no divām citām grupām (sk. 4. att.).

Kontroles grupas paraugu graujošā deformācija bija Md = 3,68 % (4,03-3,22), kas ir daudz lielāka nekā otrās grupas paraugiem Md = 2,2 % (2,5-1,75), $p = 0,016$ un trešās grupas paraugiem Md = 1,6 % (1,95-1,25), $p = 0,015$. Statistiski ticamas atšķirības paraugu graujošajā deformācijā starp otro un trešo grupu netika atrastas ($p = 0,15$).

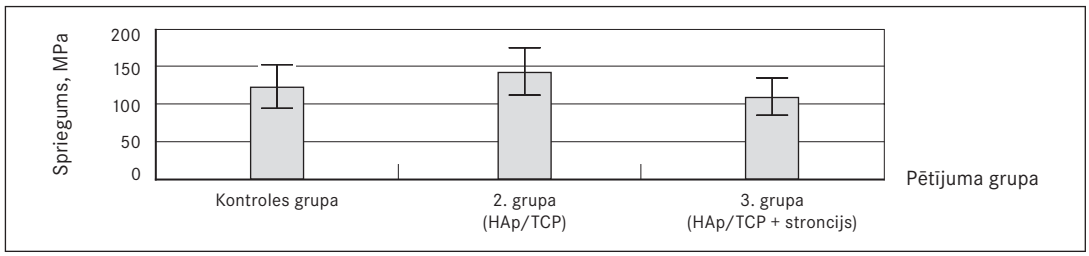
Lieces elastības modulis raksturo materiāla stingumu: jo lielāks ir elastības modulis, jo materiāls ir stingāks. Pētījuma rezultāti pierādīja, ka kontroles grupas paraugu lieces elastības modulis bija Md = 5,75 GPa (6,75-3,43), kas ir statistiski ticami mazāk ($p = 0,031$) nekā otrās grupas elastības modulim Md = 8,48 Gpa (10,55-7,05) un trešās grupas elastības modulim (Md = 6,89 Gpa (8,68-6,83)), $p = 0,04$ (sk. 5. att.).

Statistiski ticamas atšķirības paraugu lieces elastības modulī starp otro un trešo grupu netika atrastas ($p = 0,41$).

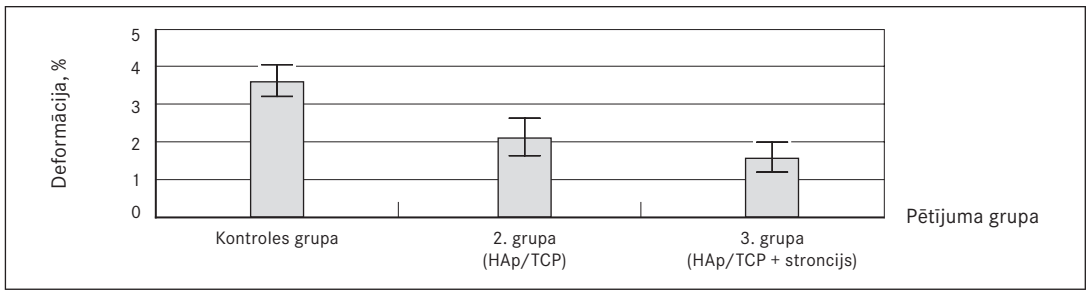
2. attēls. Apakšžokļa leņķa rajona paraugu biezums dažādām grupām
Cross-sectional thickness of the samples



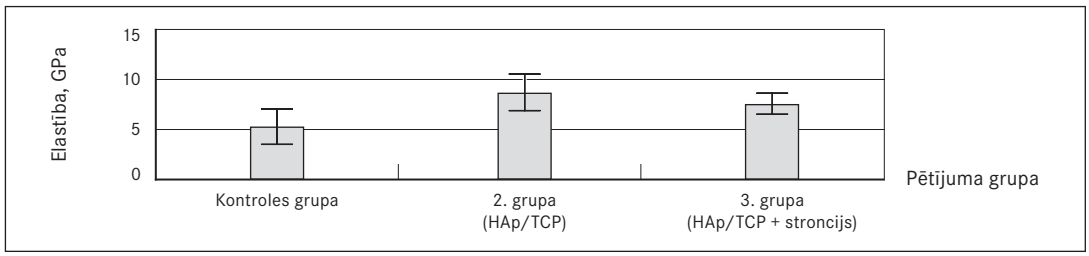
3. attēls. Paraugu graujošais spriegums dažādām grupām
Cross-sectional ultimate stress of the samples



4. attēls. Paraugu graujošā deformācija dažādām grupām
Cross-sectional ultimate strain of the samples



5. attēls. Paraugu elastības modulis dažādām grupām
Cross-sectional flexure modulus of the samples



Secinājumi

Pētījumā tika konstatēts, ka trušu apakšžokļa leņķa rajona kauls kļūst stingāks pēc defekta aizpildīšanas augšstilba *trochanter majus* rajonā ar HAP/TCP 30/70 keramikas granulām vai atbilstīgi svaram ar 5 % Sr modificētas HAP/TCP keramikas granulām.

Eksperimenta grupu paraugu graujošā deformācija ir daudz mazāka nekā paraugiem no kontroles grupas.

Eksperimenta grupu paraugu biezums ir lielāks nekā kontroles grupā.

Paraugu graujošā sprieguma statistiski ticamas atšķirības starp dažādām grupām netika konstatētas.

Var secināt, ka lokāla pastiprināšana ar bifāziskajiem kalcija fosfāta biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā uzlabo dzīvnieku apakšžokļa kaulu biomehāniskās īpašības.

Pateicība

Pētījums tika atbalstīts Nacionālajā pētniecības programmā Nr. 2014.10-4/VPP-3/21 "Daudzfunkcionālie materiāli un kompozīti, fotonika un nanotehnoloģijas". Projekts Nr. 4 "Nanomateriāli un nanotehnoloģijas medicīniskajam pielietojumam".

Change of Biomechanical Parameters in the Lower Jaws of Rabbits with Experimental Osteoporosis after Implantation of Calcium Phosphate Bioceramics in the Greater Trochanter Region

Abstract

Investigation of biomechanical properties of the rabbit bone tissue from a corner of the lower jaw was done. Experimental osteoporosis was induced by ovariectomy and following injections of methylprednisolone. The defects in the greater trochanter region was created and filled with granules of a hydroxyapatite and tricalcium phosphate (HAP/TCP 30/70) or HAP/TCP 30/70 together with 5 % strontium.

After three months animals were euthanised, squared samples were cut out from a corner of the lower jaw and tested on a bend. Results of the research show that the corner of a lower jaw in rabbit becomes more rigid after filling of defects in the greater trochanter region with granules of a hydroxyapatite and tricalcium phosphate (HAP/TCP 30/70) or granules together with strontium.

The ultimate strain for the bone tissue in the 2nd and 3rd group is less, than in the control group. Thus, local uses calcium phosphate bioceramics around the greater trochanter region improves biomechanical parameters of a bone tissue in the lower jaw of animals.

Keywords: osteoporosis, bioceramics, biomechanics, lower jaw, rabbit.

Literatūra

1. Dimitriou, R., Jones, E., McGonagle, D., Giannoudis, P. V. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med*. 2011, 9, 66–71.
2. Lozano, D., Trejo, C. G., Gomez-Barrena, E., Manzano, M., Doadrio, J. C., Salinas, A. J., Vallet-Regi, M., Garcia-Honduvilla, N., Esbrit P., Bujan, J. Osteostatin-loaded onto mesoporous ceramics improves the early phase of bone regeneration in a rabbit osteopenia model. *Acta Biomater*. 2012, 8(6), 2317–2323.
3. Salma, I., Petronis, S., Pilmane, M., Skagers, A., Zalite, V., Locs, J. Local recovery of Bone tissue in Osteoporotic Rabbit Hip after Implantation of HAP/TCP Bioceramic Granules. *27th European Conference on Biomaterials, Krakov, Poland, 30th August – 3rd September, 2015*. Krakov, 2015, 409.
4. Slutskii, L., Vetra, J. Letter to the editor: Biocompatibility and reactogenicity of materials: a semantic and logical analysis of definitions of their practical significance. *Cells and Materials*. 1996, 6(1–3), 137–142.

Primāras sakņu kanālu ārstēšanas prognoze ar vertikālo metodi pildītiem zobiem

Krista Drava [1], ***Anda Mindere-Gūbele*** [2]

krista.drava@gmail.com
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu terapijas un mutes veselības katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Endodontiskas ārstēšanas mērķis ir novērst vai ārstēt apikālu periodontītu (*Ørstavik*, 1998). Pildījuma kvalitātei ir būtiska ietekme uz ārstēšanas prognozi (*Friedman*, 2008). Vertikālās pildīšanas tehnika nodrošina blīvāku pildījumu nekā laterālās kondensācijas metode, un atsevišķos klīniskajos pētījumos norādīts, ka tai ir labāki rezultāti (*Peng*, 2007; *Aqrabawi*, 2006). Latvijā zobārstiem par vertikālās pildīšanas metodes iespējamo ietekmi uz endodontiskas ārstēšanas rezultātu trūkst informācijas, jo tā nav iekļauta pirmsdiploma mācībās.

Darba mērķis. Noteikt, kāda ir primāras sakņu kanālu ārstēšanas prognoze zobiem, kas pildīti ar vertikālās pildīšanas metodi.

Materiāls un metodes. Elektroniskajā vidē literatūras meklēšana tika veikta *PubMed* un EBSCO *host* medicīniskās informācijas datubāzēs, izmantojot atbilstīgas atslēgvārdu kombinācijas. Rakstu atlasei tika izmantota PICO formula. Tika izveidoti un izmantoti stingri rakstu iekļaušanas un neiekļaušanas kritēriji.

Rezultāti. Pēc interneta vietnēs atrasto publikāciju izvērtēšanas tika veikta astoņu publikāciju sistemātiskā analīze. Tika noteikts endodontiskas ārstēšanas rezultāts, izmantojot stingros un brīvos kritērijus:

1) striktu izvērtēšanas kritēriju grupa – analīzē iekļauts 741 zobs, 84,04 % no tiem bija bez apikāla periodontīta pazīmēm;
2) brīvu izvērtēšanas kritēriju grupa – analīzē iekļauti 430 zobi, 91,86 % no tiem bija bez apikāla periodontīta vai apikāla periodontīta dzīšanas stadijā.

Secinājumi. Sistemātiskā analīzē, izmantojot striktus kritērijus, tika noteikts 84 % augsts primāras endodontiskas ārstēšanas rezultāts, savukārt izmantojot brīvos kritērijus, tika noteikts 92 % augsts endodontiskas ārstēšanas rezultāts zobiem, kas pildīti ar vertikālās kondensācijas metodi. Salīdzinošajos pētījumos vertikālās pildīšanas metodei ir par vismaz 10 % augstāki endodontiskas ārstēšanas rezultāti nekā laterālās kondensācijas metodei.

Atslēgvārdi: primāra sakņu kanālu ārstēšana, rezultāts, prognoze, vertikālā pildīšana.

Ievads

Endodontiskas ārstēšanas mērķis ir novērst vai ārstēt apikālu periodontītu (*Ørstavik*, 1998). Vairāk nekā 100 gadu klīniskā pieredze un zinātniskā izpēte ir ļāvusi nozarei attīstīties, un mūsdienās ir iespēja kritiski vērtēt metodes un materiālus, kas var ietekmēt endodontiskas ārstēšanas rezultātu.

Veiksmīgs ārstēšanas rezultāts tiek sasniegts, ja pēc ārstēšanas apikāls periodontīts nav radies, ir sadzijis vai atrodas dzīšanas stadijā un nav klīnisku simptomu. Novērtējot ārstēšanas rezultātu, tiek rekomendēts lietot neitrālus terminus, balstoties uz periapikālo audu stāvokļa novērojumiem (*Friedmann*, 2002). Sistemātiskā literatūras apskatā tika konstatēts, ka primāras endodontiskas ārstēšanas rezultāts variē no 60 līdz 100 % (*Ng et al.*, 2007).

Pierādīts, ka ārstēšanas iznākumu būtiski ietekmē četri faktori:

1) apikāla periodontīta neesamība pirms ārstēšanas;
2) blīvs sakņu kanālu pildījums;
3) pildījums ne mazāk kā divi milimetri no rentgenoloģiskā apeksa;
4) kvalitatīva koronālā restaurācija (*Ng et al.*, 2007, 2011).

Šie dati norāda uz potenciāli augstu pildījuma kvalitātes nozīmi endodontiskajā ārstēšanā.

Pēc sakņu kanālu mehāniskās un ķīmiskās apstrādes pildījuma uzdevums ir slēgt sakņu kanālu sistēmu tā, lai pilnīgi novērstu jebkādus kontaktus starp mutes dobumu un periodonta audiem, tādējādi pasargājot tos no kanāla reinfekcijas. Ideāls pildījums noslēdz visas atveres, ir blīvs un pielāgojas kanāla sienām, un tas beidzas apikālajā sašaurinājumā, nodrošinot bioloģisku vidi periapikālo audu dzīšanai (*Peng*, 2007; *Aqrabawi*, 2006). Pirms sakņu kanālu sistēmas pildīšanas svarīga ir kvalitatīva sakņu kanālu mehāniskā un ķīmiskā apstrāde, lai likvidētu pulpas atliekas un patogēno mikroorganismu kolonijas un radītu vietu pildījumam.

Vertikālā pildīšana jeb kondensācija ir trīsdimensionāla sakņu kanālu pildīšanas metode, ko 1967. gadā ieviesa Herberts Šilders (*Herbert Schilder*) (*Kirkevang*, 2002). Klasiskā metode mūsdienās vairs netiek lietota, bet tiek izmantotas vairākas vertikālās pildīšanas metodes variācijas. Vertikālās pildīšanas metodes pamatā ir koniska pamata ievietošana kanālā, tā nogriešana apikālajā trešdaļā un kanāla brīvās telpas pildīšana ar plūstošo termoplastisko gutaperču. Par vienu no vertikālās pildīšanas metodes priekšrocībām, salīdzinot ar laterālo kondensāciju, var uzskatīt termoplastiskās gutaperčas ieplūšanu sakņu kanālu neregularitātēs, iežmaugās un laterālajos kanālos. Pētījumi pierāda, ka, pildot kanālus ar vertikālās pildīšanas metodi, pildījums ir blīvāks. Latvijā plaši tiek lietota cita sakņu kanālu pildīšanas metode – laterālās kondensācijas metode –, un ārstiem ir maz informācijas par vertikālās pildīšanas metodi, jo tā nav iekļauta pirmsdiploma mācību programmā.

Lielākā daļa pētījumu par ārstēšanas iznākumu endodontijā balstās uz laterālo kondensāciju. Datubāzēs ir maz publikāciju par kvalitatīviem kontrolētiem randomizētiem, prospektīviem un longitudināliem pētījumiem, kas veltīti jautājumiem par pildīšanas metožu ietekmi uz endodontiskas ārstēšanas rezultātu. Pēdējā dekādē ir publicēti pētījumi, kas detalizēti analizē dažādu faktoru ietekmi uz endodontiskas ārstēšanas iznākumu (*Ng*, 2011), bet maz ir sistemātiskas informācijas par vertikālās pildīšanas metodes ietekmi (*Peng*, 2007).

Darba mērķis

Noteikt, kāda ir primāras sakņu kanālu ārstēšanas prognoze zobiem, kas pildīti ar vertikālo metodi.

Materiāls un metodes

Apskata jautājums tika formulēts, izmantojot PICO shēmu: P – zobi ar apikāla periodontīta vai neatgriezeniska pulpīta pazīmēm; I – vertikālās pildīšanas metode; C – parasti nozīmē salīdzinājumu, taču šajā pētījumā netika lietota šī shēmas daļa, proti, salīdzināšana nenotika; O – ārstēšanas rezultāts. Sistēmiskais pārskats tika izstrādāts atbilstīgi PRISMA (*Moher et al.*, 2015) vadlīnijām.

Uz pierādījumiem balstītās literatūras meklēšanā tika izmantotas medicīniskās informācijas datubāzes *PubMed* un EBSCO *host*. Informācijas meklēšanā tika lietoti formulētā PICO jautājuma saistītie atslēgvārdi:

1) *vertical condensation*;
2) *vertical compaction*;
3) *vertical obturation*;
4) *root canal treatment;*
5) *outcome*;
6) *success*;
7) *healing*.

Tāpat tika lietotas šādas 12 stratēģijas: 1 AND 5, 1 AND 6, 1 AND 7, 2 AND 5, 2 AND 6, 2 AND 7, 3 AND 5, 3 AND 6, 3 AND 7, 4 AND 5, 4 AND 6, 4 AND 7, kas atspoguļotas 1. tabulā, piemēram, 1 – *vertical condensation* AND 5 – *outcome*, 1 – *vertical condensation* AND 6 – *success*.

Publikācijas, kuru datnes nebija iespējams atvērt iepriekš minētajās datubāzēs, tika meklētas datubāzē *The Clinical Key* un *Wiley Library*, meklējot pilnu publikācijas nosaukumu.

Tika izvēlēti randomizēti klīniskie pētījumi, kontrolēti klīniskie, prospektīvi kohortas pētījumi, longitudinālie pētījumi un sistēmiskie pārskati, kuros noteikts endodontiskas ārstēšanas rezultāts zobiem, kas pildīti ar vertikālo pildīšanas metodi. Meklēšanā tika iekļauti zinātniskie raksti angļu valodā, kas publicēti no 2000. gada janvāra līdz 2015. gada oktobrim. Tika izmantoti stingri rakstu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.

Kritēriji rakstu iekļaušanai pētījumā bija šādi:

1) publikācija par pulpas diagnozi pirms ārstēšanas – *vital pulp*, *necrotic pulp*, *apical periodontitis*;
2) raksts par primāru endodontisku ārstēšanu – zobi pirms tam nav ārstēti;
3) novērtēšana balstīta uz klīniskajiem un / vai radioloģiskajiem izmeklējumiem (gan konvencionālajiem periapikālajiem (PA), gan konusa staru datortomogrāfijas (KSDT) rentgeniem). Rentgenoloģiski stingrie kritēriji – nav PA izgaismojuma, brīvie kritēriji – nav PA izgaismojuma vai PA izgaismojums samazinās);
4) pētījumi, kuros salīdzinātas dažādas pildīšanas metodes un iekļauta vertikālā metode;
5) vismaz sešu mēnešu novērošanas periods;
6) pētījums publicēts no 2000. līdz 2015. gadam;
7) klīniskajos pētījumos norādīts veiksmīga iznākuma (zobu bez apikāla periodontīta vai ar apikālu periodontītu dzīšanas stadijā) rādītājs, vai arī to var aprēķināt no datiem.

Neiekļaušanas kritēriji:

1) pētījumi *in vitro*;
2) pētījumi, kuros veikta endodontiska pārārstēšana;
3) raksti, kuros apskatīta tikai kanālu pildīšanas kvalitāte;
4) pētījumi, kuros netika novērtēts apikālo audu statuss;
5) pētījumi, kuriem pilns teksts nebija pieejams;
6) pētījumi, kuros novērtētā vienība ir saknes vai sakņu kanāli;
7) pētījumi ar dzīvniekiem.

1. tabula. Meklēšanas rezultāti atbilstīgi stratēģijām *PubMed* un EBSCO *host* datubāzēs, n – pieminējumu skaits

Search results in PubMed and EBSCO host data bases, n –numbers of references

	5. outcome	***6. success***	***7. healing***
1. *vertical condensation*	7	5	0
2. *vertical compaction*	7	2	3
3. *vertical obturation*	6	3	6
4. *root canal treatment*	561	356	299

Pirms pilna zinātniskā raksta teksta atvēršanas tika izvērtēts tā nosaukums un tēzes. Ja saistība ar tēmu bija neskaidra, tika rūpīgi izskatīti pilni teksti. Ņemot vērā to, ka, balstoties uz pētāmā jautājuma atslēgvārdiem, netika identificēts pietiekams daudzums publikāciju, tika izzinātas un izpētītas atbilstīgo pētījumu atsauces. Piemērotie raksti tika iekļauti novērtēšanā, tie tika iegūti un izdrukāti.

Izvēlētie raksti tika sadalīti divās grupās, jo tajos bija izmantoti atšķirīgi rentgenoloģiskie rezultāta noteikšanas kritēriji: brīvie (trīs raksti) un stingrie (seši raksti). Pavisam bija astoņi raksti, bet vienā publikācijā tika lietoti gan brīvie, gan stingrie kritēriji. Stingrie kritēriji satur nosacījumu, ka periapikālie audi ir veseli (tālāk tekstā tas tiek saukts arī par veiksmi), ja iepriekš esoša patoloģija ir sadzijusi, bet brīvie kritēriji pieļauj arī apikāla periodontīta esamību dzīšanas stadijā. Endodontiskas ārstēšanas rezultāts tika aprēķināts atsevišķi katrai rakstu grupai, par analīzes vienību ņemot zobu.

Rezultāti

Kopumā sistemātiskajā literatūras pārskatā tika iekļauti astoņi pētījumi, kas publicēti no 2004. līdz 2014. gadam. Elektroniskajās datubāzēs tika identificēti 1255 raksti. Pēc dublikātu izslēgšanas un virsrakstu un kopsavilkumu analīzes tālākā izvērtēšanā tika iekļautas 28 pilna teksta publikācijas. Pēc neatbilstošo publikāciju neiekļaušanas sistemātiskajā pārskatā tika ietverti astoņi raksti. Analizēti tika divi randomizēti klīniskie pētījumi, divi retrospektīvi klīniskie pētījumi, trīs prospektīvi klīniskie pētījumi un viens gadījumu aprakstu pētījums (sk. 2. tab.).

Veiksmīgs primāras endodontiskas ārstēšanas rezultāts, balstoties uz striktiem kritērijiem, ir 84,04 % gadījumu (sk. 3. tab.), balstoties uz brīviem kritērijiem – 91,86 % gadījumu (sk. 4. tab.). Aprēķinātais veiksmes rādītājs pētījumos, kur tika lietoti strikti kritēriji, bija par 7,82 % zemāks nekā pētījumos, kuros izmantoti brīvi izmeklēšanas kritēriji.

Tika noteikts endodontiskas ārstēšanas rezultāts zobiem bez preoperatīva apikāla periodontīta un ar iepriekš esošu apikālu periodontītu (sk. 5. tab.). Zobiem bez apikāla periodontīta pēc noteikta novērošanas perioda patoloģija netika konstatēta 98,7 % gadījumu (izmantojot brīvos kritērijus).

2. tabula. Analīzē iekļauto pētījumu raksturojums
Characteristics of analysed studies

Nr. p. k.	Autors, gads	Valsts, kurā veikts pētījums	Pētījuma dizains*	Pacientu atgriešanās**, %	Zobu skaits, n	Novērtēšana pēc ārstēšanas, gadi	≥ 2 rentgena uzņēmumu novērtējumi	Izmeklēšanas veids***	Izmeklēšanas kritēriji****
1.	*Field*, 2004	ASV	R	29	223	0,5–4	+	K/Rtg	B, A
2.	*Agrabawi*, 2006	ASV	P	–	180	5	(–)	K/Rtg	S, A
3.	*Chevigny*, 2008	Kanāda	P	–	157	4–6	(–)	K/Rtg	S, A
4.	*Penesis*, 2008	ASV	Ra	64,95	63	1	+	K/Rtg	S, A
5.	*Tervit*, 2009	Kanāda	C	80	18	> 2	+	K/Rtg	S, A
6.	*Patel*, 2012	Lielbritānija	P	75	123	1	+	K/Rtg	S, A
7.	*Liang*, 2013	Ķīna	Ra	82	84	0,7–1,7	+	K/Rtg	B, A
8.	*Pirani*, 2015	Itālija	R	–	209	10–19	+	Rtg	S, A

* Pētījuma dizains: R – retrospektīvs klīnisks, P – prospektīvs klīnisks, Ra – randomizēts klīnisks, C – gadījumu sērijas (*case series*).

** Pacientu atgriešanās: (–) – pētījumā nav minēts.

*** Izmeklēšanas veids: K – klīnisks, Rtg – rentgenoloģisks.

**** Izmeklēšanas kritēriji: B – brīvi kritēriji (PAI ≤ 2 un / vai, ja notiek dzīšana, PAI ≥ 3–4), S – strikti kritēriji (PAI ≤ 2), A – asimptomātisks zobs.

3. tabula. Veiksmīgas primāras endodontiskas ārstēšanas rezultāti, izmantojot stingros kritērijus
Results of endodontic treatment using strict evaluation criteria

Pētījums	Zobu skaits, n	Zobu skaits bez apikāla periodontīta, n (%)
Agrabawi et al., 2006	180	147 (82)
Chevigny et al., 2008	157	136 (87)
Penesis et al., 2008	63	43 (68,5)
Tervit et al., 2009	18	15 (83,33)
Patel et al., 2012	123	107 (87)
Pirani et al., 2015	209	165 (79)
Kopā	741	623 (84,04)

4. tabula. Veiksmīgas primāras endodontiskas ārstēšanas rezultāti, izmantojot brīvos kritērijus
Results of endodontic treatment using loose evaluation criteria

Pētījums	Zobu skaits, n	Zobu skaits bez apikāla periodontīta vai notiek apikāla periodontīta dzīšana, n (%)
Field et al., 2004	223	199 (89,2)
Patel et al., 2012	123	117 (95,1)
Liang et al., 2013	84	79 (94)
Kopā	430	395 (91,86)

5. tabula. Pētījumu informācija: rezultāts zobiem bez apikāla periodontīta (AP) un ar pirms ārstēšanas esošu AP
Research information: outcome of root canal treatment without AP and with AP before treatment

Nr. p. k.	Pētījums	Zobu skaits, n	Ar AP, n	Sadzijis, n (%)	Bez AP, n	Nav AP pēc novērošanas perioda, n (%)
Vērtējums pēc strikta kritērija						
1.	*Aqrabawi et al.*, 2006	180	86	75 (87)	94	–*
2.	*Penesis et al.*, 2008	63	63	43 (68,5)	–*	–*
3.	*Chevigny et al.*, 2008	265	157	136 (87)	108	–*
4.	*Pirani et al.*, 2015	209	66	45 (68,1)	143	120 (83,91)
	Kopā	717	372	299 (80,37)	345	120 (83,91)
Vērtējums pēc brīva kritērija						
5.	*Liang et al.*, 2013	84	84	79 (94)	–*	–*
6.	*Patel et al.*, 2012	123	48	43 (89,6)	75	74 (98,7)
	Kopā	207	132	122 (92,42)	75	74 (98,7)

* Rakstā dati nav minēti.

Diskusija

Izvēlētā darba tēma ir aktuāla, jo zobārstniecības profesionāļiem ir jāpārzina metodes, kas var uzlabot sakņu kanālu ārstēšanas prognozi. Pētījuma literatūras atlase tika veikta, izmantojot sistemātiskus principus, lai noteiktu endodontiskas ārstēšanas rezultātu zobiem, kas pildīti ar vertikālās kondensācijas metodi.

Sistēmiskajā literatūras apskatā tika izvēlētas tikai citējamas un kvalitatīvas publikācijas. Meklēšanā tika izmantotas profesionālas elektroniskās datubāzes *PubMed*, EBSCO *host*, *Clinical Key* un *Wiley Library*. Tika iekļauti tikai publicēti dati, kā arī veikta atrasto publikāciju apjoma ierobežošana, nosakot publicēšanas gadu un valodu. Netika meklēti nepublicētie pētījumi un konferenču materiāli. Literatūras meklēšanā grūtības radīja izmantotās pildīšanas tehnikas nenorādīšana publikāciju tēzēs. Pētījumos izmantotās rezultātu novērtēšanas metodes, vertikālās pildīšanas metodes un pacientu atkārtotas izmeklēšanas rādītāji ir atšķirīgi. Interpretējot rezultātus, jāņem vērā, ka publikācijās bieži tiek lietoti apzīmējumi "veiksme" un "neveiksme", tāpēc jāpārliecinās, vai tie ir skaidri definēti.

Maz ir pētījumu, kuros salīdzināta vertikālās kondensācijas metodes un citu pildīšanas paņēmienu tieša ietekme uz periapikālo audu stāvokli. Autori analīzē iekļauj divus šāda veida rakstus (*Aqrabawi et al.*, 2006; *Chevigny et al.*, 2008). Abos pētījumos pierādīts, ka apikāla periodontīta dzīšanas rādītājs ir statistiski ticami augstāks (vismaz par 10 %) ar vertikālās pildīšanas metodi pildītiem zobiem.

Šajā pētījumā tika atrasta informācija par augstu primāras endodontiskas ārstēšanas rezultātu zobiem, kas pildīti ar vertikālās kondensācijas metodi, – 84 % gadījumu, izmantojot stingrus kritērijus, un 92 %, izmantojot brīvos kritērijus. Citās publikācijās atrodama atšķirīga informācija, piemēram, 2005. gadā publicēti šādi sistemātiska pētījuma dati: zobiem ar apikālu periodontītu dzīšanas rādītājs bija 77 %, ārstējot divās vizītēs, un 71 %, ārstējot vienā vizītē (*Sathorn et al.*, 2005). K. Kojima un līdzautoru (*Kojima et al.*, 2004) metaanalīzē, lietojot gan stingros, gan brīvos kritērijus, zobiem ar vitālu pulpu tika konstatēts 82,8 % veiksmes rādītājs, bet ar nekrotisku pulpu – 78,9 %. Minētajos darbos pārsvarā bija iekļauti pētījumi, kuros izmantota laterālās kondensācijas metode, tādēļ ir iespējams, ka vertikālās pildīšanas metode var sniegt augstāku sakņu kanālu ārstēšanas rezultātu. Šajā pētījumā iegūtais augstais rezultāts var tikt izskaidrots ar publicēšanas laika ierobežojumu. Tika izmantoti pētījumi, kuri publicēti no 2000. līdz 2015. gadam, tādējādi darba dati var tikt attiecināti uz mūsdienu ārstēšanas metodēm.

Elektroniskajās datubāzēs ir maz informācijas par primāru sakņu kanālu ārstēšanas prognozi zobiem, kas pildīti ar vertikālo metodi. Lielākā daļa endodontisko pētījumu par ārstēšanas iznākumu balstās uz laterālo kondensāciju, tāpēc par sistēmiskā apskata ierobežojumu var uzskatīt labu, kontrolētu, randomizētu pētījumu trūkumu. Ir nepieciešami turpmāki kvalitatīvi, uz vertikālās pildīšanas metodi attiecināmi klīniskie pētījumi.

Secinājumi

Sistemātiskā literatūras meklēšanā grūtības radīja izmantotās pildīšanas tehnikas nenorādīšana publikāciju tēzēs. Maz ir pētījumu, kuros apskatīta vertikālās kondensācijas metodes tieša ietekme uz endodontiskas ārstēšanas rezultātu. Vertikālās pildīšanas metodes izmantošana, kā liecina publikāciju dati, uzrāda vismaz par 10 % augstākus endodontiskas ārstēšanas rezultātus, salīdzinot ar laterālo kondensāciju.

Sistemātiskā analīzē, izmantojot striktus kritērijus, tika noteikts 84 % augsts primāras endodontiskas ārstēšanas rezultāts, savukārt sistemātiskā analīzē, izmantojot brīvos kritērijus, tika noteikts 92 % augsts endodontiskas ārstēšanas rezultāts zobiem, kas pildīti ar vertikālās kondensācijas metodi. Zobiem bez preoperatīva apikāla periodontītu var tikt sasniegts gandrīz 98 % augsts rezultāts. Iespējams, ka vertikālās pildīšanas metodes izmantošana var paaugstināt sakņu kanālu ārstēšanas prognozi.

Outcome of Primary Root Canal Treatment Using Vertical Condensation Filling Technique

Abstract

A fundamental aim of endodontic treatment is to prevent or cure apical periodontitis (Ørstavik, 1998). There is substantial evidence that technical quality of root canal treatment has a significant influence on endodontic therapy outcomes (Friedman, 2008). Vertical condensation technique provides better sealing quality of a root canal system than lateral condensation and shows higher treatment results in numerous clinical studies (Aqrabawi, 2006; Peng, 2007). Dentists in Latvia have limited information about the potential effect of the vertical condensation filling technique on treatment prognosis, because it is not included in the undergraduate programme.

The aim of the study was to determine the outcome of primary endodontic treatment using vertical condensation.

A computerised literature search was performed using PubMed, EBSCO host data bases. Studies were identified using keywords from PICOS formula in different variations. Strict inclusion and exclusion criteria were used.

After exclusion a total of eight articles were included and analysed. The analysed articles were divided into two groups – loose and strict evaluation criteria after endodontic treatment: 1st group (strict evaluation criteria) – a total of 741 teeth included in analysis, 84.04 % did not have apical periodontitis; 2nd group (loose evaluation criteria) – a total of 430 teeth included in analysis and 91.86 % did not have apical periodontitis or had apical periodontitis in healing phase.

Outcome of endodontic treatment of teeth filled using vertical compaction is 84 % using strict evaluation criteria and 92 %, if loose criteria are used. Comparative studies indicate that endodontic treatment using vertical compaction has at least 10 % higher results than treatment using lateral condensation.

Keywords: root canal treatment, success, outcome, vertical compaction, vertical obturation.

Literatūra

1. Aqrabawi, J. Outcome of endodontic treatment of teeth filled using lateral condensation versus vertical compaction (Schilder's technique). *J Contemp Dent Pract*. 2006, 1(7), 17–24.
2. Chevigny, C., Dao, T., Basrani, B., Marquis, V., Farzaneh, M., Abitbol, S., Friedman, S. Treatment outcome in endodontics: The Toronto study-phase 4: Initial treatment. *J Endod*. 2008, 34(3), 258–263.
3. Field, J.,W., Gutmann, J. L., Solomon, E. S., Rakusin, H. A. Clinical radiographic retrospective assessment of success rate of single-visit root canal treatment. *Int Endod J*. 2004, 37, 70–82.
4. Friedman, S. Expected outcome in prevention and treatment of apical periodontitis. In: *Essential endodontology*. Örstavik D., Pitt Ford T. (editors). 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Munksgaard Ltd, 2008, 408–469.
5. Friedman, S. Prognosis of initial endodontic therapy. *Endod Top*, 2002, 2, 59–88.
6. Kirkevang, L. L., Horsted-Bindslev, P. Technical aspects of treatment in relation to treatment outcome. *Endod Top*. 2002, 2, 89–102.
7. Kojima, K., Inamoto, K. Success rate of endodontic treatment of teeth with vital and nonvital pulps. A meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004, 97, 95–99.
8. Liang, Y. H., Jiang, L. M., Jiang, L., Chen, X. B., Liu, Y. Y., Tian, F. C., Bao, X. D., Gao, X. J., Versluis, M., Wu, M. K., Sluis, L. Radiographic healing after a root canal treatment performed in single-rooted teeth with and without ultrasonic activation of the irrigant: A randomized controlled trial. *Endod*. 2013, 39, 1218–1225.
9. Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L., PRISMA-P group. Preferred reporting items for systematic review and meta analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015, 4, 1.
10. Ng, Y.-L., Mann, V., Gulabivala, K. A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. *Int Endod J*. 2011, 44, 610–625.

11. Ng, Y.-L., Mann, V., Rahbaran, S., Lewsey, J., Gulabivala, K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature – part 1. Effects of study characteristics on probability of success. *Int Endod J*. 2007, 40, 921–939.
12. Ørstavik, D., Pitt Ford, T. R. Apical periodontitis: microbial infection and host responses. In: Ørstavik D., Pitt Ford T. R. eds. *Essential endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis*. Oxford, Blackwell Science, 1998.
13. Patel, S., Wilson, R., Dawood, A., Foschi, F., Mannocci, F. The detection of periapical pathosis using digital periapical radiography and cone beam computed tomography – part 2: A 1-year post-treatment follow-up. *Int Endod J*. 2012, 45, 711–723.
14. Penesis, V. A., Fitzgerald, P. I., Fayad, M. I., Wenckus, C. S., Be Gole, E. A., Johnson, B. R. Outcome of one-visit and two-visit endodontic treatment of necrotic teeth with apical periodontitis: A randomized controlled trial with one-year evaluation. *J Endod*. 2008, 34, 251–257.
15. Peng, L., Ye, L., Hong, T., Xuedong, Z. Outcome of root canal obturation by warm gutta-percha versus cold lateral condensation: a meta-analysis. *J Endod*. 2007, 33(2), 106–109.
16. Pirani, C., Chersoni, S., Montebugnoli, L., Prati, C. Long-term outcome of non-surgical root canal treatment: a retrospective analysis. *Odontology*. 2015, 103(2), 185–193.
17. Sathorn, C., Parashos, P., Messer, H. H. Effectiveness of single versus multiple-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a systematic review and metaanalysis. *Int End J*. 2005, 38, 347–355.
18. Tervit, C., Paquette, L., Torneck, C. D., Basrani, B., Friedman, S. Proportion of healed teeth with apical periodontitis medicated with two percent chlorhexidine gluconate liquid: A case-series study. *J Endod*, 2009, 35, 1182–1185.

Konservatīvo metožu efektivitāte pacientiem ar klikšķošiem trokšņiem temporomandibulārajā locītavā: literatūras analīze

Daina Spūle, Una Soboļeva

daina.spule@gmail.com
Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Atgriezenisks diska pārvietojums (ADP) ir viens no nozīmīgākajiem priekšnoteikumiem temporomandibulāro traucējumu (TMT) gadījumos, kā arī tas ir temporomandibulārās locītavas (TML) klikšķošo trokšņu visizplatītākais cēlonis. Lai gan TMT un klikšķošs troksnis neapdraud pacienta dzīvību, tomēr tie var nopietni ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti: ēšanu, runāšanu, socializēšanos ar citiem cilvēkiem un pašapziņu.

Darba mērķis. Analizēt zinātnisko literatūru, novērtējot konservatīvo metožu efektivitāti pacientiem ar klikšķošiem trokšņiem temporomandibulārajā locītavā.

Materiāls un metodes. Literatūra tika meklēta elektroniski *PubMed*, EBSCO un *DynaMed* datubāzē, pētījumā iekļaujot publikācijas angļu valodā no 1982. līdz 2016. gadam.

Rezultāti. Pavisam tika atrasti 52 raksti, bet literatūras apskatā tika iekļauti 34. Šajā rakstā apkopoti un analizēti literatūras dati par iespējām novērst klikšķošus trokšņus TML, izmantojot konservatīvas metodes.

Secinājumi. Klikšķoši trokšņi TML ir diezgan rezistenti pret terapiju.

Atslēgvārdi: temporomandibulārie traucējumi, klikšķēšana, iekšējie traucējumi, atgriezenisks diska pārvietojums, priekšējā pozicionēšanas kape, stabilizācijas kape.

Ievads

Temporomandibulārie traucējumi (TMT) ir kopējs termins košļāšanas muskuļu un temporomandibulāro locītavu (TML), ar tām saistīto struktūru klīniskajām problēmām (*Okeson*, 1996). TMT tiek aplūkoti arī kā traucējumu kopums, kas aptver gan bioloģiskus un psiholoģiskus, gan psihosociālus faktorus (*Suvinen*, 2005). Visizplatītākās pazīmes un simptomi ir šādi:

- sejas un locītavu rajona sāpes, kas pastiprinās apakšžokļa kustību laikā;
- TML trokšņi (klikšķēšana vai krepitācija);
- ierobežotas apakšžokļa robežkustības (mutes atvēršana, laterālās kustības).

Pēc Amerikas Orofaciālo sāpju akadēmijas datiem populācijā 40–75 % cilvēku tiek konstatēta vismaz viena TMT pazīme un 33 % no populācijas ir vismaz viens simptoms (*Okeson*, 1996).

Atgriezenisks diska pārvietojums (ADP) ir viena no nozīmīgākajām atradnēm TMT gadījumā, kā arī visizplatītākais klikšķošu trokšņu cēlonis TML (*Madani*, 2011). Tomēr ne visām locītavām ar pārvietotu disku tiek novēroti raksturīgie simptomi, jo TML struktūrām piemīt augstas adaptācijas spējas, kas

nodrošina eņģes un slīdēšanas kustības (*Pellizoni*, 2006). Savukārt T. A. Larheims (*Larheim*, 2001) ir atradis ADP (galvenokārt daļēji pārvietotu) 25 % asimptomātisku indivīdu, pamatojoties uz magnētiskās rezonanses (MR) attēliem, kas pamato TML spēju adaptēties izmaiņām.

Epidemioloģiskajos pētījumos klikšķošu trokšņu izplatība populācijā pusaudžiem ir 9–26 %, savukārt pieaugušiem – 14–65 % gadījumu, un sievietēm tā ir augstāka nekā vīriešiem (*Pharaboz*, 1993; *Resche*, 1997; *List*, 1998).

Tomēr zobārstniecības praksē nākas saskarties ar pacientu sūdzībām par klikšķošiem trokšņiem TML funkcijas laikā. Daudzos gadījumos TML klikšķis notiek bez sāpēm vai disfunkcijas (*Okeson*, 1996), tāpēc TML varētu raksturot arī kā sociāla rakstura locītavu problēmu, jo troksnis, kuru dzird apkārtējie, satrauc gan pašu cilvēku, gan apkārtējos, kuri pacientam mēdz norādīt par sadzirdēto skaņu. Šie pacienti vēršas pie ārsta, un viņu galvenā sūdzība ir par klikšķošu troksni, ko viņi vēlas likvidēt. Tomēr ir arī otra daļa pacientu, kuriem kombinācijā ar troksni ir sāpes un (vai) funkcijas ierobežojumi. Šie pacienti galvenokārt sūdzas par sāpēm un disfunkciju. Literatūrā vairāk tiek apskatīta funkcionālā ārstēšana (sāpju novēršana un funkcijas uzlabošana), bet mazāk pievērsta uzmanība tieši klikšķošu trokšņu likvidēšanai. Klikšķošu trokšņu novēršana nav bijis mērķa jautājums, tomēr interesanti uzzināt, kādi ir klikšķošu trokšņu likvidēšanas rezultāti.

Lai gan temporomandibulārie traucējumi un klikšķošs troksnis neapdraud pacienta dzīvību, tomēr var nopietni ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti: ēšanu, runāšanu, pašapziņu un socializēšanos ar citiem cilvēkiem.

Darba mērķis

Analizēt zinātnisko literatūru, novērtējot konservatīvo metožu efektivitāti pacientiem ar klikšķošiem trokšņiem temporomandibulārajā locītavā.

Materiāls un metodes

Tika veikta literatūras atlase *PubMed*, EBSCO, *Science Direct* datubāzē ar atslēgvārdiem: *temporomandibular disorders, clicking, internal derangement, disc displacement with reduction, anterior positioning appliance, stabilization appliance.* Pēc atlases analīzei tika izmantoti 34 raksti, kas publicēti no 1982. līdz 2016. gadam.

Rezultāti

Pavisam atbilstīgi tematam tika atrastas 52 publikācijas angļu valodā. Pēc iegūto datu analīzes literatūras apskatā tika iekļauti 34 raksti. Neiekļautajiem 18 rakstiem bija zema ticamība (ekspertu viedokļi vai gadījuma analīzes), vai arī tie neatbilda šajā literatūras apskatā aplūkotajiem parametriem.

Publikācijas pētot, var konstatēt, ka tiek akceptētas atšķirīgas ārstēšanas metodes pacientiem ar klikšķošiem trokšņiem. Ja simptomi ir vāji, tad bieži vien pietiek ar situācijas izskaidrošanu un novērošanu. Nopietnāku traucējumu un skaļu klikšķošu trokšņu gadījumos tiek ieteikta konservatīva ārstēšana. Ja tā nepalīdz, tad tiek akceptēta arī ķirurģiska ārstēšana.

1. tabula. Pētījumu rezultāti par klikšķošu trokšņu novēršanu TML ar konservatīvām metodēm
TMJ clicking elimination results with conservative methods

Autors, gads	Terapijas veids	Perioda ilgums	Rezultāti, %		
			Klikšķoši trokšņi saglabājās	Klikšķoši trokšņi neatgriezeniski izzuda	Klikšķoši trokšņi atjaunojās
Magnusson, 1986	Novērošana	5 gadi	–	46	–
Sato, 2003	Novērošana	25,8 mēn.	79	–	–
Greene, 1982	Konservatīva terapija, vērsta uz muskuļu problēmām	5,2 gadi	–	38	–
Okeson, 1986	Konservatīva terapija, vērsta uz muskuļu problēmām	4,5 gadi	–	38	–
Leeuw, *de*, 1994	Konservatīva terapija	4 gadi	59	–	–
		30 gadi	45	–	–
Okeson, 1988	Priekšējā pozicionēšanas kape	2 mēn.	–	80	–
		2,5 gadi	–	–	66
Moloney, 1986	Priekšējā pozicionēšanas kape	1 gads	–	80	–
		1–3 gadi	–	28	–
		Vairāk nekā 3 gadi	–	8,5	43
Lundh, 1987	Priekšējā pozicionēšanas kape	3 gadi	71	29	–
Kümbüloğlu, 2013	Priekšējā pozicionēšanas kape	6 mēn.	–	88	–
Conti, 2005	Salīdzināti 2 ārstēšanas veidi:				
	priekšējā pozicionēšanas kape	1 gads	–	46,6	–
	stabilizējošā kape		–	37,5	–
Sung-Wen Chang, 2010	Salīdzināti 2 ārstēšanas veidi:				
	stabilizējošā kape, fizioterapija un 1 nedēļu medikamenti	3 mēn.	–	57,3	–
	fizioterapija un 1 nedēļu medikamenti		–	14,7	–
Tecco, 2006	Salīdzināti 3 ārstēšanas veidi:				
	priekšējā pozicionēšanas kape	6 mēn.	–	40	–
	SVED un MORA kapes		–	70	–
	kontrole		100	–	–
Madani, 2011	Salīdzināti 3 ārstēšanas veidi:				
	priekšējā pozicionēšanas kape	3 mēn.	45	–	–
	fizioterapija		80	–	–
	fizioterapija, vēl kape		50	–	–
Conti, 2015	Salīdzināti 3 ārstēšanas veidi:				
	priekšējā pozicionēšanas kape	3 mēn.	–	64	–
	NTI-tss kape		Klikšķi parādījās pacientiem, kuriem sākumā to nebija	–	–
	kontrole		–	62	–
Yoda, 2003	Salīdzināti 2 ārstēšanas veidi:				
	terapeitiskie vingrinājumi	3 mēn.	–	61	–
	kontrole		100	–	–

Diskusija

TML klikšķēšana ir diezgan izplatīts simptoms TMT gadījumā, un tā ietekmē 17–38 % pacientu (*Okeson*, 1988; *Roberts*, 1986). Pieņemts, ka klikšķošo trokšņu cēlonis ir berze starp artikulējošiem audiem, pārvarot kādu šķērsli kondiļa kustības laikā (*Prinz*, 1998; *Nitzan*, 2001; *Milam*, 2005). E. Tanaka (*Tanaka*, 2000) uzskata, ka slodzes sadalīšana TML ar normālu diska pozīciju būtiski atšķiras no situācijas, ka disks ir priekšēji pārvietots. Viņš konstatē, ka diska pārvietošanās izraisa slodzes sadalīšanas izmaiņas uz diska un palielina berzes koeficientu starp artikulējošām virsmām, un rezultātā veidojas sekundārs audu bojājums (*Tanaka*, 2004, 2008).

Uz pierādījumiem balstītajos pētījumos galvenokārt tiek akcentēta nepieciešamība pacientam mazināt sāpes un uzlabot funkcijas, bet ievērojami mazāk pētījumu ir tieši par klikšķošu trokšņu likvidēšanu, kas nebūt nav mazsvarīgi, lai uzlabotu pacienta sociālo stāvokli. Iespējams, to varētu skaidrot šādi: klīniskajā praksē uzmanību vērš uz sāpju samazināšanu un funkcijas normalizēšanu un veiksmīga ārstēšana tiek definēta kā pacienta atgriešanās diezgan normālā biopsihosociālā eksistencē.

Izpētīto rakstu trūkums ir šāds: autori pētījumu problēmu apskata no viena skata punkta – cik būtiski klikšķoši trokšņi izzuda – vai no otra skata punkta – cik būtiski klikšķoši trokšņi saglabājās – (sk. 1. tab.), taču autori nav sīki diferencējuši, kas notiek ar pārējiem klikšķošajiem trokšņiem. Šī nevienozīmīgā datu interpretācija traucē apskatītos pētījumus objektīvi salīdzināt un izdarīt konkrētus secinājumus.

Galvenokārt klikšķoši trokšņi ir nesāpīgs stāvoklis, tāpēc iespējams, ka daudzi pacienti šā iemesla dēļ neapmeklē zobārstu. Pacienta stāvoklis var būt asimptomātisks, lai gan disks atrodas nepareizā pozīcijā (*Larheim*, 2001). Pētījumi liecina, ka iekšējo TML traucējumu klīniskās pazīmes un simptomi, to skaitā arī klikšķoši trokšņi, var spontāni atrisināties laika gaitā bez ārstēšanas. Klikšķošus trokšņus neārstējot un tikai novērojot (*Magnusson*, 1986; *Sato*, 2003), 21–46 % gadījumu klikšķēšana pati izzuda. Turklāt šo abu pētījumu periods bija ilgs. Dažkārt terapija nebija tieši vērsta uz trokšņu likvidēšanu (*Greene*, 1982; *Okeson*, 1986), bet trokšņi paši samazinājās – 38 % gadījumu. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka TML var adaptēties mainīgām biomehāniskām slodzēm, ļaujot ietekmētajiem locītavas audiem saglabāt efektīvu funkciju. Tomēr šo pielāgošanās spēju nelabvēlīgi var ietekmēt cilvēka vecums un hormonālās pārmaiņas (*Milam*, 1995, 2000). Analizējot īstermiņa pētījumus, kuros bija kontroles grupa, rezultāti nav tik optimistiski. S. Teko (*Tecco*, 2006) un T. Jouda (*Yoda*, 2003) pētījumos tika konstatēts, ka trokšņi kontroles grupā nesamazinājās nemaz, bet P. Konti (*Conti*, 2015) darbā secināts, ka 62 % gadījumu klikšķēšana bija izzudusi.

Konservatīvā terapija (fizikālā terapija, intraorālās kapes) ir pirmā izvēle, ārstējot klikšķošus trokšņus. Konservatīvās terapijas mērķis nav atgriezt disku atpakaļ uz kondiļa, bet mērķis ir samazināt sāpes un veidot retrodiskālo audu adaptēšanos.

Tiek lietotas dažādas intraorālās kapes, un pastāv atšķirīgas teorijas par to darbības mehānismiem. Kapju terapija tiek aplūkota kā visizplatītākā un vienkāršākā TML trokšņu likvidēšanas metode.

Vēsturiski priekšēji pozicionējošās kapes bija pirmā izvēle, lai ārstētu pacientus ar iekšējiem TML traucējumiem un reponētu disku atpakaļ, un tās lietoja gan dienas, gan nakts laikā. Mūsdienās ir skaidrs, ka priekšēji pozicionējošā kape neatgriež disku atpakaļ, kā domāja agrāk. Tagad priekšēji pozicionējošās kapes lieto, lai samazinātu trokšņus un sāpes (*Okeson*, 1988; *Moloney*, 1986; *Lundh*, 1987; *Conti*, 2005, 2015; *Madani*, 2011; *Tecco*, 2004; *Kümbüloǵlu*, 2013; *Tecco*, 2006). Saprotams, ka apakšžokļa protrūzija samazina pārslodzi uz retrodiskālajiem audiem, tādējādi atļaujot notikt adaptīvām izmaiņām. J. P. Okesons (*Okeson*, 1996) ierosina priekšēji pozicionējošās kapes nelietot pilnu laiku, lai palielinātu retrodiskālo audu adaptēšanās iespējas bez blakusefektiem (*Conti*, 2005). Pilna laika priekšēji pozicionējošās kapes lietošana var izveidot atvērtu aizmugurējo sakodienu, oklūzijas izmaiņas un miostatisku kontraktūru *m. inferior pterygoideus lateralis* (*Okeson*, 1996). Klikšķēšanas problēmas atrisināšanai, iespējams, pastāv saistība ar paša diska morfoloģiskām izmaiņām, kas varētu novērst fizisku šķērsli žokļa translācijā, tā samazinot troksni (*Conti*, 2005).

Analizējot ilgtermiņa pētījumus par klikšķošu trokšņu novēršanu ar priekšēji pozicionētu kapi, redzams, ka trokšņi saglabājās 53,4–71 % gadījumu (*Okeson*, 1988; *Lundh*, 1987; *Conti*, 2005). F. Molonijs (*Moloney*, 1986) 1986. gadā aprakstīja, ka pēc četriem gadiem 50 % gadījumu trokšņu atjaunojās. Tātad priekšējās pozicionēšanas kapes pašus trokšņus likvidē nepietiekami. Daudz būtiskāk tās spēj samazināt sāpes, bet tieši klikšķoši trokšņi bieži vien ir rezistenti šai terapijai. M. Naije (*Naeije,* 2013) uzskata, ka reciprokālu klikšķi var novērst ar kapēm, bet efekts darbojas tik ilgi, cik tiek valkātas kapes. Viens no kapes trūkumiem ir diskomforts runāšanas, rīšanas, ēšanas un dzeršanas laikā (*Tecco*, 2006).

Stabilizējošo kapju lietošana klīniskajā praksē ir plaši izplatīta kā iekšējo TML traucējumu konservatīvas ārstēšanas paņēmiens, lai samazinātu simptomus (sāpes, diskomfortu) un uzlabotu robežkustību amplitūdu, kā arī nepieļautu TML struktūras bojājumus (*Tecco*, 2006; *Naeije*, 2013; *Stiesch-Scholz*, 2005) un likvidētu klikšķošos trokšņus, kas samazinājās 37,5–60 % gadījumu (*Sung-Wen Chang*, 2010; *Conti*, 2005; *Korkmaz*, 2016). Stabilizējošās kapes arī stabilizē TML statiskā un dinamiskā oklūzijā, atslābina košļāšanas muskuļus, īpaši – *m. pterygoideus lateralis*, līdzsvarojot slodzes attiecības (*Kümbüloǵlu*, 2013; *Stiesch-Scholz*, 2005).

NTI-tss (*the nociceptive trigeminal inhibition clenching supression system*) ir intraorāla kape, kas tiek lietota TML un muskuļu sāpju, galvassāpju un migrēnas gadījumā, bet tās lietojums klikšķošo trokšņu novēršanai ir maz zināms (*Conti*, 2015). Izskaidrojums, kāpēc, lietojot šo kapi, trokšņi parādījās pat tiem pacientiem, kam tie iepriekš nebija, varētu būt saistīts ar okluzālu spēku, kas uzlikts uz priekšējiem zobiem. Tādējādi laika gaitā radās pārslodze uz TML (*Koolstra*, 1988) un sekas varēja izpausties kā kompromitēta diska remodelēšanās.

Ar SVED (*sagittal vertical extrusion device*) un MORA (*mandibular anterior repositioning splint*) intraorālajām kapēm ir iegūti labi ārstēšanas rezultāti (*Tecco*, 2006), bet nav citu pētījumu, lai varētu salīdzināt un novērtēt ārstēšanas efektivitāti. Šīs kapes ir alternatīva, lai izvairītos no diskomforta, ko sagādā priekšēji pozicionējošo kapju lietošana (*Tecco*, 2006). MORA lieto dienas laikā, bet SVED lieto nakts laikā.

Nav īsti zināma ilgtermiņa konservatīvās ārstēšanas rezultātu efektivitāte, jo veikts ļoti maz pētījumu. F. Molonijs (*Moloney*, 1986), ārstējot ar priekšēji pozicionējošo kapi, pēc vairāk nekā trim gadiem konstatēja, ka 43 % pacientu trokšņi bija atjaunojušies, bet J. P. Okesons (*Okeson*, 1988) secināja, ka pēc 2,5 gadiem 66 % pacientu trokšņi bija atgriezušies. No viņu atziņām var secināt, ka ārstēšana bijusi maz efektīva. Savukārt R. de Līvs (*Leeuw*, 1994) klikšķošus trokšņus ārstēja ar konservatīvo terapiju un secināja, ka pēc četriem gadiem 59 % pacientu trokšņi saglabājās, bet pēc 30 gadiem klikšķoši trokšņi bija saglabājušies 45 % gadījumu. Viņš arī secināja, ka trokšņi bieži vien nav saistīti ar sāpēm un disfunkciju, kā arī tie saglabājas, turpmāk neprogresējot.

Gadījumos, ja konservatīvā terapija nav efektīva, ir iespēja izvēlēties minimāli invazīvas ķirurģijas tehnikas un artroskopisku diska repozīciju, tomēr šādās situācijās pamata ārstēšana jābalsta uz simptomu un pazīmju samazināšanu (sāpju likvidēšanu un robežkustību uzlabošanu).

Secinājumi

1. Klikšķošu trokšņu problēma var spontāni atrisināties laika gaitā bez ārstēšanas.
2. Ilgtermiņa pētījumi atklāj, ka priekšējās pozicionēšanas kapes nav tik efektīvas, kā tika uzskatīts. Tās galvenokārt palīdz samazināt sāpes, ko rada diska pārvietošanās.
3. Locītavas trokšņi ir diezgan rezistenti pret terapiju.
4. Pat tajos gadījumos, ja ārstēšana ir tieši virzīta uz trokšņu novēršanu, tā ne vienmēr ir veiksmīga.
5. Lietojot kādas intraorālās kapes (priekšēji pozicionējošās vai stabilizējošās), klikšķošie trokšņi samazinājās, izņemot gadījumā ar NTI-tss kapi, kuru valkājot klikšķošie trokšņi parādījās pat tiem pacientiem, kuriem iepriekš to nebija.

Temporomandibular Joint Clicking Elimination Efficiency With Conservative Methods: A Literature Review

Abstract

Anterior disc displacement with reduction is one of the most significant findings at the temporomandibular disorders (TMD) as well as the most common cause of temporomandibular joints (TMJ) clicking. Although the TMD and the clicking does not threaten the patient's life, however, it can seriously affect several aspects of patient's quality of life, like eating, speaking, socialising with other people and self-confidence.

Based on the analysis of scientific articles, the aim of the study was to evaluate the effectiveness of elimination of clicking sound with conservative methods, for patients with a clicking sound in temporomandibular joint.

Literature were sought electronically – in PubMed, EBSCO, and DynaMed databases, including publications in English between 1982–2016. Altogether 52 articles were found, of which 34 are included in the literature review. TMJ clicking is relatively resistant to therapy.

Keywords: temporomandibular disorders, clicking, internal derangement, disc displacement with reduction, anterior positioning appliance, stabilization appliance.

Literatūra

1. Conti, P. C., Correa, A. S., Lauris, J. R., Stuginski-Barbosa, J. Management of painful temporomandibular joint clicking with different intraoral devices and counseling: controlled study. *J Appl Oral Sci*. 2015, 23(5), 529–535.
2. Conti, P. C., Miranda, J. E., Conti, A. C., Pegoraro, L. F. Partial time use of anterior repositioning splints in the management of TMJ pain and dysfunction: a one-year controlled study. *J Appl Oral Sci*. 2005, 13(4), 345–350.
3. Greene, C. S., Laskin, D. M. Long-term status of TMJ clicking in patients with myofascial pain and dysfunction. *J Am Dent Assoc*. 1988, 117, 461–465.
4. Greene, C. S., Turner, C., Laskin, D. et al. Long-term outcome of TMJ clicking in 100 MPD patients. *J Dent Res*. 1982, 61 (special issue, abstr 359), 218.
5. Koolstra, J. H., Eijden T. M., van, Weijs, W. A., Naeije, M. A three-dimensional mathematical model of the human masticatory system predicting maximum possible bite forces. *J Biomech*. 1988, 21(7), 563–576.
6. Korkmaz, Y. T., Altintas, N. Y., Korkmaz, F. M., Candirli, C. Is hyaluronic acid injection effective for the treatment of temporomandibular joint disc displacement with reduction? *J Oral Maxillofac Surg*. 2016, 1–13.
7. Kümbüloġlu, Ö., Saracoglu, A., Bingöl, P., Hatipoġlu, A. Clinical study on the comparison of masticatory efficiency and jaw movement before and after temporomandibular disorder treatment. *J Craniomandibular & Sleep Practice*. 2013, 31(7), 190–201.
8. Larheim, T. A., Westesson, P. L., Sano, T. Temporomandibular joint disk displacement: comparison in asymptomatic volunteers and patients. *Radiology*. 2001, 218, 428–432.
9. Leeuw, R., de, Boering, G., Stegenga, B., Bont, L. G., de. Clinical signs of TMJ osteoarthrosis and internal derangement 30 years after nonsurgical treatment. *J Orofac Pain*. 1994, 8(1), 18–24.
10. Lundh, H., Westesson, P. L., Kopp, S. A three-year follow-up of patients with reciprocal temporomandibular joint clicking. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987, 63(5), 530–533.
11. Madani, A. S., Mirmortazavi, A. Comparison of three treatment options for painful temporomandibular joint clicking. *J Oral Sci*. 2011, 53(3), 349–354.
12. Magnusson, T. Five-year longitudinal study of signs and symptoms of mandibular dysfunction in adolescents. *Cranio*. 1986, 4(4), 338–344.
13. Milam, S. B. Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. *Odontology*. 2005, 93, 7–15.
14. Milam, S. B. *Pathophysiology of articular disk displacements of the temporomandibular joint in oral and maxillofacial surgery, temporomandibular disorders*. Edited by Fonseca R. J. et al. Philadelphia: WB Saunders, 2000, 46–72.

15. Milam, S. B., Schmitz, J. P. Molecular biology of temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995, 53, 1448–1454.
16. Moloney, F., Howard, J. A. Internal derangements of the temporomandibular joint: III. Anterior repositioning splint therapy. *Aust Dent J*. 1986, 31(1), 30–39.
17. Naeije, M., Te Veldhuis, A. H., Te Veldhuis, E. C. et al. Disc displacement within the human temporomandibular joint: a systematic review of a 'noisy annoyance'. *J Oral Rehabil*. 2013, 40(2), 139–158.
18. 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.
19. Okeson, J. P. *Guidelines for assessment, diagnosis, and management: Orofacial pain*. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc, 1996, 116–117.
20. Okeson, J. P. Long-term treatment of disk-interference disorders of the temporomandibular joint with anterior repositioning occlusal splints. *J Prosthet Dent*. 1988, 60(5), 611–616.
21. Okeson, J. P., Hayes, D. K. Long-term results of treatment for temporomandibular disorders: an evaluation by patients. *J Am Dent Assoc*. 1986, 112(4), 473–478.
22. Pellizzoni, S. E., Salioni, M. A., Juliano, Y. et al. Temporomandibular joint disc position and configuration in children with functional unilateral posterior crossbite: a magnetic resonance imaging evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006, 129(6), 785–793.
23. Prinz, J. F. Physical mechanisms involved in the genesis of temporomandibular joint sounds. *J Oral Rehabil*. 1998, 25, 706–714.
24. Roberts, C. A., Tallents, R. H., Katzberg, R. W. et al. Clinical and arthrographic evaluation of temporomandibular joint sounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986, 62, 373–376.
25. Sato, S., Goto, S., Nasu, F., Motegi, K. Natural course of disc displacement with reduction of the temporomandibular joint: changes in clinical signs and symptoms. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003, 61, 32–34.
26. Stiesch-Scholz, M., Kempert, J., Wolter, S. et al. Comparative prospective study on splint therapy of anterior disc displacement without reduction. *J Oral Rehabil*. 2005, 32, 474–479.
27. Sung-Wen, Chang, Ching-Ya, Chuang, Jau-Rong, Li et al. Treatment of maxillary flat occlussal splints for painful clicking of the temporomandibular joint. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010, 26(6), 299–307.
28. Suvinen, T. I., Reade, P. C., Kemppainen, P. et al. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *European Journal of Pain*. 2005, 9(6), 613–633.
29. Tanaka, E., Hirose, M., Koolstar, J. H. et al. Modeling of the effect of friction in the temporomandibular joint on displacement of its disc during prolonged clenching. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008, 66, 462–468.
30. Tanaka, E., Pozo, M., del, Tanaka, D. et al. Three-dimensional finite element analysis of human temporomandibular joint with and without disc displacement during jaw opening. *Med Eng Phys*. 2004, 26, 503–511.
31. Tanaka, E., Rodrigo, Y., Miyawaki, K. et al. Stress distribution in the temporomandibular joint affected by anterior disc displacement: a three-dimensional analytic approach with the finite-element method. *J Oral Rehabil*. 2000, 27(9), 754–759.
32. Tecco, S., Caputi, S., Teté, S. et al. Intra-articular and muscle symptoms and subjective relief during TMJ internal derangement treatment with maxillary anterior repositioning splint or SVED and MORA splints: A comparison with untreated control subjects. *Cranio*. 2006, 24(2), 119–129.
33. Tecco, S., Festa, F., Salini, V. et al. Treatment of joint pain and joint noises associated with a recent TMJ internal derangement: a comparison of an anterior repositioning splint, a full-arch maxillary stabilization splint, and an untreated control group. *Cranio*. 2004, 22(3), 209–219.
34. Yoda, T., Sakamoto, I., Imai, H., Honma, Y. et al. A randomized controlled trial of therapeutic exercise for clicking due to disk anterior displacement with reduction in the temporomandibular joint. *Cranio*. 2003, 21, 10–16.

Ārstēšanas metodes izvēli noteicošie faktori pacientiem ar palatināli novietotiem augšžokļa kaniniem

Pēteris Sosārs [1], ***Madara Cīrule*** [2], ***Gundega Jākobsone*** [1]

peteris.sosars@inbox.lv
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Stomatoloģijas institūts, Ortodontijas katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Stomatoloģijas institūts, Terapijas nodaļa, Latvija*

Kopsavilkums

Darba mērķis. Noskaidrot faktorus, kuri ietekmē ārstēšanas metodes izvēli pacientiem ar palatināli novietotiem kaniniem.

Materiāls un metodes. Šajā pētījumā tika izmantoti konusa staru datortomogrāfijas (KSDT) uzņēmumi 88 pacientiem ar 107 palatināli retinētiem kaniniem. Datortomogrāfijas izmeklējumi tika apstrādāti, izmantojot brīvas pieejas *OsiriX* programmu. Lai izvērtētu faktorus, kuri varētu iespaidot ārstēšanas izvēli (pacienta vecums, impaktētā kanīna trīsdimensionālā pozīcija, blakuszoba resorbcija), tika lietota loģistiskās regresijas analīze (LRA).

Rezultāti. Šajā pētījumā 30 no palatināli retinētajiem kaniniem tika ekstrahēti, 54 kanīni tika ortodontiski ievilkti zobu lokā, bet 23 kanīni izšķīlās spontāni pēc piena zoba vai pirmā premolāra ekstrakcijas. Dažādas pakāpes blakuszobu resorbcija tika novērota 96 (89,7 %) palatināli retinētu kanīnu gadījumā. Faktori, kuri ietekmēja ārstēšanas metodes izvēli, bija trīsdimensionālais leņķis (p = 0,0001) un pacienta vecums (p = 0,0001). Ne blakuszoba resorbcija, ne resorbcijas smaguma pakāpe izvēlēto ārstēšanas metodi neietekmēja. Kopumā loģistiskās regresijas modelis bija statistiski ticams (p = 0,0001) un noteica 59 % mainīgumu ārstēšanas stratēģijas izvēlē.

Secinājumi. Faktori, kuri ietekmē ārstēšanas izvēli, ir pacienta vecums un palatināli impaktētā trīsdimensionālā pozīcija.

Atslēgvārdi: retinēts kanīns, konusa staru datortomogrāfija, ortodontiskā ārstēšana.

Ievads

Pastāvīgie augšžokļa kanīni ir otrie biežāk retinētie zobi pēc trešajiem molāriem, un šāda situācija skar aptuveni 1–3 % indivīdu populācijā [5, *8*; 11, *8*]. Augšžokļa kanīni ir nozīmīgi zobi gan estētiski, gan funkcionāli, taču retinētu kanīnu ievietošana zobu lokā pareizā pozīcijā var būt ļoti laikietilpīga. Nopietna retinētu kanīnu komplikācija ir blakuszobu sakņu resorbcija, un biežāk tiek skarti laterālie incisīvi [8, *8*; 12, *8*; 22, *9*; 26, *9*; 34, *9*; 35, *9*]. Pateicoties konusa stara datortomogrāfiskās (KSDT) izmeklēšanas metodes attīstībai un plašākai pieejamībai, KSDT tiek daudz izmantota retinētu zobu, to skaitā retinētu kanīnu, diagnostikā [14; 18; 19; 33, *9*]. Vairākos pētījumos ir pierādīta trīsdimensionālo (3D)

metožu priekšrocība, precīzi konstatējot blakuszobu sakņu resorbciju [4, *7*; 8, *8*; 9, *8*; 12, *8*; 22, *9*; 30, *8*; 35, *9*] un uzlabojot vai mainot ārstēšanas stratēģiju [7, *8*; 8, *8*; 9, *8*].

Diemžēl KSDT izmeklēšana ir saistīta ar paaugstinātu radioloģisko starojumu. Tāpēc tās lietošana ir attaisnojama tikai gadījumos, ja tā spēj sniegt papildu informāciju, lai izvēlētos ārstēšanas metodi vai optimizētu ārstēšanas stratēģiju.

Viens no faktoriem, kas varētu mainīt ārstēšanas stratēģiju, ir blakuszobu resorbcija [8, *8*; 9, *8*; 28, *9*]. Literatūrā aprakstītas vairākas retinētu kanīnu ārstēšanas stratēģijas. Daži autori iesaka izņemt skartos zobus un atstāt kanīnu [8, *8*], savukārt citi autori iesaka izņemt kanīnus [28, *9*]. Citā rakstā [9, *8*] atspoguļots, ka tiek lietotas abas ārstēšanas metodes. Šī viedokļu dažādība liek domāt, ka arī ārsta personīgajiem uzskatiem par to, cik nopietni resorbcijas smagums var ietekmēt zoba prognozi, varētu būt nozīme. Kā vēl viens faktors, kuram, iespējams, ir nozīme ārstēšanas metodes izvēlē, literatūrā tiek minēta retinētā kanīna pozīcija [29, *9*]. Kaut arī KSDT ataino trīsdimensionālu datu komplektu, tomēr šie izmeklējumi parasti tiek analizēti divdimensionālos attēlos: multiplanārās rekonstrukcijās, kas attēlo retinētā kanīna projekcijas, nevis patieso lokalizāciju telpā. Lai raksturotu kanīna pozīciju telpā, viens no šā pētījuma autoriem (Pēteris Sosārs) ieteica izmantot trīsdimensionālu leņķi [31]. Šī leņķa noteikšanas atkārtojamība tika pārbaudīta [16].

Pētījuma mērķis bija noskaidrot faktorus, kuri nosaka ārstēšanas izvēli pacientiem ar palatināli retinētiem kanīniem.

Materiāls un metodes

Pētījuma grupā tika iekļauti pacienti, kuri no 2008. gada marta līdz 2012. gada decembrim tika nosūtīti uz Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūtu ar diagnozi palatināli impaktēts augšžokļa kanīns un kuriem ārstēšanas laikā tika veikts konusa stara datortomogrāfijas (KSDT) izmeklējums. Pētījums ir Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atzīts.

Visi konusa stara datortomogrāfijas izmeklējumi tika veikti, izmantojot ICAT (*Imaging Sciences International*, *Hatfield*, PA, ASV). KSDT attēli tika uzņemti, ievērojot standarta protokolu ar šādiem parametriem: 120 kV, 5 mA, noteiktu 0,4 mm vokseļa izmēru un 20 sekunžu skenēšanas laiku. Visus skenus izvērtēja viens no pētījuma autoriem, sertificēts ortodonts Pēteris Sosārs. Pētījumā tika iekļauti tikai palatināli novietoti augšžokļa kanīni, tas ir, kanīni tika klasificēti kā palatināli novietoti, ja zoba paugurs nešķērsoja zobu loku. Pētījumā netika iekļauti indivīdi, kuriem tika konstatēti iedzimti sindromi vai sejas žokļu šķeltnes. Pētījuma grupu veidoja 88 pacienti (61 sieviete un 27 vīrieši) vecumā no 11 līdz 44 gadiem, vidējais vecums bija 16,8 ± 6,1 gads. Tika apskatīti 107 impaktēti augšžokļa kanīni, to skaitā 19 bilaterāli kanīnu impakcijas gadījumi, 34 impaktēti kreisās puses augšžokļa kanīni un 35 labās puses kanīni. Tika klasificētas šādas ārstēšanas stratēģijas: impaktētā kanīna ekstrakcija, ortodontiska kanīna trakcija zobu lokā un spontāna kanīna šķilšanās zobu lokā pēc piena kanīna vai pirmā premolāra ekstrakcijas. Pacientu ārstēšanu un ārstēšanas plānu izveidi veica ortodontijas rezidenti un viņus uzraugošie ārsti.

Konusa staru datortomogrāfijas radītās DICOM datnes tika apstrādātas programmā *OsiriX* (*v.5.7 32-bit*, *Pixmeo*, Ženēva, Šveice) un apskatītas ar *iMac 27-inch*, *2560 × 1440*, *ATI Radeon HD 5750 1G graphics* (*Apple Inc.*, *Cupertino*, *CA*, ASV). Programma *OsiriX* tika izvēlēta tāpēc, ka tā ļauj lietot jau izveidotu, precīzu koordinātu sistēmu un tai ir jau iepriekš pierādīta precizitāte līdz pat 1° leņķa mērījumos un līdz 0,1 mm lineārajos mērījumos [20, *8*]. Kanīna trīsdimensionālās pozīcijas noteikšanai tika izmantots 3D leņķis (sk. 1. att.).

Blakuszoba resorbcija tika noteikta trīs plaknēs (frontālajā, sagitālajā un aksiālajā) un iedalīta četrās pakāpēs atbilstīgi *Ericson* un *Kurol* [12, *8*] un vēlāk arī *Liu et al.* [22, *9*] izveidotajai klasifikācijas sistēmai:

- retinētais kanīns nav kontaktā ar saknes virsmu (0);
- retinētais kanīns ir kontaktā ar saknes virsmu, bet blakuszobu resorbcija netiek novērota (1);
- vāja resorbcija – resorbcija skar saknes dentīnu, bet pulpa netiek skarta (2);

- vidēja resorbcija – resorbcija skar pulpu, resorbētās saknes garums mazāks par trešdaļu no visas saknes garuma (3);
- smaga resorbcija – resorbcija skar pulpu, resorbētās saknes garums lielāks par trešdaļu no visas saknes garuma (4);
- gadījumos, ja kanīns bija resorbējis vairāku zobu saknes, resorbcijas pakāpes tiek summētas.

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot *IBM SPSS Statistics* programmu. Izlase tika testēta, lietojot Kolmogorova–Smirnova testu. Tā kā izlase bija normālsadalījuma, tika lietota parametrisko datu statistiskā analīze. Neatkarīgais t tests tika izmantots, lai noteiktu atšķirības starp 3D leņķa mērījumiem labajā un kreisajā augšžokļa pusē un starp vienpusēji un divpusēji retinētiem kaniniem. Dispersijas analīze tika veikta, lai noteiktu kanīnu pozīcijas atšķirības grupās, kurās tika lietotas atšķirīgas ārstēšanas metodes. Grupu atšķirības tika noteiktas, izmantojot Bonferoni pāru (*pairwise*) salīdzināšanas testu. Faktori, kuri ietekmē ārstēšanas stratēģiju, tika pārbaudīti ar multinomināla loģistiskās regresijas analīzi. Kā neatkarīgie mainīgie tika testēti šādi faktori: trīsdimensionālais leņķis, blakuszobu resorbcijas esamība un smaguma pakāpe, pacienta vecums, ārstējošais ārsts. Tika lietota *Nigelkerke* metode, lai noteiktu pseido r^2.

Lai pārbaudītu metodes uzticamību punktu novietojuma noteikšanā, nejauši tika izvēlēti 20 KSDT izmeklējumi un vēlreiz pēc divu mēnešu pauzes tika noteikti kanīnu un okluzālās plaknes punkti. Tika lietots Dālberga (*Dahlberg*) aprēķins un Hjūstona (*Houston*) sistemātisku kļūdu novērtējums, lai noteiktu nejaušas un sistemātiskas kļūdas. Nejaušās kļūdas lielums svārstījās no 0,2 līdz 0,4 mm, bet neviena sistemātiskā kļūda netika atrasta. Mērījumu uzticamība tika noteikta, izmantojot korelācijas koeficientu ICC (*Intraclass Correlation Coefficient*), kas leņķa mērījumiem bija ļoti augsts (ICC = 0,999).

1. attēls. Trīsdimensionālais leņķis caur impaktēta kanīna garenasi un okluzālo plakni

The three-dimensional angle constructed through the impacted canine axis and the occlusal plane

Rezultāti

Starp labās un kreisās puses impaktētu augšžokļa kanīnu pozīcijas mērījumiem vienpusējas un divpusējas kanīnu impakcijas gadījumā ievērojamas atšķirības netika konstatētas, tādēļ kanīnu mērījumi tika apvienoti turpmākai analīzei.

Šajā pētījumā 30 no palatināli impaktētajiem kaniniem tika ekstrahēti, 54 kanīni tika ortodontiski ievilkti zobu lokā, bet 23 kanīni izšķīlās spontāni pēc piena zoba vai pirmā premolāra ekstrakcijas. Palatināli retinēto kanīnu (n = 96 jeb 89,7 %) gadījumos tika novērota dažādas pakāpes blakuszobu resorbcija. Visbiežāk skarti bija laterālie incisīvi (84,87 %). Kanīna pozīcija bija statistiski vērā ņemams faktors ārstēšanas metodes izvēlē (sk. 1. tab.).

Dispersijas analīzē, salīdzinot ekstrahēto zobu (kanīnu) grupu ar zobu lokā ievilkto grupu, kā arī ar spontāni izšķīlušos zobu grupu, iegūto datu ticamība bija $p \leq 0{,}001$, savukārt, salīdzinot zobu lokā ievilkto grupu ar spontāni izšķīlušos grupu, – $p \leq 0{,}01$.

Kopumā ar loģistiskās regresijas modeli iegūtie dati bija statistiski ticami ($p = 0{,}0001$) un tie noteica 59 % mainīgumu ārstēšanas stratēģijas izvēlē. Pacienta vecumam bija nozīme, kā ārstēšanas metodi izvēloties kanīnu ekstrakciju, taču tam nebija statistiski ticamas ietekmes uz iespēju zobu ortodontiski ievilkt zobu lokā vai ļaut tam spontāni izšķilties. Savukārt izvēli starp visām ārstēšanas iespējām ietekmēja trīsdimensionālais kanīna leņķis.

Ne skarto zobu skaits, ne resorbcijas pakāpe, ne arī ārsts nenoteica ārstēšanas metodes izvēli. Jaunākiem pacientiem bija par 12 % lielāka iespēja, ka zobs tiks ortodontiski ievilkts zobu lokā, nevis ekstrahēts ($p = 0{,}007$, 95 % TI: 0,815–0,968), bet, pacientiem kļūstot par gadu vecākiem, iespējamība, ka zobs varētu pats izšķilties, samazinājās par faktoru 0,39 ($p = 0{,}012$, 95 % TI: 0,467–0,909).

Jo mazāks bija retinētā kanīna trīsdimensionālais leņķis, jo lielāka iespēja, ka ortodontiskas trakcijas vietā šo zobu drīzāk izlems ekstrahēt ($p = 0{,}001$, OR = 1,075, 95 % TI: 1,030–1,122). Savukārt palielināts trīsdimensionālais leņķis biežāk bija gadījumos, ja tika pieņemts lēmums ļaut zobam spontāni šķilties, nevis to ekstrahēt ($p = 0{,}0001$, OR = 1,158, 95 % TI: 1,076–1,245). Ārstēšanas metodes izvēles biežums pacientiem ar atšķirīgu trīsdimensionālo retinētā kanīna leņķi ir atainots 2. attēlā.

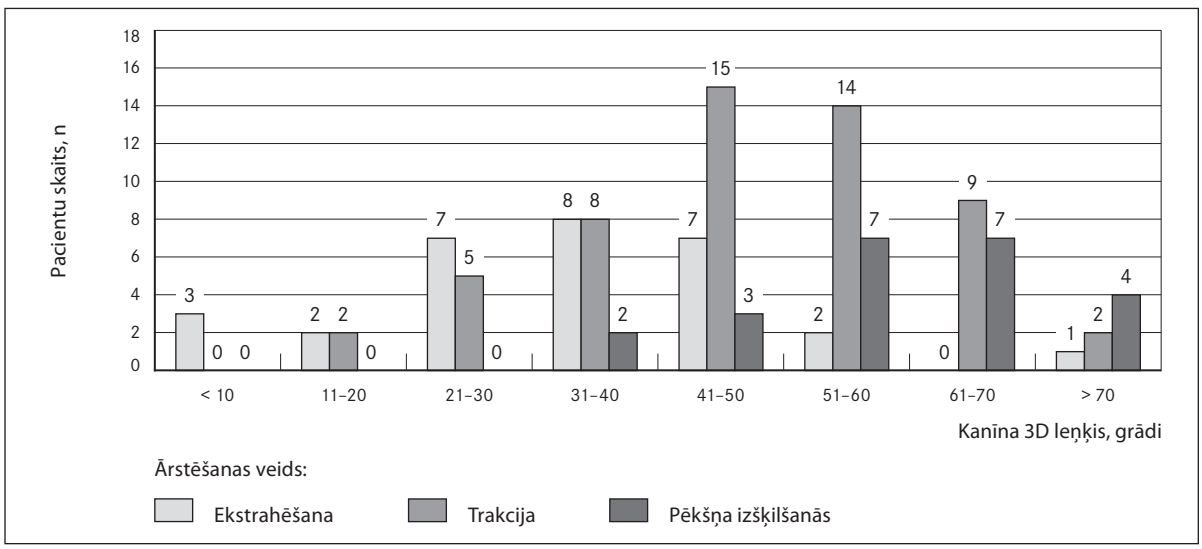
1. tabula. Atšķirības trīsdimensionālā leņķa mērījumos grupām ar dažādām ārstēšanas stratēģijām (dispersijas analīze)

Summary of the variance analysis for differences in the 3-dimensional angle in the groups with different treatment methods (dispersion analysis)

Kanīnu mērījumi	Kopā (n = 107)	Ekstrahēti (n = 30)	Ievilkti zobu lokā (n = 54)	Spontāni izšķīlušies (n = 28)
3D leņķis (± SD), grādi	45,8 ± 16,2	33,9 ± 16,2	47,2 ± 13,4	58,1 ± 11,6

2. attēls. Dažādu ārstēšanas veidu lietojuma biežums pacientiem ar atšķirīgiem kanīna trīsdimensionāliem leņķiem

Frequencies of the taken treatment choices in patients with different 3D angles of the canines



Diskusija

Šajā retrospektīvajā pētījumā ētisku apsvērumu dēļ tika iekļauti retinētie kanīni tikai tiem pacientiem, kuriem jau bija veikti KSDT izmeklējumi. Veikt KSDT izmeklējumus parasti nosūta pacientus, par kuru retinētajiem kanīniem ir aizdomas, ka tie resorbē blakuszobu saknes. Bieži to dara arī gadījumos, ja ārstiem ir nepieciešama papildu informācija ortodontiskā vilkšanas vektora noteikšanai. Tomēr informāciju par zoba pozīciju iespējams iegūt arī no tradicionālajām rentgenogrammām [17, *8*; 21, *8*; 24, *9*; 26, *9*]. Iepriekšējie pētījumi ir parādījuši, ka palatināli novietotu kanīnu ārstēšana parasti prasa ķirurģisku iejaukšanos un sagaidāmais ārstēšanas laiks ir ilgāks, ja tiek nolemts zobu ortodontiski ievilkt zobu lokā, nevis izvēlēties citas ārstēšanas metodes [3, *7*; 7, *8*; 13, *8*; 32, *9*].

Iegūtie attēli tika apskatīti, izmantojot augstas izšķirtspējas ekrānu, lietojot bezmaksas programmu. Attēlu kvalitāte ir ļoti nozīmīgs faktors precīzai resorbciju konstatēšanai [2, *7*; 23]. Ar šobrīd pieejamo labo attēlu kvalitāti var izskaidrot augsto resorbciju sastopamības biežumu konkrētajā pētījumā (89 %), jo daudzos senāk veiktajos pētījumos tika norādīts, ka resorbciju sastopamības biežums variē vien no 30,1 līdz 69,6 % gadījumu [1, *7*; 8, *8*; 12, *8*; 17, *8*; 22, *9*; 25, *9*; 26, *9*; 34, *9*].

Blakuszobu sakņu resorbcija tika novērota gandrīz visos gadījumos šā pētījuma grupā un, iespējams, tāpēc tā neatstāja statistiski ticamu ietekmi uz ārstēšanas izvēli. *Rimes et al.* [28, *9*] savā pētījumā ziņo, ka 9 no 32 (28 %) impaktētajiem kanīniem, kuru dēļ notikusi incisīvu resorbcija, tikuši ekstrahēti, saglabājot resorbētos incisīvus. Tikmēr *Bjerklin* un *Ericson* [8, *8*] veiktajā pētījumā tiek minēts, ka 90 % gadījumu tika ekstrahēti resorbētie blakuszobi un tikai trīs gadījumos (16 %) ekstrahētie zobi bija kanīni.

Citos gadījumos ietekmētie incisīvi vai premolāri tika ekstrahēti, bet kanīni tika virzīti savā pozīcijā zobu lokā. *Bjerklin* un *Ericson* skaidroja, ka pat gadījumos, ja zobu lokā bijis pietiekami daudz vietas [8, *8*], viņi tomēr izvēlējušies smagi resorbētos zobus ekstrahēt. Mūsu pētījumā tikai diviem pacientiem laterālie incisīvi (trīs) tika ekstrahēti. Divi – smagas resorbcijas dēļ, bet viens – savas tapveida formas un novietojuma (vertikālā guļā aiz laterālā incisīva) dēļ. Uz zoba spontānu šķilšanos, atliekot ķirurģisku iejaukšanos uz vēlāku laiku, tika gaidīts gadījumos, ja retinētajam kanīnam bija liels 3D leņķis (sk. 1. tab.). Acīmredzot šī izvēle tika balstīta uz iepriekšējiem pētījumiem, kas norādīja, ka palielināta kanīnu angulācija pret viduslīniju samazina kanīna iespējas izšķilties spontāni [10, *8*; 24, *9*; 27, *9*].

Šajā retrospektīvajā pētījumā tika izmantoti tikai KSDT izmeklējumi, tāpēc nebija iespējams pārbaudīt citus literatūrā biežāk minētos faktorus, kuri ietekmē ārstēšanas izvēli: sakodiena anomāliju, zobu saspiestību / trēmas [6, *8*], zobu šķilšanās laiku un secību, ankilozi, mutes dobuma un vispārējo veselību, kā arī pacienta motivācijas pakāpi [13, *8*; 15; 32, *9*].

Secinājumi

1. Trīsdimensionālais kanīna novietojums bija statistiski ticams faktors ārstēšanas metodes izvēlē (p = 0,0001). Otrs tikpat nozīmīgs faktors bija pacienta vecums (p = 0,0001). Kopā šie abi lielumi veidoja 59 % ārstēšanas metožu izvēlē.
2. Palatināli impaktētu augšžokļa kanīnu gadījumā bieži tika resorbētas laterālo incisīvu saknes (85 %).
3. Resorbcija tiek novērota visdažādākajos palatināli impaktēta kanīna novietojuma gadījumos.

Factors Influencing the Treatment Choice of Palatally Impacted Maxillary Canines

Abstract

The aim of this study was to test the factors influencing the treatment choice of the impacted canines. In this study, CBCT scans of 107 palatally located maxillary canines were evaluated with a freeware *OsiriX*. The logistic regression analysis was used to test the factors with a possible effect on the treatment choice: age, the position of the impacted canine expressed by the 3-dimensional (3D) angle and resorptions of adjacent teeth.

In this sample of palatally located canines 30 canines were extracted, 54 canines were moved to the arch by orthodontic traction, 23 canines erupted spontaneously after extraction of the deciduous canine or the first premolar. Resorptions of adjacent teeth of different grades were observed in association with 96 palatally located canines (89.7 %). The factors influencing the treatment strategy were the 3D angle ($p = 0.000$) and age ($p = 0.000$). The presence and severity of resorptions of adjacent teeth did not influence the treatment choice. The model ($p = 0.000$) explained 59 % of the variance in the treatment choice.

The only factors influencing the treatment choice were the position of palatally located canine and age.

Keywords: impacted canine, cone beam computed tomography, orthodontic treatment.

Literatūra

1. Almuhtaseb, E., Mao, J., Mahony, D. et al. Three-dimensional localization of impacted canines and root resorption assessment using cone beam computed tomography. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014, 3, 425–430.
2. Alqerban, A., Jacobs, R., Fieuws, S. et al. Comparison of 6 cone-beam computed tomography systems for image quality and detection of simulated canine impaction-induced external root resorption in maxillary lateral incisors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011, 140, e129–139.
3. Alqerban, A., Jacobs, R., Keirsbilck P. J, van, et al. The effect of using CBCT in the diagnosis of canine impacton and its impact on the orthodontic treatment outcome. *J Orthod Sci*. 2014, 2, 34–40.
4. Alqerban, A., Jacobs, R., Fieuws, S., Willems, G. Comparison of two cone beam computed tomographic systems versus panoramic imaging for localization of impacted maxillary canines and detection of root resorption. *Eur J Orthod*. 2011, 1, 93–102.
5. Aydin, U., Yilmaz, H. H., Yildrim, D. Incidence of canine impaction and transmigration in a patient population. *Dentomaxillofac Radiol*. 2004, 3, 164–169.
6. Baccetti, T., Mucedero, M., Leonardi, M., Cozza, P. Interceptive treatment of palatal impaction of maxillary canines with rapid maxillary expansion a randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2009, 5, 657–661.
7. Becker, A., Chaushu, S. Success rate and duration of orthodontic treatment for adult patients with palatally impacted maxillary canines. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2003, 5, 509–514.
8. Bjerklin, K., Ericson, S. How a computerized tomography examination changed the treatment plans of 80 children with retained and ectopically positioned maxillary canines. *Angle Orthod*. 2006, 1, 43–51.
9. Botticelli, S., Verna, C., Cattaneo, P. M. et al. Two- versus three-dimensional imaging in subjects with unerupted maxillary canines. *Eur J Orthod*. 2011, 4, 344–349.
10. Ericson, S., Kurol, J. Early treatment of palatally erupting maxillary canines by extraction of the primary canines. *Eur J Orthod*. 1988, 4, 283–295.
11. Ericson, S., Kurol, J. Longitudinal study and analysis of clinical supervision of maxillary canine eruption. *Comm Dent Oral Epidemiol*. 1986, 3, 172–176.
12. Ericson, S., Kurol, J. Resorption of incisors after ectopic eruption of maxillary canines: a CT study. *Angle Orthod*. 2000, 6, 415–423.
13. Fleming, P. S., Scott, P., Heidari, N., Dibiase, A. T. Influence of radiographic position of ectopic canines on the duration of orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 2009, 3, 442–446.

14. Hanke, S., Hirschfelder, U., Keller, T., Hofmann, E. 3D CT based rating of unilateral impacted canines. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012, 8, e268–276.
15. Jacoby, H. The etiology of maxillary canine impactions. *Am J Orthod*. 1983, 2,125–132.
16. Jakobsone, G., Sosars, P. Impacted canine treatment plan assesment using measurements and three-dimensional angle. *European Orthodontic Society 90th Congress*. Warsaw, 2014.
17. Jung, Y. H., Liang, H., Benson, B. W. et al. The assessment of impacted maxillary canine position with panoramic radiography and cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2012, 5, 356–360.
18. Katsumata, A., Fujishita, M., Maeda, M. et al. 3D-CT evaluation of facial asymmetry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005, 2, 212–220.
19. Kau, C. H., Pan, P., Gallerano, R. L., English, J. D. A novel 3D classification system for canine impactions – the KPG index. *Int J Med Robot*. 2009, 3, 291–296.
20. Kim, G., Jung, H. J., Lee, J. S. et al. Accuracy and reliability of length measurements on three-dimensional computed tomography using open-source Osirix software. *J Digit Imaging*. 2012, 4, 486–491.
21. Lai, C. S., Suter, V. G., Katsaros, C., Bornstein, M. M. Localization of impacted maxillary canines and root resorption of neighboring teeth: a study assessing the diagnostic value of panoramic radiographs in two groups of observers. *Eur J Orthod*. 2014, 4, 450–456.
22. Liu, D. G., Zhang, W. L., Zhang, Z. Y. et al. Localization of impacted maxillary canines and observation of adjacent incisor resorption with cone-beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod*. 2008, 1, 91–98.
23. Ludlow, J. B., Laster, W. S., See, M. et al. Accuracy of measurements of mandibular anatomy in cone beam computed tomography images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007, 4, 534–542.
24. Mason, C., Papadakou, P., Roberts, G. J. The radiographic localization of impacted maxillary canines: a comparison of methods. *Eur J Orthod*. 2001, 1, 25–34.
25. Oana, L., Zetu, I., Petcu, A. et al. The essential role of cone beam computed tomography to diagnose the localization of impacted canine and to detect the austerity of the adjacent root resorption in the Romanian population. *Rev Med Chir Nat Iasi*. 2013, 1, 212–216.
26. Oberoi, S., Knueppel, S. Three-dimensional assessment of impacted canines and root resorption using cone beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012, 2, 260–267.
27. Power, S. M., Short, M. B. An investigation into the response of palatally displaced canines to the removal of deciduous canines and an assessment of factors contributing to favorable eruption. *Br J Orthod*. 1993, 3, 215–223.
28. Rimes, R. J., Mitchell, C. N., Willmot, D. R. Maxillary incisor root resorption in relation to the ectopic canine: a review of 26 patients. *Eur J Orthod*. 1997, 1, 79–84.
29. San Martin, D. E., English, J. D., Kau, C. H. et al. The KPG index – A Novel 3D Classification system for maxillary canine impactions. *Tex Dent J*. 2012, 3, 265–274.
30. Silva Santos, L. M., da, Bastos, L. C., Oliveira-Santos, C. et al. Cone-beam computed tomography findings of impacted upper canines. *Imaging Sci Dent*. 2014, 4, 287–292.
31. Sosars, P. Impacted canine traction length assessment using measurements and 3D angle, 2015. Iegūts no: https://www.researchgate.net/publication/284837785_Angiogenic_Properties_of_Human_Dental_Pulp_Cells [sk. 12.10.2016.].
32. Stewart, J. A., Heo, G., Glover, K. E. et al. Factors that relate to treatment duration for patients with palatally impacted maxillary canines. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2001, 3, 216–225.
33. Tamimi, D., El Said, K. Cone beam computed tomography in the assessment of dental impactions. *Semin in Orthod*. 2009, 1, 57–62.
34. Walker, L., Enciso, R., Mah, J. Three-dimensional localization of maxillary canines with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2005, 4, 418–423.
35. Yan, B., Sun, Z., Fields, H., Wang, L. Maxillary canine impaction increases root resorption risk of adjacent teeth: a problem of physical proximity. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2012, 6, 750–757.

Mutes mikrobioma īpatnības bezdūmu tabakas lietotājiem

Sintija Miļuna, Dagnija Rostoka [1], Ingus Skadiņš [1], Aigars Reinis [1], Viktorija Priedīte [2], Rudīte Koka [1], Didzis Lauva [3], Juta Kroiča [1]

021942@rsu.edu.lv
Rīgas Stradiņa universitāte, Zobārstniecības fakultāte, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Mikrobioloģijas un bioloģijas katedra, Latvija*
[2] *SIA "BioCon" laboratorija, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Bezdūmu tabaka ir nikotīnu saturošs tabakas produkts, kas plaši tiek lietots Zviedrijā un kļūst arvien populārāks jauniešu, sevišķi jaunu sportistu, vidū Latvijā, lai gan Eiropas Savienībā gandrīz visās valstīs tā pārdošana ir aizliegta.

Bezdūmu tabakas lietošana saistīta ar dažādām mutes dobuma, it īpaši periodonta, slimībām, kā arī citām saslimšanām, piemēram, cukura diabētu, sirds un asinsvadu slimībām, onkoloģiskajām slimībām. Salīdzinot bezdūmu tabakas lietotāju siekalu un zobu biofilmu mikrobiomu ar tabakas nelietotāju mikrobiomu, konstatēts, ka bezdūmu tabakas lietotāju paraugos bija daudz lielāks patogēno periodonta mikroorganismu skaits un lielāka sugu daudzveidība. Pētījumā tika noskaidrotas mutes mikrobioma izmaiņas un secināts, ka periodonta patogēno baktēriju klātbūtne, to augstā koncentrācija var apdraudēt bezdūmu tabakas lietotāju periodonta audus, kā arī vispārējo veselību nākotnē.

Atslēgvārdi: mikrobioms, biofilma, periodonta patogēnās baktērijas, bezdūmu tabaka.

Ievads

Bezdūmu tabaka (*snus*) ir tabakas produkts, ko parasti lieto, paliekot zem augšējās vai apakšējās lūpas. Tādējādi bezdūmu tabakā esošais nikotīns uzsūcas organismā caur gļotādas kapilāriem. Eiropas Savienībā bezdūmu tabakas pārdošana ir aizliegta (izņēmums ir Zviedrija). Eiropas Savienībā aizliegums tika izstrādāts 1987. gadā. Zviedrija pievienojās Eiropas Savienībai 1995. gadā, un šis aizliegums uz Zviedriju neattiecas, pamatojoties uz to, ka bezdūmu tabakas lietošanai Zviedrijā ir vēsturiskas tradīcijas (*Peeters*, 2013). Bezdūmu tabakas lietošanas popularitāte Zviedrijā arvien pieaug, un ir pamats domāt, ka to sekmē arī daudzie smēķēšanas ierobežojumi sabiedriskās vietās. Lietojot bezdūmu tabakā esošo nikotīnu, cilvēks kaitē tikai savai veselībai un citi netiek apdraudēti, pretēji tam, kā notiek, pasīvi ieelpojot cigarešu dūmus.

Bezdūmu tabakas sastāva izvēle ir plaša, sākot no aromatizētajām (vaniļas, piparmētru, zemeņu u. c.), kas domātas galvenokārt sievietēm, līdz pat ļoti stipriem bezdūmu tabakas veidiem, piemēram, papildinātiem ar ksilitolu vai dūmu garšu, kas iesācējam var izraisīt ne tikai sliktu dūšu, bet arī galvassāpes (*Swedish Match AB*, 2016). Bezdūmu tabaka tiek rūpnieciski ražota un pārdota nefasētā veidā vai

sasvērta mazās paciņās, kuru vidējais svars ir 0,9 grami. Pētījumos atklāts, ka vidējais bezdūmu tabakas lietotājs dienā patērē 11 gramus, ja tabaka ir sasvērta paciņās, un 29–32 gramus bezdūmu tabakas, kas nav safasēta. Vienas porcijas lietošanas ilgums parasti ir 60–70 minūtes (*Digard*, 2009).

Teorētiskie aprēķini rāda, ka Zviedrijā bezdūmu tabaku lieto apmēram 12,3 %, t. i., 1 178 628 cilvēku. 2016. gadā Zviedrijas iedzīvotāju skaits bija 9 582 339 (*Population of Sweden*, 2016). No visiem Zviedrijas iedzīvotājiem 20,7 % vīriešu un 3,5 % sieviešu lieto bezdūmu tabaku (*Leon*, 2015).

Pēdējos gados arī Latvijā bezdūmu tabaka kļūst aizvien populārāka. Lai gan nav skaitlisku datu par bezdūmu tabakas lietotāju daudzumu Latvijā, tomēr pieejama informācija, ka šī tabakas produkta lietotāju skaits pieaug. Bezdūmu tabaka ir populāra sportistu, īpaši jaunu hokejistu un florbola spēlētāju, vidū. Bezdūmu tabaku Latvijā var ievest legāli, ja šo produktu ved paša lietošanai. Par pārkāpumu tās atgādāšana kļūst tajā brīdī, kad bezdūmu tabaku ieved pārdošanai. Šobrīd ir izveidojusies nelegālo izplatītāju ķēde. Turklāt Latvijā tiek izplatīta lētākā bezdūmu tabaka, kas ir arī viena no stiprākajām, piemēram, *Odens* (*Odens*, Zviedrija), taču piedāvāti tiek arī citi bezdūmu tabakas veidi, piemēram, *Thunder*, *General* (abi veidi *Swedish Match*, Zviedrija). Maldīgs ir uzskats, ka bezdūmu tabaka netiek lietota, tāpēc ka nav atļauta.

Zviedrijā ir veikti vairāki pētījumi par bezdūmu tabakas sastāvdaļu ietekmi uz veselību, par smēķēšanas un bezdūmu tabakas lietošanas kaitīgo ietekmi uz organisma vispārējo stāvokli, kā arī pētītas dažādu ražotājvalstu bezdūmu tabakas īpašības, piemēram, kā bezdūmu tabakas lietošana korelē ar alkohola atkarības rašanos (*Norberg*, 2015). Latvijā nav veikti pētījumi par bezdūmu tabakas ietekmi.

Ilglaicīga bezdūmu tabakas lietošana var izraisīt mutes dobumā dažādas biofilmu mikrofloras izmaiņas, kas saistītas ar mikrobioma pārveidošanos, piemēram, veicinot gingivītu un periodontītu (*Fisher*, 2005). Bezdūmu tabakas lietošana palielina risku saslimt ar aterosklerozi un citām sirds un asinsvadu saslimšanām (*Nakano*, 2009), kā arī aizkuņģa dziedzera vēzi (*Boffeta*, 2008).

Darba mērķis

Darba mērķis ir noteikt virssmaganu un zemsmaganu biofilmu mikrobioloģiskās īpatnības bezdūmu tabakas lietotājiem.

Materiāls un metodes

Pētījuma gaitā tika veikta bezdūmu tabakas lietotāju un kontroles grupas (tabakas produktus nelietojošo) dalībnieku aptauja. Pētījuma aptaujas karte ietvēra jautājumus par vecumu, nodarbošanos, ikdienas mutes higiēnas paradumiem, vispārējo veselības stāvokli, slimībām, tabakas produktu lietošanas biežumu u. tml.

Mutes mikrobioma izmaiņu noteikšanai pētījuma laikā tika izmeklēti 20 pacienti, no kuriem 10 bija bezdūmu tabakas lietotāji un 10 nelietoja tabakas izstrādājumus (kontroles grupa). Gan pētījuma, gan kontroles grupā tika iekļauti veseli jauni vīrieši, kuru vidējais vecums bija 22 gadi, strādājoši vai studējoši, kuri regulāri nodarbojas ar sportu, galvenokārt hokejisti vai florbolisti. Populārākie produktu veidi bezdūmu tabakas lietotāju grupā bija *Odens* (*Odens*, Zviedrija), *Goteburgs Rape* un *Thunder* (*Swedish Match*, Zviedrija).

Biofilmu natīvie preparāti tika izmeklēti ar fāzu kontrasta mikroskopu (*Iponacology*, Japāna), lai noskaidrotu mutes mikrobioma kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu, kā arī mikroorganismu proporcionālās attiecības.

Izmeklējamais materiāls – pacientu siekalas – tika transportēts sterilā traukā uz Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Bioloģijas un mikrobioloģijas katedras laboratoriju, inkubētas TSB (*Trypticase soy broth*, *Oxoid*, Lielbritānija) barotnē 37 °C temperatūrā 48 stundas. Siekalu mikrobiomas preparāti tika krāsoti atbilstīgi Gīmzas krāsošanas protokolam, un mikroorganismu morfoloģiskās īpašības tika izvērtētas mikroskopiski (*Nikon*, Japāna). Anaerobās mikrofloras kvalitatīvai un kvantitatīvai izmeklēšanai sterilā Ependorfa mēģenē tika savāktas periodonta kabatu biofilmas no virssmaganu un zemsmaganu rajona.

Baktērijas tika identificētas, izmantojot reālā laika polimerāzes ķēdes reakciju (*RT-PCR ParodontoScreen, DNA-Technology*). Baktēriju daudzums tika izteikts ar references intervālu log / ekvivalents / paraugā. Bezdūmu tabakas lietotājiem un kontroles grupas pacientiem tika noteikta periodonta patogēno baktēriju *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola* un *Prevotella intermedia* klātbūtne. Pētījuma veikšanai 28.01.2016. tika saņemta RSU Ētikas komitejas atļauja Nr. 22.

Rezultāti

Pētījuma aptaujas rezultāti liecina, ka seši no 10 bezdūmu tabakas lietotāju grupas dalībniekiem, lieto šo tabakas produktu visas dienas garumā bez pauzēm (vairāk nekā astoņas stundas dienā), divi no šīs grupas dalībniekiem lieto bezdūmu tabaku dažas reizes dienā, t. i., apmēram četras stundas dienā, bet divi – dažas reizes nedēļā. Analizējot individuālās mutes higiēnas ievērošanu, konstatēts, ka nebija būtisku atšķirību pētījuma grupā un kontroles grupā. Aptaujas kartes dati liecina, ka tikai 13 pētījumā iesaistīto personu lietoja zobu diegu, bet pārējie zobu diegu nekad nebija lietojuši savā ikdienas mutes dobuma kopšanā. Tikai 14 pētījuma dalībnieku tīrīja zobus divas reizes dienā, bet pārējie – vienu reizi dienā vai retāk. Šie iegūtie dati parāda, ka nepastāv korelācija starp zobu higiēnas paradumiem un mikroorganismu daudzveidību mutē bezdūmu tabakas lietotājiem, proti, ja tiek lietota bezdūmu tabaka, tad pastiprināta mutes higiēna individuālus uzlabojumus nespētu nodrošināt, t. i., terapeitiska efekta nebūtu vai tas būtu īslaicīgs un nestabils.

Izmeklējot pacientu siekalu un biofilmu paraugus ar fāzu kontrasta mikroskopa palīdzību morfoloģiski, tika konstatēta augstas koncentrācijas vienšūņu un baktēriju klātbūtne. Inkubējot biofilmu paraugus TSB buljonā, pēc tam nokrāsojot preparātus atbilstīgi Gīmzas metodei un pētot gaismas mikroskopā, vairāk nekā pusei no bezdūmu tabakas lietotājiem paraugos tika atrasta *Entamoeba spp.*, kuru saista ar mutes mikrobioma būtiskām izmaiņām un obligāti – ar anaerobas biofilmas veidošanos (*Bonner*, 2014). Pētījumā vienam no bezdūmu tabakas lietotājiem izmeklējamā paraugā tika atrasta *Trichomonas spp.* Morfoloģiski izmeklējot bezdūmu tabakas lietotāju paraugus, tika novērota tāda sugu daudzveidība, kas nav raksturīga normālai mutes dobuma mikroflorai.

Izmantojot *RT-PCR Parodontoscreen* metodi, lielākajai daļai kontroles grupā iekļauto cilvēku patogēnie mikroorganismi netika identificēti (sk. 1. tab.). Trim kontroles grupas dalībniekiem nelielā koncentrācijā tika konstatēta periodonta patogēno baktēriju klātbūtne, kuru iespējams novērst, lietojot lokālus antimikrobiālos līdzekļus.

1. tabula. Kontroles grupas pētījuma dalībnieku mikrobioma kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs
Quantitative and qualitative content of microbiome in control group

Pacients	*A. actinomycetemcomitans*	*P. gingivalis*	*P. intermedia*	*T. forsythia*	*T. denticola*
1.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	1,50	2,00
2.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	1,50	2,00
3.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	3,90	Negatīvs
4.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs
5.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs
6.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs
7.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs
8.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs
9.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs
10.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs
References intervāls, log / ekvivalents / paraugā	< 4,0	< 5,00	< 4,50	< 5,00	< 3,50

Šos rezultātus kontroles grupā iekļautajiem dalībniekiem var izskaidrot ar nepietiekamu personisko mutes higiēnu, par ko liecināja aptaujas rezultāti: daži cilvēki nelietoja zobu diegu un tīrīja zobus retāk nekā vienu reizi dienā.

Savukārt grupā, kurā bija bezdūmu tabakas lietotāji, visiem dalībniekiem tika novērota periodonta patogēno mikroorganismu klātbūtne materiālā (sk. 2. tab.).

2. tabula. Bezdūmu tabakas lietotāju mikrobioma kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Quantitative and qualitative content of microbiome in smokeless tobacco user group

Pacients	*A. actinomycetemcomitans*	*P. gingivalis*	*P. intermedia*	*T. forsythia*	*T. denticola*
1.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	2,10	1,40
2.	4,4 ↑	1,80	Negatīvs	1,40	1,90
3.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	5,40 ↑	4,90 ↑
4.	Negatīvs	1,60	Negatīvs	2,30	2,10
5.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	2,10	1,40
6.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	1,50	4,90 ↑
7.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	1,60	2,10
8.	Negatīvs	1,20	Negatīvs	5,30 ↑	2,10
9.	4,10 ↑	Negatīvs	Negatīvs	2,20	1,50
10.	Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	2,60	2,20
References intervāls, log / ekvivalents / paraugā	< 4,0	< 5,00	< 4,50	< 5,00	< 3,50

↑ – tiek novērotas būtiskas mikrofloras izmaiņas, ko saista ar periodonta slimību.

Diskusija

Dažādās Eiropas valstīs ir atšķirīgas bezdūmu tabakas lietošanas tradīcijas. Viena no valstīm ar senākajām tradīcijām šajā jomā ir Zviedrija. Tur cilvēkiem ir pieejama informācija par tabakas lietošanas veidiem, priekšrocībām, kā arī blakusparādībām. Zviedrijā, salīdzinot ar pārējām Eiropas Savienības valstīm, ir vismazākais tabakas patēriņš un vismazākais smēķējošo personu skaits (*Greenhalg*, 2015). Zviedrijas valdība ir aizliegusi smēķēšanu sabiedriskās vietās, tajā skaitā restorānos, bāros un kafejnīcās, lai samazinātu tabakas ietekmi uz apkārtējo cilvēku veselību.

Latvijā bezdūmu tabaka ir parādījusies diezgan nesen, tāpēc cilvēki nav iedziļinājušies iespējamos riskos. Latvijā bezdūmu tabaka ir izplatīta galvenokārt vīriešu vidū, sievietes produktu nelieto, atzīmējot, ka šim produktam ir īpatnēja garša un smarža. Iedzīvotājiem ir nelielas vai pat niecīgas zināšanas par bezdūmu tabaku, tās ietekmi un kaitējumu veselībai. Daži lietotāji uzskata, ka bezdūmu tabaka ir nekaitīga. Tāpēc var apgalvot, ka Latvijas iedzīvotāju zināšanas par bezdūmu tabaku nav pietiekamas.

Protams, viedokļi vienmēr dalīsies, bet ir skaidrs, ka bezdūmu tabaka nav nekaitīgs produkts. To pierāda dažādi pētījumi par bezdūmu tabakas sastāvdaļām, tās ietekmi uz veselību un sabiedrību.

Pētījumā, kas tika veikts Zviedrijā apmēram septiņu gadu garumā, tika noskaidrots, ka 30–34 gadu vecuma grupā bezdūmu tabaku lieto 15,6 % vīriešu un sieviešu, 35–44 gadu grupā – 11,5 %, 45–55 gadu grupā – 17,3 %, 55–62 gadu grupā – 15,9 %. Tāpēc var secināt, ka Zviedrijā bezdūmu tabaka ir populāra dažādu vecuma grupu iedzīvotāju vidū. Šajā pašā pētījumā tika arī noskaidrots, ka bezdūmu tabakas lietošana nav primārais faktors, kas veicina kariesa attīstību (*Åkesson*, 2016).

Bezdūmu tabaka galvenokārt sastāv no tabakas, ūdens, krāsvielām, dažādiem garšas pastiprinātājiem, nitrātiem, sāls, pretsalipes vielām un skābuma regulētājiem (*Swedish Match*, 2016). Viena no sastāvdaļām ir nātrija karbonāts jeb E 500, kas ir garšas pastiprinātājs, paaugstina nikotīna pH līmeni un rada skābu vidi, kā rezultātā nikotīns tiek vieglāk absorbēts (*Benowitz*, 2009). Tā kā šī bezdūmu tabakas

sastāvdaļa palīdz absorbēties nikotīnam, tad, jo vairāk nikotīna ir bezdūmu tabakā, jo vairāk tas tiek absorbēts. Nikotīna daudzums bezdūmu tabakā ir mainīgs (sk. 3. tab.), piemēram, *General Classic portion snus* satur 8,0 mg/g nikotīna, bet *Siberia Brown Extremely Strong portion snus* satur 43,0 mg/g. Lietotāji, kuri patērē vairākus maisiņus dienā, uzņem lielu nikotīna daudzumu.

Daudz pētījumu ir par nitrātu saturu bezdūmu tabakas produktos, piemēram, ja bezdūmu tabakas paciņas četras nedēļas tiek turētas 37 °C temperatūrā, nitrātu līmenis ievērojami pieaug (*Djordjevic*, 1998). Nitrāti tiek uzskatīti par kancerogēnām vielām, kas var izraisīt ļaundabīgos audzējus. Bezdūmu tabaka Zviedrijā tiek uzglabāta ledusskapjos 4 °C temperatūrā, lai saglabātu produktu svaigu. Latvijā bezdūmu tabakas lietotāji neievēro glabāšanas režīmu, bet nepareizi glabātai bezdūmu tabakai nitrātu daudzums ir palielināts.

Nesen Omānā veiktais pētījums par *Afzal* bezdūmu tabaku pierādīja, ka NNN (*N-nitrosonornicotine*) un NNK (*4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone*) daudzums vairākkārt pārsniedz tabakas produktos pieļaujamo līmeni (*Al-Mukhaini*, 2016), bet, pārsniedzot šo vielu pieļaujamās normas, var tikt apdraudēta produkta lietotāju veselība.

Savukārt kādā citā pētījumā ir atklāts, ka 7,5 % bezdūmu tabakas lietotāju cieš no roku ādas ekzēmas (*Wrangsjö*, 2015). Bezdūmu tabakas ievadīšanai mutes dobumā nav paredzēts speciāls instruments, tāpēc lietotājs to dara ar pirkstiem. Aktīvāko lietotāju roku āda nonāk saskarē ar bezdūmu tabakas maisiņiem vairākas reizes dienā.

Dažādiem bezdūmu tabakas veidiem ir atšķirīgs pH līmenis. Arī pH līmenim ir nozīme bezdūmu tabakas ietekmē. Piemēram, bezdūmu tabaka ar pH vērtību 5,84 satur 1 % nikotīna, kas tiek absorbēts brīvā formā, bet bezdūmu tabaka ar pH vērtību 7,99 satur 59 % nikotīna brīvo formu (*Brunnemann*, 2002). Var secināt, ka nikotīna absorbēšanu ietekmē arī produkta pH vērtība. Jo pH ir lielāks, jo vairāk nikotīna tiek absorbēts.

J. Huangs savā pētījumā pierāda, ka slikta mutes dobuma higiēna, arī periodontālās slimības var izraisīt aizkuņģa dziedzera vēzi (*Huang*, 2016).

Lai novērstu patogēno mikroorganismu klātbūtni mutes dobumā, nepieciešami vairāki līdzekļi – gan lokālie, kas paredzēti nelielas patogēno mikroorganismu koncentrācijas gadījumā, gan vispārējie līdzekļi, kas noder būtiski palielinātas patogēno mikroorganismu koncentrācijas gadījumā (*Research*, 2004).

3. tabula. Nikotīna daudzums dažādos Zviedrijā ražotas bezdūmu tabakas veidos

The amount of nicotine in different types of *snus* (Sweden)

Bezdūmu tabakas nosaukums	Nikotīns vienā maisiņā jeb 1 g produkta, mg	Nikotīns, lietojot četrus maisiņus dienā, mg
Genereal Classic Portion snus	8,0	32,0
XRANGE general slim large portion snus	8,0	32,0
Ettan vit portion snus	8,0	32,0
Goteburgs Rape original	8,0	32,0
Grov stark portion snus	8,0	32,0
Catch white spearmint	8,0	32,0
The Lab 02 slim portion strong	12,0	48,0
The Lab 06 slim portion strong	20,0	80,0
Mustang vit	12,0	48,0
Odens White	8,0	32,0
Odens Cold Extreme white Portion snus	22,0	88,0
WOW. Wintermelon white	8,0	32,0
Siberia Brown Extremely Strong portion snus	43,0	172,0
Skruf Slim Fresh white portion snus	8,0	32,0

Avots: *Topsnus*, 2016

Bezdūmu tabakas lietošana ietekmē arī citus orgānus, ne tikai mutes dobumu. Piemēram, pētījumā, kurā tika izmantotas žurkas, lai noteiktu bezdūmu tabakas ietekmi uz dažādiem orgāniem, tika konstatēta tās toksiskā iedarbība uz barības vadu, aknām, nierēm un plaušām. Jāpiemin, ka žurku svars samazinājās grupās, kurās bija liels bezdūmu tabakas patēriņš (*Yu*, 2016).

Dažiem bezdūmu tabakas produktiem tiek pievienots mentols, lai padarītu tos lietotājiem patīkamākus. Kādā pētījumā tika salīdzināti mentolu saturošie tabakas produkti ar tabakas produktiem bez piedevas. Tika novērots, ka pacienti, kas lietoja tabakas produktus ar mentolu, biežāk cieta no depresijas un nemiera nekā tie, kas lietoja citus tabakas produktus (*Cohn*, 2016).

Daudzos reģionos lieto bezdūmu tabakai līdzīgus produktus, piemēram, Krievijā, Uzbekistānā, Kirgizstānā un Azerbaidžānā populārs ir t. s. *nasvārs* (krievu. val. *насвáр)* (*Leon*, 2016). Sudānā, Irānā lieto t. s. *tūmbaku* (angļu val. *toombak*). Salīdzinot ar Zviedru bezdūmu tabaku, t. s. *tūmbaks* satur no 20 līdz 560 reizēm vairāk NNN un NNK, un ir pamats domāt, ka tas ir nozīmīgs mutes vēža attīstības cēlonis (*Rasool*, 2013). Lietotāji *tūmbaku* raksturo kā ievērojami stiprāku.

Amerikas bezdūmu tabaka no Zviedrijas bezdūmu tabakas atšķiras pēc sastāva, turklāt Amerikas tabakā ir augstāks specifisko nitrātu un citu kancerogēno vielu līmenis (*Rodu*, 2004). Gan t. s. *tūmbaks*, gan *nasvārs* satur diezgan daudz nitrātu, tāpēc var uzskatīt, ka šie bezdūmu tabakas produkti ietekmē mutes dobuma mikrobiomu un vispārējo veselības stāvokli negatīvāk nekā Zviedrijas bezdūmu tabakas produkti. Zviedrijas bezdūmu tabaka tiek attīrīta, un tai tiek piemēroti bezdūmu tabakas kontroles standarti, piemēram, *Gothiatek quality standart*, kurus ievēro tabakas ražotājs *Swedish Match*. Savukārt Krievijā, Sudānā un Āzijas reģiona valstīs ražotājiem šādi standarti nav saistoši. Tāpēc rodas šaubas par tur ražoto produktu attīrīšanas kvalitāti, kas savukārt liek aizdomāties par, iespējams, citu piemaisījumu klātbūtni, kas var atstāt ietekmi uz mutes veselību.

Bezdūmu tabaku, tāpat kā citus tabakas izstrādājumus, nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, jo tā var negatīvi ietekmēt gan grūtniecību, gan augļa attīstību. Indijā veiktajā pētījumā atklāts, ka, lietojot bezdūmu tabaku grūtniecības laikā, palielinās spontānā aborta risks (*Gupta*, 2003).

Secinājumi

1. Bezdūmu tabakas lietotājiem, salīdzinot ar kontroles grupu, siekalu un biofilmu materiālos lielā daudzumā konstatēti periodonta patogēnie mikroorganismi: *T. forsythensis, T. denticola, A. actinomycetemcomitans, Entamoeba spp.* un *Trichomona spp.*
2. Bezdūmu tabakas lietošanas biežums un paradumi būtiski neietekmē periodonta patogēno mikroorganismu daudzumu.
3. Bezdūmu tabakas lietotājiem mutes dobuma higiēnas kvalitāte neietekmē periodonta patogēno mikroorganismu kvantitatīvo un kvalitatīvo sastāvu.

The Variety of Oral Microbiome Species in Supragingival and Subgingival Biofilms in Smokeless Tobacco Users

Abstract

Snus is a tobacco product containing nicotine and is widely used in Sweden. Now it is getting more and more popular among young athletes and teenagers in Latvia, although being forbidden for sale in the European Union.

The aim of the paper is to determine the content of supragingival and subgingival biofilms from smokeless tobacco (snus) users and to compare it with biofilms taken from non-tobacco users.

The use of snus is considered to induce different oral illnesses, especially periodontal diseases, diabetes, heart and cardiovascular diseases as well as cancer diseases. When comparing the microbiome of saliva and tooth biofilm detected in tobacco users with that detected in people who have never used

snus, the number of periodontal pathogenic microorganisms was much higher in the samples taken from snus users and the pathogenic microorganisms were more diverse.

The changes of the oral microbiome identified during the study such as the presence of periodontal pathogens and their high concentration may harm the periodontal tissues of snus users and their general health in the future.

Keywords: microbiome, biofilm, smokeless snus, periodontal pathogens.

Literatūra

1. Åkesson, M. L., Gerdin, E. W., Söderström, U., Lindahl, B. et al. Health-related quality of life and prospective caries development. *BMC Oral Health*. 2016, 16(1).
2. Al-Mukhaini, N., Ba-Omar, T., Eltayeb, E. A., Al-Shehi, A. A. Analysis of tobacco-specific nitrosamines in the common smokeless tobacco Afzal in Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2016, 16(1).
3. Benner, M., And, V., Bar-Pinatel, C., Charpentier, F., Chatard, J. M. et al. Detection of the amoeba Entamoeba gingivalis in periodontal pockets. *Parasite*. 2014, 21, 30, 1–9.
4. Benowitz, N. L., Hukkanen, J., Peyton, J. Nicotine chemistry, metabolisms, kinetics and biomarkers. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2009, 19, 29–60.
5. Boffeta, P., Hecht, S., Gray, N., Gupta, P. et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol*. 2008, 9, 667–675.
6. Brunnemann, K. D., Qi, J., Hoffmann, D. Chemical profile of two types of oral snuff tobacco. *Food and Chemical Toxicology*. 2002, 40(11), 1699–1703.
7. Cohn, A. M., Johnson, A. L., Hair, E., Rath, J. M. et al. Menthol tobacco use is correlated with mental health symptoms in a national sample of young adults: implications for future health risks and policy recommendations. *Tobacco Induced Diseases*. 2016, 14(1), 1.
8. Digard, H., Errington, G., Richter, A., McAdam, K. Patterns and behaviors of snus consumption in Sweden. *Nicotine & Tobacco Research*. 2009, 118.
9. Djordjevic, M. V., Fan, J., Bush, L. P., Brunnemann, K. D. et al. Effects of storage conditions on levels of tobacco-specific N-nitrosamines and N-nitrosamino acids in U. S. moist snuff. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 1993, 41(10), 1790–1794.
10. Fisher, M. A., Taylor, G. W., Tilashalski, K. R. Smokeless tobacco and severe active periodontal disease, NHANES III. *Journal of Dental Research*. 2005, 84(8), 705–710.
11. Greenhalgh, E. M., Bayly, M., Winstanley, M. H. International comparisons of prevalence of smoking. *Tabacco in Australia*. Iegūts no: www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-1-prevalence/1-13-international-comparisons-of-prevalence-of-sm [sk. 01.05.2016.].
12. Gupta, P. C., Ray, C. S. Smokeless tobacco and health in India and South Asia. *Respirology*. 2003, 8(4), 419–431.
13. Huang, J., Roosaar, A., Axéll, T., Ye, W. A prospective cohort study on poor oral hygiene and pancreatic cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2016, 138(2), 340–347.
14. Leon, M. E., Lugo, A., Boffetta, P., Gilmore, A. et al. Smokeless tobacco use in Sweden and other 17 European countries. *The European Journal of Public Health*. 2016, 26(5), 817–821.
15. Nakano, K., Nemoto, H., Nomura, R., Inaba, H. et al. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiology and Immunology*. 2009, 24(1), 1–88.
16. Norberg, M., Malmberg, G., Broström, G. Use of moist smokeless tobacco (snus) and the risk of development of alcohol dependence: A cohort study in a middle-aged population in Sweden. *Drug & Alcohol Dependence*. 2015, 149, 151–157.
17. Peeters, S., Gilmore, A. B. Transnational tobacco company interests in smokeless tobacco in Europe: Analysis of internal industry documents and contemporary industry materials. *PLos Med*. 2013, 10(9).
18. Population of Sweden 2016. *Sweden population*. Iegūts no: www.countrymeters.info/en/Sweden [sk. 12.06.2016.].
19. Rasool, S., Kamal, M., Gardezi, S., Ali, A. Tobacco associated oral cancer amongst Pakistani group. *Journal of the Dow University of Health Sciences Karachi*. 2013, 7(3), 112–116.
20. *Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology*. Systemic Antibiotics in Periodontics. Position paper. Iegūts no: www.hain-diagnostics.com/downloads/46_antibiotics.pdf [sk. 28.09.2016.].
21. Rodu, B., Jansson, C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2004, 15(5), 252–263.

22. *Swedish Match AB*. Ingredients in snus. Iegūts no: www.swedishmatch.com/en/Our-business/Snus-and-moist-snuff/Ingredients-in-snus/ [sk. 17.04.2016.].
23. *Swedish Tobacco control*. Progress & challenge. Iegūts no: www.tobaccoorhealthsweden.org/wp-content/uploads/2014/06/Tidning.pdf [sk. 1.05.2016.].
24. *Topsus*. 2016. Iegūts no: topsnus.com/portion/regular.html [sk. 12.06.2016.].
25. Wrangsjö, K., Alderling, M., Lindahl, G., Meding, B. Hand eczema and use of snus (moist snuff) – A population-based study. *Acta Derm Venereol*. 2015, 95, 298–302.
26. Yu, C., Zhang, Z., Liu, Y., Zong, Y. et al. Toxicity of smokeless tobacco extract after 184-day repeated oral administration in rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016, 13(3), 281.

Autoru alfabētiskais rādītājs

A

Aleksejeva, Elīna 7
Amosova, Kristina 7
Anaņjevs, Vladislavs 257
Andersons, Valdis 15
Antonovičs, Kaspars 15
Artjomenko, Viktorija 248

B

Balode, Līga 55
Balodis, Arturs 158
Baltiņa, Dace 144
Behmane, Daiga 206
Beķere, Ieva 177
Berķis, Uldis 206
Bidiņa, Luīze 223
Blūma, Elīna 248
Bringina, Diāna 102

C, Č

Cauce, Vinita 187, 206
Cīrule, Ieva 7
Cīrule, Madara 277
Citoviča, Margarita 144
Čakstiņa, Inese 230
Čaplinska, Iveta 20

D

Daneberga, Zanda 136, 230
Dauvarte, Helēna 49
Dēliņa, Inga 166
Derovs, Aleksejs 49, 82
Dobele, Zane 223
Doniņa, Simona 144
Dortāne, Rasma 230
Drava, Krista 262
Duboka, Jeļena 119
Duhovska, Jana 166
Džeriņš, Andris 94, 128

E

Eņģele, Ludmila 144
Erts, Renārs 20
Ezerta, Agnese 230

F

Feldmane, Linda 230

G

Gardovska, Dace 20
Gardovskis, Jānis 136
Gavare, Iveta 177
Gičāns, Igors 158
Gobiņa, Inese 215
Gončarjonoka, Anna 15
Grantiņa, Ineta 7
Grīnberga, Daiga 215
Grineviča, Ļubova 239
Groma, Valērija 187
Grope, Ilze 20

H

Havensone, Guna 55

J

Jākobsone, Gundega 277
Jakušonoka, Ruta 94
Japeniņa, Santa 196
Jaunalksne, Inta 63
Jumtiņš, Andris 94, 102
Jurkevičs, Vitolds 15, 187

K

Kalējs, Oskars 223, 239
Kalniņa, Lelde 136
Kalniņš, Imants 248
Kasjanovs, Vladimirs 257
Kempa, Inga 82
Koka, Rudīte 284
Kokarēviča, Anita 206
Kroiča, Juta 284

Krūmiņa, Angelika 49, 82
Krustiņš, Uldis 102
Kupčs, Kārlis 158
Kupics, Kaspars 223
Kuzema, Viktorija 33
Kvante, Evija 215

L

Lauva, Didzis 284
Lavrinoviča, Elvīra 82
Lejnieks, Aivars 40, 49, 55, 82
Lietuvietis, Vilnis 144
Lūriņš, Juris 72

M

Mackēvičs, Vitolds 72
Mārtinsone, Kristīne 166
Meija, Laila 55
Miglāne, Evija 158
Mihailova, Anna 15, 187
Mihailova, Inese 33
Mikažāne, Helēna 15
Miklaševičs, Edvīns 136
Miltiņa, Ināra 112
Miļuna, Sintija 284
Mindere-Gūbele, Anda 262
Mokricka, Viktorija 63
Mozgis, Dzintars 177
Murovska, Modra 187

N

Nakazawa-Miklaševiča, Miki 136
Nemme, Jānis 119

P

Pavāre, Jana 20
Pavlovičs, Mihails 223
Pekarska, Katrīna 49, 82
Peredistijs, Andrejs 15
Pētersons, Aivars 33
Piekuse, Linda 82, 223, 239
Pirsko, Valdis 230
Pokrotnieks, Juris 63
Priedīte, Viktorija 284
Prostaka, Kristīna 119
Pudule, Iveta 215
Puide, Ilze 33
Puķītis, Aldis 63
Pulmanis, Toms 215
Pumpure, Elizabete 112

R

Radziņa, Maija 158
Reinis, Aigars 284
Rostoka, Dagnija 284
Rots, Dmitrijs 239
Rudaka, Irina 239
Rudzīte, Dace 82
Ruļova, Eva 112

S, Š

Salmane-Kuļikovska, Ieva 40
Semjonova, Dana 119
Silionova, Ieva 206
Skadiņš, Ingus 284
Skaģers, Andrejs 257
Skuja, Sandra 187
Skuja, Vita 49, 82
Soboļeva, Una 270
Sokolova, Emma 223
Sosārs, Pēteris 277
Spūle, Daina 270
Stars, Inese 196
Stīpniece, Līga 257
Straume, Zane 82
Studers, Pēteris 128
Šalma, Ilze 257
Šalms, Ģirts 257
Šarkele, Marina 119
Šitca, Kristīne 102
Štelce, Linda 33

T

Tarasovs, Mihails 187
Tretjakovs, Pēteris 72

U

Urbāne, Urzula Nora 20
Ustinova, Monta 136
Utinane, Zane 94
Uzars, Arturs 239

V

Vaivode, Ieva 144
Vanags, Indulis 119
Vašuka, Elīna 49
Velika, Biruta 215
Vētra, Jānis 257
Vidžis, Aldis 248
Vikmanis, Andris 94

Vilka, Evija 166
Villeruša, Anita 206
Visocka, Alise 72
Vītiņš, Visvaldis 257

Z

Zālīte, Vita 257
Zaļizko, Poļina 63
Zavadska, Dace 20
Zolmanis, Matīss 128