



Rīgas Stradiņa universitāte

Zinātniskie raksti 2017

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

Zinātniskie raksti 2017

2017. gada
medicīnas nozares
pētnieciskā darba
publikācijas

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

Rīga
RSU
2018

UDK 61(063)
Z66

Zinātniskie raksti: 2017. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija / Rīgas Stradiņa universitāte. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2018. – 242 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. Skāģers, 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 nodaļas vadītājs: T. Nigulis

Galvenā redaktore: A. Lapsa

Literārie redaktori: I. Lievīte, I. Kokorēviča, I. Mikažāne, J. Zeimanis

Datorgrafiķe: I. Reitere

IPN Nr. 17-358

© Rīgas Stradiņa universitāte, 2018
Dzirčiema ielā 16, Rīgā, LV-1007

ISBN 978-9934-563-20-1
ISSN 1407-9453

Saturs

Internā medicīna

Kardiovaskulāro notikumu analīze pacientiem ar ātriju fibrilāciju gada laikā pēc elektriskās kardioversijas <i>E. Knoka, I. Pupkeviča, B. Luriņa, G. Kamzola, A. Strēlnieks, O. Kalējs, A. Lejnieks</i>	5
Augsta blīvuma lipoproteīna nozīme un saistība ar iekaisuma faktoriem un iegūtu aortas vārstuļa stenozi <i>J. Lūriņš, L. Veinberga, D. Lūriņa, P. Tretjakovs, V. Mackēvičs</i>	16
Riska faktori gastrointestinālā trakta kolonizācijai ar paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošām enterobaktērijām ambulatoriem pacientiem ar čūlaino kolītu <i>K. Pekarska, A. Krūmiņa, Z. Straume, J. Māliņa, D. Rudzīte, E. Lavrinoviča, A. Lejnieks, A. Derovs, V. Skuja</i>	27
Primārā reimatiskā drudža epidemioloģiskais, klīniskais un laboratoriskais raksturojums Latvijā no 1995. līdz 2016. gadam <i>M. Višņevska, V. Staņēviča</i>	39
Arteriovenozās fistulas trombozes riska faktori pacientiem ar regulāru hemodialīzi <i>M. Božko, Ē. Bitiņa-Barlote, E. Barlots, N. Petkune, V. Kuzema, I. Ādamsons, H. Čerņevskis, A. Pētersons</i>	50
Vecāku novērojumu nozīme smagu bakteriālu infekciju savlaicīgā atpazīšanā bērniem ar drudzi <i>U. N. Urbāne, D. Gaidule-Logina, A. Balode, D. Zavadska, I. Grope, D. Gardovska, J. Pavāre</i>	57
Febrilu pacientu apmeklējumu analīze Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās medicīniskās palīdzības un observācijas nodaļā <i>A. Balode, D. Strazdiņa, D. Zavadska</i>	67
Obstruktīvas miega apnojas riska novērtēšana pacientiem ar akūtu miokarda infarktu <i>A. Pekša, I. Stukēna, K. Zubkova, A. Strelkova</i>	75
Vai orālo antikoagulantu veida izvēle spēj ietekmēt dzīves kvalitāti pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju Latvijā? <i>K. Apsīte, B. Luriņa, A. Tupahins, V. Voicehovskis, T. Ivaščenko, O. Kalējs, A. Lejnieks</i>	83
Orālo antikoagulantu un citu ārstniecības līdzekļu savstarpējā mijiedarbība pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju Latvijā <i>K. Apsīte, K. Puķīte, A. Tupahins, N. Nikrus, B. Luriņa, I. Pupkeviča, A. Lejnieks, O. Kalējs</i>	91
Antibakteriālā terapija pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību: sešu gadu pieredze divās Latvijas universitātes slimnīcās <i>H. Dauvarte, E. Vašuka, L. Dobelniece, P. Zaļizko, V. Skuja, A. Derovs, A. Lejnieks</i>	98

P viņa morfoloģijas prognostiskā vērtība ātriju fibrilācijas recidīva riska novērtēšanā pēc elektriskas kardioversijas <i>I. Pupkeviča, A. Šimkevica, N. Nikrus, A. Strēlnieks, G. Kamzola, I. Cgojeva-Sproģe, O. Kalējs, A. Lejnieks</i>	106
Ķirurģija	
Kardiķirurģisko pacientu D vitamīna līmenis un tā ietekme uz ārstēšanas rezultātu <i>P. Stradiņš, K. Meidrops, P. Zviedre, M. Mukāne, L. Jēkabsons, R. Erts</i>	116
Pacientu dzīves kvalitāte pirms un pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas – izvērtējums un ietekmējošie faktori <i>P. Stradiņš, K. Meidrops, I. Grīnberga, P. Dzelve</i>	124
Medicīnas bāzes zinātnes	
Rīgas Medicīnas institūta otrais rektors Vasilij Kalbergs <i>D. Dupate, M. Pozemkovska</i>	131
Ar HIV inficētu sieviešu un viņu veselības aprūpes speciālistu zināšanas un attieksme saistībā ar perinatālā perioda veselības aprūpi <i>I. Ansule, I. Stars, A. Ķīvīte</i>	141
Iekaisuma procesu regulējošo citokīnu sastopamība intraabdominālu saaugumu audos bērniem līdz gada vecumam <i>A. Junga, M. Pilmane, Z. Ābola, O. Volrāts</i>	154
Bakteriofāgu lītiskā efekta vērtējums biofilmu producējošās uropatogēnās <i>E. coli</i> kultūrās <i>K. Rācenis, J. Kroiča, L. Eglīte, I. Mihailova, A. Reinis, I. Skadiņš, A. O. Balode, A. Pētersons</i>	166
Stomatoloģija	
Implantātu balstīto fiksēto pagaidu protēžu estētisko risinājumu saistība ar balstaudu veselību <i>E. Blūma, A. Vidžis</i>	174
Galvas dabiskās pozīcijas stabilitātes mērījumi ar trīsdimensionālo sejas skenēšanu <i>E. Niķe, S. Jončaуска, G. Jākobsons</i>	181
Radioloģiskas periimplantāta kaula augstuma izmaiņas <i>BioHorizons</i> ® dentālajiem implantātiem – retrospektīvs pētījums <i>K. Krāģis, P. Apse, L. Griekznis</i>	191
Piena zobu šķīlšanās laiks un to ietekmējošie faktori <i>N. Šilova, S. Bērziņa, A. Brinkmane, I. Duļevska, S. Umbraško</i>	202
Kariesa riska faktori 12 gadu veciem skolēniem Latvijā 2016. gadā <i>I. Maldupa, M. Ņizamovs, A. Sopule, S. Uribe, E. Senakola</i>	219
Farmācija	
Ārstniecības augi latviešu tautas ticējumos <i>I. Sīle, S. Reinsone, E. Romāne, M. Dambrova</i>	233
Autoru alfabētiskais rādītājs	241

Kardiovaskulāro notikumu analīze pacientiem ar ātriju fibrilāciju gada laikā pēc elektriskās kardioversijas

Evija Knoka¹, Irina Pupkeviča^{2,3}, Baiba Luriņa^{2,3}, Ginta Kamzola³,
Aldis Strēlnieks^{2,4}, Oskars Kalējs^{2,3}, Aivars Lejnieks^{2,4}

evija.knoka@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Darba mērķis ir novērtēt viena gada klīnisko notikumu incidenci un sinusa ritma noturību, kā arī to ietekmējošos faktorus pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuriem lēkmes kupēšanai izmantota elektriskā kardioversija Latvijas Kardioloģijas centrā, Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā.

Prospektīvā pētījumā iekļauti 188 pacienti ar elektrokardiogrāfiski apstiprinātu ātriju fibrilāciju, kuriem stacionārā veikta elektriskā kardioversija. Gadu pēc kardioversijas veikta telefoniska pacientu aptauja un, ar e-pasta starpniecību sazinoties ar pacientu ģimenes ārstiem, tika lūgts aizpildīt anketu par pacienta veselības stāvokli. Pacientu un ģimenes ārstu sniegtie dati tika apkopoti, un rezultātu statistiskajā analīzē izmantota *PSPP 0.8.5*. programma.

Gada laikā viens pacients (0,6 %) piedzīvoja miokarda infarktu, trīs (1,9 %) – insultu / transitīvu išēmisku lēkmi, bija trīs (1,6 %) nāves gadījumi un trīs pacienti (1,9 %) tika stacionēti asiņošanas dēļ. Vienīgais faktors, kas uzrādīja tendenci paaugstinātam kombinētajam miokarda infarkta, insulta / transitīvas išēmiskas lēkmes, nāves un asiņošanas riskam, bija cukura diabēts ($p = 0,096$). Telefoniskās apsekošanas laikā 30,0 % pacientu atzina, ka viņiem aptaujas brīdī ir ātriju fibrilācija. Savukārt gada laikā 62,2 % pacientu piedzīvoja vismaz vienu ātriju fibrilācijas lēkmi un 32,5 % bija veiktas atkārtotas kardioversijas. Ātriju fibrilācijas lēkmju atkārtotāšanās risku nozīmīgi paaugstināja anamnēzē esošs insults / transitīva išēmiska lēkme ($p = 0,014$) un ehokardiogrāfijā palielināts kreisā priekškambara tilpuma indekss ($p = 0,039$).

Kardiovaskulāro notikumu biežums pēc elektriskās kardioversijas vērtējams kā zems, tomēr samērā nelielai pacientu daļai gada laikā nebija atkārtotu ātriju fibrilācijas paroksismu.

Atslēgvārdi: ātriju fibrilācija, elektriskā kardioversija, klīnisko notikumu incidence.

Ievads

Ātriju fibrilācija ir biežāk sastopamais sirds ritma traucējumu veids ar 2 % vidējo prevalenci populācijā [12]. Vairākos epidemioloģiskos pētījumos ir novērota stabila ātriju fibrilācijas incidences un prevalences palielināšanās iedzīvotāju vidū [6; 14]. Tas tiek skaidrots ne tikai ar pacientu vidējās dzīvildzes pieaugumu, bet arī ar labākām diagnostikas un terapijas iespējām [17]. Gan pasaulē, gan Latvijā ir vērojama sabiedrības novecošanās un ir aprēķināts, ka ar ātriju fibrilāciju slimojošo pacientu skaits

nākotnē varētu pat dubultoties [6]. Tomēr bīstamākas par pašu aritmiju ir ar to saistītās trombemboliskās komplikācijas. Ātriju fibrilācija ir neatkarīgs riska faktors gan kopējai, gan kardiovaskulārai un nekar-diovaskulārai mirstībai [7; 15], un tā var ne tikai veicināt sirds mazspējas attīstību, bet arī pasliktināt tās gaitu [4; 15; 20]. Pacientiem ar ātriju fibrilāciju ir piecas reizes augstāks išēmiska insulta risks [21], turklāt ir pierādīts, ka ātriju fibrilācijas dēļ radušies insulti, salīdzinot ar miega artēriju slimības izraisītiem išēmis-kajiem notikumiem, ir smagāki, transitīvas išēmiskas lēkmes ilgākas [11] un ar gandrīz divas reizes lielāku nāves risku, ar mazāku vidējo Bartela indeksu gan akūtajā periodā, gan pēc vairākiem mēnešiem [13]. Tas tiek skaidrots ar lielāka izmēra trombotisko daļiņu embolizāciju pacientiem ar ātriju fibrilāciju [11; 21].

Nereta parādība ātriju fibrilācijas pacientu vidū ir arī "klusie" jeb asimptomātiskie insulti. Pētījumā par SPINAF (*Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation*) tika iesaistīti asimptomātiski ātriju fibrilācijas pacienti ar normālu neiroloģisko atradi. Pētījumu uzsākot, šiem pacientiem veica galvas smadzeņu datortomogrāfiju un to atkārtoja pēc išēmiskā insulta vai pētījuma noslēguma pēc vidēji trim gadiem. No 516 pētījumā iesaistītajiem pacientiem kluso cerebrālo infarktu pazīmes bija 14,7 % pacientu un to gada incidence pacientiem, kas lietoja placebo vai varfarīnu, statistiski nozīmīgi neatšķīrās un bija attiecīgi 1,01 % un 1,57 % gadā [9].

Elektriskā kardioversija ir bieži izmantota metode ātriju fibrilācijas paroksisma kupēšanai gan pacientiem ar akūti sākušos ātriju fibrilācijas paroksismu, gan plānveida pacientiem ar ielngušu ātriju fibrilācijas lēkmi, tomēr arī pēc sinusa ritma atjaunošanas šiem pacientiem klīnisko notikumu risks ir lielāks [12]. To ņemot vērā, orālā antikoagulantu terapija ir pamats insultu profilaksei ātriju fibrilācijas pacientiem, sevišķi ar vairākiem insulta riska faktoriem CHA₂DS₂-VASc skalā [12].

Šis pētījums tika uzsākts ar mērķi izvērtēt komplikāciju biežumu, sinusa ritma noturību un to iespai-dojošos faktorus to Latvijas pacientu vidū, kuriem elektriskā kardioversija veikta Latvijas Kardioloģijas centrā, Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā. Lai iegūtu iespējami objektīvāku un pilnīgāku informāciju par pacienta klīniskajiem notikumiem, pētījumā iesaistīti pacientu ģimenes ārsti. Ģimenes ārsta sniegtie dati spēj nozīmīgi papildināt un precizēt pacienta sniegto informāciju, jo pacienti ne vienmēr spēj precīzi definēt ar viņu veselību saistītos notikumus un nereti tos vairs neatceras.

Darba mērķis

Novērtēt viena gada klīnisko notikumu incidenci un sinusa ritma noturību, kā arī to ietekmējošos faktorus pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuriem lēkmes kupēšanai izmantota elektriskā kardioversija Latvijas Kardioloģijas centrā, Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā.

Materiāls un metodes

Prospektīva dizaina pētījums veikts laikā no 2015. gada 21. oktobra līdz 2017. gada 31. janvārim. Pētījuma pirmajā daļā veikta slimnīcā stacionēto ātriju fibrilācijas pacientu atlase. Pēc iepazīšanās ar pēti-juma norisi un informētās piekrišanas veidlapas parakstīšanas pētījumā brīvprātīgi iesaistīti 188 pacienti ar ātriju fibrilāciju, kuriem atlases brīdī bija veikta vai plānota elektriskā kardioversija sinusa ritma atjau-nošanai. Apkopoti arī pacientu ehokardiogrāfiju, laboratorisko izmeklējumu un elektrisko kardioversiju dati.

Iekļaušanas kritēriji:

- vecums ≥ 18 gadi;
- elektrokardiogrāfiski dokumentēta ātriju fibrilācija;
- stacionēšanas reizē plānota vai jau veikta elektriskā kardioversija;
- parakstīta informētās piekrišanas veidlapa.

Izslēgšanas kritēriji:

- pacienti ar paredzamo dzīvildzi < 1 gads;
- spontāna sinusa ritma atjaunošanās vai farmakoloģiska kardioversija;
- kontrindikācijas elektriskas kardioversijas veikšanai (dokumentēts trombs kreisajā priekš-kambarī u. c. iemesli).

Pētījuma otrajā daļā veikta pacientu apsekošana. Gadu pēc kardioversijas telefoniski aptaujāti pacienti par gada laikā piedzīvotajiem ar veselības stāvokli saistītajiem notikumiem. Telefoniska apsekošana nebija iespējama 28 pacientiem šādu iemeslu dēļ: trīs pacienti atteicās atbildēt uz jautājumiem, 11 pacienti bija norādījuši nepareizu tālruna numuru vai gada laikā to mainījuši un atlikušie neatbildēja uz atkārtotiem zvaniem. Lai pārbaudītu nesazvanīto pacientu statusu, izmantots Latvijas valsts portālā www.latvija.lv esošais bezmaksas e-pakalpojums “Pārbaude, vai persona ir iekļauta iedzīvotāju reģistrā un vai nav ziņu par personas nāvi”, kurā noskaidrots, ka trīs pacienti gada laikā ir miruši. Ģimenes ārstiem, kuru e-pasti pieejami Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistrā, Veselības inspekcijas mājaslapā, tika izsūtītas autoru parakstītas vēstules ar lūgumu aizpildīt pievienoto anketu par viņa aprūpē esošo pētījumā iesaistīto pacientu/-tiem. Ja ģimenes ārstam būtu ērtāk uz anketas jautājumiem atbildēt telefoniski, tika lūgts atbildēt uz nosūtīto e-pastu, norādot saziņai visizdevīgāko laiku. Gan no pacienta, gan ģimenes ārsta iegūtie dati tika apkopoti un izmantoti tālākā analizē.

Rezultātu statistiskajā apstrādē tika izmantota *PSPP 0.8.5.* programma. Nepārtrauktie lielumi ir izteikti kā vidējais lielums $\pm$ standartnovirze (SD). Kategoriskie lielumi ir izteikti skaitliski un procentos. Fišera (*Fisher*) eksaktais tests ir lietots, lai noteiktu atšķirības starp grupām ar kategoriskiem lielumiem. Divu neatkarīgu izlašu *t* tests izmantots, lai salīdzinātu vidējos lielumus izlasēm ar proporcionāliem lielumiem. Par statistiski nozīmīgiem tika uzskatīti rezultāti ar $p < 0,05$. Viena faktora loģiskās regresijas analīze tika izmantota, lai noteiktu faktorus, kas saistīti ar viena gada klīnisko notikumu risku.

Rezultāti

Pacientu anamnēzes dati atspoguļoti 1. tabulā. Pirms stacionēšanas 95,2 % pacientu lietoja anti-koagulantus. No tiem 28,7 % lietoja varfarīnu, bet 71,2 % – kādu no tiešajiem perorālajiem antikoagulantiem (dabigatrānu, rivaroksabānu vai apiksabānu).

1. tabula. Pacientu anamnēzes dati

Patient baseline characteristics

Faktors	Skaits, n (%)	Faktors	Skaits, n (%)
Dzimums – vīrietis	112 (59,6)	Punktu skaits CHA2DS2-VASc skalā:	
Vecums (vidējais $\pm$ standartnovirze), gadi	65,4 $\pm$ 10,1	0	8 (4,3)
Svars (vidējais $\pm$ standartnovirze), kg	93,6 $\pm$ 20,1	1	27 (14,4)
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	31,2 $\pm$ 5,7	≥ 2	153 (81,4)
Smēķē	19 (10,2)	Lēkmes ilgums stacionēšanas brīdī < 48 stundas	21 (11,2)
Arteriāla hipertensija	163 (89,1)	Lēkmes ilgums stacionēšanas brīdī ≥ 48 stundas	167 (88,8)
Cukura diabēts	30 (16,0)	Ātriju fibrilācijas ilgums anamnēzē:	
Hroniska sirds mazspēja	134 (76,1)	< 30 dienas	3 (1,6)
Vārstuļu protezēšana anamnēzē	12 (6,4)	30–90 dienas	20 (10,8)
Miokarda infarkts anamnēzē	28 (15,0)	90–180 dienas	18 (9,7)
Perkutāna koronāra intervence	25 (13,3)	≥ 180 dienas	145 (78,0)
Insults / transitīva išēmiska lēkme anamnēzē	13 (6,9)	Anamnēzē kupēta ātriju fibrilācija:	105 (57,7)
Implantēts elektrokardiostimulators	18 (9,6)	ar farmakoloģisko kardioversiju	28 (15,4)
Veikta radiofrekvences katetrablācija	7 (3,7)	ar elektrisko kardioversiju	77 (42,3)

Klīniskie notikumi. Gada laikā viens pacients piedzīvoja miokarda infarktu, vienam veikta plānveida perkutāna koronāra intervence un trīs pacienti ir vērsušies slimnīcā asiņošanas dēļ (2. tabula). Visiem šiem trim pacientiem slimnīcā ir konstatēta varfarīna pārdozēšana, tādēļ diviem no viņiem varfarīns nomainīts pret kādu no tiešajiem perorālajiem antikoagulantiem, bet viens turpina varfarīna lietošanu. Gada laikā trim pacientiem piedzīvoto sinkopju dēļ ticis implantēts elektrokardiostimulators. Miruši trīs pacienti. Deviņiem pacientiem pēc stacionēšanas veikta radiofrekvences katetralārijas procedūra, no kuriem trīs atzīmēja, ka arī pēc procedūras ir bijuši ātriju fibrilācijas paroksismi. Trīs pacienti pēdējo 12 mēnešu laikā piedzīvoja insultu. Izvērtējot šo pacientu insulta risku CHA2DS2-VASc skalā, visiem bija četri punkti, un izrakstoties šiem pacientiem bija nozīmēts kāds no antikoagulantiem. Telefoniskās apsekošanas laikā viens pacients tos bija pārtraucis lietot. Gada laikā četriem pacientiem pirmo reizi konstatēts otrā tipa cukura diabēts un 26 pacienti ir stacionēti citu, ar ritma traucējumiem nesaistītu, iemeslu dēļ.

2. tabula. Klīniskie notikumi gada laikā pēc elektriskās kardioversijas

The incidence of adverse events one year after electric cardioversion

Notikums	Pacientu skaits, n (%)
Miokarda infarkts	1 (0,6)
Insults / transitīva išēmiska lēkme	3 (1,9)
Nozīmīga asiņošana	3 (1,9)
Nāve	3 (1,6)
Radiofrekvences katetralārija (RFKA)	9 (5,5)
Atkārtotas lēkmes pēc RFKA	3 (33,3)
Plānveida perkutāna koronāra intervence	1 (0,6)
Elektrokardiostimulatora implantācija	3 (1,9)
Stacionēts jebkādu citu iemeslu dēļ	26 (16,3)

Tendenci korelācijai ar augstāku kombinēto klīnisko notikumu (miokarda infarkts, insults, transitīva išēmiska lēkme, nozīmīga asiņošana vai nāve) biežumu, nesasniedzot statistisku ticamību, uzrādīja anamnēzē esošs cukura diabēts ($p = 0,096$) (3. tabula). Citi faktori statistiski nozīmīgas korelācijas ar klīnisko notikumu incidenci neuzrādīja. Pacientiem, kuri arī pēc gada turpināja lietot kādu no antikoagulantiem, salīdzinot ar antikoagulantu lietošanu pārtraukušajiem pacientiem, insulta / transitīvas išēmiskas lēkmes risks ($p = 0,550$) un kopējo klīnisko notikumu risks ($p = 0,424$) nozīmīgi neatšķīrās.

Ar sirdsdarbības ritmu saistītie klīniskie notikumi. Elektriskā kardioversija bija efektīva un ar sinusa ritmu no stacionāra izrakstījās 90,4 % pacientu. Tomēr telefonaptauja brīdī 48 pacienti atzīmēja, ka viņu pašreizējais sirdsdarbības ritms ir ātriju fibrilācija (4. tabula). No tiem vairāk nekā puse (26 pacienti) atzina, ka viņiem ir uzstādīta ātriju fibrilācijas permanentas formas diagnoze. Tāpat 102 pacientiem (62,2 %) gada laikā ir bijusi vismaz viena ātriju fibrilācijas lēkme, un trešdaļa pētījumā iesaistīto pacientu ir tikuši atkārtoti stacionēti ātriju fibrilācijas lēkmes kupēšanai.

3. tabula. Pacientu anamnēzes faktoru saistība ar klīnisko notikumu (nāves, miokarda infarkta, insulta / transitīvas išēmiskas lēkmes, asiņošanas) incidenci gada laikā pēc elektriskās kardioversijas, izmantojot Fišera eksakto testu

The association of patient characteristics with the risk of combined event of death, myocardial infarction, stroke / transitory ischemic attack, significant bleeding one year after electric cardioversion using Fisher's exact test

Anamnēzes faktors	Pacientu skaits, kuri piedzīvoja klīnisko notikumu	Pacientu skaits, kuri nepiedzīvoja klīnisko notikumu	p vērtība
Smēķēšana	3	15	0,175
Primāra arteriāla hipertensija	10	134	0,600
Hroniska sirds mazspēja	10	110	0,119
III-IV funkcionālā klase pēc NYHA*	1	9	0,465
Cukura diabēts	4	21	0,096
Vecs miokarda infarkts	2	22	0,792
Perkutāna koronāra intervence anamnēzē	3	19	0,221
Insults anamnēzē	1	9	0,955

* Pēc NYHA (New York Heart Association) skalas.

4. tabula. Ar sirdsdarbības ritmu saistītie notikumi gada laikā pēc elektriskās kardioversijas
Atrial fibrillation recurrence one year after electric cardioversion

Notikums	Pacientu skaits, n (%)
Ātriju fibrilācija aptaujas brīdī	48 (30,0)
Pacientu skaits ar ātriju fibrilācijas lēkmēm gada laikā	102 (62,2)
No tiem permanentas formas diagnoze	26 (25,5)
Viena lēkme	33 (32,4)
Divas lēkmes	13 (12,8)
Trīs vai vairāk lēkmes	30 (29,4)
Stacionēts ātriju fibrilācijas kupēšanai	53 (32,5)
Lēkme kupēta ar elektrisko kardioversiju	44 (83,0)
Lēkme kupēta ar medikamentiem	9 (17,0)

Statistiski ticama saistība ar ātriju fibrilācijas lēkmju atkārtošanos gada laikā pēc elektriskās kardioversijas tika atrasta anamnēzē esošam insultam (5. tabula).

5. tabula. Pacientu anamnēzes faktoru saistība ar ātriju fibrilācijas lēkmju esamību gadu pēc elektriskās kardioversijas, izmantojot Fišera eksakto testu

The influence of patient characteristics on the risk of atrial fibrillation recurrence one year after electric cardioversion using Fisher's exact test

Faktors	Pacientu skaits, kuriem bija lēkme, n	Pacientu skaits, kuriem nebija lēkmes, n	p vērtība
Primāra arteriāla hipertensija	89	53	0,795
Smēķēšana	13	5	0,445
Hroniska sirds mazspēja	74	45	0,843
III-IV funkcionālā klase pēc NYHA*	8	2	
Sirds operācija	2	2	0,635
Vārstuļu protezēšana	6	5	0,749
Vecs miokarda infarkts	14	10	0,820
Perkutāna koronāra intervence anamnēzē	12	9	0,635
Insults anamnēzē	10	0	0,014 (r = 0,20)
Ātriju fibrilācijas lēkmju kupēšana anamnēzē:	60	34	0,868
ar medikamentiem	39	25	0,619
ar elektrisko kardioversiju	47	22	0,319
Implantēts elektrokardiostimulators	9	6	0,530

* Pēc NYHA (New York Heart Association) skalas.

Analizējot pacientu ehokardiogrāfijas datus, statistiski ticami biežāk ātriju fibrilācijas lēkmes gada laikā pēc elektriskās kardioversijas piedzīvoja pacienti ar lielāku kreisā ātrija tilpuma indeksu (6. tabula). Pozitīvas korelācijas tendence novērota pacientiem ar lielāku kreisā ātrija izmēru. Izvērtējot pacientu bioķīmisko analīžu parametrus, mazāks zema blīvuma holesterīna daudzums saistījās ar lielāku atkārtotu ātriju fibrilācijas lēkmju risku. Mazāka tūlīt pēc elektriskās kardioversijas noteiktā vidējā sirdsdarbības frekvence uzrādīja ar lielāku ātriju fibrilācijas lēkmju atkārtšanās risku saistītu frekvenci. Citi parametri statistiski ticamu saistību neuzrādīja.

6. tabula. Ar paaugstinātu atkārtotu ātriju fibrilācijas lēkmju atkārtšanās risku saistīto ehokardiogrāfisko, laboratorisko un elektrokardiogrāfisko rādītāju salīdzinājums, izmantojot neatkarīgo izlašu t testu

Echocardiography, laboratory and electrocardiography factors that were associated with increased risk of atrial fibrillation recurrence using independent samples t-test

Rādītājs	Nebija lēkmju	Bija lēkmes	p vērtība
Kreisā priekškambara tilpuma indekss, ml/m ²	34,03	37,69	0,039
Kreisā priekškambara diametrs, mm	43,03	45,60	0,087
Zema blīvuma holesterīns, mmol/l	2,93	2,60	0,032
Sirdsdarbības frekvence pēc elektriskās kardioversijas	75,45	69,34	0,090

Antikoagulantu lietošanas līdzestība. Izrakstoties no stacionāra, antikoagulantu terapija bija nozīmēta 98,9 % pacientu un gada laikā to lietošanu pārtrauca 33,8 % pacientu (7. tabula). CHA2DS2-VASc skalā 81,1 % šo pacientu punktu skaits bija lielāks vai vienāds ar divi. Lielāks antikoagulantu lietošanas pārtraukšanas risks bija pacientiem, kuri bija izrakstīti, nozīmējot kādu no tiešajiem perorālajiem antikoagulantiem (OR 3,21; 95 % TI 1,31–7,90; $p = 0,011$).

7. tabula. Antikoagulantu lietotāju skaits dažādos pētījuma posmos
Anticoagulant use during the different study period

Antikoagulants	Skaits stacionējot, n (%)	Skaits izrakstoties, n (%)	Skaits pēc gada, n (%)
Kopā	179 (95,2)	186 (98,9)	104 (66,2)
Varfarīns	45 (28,7)	48 (25,5)	46 (29,3)
Dabigatrāns	66 (35,1)	64 (34,0)	22 (14,0)
Rivaroksabāns	67 (35,6)	73 (38,8)	36 (22,9)
Apiksabāns	1 (0,5)	1 (0,5)	—

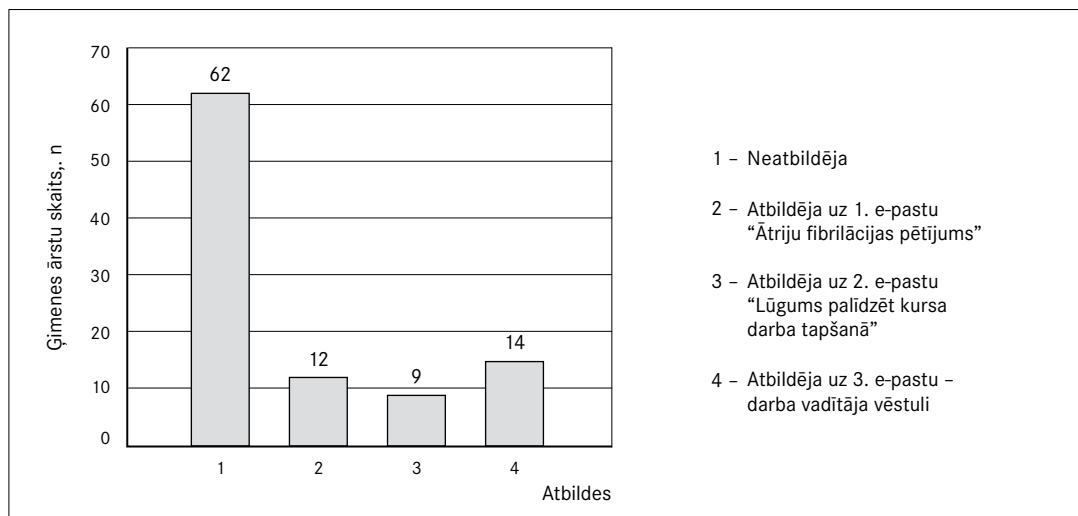
Pacientu grupā ar augstu insulta risku (punktu skaits CHA2DS2-VASc skalā ≥ 2) statistiski nozīmīgi biežāk antikoagulantu lietošanu pārtrauca pacienti, kuriem gada laikā ātriju fibrilācijas lēkmes neatkārtojās ($p = 0,002$) (8. tabula). Lai gan statistisks nozīmīgums netika konstatēts, pacientiem ar mazāku vidējo ķermeņa masas indeksu novēroja tendenci biežāk pārtraukt lietot antikoagulantus nekā pacientiem ar lielāku ķermeņa masas indeksu (attiecīgi 30,3 kg/m² un 32,3 kg/m²; $p = 0,068$).

8. tabula. Pacientu ar augstu insulta risku (atbilstoši CHA2DS2-VASc skalai) anamnēzes faktoru saistība ar antikoagulantu lietošanas pārtraukšanu, izmantojot neatkarīgo izlašu t testu
Factors associated with anticoagulation therapy discontinuation in patients with increased stroke risk according to CHA2DS2-VASc score using independent samples t-test

Faktors	p vērtība	Faktors	p vērtība
Dzimums	0,437	Smēķēšana	0,534
Svars	0,249	Cukura diabēts	0,805
Mazāks ķermeņa masas indekss	0,068	Hroniska sirds mazspēja	0,376
Lielāks vecums	0,878	Miokarda infarkts anamnēzē	0,809
Elektrokardioversija anamnēzē	0,220	Insults anamnēzē	0,716
Arteriāla hipertensija	0,999	Nebija atkārtotu ātriju fibrilācijas lēkmju	0,002 ($r = 0,31$)

Ģimenes ārstu atsaucība. Ģimenes ārstu atsaucība uz viņiem izsūtītajām e-pasta vēstulēm bija neliela. E-pasti tika izsūtīti trīs reizes. Pirmie divi tika sūtīti no šī raksta pirmās autore O. Knokas e-pasta adreses, un pirmās vēstules temats bija norādīts kā “Ātriju fibrilācijas pētījums”. No 97 ģimenes ārstiem uz šo e-pastu atbildēja 12 ģimenes ārsti. Pēc divām nedēļām neatbildējušajiem ārstiem tika izsūtīts otrs e-pasts ar nosaukumu “Lūgums palīdzēt kursa darba tapšanā”, uz kuru atsaucās deviņi ģimenes ārsti. Pēc nākamajām divām nedēļām tika sūtīta trešā vēstule no darba vadītāja (prof. O. Kalēja) e-pasta adreses, uz kuru atbildēja vēl 14 ģimenes ārsti.

1. attēls. Pacientu ģimenes ārstu atsaucība uz viņiem izsūtītajām e-pasta vēstulēm Response of general practitioners to e-mail letters



Diskusija

Pētījumā pacientu klīnisko notikumu incidence gada laikā pēc elektriskās kardioversijas vērtējama kā samērā zema un iegūtie rādītāji ir līdzīgi pasaulē veiktu pētījumu rezultātiem. Šajā pētījumā desmit pacienti piedzīvoja kādu no šiem notikumiem: miokarda infarkts, insults vai transitīva išēmiska lēkme, asiņošana ar stacionēšanas nepieciešamību vai nāve.

Flec-SL (Flecainide-Short Long Study) pētījumā sešu mēnešu apsekojuma laikā 635 pacientiem, kuriem veica plānveida medikamentozu vai elektrisku kardioversiju, reģistrēja sešus cerebrovaskulārus notikumus (0,9 %) un piecas klīniski nozīmīgas asiņošanas (0,8 %). Visi pacienti *Flec-SL* pētījumā saņēma antitrombotisko terapiju, balstoties uz vietējās klīniskās prakses standartiem. Izmantojot iegūto sešu mēnešu insulta un transitīvas išēmiskas lēkmes biežumu, tika aprēķināts, ka risks viena gada laikā piedzīvot kādu no šiem notikumiem būtu 1,9 %, kas ir līdzīgs rādītājs šajā pētījumā iegūtajai 1,9 % insulta / transitīvas išēmiskas lēkmes incidencei. *Flec-SL* pētījumā netika atrastas sakarības starp klīnisko notikumu biežumu un kardioversijas veidu, kā arī sagatavošanu pirms kardioversijas (transezofageālās ehokardiogrāfijas kontrolē veikta kardioversija vai sagatavošana ar antikoagulantu terapiju) [5].

Analizējot faktorus, kas varēja paaugstināt risku piedzīvot kādu no klīniskajiem notikumiem gada laikā pēc elektriskās kardioversijas, netika iegūti statistiski nozīmīgi rezultāti. Iespējams, salīdzinoši nelielā pacientu skaita dēļ šajā pētījumā anamnēzē esošs cukura diabēts saistījās ar paaugstināta riska tendenci. Cukura diabēts kā nozīmīgs riska faktors ir minēts *FinCV (Finnish CardioVersion)* pētījumā, kurā izvērtēja 30 dienu trombembolisko komplikāciju incidenci un to riska faktorus 2481 pacientam ar ātriju fibrilāciju. Šiem pacientiem tika veikta akūta kardioversija un pēc tās netika lietota antikoagulantu terapija. Mēneša laikā reģistrēja 38 trombemboliskos notikumus (0,7 %), un 31 no tiem bija išēmisks insults un četri – transitīvas išēmiskas lēkmes. Neatkarīgie trombembolisko notikumu riska faktori bija vecums (OR 1,05; 95 % TI 1,02–1,08), sieviešu dzimums (OR 2,1; 95 % TI 1,1–4,0), sirds mazspēja (OR 2,9; 95 % TI 1,1–7,2) un cukura diabēts (OR 2,3; 95 % TI 1,1–4,9) [1].

Šajā pētījumā neliela daļa pacientu piedzīvoja nozīmīgu asiņošanu, kā arī dažiem bradikardiju dēļ bija nepieciešama elektrokardio stimulatora implantācija. Kādā multicentru pētījumā, kurā izvērtēja 30 dienu nozīmīgu asiņošanu un ar ritmu saistīto notikumu incidenci 1100 pacientiem, nozīmīgas asiņošanas novēroja 0,5 % un stacionēšana bradikardiju dēļ bija nepieciešama 0,7 % pacientu [18]. Uz šī pētījuma fona autoru veiktajā pētījumā gada laikā novēroto notikumu incidence vērtējama kā līdzīgi zema.

Pētītajā pacientu populācijā bieža parādība (62 % pacientu) bija ātriju fibrilācijas lēkmju atkārtošanās, un trešdaļa pacientu tika atkārtoti stacionēti kardioversijas veikšanai. Iegūtie dati ir saskaņā ar pasaules pieredzi, jo pētījumos ir novērots, ka pat mazāk nekā pusei pacientu sinusa ritms saglabājas arī gadu pēc kardioversijas [8]. Nelietojot antiaritmiskos medikamentus, lēkmju atkārtošanās risks ir pat līdz 65 % [19], ar iespēju šo risku samazināt līdz 50 %, lietojot antiaritmiskos līdzekļus [10]. Biežākie ātriju fibrilācijas lēkmju rekurences iemesli ir sirds izmēru un funkciju traucējumi, pavadoša koronāra sirds slimība, mitrālo viru slimība, lielāks pacienta vecums un lielāka sirds mazspējas klase *NYHA* (*New York Heart Association* – Ņujorkas Sirds asociācija) skalā, kā arī ātriju fibrilācijas lēkmes ilgums un anamnēzē esošo lēkmju skaits [8]. Iespējams, nelielā pacientu skaita dēļ šajā pētījumā netika atrastas sakarības starp lēkmju esamību anamnēzē, kā arī to kupēšanas veidu un lēkmju atkārtošanās risku.

Statistiski nozīmīgi lielāks atkārtotu lēkmju risks bija pacientiem ar pārdzīvotu insultu, kas netieši ļauj spriest par anamnēzē jau esošu ātriju fibrilāciju vai asinsvadu aterosklerozi, kas ir galvenie išēmiska insulta etioloģiskie faktori. Interessants atradums šajā pētījumā ir zemāka vidējā zema blīvuma holesterīna vērtības saistība ar lielāku lēkmju atkārtošanās risku, par kuras iemeslu autoriem šobrīd skaidrojuma diemžēl nav. Tāpat palielināti sirds izmēri ehokardiogrāfijā saistījās ar lielāku atkārtotu lēkmju risku. Tika novērota lēkmju atkārtošanās palielināta kreisā ātrija izmēra un saistības tendence, līdzīgi kā *AFFIRM* (*Predictors of Long-term Maintenance of Normal Sinus Rhythm After Successful Electrical Cardioversion*) pētījumā. Tajā ātriju fibrilācijas rekurence nozīmīgi pieauga pacientiem ar palielinātu kreisā ātrija izmēru [16]. Statistiski nozīmīgi lēkmju rekurences risku palielināja arī lielāks kreisā priekškambara tilpuma indekss (LAVI). Tā nozīmi apstiprina arī citā pētījumā novērotā LAVI vērtības ($< 30 \text{ ml/m}^2$) saistība ar lielāku sinusa ritma saglabāšanās iespēju pēc veiksmīgas elektriskās kardioversijas [2].

Analizējot antikoagulantu lietošanas saistību ar klīnisko notikumu incidenci, paralēli tika konstatēta samērā plaši izplatīta antikoagulantu terapijas pārtraukšanas tendence. Šajā pētījumā iekļauto populāciju pārsvarā veidoja augsta insulta riska pacienti ar indikācijām ilgtermiņa antikoagulantu lietošanai. Neraugoties uz to, trešdaļa pacientu insulta profilaksi gada laikā pārtrauca. No šiem pacientiem vairāk nekā 80 % bija ar augstu insulta risku, t. i., vairāk nekā diviem punktiem *CHA2DS2-VASc* skalā. Šis fakts liek aizdomāties par problēmas esamību pēc izrakstīšanas no stacionāra. Pēc kardioversijas gandrīz visiem pacientiem (98,9 %) tika nozīmēta antikoagulantu terapija, bet vēlāk, atrodoties ģimenes ārstu uzraudzībā, šis īpatsvars ievērojami samazinājās. Iemesli tam varētu būt dažādi, piemēram, nepilnīga ģimenes ārstu orientēšanās vadlīniju rekomendācijās vai to neievērošana. Tikpat iespējama varētu būt arī nepietiekama pacientu kontrole un izglītošana. Tomēr sīkāka lietoto antikoagulantu analīze par ticamāko iemeslu liek uzskatīt tiešo perorālo antikoagulantu izmaksas, jo tieši šo medikamentu lietotāju īpatsvars ievērojami samazinājās, savukārt varfarīna lietotāju skaits nemainījās.

To, ka līdzīgu izmaksu gadījumā labāka līdzestība ir tiešo perorālo antikoagulantu lietotājiem, pierādīja Amerikā veikts pētījums, kurā tika izmantoti apdrošināšanas datu bāzē esošie pacientu dati. Tajā labākas līdzestības rādītājus ieguva tie pacienti, kuri lietoja tiešos orālos antikoagulantus, nevis varfarīnu. Mediānā 1,1 gada apsekošanas perioda laikā 47,5 % tiešo orālo antikoagulantu lietotāju un 40,2 % varfarīna lietotāju ievēroja nozīmēto antikoagulantu terapiju vismaz 80 % no pētījuma dienu skaita ($p < 0,001$) [22]. Iespējams, ka šī pētījuma pacientiem tiešo antikoagulantu lietošana ilgtermiņā izrādījās pārāk dārga un varfarīna lietošana neērta nepieciešamo INR kontroļu dēļ, tādēļ viņi antikoagulantu terapiju izvēlējās pārtraukt. Lai nu kā, šī īpatnība tikai uzsver ģimenes ārsta lomu pacientu izglītošanā par antikoagulantu terapijas nozīmi insulta profilaksē.

Pētījumu uzsākot, lielāko uzsvāru bija paredzēts piešķirt ģimenes ārstu sniegtajai informācijai par pacientu klīniskajiem notikumiem gada laikā. Šādā veidā būtu iespējams pārbaudīt iegūtos datus un izslēgt iespējamās neprecizitātes, kas varētu rasties pacientu nepareizas ar veselību saistītu notikumu interpretācijas dēļ. Tomēr pētījuma gaitā tikai trešdaļa ģimenes ārstu atbildēja uz viņiem nosūtītajiem e-pastiem. Vēl mazāks bija to ģimenes ārstu skaits (13 %), kuri atbildēja uz pirmo vēstuli ar lūgumu aizpildīt anketu par viņa pacientu. Šajā pētījumā iegūtie rezultāti parāda ģimenes ārstu izteikto neieinteresētību un nevēlēšanos sadarboties ar citiem kolēģiem, kā arī liek apšaubīt tālākas līdzīgas sadarbības iespējas pētniecības jomā.

Pētījuma iespējamie trūkumi. Šis pētījums atspoguļo vienā centrā ārstēto pacientu klīnisko notikumu incidenci, tādēļ to nav iespējams vispārināt, attiecinot uz plašāku populāciju. Tā kā nebija iespējams apsekot visus pacientus, klīnisko notikumu incidence precīzi neatspoguļo pētīto populāciju. Telefoniskā apsekojuma rezultātā nebija iespējams visu pacientu ziņotos datus pārbaudīt ģimenes ārstu izteiktās neatsaucības dēļ. Ir iespējamas pacientu individuālas interpretācijas par gada laikā piedzīvotajiem klīniskajiem notikumiem, tādēļ iegūtie telefoniskā apsekojuma dati būtu jāvērtē piesardzīgi. Daļai pacientu ātriju fibrilācijas lēkmes var noritēt asimptomātiski, tādēļ šis apstāklis jāņem vērā, vērtējot ar sirdsdarbības ritmu saistīto notikumu analīzi.

Secinājumi

Pētījuma pacientiem novērota samērā zema kardiovaskulāro un cerebrovaskulāro notikumu incidence gada laikā pēc elektriskās kardioversijas. Cukura diabēta esamība ir potenciāls palielināta klīnisko notikumu riska faktors. Ātriju fibrilācijas lēkmju atkārtšanās pēc elektriskās kardioversijas ir bieži izplatīta parādība, un ievērojama daļa pacientu lēkmju kupēšanai slimnīcā vēršas atkārtoti. Ātriju fibrilācijas lēkmju risks pieaug pacientiem ar ehokardiogrāfiski pierādītu palielinātu sirds izmēru. Izrakstoties no stacionāra, tiek ievērotas vadlīnijās minētās rekomendācijas attiecībā uz antikoagulantu lietošanu insulta profilaksei un visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem ar augstu insulta risku pēc elektriskās kardioversijas tiek nozīmēta antikoagulantu terapija. Tomēr šo pacientu apsekojuma laikā novērota antikoagulantu lietošanas pārtraukšana, kas liek domāt par nepietiekamu uzraudzību vai nepieturēšanos pie vadlīniju rekomendācijām no ģimenes ārsta puses. Nelielā ģimenes ārstu atsaucība liek apšaubīt šāda veida pētījumu veikšanas iespējas un ģimenes ārstu iesaistes lietderīgumu nākotnē.



Incidence of Cardiovascular Events and Atrial Fibrillation Recurrence Rate One Year after Electric Cardioversion

Abstract

The aim of this study was to evaluate a one year incidence and risk factors of cardiovascular events and atrial fibrillation recurrence in a single centre practice.

In a prospective study, there were enrolled 188 patients with electrocardiographically confirmed atrial fibrillation who underwent electric cardioversion. One year after cardioversion patients were followed up by a telephone conversation, and their general practitioners were asked to fill an evaluation form sent by email about their patients' clinical events. Data from patients and general practitioners were combined and the results were analysed with PSPP 0.8.5 software.

A year after cardioversion, one patient (0.6 %) suffered myocardial infarction, three patients (1.9 %) had a stroke/transitory ischemic attack (TIA), three patients (1.6 %) died and three patients (1.9 %) had a bleeding event that required hospitalisation. The only factor that showed a tendency to increase the risk of combined event rate of myocardial infarction, stroke / TIA and bleeding without reaching statistical significance was diabetes mellitus ($p = 0.096$). At follow up, 30.0 % of the patients reported having atrial fibrillation, and, during the year, 62.2 % had suffered at least one atrial fibrillation paroxysm. The proportion of patients who underwent additional cardioversions after the initial hospitalisation was 32.5 %. The factors that significantly increased the risk of atrial fibrillation relapse was history of stroke / TIA ($p = 0.014$) and increased left atrial volume index on echocardiography ($p = 0.039$).

Cardiovascular event rate after a year and maintenance of stable sinus rhythm in the long term after electric cardioversion was low.

Keywords: atrial fibrillation, electric cardioversion, clinical event rate.

Literatūra

1. Airaksinen, K. E., Gronberg, T., Nuotio, I. et al. 2013. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol.* 62, 1187–1192.
2. Akdemir, B., Altekin, R. E., Kucuk, M. et al. 2013. The significance of the left atrial volume index in cardioversion success and its relationship with recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation subjected to electrical cardioversion: a study on diagnostic accuracy. *Anadolu Kardiyol Derg.* 13, 18–25.
3. Anderson, D. C., Kappelle, L. J., Eliasziw, M. et al. 2002. Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *Stroke.* 33, 1963.
4. Anter, E., Jessup, M. and Callans, D. J. 2009. Atrial fibrillation and heart failure. *Circulation.* 119, 2516–2525.
5. Apostolakis, S., Haeusler, K. G., Oeff, M. et al. 2013. Low stroke risk after elective cardioversion of atrial fibrillation: an analysis of the Flec-SL trial. *Int J Cardiol.* 168, 3977–3981.
6. Colilla, S., Crow, A., Petkun, W., et al. 2013. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 112, 1142–1147.
7. Conen, D., Chae, C. U., Glynn, R. J. et al. 2011. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 305, 2080–2087.
8. El-Haija, B. A. and Giudici, M. C. 2014. Predictors of long-term maintenance of normal sinus rhythm after successful electrical cardioversion. *Clin Cardiol.* 37, 381–385.
9. Ezekowitz, M. D., James, K. E., Nazarian, S. M. et al. 1995. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation.* 92(8), 2178–2182.
10. Gall, N. P. and Murgatroyd, F. D. 2007. Electrical cardioversion for AF – the state of the art. *Pacing Clin Electrophysiol.* 30, 554–567.
11. Harrison, M. J. and Marshall, J. 1984. Atrial fibrillation, TIAs and completed strokes. *Stroke.* 15, 441–442.
12. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D. et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 37, 2893–2962.
13. Lin, H. J., Wolf, P. A., Kelly-Hayes, M. et al. 1996. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 27(10), 1760.
14. Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J. et al. 2006. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 114, 119–125.
15. Odutayo, A., Wong, C. X., Hsiao, A. J. et al. 2016. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 354, i4482.
16. Raitt, M. H., Volgman, A. S., Zoble, R. G. et al. 2006. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 151, 390–396.
17. Sheikh, A., Patel, N. J., Nalluri, N. et al. 2015. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 58, 105–116.
18. Shin, D. G., Cho, I., Hartaigh, B. et al. 2015. Cardiovascular Events of Electrical Cardioversion Under Optimal Anticoagulation in Atrial Fibrillation: The Multicenter Analysis. *Yonsei Med J.* 56, 1552–1558.
19. Van Gelder, I. C., Crijns, H. J., Van Gilst, W. H., et al. 1991. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 68, 41–46.
20. Vermont, R. A., Geelhoed, B., Verweij, N. et al. 2015. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: A community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol.* 66, 1000–1007.
21. Wolf, P. A., Abbott, R. D. and Kannel, W. B. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 22, 983–988.
22. Yao, X., Abraham, N. S., Alexander, G. C. et al. 2016. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 5, e003074.

Augsta blīvuma lipoproteīna nozīme un saistība ar iekaisuma faktoriem un iegūtu aortas vārstuļa stenozi

Juris Lūriņš¹, Laura Veinberga², Dace Lūriņa³,
Pēteris Tretjakovs⁴, Vitolds Mackēvičs⁵

jl.cardio@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

³ Zemgales veselības centrs, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedra, Latvija

⁵ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

Kopsavilkums

Aortas vārstuļa (AoV) stenoze ir trešā biežākā kardiovaskulārā slimība. AoV stenoze ir aktīvs iekaisuma process ar līdzībām un atšķirībām no aterosklerozes procesa. Darba mērķis ir izpētīt augsta blīvuma lipoproteīna (ABL) nozīmi AoV stenozes attīstībā, saistību ar hemerīnu un fibroblastu augšanas faktoru-21 (FGF-21).

Kontroles grupā iekļauti 50 pacienti, stenozes grupā 18 pacienti ar vieglu, 19 ar vidēji smagu un 15 ar smagu stenozī. Ar ehokardiogrāfijas metodi stenozes pacienti iedalīti trīs stenozes pakāpes grupās, ņemot vērā maksimālo plūsmas ātrumu, vidējo spiediena gradientu, AoV atveres laukumu un indeksēto AVA (cm²/m²). C reaktīvo proteīnu (CRP) un ABL noteica ar klīnisko laboratoriju standarta metodi. Hemerīnu un FGF-21 noteica ar ELISA metodi. Datu apstrādei izmantoja programmu *Graphpad Prism 7*.

Iegūta ABL atšķirība starp kontroles grupu un pacientiem ar vieglu ($p = 0,0014$), vidēji smagu ($p = 0,0002$) un smagu stenozī ($p = 0,017$). ABL atšķiras sievietēm un vīriešiem kontroles ($p = 0,0024$) un stenozes grupā ($p = 0,027$), kā arī sievietēm kontroles un AoV stenozes grupās ($p = 0,0003$). Hemerīns kontroles grupai atšķiras no vieglas ($p = 0,0001$), vidēji smagas ($p = 0,007$), smagas stenozes ($p = 0,042$) pacientiem. Hemerīna līmenis vieglas stenozes grupā atšķiras no smagas stenozes ($p < 0,05$) grupas. Kontroles grupā FGF-21 atšķiras no FGF-21 vieglas ($p = 0,013$), vidēji smagas ($p = 0,015$) un smagas ($p = 0,003$) stenozes grupā. Pastāv vidēja negatīva korelācija starp ABL un ķermeņa masas indeksu ($r_s = -0,47$; $p = 0,001$).

Pētījumā ir novērota sakarība starp pazeminātu ABL līmeni un iespējamu aortas stenozes veidošanos. Individīdiem ar zemu ABL līmeni apsverama dislipidēmijas terapija, jo perspektīvā iespējams novērst vai aizkavēt stenozes veidošanos. Vēlama primārā profilakse ar mērķi normalizēt un paaugstināt ABL. Nav saistības starp dislipidēmiju un hemerīna vai FGF-21 līmeni. Hemerīna līmeņa samazināšanās, pieaugot AoV stenozes pakāpei, liecina, ka iekaisuma process prevalē slimības sākumā. FGF-21 pieaug, progresējot AoV stenozē un, iespējams, liecina par tā aizsargājošo darbību šūnu bojājuma gadījumā, kā arī iespējamu pastiprinātu saistaudu veidošanos.

Atslēgvārdi: aortas vārstuļa stenoze, augsta blīvuma lipoproteīns (ABL), hemerīns, fibroblastu augšanas faktors-21 (FGF-21), biomarkieri.

Ievads

Aortas vārstuļa (AoV) stenoze ir viena no biežākajām vārstuļu slimībām. Tā ir trešā biežākā kardiovaskulārā slimība pēc arteriālās hipertensijas un koronārās sirds slimības. Tās aktualitāti uzsvēr pētījumos iegūtie dati. Aortas vārstuļa sklerozi konstatē 20–30 % pacientu pēc 65 gadu vecuma un 48 % pacientu pēc 85 gadu vecuma. Turklāt 2 % pacientu no pirmās un 4 % no otrās grupas skleroze progresē līdz kalcifikācijas procesam [5], kas samazina gan aortas vārstuļa diametru, gan elastīgumu. Šīs pārmaiņas veicina kreisā kambara spiediena gradienta palielināšanos un miokarda hipertrofijas attīstīšanos, kas var rezultēties sirds mazspējā.

Šajā pētījumā tika analizēta augsta blīvuma lipoproteīna (ABL) loma un saistība ar nelipīdu riska faktoriem AoV stenozes attīstībā. Tika iekļauti tādi nelipīdu riska faktori kā hemerīns un fibroblastu augšanas faktors-21 (FGF-21).

ABL holesterīna nozīme kalcinozes procesos. ABL pieder vienai no piecām lipoproteīnu grupām. No visām grupām tie ir visblīvākie, jo satur visaugstāko lipīdu – proteīnu – proporciju. Tie ir veidoti no Apo-AI un Apo-AII daļiņām. Savukārt katru no tām veido 80–100 lipoproteīni, kuri tiek sintezēti hepatocītos.

ABL piedalās aterosklerozes patoģenēzē un arī kalcinozes procesos. Tā lokalizācija kalcificētos un osificētos aortas vārstuļos ir pierādīta histoloģiskajos materiālos. Tā akumulēšanos var novērot jau sākotnējos aterosklerozes posmos [11].

ABL darbojas kā pretiekaisuma faktori aterosklerozes patoģenēzē. To galvenā funkcija ir veicināt holesterīna izdalīšanos no artērijas sienas. ABL ir arī citas funkcijas, piemēram, novērst citokīnu inducēto adhēzijas molekulu ekspresiju endoteliocītos un veicināt slāpekļa oksīda (NO) produkciju [1].

Ir noskaidrots, ka ABL veicina arī nukleārā faktora kappa B (NFκB) ligandu receptoru aktivatora (RANKL) antagonista osteoproteģerīna (OPG) sekrēciju un samazina proinflammatorā tumora nekrozes faktora-alfa (TNF-α) mRNS ekspresiju aortas vārstuļa miofibrillās *in vitro*. Tā kā OPG kavē, bet TNF-α stimulē aortas vārstuļa kalcifikāciju, var secināt, ka ABL kavēs aortas vārstuļa stenozes attīstību [11]. Zems ABL līmenis serumā ir saistīts ar lielāku restenozes risku pacientiem ar koronāro sirds slimību [14].

Hemerīna un FGF-21 funkcija iekaisuma procesos. Hemerīns ir adipokīns, kura sekrēcija adipocītos ir palielināta hronisku iekaisumu gadījumā. Ir pierādīta pozitīva korelācija starp hemerīnu un iekaisuma faktoriem [10]. Tā sekrēciju stimulē tādi iekaisuma citokīni [14] kā TNF-α, IL-β un IL-6 [13]. Ir novērota arī pozitīva korelācija ar C reaktīvā proteīna (CRP) līmeni serumā [10].

Šie iekaisuma citokīni regulē arī hemerīna receptora CMKLR1 ekspresiju endoteliocītos [13]. Iekaisuma vietā hemerīns darbojas kā hemoatraktants makrofāgiem un dendritiskajām šūnām. Citu veikto 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 [7]. Ir skaidrs, ka hemerīnam ir nozīme iekaisuma procesā, regulējot makrofāgu darbību, kā arī ateroģenēzē, taču zinātnieki joprojām nav vienprātis, vai tā ir proinflammatora vai antiinflammatora aktivitāte [3; 8; 2].

Fibroblastu augšanas faktors (FGF-21) ir viens no FGF dzimtas proteīniem. Tā galvenā funkcija ir lipolīzes regulācija adipocītos [17]. FGF-21 galvenokārt tiek izdalīts no tādiem audiem kā aizkuņģa dziedzeris, aknas, brūnie taukaudi un aorta. Ir pierādīta arī TGF receptoru (FGFR) ekspresija endotēlijā un gludās muskulatūras šūnās; tam varētu būt fizioloģiska nozīme aterosklerozes aizkavēšanā, jo ir pierādīta FGF-21 spēja uzlabot endotēlija funkcijas [6]. Kreisā kambara (KK) hipertrofija ir kompensatora atbilde AoV stenozes gadījumā. Pētījumos ar dzīvniekiem FGF-21 ir atgriezenisks efekts uz miokarda hipertrofiju [12].

Darba mērķis

Izpētīt ABL holesterīna nozīmi iegūtas aortas vārstuļa stenozes attīstībā, tā iespējamo saistību ar hemerīna un FGF-21 līmeni atkarībā no aortas vārstuļa stenozes smaguma pakāpes.

Materiāls un metodes

Pētījuma populācija. Klīniski analītiskais pētījums veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju. Pētījuma protokols atbilst 1975. gada Helsinku deklarācijas ētikas vadlīnijām. No 2013. gada līdz 2016. gadam tika veikta pacientu atlase dažādās Latvijas slimnīcās un ambulatorajās iestādēs. Pētījums tiek turpināts. 102 pacienti tika mērķtiecīgi atlasīti pēc iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem un iedalīti divās pamatgrupās: kontroles grupā un AoV stenozes grupā. 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 [15]. No katra pētījumā iekļautā pacienta tika iegūta rakstiska piekrišana dalībai pētījumā. Kontroles grupā tika iekļauti pacienti ar ehokardiogrāfijā apstiprinātu veselu AoV, visiem kontroles grupas pacientiem ehokardiogrāfijas laikā netika konstatēta cita veida sirds patoloģija. Izslēgšanas kritēriji abās grupās bija sistēmiskas saistaudu slimības, infekcijas slimības, onkoloģiskas slimības, koronārā sirds slimība, arteriālā hipertensija, galvas smadzeņu infarkts, pārejoša išēmiska lēkme, vairogdziedzera disfunkcija un diabēts, kā arī aptaukošanās. Kontroles grupā tika iekļauti pacienti, kuri iepriekš nebija lietojuši statīnu un fibrātu grupas medikamentus un kuriem netika konstatēta dislipidēmija. Izslēgšanas kritēriji AoV stenozes grupā bija iedzimta AoV stenozes un reimatisks AoV stenozes.

Aortas vārstuļa stenozes pakāpes izvērtēšana. Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem veikta ehokardiogrāfija ar datu arhivāciju, izmantojot iekārtas *GE VIVID 7 Dimension* un *Philips IE 33*. Katru ehokardiogrāfijas izmeklējumu izvērtēja divi speciālisti. Pacienti ar AoV stenozī tika iedalīti trīs grupās (1. tabula) atkarībā no stenozes pakāpes, ņemot vērā maksimālo plūsmas ātrumu – V maks. (m/s), vidējo spiediena gradientu – PG vid. (mm/Hg), AoV atveres laukumu – AVA (cm²) un indeksēto AVA (cm²/m²). Smagas AoV stenozes raksturlielumi bija: V maks > 4,0 m/s, PG vid. > 40 mm/Hg, AVA < 1,0 cm², indeksētā AVA < 0,6 cm²/m²; vidējas: V maks 3,0–4,0 m/s, PG vid. 20–40 mm/Hg, AVA 1,0–1,5 cm², indeksētā AVA 0,60–0,85 cm²/m²; vieglas: V maks 2,5–2,9 m/s, PG vid. < 20 mm/Hg, AVA > 1,5 cm², indeksētā AVA > 0,85 cm²/m².

Bioķīmiskās analīzes. Pētījumā iekļautajiem pacientiem tika paņemti venozo asiņu paraugi un izgatavots serums. Seruma paraugi tika sagatavoti 102 pacientiem un uzglabāti –80 °C temperatūrā. Kopējais holesterīns (KH) un tā frakcijas, glikoze plazmā, fibrinogēns un CRP tika noteikti P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas laboratorijā, pārējās analīzes – iekaisuma un neiekaisuma bioķīmisko marķieru – brīvo taukskābju, CRP, hemerīna un FGF-21 – noteikšana tika veikta Rīgas Stradiņa universitātes Fizioloģijas un bioķīmijas laboratorijā. Bioķīmiskie rādītāji tika noteikti, izmantojot klīnisko laboratoriju standarta metodes: CRP (izmantots *ROSHE* analizators *Cobas Integra 400 Plus* imūnturbidimetrijas metode), holesterīns (*Siemens ADVIA 1800*; KH – fermentatīvs tests + CHOD/PAP; triglicerīdi – fermentatīva reakcija; ABL – tiešā fermentatīvā reakcija; zema blīvuma lipoproteīns (ZBL) – tiešā metode), fibrinogēns – Klausas metodes modifikācija. Hs-CRP serumā tika analizēts, izmantojot *xMAP* tehnoloģiju (*Luminex TM 200*, *Austin, Texas*) un atbilstošo analīžu komplektu (*Milliplex MAP Kit*, *HCVD3MAG-67K*, *ASV*).

Hemerīns un FGF-21 tika noteikts, izmantojot ELISA metodi, lietojot *Human Chemerin ELISA kit*, *EZHCMRN-57K*, ražotājs *EMD Millipore* un *Human FGF-21 ELISA kit*, *EZHFGF21-19K* analīžu komplektu, ražotājs *EMD Millipore*. Rezultāti tika nolasīti, izmantojot *TECAN Infinite 200 PRO* iekārtu. Procedūras tika veiktas atbilstoši ražotāja norādījumiem.

Datu statistiskā apstrāde. Statistiskajai datu apstrādei tika izmantotas programmas: *Microsoft Office Excel*, *IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences)* un *Graphpad Prism 7.0 (GraphPad Software, San Diego, California, ASV)*. Tika analizēti bioķīmisko rādītāju vidējie lielumi starp dažādām grupām, izmantojot viena faktora dispersijas analīzi (ANOVA). Ar Brauna–Forsaita (*Brown–Forsythe*) un Bartleta (*Bartlett's*) testu palīdzību tika analizēts datu normālsadalījums. Parametriskie dati tika analizēti, izmantojot viena faktora dispersijas analīzi (ANOVA), bet neparametrisko datu mediānu salīdzināšanai starp dažādām grupām tika izmantota neparametriskā viena faktora dispersijas analīze (ANOVA) vai Kruskala–Vollisa (*Kruskal–Wallis*) rangu dispersijas analīze. Kā *post hoc* analīze visos gadījumos tika lietota divu posmu lineārā pastiprinātā *Benjamini–Krieger–Yekutieli* metode, lai izvērtētu un atrastu

statistiski ticamas atšķirības starp pētījuma grupām. Attēlojot pētījuma pacientu grupas raksturojošos pamatdatus (1. tabula), parametriskie dati ir raksturoti ar vidējo (M) un standartnovirzi ($\pm$ SD), bet neparametriskie dati ar mediānu un starpkvartiļu intervālu (IQR). Datu, kas pēc sava sadalījuma vairāk atbilda logaritmiskajam sadalījumam, rezultātu attēlošanai tika izmantots ģeometriskais vidējais un ģeometriskā standartnovirze. Ticamības koeficients $p < 0,05$ tika uzskatīts par statistiski nozīmīgu.

Spīrmena (*Spearman*) neparametriskā korelāciju analīzes metode tika izmantota, lai pētītu sakarības starp kvantitatīviem lielumiem neatkarīgi no to sadalījuma. Nosacīti ir pieņemta šāda korelācijas ciešuma klasifikācija atkarībā no korelācijas koeficienta r_s lieluma:

- $r_s \leq 0,19$ – ļoti vāja korelācija;
- $0,20 < r_s < 0,39$ – vāja korelācija;
- $0,40 < r_s < 0,59$ – vidēja korelācija;
- $0,60 < r_s < 0,79$ – cieša korelācija;
- $0,80 < r_s < 1,0$ – ļoti cieša korelācija.

Rezultāti

Pacientu raksturojums. Pacientu grupu pamatrādītāji attēloti 1. tabulā. Pētījumā tika iekļauti 102 pacienti, tos nodalot kontroles grupā un trijās AoV stenozes smaguma pakāpes grupās: 18 pacienti ar vieglu, 19 pacienti ar vidēji smagu un 15 pacienti ar smagu AoV stenozi. Kontroles grupā tika iekļauti 50 pacienti. Vidējais pacientu vecums kontroles grupā un AoV stenozes grupās bija līdzīgs un statistiski ticami neatšķīrās. Triglicerīdu un ZBL vidējie lielumi starp kontroles grupu un stenozes grupām statistiski ticami neatšķīrās. Ķermeņa masas indeksa (ĶMI) vidējais lielums statistiski ticami neatšķīrās un bija līdzīgs visās grupās.

1. tabula. Pētījuma pacientu raksturojums

Patient characteristics

Pamatrādītāji	Kontrolgrupa (n = 50)	Viegla AoV stenozes (n = 18)	Vidēja AoV stenozes (n = 19)	Smaga AoV stenozes (n = 15)
Dzimums, n (%)				
Vīrieši	11 (22,0)	2 (11,1)	8 (42,1)	7 (46,7)
Sievietes	39 (78,0)	16 (88,9)	11 (57,9)	8 (53,3)
Vecums, M ($\pm$ SD) p vērtība pret kontrolgrupu	65,18 (9,74)	70,53 (6,08) p = 0,127	72,16 (8,20) p = 0,012	65,27 (8,13) p > 0,999
^a ĶMI, M ($\pm$ SD) p vērtība pret kontrolgrupu	26,04 (4,31)	27,39 (3,10) p = 0,399	25,81 (4,58) p = 0,682	27,40 (3,18) p = 0,869
^b ZBL, mmol/l, M ($\pm$ SD) p vērtība pret kontrolgrupu	3,28 (1,18)	3,05 (0,97) p > 0,999	2,59 (0,92) p = 0,057	3,10 (1,12) p > 0,999
Triglicerīdi, mmol/l, M ($\pm$ SD) p vērtība pret kontrolgrupu	1,47 (0,71)	1,64 (0,84) p = 0,406	1,11 (0,56) p = 0,178	1,27 (0,57) p = 0,406
Kopējais holesterīns, mmol/l, M ($\pm$ SD) p vērtība pret kontrolgrupu	5,49 (1,28)	5,01 (1,34) p = 0,056	4,21 (1,18) p = 0,001	4,68 (1,08) p = 0,016
^c SV, ml, M ($\pm$ SD) p vērtība pret kontrolgrupu	81,86 (20,11)	73,63 (18,92) p = 0,299	77,72 (18,65) p = 0,501	75,93 (15,49) p = 0,501
^d EF %, M ($\pm$ SD) p vērtība pret kontrolgrupu	62,22 (6,35)	57,16 (9,23) p = 0,014	61,78 (8,23) p = 0,291	56,13 (7,84) p = 0,007

^a ĶMI ir aprēķināts pēc formulas: svars (kg) / (augums (m))².

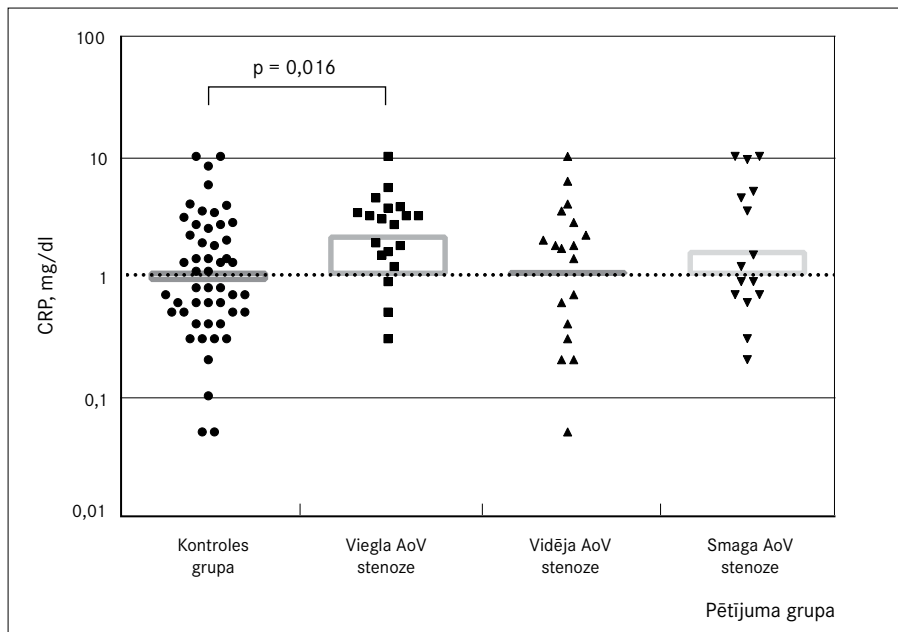
^b ZBL – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

^c SV – izsviedes tilpums; mērīts, izmantojot kreisā kambara izplūdes trakta metodi.

^d EF – izsviedes frakcija; mērīta, izmantojot Simpsona metodi.

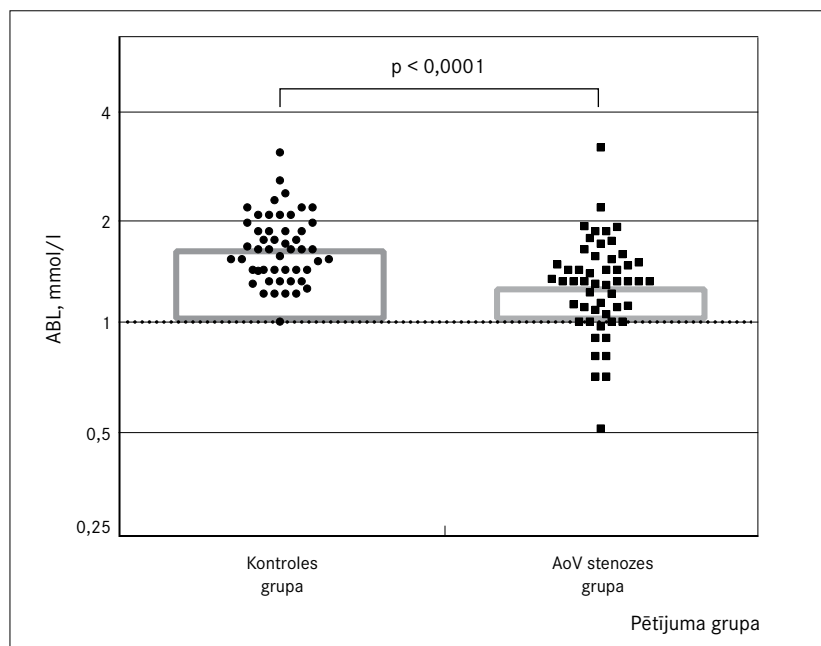
Analizējot CRP vērtības starp pētījuma grupām ar *post hoc* metodi (1. attēls), tika iegūta statistiski ticama atšķirība starp kontroles grupu un vieglas stenozes grupu ($p = 0,016$). Vieglas stenozes grupā CRP līmenis ir paaugstināts, salīdzinot ar kontroles grupu un pārējām AoV stenozes grupām.

1. attēls. C reaktīvā proteīna līmenis kontroles grupā un saistībā ar aortas vārstuļa (AoV) stenozes pakāpi
C-reactive protein levels in the control group and in relation to the degree of aortic valve (AoV) stenosis

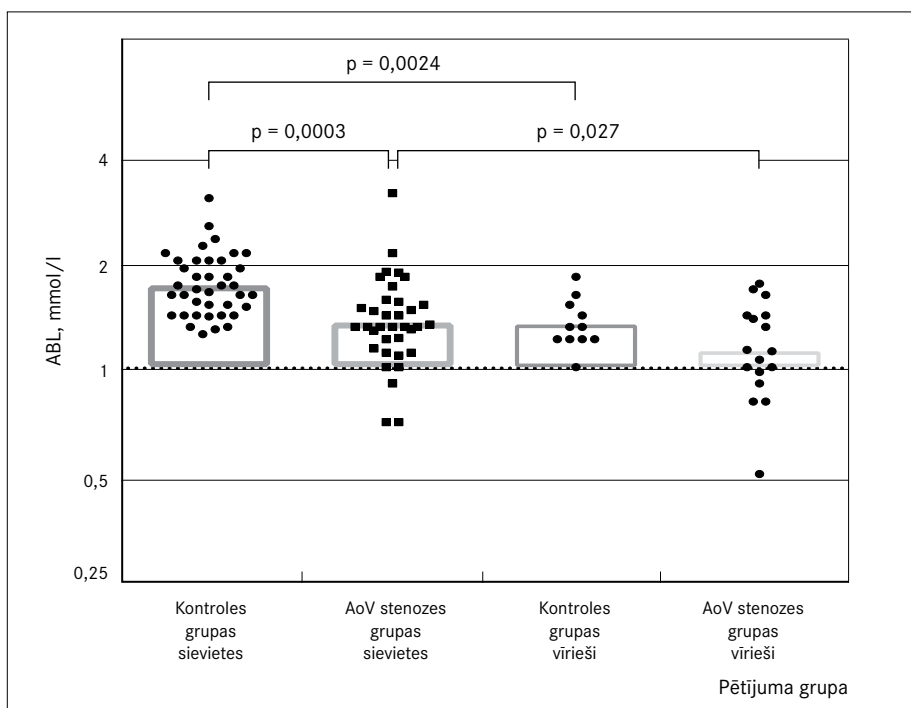


ABL līmeņa atšķirības starp pētījuma grupām (ABL kastveida diagrammas sk. 2. attēlā). Vidējās ABL vērtības statistiski ticami atšķīrās starp kontroles grupu un AoV stenozes grupu (ANOVA, $p < 0,0001$, 2. attēls). Tika veikta papildu analīze, lai izvērtētu ABL līmeņa iespējamās atšķirības vīriešiem un sievietēm kontroles grupai un AoV stenozes grupai (3. attēls). Iegūtie rezultāti liecina par ABL līmeņa statistiski ticamu atšķirību starp sievietēm un vīriešiem kontroles grupā ($p = 0,0024$) un aortas stenozes grupā ($p = 0,027$). ABL līmenis statistiski ticami atšķīrās arī starp sievietēm kontroles un AoV stenozes grupā ($p = 0,0003$). Lai noteiktu precīzi, starp kurām grupām ABL vērtības ir atšķirīgas, tika lietota *post hoc* analīze, izmantojot divu posmu lineāro pastiprināto *Benjamini-Krieger-Yekutieli* metodi (4. attēls). Rezultātā tika konstatēta ABL līmeņa statistiski ticama atšķirība starp kontroles grupu un vieglas stenozes ($p = 0,0014$), vidēji smagas stenozes ($p = 0,0002$) un smagas stenozes grupu ($p = 0,017$). Starp stenozes grupām savā starpā statistiski ticamas atšķirības netika iegūtas ($p > 0,05$). Rezultāti liecina, ka, salīdzinot ar kontroles grupu, ABL līmenis ir samazināts visās trijās aortas stenozes pakāpes grupās. Tika konstatēts, ka ABL līmenis pētījuma grupas sievietēm un vīriešiem atšķiras. Raksturīgi, ka gan kontroles grupā, gan stenozes grupā ABL līmenis sievietēm ir augstāks nekā vīriešiem. Rezultāti pierādīja, ka, salīdzinot ar aortas stenozes grupu, ABL līmenis ir augstāks kontroles grupas pacientiem – gan sievietēm, gan vīriešiem.

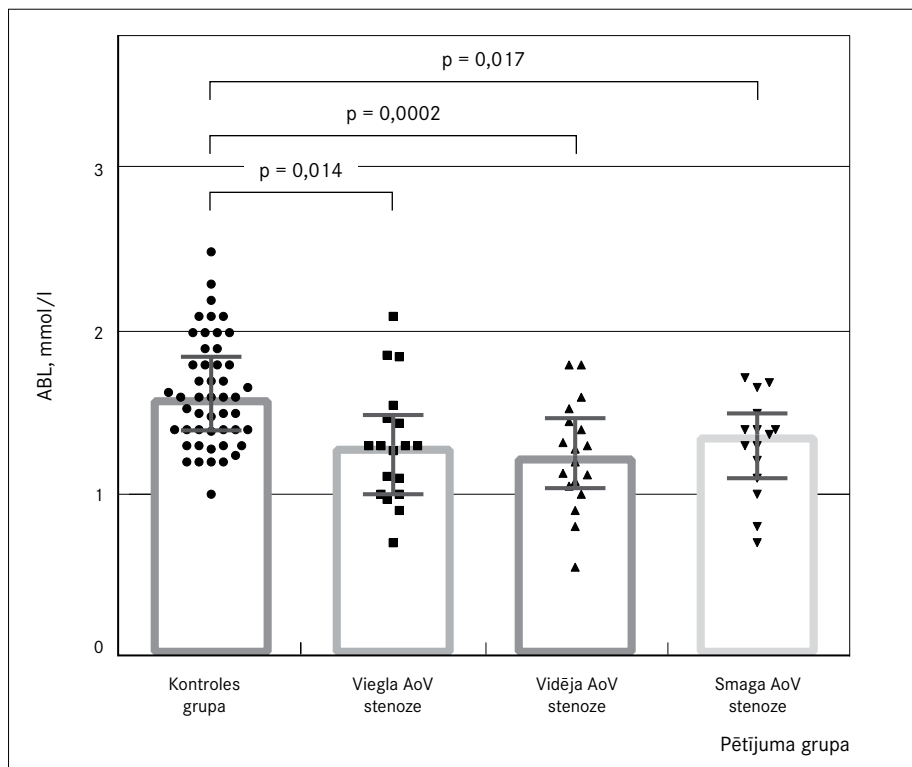
2. attēls. ABL līmenis kontrolēs grupai un aortas vārstuļa (AoV) stenozes grupai
HDL level in the control group and aortic valve (AoV) stenosis group



3. attēls. ABL līmenis starp pētījuma grupām sievietēm un vīriešiem
HDL levels between the study groups for women and men



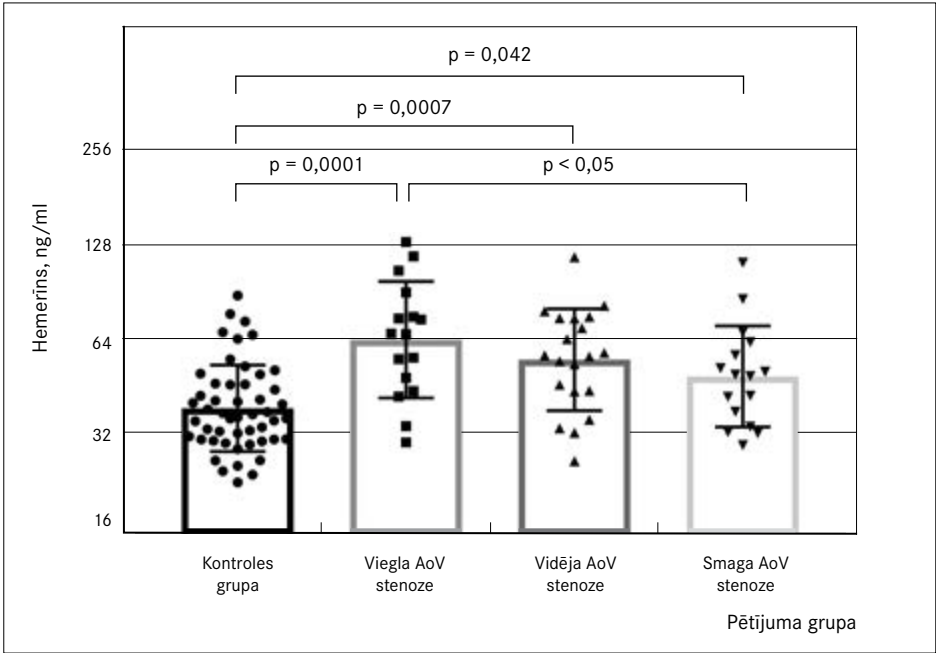
4. attēls. ABL līmenis kontroles grupā un saistībā ar aortas vārstuļa (AoV) stenozes pakāpi
HDL levels in the control group and in relation to the degree of aortic valve (AoV) stenosis



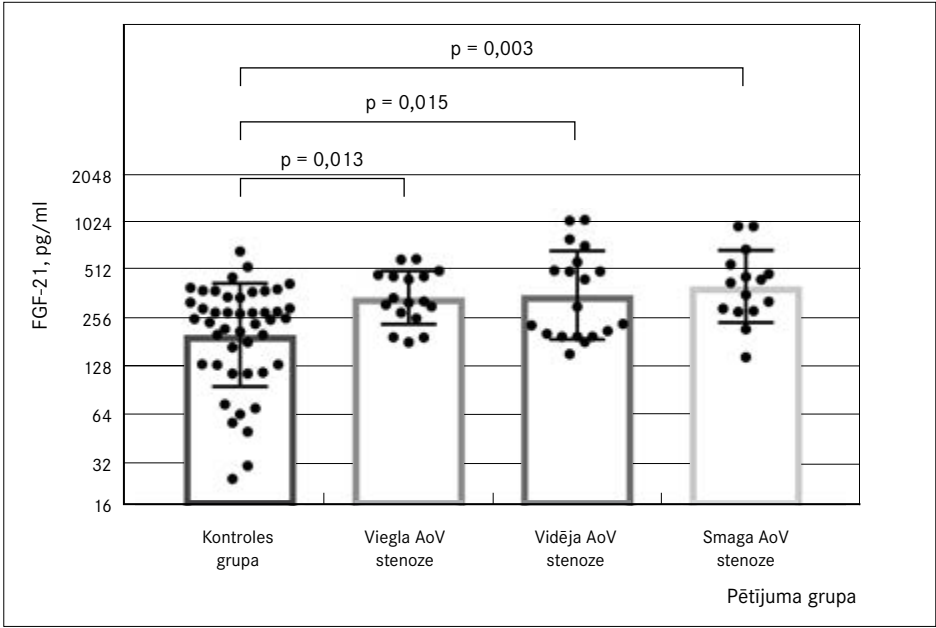
Hemerīna un FGF-21 līmeņa atšķirības starp pētījuma grupām (kastveida diagrammas kontroles grupai un AoV stenozes grupām sk. 5. un 6. attēlā). Vidējās hemerīna vērtības starp pētījuma grupām statistiski nozīmīgi atšķiras (ANOVA, $p < 0,001$), arī FGF-21 vidējās vērtības pētījuma grupās statistiski nozīmīgi atšķiras (ANOVA, $p < 0,0013$). Lai precīzi noteiktu, starp kurām grupām hemerīna un FGF-21 vērtības ir atšķirīgas, tika lietota *post hoc* analīze, izmantojot divu posmu lineāro pastiprināto *Benjamini-Krieger-Yekutieli* metodi. Rezultāti (5. attēlā) liecina, ka hemerīna līmenim kontroles grupā ir statistiski ticama atšķirība no vieglas stenozes grupas ($p = 0,0001$), no vidēji smagas stenozes grupas ($p = 0,0007$), no smagas stenozes grupas ($p = 0,042$). Hemerīna līmenis vieglas stenozes grupā statistiski ticami atšķiras no smagas stenozes grupas ($p < 0,05$). Starp vidēji smagas un smagas stenozes grupām hemerīna līmenis statistiski ticami neatšķiras ($p > 0,05$).

FGF-21 *post hoc* analīze parādīja, ka kontroles grupā FGF-21 līmenis statistiski ticami atšķiras no FGF-21 līmeņa vieglas ($p = 0,013$), vidēji smagas ($p = 0,015$) un smagas AoV stenozes ($p = 0,003$) grupas (6. attēls), bet starp AoV stenozes smaguma pakāpēm FGF-21 seruma līmenis statistiski ticami neatšķiras. Hemerīna līmenis ir paaugstināts visās trijās AoV stenozes grupās. Izmantojot lineārās regresijas metodi, tika konstatēts, ka statistiski ticami visaugstākais hemerīna līmenis ir vieglas stenozes pacientiem un tas samazinās līdz ar AoV stenozes pakāpi, salīdzinot ar kontroles grupu ($p = 0,047$), skatīt 5. un 7. attēlu. FGF-21 līmenis serumā ir paaugstināts visās AoV stenozes grupās, salīdzinot ar kontroles grupu. Novēro tendenci, ka FGF-21 līmenis pieaug līdz ar stenozes pakāpi, visaugstāko līmeni sasniedzot smagas stenozes gadījumā (6. attēls). Izmantojot lineārās regresijas metodi, statistiskā ticamība starp aortas stenozes grupām netika iegūta, bet ir novērojama FGF-21 līmeņa pieauguma tendence (8. attēls).

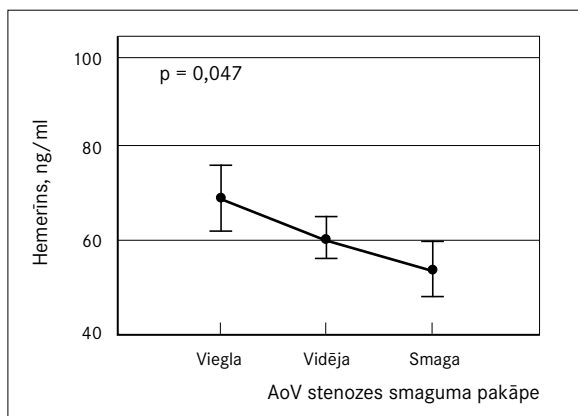
5. attēls. Hemerīna līmenis pētījuma kontroles grupā un saistībā ar aortas vārstuļa (AoV) stenozes pakāpi
Chemerin levels in the study control group and in relation to the degree of aortic valve (AoV) stenosis



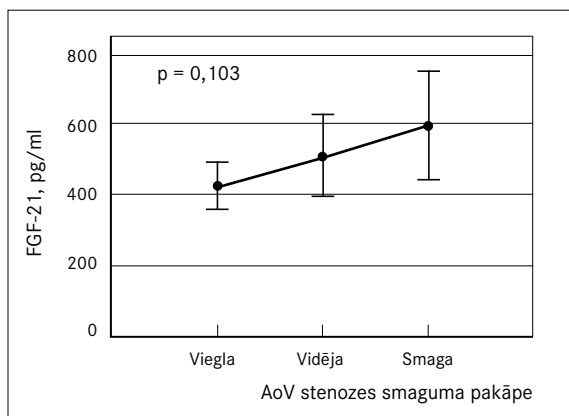
6. attēls. FGF-21 līmenis kontroles grupā un saistībā ar aortas vārstuļa (AoV) stenozes pakāpi
FGF-21 levels in the control group and in relation to the degree of aortic valve (AoV) stenosis



7. attēls. Hemerīna līmeņa korelācijas analīze, izmantojot lineārās regresijas metodi, starp aortas vārstuļa (AoV) stenozes pakāpēm
Chemerin level correlation analysis of the aortic valve (AoV) stenosis degrees using regression curve



8. attēls. FGF-21 līmeņa korelācijas analīze, izmantojot lineārās regresijas metodi, starp aortas vārstuļa (AoV) stenozes pakāpēm
FGF-21 level correlation analysis of the aortic valve (AoV) stenosis degrees using regression curve



ABL saistība ar CRO, hemerīnu un FGF-21. Tika atklāts, ka pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp ABL līmeni un ķermeņa masas indeksu ($r_s = -0,47$; $p = 0,001$). Tika konstatēts, ka CRO līmenis ļoti cieši un statistiski ticami korelē ar hs-CRO (augsti jutīgu CRO) līmeni ($r_s = 0,912$; $p = 0,001$). Mūsu pētījumā netika konstatēta statistiski ticama korelācija starp ABL un CRO, hemerīna un FGF-21, kā arī ZBL un triglicerīdu līmeni.

Diskusija un secinājumi

Analizējot iegūtos datus un pētot iespējamās nelipīdu biomarkierus pacientiem ar iegūtu AoV stenozī, ir novērota statistiski ticama ($p < 0,0001$) saistība starp ABL līmeni kontroles grupas indivīdiem un pacientiem ar AoV stenozī. Kontroles grupas indivīdiem ABL līmenis ir augstāks un gandrīz visiem pārsniedz 1,2 mmol/l robežu, turpretim pacientiem ar AoV stenozī ABL līmenis ir zemāks, turklāt starp stenozes pakāpēm tas statistiski ticami neatšķiras. Iegūtās saistības starp kontroles grupas indivīdiem un AoV stenozes pacientiem parāda iespējamu sakarību starp pazeminātu ABL līmeni (atbilstoši vadlīnijās noteiktajiem lielumiem) un iespējamu aortas stenozes veidošanos. Tā kā dislipidēmija (t. sk. pazemināts ABL līmenis) ir ietekmējams kardiovaskulārā riska faktors, indivīdiem ar zemu ABL līmeni ir apsverama dislipidēmijas terapija, jo perspektīvā ir iespējams novērst vai aizkavēt aortas stenozes veidošanos. Šie pieņēmumi balstās uz to, ka ABL piedalās aterosklerozes patoģenēzē un kalcinozes procesos. ABL lokalizācija kalcificētos un osificētos AoV ir pierādīta histoloģiskajos materiālos [11].

Tā kā ABL līmenis starp stenozes pakāpēm neatšķiras, tad pacientiem ar iegūtu AoV stenozī dislipidēmijas terapija jau diagnosticēta AoV bojājuma gadījumā iespaidu uz slimības gaitu neatstās. To apstiprina arī *ASTRONOMER* pētījuma dati, kurā ir secināts, ka terapija ar rosuvastatīnu nemazina vieglas un vidējas AoV stenozes progresēšanu [4], tātad sekundāra profilakse ar statīniem, runājot par AoV stenozī, nesniedz gaidāmo efektu. Iespējama un vēlama ir eventuāla primārā profilakse ar mērķi normalizēt un paaugstināt ABL līmeni.

Šajā darbā ir analizēta ABL saistība ar hemerīnu un FGF-21. Hemerīns pētīts kā iekaisuma marķieris, bet FGF-21 kā faktors, kuram varētu būt aizsargājoša iedarbība uz sirds šūnām to bojājuma gadījumā, jo ir pierādīta FGF-21 izdale no sirds endotēlija šūnām *in vitro* žurkām, kā arī FGF-21 spēja uzlabot endotēlija funkciju, kavēt tā apoptozi un novērst oksidatīvo stresu. FGF-21 varētu būt bioloģisks marķieris endotēlija šūnu stresam un bojājumam, un tam varētu būt arī fizioloģiska loma endotēlija funkcijas uzlabošanā [6].

FGF-21 ir nozīme arī saistaudu veidošanās procesā [16]. Šajā darbā nav iegūtas statistiski ticamas saistības starp ABL un hemerīnu un starp ABL un FGF-21, tātad nav saistības starp dislipidēmiju un minētajiem iekaisuma marķieriem. Analizējot hemerīna līmeni kontroles grupas indivīdiem un pacientiem ar AoV stenozī, ir iegūti dati, kas parāda, ka statistiski ticami ($p < 0,001$) hemerīns ir augstāks AoV stenozes pacientu grupā.

Tālāk analizējot hemerīna korelāciju pa AoV stenozes pakāpēm, ir iegūta statistiski ticama saistība (5. un 7. attēls) starp augstāku hemerīna līmeni vieglas AoV stenozes grupā un progresīvu samazināšanos, pieaugot stenozes pakāpei. Kontroles grupas indivīdiem hemerīna līmenis ir statistiski ticami zemāks nekā smagas stenozes grupas pacientiem. Tā kā hemerīns ir iekaisuma rādītājs, tā samazināšanās, progresējot AoV stenozī, liecina, ka slimības sākumā prevalē iekaisuma process, bet vēlāk, domājams, – kalcinoze. To, ka AoV stenozes sākumā dominē iekaisuma process, papildina arī dati par CRP – tas statistiski ticami ir augstāks vieglas stenozes grupas pacientiem (1. attēls). Analizējot FGF-21 līmeni kontroles grupas indivīdiem un AoV stenozes pacientiem, FGF-21 statistiski ticami augstāks ir AoV stenozes grupā, bet, analizējot tā korelāciju ar stenozes pakāpēm, tas statistiski ticami pieaug un ir augstāks smagas stenozes grupas pacientiem. Tā kā FGF-21 ir faktors, kas darbojas pret iekaisumu, tika sagaidīts, ka tā līmenis augstāks būs vieglas stenozes grupā un, līdzīgi hemerīnam, samazināsies, pieaugot stenozes pakāpei. Ņemot vērā FGF-21 neviennozīmīgo un multifaktoriālo darbību un saikni ar saistaudu veidošanos, var pieņemt, ka, iespējams, FGF-21 pieaug, progresējot AoV stenozes pakāpei un liecina par pastiprinātu saistaudu veidošanos. Skaidrību FGF-21 darbībā AoV stenozes pacientiem varētu ieviest to faktoru noteikšana, kas atbild par iekaisuma procesu un ir tieši atkarīgi no FGF-21 darbības (piemēram, IL-6 un TNF- α).



Role of High-density Lipoprotein Cholesterol and Relation to Inflammatory Factors and Acquired Aortic Valve Stenosis

Abstract

Aortic valve (AoV) stenosis is the third common cardiovascular disease. It is an active inflammatory process which has both similarities and differences to an atherosclerotic inflammation.

The aim of the study was to explore the role of high-density lipoprotein cholesterol (HDL) in development of AoV stenosis, its relation with chemerin and fibroblast growth factor-21 (FGF-21).

The control group included 50 patients. Stenosis group were subdivided into three groups according to the echocardiography criteria (aortic jet velocity, mean pressure gradient, aortic valve area, indexed AVA): mild – 18, moderate – 19 and severe – 15 patients. Chemerin and FGF-21 was detected by ELISA, but CRP and HDL by a standard method used in clinical laboratory. GraphPad Prism 7 was used for statistical analysis.

There was a difference between HDL and mild ($p = 0.0014$), moderate ($p = 0.0002$) and severe stenosis ($p = 0.017$). HDL is different between females and males in control ($p = 0.0024$) and stenosis group ($p = 0.027$) and between females in control and stenosis group ($p = 0.0003$). Chemerin in control group differs from mild ($p = 0.0001$), moderate ($p = 0.007$) and severe stenosis ($p = 0.042$). Chemerin in mild stenosis differs from severe ($p < 0.05$). FGF-21 in the control group differs from mild ($p = 0.013$), moderate ($p = 0.015$) and severe stenosis ($p = 0.003$). There is a moderate, negative correlation between HDL and body mass index ($r_s = -0.47$; $p = 0.001$).

There is a relation between decreased HDL and potential formation of aortic stenosis. Individuals with reduced HDL are considered to be administrated for a dyslipidemia therapy, as it is possible to prevent the formation of stenosis. Primary prophylaxis is suggested to normalise and elevate HDL. There is no correlation between dyslipidemia and chemerin, FGF-21. Decreased level of chemerin indicates that inflammatory

process prevails at the beginning of the disease. As AoV stenosis progresses, FGF-21 increases, that may indicate about FGF-21's protective effects of cell damage and the possibility of increased formation of connective tissue.

Keywords: aortic valve stenosis, high-density lipoprotein (HDL), fibroblast growth factor-21 (FGF-21), chemerin, biomarkers.

Literatūra

1. Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M. et al. 2004. Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation Research*. 95, 764–772.
2. Bondue, B., Henau, O. D., Luangsay, S. et al. 2012. The Chemerin / ChemR23 system does not affect the pro-inflammatory response of mouse and human macrophages ex vivo. *PLoS ONE*. 7(6), e40043.
3. Cash, J. L., Hart, R., Russ A. et al. 2008. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *The Journal of Experimental Medicine*. 205(4), 767–775.
4. Chan, K. L., Teo, K., Dumesnil, J. G. et al. 2010. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: Results of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 121(2), 306–314.
5. Chen, L., Songyi, X. and Avrum, I. G. 2012. The progression of calcific aortic valve disease through injury, cell dysfunction, and disruptive biologic and physical force feedback loops. *Cardiovascular Pathology*. 22(1), 1–8.
6. Domouzoglou, E. M., Naka, K. K., Vlahos, A. P., Papafaklis, M. I. et al. 2015. Fibroblast growth factors in cardiovascular disease: The emerging role of FGF21. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 309(6).
7. Eisinger, K., Krautbauer, S., Wiest, R., Weiss, T. S. and Buechler, C. 2015. Reduced serum chemerin in patients with more severe liver cirrhosis. *Experimental and Molecular Pathology*. 98(2), 208–213.
8. Ernst, M. C. and Sinal, C. J. 2010. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in endocrinology and metabolism*. 21(11), 660–667.
9. Herová, M., Schmid, M., Gemperle, C., Loretz, C. and Hersberger, M. 2014. Low dose aspirin is associated with plasma chemerin levels and may reduce adipose tissue inflammation. *Atherosclerosis*. 235(2), 256–262.
10. Lehrke, M., Becker, A., Greif, M., Stark, R. et al. 2009. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*. 161(2), 339–344.
11. Lommi, J. I., Kovanen, P. T., Jauhiainen, M., Lee-Rueckert, M. et al. 2011. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis*. 219, 538–544.
12. Planavila, A., Redondo, I., Hondares, E. et al. 2013. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nature Communications*. 4, 2019.
13. Rhee, E. J. 2011. Chemerin: A novel link between inflammation and atherosclerosis? *Diabetes Metab Journal*. 35, 216–218.
14. Shah, P. K. and Amin, J. 1992. Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation*. 85, 1279–1285.
15. Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A. et al. 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 33(19), 2451–2496.
16. Xu, P., Zhang, Y., Liu, Y. et al. 2016. Fibroblast growth factor 21 attenuates hepatic fibrogenesis through TGF- β /smad2/3 and NF- κ B signaling pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 290, 43–53.
17. Yan, X., Chen, J., Zhang, C., Zeng, J., Zhou, S. et al. 2015. Fibroblast growth factor 21 deletion aggravates diabetes-induced pathogenic changes in the aorta in type 1 diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*. 14, 77.

Riska faktori gastrointestinālā trakta kolonizācijai ar paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošām enterobaktērijām ambulatoriem pacientiem ar čūlaino kolītu

*Katrina Pekarska¹, Angelika Krūmiņa^{2,3}, Zane Straume^{4,5},
Justīne Māliņa^{4,5}, Dace Rudzīte⁶, Elvīra Lavrinoviča⁶,
Aivars Lejnieks^{4,7}, Aleksejs Derovs^{4,5}, Vīta Skuja^{4,5}*

katrina.pekarska@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Gaiļezers", Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,

Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnika, Latvija

⁶ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,

Laboratorijas centrs, Mikrobioloģijas laboratorija, Latvija

⁷ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,

Iekšējo slimību klīnika, Latvija

Kopsavilkums

Multirezistentie mikroorganismi, kuri visbiežāk kolonizē iekaisīgo zarnu slimību (IZS) pacientu zarnu traktu, ir paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošas enterobaktērijas (EPE). Bieža hospitalizācija, ambulatoro medicīnas iestāžu apmeklēšana, antibakteriālu un imūnmodulējošu līdzekļu lietošana var veicināt IZS pacientu kolonizāciju ar multirezistentiem mikroorganismiem.

Pētījuma mērķis bija noteikt iespējamās riska faktorus zarnu trakta kolonizācijai ar EPE ambulatoriem čūlainā kolīta (ČK) pacientiem.

Šķērsriezuma pētījumā iekļauti ambulatorie pacienti, kas stacionēti Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā no 2010. līdz 2015. gadam. Vizītes laikā veikta pacientu aptauja, paņemtas rektālās iztriepes. RAKUS Mikrobioloģijas laboratorijā identificētas EPE.

Pētījumā iekļauti 92 pacienti ar ČK, no tiem 43,5 % (n = 40) sievietes un 56,5 % (n = 52) vīrieši. Zarnu trakta kolonizācija ar EPE veidoja 12 % (n = 11). Tika izdalītas deviņas *E. coli*, viena *K. oxytoca*, viena *E. hermannii* EPE. No visiem ČK pacientiem 5 (5,4 %) lietoja antibiotikas rektālās iztriepes paņemšanas dienā, bet 40,2 % tās lietoja pēdējo 12 mēnešu laikā. 27,3 % pacientu, kuri bija kolonizēti ar EPE, lietoja antibiotikas, un 2,5 % pacientu, kuri nebija kolonizēti ar EPE, lietoja antibiotikas (p = 0,011). Ksenobiotiķu imūnsupresantus (budenozīdu, metilprednizolonu, azatioprīnu) lietoja 26,1 % (n = 24), un konstatēts, ka tie, kuri lietoja šos medikamentus pēdējo 12 mēnešu laikā, bija daudz biežāk kolonizēti ar EPE – 25 % (n = 6) nekā tie pacienti, kuri nelietoja šos medikamentus – 7,4 % (n = 5), (p = 0,032).

Pētījumā konstatēta augsta (12 %) ambulatoro ČK pacientu zarnu trakta kolonizācija ar EPE, visbiežāk izdalītā baktērija – *E. coli*. Pašreizēja antibiotiku lietošana un ksenobiotiķu imūnsupresantu lietošana pēdējo 12 mēnešu laikā konstatēti kā iespējami riska faktori ambulatoro ČK pacientu zarnu trakta kolonizācijai ar EPE. Nepieciešami papildu pētījumi, lai konstatētu, vai šīs izmaiņas ir pastāvīgas vai pārejošas, un vai tās saistītas ar zarnu mikrobiotas sastāvu.

Atslēgvārdi: čūlainais kolīts, enterobaktērijas, zarnu kolonizācija, riska faktori.

Ievads

Iekaisīgās zarnu slimības (IZS) skar nozīmīgu pasaules iedzīvotāju daļu – vairāk nekā 2,2 miljonus iedzīvotāju Eiropā un vairāk nekā 5 miljonus iedzīvotāju visā pasaulē. Viena no biežāk sastopamajām IZS ir čūlainais kolīts (ČK), ko raksturo hronisks iekaisums resnajā zarnā un kas galvenokārt skar pieaugušos 30–40 gadu vecumā. Katru gadu tiek diagnosticēti 1–20 jauni gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, un sastopamība vēl joprojām turpina pieaugt. Vislielākā ČK sastopamība tiek novērota Ziemeļeiropā (24,3 / 100 000), Kanādā (19,2 / 100 000) un Austrālijā (14,4 / 100 000) (*ClinicalKey*, n. d.; *Conrad et al.*, 2014; *Harlan et al.*, 2016; *Burisch and Munkholm*, 2013 (*Tham*, n. d.; *Ordás et al.* 2012).

Salīdzinot ar vispārējo populāciju, ČK pacienti tiek biežāk stacionēti, un tiem biežāk nepieciešams saņemt imūnsupresīvus medikamentus. Apmēram 20 % hospitalizēto ČK pacientu gada laikā būs nepieciešama atkārtota stacionēšana. Bieža hospitalizācija, ambulatoro medicīnas iestāžu apmeklēšana, antibakteriālu un imūnmodulējošo līdzekļu lietošana var veicināt IZS pacientu kolonizāciju ar multirezistentiem mikroorganismiem (*Leung et al.*, 2012). Pēc literatūras datiem multirezistentie mikroorganismi, kuri visbiežāk kolonizē IZS pacientu zarnu traktu, ir paplašināta spektra beta-laktamāzi (*extended spectrum beta-lactamase* – *ESBL*) producējošas enterobaktērijas (EPE) (*Vaisman et al.*, 2013).

Sakarā ar biežu antibakteriālo līdzekļu lietošanu gan slimnīcās, gan ambulatori pasaulē katru gadu pieaug infekciju un kolonizāciju skaits ar EPE. Tā ir milzīga problēma, jo infekcijas ar EPE palielina pacientu saslimstību un mirstību (*Brolund*, 2014; *Coque et al.*, 2008; *Peralta et al.*, 2012; *Pfeifer et al.*, 2010; *Shaikh et al.*, 2015; *Skippen et al.*, 2006). Infekcijas un kolonizācijas ar EPE riska faktori vispārējā populācijā ir bieža un ilgstoša hospitalizācija, smagas slimības, antibakteriālu un imūnsupresīvu medikamentu lietošana, atrašanās intensīvās terapijas nodaļā, venozo un arteriālo katetru ievietošana, urīnpūšļa katetra ievietošana un atrašanās aprūpes iestādē (*NEJM*, n. d.; *Cordery et al.*, 2008; *Laupland et al.*, 2008; *Ministry of Health Malaysia*, 2001; *Skippen et al.*, 2006; *Tham et al.*, 2013). Aizvien biežāk tiek ziņots par ceļotāju kolonizāciju ar EPE, īpaši ceļojot uz Austrumu valstīm. Ceļošana ir identificēta kā viens no nozīmīgākajiem riska faktoriem EPE iegūšanai (*Lübbert et al.*, 2015; *Tham et al.*, 2013; *Woerther et al.*, 2013). Faktori, kas paaugstina kolonizācijas risku ar EPE: ceļojuma galamērķis EPE izplatības riska zonā, diareja un antibiotiku lietošana ceļojuma laikā (*Barreto Miranda et al.*, 2016; *Kantele et al.*, 2016; *Reuland et al.*, 2016). Pacienta kolonizācija ar multirezistentiem mikroorganismiem ir infekcijas attīstības riska faktors, savukārt infekcijas ar multirezistentiem mikroorganismiem ir saistītas ar ilgāku hospitalizācijas laiku, lielākām izmaksām un augstāku mirstību (*Brolund*, 2014; *Vaisman et al.*, 2013; *Wehkamp et al.*, 2016).

Lai identificētu IZS pacientu riska faktoros gastrointestinālā trakta kolonizācijai ar EPE, pasaulē veikti vien divi pētījumi, kuros kā riska faktori konstatēti hospitalizācija pēdējo 12 mēnešu laikā, ārstēšana ar antibiotikām pēdējo trīs vai 12 mēnešu laikā un ārstēšana ar vankomicīnu vai cefalosporīniem. Šajos pētījumos atklājās, ka visus vispārējās populācijas riska faktoros nevar attiecināt uz IZS pacientu populāciju un nepieciešami papildu pētījumi tieši IZS jomā (*Leung et al.*, 2012; *Vaisman et al.*, 2013).

Tāpat ČK un EPE sastopamība dažādos pasaules reģionos un valstīs ir ļoti atšķirīga. Mainīgi un reģionam specifiski ir arī EPE kolonizācijas riska faktori. Lai noteiktu problēmas aktualitāti un nozīmi konkrētā reģionā, būtu svarīgi noskaidrot ČK pacientu kolonizācijas ar EPE izplatību un iespējamās ar kolonizāciju saistītos riska faktoros atsevišķi katrā valstī un reģionā. Līdz šim pētījumi veikti tikai Kanādā un ASV. Līdzīgi pētījumi nav veikti Eiropas valstīs, tai skaitā arī Latvijā.

Pēc jaunākajiem literatūras datiem ČK etiopatogēnēzē liela nozīme ir normālās mikrobiotas izmaiņām un epitēlija barjeras defektiem. ČK pacientiem veidojas neadekvāta imūnsistēmas atbilde pret endogēno normālo mikrobiotu (*Bamias et al.*, 2005; *Conrad et al.*, 2014; *Guarner et al.*, 2003; *Ohkusa and Koido*, 2015; *Wehkamp et al.*, 2016). EPE kolonizācijas faktoram varētu būt liela nozīme arī slimības patoģenēzē – attīstības un slimības smaguma noteikšanā.

Darba mērķis

Noteikt iespējamos riska faktorus zarnu trakta kolonizācijai ar paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošām enterobaktērijām (EPE) ambulatoriem ČK pacientiem.

Materiāls un metodes

Pētījuma dizains. Šķērsgrīzuma pētījums veikts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) stacionāra “Gaiļezers” Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnikā laikā no 2015. gada septembra līdz 2016. gada septembrim.

Pacientu atlase. Slimnīcas medicīniskās dokumentācijas arhīvā tika identificēti pacienti ar čūlainā kolīta diagnozi, kas stacionēti RAKUS un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) pēdējo sešu gadu laikā – no 2010. līdz 2015. gadam.

Pacienti tika izvērtēti pēc ieslēgšanas un izslēgšanas kritērijiem. Atlasītie pacienti tika aicināti uz pētījuma vizīti RAKUS stacionāra “Gaiļezers” Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnikā.

Iekļaušanas kritēriji:

- ambulatori pacienti ar klīniski, endoskopiski un histoloģiski pierādītu ČK diagnozi;
- pacienta vecums – 18–80 gadi;
- pacients brīvprātīgi piekrit piedalīties pētījumā un paraksta piekrišanas veidlapu.

Izslēgšanas kritēriji:

- pacients ir jaunāks par 18 gadiem vai vecāks par 80 gadiem;
- pacients ar nediferencētu kolītu;
- pacients ar mikroskopisku kolītu;
- pacients ar Krona slimību;
- pacienti pēc kolektomijas – ar stomu vai ileālo maisiņu (angļu val. *pouch*);
- pacients, kuram ČK diagnoze nav apstiprināta klīniski, endoskopiski vai histoloģiski.

Pētījuma vizīte RAKUS stacionārā “Gaiļezers”. Vizītes laikā tika veikta pacientu aptauja, iekļaujot informāciju par demogrāfiskajiem datiem, slimības ilgumu, smaguma pakāpi un iespējamiem riska faktoriem zarnu trakta kolonizācijai ar EPE. Pēc aptaujas transporta barotnē tika iegūts rektālās iztriepes materiāls un nogādāts RAKUS Laboratoriskās medicīnas centra Mikrobioloģijas laboratorijā.

Riska faktori kuņģa un zarnu trakta kolonizācijai ar EPE. Pētījumā tika noteikti šādi ČK zarnu trakta kolonizācijas ar EPE riska faktori: dzimums, vecums, smēķēšana, antibiotiku lietošana rektālās iztriepes paņemšanas dienā, antibiotiku lietošana pēdējo 12 mēnešu laikā, hospitalizācija, autoimūnās slimības, imūnsupresīvo medikamentu, protonu sūkņu inhibitoru lietošana pēdējo 12 mēnešu laikā, operācijas un ceļošana uz ārzemēm pēdējo 12 mēnešu laikā.

EPE bakterioloģiskā analīze. Rektālās iztriepes bakterioloģiskajai analīzei tika iegūtas *Amies* (*Oxoid*, UK) transporta barotnē un 24 stundu laikā nogādātas RAKUS Laboratoriskās medicīnas centra Mikrobioloģijas laboratorijā. Mikrobioloģiskā testēšana tika veikta divos soļos – selektīva EPE kultivēšana un izdalīto baktēriju identifikācija. Fēču biomateriāla primārai kultivēšanai, selektīvi izolējot EPE, izmantotas *Brilliance™ ESBL* (*Oxoid*, UK) skrīninga plates. Visas izolētās baktērijas tika identificētas ar *Vitek 2 Compact system* (*bioMerieux*, Francija). *ESBL* izdalīšana tika apstiprināta, izmantojot sinerģijas testu *ESBL* un Amp-C inhibējošos diskus (*Rosco*, Dānija), vadoties pēc *EUCAST* vadlīnijām (*EUCAST*, n. d.).

Datu apstrāde. Pēc oriģināla pētījuma protokola izveidota datu bāze *Microsoft Office Excel* programmā. Datu statistiskā apstrāde veikta *IBM SPSS Statistics* programmā, izmantojot neparametriskos statistikas testus – Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U testu un Fišera (*Fisher*) tiešo testu. Par statistiski nozīmīgu tika pieņemts $p < 0,05$.

Rezultāti

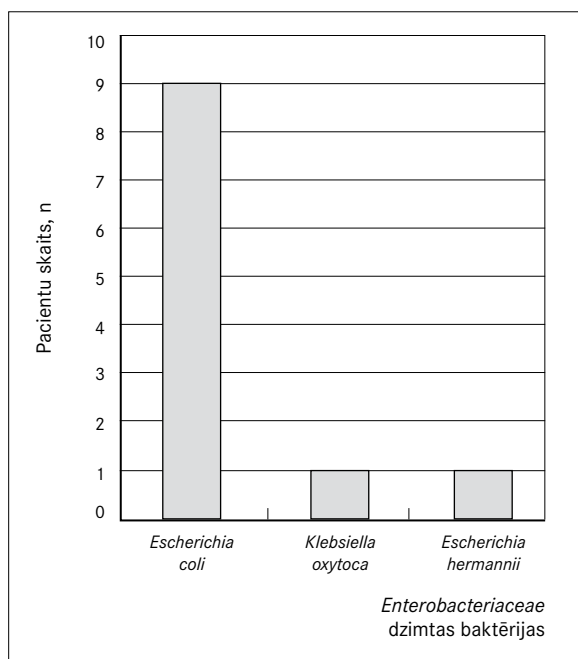
Pētījumā tika iekļauti 92 pacienti ar ČK, no kuriem 43,5 % ($n = 40$) bija sievietes un 56,5 % ($n = 52$) bija vīrieši. Pacientu vidējais vecums bija 44,28 (SD = 15,52) gadi. Pacientu vidējais ČK slimības anamnēzes ilgums bija 6,55 (SD = 5,77) gadi. Pēc Monreālas klasifikācijas 66,3 % ($n = 61$) pacientu bija remisija, 18,5 % ($n = 17$) bija viegla slimības gaita, 14,1 % ($n = 13$) bija vidēji smaga un 1,1 % ($n = 1$) – smaga slimības gaita.

Pēc aptaujas datiem noskaidrots, ka 41,3 % ($n = 38$) pacientu nekad nav smēķējuši, 37 % ($n = 34$) smēķēja agrāk, bet tagad to ir atmetuši, un 21,7 % ($n = 20$) pacientu ir aktīvi smēķētāji.

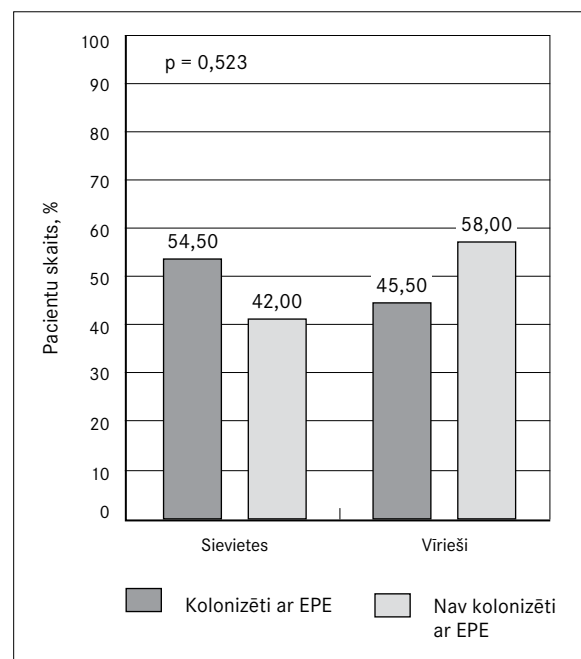
Pētījumā tika konstatēts, ka *ESBL* producējošās enterobaktērijas kolonizē ČK pacientu zarnu traktu 12 % ($n = 11$) gadījumu. Izolētās *ESBL* producējošās enterobaktērijas galvenokārt iekļāva *Escherichia coli* ($n = 9$; 81,80 %) (1. attēls).

Netika atrasta statistiski ticama ($p = 0,523$) atšķirība starp pacienta dzimumu un zarnu trakta kolonizāciju ar EPE (2. attēls).

1. attēls. Izolētās *ESBL* producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas
Isolated *ESBL* producing *Enterobacteriaceae*



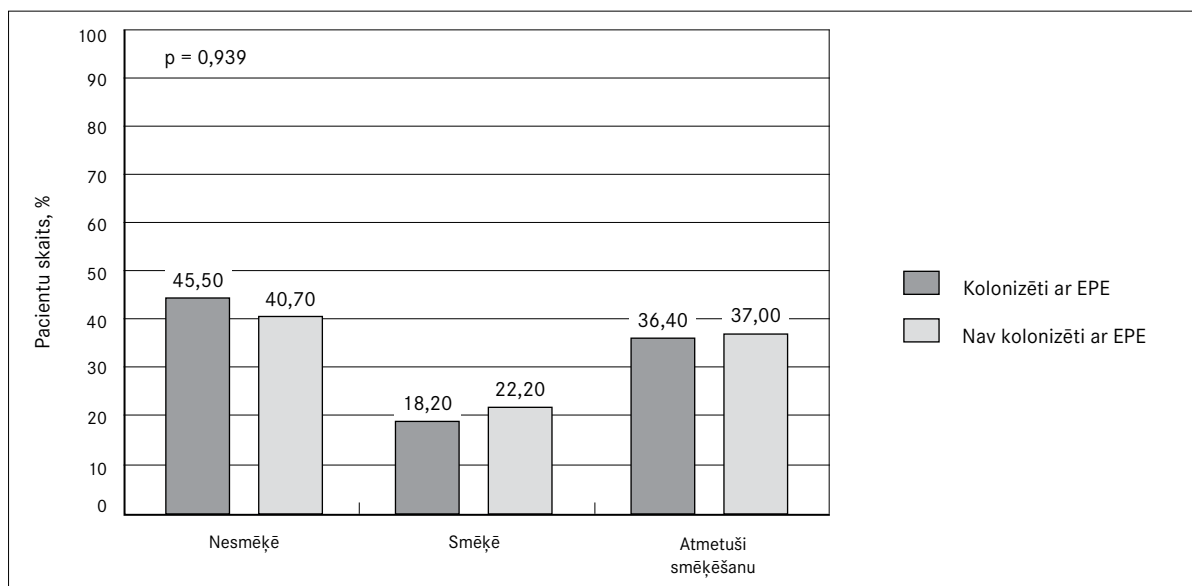
2. attēls. Čūlainā kolīta pacientu dzimums un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)
Ulcerative colitis patients gender and gut colonization with *Enterobacteriaceae* EPE



Pētījumā netika atrasta statistiski nozīmīga sakarība starp vidējo vecumu pacientiem, kuru zarnu trakts bija (44,95 (SD = 15,14) gadi) un nebija (39,36 (SD = 18,10) gadi) kolonizēts ar EPE ($p = 0,145$). Statistiskā datu apstrāde neuzrādīja statistiski nozīmīgu saistību ($p = 0,939$) starp smēķēšanu un pacientu kolonizāciju ar EPE (3. attēls).

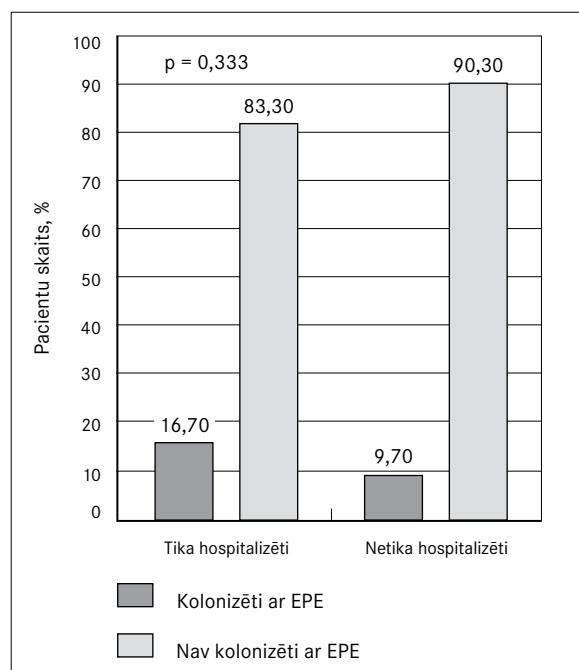
Pēdējo 12 mēnešu laikā tika hospitalizēti 32,6 % ($n = 30$) pacientu. Netika atrasta ($p = 0,333$) statistiski nozīmīga saistība starp hospitalizāciju pēdējo 12 mēnešu laikā un pacientu kolonizāciju ar EPE (4. attēls).

3. attēls. Čūlainā kolīta pacientu smēķēšanas ieradumi un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)
Ulcerative colitis patients smoking habits and gut colonization with EPE

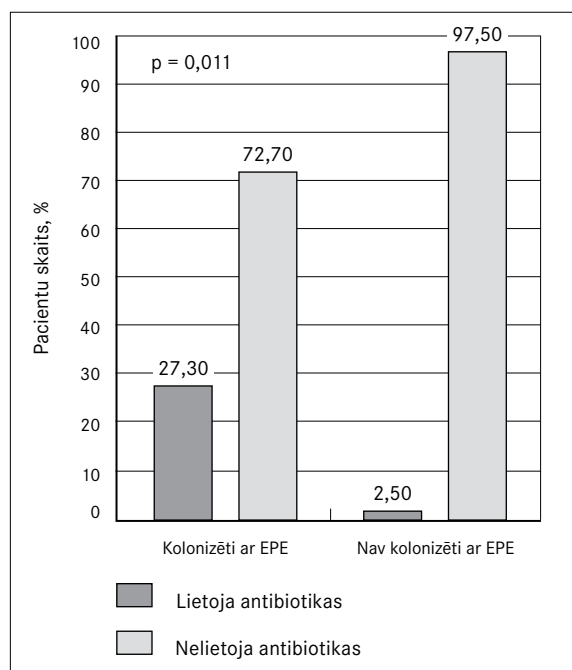


Pētījumā konstatēts, ka no visiem ČK pacientiem 87 (94,6 %) intervijas dienā nelietoja antibakteriālos līdzekļus, bet 5 (5,4 %) – lietoja. Pastāv statistiski nozīmīga atšķirība ($p = 0,011$) starp zarnu trakta kolonizāciju ar EPE pacientiem, kas lietoja antibakteriālos līdzekļus rektālās iztriepes paņemšanas dienā, un pacientiem, kas nelietoja (5. attēls).

4. attēls. Pacientu hospitalizācija pēdējo 12 mēnešu laikā un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)
Hospitalization during the past 12 months and gut colonization with EPE

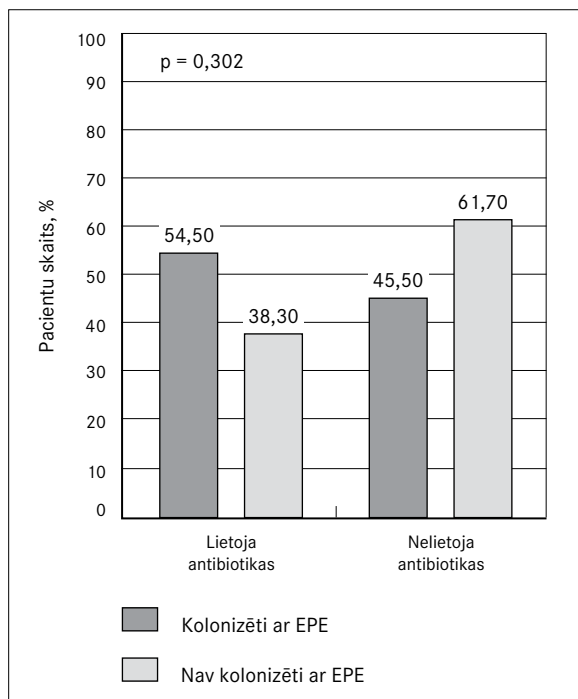


5. attēls. Antibakteriālo līdzekļu lietošana rektālās iztriepes paņemšanas dienā un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)
Current usage of antibiotics and gut colonization with EPE



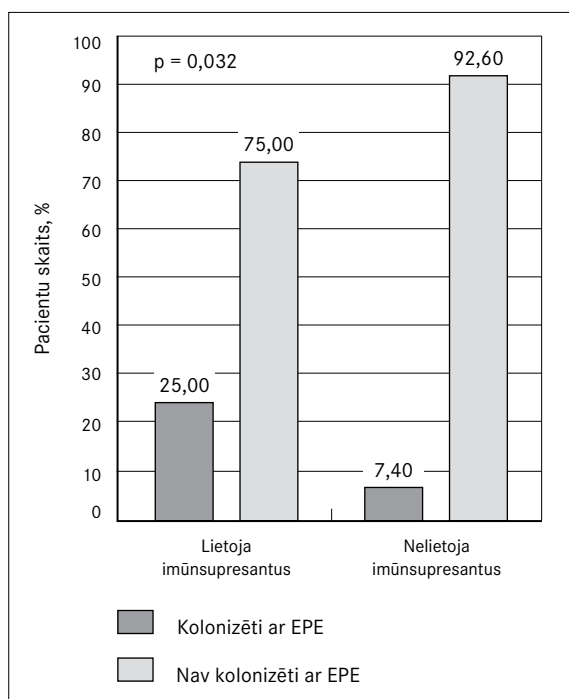
6. attēls. Antibakteriālo līdzekļu lietošana pēdējo 12 mēnešu laikā un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)

Usage of antibiotics during the past 12 months and gut colonization with EPE



7. attēls. Ksenobiotiķu imūnsupresīvo medikamentu lietošana un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)

Usage of xenobiotic immunosuppressants and colonization with EPE



Antibakteriālos līdzekļus pēdējo 12 mēnešu laikā lietoja 40,2 % ($n = 37$) pacientu. Netika atrasta statistiski nozīmīga saistība ($p = 0,302$) starp antibakteriālo līdzekļu lietošanu pēdējo 12 mēnešu laikā un pacientu kolonizāciju ar EPE (6. attēls).

Autoimūnās slimības tika konstatētas 10,9 % ($n = 10$) pacientu un 2. tipa cukura diabēts – 3,3 % ($n = 3$) pacientu. Nevienam pacientam, kura zarnu trakts bija kolonizēts ar EPE, netika noteiktas šīs slimības, tādēļ tās nevar uzskatīt par iespējamu riska faktoru zarnu trakta kolonizācijai ar EPE.

Imūnsupresīvo terapiju, iekļaujot budenozīdu, metilprednizolonu, azatioprīnu un infliksimabu, pēdējo 12 mēnešu laikā lietoja 28,3 % ($n = 26$) pacientu. No tiem ksenobiotiķu imūnsupresīvos medikamentus (budenozīdu, metilprednizolonu, azatioprīnu) lietoja 26,1 % ($n = 24$) pacientu (7. attēls). Pastāv statistiski nozīmīga sakarība ($p = 0,032$) starp ksenobiotiķu imūnsupresantu lietošanu un zarnu trakta kolonizāciju ar EPE. Šādas atšķirības netika novērotas starp pacientiem, kuri lietoja un nelietoja bioloģiskos imūnsupresantus (infliksimabu) ($p = 0,226$).

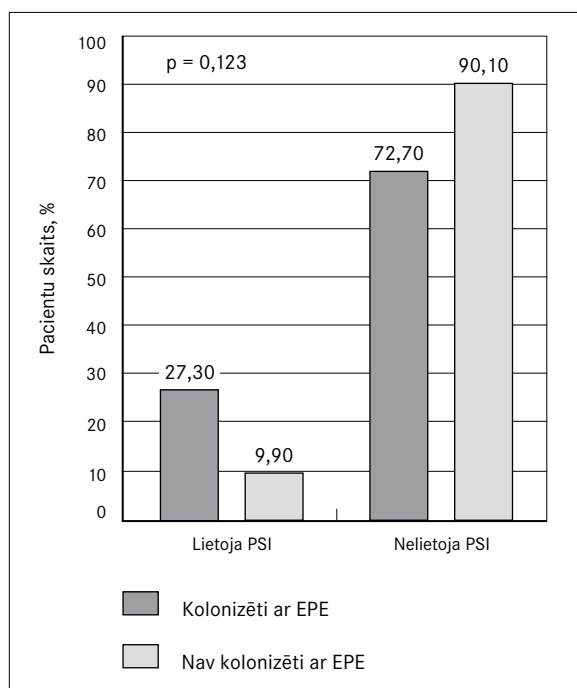
Protonu sūkņu inhibitorus (PSI) lietoja 12 % ($n = 11$) ČK pacientu. Netika atrasta savstarpēja saistība ($p = 0,123$) starp protonu sūkņu inhibitoru lietošanu un pacientu kolonizāciju ar EPE (sk. 8. att.).

Pēdējo 12 mēnešu laikā uz ārvalstīm ceļoja 59,8 % pacientu ($n = 55$). Starp starptautisku ceļošanu pēdējo 12 mēnešu laikā un pacientu kolonizāciju ar *ESBL* producējošām enterobaktērijām nepastāv statistiski ticama ($p = 0,34$) sakarība (9. attēls).

Pēdējo 12 mēnešu laikā operācijas tika veiktas 7,6 % ($n = 7$) pacientu. Netika atrastas statistiski ticamas ($p = 0,843$) sakarības starp veiktajām operācijām pēdējo 12 mēnešu laikā un pacientu kolonizāciju ar EPE (10. attēls).

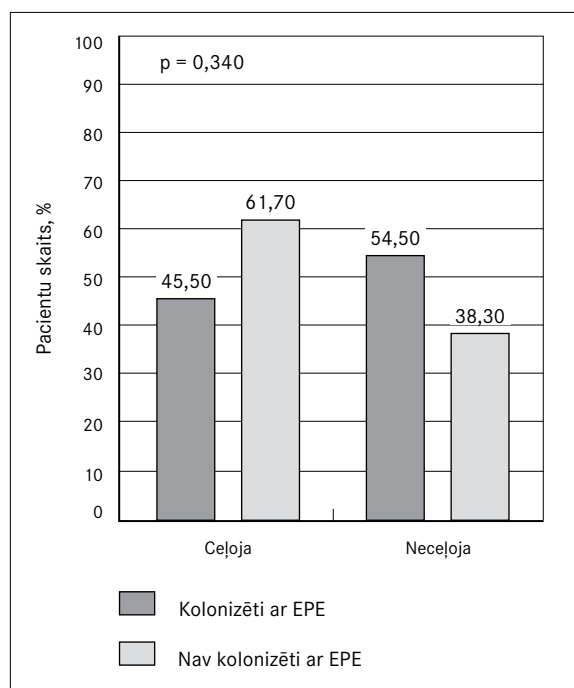
8. attēls. Protonu sūkņu inhibitoru (PSI) lietošana pēdējo 12 mēnešu laikā un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)

Usage of proton pump inhibitors during the past 12 months and gut colonization with EPE

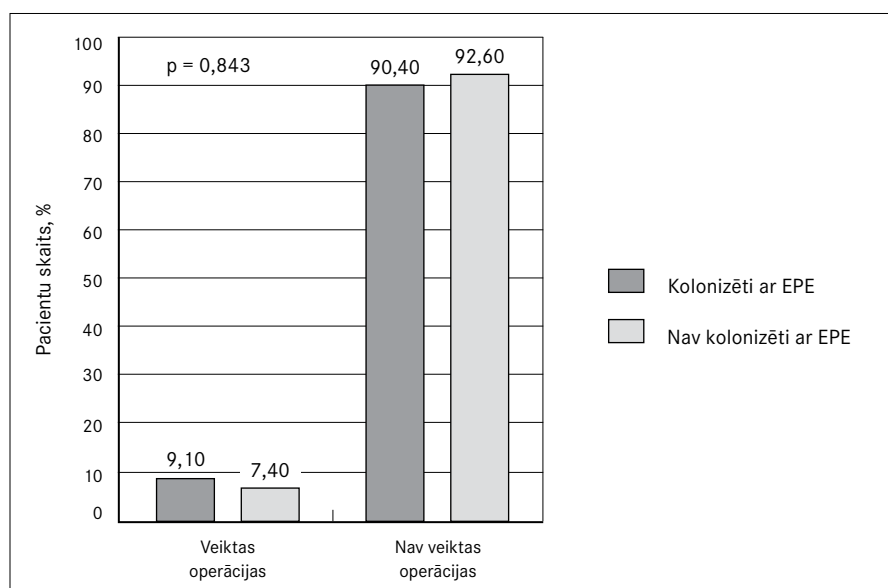


9. attēls. Ceļojumi uz ārzemēm pēdējo 12 mēnešu laikā un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)

International traveling during the past 12 months and gut colonization with EPE



10. attēls. Operācijas pēdējo 12 mēnešu laikā un kolonizācija ar enterobaktērijām (EPE)
Surgical procedures during the past 12 months and gut colonization with EPE



Diskusija

Infekcija un kolonizācija ar EPE ir aktuāla un nozīmīga problēma visā pasaulē, kas turpina pieaugt. Skaidri zināms, ka infekcija un kolonizācija ar EPE paildzina hospitalizāciju, paaugstina izmaksas, palielina komplikāciju skaitu un mirstību (Brolund, 2014; Kassakian and Mermel, 2014; Vaisman et al., 2013; Wehkamp et al., 2016). Problēmu rada tas, ka šie mikroorganismi ir multirezistenti pret vairākām antibiotiku grupām un ir grūti izvēlēties efektīvāko empīrisku antibakteriālo terapiju EPE infekciju ārstēšanai (Kassakian and Mermel, 2014; Tham, 2013).

Zinātnisko pētījumu datu bāzēs nav atrodami ziņojumi par ČK kolonizāciju ar EPE Eiropas valstīs, bet līdzīgi rezultāti iegūti Kanādas un ASV pētījumā par ambulatoriem ČK pacientiem. Tajā kolonizācija konstatēta 11,1 % gadījumu, savukārt pētījumā par kolonizācijas izplatību hospitalizētu ČK pacientu vidū tā konstatēta tikai 4,1 % gadījumu (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). Šajā Latvijā veiktajā pētījumā konstatēts, ka 12 % ambulatoro čūlainā kolīta pacientu kolonizēti ar EPE. Vispārējās populācijas kolonizācija Eiropā ir vien 4 %, kas iezīmē problēmas aktualitāti un iespējamo nozīmi slimības attīstībā tieši ČK pacientu populācijā. Var teikt, ka pētījumā iekļautajiem pacientiem, salīdzinot ar literatūras datiem un vispārējo populāciju, ir augsta kolonizācijas izplatība, un tas liecina, ka arī Latvijā ČK pacientu kolonizācija ar EPE ir nozīmīga un aktuāla problēma.

Vispārējā populācijā visbiežāk izdalītās baktērijas ambulatoriem pacientiem ir *E. coli* un *K. pneumoniae* (Coque et al., 2008; Kassakian and Mermel, 2014). Vienā no pētījumiem par ČK pacientu kolonizāciju ar EPE tika aprakstīts, ka 82 % gadījumu tika izdalītas *E. coli*, 9 % – *K. pneumoniae* un 9 % – *P. mirabilis* baktērijas (Leung et al., 2012). Līdzīgi rezultāti ir atrodami mūsu pētījumā – *E. coli* bija visbiežāk izdalītā baktērija un bija 81,8 %. Pārējās baktērijas (*K. oxytoca* un *E. hermannii*) citos līdzīgos pētījumos netika izdalītas. Tas, iespējams, ir saistīts ar reģionālām atšķirībām, jo izdalītie baktēriju celmi katrā valstī un reģionā atšķiras (Brolund, 2014; Coque et al., 2008).

Citu slimību populācijās ir veikti vairāki pētījumi, lai noskaidrotu kolonizācijas un infekcijas izplatību kā arī lai identificētu izdalītās baktērijas un noskaidrotu šo baktēriju iegūšanas riska faktorus (Cordery et al., 2008; Mehrgan and Rahbar, 2008; Spanu et al., 2002). EPE kolonizācija IZS pacientu populācijā ir maz pētīta, un šai pacientu grupai nav arī skaidri definētu kolonizācijas riska faktoru. Svarīgi ir noskaidrot iespējamus riska faktorus un laicīgi apzināt kolonizāciju, jo tā palielina infekcijas attīstības risku un, iespējams, arī ietekmē ČK slimības smagumu.

Pētījumā tika analizēti vairāki iespējamie EPE kolonizācijas riska faktori, t. sk. vecums, dzimums, smēķēšana, antibiotiku lietošana aptaujas dienā, autoimūnās slimības, antibiotiku, imūnsupresīvo medikamentu un protonu sūkņu inhibitoru lietošana pēdējo 12 mēnešu laikā, hospitalizācija, starptautiska ceļošana un operācijas pēdējo 12 mēnešu laikā, bet statistiski nozīmīga sakarība kolonizācijai ar EPE tika novērota tikai tiem pacientiem, kuri pēdējo 12 mēnešu laikā lietoja ksenobiotiķu imūnsupresantus (budenoziātu, metilprednizolonu, azatioprinu), un tiem, kuri rektālās iztriepes paņemšanas dienā lietoja antibakteriālos līdzekļus. Citos pētījumos ar IZS pacientiem kā iespējamie zarnu trakta kolonizācijas riska faktori ar EPE tika identificēti: hospitalizācija pēdējo 12 mēnešu laikā, antibakteriālu līdzekļu lietošana pēdējo trīs vai 12 mēnešu laikā, iepriekšēja ārstēšana ar vankomicīnu vai cefalosporīniem, kā arī antibakteriālu līdzekļu lietošana hospitalizācijas dienā (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013).

Pārējie iespējamie zarnu trakta kolonizācijas riska faktori ar EPE ņemti no vispārējās populācijas datiem. Piemēram, vispārējās populācijas pacientiem, kuriem pirms stacionēšanas slimnīcā veikts skrīnings, lai pārbaudītu kolonizāciju ar EPE, noteikts, ka antibiotiku lietošana, hroniska nieru mazspēja un aknu slimība ir riska faktori kolonizācijai (Ben-Ami et al., 2006). Amsterdamas pētījumā ar vispārējās populācijas pacientiem konstatēts, ka antibiotiku lietošana pēdējo 12 mēnešu laikā ir riska faktors kolonizācijai ar EPE (Reuland et al., 2016).

Salīdzinot šajā pētījumā apskatītos iespējamus riska faktorus ar statistiski nozīmīgiem riska faktoriem citos līdzīgos pētījumos, atklājās, ka kopīgs riska faktors ir tikai antibakteriālo līdzekļu lietošana rektālās iztriepes paņemšanas dienā. Imūnsupresantu terapija IZS pacientiem ir pētīta iepriekš, bet nav apstiprinājusies kā riska faktors (Leung et al., 2012). Savukārt šajā pētījumā atrasta statistiski ticama sakarība starp ČK pacientu zarnu trakta kolonizāciju ar EPE un ksenobiotiķu imūnsupresantu lietošanu,

bet tā neuzrāda, ka bioloģisko preparātu lietošana varētu veicināt kolonizāciju. Šādas rezultātu atšķirības varētu būt iespējamas, jo Kanādas pētījumos bija aprakstīta lielāka IZS populācija un konstatēts lielāks pacientu skaits, kuru zarnu trakts kolonizēts ar EPE.

Vispārējā populācijā noteikts, ka vīriešu dzimums vērtējams kā riska faktors infekcijai un kolonizācijai ar EPE (*Ben-Ami et al.*, 2006; *Nakai et al.*, 2016). Šajā pētījumā kolonizācija ar EPE bija vienlīdz bieži sastopama gan sievietēm, gan vīriešiem, kas liecina, ka ČK pacientu kolonizācijai ar EPE un dzimumam nav saistības.

Ļoti plaši tiek aprakstīta cilvēku zarnu trakta kolonizācija ar EPE pēc atgriešanās no starptautiskiem ceļojumiem (*Barreto Miranda et al.*, 2016; *Kantele et al.*, 2016; *Reuland et al.*, 2016). Kolonizācija ir atkarīga no ceļojuma galamērķa un uzturēšanās ilguma. Āzijas valstīs EPE izplatība sasniedz 70 %, savukārt Eiropā tā ir zem 10 % (*Barreto Miranda et al.*, 2016). Ziņots, ka visbiežāk tiek kolonizēti cilvēki, kuri atgriežas no Āzijas valstīm un Indijas, un nēsāšana zarnu traktā ilgst līdz sešiem mēnešiem un pat ilgāk (*Barreto Miranda et al.*, 2016; *Reuland et al.*, 2016). Šajā pētījumā kā iespējama riska faktors iekļauta ceļošana uz ārvalstīm, bet tas netika pierādīts kā viens no kolonizācijas ar EPE veicinātājiem. Iespējams, šis faktors nav predisponējošs, jo EPE nēsāšanas ilgums zarnu traktā pēc atgriešanās no ceļojuma katram cilvēkam ir individuāls un visiem ceļotājiem rektālās iztriepes netika ņemtas vienā laikā pēc ceļojumiem.

Ziņots, ka protonu sūkņu inhibitoru lietošana IZS pacientiem veicina zarnu trakta kolonizāciju ar *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (*Leung et al.*, 2012; *Vaisman et al.*, 2013). Pētījumā, kurā pacientiem pirms stāšanās slimnīcā tika veikts skrīnings, lai izmeklētu EPE nēsāšanu fēcēs, noteikts, ka histamīna otrā tipa receptoru blokatoru (H2RB) lietošana ir nozīmīgs kolonizācijas un nēsāšanas riska faktors. Amsterdamā vispārējās populācijas pieaugušiem cilvēkiem tika veikts skrīnings, lai pārbaudītu kolonizāciju ar EPE, un pētījuma ietvaros tika konstatēts, ka PSI vai H2RB lietošana veicina šo kolonizāciju (*Reuland et al.*, 2016a). Kā potenciāls riska faktors tika pētīta arī PSI lietošana pēdējā gada laikā, tomēr netika atrasta sakarība starp PSI lietošanu un zarnu trakta kolonizāciju ar EPE. Šie dati liecina, ka ČK pacientiem kuri lieto PSI, iespējams, varētu būt vēl kāds nenoskaidrots faktors vai mehānisms, kas novērš vai veicina kolonizāciju ar EPE.

Šo pētījumu būtu svarīgi turpināt un palielināt pētāmo pacientu grupu, lai, izmantojot relatīvā riska aprēķināšanu, precīzi pierādītu jau pētītos kolonizācijas riska faktorus un, veidojot kontroles grupu, atklātu jaunus potenciālos riska faktorus zarnu trakta kolonizācijai ar EPE. Nepieciešams noskaidrot, vai konstatētie riska faktori nosaka pastāvīgu vai pārejošu zarnu trakta kolonizāciju ar EPE un vai pastāv kādas pārmaiņas mikrobiomā. Tas ļautu veikt turpmākus pētījumus, lai rastu risinājumus kolonizācijas novēršanai, tā mazinot EPE infekcijas pārnesšanas un attīstības risku.

Secinājumi

1. Pētījumā konstatēta augsta (12 %) ambulatoro čūlainā kolīta pacientu zarnu trakta kolonizācija ar paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošām enterobaktērijām, salīdzinot ar hospitalizētiem čūlainā kolīta pacientiem un vispārējo populāciju, ko raksturo literatūrā pieejamie dati.
2. Čūlainā kolīta pacientu zarnu traktu visbiežāk kolonizē paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošas *Escherichia coli* ģints baktērijas, kas atbilst literatūras datiem, iezīmējot kopīgas īpašības ar citiem EPE kolonizāciju gadījumiem.
3. Antibiotiku lietošana rektālās iztriepes paņemšanas dienā un ksenobiotiķu imūnsupresantu (budenozīda, metilprednizolona, azatioprīna) lietošana pēdējo 12 mēnešu laikā konstatēti kā iespējamie riska faktori ambulatoro čūlainā kolīta pacientu zarnu trakta kolonizācijai ar EPE.
4. Pētījumu nepieciešams turpināt un paplašināt, iekļaujot lielāku čūlainā kolīta pacientu skaitu un kontroles grupu, lai apstiprinātu esošos un apzinātu jaunus kolonizācijas riska faktorus. Nepieciešams noskaidrot, vai konstatētie riska faktori nosaka pastāvīgu vai pārejošu zarnu trakta kolonizāciju ar EPE un vai pastāv kādas pārmaiņas mikrobiomā. Turpmāki pētījumi ļautu identificēt labākās novēršanas metodes mikroorganismu tālākai izplatībai un EPE infekcijas attīstības novēršanai.



Risk Factors for Gut Colonisation with Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Enterobacteriaceae* in Ambulatory Ulcerative Colitis Patients

Abstract

The most common multiresistant microorganisms that colonise gastrointestinal tract of inflammatory bowel disease (IBD) patients are extended spectrum beta lactamase producing *Enterobacteriaceae* (EPE). Frequent hospitalisations, visits to out-patient institutions and usage of antibacterial and immunosuppressive medications can promote IBD patient colonisation with multiresistant microorganisms.

The aim of the study was to determine possible risk factors for gut colonisation with EPE in ambulatory ulcerative colitis (UC) patients.

A cross-sectional study was conducted in Riga East Clinical University Hospital (RECUH) analysing patients that were previously hospitalised in RECUH and Pauls Stradiņš Clinical University Hospital during a 6-year period (2010–2015). Patients were asked to participate in outpatient interviews, rectal swabs were obtained, bacteria were cultured and analysed for ESBL presence.

A total of 92 patients with confirmed UC diagnosis, 56.5 % (n = 52) male and 43.5 % (n = 40) female patients, were included in the study. EPE colonisation was found in 12 % (n = 11) of the cases. Isolated EPE included nine *E. coli*, one *K. oxytoca* and one *E. hermannii*. We found that 5.4 % (n = 5) of the patients used antibiotics at the time of testing and 40.2 % (n = 37) of the patients had used antibiotics during the past 12 months. From patients who were taking antibiotics at the time of testing, 27.3 % were colonised with EPE, but 2.5 % were not colonised (p = 0.011). Patients who were taking xenobiotic immunosuppressant (budesonide, methylprednisolone, azathioprine) during the past 12 months were more frequently colonised with EPE – 25 % (n = 6), comparing to patients who were not taking these medications 7.4 % (n = 5), (p = 0.032).

The study shows a high prevalence of EPE in UC patients – 12 %. Most frequently isolated EPE was *E. coli*. Current antibiotic use and xenobiotic immunosuppressant administration in the past 12 months might be risk factors for gut colonisation with EPE in ambulatory UC patients. The study should be continued to evaluate whether colonisation is permanent or temporary and if it has an association with the gut microbiota.

Keywords: ulcerative colitis, *Enterobacteriaceae*, gut colonisation, risk factors.

Literatūra

1. Bamias, G., Nyce, M. R., De La Rue, S. and Cominelli, F. 2005. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. Review. *Ann Intern Med.* 143, 895–904. Iegūts no: [doi:10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00007)
2. Barreto Miranda, I. D. M., Ignatius, R. P. D. M., Pfuller, R. D. M. et al. 2016. High carriage rate of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* at presentation and follow-up among travellers with gastrointestinal complaints returning from India and Southeast Asia. *J Travel Med.* 23, 1–7. Iegūts no: [doi:10.1093/jtm/tav024](https://doi.org/10.1093/jtm/tav024)
3. Ben-Ami, R., Schwaber, M. J., Navon-Venezia, S. et al. 2006. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin. Infect. Dis.* 42, 925–934. Iegūts no: [doi:10.1086/500936](https://doi.org/10.1086/500936)
4. Brolund, A. 2014. Overview of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* from a Nordic perspective. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 4. Iegūts no: [doi:10.3402/iee.v4.24555](https://doi.org/10.3402/iee.v4.24555)
5. Burisch, J. and Munkholm, P. 2013. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 29, 357–62. Iegūts no: [doi:10.1097/MOG.0b013e32836229fb](https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32836229fb)
6. ClinicalKey. 2012. *Ulcerative colitis and ulcerative proctitis*. Iegūts no: https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/medical_topic/21-s2.0-1017692?scrollTo=%23heading3 (sk. 02.26.2017.).
7. Conrad, K., Roggenbuck, D. and Laass, M. W. 2014. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun. Rev.* 13, 463–466. Iegūts no: [doi:10.1016/j.autrev.2014.01.028](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.028)

8. Coque, T. M., Baquero, F. and Canton, R. 2008. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill.* 13, 1–11. Iegūts no: [doi:10.1128/AAC.49.7.2693-2700.2005](https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2693-2700.2005)
9. Cordery, R. J., Roberts, C. H., Cooper, S. J. et al. 2008. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J. Hosp. Infect.* 68, 108–115. Iegūts no: [doi:10.1016/j.jhin.2007.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.10.011)
10. EUCAST. n. d. *Resistance mechanisms*. Iegūts no: http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/ (sk. 12.02.2015.).
11. Guarner, F., Malagelada, J.-R., Simon, G. et al. 2003. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 361, 512–519. Iegūts no: [doi:10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0)
12. Harlan, W. R., Meyer, A. and Fisher, J. 2016. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, evaluation, treatment, and health maintenance. *N. C. Med. J.* 77, 198–201. Iegūts no: [doi:10.18043/ncm.77.3.198](https://doi.org/10.18043/ncm.77.3.198)
13. Jacoby, G. A., Munoz-Price L. S. 2005. The new beta-lactamases. *N Engl J Med.* Iegūts no: [doi:10.1056/NEJMr041359](https://doi.org/10.1056/NEJMr041359)
14. Kantele, A., Mero, S., Kirveskari, J. and Lääveri, T. 2016. Increased risk for ESBL-producing bacteria from co-administration of loperamide and antimicrobial drugs for travelers' diarrhea. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 117–120. Iegūts no: [doi:10.3201/eid2201.151272](https://doi.org/10.3201/eid2201.151272)
15. Kassakian, S. Z. and Mermel, L. A. 2014. Changing epidemiology of infections due to extended spectrum beta-lactamase producing bacteria. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 3, 9. Iegūts no: [doi:10.1186/2047-2994-3-9](https://doi.org/10.1186/2047-2994-3-9)
16. Laupland, K. B., Gregson, D. B., Church, D. L. et al. 2008. Incidence, risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bloodstream infections in a large Canadian region. *Clin. Microbiol. Infect.* 14, 1041–1047. Iegūts no: [doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02089.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02089.x)
17. Leung, W., Malhi, G., Willey, B. M. et al. 2012. Prevalence and predictors of MRSA, ESBL, and VRE colonization in the ambulatory IBD population. *J. Crohns Colitis.* 6, 743–9. Iegūts no: [doi:10.1016/j.crohns.2011.12.005](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.12.005)
18. Lübbert, C., Straube, L., Stein, C. et al. 2015. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 305, 148–156. Iegūts no: [doi:10.1016/j.ijmm.2014.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.12.001)
19. Mehrgan, H. and Rahbar, M. 2008. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a tertiary care hospital in Tehran, Iran. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 31, 147–151. Iegūts no: [doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.008](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.09.008)
20. Ministry of Health Malaysia. 2001. Consensus guidelines for the management of infections by ESBL-producing bacteria. *Minist. Heal. Malaysia.* 1–35.
21. Nakai, H., Hagihara, M., Kato, H. et al. 2016. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J. Infect. Chemother.* 22, 319–326. Iegūts no: [doi:10.1016/j.jiac.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.02.004)
22. Ohkusa, T. and Koido, S. 2015. Intestinal microbiota and ulcerative colitis. *J. Infect. Chemother.* 21, 761–768. Iegūts no: [doi:10.1016/j.jiac.2015.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.07.010)
23. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M. et al. 2012. Ulcerative colitis. *Lancet.* 380, 1606–1619. Iegūts no: [doi:10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
24. Peralta, G., Lamelo, M., Alvarez-García, P. et al. 2012. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect. Dis.* 12, 245. Iegūts no: [doi:10.1186/1471-2334-12-245](https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-245)
25. Pfeifer, Y., Cullik, A. and Witte, W. 2010. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int. J. Med. Microbiol.* 300, 371–379. Iegūts no: [doi:10.1016/j.ijmm.2010.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.005)
26. Reuland, E. A., Al Naiemi, N., Kaiser, A. M. et al. 2016a. Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 1076–1082. Iegūts no: [doi:10.1093/jac/dkv441](https://doi.org/10.1093/jac/dkv441)
27. Reuland, E. A., Sonder, G. J. B., Stolte, I. et al. 2016b. Travel to Asia and traveller's diarrhoea with antibiotic treatment are independent risk factors for acquiring ciprofloxacin-resistant and extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae—a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 22, 731.e1–731.e7. Iegūts no: [doi:10.1016/j.cmi.2016.05.003](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.003)
28. Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S. et al. 2015. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J. Biol. Sci.* 22, 90–101. Iegūts no: [doi:10.1016/j.sjbs.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.08.002)
29. Skippen, I., Shemko, M., Turton, J. et al. 2006. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J. Hosp. Infect.* 64, 115–123. Iegūts no: [doi:10.1016/j.jhin.2006.05.010](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.05.010)
30. Spanu, T., Luzzaro, F., Perilli, M. et al. 2002. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 46, 196–202. Iegūts no: [doi:10.1128/AAC.46.1.196-202.2002](https://doi.org/10.1128/AAC.46.1.196-202.2002)
31. Tham, J. 2012. *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: epidemiology, risk factors, and duration of carriage. Doctoral thesis.* Lund: Lund University.

32. Tham, J., Odenholt, I., Walder, M. et al. 2013. Risk factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a county of southern Sweden. *Infect. Drug Resist.* 6, 93–97. Iegūts no: [doi:10.2147/IDR.S46290](https://doi.org/10.2147/IDR.S46290)
33. Vaisman, A., Pivovarov, K., McGeer, A. et al. 2013. Prevalence and incidence of antimicrobial-resistant organisms among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 24, e117–21.
34. Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K. et al. 2016. Inflammatory bowel disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 113, 72–82. Iegūts no: [doi:10.3238/arztebl.2016.0072](https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0072)
35. Woerther, P-L., Burdet, C., Chachaty, E. and Andremon, A. 2013. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin. Microbiol. Rev.* 26, 744–58. Iegūts no: [doi:10.1128/CMR.00023-13](https://doi.org/10.1128/CMR.00023-13)

Primārā reimatiskā drudža epidemioloģiskais, klīniskais un laboratoriskais raksturojums Latvijā no 1995. līdz 2016. gadam

Marina Višņevska¹, Valda Staņēviča^{2, 3}

marina.visnevska@rsu.lv

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija

³ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Reimatiskais drudzis (RD) joprojām ir bērnu veselības ievērojams apdraudējums visā pasaulē, un galvenais invaliditātes cēlonis ir sirds iekaisums un iegūta sirdskaite. Lai arī Eiropas valstīs RD pieder reto slimību grupai, tas vēl arvien ir aktuāla saslimšana. Latvijā joprojām sastopami saslimšanas gadījumi, un, ņemot vērā augsto iegūto sirdskaišu gadījumu skaitu, aktuāli ir veikt RD klīnisko un laboratorisko datu apkopojumu.

Darba mērķis ir izpētīt reimatiskā drudža epidemioloģiskās, klīniskās un laboratoriskās īpatnības bērniem līdz 18 gadu vecumam Latvijā no 1995. līdz 2016. gadam.

Pētījums ir retrospektīvs; tajā tika izmantoti dati no Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) pacientu medicīniskajām kartēm par bērniem līdz 18 gadu vecumam, kuriem tika noteikta RD diagnoze laika periodā no 1995. gada līdz 2016. gadam.

Pētījumā tika iekļauti 74 pacienti, 70,3 % (n = 52) no tiem bija zēni un 29,7 % (n = 22) – meitenes, vecuma mediāna – 11 gadi (starpkvartīļu izkliede 6–16). Mediānais hospitalizācijas laiks – 30 dienas. Kardītu diagnosticēja 87,8 % (n = 65) pacientu, kombinētu mitrālā vārstuļa (MV) un aortas vārstuļa (AoV) bojājumu – 41,5 % (n = 27). Poliartrīts tika novērots 39,2 % (n = 29) un Sidenhama horeja – 16,2 % (n = 12) gadījumu. Salīdzinot laboratoriskos izmeklējumus klīniskajās grupās, visiem pacientiem bija augsts antistreptolizīna O titra (ASOT) līmenis ar vidējo vērtību – 775,91 IU, eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ) – klīniskajās grupās ar kardītu (p = 0,037), C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmenis – kardīta un poliartrīta grupā (p = 0,052). Zēniem ASOT (p = 0,034) un EGĀ (p = 0,031) līmenis bija statistiski ticami lielāks nekā meitenēm.

Latvijā RD pieskaita reto slimību grupai. Ar primāro RD Latvijā visbiežāk saslimst skolas vecuma bērni. Tas neatšķiras no literatūrā minētajiem datiem. Klīniskajā norisē galvenokārt raksturīgs iekaisums sirdī, locītavās un centrālajā nervu sistēmā (CNS). RD diagnostikā nozīmīgs ir ASOT izmeklējums, kas norāda uz pārslimotu A grupas B hemolītisko streptokoku (AGBS) infekciju, un iekaisuma rādītāji: EGĀ klīniskajās grupās ar kardītu un CRO – kardīta un poliartrīta grupā.

Atslēgvārdi: reimatiskais drudzis, kardīts, Džonsa kritēriji, retās slimības.

Ievads

Reimatisks drudzis (RD) ir multisistēmiska iekaisuma slimība, kas rodas ģenētiski predisponētam indivīdam (3–4 %) pēc A grupas β hemolītiskā streptokoka (AGBS) infekcijas pārslimošanas. Slimību diagnosticē, izmantojot Džonsa (*T. Duckett Jones*, 1944) diagnostiskos kritērijus. RD raksturo daudzveidīgas klīniskās izpausmes – drudzis, kā arī sirds, locītavu, ādas un centrālās nervu sistēmas (CNS) iekaisums, paaugstināti iekaisuma rādītāji. Lietojot instrumentālās diagnostikas metodes – elektrokardiogrāfiju (EKG), ehokardiogrāfiju, locītavu ultrasonogrāfiju (USG) –, tiek atrastas attiecīgās izmaiņas. RD daudzveidīgās klīniskās ainas dēļ nepieciešams diferencēt citas slimības, kas noris ar drudzi un minēto orgānu sistēmu iekaisumu. Visbiežākā RD izpausme ir artrīts, kas sastopams 60–80 % pacientu, bet 30–45 % attīstās reimatisks sirds slimība (RSS) (*Guilherme*, 2014; *Guilherme*, 2015).

Primārais RD ir skolēnu un jauniešu slimība, vairāk nekā 80 % tā sastopama vecumā no pieciem līdz 19 gadiem. Tā ir reti sastopama bērniem pirms piecu gadu vecuma un pieaugušajiem, kas vecāki par 35 gadiem (*Carapetis and Beaton*, 2016).

Latvijā 20. gadsimta beigās bērnu reimatologi RD uzskatīja par vienu no visizplatītākajām saslimšanām, kas incidences maksimumu sasniedza 1998. gadā – 7,5 uz 100 000 bērnu. No 1999. līdz 2002. gadam saslimstība bija stabila – 2,1 uz 100 000 bērnu gadā (*Stanevicha et al.*, 2003). RD sastopamība dažādās valstīs būtiski atšķiras, tā, piemēram, valstīs ar augstu ekonomiskās attīstības un dzīves līmeni ir tikai atsevišķi slimības gadījumi un RD pieskaita retām slimību grupām jeb t. s. *orphan diseases* ar saslimstību 5 uz 100 000 bērnu (*Orphanet*, 2016). Mūsdienās Latvijā, tāpat kā citās Eiropas valstīs, RD ir reta slimība, saslimšanas gadījumu skaits 21. gadsimtā ir būtiski samazinājies, bet tie vēl joprojām turpinās, un slimības aktualitāte Latvijā saglabājas. Pēc vairāku pētījumu datiem RD incidence dažās jaunattīstības valstīs, piemēram, Subsahāras Āfrikā, kā arī Austrālijas un Jaunzēlandes pamatiedzīvotāju vidū pārsniedz 50 uz 100 000 bērnu (*Carapetis*, 2005). Reimatisks sirds slimības (RSS) sastopamības biežums visā pasaulē ir vismaz 15,6 miljoni gadījumu (*Guilherme*, 2011). RSS tiek uzskatīta par vienu no nedaudzajām novēršamajām hroniskajām slimībām, un, par spīti iespaidīgam RD slimības incidences samazinājumam attīstītajās valstīs, tā joprojām ir viena no visizplatītākajām iegūto sirds slimību formām un galvenais nāves iemesls ir aptuveni 233 000 cilvēku gadā (*Carapetis*, 2005; *Lee*, 2009; *Guilherme*, 2011).

RD joprojām ievērojami apdraud bērnu veselību visā pasaulē, un jāpievērš ārstu uzmanība šai saslimšanai slimības komplikāciju dēļ, piemēram, iegūtu sirdskaišu veidošanās. Ņemot vērā, ka Latvijā turpinās saslimšanas gadījumi ar RD, aktuāli ir veikt RD klīnisko un laboratorisko datu apkopojumu, kas līdz šim valstī nav veikts. Pasaulē aizvien aktuāla problēma ir efektīvas un drošas AGBS vakcīnas izveidošana. Profilaktiskās vakcinācijas jautājums ir viens no galvenajiem iemesliem, kāpēc tiek veikti RD pētījumi, un šis pētījums ir daļa no pasaulē izvirzīta vispārējā mērķa – izstrādāt vakcīnu pret AGBS.

Darba mērķis

Izpētīt reimatisks drudža epidemioloģiskās, klīniskās un laboratoriskās īpatnības bērniem līdz 18 gadu vecumam Latvijā no 1995. līdz 2016. gadam.

Materiāls un metodes

Pētījums veidots kā retrospektīvs, aprakstošs un tika veikts Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūras nodaļas programmas “Medicīna” zinātniskā darba “Klīniskā norise un imunoģenētiskā predispozīcija pacientiem ar reimatisks drudzi Latvijā” ietvaros. Pētījuma norisei saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja Nr. 19/08.09.2016.

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem no 1995. gada līdz 2016. gadam bija noteikta primārā RD diagnoze atbilstoši Džonsa (*Jones*, 1944) diagnostiskajiem kritērijiem vecumā līdz 18 gadiem. Klīniskās diagnozes tika izvērtētas atbilstīgi SSK-10 klasifikatorā iekļautajām diagnozēm un to šifriem. Akūts reimatisms SSK-10 klasifikatorā šifrēts no I00–I02, kur I00 – akūts reimatisms bez norādes

par sirds bojājumu, I01 – akūts reimatisms ar sirds bojājumu un I02 – reimatiskā horeja ar vai bez sirds bojājuma. Pacienti tika iedalīti grupās ar un bez kardīta, balstoties uz ehokardioskopijas laikā iegūtiem datiem.

Primārā RD diagnosticēšana un ārstēšana notiek bērnu reimatologa uzraudzībā stacionārā. Latvijā vienīgā specializētā bērnu reimatoloģijas nodaļa ir BKUS Bērnu slimību klīnikas reimatoloģijas dienests, kurā tiek ārstēti pacienti ar primāro RD līdz 18 gadu vecumam no visas Latvijas. Rutīnas uzskaitē par primāro RD bērniem līdz 18 gadu vecumam nav izveidota, informācija atrodamā BKUS elektroniskās sistēmas datos.

Pētījuma gaitā tika analizēta RD pacientu medicīniskā dokumentācija – BKUS pacientu medicīniskās vēstures un ambulatorās kartes, izvērtējot demogrāfiskos datus, pacientu slimības anamnēzi un primāro klīnisko atradi, atbilstību Džonsa kritērijiem, akūtā slimības periodā veiktos laboratoriskos izmeklējumus, kā arī terapijas taktiku un stacionēšanas ilgumu.

Pacienti tika analizēti klīniskajās grupās, ņemot vērā Džonsa lielos diagnostiskos kritērijus: 1) ar kardītu, 2) ar poliartrītu, 3) ar Sidenhama horeju, 4) ar *Erythema marginatum* un 5) zemādas mezgliņiem; kā arī tika veikts mazo diagnostisko kritēriju apskats. Atkarībā no sirds vārstuļu bojājuma tipa RD pacienti tālāk tika sadalīti klīniski homogēnās pacientu grupās: ar mitrālā vārstuļa (MV) bojājumu, aortas vārstuļa (AoV) bojājumu, MV + AoV kombinētu bojājumu, trikuspidālā vārstuļa (TV) bojājumu.

Statistikajai 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 izkliedi. Datu atbilstība normālsadalījumam tika pārbaudīta, lietojot Kolmogorova-Smirnova testu. Normālsadalījumam neatbilstošu datu gadījumā tika lietotas neparametriskās metodes, piemēram, datu salīdzināšanai tika izmantots Kruskala-Volisa (*Kruskal-Wallis*) tests un Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) tests.

Rezultāti

No 1995. līdz 2001. gadam RD diagnoze bija noteikta 70 pacientiem. Kopš 2001. gada Latvijā tika diagnosticēti 27 jauni saslimšanas gadījumi, tātad pēdējos gados saslimstība ar RD ir ievērojami samazinājusies. No 1999. līdz 2002. gadam saslimstība bija stabila – 2,1 uz 100 000 bērnu gadā, 2008. gadā samazinoties līdz 0,9 uz 100 000. No 2011. gada līdz 2016. gadam saslimstība ar RD bija viens gadījums uz 100 000 iedzīvotāju līdz 18 gadu vecumam sešu gadu periodā.

Pētījumā tika iekļauti 74 pacienti ar RD, 70,3 % ($n = 52$) no tiem bija zēni un 29,7 % ($n = 22$) meitenes. Vidējais pacientu vecums primārā RD saslimšanas laikā bija 10,8 gadi, mediānais – 11 (starpkvartiļu izkliede 6–16) gadi, minimālais – 5, maksimālais – 17 gadi.

Mediānais stacionārā pavadītais laiks bija 30 dienas, vidējais – 28, moda – 15 dienas. Analizējot Džonsa lielos kritērijus, lielākajai daļai pacientu bija diagnosticēts kardīts, attiecīgi 87,8 % ($n = 65$ no 74) pacientu, tālāk sadalot klīniski homogēnās grupās, visbiežāk novēroja kombinētu MV + AoV bojājumu – 41,5 % ($n = 27$) un MV bojājumu – 40 % ($n = 26$) pacientu ar kardītu (sk. 1. tab.). Pankardīts attīstījās 7,7 % ($n = 5$) gadījumu. Poliartrīts pacientiem novērots 39,2 % ($n = 29$ no 74) un Sidenhama horeja – 16,2 % ($n = 12$ no 74) gadījumu. *Erythema marginatum* un zemādas mezgliņi ir sastopami mazai pacientu daļai – tikai 9,5 % un 1,4 % gadījumu. No Džonsa mazajiem kritērijiem galvenie bija šādi: locītavu sāpes – 81,1 % ($n = 60$ no 74) gadījumu, paaugstināti iekaisuma marķieri – 77 % ($n = 57$ no 74), kā arī drudzis – 58,1 % ($n = 43$ no 74) (sk. 2. tab.).

Pacientiem ar primāro RD visbiežāk novēroja šādas kombinācijas sadalījumā pa Džonsa kritērijiem – kardīts, poliartrīts, drudzis, artralģija ar paaugstinātiem iekaisuma marķieriem – 18,9 % ($n = 14$ no 74), bet 17,6 % ($n = 13$ no 74) pacientu novēroja kardītu ar drudzi, artralģiju un paaugstinātiem iekaisuma marķieriem bez poliartrīta, 13,5 % bērnu ($n = 10$ no 74) bija raksturīga divu kritēriju kombinācija – kardīts kopā ar artralģiju. Pozitīvs AGBS uzsējuma rezultāts bija 21,6 % ($n = 16$) no visiem pacientiem.

1. tabula. Kardīta prevalence pacientiem ar primāro reimatisko drudzi
Prevalence of carditis in acute rheumatic fever patients

Kardīta veids	Pacientu skaits	
	n	%
Mitrālā vārstuļa (MV) bojājums	26	40,0
Aortas vārstuļa (AoV) bojājums	5	7,7
MV + AoV bojājums	27	41,5
Trikuspidālā vārstuļa bojājums	5	7,7
Miokardīts bez vārstuļu bojājuma	2	3,1
Kopā	65	100

2. tabula. Primārā reimatiskā drudža Džonsa diagnostisko kritēriju prevalence
Prevalence of Jones criteria in acute rheumatic fever patients

Džonsa diagnostiskie kritēriji	Pacientu skaits (n = 74)	
	n	%
Kardīts	65	87,8
Poliartrīts	29	39,2
Horeja	12	16,2
<i>Erythema marginatum</i>	7	9,5
Zemādas mezgliņi	1	1,4
Drudzis	43	58,1
Artralģija	60	81,1
Paaugstināti iekaisuma marķieri	57	77,0
Pagarināts PR intervāls	2	2,7

3. tabula. Laboratoriskie izmeklējumi pacientiem ar akūtu reimatisko drudzi, stājoties stacionārā (n = 74)
Initial laboratory findings in acute rheumatic fever patients on admission (n = 74)

Rādītājs	Vidējā vērtība	Standartnovirze	Minimālā vērtība	Maksimālā vērtība	‰		
					25	50	75
ASOT, IU	775,91	537,90	71,20	2960,00	400,00	656,00	1028,00
CRO, mg/l	35,46	96,60	0,00	768,00	2,20	3,80	33,00
WBC, × 10 ⁹ /l	9,15	4,39	3,30	25,00	6,45	8,15	10,03
EGĀ, mm/st.	32,06	23,35	2,00	102,00	12,00	27,00	50,00

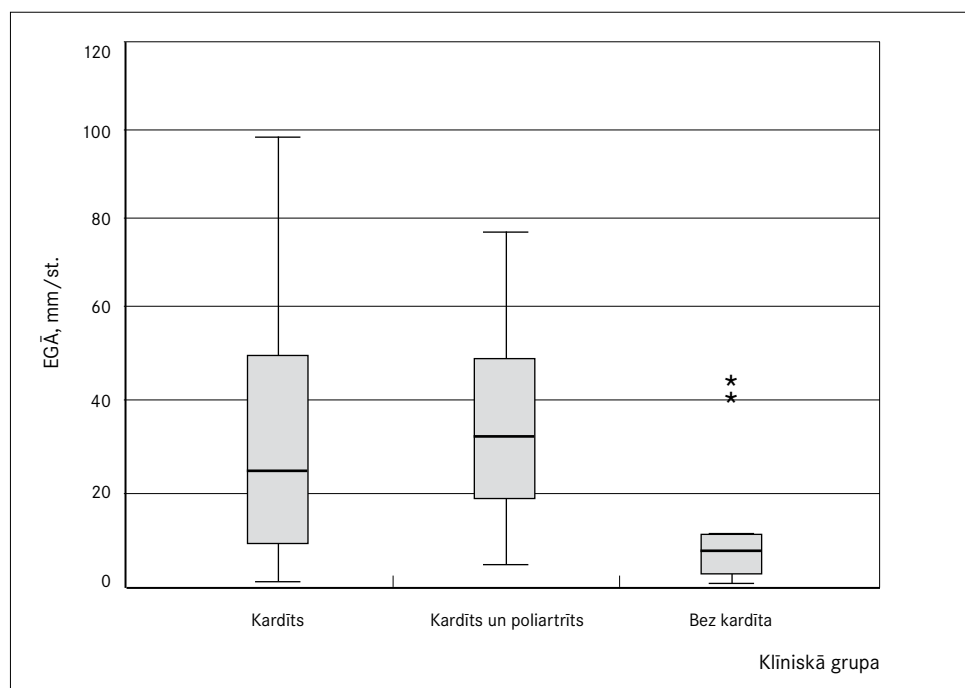
ASOT – antistreptolizīna O titru līmenis;
CRO – C reaktīvais olbaltums;
WBC – kopējais leukocītu skaits;
EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums.

Pētījuma gaitā pacientiem akūtajā RD periodā tika analizēti laboratoriskie izmeklējumi (sk. 3. tab.). Laboratorisko izmeklējumu rezultāti neatbilda normālsadalījumam, lietojot Kolmogorova–Smirnova testu, un turpmāk tika lietota neparametrisko datu statistiskā analīze. Izmantojot Kruskala–Volisa testu, tika noraidīta hipotēze, ka eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ) klīniskajās grupās ar kardītu ($n = 39$); kardītu un poliartrītu ($n = 26$); bez kardīta ($n = 9$) ir vienāds ($p = 0,037$) (sk. 1. att.). Savukārt pētot antistreptolizīna O titru (ASOT) starp visām klīniskajām grupām, statistiski ticamas izmaiņas netika konstatētas ($p = 0,52$). ASOT bija paaugstināts visiem primārā RD pacientiem, kas ir būtiski, jo slimība attīstās pēc AGRS infekcijas; pētījuma grupai ASOT vidējā vērtība bija 775,91 IU. C reaktīvā olbaltuma līmenim (CRO) ($p = 0,74$) un kopējam leikocītu skaitam (WBC) ($p = 0,44$) statistiski nozīmīga atšķirība starp pacientu klīniskajām grupām netika konstatēta. Analizējot CRO vērtības starp klīniskajām grupām, vienam pacientam tika konstatēts ļoti augsts līmenis, to neskaitot, CRO vērtība bija statistiski ticami paaugstināta pacientiem, kuriem primārais RD noritēja ar kardītu un poliartrītu ($p = 0,052$) (sk. 2. un 3. att.).

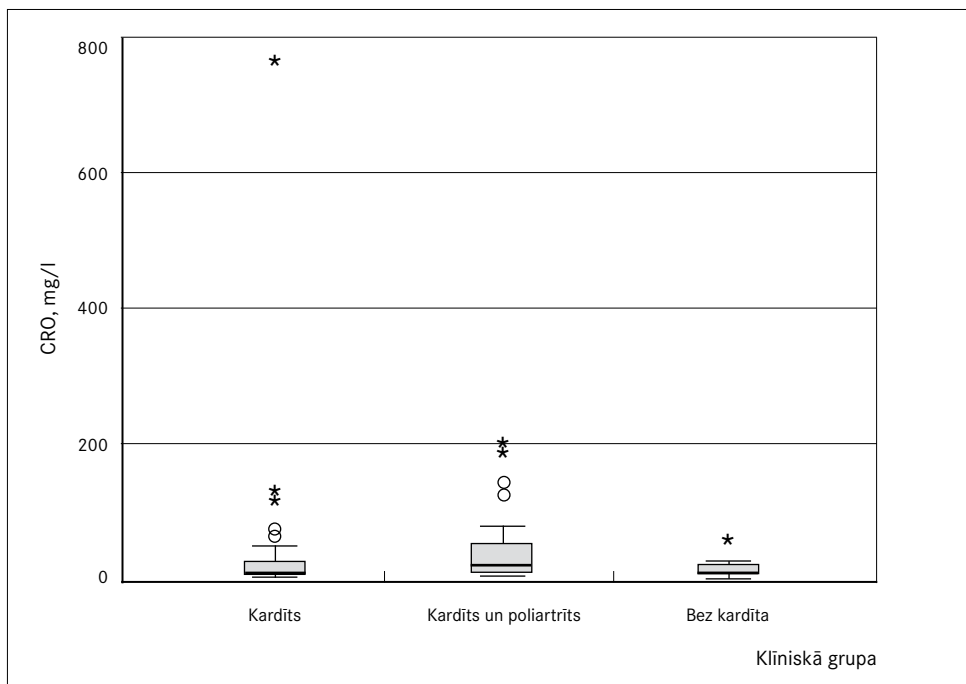
Salīdzinot laboratoriskos izmeklējumus starp abiem dzimumiem, statistiski ticamu atšķirību novēroja starp ASOT ($p = 0,034$) un EGĀ ($p = 0,031$) līmeņa salīdzinājumiem – zēniem tā bija statistiski ticami lielāka (izmantots Manna–Vitnija tests) (sk. 4. un 5. att.). 1.–4. attēlā atsevišķi ir apzīmētas vistālāk novietotās (izlecošās) laboratorisko izmeklējumu vērtības.

1. attēls. Eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ) salīdzinājums klīniskajās grupās

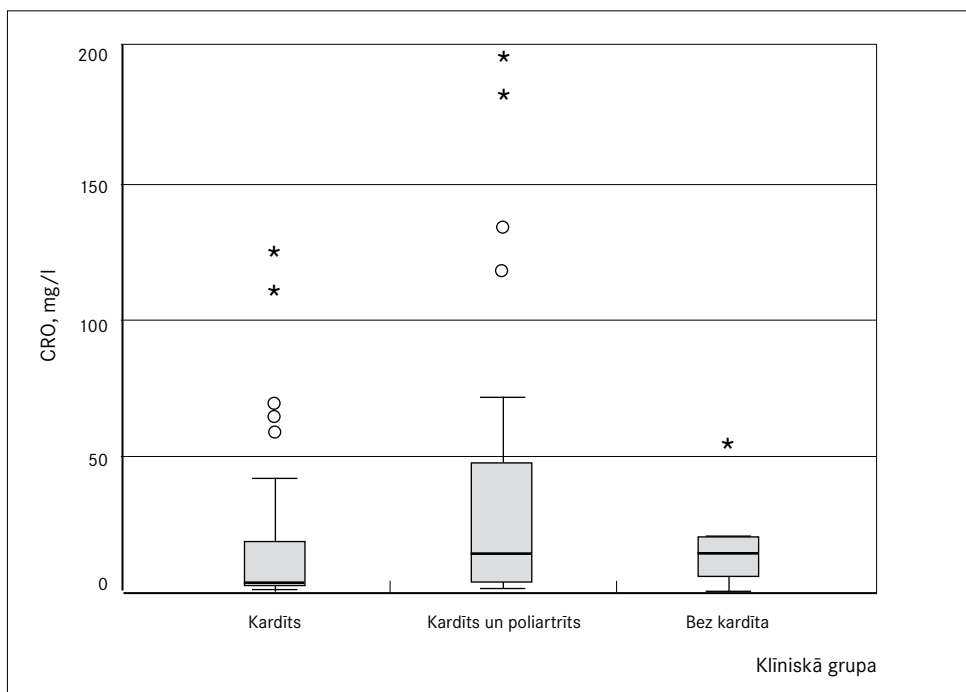
The comparison of ESR between clinical group



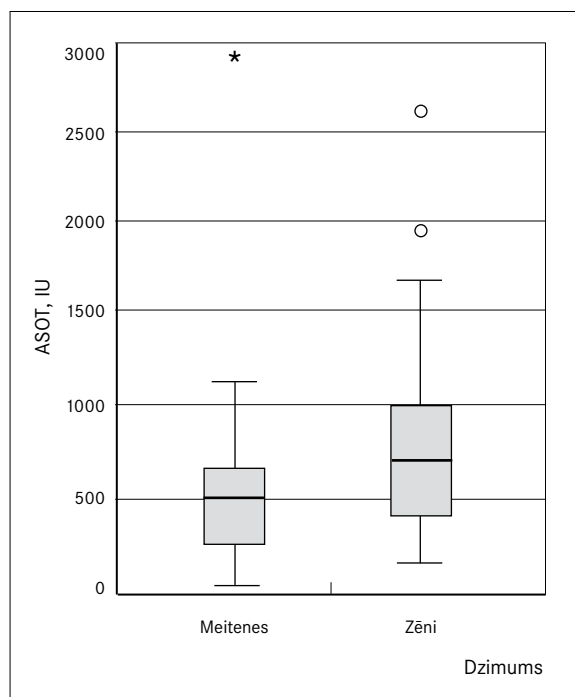
2. attēls. C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeņa salīdzinājums klīniskajās grupās
The comparison of CRP between clinical groups



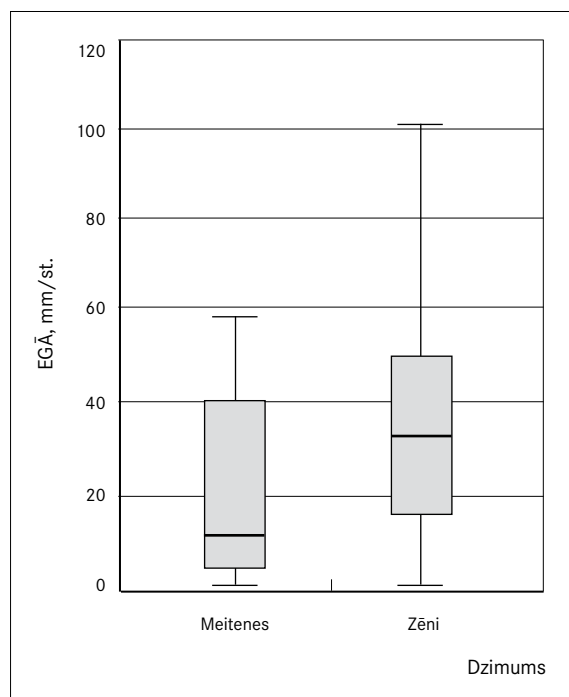
3. attēls. C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeņa salīdzinājums klīniskajās grupās
(neievērojot viena pacienta vērtību)
The comparison of CRP between clinical groups (excluding one patient's value)



4. attēls. Antistreptolizīna O titru (ASOT) līmeņa salīdzinājums starp dzimumiem
The comparison of ASOT by genders



5. attēls. Eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ) salīdzinājums starp dzimumiem
The comparison of ESR by genders



Diskusija

Kopš 2001. gada Latvijā novēroti 27 jauni saslimšanas gadījumi. Lai gan pacientu skaits ir neliels, tomēr primārā RD incidence Latvijā saglabājas augsta – viens gadījums uz 100 000 bērnu –, taču Eiropas ekonomiski attīstītajās valstīs RD tiek aprakstīts kā reta slimība. Pēc *Orphanet* epidemioloģisko pētījumu datiem, slimību uzskata par retu, ja gadā tā skar ne vairāk kā 50 cilvēkus no 100 000. RD incidence Eiropā ir pieci uz 100 000, un slimību pieskaita reto slimību grupai jeb t. s. *orphan diseases* (*Orphanet*, 2016). Savukārt no 1980. līdz 1990. gadam Latvijā novēroja strauju saslimstības pieaugumu, sasniedzot incidences maksimumu 11 uz 100 000 bērnu gadā, un 67,1 % RD pacientu izveidojās iegūtā reimatiskā sirds slimība (RSS) (*Stanevicha et al.*, 2007). Kaut gan kopš 2004. gada RD saslimšanas gadījumu skaits Latvijā ir būtiski mazinājies, tie vēl joprojām turpinās, un, ņemot vērā augstu iegūto sirdskaišu gadījumu skaitu, slimība saglabā savu aktualitāti. Pēc literatūras datiem secināms, ka primārais RD un tā sekas – RSS – ir nozīmīgas veselības problēmas, jo rada ievērojamu saslimstību un mirstību jaunattīstības valstīs, bet netiek pietiekami atzītas citu globālu veselības problēmu vidū (*Zühlke et al.*, 2017).

Pastāv izteiktas atšķirības saslimstības ar RD biežuma ziņā atkarībā no ģeogrāfiskā novietojuma; īpaši augstu izplatību vēro Āfrikas un Klusā okeāna reģionā. Liels slimības slogs ir arī Latīņamerikā, Tuvo Austrumu valstīs un Āzijā (*Zühlke et al.*, 2017). Valstīs ar augstu ekonomiskās attīstības un dzīves līmeni ir tikai atsevišķi saslimšanas gadījumi, un RD attiecina uz reto slimību grupu, bet ir arī valstis ar vidēju un augstu saslimstību: piemēram, vairāk nekā 50 gadījumu gadā uz 100 000 Subsahāras Āfrikas, Austrālijas un Jaunzēlandes pamatiedzīvotāju (*Carapetis*, 2005). Pēc vairāku pētījumu datiem visā pasaulē ir reģistrēti vairāk nekā 15 miljoni RSS gadījumu, to skaitā 282 000 – pirmreizēji, kā arī 233 000 nāves gadījumi gadā (*Carapetis*, 2005; *Lee*, 2009; *Guilherme*, 2011). Slimība joprojām ir viens no svarīgākajiem kardiovaskulārās saslimstības un mirstības iemesliem sociāli un ekonomiski neattīstītās valstīs visā pasaulē, jo īpaši jaunattīstības valstīs, kurās dzīvo lielākā daļa pasaules iedzīvotāju.

Saslimstības rādītāji šajās valstīs joprojām sasniedz epidēmijas līmeni (*Seckeler and Hoke, 2011; Gewitz et al., 2015*).

Analizējot pacientu demogrāfiskos datus, konstatēts, ka RD pacientu vecums šajā pētījumā sakrīt ar literatūrā minētajiem datiem. Ar primāro RD visbiežāk slimoja skolas vecuma bērni, vidējais pacientu vecums primārā RD saslimšanas laikā bija 10,8 gadi, mediānais – 11 (starpkvartīļu izkliede 6–16) gadi, minimālais – 5, maksimālais – 17 gadi. Pēc literatūras datiem, vecums tiek uzskatīts par RD riska faktoru un pirmreizējas slimības incidence ir augstāka bērniem 5–14 gadu vecuma grupā, kaut gan tika ziņots par RD gadījumiem bērniem 2–3 gadu vecumā (*Carapetis and Beaton, 2016*). Pirmreizējās epizodes var attīstīties arī vecākiem bērniem un pieaugušajiem, kaut gan saslimšanas gadījumi pēc 30 gadu vecuma ir reti (*Lee, 2009; Carapetis, 2016*).

Dž. Karapetis un A. Bītona (*Carapetis and Beaton, 2016*) uzskata, ka vairumā gadījumu populācijā RD sastopams vienlīdz bieži kā sievietēm, tā vīriešiem, kaut gan pēc pētījumu datiem RSS biežāk attīstās sievietēm (relatīvais risks, salīdzinot ar vīriešiem, ir 1,6–2). Savukārt BKUS pētījuma grupā ar primāro RD galvenokārt slimoja zēni – 70,3 %.

RD ir multisistēmiska iekaisuma slimība, kas rodas pēc AGBS infekcijas pārslimošanas, bet ne vienmēr AGBS infekcija klīniski ir acīmredzama – lai to pierādītu, nepieciešams veikt beta hemolītiskā streptokoka seroloģisko testēšanu. Horejas gadījumā vai pacientiem ar viegli norītošu kardiītu seroloģiskā aina var būt neizmainīta un RD pazīmes var manifestēties vairākus mēnešus pēc streptokoku infekcijas (*Carapetis and Beaton, 2016*). Laboratoriskie izmeklējumi kā EGĀ un CRO ir nespecifiski, un gandrīz vienmēr rādītāji ir paaugstināti primārā RD gadījumā (*Carapetis and Beaton, 2016*). Šajā pētījumā, salīdzinot laboratorisko izmeklējumu rezultātus klīniskajās grupās, visiem pacientiem bija augsts ASOT līmenis, kas ir būtiski, jo slimība attīstās pēc AGBS infekcijas. EGĀ statistiski ticami augsts bija klīniskajās grupās ar kardiītu, CRO – kardiīta un poliartrīta grupā. Zēniem statistiski ticami novēroja lielāku ASOT un EGĀ līmeni nekā meitenēm.

Lai gan pēdējos gados gūti panākumi patogēnēzes mehānismu izpratnē, jaunas slimības diagnosticēšanas pieejas nav atrastas, tā balstās uz klīnisko ainu un RD diagnostiskajiem kritērijiem, kuri tika izveidoti 1944. gadā un tika vairākkārt atjaunināti, pēdējo reizi – 2015. gadā. Pārskatītie Džonsa kritēriji prasa divu lielo vai viena lielā un divu mazo kritēriju klātbūtni, kā arī pierādījumus par iepriekš bijušu AGBS infekciju (*Beaton and Carapetis, 2015*). M. H. Gevits secina, ka Džonsa kritēriju pārskatīšanas nolūkā tagad tos saskaņo ar citām starptautiskām vadlīnijām akūtās RD slimības diagnosticēšanai, definējot augsta riska populāciju, atzīstot klīniskās ainas mainīgumu šajās augsta riska grupās, un arī Doplera ehokardiogrāfiju kā līdzekli, lai diagnosticētu sirds iesaisti (*Gewitz et al., 2015*). Turklāt ehokardiogrāfija pašlaik tiek uzskatīta par pamata skrīninga programmu visā pasaulē RSS izplatības izvērtēšanā; iespēja paredzēt RSS attīstību var sniegt ekonomiskos un sociālos ieguvumus.

RD parasti parādās ar simptomu kopumu, kuri katram pacientam var būt atšķirīgi. Visbiežāk galvenās izpausmes primārās RD epizodes laikā joprojām ir kardiīts (50–70 %) un artrīts (35–66 %) (*Gewitz et al., 2015; Steer and Gibofsky, 2017*). Pēc šī pētījuma datiem, viens no galvenajiem klīniskiem simptomiem ir kardiīts – 87,8 % pacientu. Latvijā šis rādītājs joprojām ir augstāks nekā citās valstīs, piemēram, Brazīlijā – 30–45 % (*Guilherme, 2015*). Šī pētījuma pacientiem visbiežāk novēroja kombinētu MV + AoV bojājumu – 41,5 % un mitrālā vārstuļa bojājumu – 40 %, bet izolētu aortālā vārstuļa bojājumu – 7,7 %. Saskaņā ar L. J. Zilkes (*Zühlke et al., 2017*) norādēm vairumā gadījumu novēro mitrālā vārstuļa iekaisumu, bet izolēts aortālā vārstuļa bojājums konstatēts tikai 2 % pacientu. Aptuveni 65–75 % pacientu pēc kardiīta izveseļojas bez paliekošām sekām (*Lee, 2009*). Poliartrīts, pēc šī pētījuma datiem, tika novērots 39,2 %. Slimība vislabāk tiek ārstēta slimnīcā – bieži 2–3 nedēļu laikā, kad diagnoze tiek apstiprināta un simptomi – ārstēti; lai gan lielākā daļa simptomu pēc akūtā slimības perioda var izzust, sirds vārstuļu bojājums var palikt (*Carapetis and Beaton, 2016*). RD pacientu izpēte turpinās, tiks sniegti secinājumi par iegūtu sirdskaišu sastopamību Latvijā.

Sidenhama horeja kā CNS iesaistīšanās izpausme RD pacientiem attīstās 10–15 % gadījumu (*Guzman-Cottrill, 2004*) vai pat 10–30 % pacientu (*Steer and Gibofsky, 2017*), savukārt šajā pētījumā – 16,2 % gadījumu.

Daudz retāk sastopamas RD izpausmes ir ādas izsitumi, ko sauc par gredzenveida eritēmām un zemādas mezgliņiem. Šīs pazīmes ir redzamas mazāk nekā 5 % gadījumu un var tikt neievērotas to īslaicīgas parādīšanās dēļ (*Guzman-Cottrill*, 2004). A. Stīrs un A. Gibovskis (*Steer and Gibofsky*, 2017) secināja, ka *erythema marginatum* sastop mazāk nekā 6 % pacientu, bet zemādas mezgliņus 0–10 % pacientu. Arī pēc šī pētījuma datiem šie diagnostiskie kritēriji ir visretāk sastopamie – *erythema marginatum* novēroja 9,5 % pacientu, bet zemādas mezgliņus tikai vienam pacientam. Pēc literatūras datiem RD slimības atkārtotāšanās risks ir augstāks nākamajos 3–5 gadus pēc tās sākuma, kā arī kardīta attīstīšanās risks palielinās līdz ar jauniem uzliesmojumiem. Šajā laikā, pēc literatūras datiem, visiem pacientiem ilgstoši (5–10 gadus) jāievēro antibakteriālā profilakse (*Douglas and Visvanathan*, 2017).

Noslēgumā jāatzīmē, ka, ņemot vērā RD aktualitāti pasaulē, aktuāla ir arī profilaktiskās vakcinācijas izstrāde, kā ietvaros notiek RD izpēte. Tajā no 2003. gada iesaistījusies arī Latvija.

Secinājumi

1. Pašreiz Latvijā, līdzīgi kā Eiropā, primārais reimatiskais drudzis tiek attiecināts uz reto saslimšanu grupu. No 2011. līdz 2016. gadam saslimstība ar reimatisko drudzi bija vidēji viens gadījums uz 100 000 bērnu sešu gadu periodā.
2. Ar primāro reimatisko drudzi visbiežāk saslimst skolas vecuma bērni, šis konstatējums neatšķiras no literatūrā minētajiem datiem.
3. Galvenās izpausmes primārā reimatiskā drudža klīniskajā norisē ir kardīts (87,8 %), poliartrīts (39,2 %) un Sidenhama horeja (16,2 %).
4. Reimatiskā drudža diagnostikā nozīmīgi laboratoriskie izmeklējumi ir antistreptolizīna O titra līmenis, kas norāda uz pārslimotu A grupas β hemolītisko streptokoku infekciju visās klīniskajās grupās, un iekaisuma rādītāji – eritrocītu grimšanas ātrums kardīta klīniskajā grupā ($p < 0,05$) un C reaktīvā olbaltuma līmenis kardīta un poliartrīta grupā ($p = 0,052$).

Pateicība

Zinātniskais darbs izstrādāts RSU Doktorantūras nodaļas studiju ietvaros.



Epidemiological, Clinical and Laboratory Features of Acute Rheumatic Fever in Latvia from 1995 to 2016

Abstract

Rheumatic fever (RF) still remains a significant disease burden around the world and is the leading cause of acquired heart disease among children. Although in European countries RF is in the field of rare disease group, it is still a common medical condition.

In Latvia new cases of RF are still persistent, and due to high levels of acquired heart disease cases, it is important to evaluate clinical and laboratory features of acute RF.

The aim of the research was to estimate epidemiological, clinical and laboratory features of acute RF among children in Latvia from 1995 to 2016.

A retrospective descriptive study included 74 children diagnosed with RF between 1995 and 2016 at Children's Clinical University Hospital. The RF diagnosis was confirmed according to Jones criteria.

70.3 % (n = 52) out of 74 RF patients were boys, 29.7 % (n = 22) were girls, median age – 11 years. Median length of stay was 30 days. As a result of RF, 87.8 % patients (n = 65) had developed carditis, most commonly the patient's had multivalvular lesions (MV + AV) – 41.5 % (n = 27) and mitral valve lesions in 40 % (n = 26) of cases. Polyarthrititis was diagnosed in 39.2 % (n = 29) patients and Sydenham's chorea – 16.2 % (n = 12). Comparing laboratory tests in clinical groups, ASOT level was high in all patients with a mean value – 775.91 IU. ESR was high in carditis groups (p = 0.037), CRP in carditis and polyarthrititis group (p = 0.052). ASLO (p = 0.034) and ESR (p = 0.031) levels were statistically significantly higher in boys than girls.

In Latvia, RF refers to a group of rare diseases similar to other European countries. RF is most common in school-aged children and typically involves heart, joints and central nervous system. The ASO test serves as an important indicator of recent GAS infection. The ESR is an important inflammatory indicator in clinical groups with carditis and CRP in carditis and polyarthrititis group.

Keywords: acute rheumatic fever, carditis, Jones criteria, rare diseases.

Literatūra

1. Beaton, A. and Carapetis, J. 2015. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries. *Heart Asia*. 7(2), 7–11. Iegūts no: [doi:10.1136/heartasia-2015-010648](https://doi.org/10.1136/heartasia-2015-010648) (sk. 05.06.2017.).
2. Carapetis, J. R., McDonald, M. and Wilson, N. J. 2005. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 366, 155–68. Iegūts no: [doi:10.1016/S0140-6736\(05\)66874-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66874-2) (sk. 06.06.2017.).
3. Carapetis, J. R., Beaton, A., Cunningham, M. W., Guilherme, L. et al. 2016. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews Disease Primers*. (2), 1–20. Iegūts no: [doi:10.1038/nrdp.2015.84](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.84) (sk. 05.06.2017.).
4. Carapetis, J. R. and Zühlke, L. J. 2011. Global research priorities in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Annals of Pediatric Cardiology*. 4(1), 4–12. Iegūts no: [doi:10.4103/0974-2069.79616](https://doi.org/10.4103/0974-2069.79616) (sk. 05.06.2017.).
5. Douglas, A. and Visvanathan, K. 2017. Rheumatic Fever. *Infectious Diseases*. 4th ed. Elsevier. 52, 471–477.
6. Gewitz, M. H. et al. 2015. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 131, 1806–1818. Iegūts no: [doi:10.1161/CIR.0000000000000205](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000205) (sk. 05.05.2017.).
7. Guilherme, L. and Kalil, J. 2014. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. The Autoimmune Diseases. 5th ed. Academic Press. 1023–1030. Iegūts no: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-384929-8.00069-1>
8. Guilherme, L., Kalil, J. 2015. Rheumatic fever: How streptococcal throat infection triggers an autoimmune disease. *Infection and Autoimmunity*. 27, 479–493. Iegūts no: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00325>
9. Guzman-Cottrill, J. A., Jaggi, P. and Shulman, S. T. 2004. Acute rheumatic fever: Clinical aspects and insights into pathogenesis and prevention. *Clinical and Applied Immunology Reviews*. 4, 263–276. Iegūts no: [doi:10.1016/j.cair.2003.12.001](https://doi.org/10.1016/j.cair.2003.12.001) (sk. 05.05.2017.).
10. Lee, J. L., Naguwa, S. M., Cheema, G. S., Gershwin, M. E. 2009. Acute rheumatic fever and its consequences: A persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmunity Reviews*. 9, 117–123. Iegūts no: [doi:10.1016/j.autrev.2009.04.002](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.04.002) (sk. 05.05.2017.).
11. *Orphanet Report Series*. 2016. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2. Iegūts no: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf (sk. 09.06.2017.).
12. Rheumatic Fever and Post-streptococcal Reactive Arthritis. *Printo.it*. 2016. Iegūts no: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/GB/info/10/Rheumatic-Fever-And-Post-streptococcal-Reactive-Arthritis> (sk. 29.05.2017.).
13. Seckeler, M. D. and Hoke, T. R. 2011. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 3, 67–84. Iegūts no: [doi:10.2147/CLEP.S12977](https://doi.org/10.2147/CLEP.S12977) (sk. 05.05.2017.).
14. Stanevicha, V., Eglite, J., Sochnevs, A., Gardovska D., Zavadska, D. and Shantere, R. 2003. HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. *Arthritis Res Ther*. 5(6), 340–346. Iegūts no: [doi:10.1186/ar1000](https://doi.org/10.1186/ar1000) (sk. 10.08.2017.).

15. Stanevicha, V., Eglite, J., Zavadska, D., Sochnevs, A. et al. 2007. HLA class II DR and DQ genotypes and haplotypes associated with rheumatic fever among a clinically homogeneous patient population of Latvian children. *Arthritis Res Ther.* 9(3), 58–67. Iegūts no: [doi:10.1186/ar2216](https://doi.org/10.1186/ar2216) (sk. 05.06.2017.).
16. Steer, A. and Gibofsky, A. Acute rheumatic fever: Clinical manifestations and diagnosis. In Post, T. W., Sundel, R., and Sexton, D. (eds.). *UpToDate.* 2017. Iegūts no: <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?23/35/24127?source=HISTORY> (sk. 10.06.2017.).
17. Zühlke, L. J., Beaton, A., Engel, M. E., Hugo-Hamman, C. T. et al. 2017. Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 19(2). Iegūts no: [doi:10.1007/s11936-017-0513-y](https://doi.org/10.1007/s11936-017-0513-y) (sk. 08.06.2017.).

Arteriovenozās fistulas trombozes riska faktori pacientiem ar regulāru hemodialīzi

Margarita Božko¹, Ērika Bitiņa-Barlote¹, Edgars Barlots¹,
Natalja Petkune¹, Viktorija Kuzema^{2,3}, Ināra Ādamsons^{2,4},
Harijs Čerņevskis^{2,3}, Aivars Pētersons^{2,3}

margarita.bozko@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Nefroloģijas centrs, Latvija

⁴ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,
Latvijas Transplantācijas centrs

Kopsavilkums

Arteriovenozā fistula (AVF) ir asinsvadu pieejas izvēle pacientiem ar terminālu nieru mazspēju un hronisku hemodialīzi (HD). AVF ir saistīta ar zemāku saslimstības un mirstības biežumu. Dažas AVF komplikācijas var veicināt asinsvadu pieejas mazspēju un viena no vissvarīgākajām ir AVF tromboze. Potenciālu riska faktoru apzināšana ir svarīgs priekšnosacījums to savlaicīgai atklāšanai un novēršanai.

Darba mērķis ir izvērtēt potenciālo AVF trombozes riska faktoru nozīmīgumu pacientiem ar regulāru hemodialīzi.

Retrospektīvs pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas hemodialīzes nodaļā no 2017. gada janvāra līdz februārim. Pētījumā tika analizēti 50 pacientu ar AVF un regulāru hemodialīzi medicīniskie ieraksti. Iegūtie dati tika apstrādāti, izmantojot *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmu.

17 no 50 pacientiem anamnēzē bija AVF tromboze. Tika atklāta vidējā vecuma atšķirība starp pacientiem ar un bez AVF trombozi anamnēzē (vidējais (M) = 48,470 pret M = 58,300 gadi; p = 0,034). Pacientu grupā ar AVF trombozi vidējais HD sesijas laiks bija ilgāks (M = 3,962 pret M = 3,375 stundas; p = 0,001). Lielāks ultrafiltrācijas tilpums arī tika identificēts kā AVF trombozes riska faktors (M = 2,915 pret M = 2,242 l; p = 0,041). Zemāks pēcdialīzes sistoliskais asinsspiediens bija raksturīgs pacientu grupai ar AVF trombozi (M = 112 pret M = 134 mm Hg; p = 0,037). Augstāks kopējā holesterīna (M = 5,610 pret M = 4,460 mmol/l; p = 0,025) un kalcija (M = 2,320 pret M = 2,050; p = 0,009 mmol/l) līmenis asinīs tika konstatēti kā nozīmīgi AVF trombozes riska faktori.

Lai izvairītos no hemodialīzes asinsvadu pieejas mazspējas, nepieciešams savlaicīgi noteikt un novērst iespējamās AVF trombozes riska faktorus. Tādi faktori kā liels ultrafiltrācijas tilpums, kas veicina HD sesijas pagarināšanos, kā arī vecums, zems asinsspiediens pēc dialīzes, augstāks kopējā holesterīna un kalcija līmenis asinīs ir saistīti ar augstāku AVF trombozes risku.

Atslēgvārdi: hroniska nieru slimība, hemodialīze, arteriovenozā fistula, tromboze.

Ievads

Nieru aizstājterapija (NAT) joprojām ir būtiska terapijas metode visiem terminālas nieru mazspējas pacientiem pasaulē (Schen, 2000). Divi miljoni pacientu visā pasaulē cieš no terminālas nieru mazspējas, un katru gadu pacientu skaits pieaug par 5–7 % (*The Kidney Project*).

Nieru aizstājterapijas metodes (NAT) ir hemodialīze, peritoneālā dialīze un nieru transplantācija. Dialīze joprojām ir visplašāk lietotā NAT metode, tā ir iespēja palīdzēt pacientam apstākļos, kad trūkst nieru donoru (Schen, 2000). Visplašāk izplatītais dialīzes veids ir hemodialīze, kas tiek lietota aptuveni 90 % dialīzes pacientu (*The Kidney Project*), kas arī Latvijā ir biežākais dialīzes veids. Pēc Latvijas Nieru slimnieku reģistra datiem hemodialīzes prevalence ir 37 %, peritoneālās dialīzes – 9 % un nieru transplantācijas – 54 % (Čerņevskis, 2017).

Hemodialīzes gadījumā tiek izmantotas trīs veidu ilgtermiņa asinsvadu pieejas – arteriovenoza fistula (AVF), arteriovenozā protēze un ilgtermiņa centrālais venozais katetrs, savukārt īslaicīgai lietošanai izmanto īstermiņa centrālo venozo katetru (*National institute of diabetes and digestive and kidney disease*).

AVF vislabāk atbilst ideālas asinsvadu pieejas prasībām. AVF ir atkārtotas asinsvadu pieejas zelta standarts attiecībā uz ilglaicīgu piekļuvi, pacienta saslimstību un veselības aprūpes izmaksām (Stolic, 2013; Smith et al., 2012). Vislabāk piemērota vieta AVF izveidei ir apakšdelma apakšējā trešdaļa (*a. radialis* un *v. cephalica*), to izmanto kā pirmo izvēli. Otrās izvēles AVF izveides lokalizācija ir elkonis (*a. brachialis* un *v. cephalica*). Vispiemērotākais anastomozes veids ir gals pie sāna (angļu val. *side-to-end*), kas tiek veidots, savienojot vēnas galu ar artērijas distālo segmentu (Sari et al., 2016).

Vairāki faktori – pacienta vecums, sieviešu dzimums, smēķēšana, zems asinsspiediens, aptaukošanās, miokarda infarkts, koronāro artēriju šuntēšana, cerebrāls infarkts, trombemboliski notikumi anamnēzē, sistēmiska koagulācija, kā arī arteriālās un venozās spazmas negatīvi ietekmē fistulas nobriešanu. Savukārt labvēlīga ietekme ir lielāka izmēra vēnu izmantošanai, augstākam asinsspiedienam, antikoagulantu un antiagregantu terapijai, *side-to-end* metodes izmantošanai, kā arī, ja fistulas vietai tiek izvēlēta *a. brachialis* (nevis *a. radialis*) (Sari et al., 2016). Ar Doplera ultrasonogrāfijas palīdzību var viegli, ātri un bez sarežģījumiem izvēlēties fistulas vietu, novērtēt fistulas nobriešanu, pietiekamību un funkciju (Zamboli et al., 2014).

Tāpat kā citas metodes arī AVF var radīt komplikācijas, no kurām var minēt limfedēmu, infekcijas, aneirismas, stenozes, sastrēguma sirds mazspēju, “apzagšanas sindromu”, išēmisku neiropātiju un trombozi. Būtiska komplikācija ir palielināts trombotisko notikumu skaits, kas var novest līdz letālam iznākumam infarkta un insulta dēļ, bet 17–25 % gadījumu ir hospitalizācijas cēlonis AVF trombozes dēļ (Stolic, 2013).

Visbiežākais asinsvadu pieejas trombozes iemesls ir vēnu neointimālā proliferācija. Tā izraisa stenozi, kuras rezultātā veidojas fistulas tromboze (Stolic, 2013). Agrīna fistulas tromboze veidojas ieplūdes problēmu dēļ (jukstaanastomozes stenoze vai papildvēna), savukārt vēlīna tromboze ir saistāma ar izplūdes stenozi. Fistulas trombozes risku palielina arī sistēmiski faktori: hipotensija, liels mērķa hemoglobīna līmenis, hiperkoagulācija un pacienta faktori: sieviešu dzimums un cukura diabēts (MacRae et al., 2016).

Darba mērķis, materiāls un metodes

Darba mērķis – izvērtēt potenciālo AVF trombozes riska faktoru nozīmīgumu pacientiem ar regulāru hemodialīzi.

Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas hemodialīzes nodaļā no 2017. gada janvāra līdz 2017. gada februārim tika veikts retrospektīvs pētījums. Tā ietvaros tika analizēti dati par pacientiem, kuri atbilda šādiem kritērijiem:

- pacienti ar regulāru hemodialīzi;
- pacienti ar izveidotu AVF.

Iekļaušanas kritērijiem atbilda un pētījumā tika iekļauti 50 pacienti. Pētījuma gaitā tika analizēti ieraksti pacientu medicīniskajā dokumentācijā, no kuras tika ievākti pacientu klīniskie, laboratoriskie u. c. dati: vecums, dzimums, ķermeņa masas indekss, dialīzes ilgums, dialīzes sesijas ilgums, ultrafiltrāta daudzums, asinsspiediens pirms un pēc hemodialīzes, AVF izveides laiks, AVF lokalizācija, AVF tromboze anamnēzē, blakus slimības, lietotie medikamenti (kalcijs saturošie, fosforu saistošie medikamenti, sevelamera hidrohlors, renīna-angiotensīna sistēmas blokatori, citi hipotensīvi medikamenti, D vitamīns, dzelzs preparāti, statīni, fibrāti, eritropoetīns, antiagreganti, antikoagulanti u. c.). Tika vērtēti šādi laboratoriskie dati: pilna asins aina, feritīns, parathormons, glikozes līmenis serumā, C reaktīvais olbaltums, kopējais holesterīns, augsta blīvuma lipoproteīns, zema blīvuma lipoproteīns, kalcijs, fosfors, magnijs, APTL, protrombīna indekss, INR, fibrinogēns, D-dimēri.

Iegūtie dati tika ievadīti un statistiski apstrādāti *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmā. Datu empīriskā sadalījuma pārbaudei tika izmantots Šapiro-Vilka (*Shapiro-Wilk*) tests. Atkarībā no datu sadalījuma neatkarīgo izlašu analīzei tika izmantots neparametriskais Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U tests vai arī t tests. Datu atšķirību analīzei tika izmantots hī kvadrāta (χ^2) tests. Par statistiski nozīmīgu atšķirību tika uzskatīta p vērtība zem 0,05. Pētījums tika veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju.

Rezultāti

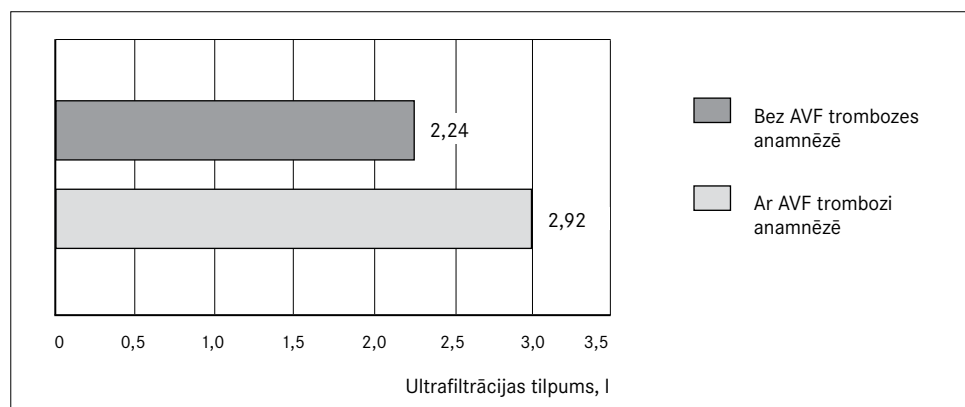
No 50 hemodialīzes pacientiem ar funkcionējošu AVF bija 62 % vīriešu (n = 31) un 38 % sieviešu (n = 19). Vidējais ķermeņa masas indekss pēc dialīzes – 25,62 kg/m². Pacientu HD terapijas ilgums bija 1,3–228,5 mēneši (vidēji 50 ± 8 mēneši). No visiem pacientiem 74 % gadījumu AVF lokalizējās apakšdelmā, 8 % – elkonī un vēl 2 % – augšdelmā, pārējos 16 % gadījumu dati par AVF lokalizāciju nebija pieejami. Pētījumā tika noskaidrots, ka biežākās patoloģijas, kas pacientiem izraisījušas hronisku nieru slimību, ir hronisks glomerulonefrīts (n = 21; 42 %), hipertensīvā nefropātija (n = 8; 16 %), diabētiskā nefropātija (n = 5; 10 %) un policistiska nieru slimība (n = 5; 10 %; sk. 1. tab.).

1. tabula. Hroniskas nieru slimības cēloņi
Causes of chronic kidney disease

Cēlonis	Īpatsvars, %
Hronisks glomerulonefrīts	42
Hipertensīva nefropātija	16
Diabētiska nefropātija	10
Policistiska nieru slimība	10
Hronisks intersticiāls nefrīts	4
Cits cēlonis	18

17 (34 %) no 50 pacientiem anamnēzē bija AVF tromboze. Agrīna pēcoperācijas fistulas tromboze tika novērota 12 % gadījumu (n = 2), savukārt vēlīna tromboze – 88 % gadījumu (n = 15). Statistiski ticama AVF trombozes biežuma atšķirība starp dzimumiem netika atklāta (vīrieši pret sievietēm: 29 % pret 42 %; p > 0,050). Tika novērota vidējā vecuma atšķirība starp pacientiem ar un bez AVF trombozes anamnēzē (M = 48,470 pret M = 58,300 gadi; p = 0,034). No 17 pacientiem ar AVF trombozi anamnēzē dati par HD sesijas laiku, ultrafiltrācijas tilpumu un asinsspiedienu bija pieejami 13 gadījumos. Pacientu grupā ar AVF trombozi anamnēzē vidējais HD sesijas laiks bija ilgāks (M = 3,962 pret M = 3,375 stundas; p = 0,001). Lielāks ultrafiltrācijas tilpums arī tika identificēts kā AVF trombozes riska faktors (M = 2,915 l pret M = 2,242 l; p = 0,041; sk. 1. att.).

1. attēls. Ultrafiltrācijas tilpuma vidējās vērtības atšķirība starp pacientu grupām
Difference of mean ultrafiltration volume between patient groups



Zemāks pēcdialīzes sistoliskais asinsspiediens bija raksturīgs pacientu grupai ar AVF trombozi anamnēzē ($M = 112$ pret $M = 134$ mm Hg; $p = 0,037$). Izmaiņas pirmsdialīzes asinsspiedienā un pēcdialīzes diastoliskajā spiedienā starp abām grupām statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,050$).

Pētījumā tika konstatēts, ka augstāks kopējā holesterīna ($M = 5,610$ pret $M = 4,460$ mmol/l; $p = 0,025$) un kalcija ($M = 2,320$ pret $M = 2,050$; $p = 0,009$ mmol/l) līmenis asinīs ir statistiski nozīmīgi AVF trombozes riska faktori (sk. 2. tab.).

2. tabula. Statistiski nozīmīga laboratorisko rādītāju vidējo vērtību atšķirība starp pacientu grupām
Statistically significant difference of mean values of laboratory parameters between patient groups

Laboratoriskais rādītājs	Pacientu grupa ar AVF* trombozi anamnēzē	Pacientu grupa bez AVF trombozes anamnēzē	p vērtība
Kopējā holesterīna vidējā vērtība, mmol/l	5,610	4,460	0,025
Kalcija vidējā vērtība, mmol/l	2,320	2,050	0,009

* AVF – arteriovenozā fistula.

Analizējot pārējos laboratoriskos parametrus – pilnu asins ainu, feritīnu, parathormonu, glikozes līmeni serumā, C reaktīvo olbaltumu, augsta un zema blīvuma lipoproteīnu, fosforu, magniju, kā arī koagulogrammas rādītājus – statistiski ticama atšķirība starp pacientu grupām netika konstatēta (sk. 3. tab.). Ņemot vērā datu ierobežoto pieejamību, nebija iespējams iegūt precīzu informāciju par pacientu lietotajiem medikamentiem AVF trombozes brīdī, tāpēc pētījumā šie dati netika analizēti.

3. tabula. Statistiski nenozīmīga asins bioķīmisko rādītāju vidējo vērtību atšķirība starp pacientu grupām
Statistically non-significant difference of mean values of blood biochemical parameters between patient groups

Laboratoriskais rādītājs	Pacientu grupa ar AVF* trombozi anamnēzē	Pacientu grupa bez AVF trombozes anamnēzē	p vērtība
Zema blīvuma lipoproteīna vidējā vērtība, mmol/l	3,325	2,612	0,083
C reaktīvā olbaltuma vidējā vērtība, mg/l	21,285	15,959	0,450
Glikozes vidējā vērtība, mmol/l	4,976	5,734	0,261
Fosfora vidējā vērtība, mmol/l	2,144	2,161	0,958
Magnija vidējā vērtība, mmol/l	1,078	1,036	0,823
Feritina vidējā vērtība, ng/l	434,606	354,719	0,647
Parathormona vidējā vērtība, pg/ml	940,075	643,554	0,285

* AVF – arteriovenoza fistula.

Diskusija

Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka vecums ir viens no AVF trombozes attīstības riska faktoriem, tomēr dati par vidējo pacientu vecumu ar un bez trombozes anamnēzē dažādos avotos ir atšķirīgi. Šajā darbā tika novērots, ka AVF trombozes biežākas ir jaunākiem cilvēkiem, un tas sakrīt ar citu pētījumu datiem (*Farber et al.*, 2016; *Chang et al.*, 2011), tomēr dažos pētījumos konstatēja pretēju sakarību. Ir ziņots, ka AVF trombozes risks paaugstinās līdz ar vecumu, jo palielinās blakusslimību – urēmiskas vai išēmiskas kardiomiopātijas, perifēro artēriju slimību, hipertensijas un cukura diabēta – incidence (*Windus et al.*, 1992; *Ponce*, 2001).

AVF tromboze biežāk ir novērota sievietēm. Tas tiek saistīts ar mazāku asinsvadu diametru nekā vīriešiem (*Miller et al.*, 2003; *Farber et al.*, 2016), tāpēc sievietēm, izveidojot fistulu, būtu jāizvēlas asinsvadi ar lielāku šķērsgriezumu. Šajā pētījumā arī tika novērots, ka sievietēm ir lielāka AVF trombozēšanas tendence, kas varētu būt saistīts ar to, ka biežākā AVF izveides lokalizācija bija *a. radialis*, tomēr statistiski ticama atšķirība starp dzimumiem netika atklāta.

Kā vēl viens AVF trombozes riska faktors tika identificēts lielāks ultrafiltrācijas tilpums, tas sakrīt ar citu pētījumu datiem (*Jamshid et al.*, 2003; *Asano et al.*, 2016). Pacientiem ar AVF trombozi anamnēzē novēroja ilgāku vidējo HD sesijas laiku, kas ir saistāms ar lielāku ultrafiltrācijas tilpumu. Hipotensija dialīzes laikā ir viens no svarīgākajiem AVF trombozes attīstības riska faktoriem (*Chang et al.*, 2011). Šajā pētījumā tika novērots, ka pacientiem ar AVF trombozi anamnēzē ir zemāks pēcdialīzes sistoliskais asinsspiediens – neatkarīgs faktors, kas norāda uz iespējamu asinsvadu pieejas trombozi, jo zems spiediens veicina pieejas asinsplūsmas palēnināšanos (*May et al.*, 1997).

AVF stenoze ir cieši saistīta ar minerālu metabolisma traucējumiem, un tā var veicināt AVF trombozes attīstību (*Morena et al.*, 2006; *Tirinescu et al.*, 2015). Arī šajā pētījumā tika novērots, ka pacientiem ar AVF trombozi anamnēzē ir raksturīgs augstāks kalcija līmenis asinīs. Par vienu no svarīgākajiem trombozi veicinošiem faktoriem uzskata paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni asinīs (*Tirinescu et al.*, 2015), šos datus apstiprināja arī mūsu veiktais pētījums.

Par pētījuma galveno trūkumu var minēt nepietiekamu informācijas pieejamību medicīniskajos ierakstos. Tā ierobežoja datu ievākšanu par pacientu lietotajiem medikamentiem un to ietekmes uz AVF trombozi izvērtēšanu. Nākotnē būtu lietderīgi veikt prospektīvu pētījumu, kas ļautu iegūt precīzākus datus un labāk izvērtēt visus iespējamus AVF trombozes riska faktorus.

Secinājumi

Lai izvairītos no hemodialīzes asinsvadu pieejas mazspējas, ir nepieciešams savlaicīgi noteikt un novērst iespējamās AVF trombozes riska faktorus. Tādi faktori kā liels ultrafiltrācijas tilpums, kas veicina HD sesijas pagarināšanos, kā arī vecums, zems asinsspiediens pēc dialīzes, augstāks kopējā holesterīna un kalcija līmenis asinīs ir saistīti ar augstāku AVF trombozes risku.



Arteriovenous Fistula Thrombosis in Patients on Regular Hemodialysis

Abstract

Arteriovenous fistula (AVF) is preferred vascular access form for long-term hemodialysis (HD). It is associated with the lowest incidence of morbidity and mortality. Several AVF complications, among which AVF thrombosis is one of the most important, can lead to vascular access failure. Knowledge about the potential risk factors of AVF thrombosis should contribute to their timely detection and prevention.

The aim of the study was to evaluate significance of potential risk factors for AVF thrombosis in patients on regular HD.

In this research medical records of 50 patients with AVF on regular HD in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital were retrospectively reviewed. The obtained data was analysed in Microsoft Excel and IBM SPSS Statistics programmes.

17 out of 50 patients had AVF thrombosis in anamnesis. Difference in mean age between patients with and without AVF thrombosis was found (mean (M) = 48.470 vs. M = 58.300 years; $p = 0.034$). In the group of patients with AVF thrombosis, mean time of HD session was longer (M = 3.962 vs. M = 3.375 hours; $p = 0.001$). Higher mean ultrafiltration volume was also observed as a risk factor for AVF thrombosis (M = 2.915 vs. M = 2.242 L; $p = 0.041$). Lower postdialysis systolic blood pressure was more common in the patient group with AVF thrombosis (M = 112 vs. M = 134 mm Hg; $p = 0.037$). In the research, it was found that higher total cholesterol (M = 5.610 vs. M = 4.460 mmol/L; $p = 0.025$) and calcium levels (M = 2.320 vs. M = 2.050 mmol/L; $p = 0.009$) are significant risk factors for AVF thrombosis.

To avoid vascular access failure, it is important to timely detect and prevent possible risk factors for AVF thrombosis. Such risk factors as high ultrafiltrate volume, which contributes to HD session prolongation, as well as age, low postdialysis systolic blood pressure, high total cholesterol and calcium level in blood are associated with higher risk of AVF thrombosis.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, arteriovenous fistula, thrombosis.

Literatūra

1. Asano, M., Oguchi, K., Saito, A. et al. 2016. Intradialytic ultrafiltration volume and vascular access outcomes: a Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study subanalysis. *J Vasc Access*. 17(6), 489–493.
2. Čerņevskis, H. Latvijas Nieru slimnieku reģistra 2016. gada dati. LNA, 25.05.2017.
3. Chang, T. I., Paik, J., Greene, T. et al. 2011. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22(8), 1526–1533.
4. Farber, A., Imrey, P. B., Huber, T. S. et al. 2016. Multiple preoperative and intraoperative factors predict early fistula thrombosis in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *Journal of Vascular Surgery*. 63(1), 163–170.
5. Jamshid, R., Reza, S. A., Abbas, G. and Raha, A. 2003. Incidence of arteriovenous thrombosis and the role of anti-cardiolipin antibodies in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 35 (2), 275–282.
6. MacRae, J. M., Dipchand, C., Oliver, M. et al. 2016. Arteriovenous access failure, stenosis, and thrombosis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 3, 2054358116669126.

7. May, R. E., Himmelfarb, J., Yenicesu, M. et al. 1997. Predictive measures of vascular access thrombosis: A prospective study. *Kidney Int.* 52(6), 1656–1662.
8. Miller, C. D., Robbin, M. L. and Allon, M. 2003. Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney International.* 63(1), 346–352.
9. Morena, M., Bosc, J. Y., Jaussent, I. et al. 2006. The role of mineral metabolism and inflammation on dialysis vascular access failure. *J Vasc Access.* 7(2), 77–82.
10. National institute of diabetes and digestive and kidney disease (NIDDK). Vascular Access for Hemodialysis. Iegūts no: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis/vascular-access> (sk. 05.06.2017.).
11. Ponce, P. 2001. Vascular access for dialysis in the elderly. *Int Urol Nephrol.* 33(3), 571–573.
12. Sari, F., Taşkan, H., Siğirci, A. and Akpınar, B. 2016. Evaluation of risk factors for arteriovenous fistula failure in patients undergoing hemodialysis. *Erciyes Medical Journal.* 38(1), 12–19.
13. Schena, F. P. 2000. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney International.* 57(74), S39–S45.
14. Smith, G. E., Gohil, R. and Chetter, I. C. 2012. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for dialysis access. *Journal of Vascular Surgery.* 55(3), 849–855.
15. Stolic, R. 2013. Most important chronic complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Medical Principle and Practice.* 22(3), 220–228.
16. Tirinescu, D. C., Bondor, C. I. and Kacso, I. M. 2015. Hierarchy of risk factors for stenosis of arteriovenous fistula in chronic hemodialysis patients using TOPSIS method. *Human & Veterinary Medicine – International Journal of the Bioflux Society.* 7(4), 283–289.
17. University of California, San Francisco. 2013. The Kidney Project. Statistics. Iegūts no: <https://pharm.ucsf.edu/kidney/need/statistics> (sk. 05.06.2017.).
18. Windus, D. W., Jendrisak, M. D. and Delmez, J. A. 1992. Prosthetic fistula survival and complications in hemodialysis patients: effects of diabetes and age. *Am J Kidney Dis.* 19(5), 448–452.
19. Zamboli, P., Fiorini, F., D'Amelio, A. et al. 2014. Color Doppler ultrasound and arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Journal of Ultrasound.* 17(4), 253–263.

Vecāku novērojumu nozīme smagu bakteriālu infekciju savlaicīgā atpazīšanā bērniem ar drudzi

*Urzula Nora Urbāne¹, Dita Gaidule-Logina^{2,3},
Anda Balode³, Dace Zavadska^{3,4}, Ilze Grope^{2,3,4},
Dace Gardovska^{3,4}, Jana Pavāre^{3,4}*

urzula.urbane@rsu.lv

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

³ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Drudzis bērniem ir viens no biežākajiem vizīšu iemesliem neatliekamās palīdzības nodaļā. Lai gan lielākajā daļā gadījumu to izraisa pašlimitējošas vīrusu infekcijas, līdz 22 % gadījumu drudža cēlonis var būt smaga bakteriāla infekcija (SBI), kas vēl joprojām ir būtisks bērnu mirstības iemesls. Lielas pacientu plūsmas apstākļos nepieciešams agrīni atpazīt tos bērnus, kuriem iespējama SBI. Kā viens no faktoriem, kas varētu norādīt par SBI iespējamību bērnam, literatūrā minētas vecāku paustās bažas par atšķirīgu slimības gaitu.

Pētījuma mērķis ir izvērtēt vecāku bažu un specifisku novērojumu par bērna uzvedības izmaiņām nozīmi SBI atpazīšanā.

Prospektīvā novērojošā pētījumā tika iekļauti bērni ar drudzi, kas vērsās pēc palīdzības Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā kopā ar viņu vecākiem. Vecāku viedoklis par bērna saslimšanu, kā arī vecāku novērojumi saslimšanas laikā tika izziņāti, izmantojot aptaujas anketas un daļēji strukturētas intervijas. Tika analizēta vecāku vērtējuma un novērojumu saistība ar paaugstinātu SBI iespējamību.

Pētījumā piedalījās 66 pacienti vecumā no viena mēneša līdz 15 gadu vecumam, kā arī viņu vecāki. 25 (38 %) pacientiem tika diagnosticēta SBI. Vecāku vērtējums par atšķirīgu slimības gaitu statistiski ticami biežāk liecināja par SBI bērnam (OR 4,87; 95 % TI 1,24–19,20; $p = 0,02$). Citām vecāku novērotajām pazīmēm (paātrināta un virspusēja elpošana, izmainīta ādas krāsa, stenēšana un vaidēšana, atteikšanās no iemīļotajām aktivitātēm, raudulīgums, uzbudināmība, miegainība, atteikšanās ēst vai dzert, samazināta urinācija) statistiski ticama saistība ar SBI netika pierādīta. Intervijās vecāki pauda satraukumu arī par paaugstinātu bērna ķermeņa temperatūru. Dažu vecāku satraukumu vairoja, viņuprāt, nepietiekamais bērna saslimšanas būtības skaidrojums no medicīnas darbinieku puses, kā arī viņu viedokļa neņemšana vērā bērna saslimšanas smaguma izvērtēšanas procesā.

Vecāku viedoklis par to, ka saslimšana notiek atšķirīgi, vērtējams kā būtiska pazīme, kas varētu liecināt par paaugstinātu SBI iespējamību bērnam. Taču vecāku bažu izvērtēšanā jāņem vērā arī citi ietekmējošie faktori, tādi kā uzskati par drudža bīstamību vai pieredze komunikācijā ar veselības aprūpes speciālistiem.

Atslēgvārdi: smagas bakteriālas infekcijas, vecāku bažas.

Ievads

Drudzis ir viens no biežākajiem ārsta apmeklējuma iemesliem bērniem. Attīstītajās valstīs 10–22 % gadījumu neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējumu iemesls bērniem ir tieši drudzis (Alpern, 2006; Massin, 2006; Sands, 2012). Lielā daļā situāciju drudža cēlonis bērniem ir pašlimitējošas vīrusu infekcijas, kas neprasa specifisku medicīnisku iejaukšanos, taču drudzis var būt arī agrīns smagu bakteriālu infekciju (SBI) simptoms. SBI starptautiskajā literatūrā tiek definētas kā bakteriēmija, bakteriāls meningīts, pneimonija, komplikēta urīnceļu infekcija, osteomielīts, ādas un mīksto audu infekcijas, bakteriāls gastroenterīts, intraabdomināla infekcija un pozitīva bakterioloģiskā kultūra parasti sterilā ķermeņa šķidrumā (Bleeker, 2001; Van den Bruel, 2010). To biežums bērniem ar drudzi variē no mazāk nekā 1 % primārās veselības aprūpes līmenī līdz pat 25 % neatliekamās palīdzības nodaļās (Thompson, 2012).

Pasaulē, tostarp arī attīstītajās valstīs, bakteriālas infekcijas vēl joprojām ir nozīmīgs bērnu mirstību izraisošs faktors (Liu, 2012). Piemēram, Apvienotajā Karalistē 2010. gadā tās bija iemesls 9 % nāves gadījumu bērniem no viena līdz četrus gadu vecumam, kā arī 7 % nāves gadījumu bērniem piecu līdz deviņu gadu vecumā (Wolfe, 2014). Iepriekšējo gadu laikā globāla mēroga iniciatīvas *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) rezultātā atkārtoti publicētas starptautiskas sepses un septiska šoka vadlīnijas, kurās īpaši uzsvērtā nepieciešamība pēc agrīnas sepses un smagu infekciju atpazīšanas un nekavējoties empīriskas antibakteriālas terapijas uzsākšanas (Dellinger, 2013). Novērots, ka novēlota antibakteriālās terapijas uzsākšana bērniem ar sepsi ir mirstību veicinošs faktors (Boscia, 2016). Arī jaunā *Sepsis-3* konsensus definīcija pieaugušajiem īpaši uzsver, ka sepses inducēta orgānu disfunkcija var būt okulta un tās attīstības iespējamība apsverama ikvienam pacientam ar infekciju (Singer, 2016).

Augstas pacientu ar drudzi plūsmas apstākļos gan bērnu primārajā aprūpē, gan slimnīcu neatliekamās palīdzības nodaļās ārsta pienākums un atbildība ir mazināt satraukumu un sniegt rekomendācijas tiem vecākiem, kuru bērni, visticamāk, slimo ar pašlimitējošām saslimšanām, kā arī diferencēt tos pacientus, kuriem ir paaugstināta bakteriālu infekciju iespējamība un nepieciešami papildu izmeklējumi un agrīni uzsākta antibakteriālā terapija.

Apvienotajā Karalistē uz pierādījumiem balstītu vadlīniju veidojoša organizācija *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ieviesusi uz pierādījumiem un konsensu balstītu “luksoforu gaismas sistēmu” kā rīcības algoritmu bērnu ar drudzi līdz piecu gadu vecumam izvērtēšanā, izmeklēšanā un ārstēšanā (Davis, 2013), kas daļēji balstīta uz starptautiski pieņemto Jeilas novērojumu skalu (*Yale Observation Scale*) (McCarthy, 1982). Citās lielu pacientu skaitu iekļaujošās publikācijās minētas arī klīniskās pazīmes, kuru esamība liecina par paaugstinātu SBI iespējamību bērnam ar drudzi, starp tām nosaukta cianoze, paātrināta elpošana, mikrocirkulācijas traucējumi un petehiāli izsitumi (Van den Bruel, 2010). Tomēr jāņem vērā, ka bērna izvērtēšana saslimšanas agrīnajā stadijā ir apgrūtināta, jo šajā laikā drudzis var būt vienīgais simptoms un par smagu infekciju liecinošās slimības pazīmes bieži vēl neizpaužas. Turklāt bērnu vecākiem Latvijā ir vērojama savā ziņā unikāla tendence bērnus vest uz neatliekamās palīdzības nodaļām ļoti agrīnā slimības stadijā, kad bez drudža citas klīniskās pazīmes bērnam nav vēl manifestējušās.

Kādā Beļģijā veiktā pētījumā kā faktori, kas papildus specifiskām klīniskām pazīmēm efektīvi palīdz atpazīt SBI, minēts arī “klīnicista instinkts” (angļu val. *something is wrong, gut feeling*) (subjektīva sajūta vai pārlicība, ka bērnam ir smaga saslimšana, pat ja nav novērotas literatūrā minētās “sarkanā karoga” pazīmes), kā arī vecāku bažas par atšķirīgu slimības gaitu (angļu val. *different illness*) (Van den Bruel, 2007; Van den Bruel, 2010). Iepriekš šajā pašā reģionā tika veikts kvalitatīvs pētījums, kurā daļēji strukturētu interviju veidā tika izziņāti vecāku novērojumi par viņu bērniem, kuri bija stacionēti ar dažādām SBI, uzvedības izmaiņām pirms bērna ievietošanas slimnīcā. Kā biežākie novērojumi tika minēti miegainība, viegla uzbudināmība, izmainīts raudāšanas raksturs (vaidēšana, stenēšana), kā arī netipiska slimības gaita (Van den Bruel, 2005).

Kādā citā kvalitatīvā pētījumā Velsā, Apvienotajā Karalistē, bērnu ar SBI vecāki minēja līdzīgus novērojumus, taču aprakstītajos gadījumos palīdzība tikusi sniegta novēloti; kā viens no aizkavēšanās

iemesliem tika minēta vecāku bažu neņemšana vērā pacientu stāvokļa izvērtēšanā primārās veselības aprūpes etapā (Francis, 2011). Starptautiska pētnieku grupa, validējot Apvienotās Karalistes Nacionālā veselības un klīniskās izcilības institūta (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) “luksoforu gaismas” izvērtēšanas algoritma spēju atpazīt SBI, iesaka to papildināt, bērna stāvokļa izvērtēšanā ņemot vērā arī vecāku bažas par bērna saslimšanu (Kerkhof, 2014). Ņemot vērā iepriekš citviet pētīto iespējami nozīmīgo vecāku lomu SBI atpazīšanā bērniem, arī Latvijā tika saskatīta pētnieciska aktualitāte izzināt vecāku, kā savus bērnus vislabāk pazīstošo personu, novērojumu nozīmi SBI agrīnā identificēšanā.

Darba mērķis

Izvērtēt vecāku novērojumu (bažu par atšķirīgu slimības gaitu, kā arī specifisku novērojumu par bērna uzvedības izmaiņām saslimšanas laikā) nozīmi SBI atpazīšanā bērniem ar drudzi.

Materiāls un metodes

Prospektīvā novērojošā pētījumā tika iekļauti bērni, kuri laika periodā no 2016. gada 1. novembra līdz 2017. gada 1. aprīlim vērsās pēc palīdzības Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā (BKUS) ar sūdzībām par drudzi un kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem, kā arī viņu vecāki.

Iekļaušanas kritēriji:

- sūdzības par ķermeņa temperatūru virs 38 °C vai dati par ķermeņa temperatūru virs 38 °C pēdējo trīs dienu laikā;
- bērna vecums no 0 līdz 18 gadiem.

Izslēgšanas kritēriji:

- bērni ar primāru vai sekundāru imūndeficītu;
- bērni ar hematoloģiskām saslimšanām;
- vecāku atteikšanās no dalības pētījumā.

Pēc pieejamības tika iekļauti gan bērni, kuri bija vērsušies pēc palīdzības Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļā, gan arī bērni, kas uz BKUS tika pārvesti no citām ārstniecības iestādēm. Pacientu iekļaušana notika BKUS norītošo pētījumu “Personalizētā riska izpēte febrilu saslimšanu gadījumā, lai uzlabotu to ārstēšanu Eiropas Savienībā” (*Personalised Risk assessment in febrile illness to optimise Real-life Management across the European Union, PERFORM*), kā arī valsts pētījumu programmas “Biomedicīna sabiedrības veselībai (*BIOMEDICINE*)” projekta “Akūtu un hronisku slimību kompleksa izpēte bērniem diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrādei slimnieku mirstības samazināšanai, dzīvildzes pagarināšanai, dzīves kvalitātes un sabiedrības veselības uzlabošanai” – ietvaros.

Datu iegūšana. Pētījuma vajadzībām tika ievākti dati par vecāku izjūtām un novērojumiem bērna saslimšanas laikā, izmantojot divus instrumentus: aptaujas anketu un daļēji strukturētas intervijas.

Aptaujas anketā tika iekļauti jautājumi par bērna iepriekšējām saslimšanām, slimošanas biežumu, kā arī par vecāku vecumu, izglītības līmeni un bērnu skaitu ģimenē. Vecāki tika aptaujāti par literatūrā minētajiem biežākajiem novērojumiem bērniem ar smagām infekcijām; šīs pazīmes tika atlasītas, balstoties uz iepriekš publicētu sistemātisku literatūras apskatu (Van den Bruel, 2010) un kvalitatīvā pētījumā apkopotajiem novērojumiem (Van den Bruel, 2005).

Pēc aptaujas aizpildīšanas vecāki tika uzaicināti dalībai daļēji strukturētā, kvalitatīvā intervijā, kuras laikā tika ievākta detalizētāka informācija par vecāku novērojumiem, izjūtām un uzskatiem. Iegūto datu precīzākai analīzei ar vecāku piekrišanu tika veikts intervijas audioieraksts.

Bērna stāvoklim tika sekots līdzi visā atrašanās laikā BKUS, ievācot datus par nozīmīgākajiem izmeklējumiem diagnozes precizēšanai un iznākuma dokumentēšanai.

Pētījuma veikšanā tika ievērotas bioētikas normas, un tas ir apstiprināts Centrālajā medicīnas ētikas komitejā.

Iznākums. Kā primārais iznākums tika minēta SBI esamība vai neesamība. Šajā pētījumā SBI tika definēta kā bakteriēmija, bakteriāls meningīts, radioloģiski apstiprināta pneimonija, komplikēta urīnceļu infekcija, kā arī osteomielīts un bakteriāla infekcija ar pozitīvu bakterioloģisko uzsējumu parasti sterilā ķermeņa šķidrumā. Pacientu vecāku novērojumi tika salīdzināti starp abām pacientu grupām – bērniem ar SBI (turpmāk SBI grupa) un bez tās (turpmāk grupa bez SBI), tika analizēta saistība starp atsevišķiem vecāku novērojumiem šo grupu pacientiem un SBI iespējamību.

Datu apstrāde. Pētījumā ievāktie kvantitatīvie dati tika analizēti, izmantojot *IBM SPSS Statistics* un programmu *Microsoft Excel* programmu. Lai izvērtētu atsevišķu novērojumu iespējamo saistību ar SBI varbūtību, tika aprēķināta diagnostiskās varbūtības izredžu attiecība (*diagnostic odds ratio*). Statistiskā ticamība tika noteikta, izmantojot Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) testu vai Fišera testu (*Fisher's exact test*).

Kvalitatīvo interviju transkriptu analizē tika apkopotas galvenās tendences par vecāku novērojumiem un izjūtām bērna saslimšanas laikā.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 66 pacienti vecumā no viena mēneša līdz 15 gadiem (mediānais vecums 38 mēneši), tostarp 31 zēns (47 %) un 35 meitenes (53 %). Intervijās piedalījās 59 mātes (mediānais vecums 33 gadi) un 6 tēvi (mediānais vecums 36 gadi). No pētījuma pacientiem 29 % ($n = 19$) tika izrakstīti no BKUS Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļas (NMPON) ambulatorajā un observācijas etapā, sešiem no viņiem netika veikti nekādi diagnostiskie izmeklējumi. Pārējie – 71 % ($n = 47$) – tika stacionēti kādā no BKUS profilu nodaļām, trīs bērni nelielu ārstēšanās laiku pavadīja BKUS Intensīvās terapijas nodaļā (ITN).

Pētījuma anketas tika saņemtas no visiem dalībniekiem. Četru pacientu vecāki kvalitatīvajās intervijās nepiedalījās – viena bērna vecāki nevēlējās, lai tiktu veikts sarunas audioieraksts, divu bērnu vecāki slimnīcā atradās reti un nebija pieejami intervijas veikšanai, viens ieraksts tika noraidīts tehnisku iemeslu dēļ.

25 bērniem (38 %) tika diagnosticētas SBI, tostarp viens meningīta, divi bakteriēmiju (*Neisseria meningitidis* un *Streptococcus pneumoniae*) un viens osteomielīta gadījums. Radioloģiski pneimonija tika apstiprināta 13 bērniem, septiņi bērni slimoja ar akūtu pielonefrītu, kā arī vienam pacientam tika diagnosticēts akūts mastoidīts ar *sinus transversus*, *sinus sigmoideus* un *vena jugularis* trombozi un sepsi.

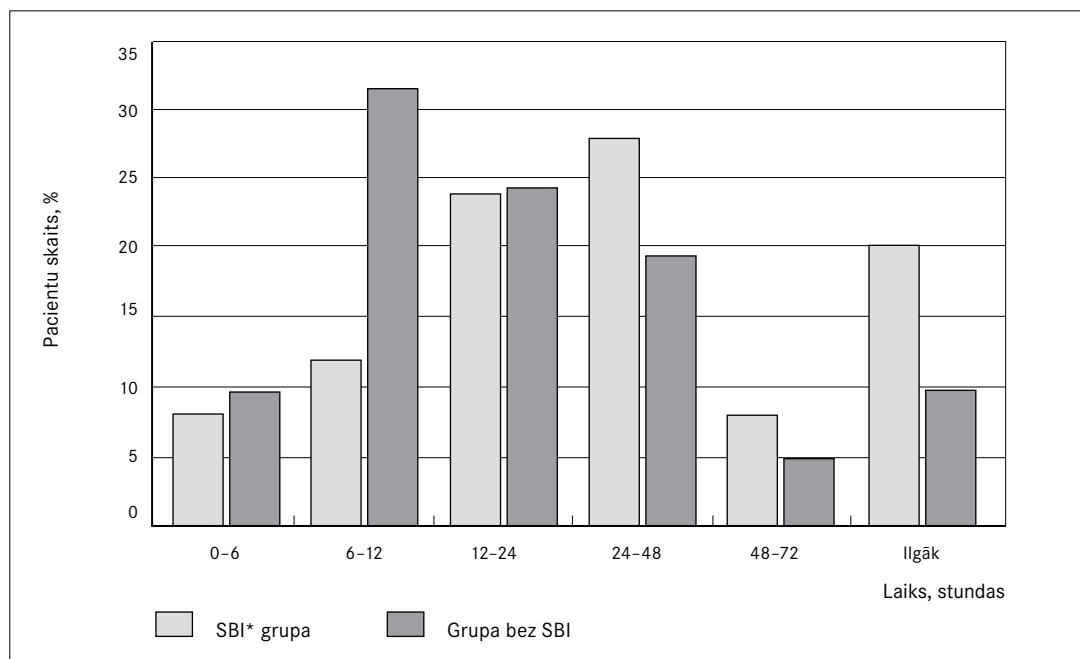
41 bērnam (62 %) SBI netika atklāta, tie pārsvarā bija bērni ar vīrusu saslimšanām, kā arī ar bakteriālām infekcijām, kas neatbilda definētajiem SBI kritērijiem.

Analizējot ilgumu no slimības simptomu parādīšanās sākuma līdz brīdim, kad vecāki meklējuši medicīnisko palīdzību, tika novērots, ka bērnu vecāki, kuru bērniem attīstījās SBI, bija vērsušies pie ārsta salīdzinoši vēlāk (pārsvarā otrajā slimības diennaktī) nekā to bērnu vecāki, kuriem SBI neattīstījās (palīdzība biežāk tika meklēta pirmajā slimības diennaktī (sk. 1. att.).

Pētījumā iekļauto bērnu vecāki palīdzību vispirms meklējuši pārsvarā pie ģimenes ārsta (65,2 % gadījumu). Tika novērots, ka bērnu bez SBI vecāki salīdzinoši biežāk (19,5 % gadījumu) vispirms izvēlējies izsaukt Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestu (NMPD) vai vērsties pēc palīdzības BKUS (9,8 %), apejot primārās aprūpes etapu, nekā to darījuši to bērnu vecāki, kuriem attīstījās SBI (attiecīgi 16 un 8 procentos gadījumu). Sīkāki dati par medicīniskās palīdzības meklēšanu atspoguļoti 2. attēlā.

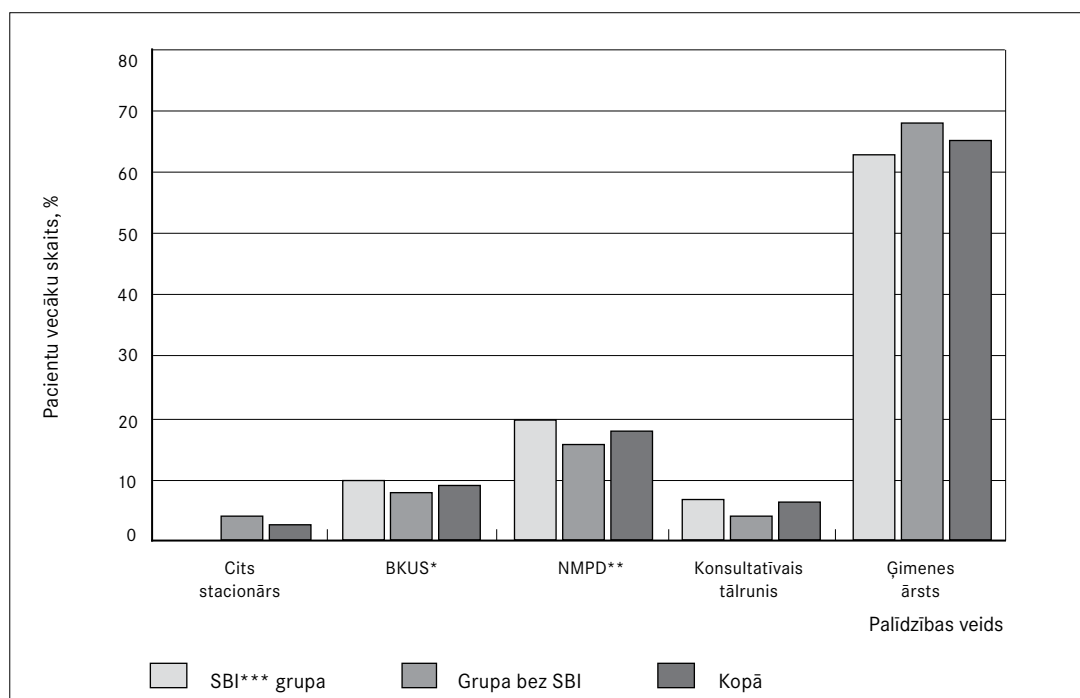
Vecāku vērtējums par atšķirīgu slimības gaitu statistiski ticami biežāk bija saistīts ar SBI attīstīšanos saslimušajam bērnam ($p = 0,02$), šim rādītājam bija augsta jutība (87,5 %), taču zems specifiskums (41,0 %). Netika atklāta statistiski ticama SBI attīstīšanās saistība ne ar vecāku vērtējumu par smagāku slimības norisi ($p = 0,20$), ne arī ar kādu no specifiskajiem novērojumiem, par kuru esamību tika aptaujāti vecāki (sk. 1. tab.).

1. attēls. Slimības simptomu ilgums līdz medicīniskās palīdzības meklēšanai
Duration of symptoms before seeking medical care



* SBI – smaga bakteriāla infekcija.

2. attēls. Veids, kādā pacientu vecāki medicīnisko palīdzību meklējuši vispirms
Type of medical care first sought by the parents



* BKUS – Bērnu klīniskā universitātes slimnīca;

** NMPD – Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienests;

*** SBI – smaga bakteriāla infekcija.

1. tabula. Vecāku izvērtējuma un novērojumu jutība, specifiskums un diagnostiskās varbūtības izredžu attiecība (*odds ratio*) smagas bakteriālas infekcijas atpazīšanā

The sensitivity, specificity and diagnostic odds ratio in recognizing serious bacterial infection (parental concern and observations)

Novērojums	Jutība, %	Specifiskums, %	OR (95% TI)	p vērtība
Atšķirīga slimības gaita	87,5	41,0	4,87 (1,24–19,20)	0,02
Smagāka slimības gaita	72,0	46,3	2,22 (0,76–6,46)	0,20
Bieža, sekla elpošana	60,0	39,0	0,96 (0,35–2,65)	1,00
Stenēšana, vaidēšana	40,0	75,6	2,07 (0,71–6,04)	0,27
Izmainīta ādas krāsa	40,0	72,2	1,82 (0,63–5,23)	0,29
Atteikšanās no iemīļotajām aktivitātēm	52,0	58,5	1,53 (0,56–4,16)	0,45
Raudulīgums	44,0	63,4	1,362 (0,49–3,75)	0,61
Izmainīts raudāšanas veids	28,0	85,4	2,27 (0,66–7,76)	0,21
Uzbudināmība	36,0	80,5	2,32 (0,75–7,14)	0,16
Miegainība	56,0	48,8	1,21 (0,45–3,29)	0,80
Samazināta apetīte	84,0	26,8	1,93 (0,54–6,88)	0,38
Atteikšanās dzert	52,0	58,5	1,53 (0,56–4,16)	0,45
Samazināta urinācija	36,0	78,0	2,00 (0,67–6,02)	0,26

Analizējot iemeslus, kāpēc vecāki sava bērna slimības gaitu raksturoja kā atšķirīgu no citām saslimšanas reizēm, tika konstatēta izteikta difference. SBI grupā vecāki vairāk uzsvēra, ka papildus paaugstinātai ķermeņa temperatūrai bērnam bijušas novērojamas tādas specifiskas pazīmes kā “mokošs klepus”, sāpes vai uzvedības izmaiņas. Vecāki nereti puda viedokli, ka “varēja redzēt, ka bērnam ir grūti”, “mans bērns tikai gulēja, nekas viņu neinteresēja”, “kad paņēmu viņu rokās, man likās, ka viņai sāp, viņa ļoti raudāja”, “mamma zina, kā ir parasti un kā ir slikti”, “mans bērns parasti ir dzīvespriecīgs, jautrs, taču šobrīd viņš ir tāds nekāds”, “nav mūsu bērns”. No 18 vecākiem, kuri puda viedokli par atšķirīgu slimības gaitu, šādas pazīmes tika atzīmētas 18 bērniem (72 %).

Grupā bērniem bez SBI vecāki biežāk savu bažu iemeslus pamatoja vai nu ar to, ka bērns iepriekš nebija īsti slimojis, vai arī ar bērna augsto ķermeņa temperatūru vai biežiem temperatūras kāpumiem (“man bija bail, ka nespēju kontrolēt sava bērna temperatūru”, “nesapratu, kas ar viņu notiek, kāpēc tāda temperatūra”). Specifiskas sūdzības vai uzvedības izmaiņas šajā grupā tika novērotas tikai pieciem no 25 (20 %) bērniem, kuru saslimšanas gaitu vecāki raksturoja kā atšķirīgu.

Uz jautājumu par to, cik ātri gadījumos, kad bērnam ir paaugstināta temperatūra, vecāki parasti meklē medicīnisko palīdzību, atbildes bija dažādas: 11,5 % no intervijas dalībniekiem puda uzskatu, ka konsultēties nepieciešams nekavējoties, 32,4 % parasti konsultējoties ar ārstu pirmās diennakts laikā, 11,5 % to dara otrajā paaugstinātas temperatūras diennaktī, taču 43,9 % bērnu vecāku uzskatīja, ka nekomplētos gadījumos palīdzību var meklēt arī tikai trešajā diennaktī vai vēlāk.

Vecāki, kuri meklēja medicīnas darbinieka palīdzību ātrāk, pārsvarā izteica vēlmi konsultēties, lai nepalaistu garām smagu saslimšanu, vai arī vēlējās ārsta padomu, lai “ārstētos pareizi”. Daļa to vecāku, kuri pēc palīdzības vērsās vēlāk, to pamatoja ar iepriekš iegūtu pieredzi un zināšanām, citi – ar ģimenes ārsta aizņemību vai nepieejamību. Kāda bērna māte, kura strādā par medmāsu, puda uzskatu, ka “agrāk medicīnisko palīdzību meklēt nebija jēgas, jo zēnam tikai ar temperatūru un galvassāpēm tiktu iedotas pretsāpju zāles, un tad viņu palaistu mājās (neatkarīgi no sūdzību intensitātes)”. Cita māte bērnam, kuram bija SBI, puda savas bažas un vēlmi pēc steidzamas konsultācijas, tomēr “pieklājības pēc” gaidījusi

akūto pacientu pieņemšanas stundu pie ģimenes ārsta. Taču bija vecāki, kas pauda negatīvu attieksmi pret agrīnu vēršanos pie mediķiem: "Neesmu no tām mātēm, kuras uzreiz skrien pie ārsta pie katra temperatūras pacēluma"; viena bērna māte atzina savu vēlmi iegūt padziļinātu sava bērna saslimšanas skaidrojumu kā stigmu: "Man vienmēr gribas visu pārlasīt internetā – kā jau "trakas mammas" uzvedas."

Intervijā vecākiem tika lūgts izvērtēt, vai viņu viedoklis par bērna saslimšanu sakrita ar ārsta viedokli. Pārsvarā vecāki tiecās piekrist mediķiem, balstoties uz viņu profesionālo zināšanu pārākumu, taču deviņos (14 %) gadījumos vecāki atzīmēja, ka, viņuprāt, sākumā mediķi bērnu nav atbilstoši izvērtējuši un nav ņēmuši vērā viņu satraukumu. Viena no bērna ar SBI mātēm stāstīja: "Īstenībā man izklausījās, ka viņi (Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienesta mediķi) ne īpaši uztver manas domas, ka bērns ir nopietni saslimis. Man ieteica pasēdēt un pavērot bērnu trīs dienas, jo tas ir normāli. Neuzstāja uz došanos uz slimnīcu, lai gan man likās, ka vajadzētu. Domāju – kā šīs trīs dienas tikšu galā." Kāda cita māte nebija apmierināta ar ārsta skaidrojumu: "Ģimenes ārsts īsti nevarēja paskaidrot, kas manam bērnam kaiš. Nosūtīja pie speciālistiem, bet mums teica, ka bērnam ir vīruss." Neapmierinātība ar primārās aprūpes ārsta skaidrojumu par slimības būtību un simptomiem bija iemesls palīdzības meklēšanai slimnīcā vēl divos citos gadījumos.

Pētījumā netika saskatītas atšķirības vecāku spējā agrīni atpazīt smagas infekcijas saviem bērniem saistībā ar viņu izglītības līmeni, kā arī nebija nozīmes bērnu skaitam ģimenē un pētījuma dalībnieka dzimšanas secībai ģimenē.

Diskusija

Atbilstoši literatūrā minētajam arī BKUS veiktajā pētījumā bērniem ar SBI vecāki statistiski ticami biežāk ziņoja par "atšķirīgu slimības gaitu" (*Van den Bruel, 2005; Van den Bruel, 2007*). Taču nozīmīgs bija arī to bērnu vecāku skaits, kuri pauda līdzīgas bažas un kuru bērniem SBI tomēr epizodes ietvaros neattīstījās. Tika novērots, ka biežs vecāku bažu iemesls ir paaugstināta temperatūra un neziņa par tās cēloni.

Tā sauktā drudža fobija pētīta gan kvalitatīvos, gan kvantitatīvos pētījumos. Pirmo reizi šāds termins medicīniskajā literatūrā minēts 1980. gadā, kad ASV zinātnieks aprakstīja vecāku nepamatotās bažas par smagām komplikācijām, kuras, pēc vecāku domām, bērnam var izraisīt drudzis (*Schmitt, 1980*). Aptaujājot vecākus par viņu uzskatiem par drudzi 20 gadus vēlāk, kāda cita pētnieku grupa konstatēja, ka vecāku uzskati nebija būtiski mainījušies – veicot 340 vecāku aptauju, 91 % pauda viedokli, ka drudzis var izraisīt bērnam bīstamus blakusefektus, 21 % domāja, ka tas var izraisīt smadzeņu bojājumu, bet 14 % – nāvi (*Crocetti, 2001*). Līdzīgi arī kādā kvalitatīvā pētījumā Austrālijā vecāki uzskatīja, ka drudzim ir nelabvēlīga ietekme uz bērna veselību un ka viņu pienākums un atbildība ir bērna paaugstināto temperatūru mazināt, taču, pieaugot vecāku pieredzei un uzklusot ārsta skaidrojumu par drudža cēloņiem un nozīmi organismā infekciju gadījumā, vecāku izpratne par drudzi padziļinājās un bažas par bērna stāvokli mazinājās (*Walsh, 2007*).

BKUS veiktajā pētījumā netika analizēti vecāku vispārējie uzskati par drudzi bērnam, bet var secināt, ka tas ir viens no faktoriem, kas vairo vecāku bažas bērna saslimšanas gadījumā, neatkarīgi no citiem slimības simptomiem, kuri varētu būt būtiski, lai laikus atpazītu SBI bērniem.

Pētījumā netika konstatēta tādu novērojumu kā miegainības, izteikta raudulīguma, stenēšanas un vaidēšanas, kā arī atteikšanās no iemīļotajām rotaļlietām saistība ar SBI attīstību, kas ir pretēji Beļģijā veiktajam kvalitatīvajam pētījumam (*Van den Bruel, 2005*), taču jāņem vērā, ka minētais Van den Bruelas pētījums bija retrospektīvs un tā populācija ietvēra tikai bērnus ar jau diagnosticētām SBI, bet netika pētīts šo novērojumu biežums bērniem ar drudzi un bez smagām infekcijām. Arī paātrināta elpošana, izmainīta ādas krāsa, samazināta apetīte, atteikšanās dzert un samazināta diurēze nebija saistāma ar SBI, pretēji sistemātiska literatūras apskata datiem (*Van den Bruel, 2010*). Tas varētu būt skaidrojams ar to, ka minētajā literatūras apskatā apkopoti pētījumi ar datiem, ko bija objektīvi dokumentējuši mediķi, nevis pauduši bērnu vecāki. Vecāku veikts bērna slimības simptomu izvērtējums kādā Apvienotās Karalistes pētījumā nesakrita ar pacientu šķīrotājmāšas veikto izvērtējumu, un tam nebija ticamas saistības ar

smagu infekciju diagnosticēšanu (*Blacklock*, 2011). Tādēļ jāatzīmē, ka šis vietējais pētījums ir savā ziņā pirmreizējs, jo vecāku viedoklis par konkrētu SBI pazīmju fiksēšanu saviem bērniem citviet nav pētīts.

Šajā pētījumā konstatēts, ka dažos gadījumos papildu faktors vecāku satraukumam bija apgrūtināta komunikācija ar veselības aprūpes speciālistiem. Dažus vecākus neapmierināja tas, ka ārsts sākotnēji nevarēja izskaidrot visu simptomu rašanos un infekcijas cēloni, tā radot vēlmi meklēt palīdzību vēl citur. Daži vecāki pauda viedokli, ka ārsts nav ņēmis vērā viņu satraukumu par bērnu un novērojumus, ka attiecīgā saslimšanas epizode atšķiras no pārējām un, pēc viņu domām, prasa papildu izmeklēšanu. Vecāku un ārstu saskarsmes nozīme vecāku bažu mazināšanā aprakstīta arī citur. Kādā kvalitatīvā pētījumā vecāki pauda viedokli, ka ārsta skaidrojums "tas ir tikai vīruss" nesniedza gaidīto mierinājumu, jo joprojām palika neziņa par to, kas tieši ir slimības izraisītājs un kāds ir sagaidāmās slimības ilgums. Vecāki pauda vēlēšanos gūt atbildes uz jautājumiem par vīrusu izraisītu saslimšanu gaitu, par simptomātisko medikamentu un antibiotiku darbības principiem, par to, kā atpazīt smagu saslimšanu bērnam un pēc kādiem principiem bērna veselības stāvokli izvērtē ārsts. Līdzīgi kā mūsu pētījumā, arī Kai un kolēģu pētījumā secināts, ka sniedzot tikai daļu no šīs informācijas, vecāki to bieži nespēj adekvāti interpretēt, tādējādi viņu bažas tikai vairojas (*Kai*, 1996). Citā pētījumā vecāki pauda savu bezspēcību un bailes aizskart ārsta autoritāti pat tad, kad viņiem likās, ka ārsts nav pietiekami novērtējis viņu bērna saslimšanas smagumu, tā novedot pie adekvātas palīdzības vēlēšanas saņemšanas (*Francis*, 2011).

Pētījumā tika novērots, ka vecāki, kuru bērniem attīstījās SBI, palīdzību bija meklējuši salīdzinoši vēlāk nekā to bērnu vecāki, kuru bērni slimoja ar vieglāk noritošām infekcijām, par spīti tam, ka ne ģimenes ārsta pieejamību, ne sadarbību ar ģimenes ārstu viņi neraksturoja kā sliktāku salīdzinājumā ar vecākiem, kuru bērniem SBI neattīstījās. To varētu skaidrot ar vecāku individuālajām spējām izvērtēt bērna veselību vai uzskatiem par to, kad jāmeklē medicīniskā palīdzība, taču konkrēti dati par to pētījumā netika iegūti. Datu apstrādē netika arī izmantota informācija par nedēļas dienu, kurā bērns saslimis, kas varētu ietekmēt palīdzības meklēšanas veidu un ātrumu. Intervijās paustie atsevišķie viedokļi par agrīnas medicīniskās palīdzības meklēšanas stigmatizāciju vai uzskatīšanu par nepieklājīgu aprakstīti arī citā kvalitatīvā pētījumā, kurā vecāki dažos gadījumos atturējās no paātrinātas palīdzības meklēšanas, baidoties no mediķu vērtējuma, ka viņi uzvedas neadekvāti vai sūdzības pārspīlē (*Francis*, 2011).

Ņemot vērā augsto drudža fobiju Latvijas vecāku vidū, uzklusot vecāku izvērtējumu par drudža norisi bērniem, vairāk jāfokussējas uz citām SBI klīniskām pazīmēm, tā izvairoties no šī faktora dominējošās nozīmes vecāku izvērtējumā. Neapšaubāmi, medicīnas darbiniekiem jādomā par pārliecinošāka mierinājuma sniegšanu vecākiem saistībā ar drudzi bērnam un tā ietekmi uz bērna organismu. Savukārt ilgtermiņā noteikti veidojamas sabiedrību izglītojošas aktivitātes ar mērķi veicināt vecāku izpratni par drudzi.

Pētījuma ierobežojumi. Pētījuma galvenā priekšrocība ir pacientu prospektīva iekļaušana, taču jāņem vērā, ka notika nevis visaptveroša pacientu ar drudzi iekļaušana, bet gan iekļaušana "pēc pieejamības", kas var samazināt pētījuma populācijas reprezentabilitāti. Tika pētīti vecāku novērojumi bērniem, kuri palīdzību meklēja Neatliekamās palīdzības nodaļā slimnīcā, tādējādi nebija iespējams izvērtēt to vecāku novērojumus un viedokli, kuru bērni ārstējās primārās aprūpes līmenī ar zemāku SBI prevalenci. Netika sekots līdzi bērnu veselības stāvoklim pēc izrakstīšanās no slimnīcas, tādējādi pastāv iespēja, ka kādam no bērniem, kas tika iekļauti grupā bez SBI, vēlāk smagas infekcijas saslimšanas epizodes ietvaros tomēr attīstījās.

Secinājumi

1. Vecāku viedoklis un novērojumi par atšķirīgu slimības gaitu bērniem ar drudzi palielina smagas bakteriālas infekcijas iespēju, taču tas ir jādiferencē no drudža fobijas.
2. Nav atklāta saistība starp atsevišķiem vecāku novērotajiem simptomiem un specifiskām uzvedības izmaiņām bērna saslimšanas laikā un SBI attīstīšanās iespējamību.
3. Vecāku bažas par bērna saslimšanu rada ne tikai smagas infekcijas iespējamība, bet arī citi faktori: iepriekšēja pieredze un uzskati par bērnu ar drudzi aprūpi, komunikācija ar ārstu, kā arī uzskati par drudža bīstamību.

Pateicība

Pētījums izstrādāts projekta PERFORM (Personalizētā riska izpēte febrilu saslimšanu gadījumā, lai uzlabotu to ārstēšanu Eiropas Savienībā (Personalised Risk assessment in febrile illness to optimise Real-life Management across the European Union)), kā arī valsts pētījumu programmas “Biomedicīna sabiedrības veselībai (BIOMEDICINE)” projekta “Akūtu un hronisku slimību kompleksa izpēte bērniem diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrādei slimnieku mirstības samazināšanai, dzīvildzes pagarināšanai, dzīves kvalitātes un sabiedrības veselības uzlabošanai” ietvaros.

Pateicība visiem līdzautoriem un projektu dalībniekiem par dalību pētījuma pacientu iekļaušanā.



Role of Parental Concern and Observations in Early Recognition of Serious Bacterial Infections in Children with Fever

Abstract

Fever in children is one of the most common reasons for visits to the emergency department. Although it is mostly caused by self-limiting viral illnesses, up to 22 % of children presenting with fever can have serious bacterial infections (SBI), which are still a significant cause of childhood mortality. Parental concern and impression that the “illness is different” has been reported as a strong “red flag” for recognising SBIs.

The aim of this study was to evaluate the significance of parental concern and specific signs and changes in child's behaviour observed by parents in early recognition of SBIs.

Children with fever presenting to Children's Clinical University Hospital in Riga, Latvia, were enrolled in a prospective observational study together with their parents. Parental views of the illness of the child as well as the data about their observations were assessed via survey and semi-structured qualitative interviews. The association between parental observations and the development of SBIs was analysed subsequently.

66 patients aged one month to 15 years were recruited in the study together with their parents. 25 (38%) of the patients were diagnosed with SBIs. Parental impression of a “different illness” had a statistically significant association with the development of SBI (OR 4.87; 95 % CI 1.24–19.20; $p = 0.02$). None of the other assessed observations (rapid breathing, abnormal skin colour, moaning or grunting, avoidance of favourite activities, excessive crying, irritability, drowsiness, refusal of food and drinks, as well as decreased urination) were significantly associated with SBIs. In the interviews, parents expressed a significant concern about the child having fever itself. Their concerns were also increased by insufficient information on the child's illness provided by healthcare professionals, as well as not taking their opinion into account when evaluating the severity of the child's illness.

Parental concern impression of a “different illness” is a significant sign of possible serious bacterial infection in a febrile child. However, other factors have to be taken into account when evaluating parental concern, such as past experience in communication with health care professionals, and beliefs on the harmful effects of fever.

Keywords: serious bacterial infections; parental concern.

Literatūra

1. Alpern, E. R., Stanley, R. M., Gorelick, M. H. et al. 2006. Epidemiology of a pediatric emergency medicine research network: the PECARN Core Data Project. *Pediatric Emergency Care*. 22(10), 689–699.
2. Blacklock, C., Mayon-White, R., Coad, N. and Thompson, M. 2011. Which symptoms and clinical features correctly identify serious respiratory infection in children attending a paediatric assessment unit? *Archives of Disease in Childhood*. 96(8), 708–714.
3. Bleeker, S. E., Moons, K. G. M., Derksen-Lubsen, G. et al. 2001. Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source. *Acta Paediatrica*. 90(11), 1226–1231.
4. Boscia, C. M., Brian, M. C., Weiss, S. L. et al. 2016. Early Antibiotics in Pediatric Sepsis. *Pediatric Evidence: The Practice-Changing Studies*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
5. Crocetti, M., Moghbeli, N. and Serwint, J. 2001. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 107(6), 1241–1246.
6. Davis, T. 2013. NICE guideline: feverish illness in children—assessment and initial management in children younger than 5 years. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 98(6), 232–235.
7. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhides a. et al. 2013. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*, 41(2), 580–637.
8. Francis, N. A., Crocker, J. C., Gamper, A. et al. 2011. Missed opportunities for earlier treatment? A qualitative interview study with parents of children admitted to hospital with serious respiratory tract infections. *Archives of Disease in Childhood*. 96(2), 154–159.
9. Kai, J. 1996. Parents' difficulties and information needs in coping with acute illness in preschool children: a qualitative study. *BMJ*. 313(7063), 987–990.
10. Kerkhof, E., Lakhanpaul, M., Ray, S. et al. 2014. The predictive value of the NICE "Red Traffic Lights" in acutely ill children. *PloS one*. 9(3), e90847.
11. Liu, L., Johnson, H. L., Cousens, S. et al. 2012. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 379 (9832), 2151–2161.
12. Massin, M. M., Montesanti, J., Gerard, P. and Lepage, P. 2006. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Acta Clinica Belgica*. 61(4), 161–165.
13. McCarthy, P. L., Sharpe, M. R., Spiesel, S. Z. et al. 1982. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 70(5), 802–809.
14. Sands, R., Shanmugavadivel, D., Stephenson, T. and Wood, D. 2010. Medical problems presenting to paediatric emergency departments: 10 years on. *Emergency Medicine Journal*. 29(3), 379–382.
15. Schmitt, B. D. 1980. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *American Journal of Diseases of Children*. 134(2), 176–181.
16. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C.W. et al. 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.
17. Thompson, M., Van den Bruel, A., Verbakel, J. et al. 2012. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *IHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries*. 16(15), 1–100.
18. Van den Bruel, A., Hall, H., Aertgeerts, B. et al. 2007. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *British Journal of General Practice*. 57(540), 538–546.
19. Van den Bruel, A., Bruyninckx, R., Vermeire, E. et al. 2005. Signs and symptoms in children with a serious infection: a qualitative study. *BMC family practice*. 6(1), 36.
20. Van den Bruel, A., Haj-Hassan, T., Thompson, M. et al. 2010. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *The Lancet*. 375(9717), 834–845.
21. Walsh, A., Edwards, H. and Fraser, J. 2007. Influences on parents' fever management: beliefs, experiences and information sources. *Journal of Clinical Nursing*. 16(12), 2331–2340.
22. Wolfe, I., Macfarlane, A., Donkin, A. et al. 2014. *Why children die: death in infants, children and young people in the UK*. Part A. London: Royal College of Paediatrics and Child Health.

Febrilu pacientu apmeklējumu analīze Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās medicīniskās palīdzības un observācijas nodaļā

*Anda Balode¹, Dace Strazdiņa²,
Dace Zavadska³*

anda.balode@bkus.lv

¹ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Bērnu slimību klīnika, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Liels un pieaugošs nepamatotu jeb neakūtu apmeklējumu skaits, starp kuriem kā biežākais iemesls bērniem tiek minēts tieši drudzis, ir viena no lielākajām problēmām neatliekamās palīdzības etapā Eiropas valstīs. Latvijā nepamatotu jeb neakūtu apmeklējumu jēdziens bērniem nav definēts.

Pētījums ir retrospektīvs un aprakstošs, tas norisinājās no 2016. gada 1. septembra līdz 31. decembrim Eiropas Savienības projekta HORIZON 2020 PERFORM pētījuma MOFICHE sadaļas ietvaros Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās medicīniskās palīdzības un observācijas nodaļā (BKUS NMPON). Par neakūtu jeb nepamatotu apmeklējumu pētījumā pieņemts katrs apmeklējums, kurš, balstoties uz literatūras avotiem, atbildis noteiktiem kritērijiem.

No visiem BKUS NMPON apmeklējumiem četru mēnešu periodā, izņemot pacientus ar traumām, 21,9 % (n = 2772) bijuši pacientu ar drudzi apmeklējumi, kuri tālāk iekļauti un analizēti pētījumā. Biežākā šķirošanas (angļu val. *triage*) prioritāte pacientiem ar drudzi NMPON bijusi maz steidzama jeb prioritāte “zaļš” – 51,4 % gadījumu. Pirms vēršanās NMPON sūdzības par drudzi bērna aprūpētājiem 39,7 % gadījumu bijušas mazāk nekā 24 stundas. Papildu izmeklējumi NMPON tika veikti 70,5 % gadījumu (n = 1951). No visiem pacientu ar drudzi apmeklējumiem NMPON tikai 19,1 % (n = 531) atbilstoši kritērijiem bijuši neakūti jeb nepamatoti. Neakūto pacientu grupā, salīdzinot ar pārējo NMPON apmeklējumu grupu, statistiski ticami biežāk tieši paši vecāki / aprūpētāji bija tie, kuri izvēlējās doties uz NMPON (p < 0,001).

Neakūts neatliekamās palīdzības nodaļas (NPN) apmeklējums bērniem drudža gadījumā ir tāds apmeklējums, kurš atbilst noteiktiem kritērijiem. Vairums pacientu ar drudzi, kas vēršas NMPON, neatbilst NPN un terciārās aprūpes līmenim. Nepieciešama dziļāka un plašāka neakūto apmeklējumu izpēte un analīze.

Atslēgvārdi: drudzis, neakūts, PERFORM.

Ievads

Viena no lielākajām Eiropas, kā arī Amerikas Savienoto Valstu (ASV) problēmām neatliekamās palīdzības etapā ir liels un pieaugošs nepamatotu jeb neakūtu apmeklējumu skaits, starp kuriem kā biežākais iemesls tiek minēts drudzis [4, 10, 19, 20], ar ko saprot jebkuru temperatūras paaugstināšanos, kas ir vienāda vai lielāka par 38 °C [18, 21, 24]. Šādi neatliekamās palīdzības nodaļas (NPN) apmeklējumi liecina, ka liela nozīme ir vecāku izpratnei par to, kāpēc bērnam paaugstinās temperatūra. Vairums vecāku temperatūras kāpumu uztver kā slimību, kas apdraud bērnu, nevis kā slimības simptomu vai normālu imūno atbildi [2, 6, 7]. Tā kā visbiežākais iemesls febrilas temperatūras paaugstinājumiem bērniem ir vieglas, pašlimitējošas vīrusu etioloģijas infekcijas [14, 9], vairumam bērnu ar paaugstinātu temperatūru būtu jānonāk primārajā aprūpē, bet realitātē, dažādu iemeslu dēļ, vecāki bieži izvēlas slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu [19], kuras primārā funkcija ir palīdzēt pacientiem akūtā stāvoklī [28]. Latvijā nepamatotu jeb neakūtu apmeklējumu jēdziens neatliekamās palīdzības etapā bērniem nav definēts, bet nākotnē tas būtu ļoti svarīgi, jo šādu apmeklējumu skaita pieaugums būtiski ietekmē neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļas noslogojumu, izmaksu apjomu, pacientu apmierinātību un veselības aprūpes kvalitāti [8, 10, 19, 20, 27].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir retrospektīvi aprakstīt un, balstoties uz literatūras avotiem, izvērtēt, cik pamatoti bijuši apmeklējumi Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļā bērniem ar drudzi, meklējot kritērijus, lai definētu neakūtu neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējumu bērniem.

Materiāls un metodes

Pētījums ir retrospektīvs un aprakstošs, tas tika uzsākts 2016. gada 1. septembrī un tiek realizēts Eiropas Savienības projekta HORIZON 2020 PERFORM (*Personalised Risk assessment in febrile illness to optimise Real-life Management across the European Union*) pētījuma MOFICHE (*Management and outcome of fever in children in Europe*) sadaļas ietvaros. Pirms pētījuma uzsākšanas iegūts gan Rīgas Stradiņa universitātes, gan Centrālās medicīniskās ētikas komitejas pozitīvs atzinums.

Pētījumam tika atlasīti pacienti, kuru vecākiem vai pavadošām personām iestāšanās brīdī Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības un observācijas nodaļā (BKUS NMPON) no 2016. gada 1. septembra līdz 31. decembrim bijušas sūdzības par to, ka bērnam ir drudzis, ar to saprotot jebkuru temperatūras paaugstinājumu, kas ir vienāds vai lielāks par 38 °C ar vai bez citām sūdzībām. Dati tika atlasīti, analizējot šo pacientu ambulatorās un stacionāra medicīniskās kartes BKUS NMPON ārstniecības zonā un pie tiešās pieejamības pediatra.

Par neakūtu jeb nepamatotu apmeklējumu pieņemts katrs apmeklējums, kurš atbildis visiem šiem kritērijiem [8, 9, 20, 22, 25, 27, 28]:

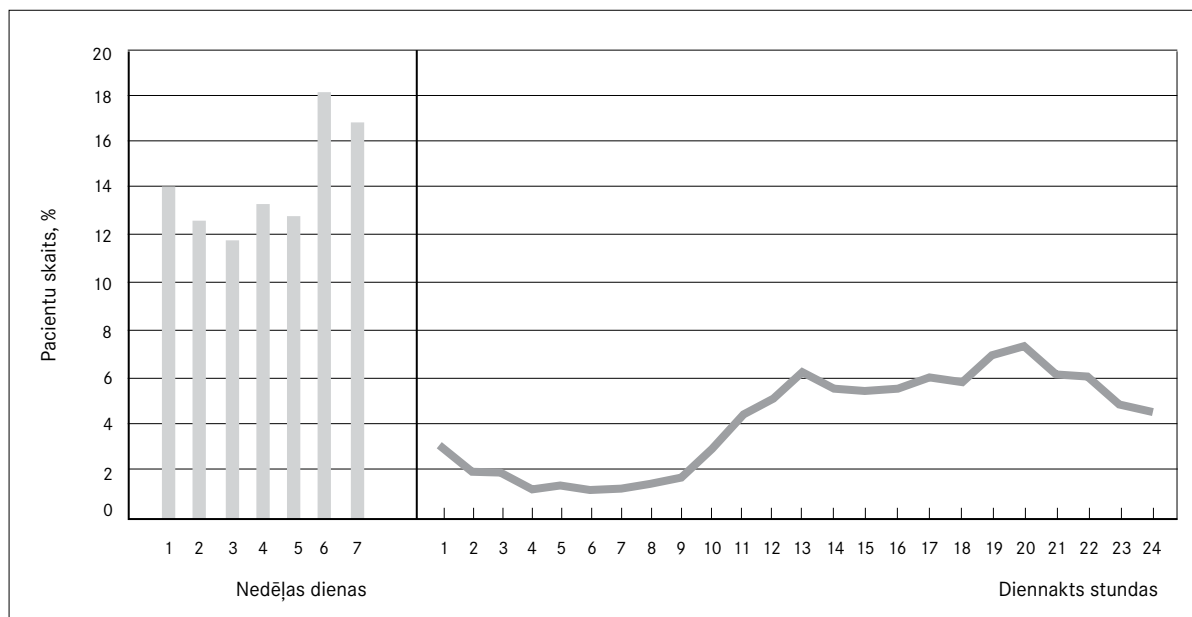
- pacienta šķirošanas prioritāte “balts” vai “zaļš”, kas piešķirta atbilstoši BKUS NMPON pieņemtajai šķirošanas sistēmai;
- pacients atradies tikai medmāsas / pediatra aprūpē bez citiem papildu izmeklējumiem drudža iemesla precizēšanai, izņemot streptokoku eksprestestu;
- pacients pēc ārsta apskates izrakstīts ambulatorai aprūpei.

Drudzis netika apskatīts kā ietekmējošs kritērijs. Lai norādītu iespējamo drudža etioloģiju, bērni ar drudzi, ņemot vērā klīniskos datus un izmeklējuma rezultātus, grupēti atbilstoši MOFICHE sadaļas gala diagnožu protokolam. Iegūtie dati tika apkopoti speciāli pētījumam izstrādātās anketās un ievadīti elektroniskās datu tabulās, izmantojot *Microsoft Excel* datu apstrādes programmu. Iegūto rezultātu statistiskai apstrādei tika izmantota *IBM SPSS Statistics* programma. Kvantitatīvo datu analīzei izmantoja skaitu un procentuālo sadalījumu, kā arī vidējo vērtību $\pm$ SD (standartnovirze). Tika izmantots Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) tests. Pētījumā par būtiskuma līmeni tika izvēlēts 0,05, un $p < 0,05$ tika uzskatīts par statistisko ticamību.

Rezultāti

Pētījumam četrus mēnešu laikā no 2016. gada 1. septembra līdz 2016. gada 31. decembrim BKUS NMPON ārstniecības zonā un pie tiešās pieejamības pediatra tika atlasītas un analizētas 2772 pacientu ar drudzi ambulatorās vai stacionāra medicīniskās kartes. No visiem NMPON apmeklējumiem, izņemot pacientus ar traumām, 21,9 % bijuši pacientu ar drudzi apmeklējumi. No visiem pacientiem ar drudzi 86,9 % ($n = 2411$) novirzīti ārstniecības zonā, bet 13,1 % ($n = 361$) pie tiešās pieejamības pediatra. Pacientu ar drudzi apmeklējumu sadalījums NMPON pa mēnešiem ir progresīvs un atbilstošs akūto saslimšanu sezonas pieaugumam valstī. No visiem pacientiem ar drudzi septembrī NMPON apmeklējuši 13,6 %, oktobrī – 17,4 %, novembrī – 22,2 %, bet decembrī – 23,5 % pacientu. Visaktīvākā pacientu ar drudzi plūsma bijusi nedēļas nogalēs, aktīvākās diennakts stundas, kad fiksēts visvairāk pacientu ar drudzi, ir 12 stundu intervālā no plkst. 10.00 līdz 22.00 ar diviem maksimumiem plkst. 12.00 un plkst. 18.00 (sk. 1. att.).

1. attēls. Febrilu pacientu NMPON apmeklējuma sadalījums pa nedēļas dienām un diennakts stundām
Emergency Department visits by febrile patients according to the days of the week and hours of the day

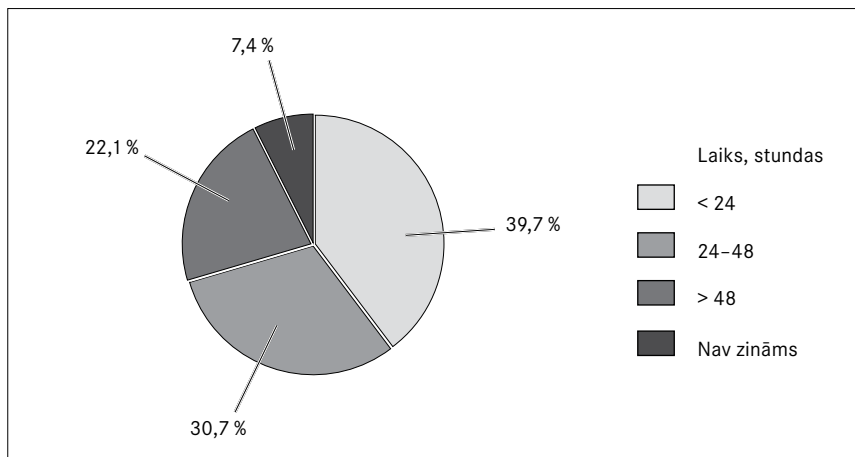


Vidējais NMPON pacienta ar drudzi vecums ir četri gadi ($SD \pm 3,9$), un šis pacients visbiežāk bijis zēns. Bērnus ar sūdzībām par drudzi uz NMPON visbiežāk nogādājuši paši vecāki / aprūpētāji – 52,4 % gadījumu ($n = 1453$), nedaudz mazāka daļa pacientu NMPON ieradušies ar neatliekamās medicīniskās palīdzības dienesta transportu – 41,6 % gadījumu ($n = 1154$), 4,4 % gadījumu ($n = 123$) pacientus ar drudzi nosūtījis ģimenes ārsts, 1,1 % gadījumu ($n = 29$) nosūtījusi cita slimnīca, bet speciālisti uz NMPON pacientus ar drudzi nosūtījuši 0,2 % gadījumu ($n = 6$). Pārlicenoši biežākā šķirošanas prioritātē (angļu val. *triage*) pacientiem ar drudzi NMPON bijusi maz steidzama jeb “zaļš” – 51,4 % gadījumu ($n = 1423$). Atkārtoti tās pašas epizodes dēļ NMPON apmeklējuši 4,9 % ($n = 137$) pacientu ar drudzi.

No visiem pacientiem ar drudzi, kuri nonākuši NMPON, 39,7 % ($n = 1101$) pacientu febrilas temperatūras paaugstināšanās pirms vēršanās NMPON bijusi mazāk nekā 24 stundas (sk. 2. att.), 22,1 % ($n = 613$) pacientu drudzis novērots vairāk nekā 48 stundas.

2. attēls. Drudža ilguma procentuālais sadalījums vēršanās brīdī Neatliekamās medicīniskās palīdzības un observācijas nodaļā

Duration of fever before going to Emergency Department



9,3 % gadījumu (n = 258) sūdzības par drudzi papildinājušas piezīmes par to, ka bērnam ir arī kāda hroniska saslimšana.

Lai precizētu drudža iemeslu, 70,5 % (n = 1951) pacientu NMPON ārstniecības zonā un pie tiešās pieejamības pediatra tika veikti papildu izmeklējumi, 48,6 % (n = 1343) pacientu ar drudzi bija nepieciešami divi vai vairāk izmeklējumi. Izmeklējumu pārskats apkopots 1. tabulā.

1. tabula. Izmeklējumi pacientiem ar drudzi Neatliekamās medicīniskās palīdzības un observācijas nodaļā

Diagnostics performed for febrile patients in Emergency Department

Izmeklējumi	Pacientu īpatsvars, %	Pacientu skaits, n
Tikai asins analīzes	15,5	429
Tikai radioloģiskie izmeklējumi	2,6	73
Tikai urīna analīzes vai bakterioloģiskais uzsējums	3,8	106
Asins analīzes un urīna analīzes vai bakterioloģiskais uzsējums	24	663
Asins analīzes un radioloģiskie izmeklējumi	10,6	293
Asins analīzes, urīna analīzes vai bakterioloģiskais uzsējums un radioloģiskie izmeklējumi	14	387
Izmeklējumi netika veikti	29,5	816

No visiem pacientiem ar drudzi 43,3 % (n = 1201) pēc NMPON apmeklējuma ar vai bez papildu izmeklējumiem tika atlaisti mājās ambulatorai uzraudzībai pie ģimenes ārsta, 29,9 % (n = 830) bērnu ar drudzi sākotnēji līdz 24 stundām tika novēroti un tad atlaisti mājās. Ārstēšana un / vai izmeklēšana stacionārā bija nepieciešama 26,7 % (n = 741) bērnu ar drudzi.

Pārliedzinoši visbiežākais drudža iemesls 36,5 % gadījumu (n = 1013) bērniem BKUS NMPON no 2016. gada septembra līdz decembrim bija iespējama virāla infekcija, kas nozīmē, ka šādai infekcijai bijis klīniskais un laboratoriskais (iekaisuma marķieri normas robežās) pierādījums, bet tā nav apstiprināta, pierādot konkrētu izraisītāju (sk. 2. tab.). Virālu infekciju prevalence bērniem ar drudzi novērota visās vecuma grupās. Lielāko daļu pacientu ar drudzi – 37,9 % (n = 1049) – veidoja bērni vecumā no trīs mēnešiem līdz trīs gadiem ar apstiprinātu vai iespējamu virālu infekciju.

2. tabula. Biežākā drudža etioloģija bērniem Neatliekamās medicīniskās palīdzības un observācijas nodaļā no 2016. gada septembra līdz decembrim

The most common etiology of fever in children at Emergency Department from September till December 2016

Biežākie drudža iemesli	Pacientu īpatsvars, %	Pacientu skaits, n
Noteikta bakteriāla infekcija ar noteiktu konkrētu ierosinātāju	1,4	38
Iespējama bakteriāla infekcija, CRO > 60 mg/l	9,0	249
Bakteriāls sindroms, klīniskais sindroms	22,0	609
Bakteriāla vai virāla infekcija	1,6	45
Noteikta virāla infekcija ar noteiktu konkrētu ierosinātāju	1,9	54
Iespējama virāla infekcija, CRO < 60 mg/l	36,5	1013
Virāls sindroms, klīniskais sindroms	22,4	620
Nenozīmīgs drudzis	4,3	119

No visiem pacientu ar drudzi apmeklējumiem NMPON četrus mēnešu periodā tikai 19,1 % (n = 531) gadījumu bijuši neakūti jeb nepamatoti apmeklējumi. NMPON ārstniecības zonā neakūti apmeklējumi bērniem ar drudzi bijuši 6,9 % (n = 37) gadījumu, savukārt pie tiešās pieejamības pediatra galvenokārt bijuši tikai šādi apmeklējumi – 93,0 % (n = 494) gadījumu. Neakūto pacientu grupā, salīdzinot ar pārējo NMPON apmeklējumu grupu, statistiski ticami biežāk tieši paši vecāki / aprūpētāji bija tie, kuri izvēlējās doties uz NMPON (p < 0,001).

Diskusija

Drudzis pediatrijā ir nozīmīgs simptoms, kas brīdina, ka bērna organismā notiek patoloģisks process, un tā galvenais iemesls bērniem ir labdabīga, visbiežāk virāla infekcija [9, 13, 14], kas kā galvenais drudža iemesls visās vecuma grupās konstatēts arī BKUS NMPON pacientiem pētījuma periodā no 2016. gada septembra līdz decembrim. Drudzis ir viena no biežākajām sūdzībām, ar kuru vecāki vēršas NPN, un pēc literatūras avotiem tas veido 20–30 % no visiem NPN apmeklējumiem dažādās pasaules valstīs. Arī šajā pētījumā četrus mēnešu periodā 21,9 % no visiem NMPON apmeklējumiem, neskaitot pacientus ar traumām, bijuši drudža dēļ.

Drudzis bērniem satrauc gan vecākus, kuriem bieži novēro drudža fobiju [2, 6, 7, 11, 21], gan profesionāļus, kuriem īpaši nozīmīgi starp pārsvarā esošiem drudža virālajiem iemesliem ir nepalaist garām nopietnas bakteriālas infekcijas, tādēļ drudža iemeslu noskaidrošanai un ārstēšanai tiek izmantoti ievērojami valsts, slimnīcu un cilvēku resursi. Šo tendenci konstatējam arī šajā pētījumā: vismaz 42 % pacientu ar drudzi izmanto neatliekamās medicīniskās palīdzības transportu, lai nokļūtu NMPON, 33 % pacientu nepieciešama ārsta apskate stundas laikā, 70 % pacientu veikts vismaz viens izmeklējums drudža iemesla precizēšanai, 49 % veikti vairāki izmeklējumi, 43 % saņēmuši ambulatori veicamus pakalpojumus un tika palaisti mājās, 30 % bērnu ar drudzi novēroti līdz 24 stundām observācijas nodaļā, 27 % pacientu stacionēti.

Balstoties uz pētījumā iegūtajiem datiem, konstatēts arī vidējais pacienta ar drudzi tēls: četrus gadus vecs zēns, kuram pirmo dienu vai pat pirmās stundas ir febrilas temperatūras kāpums virs 38 °C, viņa vecāki ir satraukti, tāpēc steidzas uz tuvāko NPN, kur zēnam tiek piešķirta maz steidzama prioritāte un bērns saņem neatliekamu un reizē nevajadzīgu NPN ārstu apskati, iespējams, ar *cito* norādi tiek veikti arī papildu izmeklējumi. NMPON šāds ir vairums pacientu ar drudzi, kas neatbilst NPN un terciārās aprūpes līmenim. Lai mazinātu resursu patēriņu, šādi pacienti visiem iespējamajiem spēkiem būtu jāvirza uz primāro aprūpi, tā saudzējot resursus smagi un nopietni slimiem pacientiem, kuru atveseļošanai reizēm tiešām nepieciešami visi iespējamie resursi.

Šajā pētījumā no visiem pacientu ar drudzi apmeklējumiem NMPON 19,1 % apmeklējumu izrādījušies neakūti jeb nepamatoti. Rādītāji atšķiras no ASV veiktā pētījuma [16], kurā neakūto apmeklējumu skaits pacientiem ar drudzi bijis 39 %. Jāņem vērā, ka arī kritēriji, pēc kuriem tika noteikts, vai apmeklējums pacientam ar drudzi bijis neakūts, abos pētījumos mazliet atšķiras. Noteikt pareizu jēdzienu un kritērijus neakūtam apmeklējumam NPN ir ļoti sarežģīti. Saskaņā ar ārzemju literatūrā iepriekš aprakstītiem neakūto apmeklējumu kritērijiem neakūto apmeklējumu procentuālais skaits pret visiem NPN apmeklējumiem dažādās pasaules valstīs (ASV, Itālijā, Francijā, Spānijā un Beļģijā) variē no 20 līdz 80 % [3, 5, 8, 20, 22, 27, 28]. Zināms, ka neakūts apmeklējums atbilst tādām, kas var tikt risināts ārpus NPN, piemēram, ģimenes ārsta praksē vai jebkurā citā primārās aprūpes centrā [8, 19], bet pārsvarā šīm valstīm nav vienojuma formulējuma. Tendenci lieliski atspoguļo arī ASV veikts sistemātisks literatūras pārskats – tajā no 26 pētījumiem, kuros apskatīti neakūti, nevajadzīgi un atliekami apmeklējumi, nav atrodami kaut divi pētījumi, kuros būtu vienādi definēts neakūts apmeklējums neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā [9].

Plānveida neakūtiem apmeklējumiem neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā ir negatīva ietekme uz veselības aprūpes kvalitāti, pārtrūkst aprūpes nepārtrauktība, pienācīgu bērna apskati dinamikā aizstāj fragmentāra aprūpe, ko veic vairāki pakalpojuma sniedzēji [19]. Neakūtu gadījumu dēļ apmeklējot neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļas, tās tiek pārslogotas, pieaug arī izmaksu apjoms un pacientu neapmierinātība [8, 10, 19, 20, 30]. Tā kā biežākais šādu apmeklējumu iemesls bērniem ir drudzis, nepieciešama sīkāka šīs pacientu grupas izpēte, uzmanību pievēršot arī tālākai vecāku izglītošanai. Iepriekšēji pētījumi pierāda, ka vecāku papildu izglītošana bērna veselības jautājumos var samazināt apmeklējumu skaitu neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā neakūtu iemeslu dēļ [16, 29].

Secinājumi

1. Neakūts NPN apmeklējums bērniem drudža gadījumā ir tāds apmeklējums, kurš atbilst šādiem kritērijiem:
 - 1) vietējā pacientu šķirošanas sistēma to nenosaka kā nopietnu;
 - 2) pacients saņēmis tikai māsu un ārstu aprūpi bez citām papildu procedūrām (nav veikti diagnostiskie testi (izņemot streptokoku eksprestestu un virālo antigēnu iztriepes), radioloģiskie izmeklējumi, intravenozu šķīdumu un jebkuru medikamentu izrakstīšana (izņemot perorāli lietojamās antibiotikas un bezrecepšu medikamentus));
 - 3) tā atrisinājums ir pacienta izrakstīšana uz mājām.
2. Vairums pacientu ar drudzi, kuri vēršas NMPON, nekādā veidā neatbilst NPN un terciārās aprūpes līmenim.
3. Visbiežāk pacientus ar drudzi uz NMPON nogādā vecāki, šķirošanas laikā tiem tiek piešķirta zema prioritāte, 70 % pacientu tiek veikti papildu izmeklējumi drudža iemesla precizēšanai, un gandrīz puse no visiem pacientiem pēc ārsta apskates ar vai bez papildu izmeklējumiem ārstēšanu turpina mājās.
4. No visiem pacientu ar drudzi apmeklējumiem NMPON tikai 19,1 % (n = 531) bijuši neakūti jeb nepamatoti gadījumi. Turpmāk nepieciešams veikt dziļāku un plašāku neakūto apmeklējumu izpēti un analīzi ar mērķi izvērtēt un definēt neakūtos apmeklējumus BKUS NMPON atbilstoši Latvijas veselības aprūpei.
5. Ir nepieciešamas praktiskas rekomendācijas vecākiem, kā rīkoties, ja bērnam ir drudzis.

Pateicība

Pētījums veikts Eiropas Savienības projekta HORIZON 2020 PERFORM (Personalised Risk assessment in febrile illness to optimise Real-life Management across the European Union) pētījuma MOFICHE (Management and outcome of fever in children in Europe) sadaļas ietvaros, tas tiek īstenots no 2016. gada 1. janvāra līdz 2020. gada 31. decembrim. Projekta vadītāja RSU ir vadošā pētniece Dace Zavadska.



Analysis of Febrile Patients' Visits to Emergency Care and Observation Department of Children's Clinical University Hospital in Latvia

Abstract

Increasing amount of unnecessary or non-urgent visits is one of the major problems at emergency medical care units of European countries, with fever being the most frequent reason for these visits. The concept of unnecessary or non-urgent visits is not defined in Latvia.

The specific study as a retrospective, descriptive study within the framework of European Union project's HORIZON 2020 PERFORM study MOFICHE took place from September 1, 2016 until December 31, 2016. A non-urgent or unnecessary visit within the study was considered to be every visit that met certain criteria based on source literature.

21.9 % (n = 2772) of all emergency care department visits (except for trauma patients) were visits by patients with fever. The most frequent triage priority for febrile patients at Emergency Department (ED) was non-urgent or "green" – 51.4 % of all cases. Before going to ED a child's caretaker most often had complaints about fever that had lasted for less than 24 hours. Further examinations at ED were performed for 70.5 % of all cases, on average. Of all the febrile patient visits to ED 19.1 % were non-urgent, according to the defined criteria. Within the non-urgent patient group (compared to the rest of the ED visit group) there was a statistically significant tendency of the parents/caretakers more frequently being the ones who chose to go to ED ($p < 0.001$).

A non-urgent visit by children with fever to ED is defined by certain criteria. According to overall statistics, majority of febrile patients visiting the ED of Children's Clinical University Hospital in Riga are not appropriate for a tertiary level of care. Therefore, a more in-depth analysis of non-urgent visits is necessary.

Keywords: fever, non-urgent, PERFORM.

Literatūra

1. Benahmed, N. et al. 2012. Determinants of nonurgent use of the emergency department for pediatric patients in 12 hospitals in Belgium. *Eur J Pediatr*. 171(12), 1829–1837.
2. Betz, M. G. and Grunfeld, A. F. 2006. 'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med*. 13(3), 129–133.
3. Brousseau, D. C., Mistry, R. D. and Alessandrini, E. A. 2006. Methods of categorizing emergency department visit urgency: a survey of pediatric emergency medicine physicians. *Pediatr Emerg Care*. 22(9), 635–639.
4. Burokiene, S. 2015. *Pre-hospital paediatric healthcare services in emergency departments: perspectives for optimisation*. Summary of doctoral dissertation: biomedical sciences, medicine. Vilnius: Vilnius University.
5. Cohen, R. E. et al. 2013. Evaluation of non-urgent emergency department visits in a pediatric primary care population. *Journal of Pediatric Health Care*. 27(5), 323–324.
6. Considine, J. and Brennan, D. 2007. Effect of an evidence-based education programme on ED discharge advice for febrile children. *J of Clinical Nursing*. 16(9), 1687–1694.
7. Crocetti, M., Moghbeli, N. and Serwint J. 2001. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 107(6), 1241–1246.
8. Davis, J. W. et al. 2010. Identifying characteristics of patients with low urgency emergency department visits in a managed care setting. *Manag Care*. 19(10), 38–44.
9. Fields, E. et al. 2013. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 346, 2866.
10. Gawronski, O. and Cerulli, C. 2009. Non-urgent use of the Emergency Department of the Bambino Gesù Hospital: a cross sectional survey of parents' motivations. *Paediatrics and Child Health*. 19, S90–S93.
11. Gunduz, S. et al. 2016. Why fever phobia is still common? *Iran Red Crescent Med J*. 18(8), e23827.

12. Haltiwanger, K. A., Pines, J. M. and Martin, M. L. 2006. The pediatric emergency department: a substitute for primary care? *Cal J Emerg Med.* 7(2), 26–30.
13. Koech, P. J., Onyango, F. E., Jowi, C. 2014. Caregivers' knowledge and home management of fever in children. *East Afr Med J.* 91(5), 170–177.
14. Lissauer, T., Clayden, G. and Craft, A. 2012. Infection and immunity. *Illustrated Textbook of Paediatrics*. 4th ed. Elsevier. 241–270.
15. Mistry, R. D. et al. 2006. Categorizing urgency of infant emergency department visits: agreement between criteria. *Acad Emerg Med.* 13(12), 1304–1311.
16. Morrison, A. K. et al. 2014. Caregiver low health literacy and nonurgent use of the pediatric emergency department for febrile illness. *Acad Pediatr.* 14(5), 505–509.
17. Morrison, A. K. et al. 2014. Low caregiver health literacy is associated with higher pediatric emergency department use and nonurgent visits. *Acad Pediatr.* 14(3), 309–314.
18. Niehues, T. 2013. The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 110(45), 764–774.
19. Ohns, M. J. et al. 2016. Nonurgent use of the emergency department by pediatric patients: a theory-guided approach for primary and acute care pediatric nurse practitioners. *Journal of Pediatric Health Care.* 30(4), 339–346.
20. Pileggi, C., Raffaele, G. and Angelillo, I. F. 2006. Paediatric utilization of an emergency department in Italy. *Eur J Public Health.* 16(5), 565–569.
21. Poirier, M. P., Collins, E. P. and McGuire, E. 2010. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr (Phila).* 49(6), 530–534.
22. Richier, P. et al. 2015. An epidemiological study of early consultations of newborns in pediatric emergency units. *Arch Pediatr.* 22(2), 135–140.
23. Sands, R. et al. 2012. Medical problems presenting to paediatric emergency departments: 10 years on. *Emerg Med J.* 29(5), 379–382.
24. Seow, V. K. et al. 2007. Comparing different patterns for managing febrile children in the ED between emergency and pediatric physicians: impact on patient outcome. *American Journal of Emergency Medicine.* 25(9), 1004–1008.
25. Sturm J. J. et al. 2014. Reconnecting patients with their primary care provider: an intervention for reducing nonurgent pediatric emergency department visits. *Clin Pediatr (Phila).* 53(10), 988–994.
26. Uscher-Pines, L. et al. 2013. Emergency department visits for nonurgent conditions: systematic literature review. *Am J Manag Care.* 19(1), 47–59.
27. Vedovetto, A. et al. 2014. The burden of inappropriate emergency department pediatric visits: why Italy needs an urgent reform. *Health Serv Res.* 49(4), 1290–1305.
28. Vinelli, N. F. et al. 2011. Non-urgent emergency department visits at a children's hospital. *Arch Argent Pediatr.* 109(1), 8–13.
29. Yoffe, S. J. et al. 2011. A reduction in emergency department use by children from a parent educational intervention. *Fam Med.* 43(2), 106–111.
30. Zimmer, K. P., Walker, A. and Minkovitz, C. S. 2005. Epidemiology of pediatric emergency department use at an urban medical center. *Pediatr Emerg Care.* 21(2), 84–89.

Obstruktīvas miega apnojas riska novērtēšana pacientiem ar akūtu miokarda infarktu

Andra Pekša^{1,2}, Inga Stukēna^{2,3},
Ksenija Zubkova³, Anastasija Strelkova³

andra.peksa@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

Kopsavilkums

Obstruktīva miega apnoja (OMA) ir visizplatītākais elpošanas traucējums miegā, kas sastopams 14 % vīriešu un 5 % sieviešu. Neārstētas miega apnojas gadījumā paaugstinās kardiovaskulāro slimību risks, biežāk novērojama koronāro artēriju slimība, arteriālā hipertensija, hroniska sirds mazspēja un aritmija. Lai noteiktu iespējamu paaugstinātu OMA risku, ir nepieciešama plašāka gan pacientu, gan speciālistu informētība par elpošanas traucējumu nozīmi un pacientu skrīnings.

Darba mērķis ir analizēt un izvērtēt OMA risku pacientiem ar akūtu miokarda infarktu (MI), kā arī noteikt iespējamās išēmisko sāpju sākšanās diennakts variācijas saistībā ar OMA risku.

Pētījumā tika iekļauti pacienti ar akūta MI diagnozi, kuri stacionēti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcā no 2016. gada decembra līdz 2017. gada jūnijam. OMA risks tika noteikts, izmantojot *STOP-Bang* aptaujas anketu.

Pētījumā tika iekļauti 60 pacienti, no kuriem 45 (75 %) bija vīrieši un 15 (25 %) – sievietes. Vidējais pacientu vecums bija $63,9 \pm 11,7$ gadi. Pēc *STOP-Bang* aptaujas datiem augstu OMA risku noteica 33 (55 %) pacientiem.

Pacientiem augsta OMA riska grupā bija lielāks kakla apkārtmērs ($p < 0,0001$), svars ($p < 0,0001$), ķermeņa masas indekss ($p = 0,001$), augstāks glikozes līmenis tukšā dūšā ($p = 0,03$) un kopējais holesterīns ($p = 0,01$).

MI sākšanās nakts stundās bija nozīmīgi biežāka pacientiem ar augstu OMA risku (28,3 % pret 10 %; $p = 0,020$), savukārt rīta stundās ir novērojama tendence izteiktākai MI izpausmei pacientiem ar zemu OMA risku (15 % pret 23 %; $p = 0,051$).

Secinājumi: OMA ir izplatīta saslimšana pacientiem ar akūtu MI; MI sākšanās laikam OMA gadījumā ir raksturīga diennakts variabilitāte.

Atslēgvārdi: obstruktīva miega apnoja, akūts miokarda infarkts, *STOP-Bang* aptauja.

Ievads

Obstruktīva miega apnoja (OMA) ir visbiežāk sastopamie elpošanas traucējumi miegā, ko raksturo atkārtotas elpošanas apstāšanās epizodes elpceļu mehāniska nosprostošanas dēļ. Tā sastopama 14 % vīriešu un 5 % sieviešu vecuma grupā no 30 līdz 70 gadiem (*Peppard et al., 2013*).

OMA pacientiem sadrumstalota miega, intermitējošas hipoksijas un hiperkapnijas, intratorakālā spiediena svārstību, kā arī paaugstinātas simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes dēļ rodas pārmērīga miegainība dienas laikā, garastāvokļa un kognitīvo funkciju izmaiņas (*Jackson et al., 2011*). OMA ir atpazīts, neatkarīgs kardiovaskulāro slimību riska faktors. Ar šo patoloģiju tiek saistīta hipertensija, koronāro artēriju slimība, sirds ritma un vadīšanas traucējumi, sirds mazspēja, kā arī cerebrovaskulārās slimības (*Cepeda-Valery et al., 2014*). OMA gadījumā ir raksturīgas arī metabolas pārmaiņas, kas ietekmē glikozes līmeņa kontroli un palielina cukura diabēta attīstības risku (*Lam et al., 2012*).

Mehānismi, kas OMA gadījumā veicina aterosklerozes attīstību, ir multipli un sarežģīti. Ar katru apnojas epizodi un sekojošu reoksigenāciju tiek paaugstināta simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte, veicināta vazokonstrikcija, oksidatīvā stresa un iekaisuma stimulēšana, kas sekmē endoteliālo disfunkciju un agrīnu aterosklerozi (*Somers et al., 2008*). Pastāv uzskats, ka ilgtermiņā šis mehānisms veicina koronāro artēriju bojājumu. Apnojas epizožu laikā tiek radīts negatīvs intratorakālais spiediens, kas izraisa labā kambara transmūrālā spiediena pieaugumu un paaugstinātu miokarda pieprasījumu pēc skābekļa. Skābekļa pievadi miokardam vienlaikus mazina arī koronārajās artērijās reducēta asins plūsma un apnojas izraisīta hipoksija. Šie efekti var pastiprināt miokarda išēmiju, pavājināt sirds kontraktilitāti un diastolisko relaksāciju (*Cepeda-Valery et al., 2014*).

Klīniski aizdomas par OMA rodas, kad pacients vai viņa radnieki (visbiežāk dzīvesbiedri) sūdzas par izteikti skaļu krākšanu, elpošanas apstāšanos miegā, nogurumu dienas laikā, neraugoties uz adekvātu miega ilgumu (*Grippi et al., 2015*). OMA risks paaugstinās cilvēkiem ar palielinātu ķermeņa masas indeksu, aktīvu smēķēšanu, cukura diabētu, līdz ar vecumu un alkohola, sedatīvo medikamentu un muskuļu relaksantu lietošanu (*Somers et al., 2008*).

Nediagnosticēta un neārstēta OMA ir ievērojams slogs veselības aprūpes sistēmai. Ir svarīgi atpazīt un ārstēt šo patoloģiju vairāku iemeslu dēļ. OMA ārstēšana uzlabo dzīves kvalitāti, samazina ceļu satiksmes negadījumu daudzumu un samazina šīs patoloģijas veicināto hronisko slimību sekas (*Kakkar & Berry, 2007*). Pēc OMA diagnosticēšanas un ārstēšanas samazinās veselības aprūpes izmaksas (*Kapur, 2010*).

Polisomnogrāfija ir zelta standarts OMA diagnostikā (*Grippi et al., 2015*), taču tā ir dārga un laikietilpīga metode, līdz ar to ir izstrādātas un apstiprinātas vairākas aptaujas OMA riska novērtēšanai. Viena no tām ir *STOP-Bang* anketa, kas tika izstrādāta 2008. gadā un palīdz klasificēt pacientus augsta un zema OMA riska grupās. Ja pacients *STOP-Bang* aptaujā iegūst no nulles līdz diviem punktiem, tiek uzskatīts, ka viņam viegla vai vidēji smaga OMA ir maz ticama, savukārt, ja tiek iegūti pieci līdz astoņi punkti, tad ir liela vidēji smagas un smagas OMA iespējamība (*Chung et al., 2016*).

Ar OMA saistītas kardiovaskulārās slimības biežāk novērojamas pacientiem ar smagu OMA (pēc polisomnogrāfijas datiem ar apnojas-hipopnojas indeksu virs 30 stundā) (*Schulz et al., 2006*), līdz ar to šajā pētījumā par augstu OMA risku tika uzskatīti pacienti ar *STOP-Bang* aptaujā iegūtiem pieciem vai vairāk punktiem.

Neraugoties uz augsto OMA prevalenci un tās ietekmi uz kardiovaskulāriem notikumiem un to sekām, šī patoloģija joprojām netiek pietiekami atpazīta un diagnosticēta, līdz ar to pacienti komplikāciju dēļ bieži vien vispirms nonāk nevis pie miega speciālista, bet kāda cita ārsta, visbiežāk kardiologa. Lai noteiktu paaugstinātu OMA risku, ir nepieciešams plašāk informēt gan pacientus, gan speciālistus par elpošanas traucējumu nozīmi, kā arī veikt pacientu skrīningu.

Darba mērķis

Analizēt un izvērtēt OMA risku pacientiem, kuri stacionēti Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā un kuriem noteikta akūta miokarda infarkta (MI) diagnoze, kā arī noteikt iespējamās išēmisko sāpju sākšanās diennakts variācijas saistībā ar OMA risku.

Materiāls un metodes

No 2016. gada decembra līdz 2017. gada jūnijam Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas "Gaiļezers" Neatliekamās kardioloģijas nodaļā tika veikts šķērsriezuma pētījums.

Akūta MI diagnozi noteica kardiologs. Lai arī secīgi pacienti bija piemēroti, tomēr pētījumā netika iekļauti tie, kuriem nebija skaidri zināms išēmisko sāpju sākšanās laiks, novērotas tipiskas sāpes krūtīs, pacienti ar jau iepriekš diagnosticētu OMA vai ar pastāvīgu pozitīvā elpceļu spiediena terapiju (*continuous positive airway pressure treatment* – CPAP).

OMA risks tika noteikts, izmantojot *STOP-Bang* aptaujas anketu. Tā sastāv no astoņiem jautājumiem, ar kuriem novērtē miega apnojas klīnisko komponenti – krākšanu, pastiprinātu nogurumu dienas laikā, novērotas elpošanas apstāšanās epizodes miegā, paaugstinātu asinsspiedienu, ķermeņa masas indeksu virs 35 kg/m², vecumu virs 50 gadiem, kakla apkārtmēru virs 40 cm un vīriešu dzimumu. Katra pozitīva "jā" atbilde dod vienu punktu, savukārt "nē" – nulle punktus, līdz ar to kopējais rādītājs ir no nulles līdz astoņiem punktiem. Pacienti ar rezultātu virs pieciem punktiem tika klasificēti augsta OMA riska grupā.

Papildus tika mērīts pacienta kakla apkārtmērs, analizēts sistoliskais un diastoliskais spiediens, troponīna, C reaktīvā olbaltuma un glikozes līmenis tukšā dūšā. No slimības vēstures datiem tika izmantots kopējā holesterīna, augsta un zema blīvuma holesterīna un seruma triglicerīdu līmenis. Sarunā ar pacientu tika noskaidroti anamnēzes dati par smēķēšanu, iepriekš diagnosticētu cukura diabētu, primāru arteriālu hipertensiju, MI un cerebrālu insultu.

Datu apstrāde tika veikta, izmantojot *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmu. Datu kopas tika pārbaudītas normāla sadalījuma atbilstībai, lietojot Šapiro-Vilka (*Shapiro-Wilk*) testu. Pacientu raksturojošie dati tika izteikti ar vidējiem lielumiem ($\pm$ SD) vai procentos. Kvantitatīvo mainīgo datu salīdzināšanai tikai izmantots Stjūdenta *t* tests (*independent samples t-test*) neatkarīgām paraugkopām. Datu atšķirības un MI sastopamības biežuma analīzei četros diennakts sešu stundu intervālos starp augsta un zema OMA riska grupām tika izmantots Pīrsona hī kvadrāta statistiskais tests (*chi squared test*). Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja *p* vērtība bija mazāka par 0,05.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 60 pacienti, kuri laika posmā no 2016. gada decembra līdz 2017. gada jūnijam tika stacionēti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas "Gaiļezers" Neatliekamās kardioloģijas nodaļā un kuriem noteikta akūta MI diagnoze. No tiem 45 (75 %) bija vīrieši un 15 (25 %) – sievietes. Vidējais pacientu vecums bija 63,9 $\pm$ 11,7 gadi, vīriešiem – 61,8 $\pm$ 11, 7 gadi, sievietēm – 70 $\pm$ 9,7 gadi. Pēc *STOP-Bang* aptaujas datiem augstu OMA risku noteica 33 (55 %) pacientiem.

Sadalot pētāmo populāciju atkarībā no OMA riska, tika apskatītas iespējamās antropometrisko, laboratorisko un anamnēzes datu atšķirības (1. tabula). Pacientiem augsta OMA riska grupā bija lielāks kakla apkārtmērs ($p < 0,0001$), svars ($p < 0,0001$), kā arī ķermeņa masas indekss ($p = 0,001$). No laboratorajiem datiem augsta OMA riska grupā tika novērots augstāks glikozes līmenis tukšā dūšā ($p = 0,03$) un kopējais holesterīns ($p = 0,01$). Abās grupās proporcionāli līdzīgi bija novērojams anamnēzes datu – MI, arteriālās hipertensijas, cukura diabēta, hroniskas sirds mazspējas un cerebrāla insulta – sadalījums. No pētāmās populācijas 41,7 % bija smēķētāji, un to sadalījums abās riska grupās bija līdzīgs (39 % pret 44 %; $p = 0,79$).

1. tabula. Pētījuma populācijas raksturlielumi akūta miokarda infarkta diagnosticēšanas brīdī atkarībā no obstruktīvās miega apnojas (OMA) riska

Characteristics of the study population at the time of myocardial infarction, according to the risk of obstructive sleep apnea

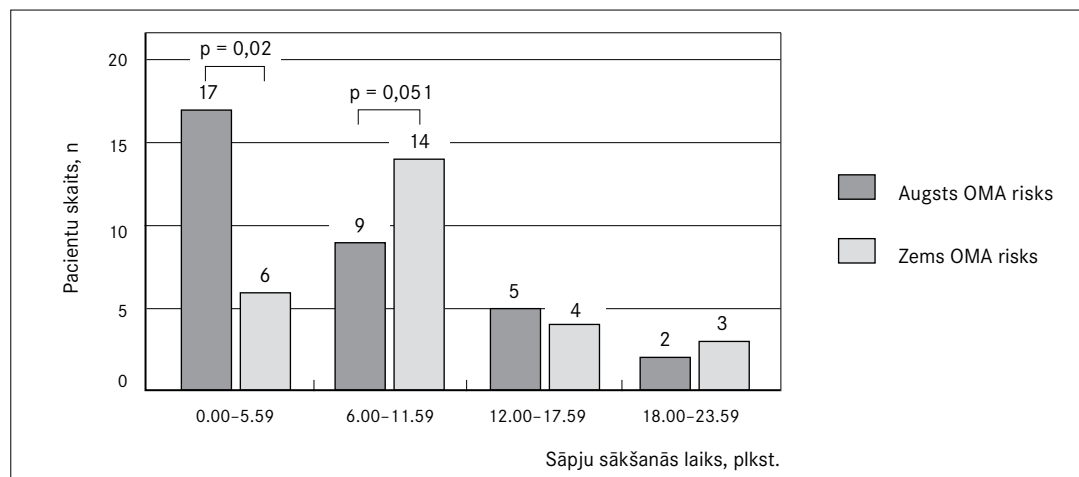
Raksturlielums	Augsts OMA risks (n = 33)	Zems OMA risks (n = 27)	p vērtība
Vecums (gadi)	63±9	64 ±14	0,62
Garums (cm)	173 ± 8	172 ± 6	0,66
Svars (kg)	93 ± 11	82 ± 10	< 0,0001
ĶMI* (kg/m²)	31,2 ± 3,2	27,8 ± 4,1	0,001
Kakla apkārtmērs (cm)	45 ± 3	41 ± 3	< 0,0001
Sistoliskais asinsspiediens (mm Hg)	149,7 ± 22,5	146,7 ± 24,6	0,63
Diastoliskais asinsspiediens (mm Hg)	89 ± 17	86 ± 17	0,56
Troponīns T-Hs (ng/L)	2720 ± 1610	2535 ± 2058	0,23
Kopējais holesterīns (mmol/L)	5,48 ± 1,1	4,69 ± 1,1	0,01
ZBLH** (mmol/L)	3,7 ± 1,0	3,3 ± 1,0	0,17
ABLH*** (mmol/L)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,58
Triglicerīdi (mmol/L)	2,1 ± 1,2	1,7 ± 0,9	0,26
Glikoze (mmol/L)	9,2 ± 3,7	7,5 ± 2,2	0,03
CRO**** (mg/L)	17,8 ± 32,3	11,3 ± 22,3	0,36
Smēķēšana (%)	39	44	0,79
Anamnēzē:			
Cukura diabēts (%)	27	11	0,19
Hipertensija (%)	82	59	0,08
Miokarda infarkts (%)	18	25	0,54
Hroniska sirds mazspēja (%)	67	44	0,11
Cerebrāls insults (%)	6	11	0,65

- * ĶMI – ķermeņa masas indekss;
 ** ZBLH – zema blīvuma holesterīns;
 *** ABLH – augsta blīvuma holesterīns;
 **** CRO – c reaktīvais olbaltums.

Nodalot pacientus četrās sešu stundu intervāla grupās atkarībā no OMA riska un išēmisko sāpju sākšanās momenta, ir redzams, ka akūta MI manifestācija visbiežāk notiek nakts un rīta stundās (no pusnakts līdz 5.59 rītā un no 6.00 līdz 11.59), ko novēro 46 (77 %) gadījumos. No 23 pacientiem, kuriem MI sākās rīta stundās, 17 (74 %) novēroja augstu OMA risku (1. attēls). MI sākšanās nakts stundās bija nozīmīgi izteiktāka pacientiem ar augstu OMA risku (28,3 % pret 10 %; p = 0,020), savukārt rīta stundās novērota biežāka MI izpausme pacientiem ar zemu OMA risku (15 % pret 23 %; p = 0,051).

1. attēls. Miokarda infarkta manifestācijas diennakts variācijas atkarībā no obstruktīvas miega apnojas (OMA) riska

Day-night pattern of the onset of myocardial infarction in six hour time interval according to the risk of obstructive sleep apnea



Diskusija

Ņemot vērā pieaugošo OMA sastopamību, veiktais šķēsgriezuma pētījums tiecas noskaidrot iespējamo OMA prevalenci un ar to saistītos riska faktorus pacientiem ar MI.

Pacientiem ar augstu MI risku bija lielāks svars, ķermeņa masas indekss un kakla apkārtmērs. Visiem iepriekš minētajiem faktoriem ir liela nozīme OMA attīstībā. Primārā anomālija pacientiem ar OMA ir anatomiski šauri faringeālie elpceļi saistībā ar aptaukošanos, kaulu un mīksto audu struktūru iespējamām variācijām, kas rada palielinātu gaisa plūsmas rezistenci un izteiktāku negatīvu spiedienu rīklē ieelpas laikā. Mehanoreceptori, kas atrodas balsenē, reaģējot uz šīm izmaiņām, aktivē rīkles paplašinātmuskuļus, nodrošinot pilnvērtīgu elpceļu caurlaidību. Savukārt miegā rīkles muskuļu aktivitātes refleksi ir samazināti vai pat zuduši, kā rezultātā mazinās paplašinātmuskuļu aktivitāte un sašaurinās elpceļi līdz pat pilnīgai to nosprostošanai (Somers *et al.*, 2008).

Pacientiem ar augstu OMA risku novēroja arī ticami augstāku glikozes līmeni tukšā dūšā. Tas atbilst arī citu avotu datiem, piemēram, 2004. gadā publicētajā *The Sleep Heart Health* pētījumā tika secināts, ka elpošanas traucējumi miegā ir saistīti ar glikozes tolerances traucējumiem un insulīna rezistenci neatkarīgi no citiem mainīgajiem – vecuma, dzimuma, smēķēšanas, ķermeņa masas indeksa, aptaukošanās un pašu pacientu ziņām par miega ilgumu (Punjabi *et al.*, 2004).

Cieša saistība starp OMA un kardiovaskulārajām slimībām, īpaši rezistentu hipertensiju, hronisku sirds mazspēju, aritmiju un akūtu koronāru sindromu ir pierādīta vairākos pētījumos (Kuniyoshi *et al.*, 2009; Leung, Bradley, 2001), tāpat pēdējās dekādēs ir konstatētas išēmisko sāpju sākšanās diennakts variācijas akūta MI gadījumā ar maksimumu tieši rīta stundās, kā arī citu kardiovaskulāro slimību un aritmiju cikardiānie ritmi (Carson *et al.*, 2000; Delle *et al.*, 2003; Muller *et al.*, 1997).

Autoru veiktais pētījums parādīja, ka OMA ir bieži sastopama patoloģija pacientiem ar akūtu MI. Izmantojot *STOP-Bang* aptaujas anketu, 55 % pacientu atbilda augsta riska grupai. Vairāki pētījumi liecina par OMA prevalenci MI pacientiem, izmantojot gan *STOP-Bang* aptaujas anketu kā pirmo skrīninga soli (Kuniyoshi *et al.*, 2009), gan apnojas–hipapnojas indeksu (AHI) pēc polisomnogrāfijas datiem. Piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs 2008. gadā veiktā pētījumā, par robežvērtību ņemot $AHI \geq 5$, 70 % pacientu ar akūtu MI tika konstatēta OMA. Tāpat ir sastopami ziņojumi, kuros pieņemta konservatīvāka AHI robeža, piemēram, 2009. gadā Singapūrā veiktā pētījumā MI pacienti tika iedalīti grupās atkarībā no AHI, un rezultātā secināts, ka $AHI \geq 15$, kas atbilst vidēji smagai OMA, sastopams 65,7 % gadījumu (Lee *et al.*, 2009).

Iespējamie mehānismi OMA un MI diennakts variācijām varētu būt skaidrojami ar akūtiem patofizioloģiskiem atbildes mehānismiem uz OMA, kas ietver hipoksiju, cikliskas sirds ritma un asinsspiediena svārstības, simpātiskās nervu sistēmas aktivitāti un iekaisumu, kas veicina aterosklerotisko plātnīšu ruptūru, koronāro trombozi un akūta koronāra sindroma attīstību (*Cepeda-Valery et al., 2014; Lattimore et al., 2003*).

2009. gadā Austrālijā veiktā pētījuma autori ziņoja par pārejošu neatbilstību starp asins plūsmu koronārajās artērijās un miokarda metaboliskām vajadzībām pacientiem ar OMA nakts stundās saistībā ar palielinātu miokarda darbu un kardiovaskulāro reaktivitāti (*Hamilton et al., 2009*).

Galvenais šī pētījuma ierobežojums ir *STOP-Bang* aptaujas izmantošana OMA riska grupu stratificēšanai, neveicot polisomnogrāfiju, kas ir zelta standarts OMA diagnostikā. Tālāki pētījumi ir nepieciešami, lai novērtētu OMA terapijas ietekmi un spēju modificēt MI diennakts variabilitāti, kopējo akūta koronāra sindroma un pēkšņas kardiālas nāves risku, jo potenciālais OMA terapijas efekts uz kardiovaskulāro notikumu mazināšanu ir pierādīts atsevišķu centru īstermiņa pētījumos, taču pietrūkst ilgtermiņa randomizētu pētījumu datu.

Secinājumi

1. Pacientiem ar akūtu miokarda infarktu ir augsts obstruktīvas miega apnojas sastopamības risks.
2. Miokarda infarkta sākšanās laikam ir novērojama diennakts variabilitāte – augsta obstruktīvas miega apnojas riska gadījumā tas visbiežāk noris nakts stundās, savukārt zema riska gadījumā ir vērojama tendence biežāk izpausties rīta stundās.
3. Glikozes tolerances traucējumi, palielināts kakla apkārtmērs, ķermeņa masas indekss un kopējā holesterīna līmenis ir augsta obstruktīvas miega apnojas riska faktori.



Risk of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Acute Myocardial Infarction

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep disorder that affects 14 % of men and 5 % of women. Untreated OSA leads to increased prevalence of cardiovascular disease, coronary artery disease, hypertension, heart failure and arrhythmias. Because of its high prevalence, it is important for patients and health care professionals to be aware of sleep-disordered breathing and its importance, as well as a screening of patients to determine the possibility of OSA.

The aim of the study was to analyse and evaluate the risk of obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction (MI), and to identify a possible day-night variation of acute myocardial infarction based on the risk of OSA.

A cross-sectional study was performed and involved patients who were admitted to Riga East Clinical University Hospital with diagnosis of acute myocardial infarction in a time period between December 2016 and June 2017. The risk of OSA was determined by STOP-Bang questionnaire.

60 patients were enrolled in the study, 45 (75 %) men and 15 (25 %) women. The mean patient age was 63.9 ± 11.7 years. Based on STOP-Bang questionnaire 33 (55 %) patients were at high risk for OSA. Patients with high OSA risk had a bigger neck circumference ($p < 0.0001$), weight ($p < 0.0001$), body mass index ($p = 0.001$), fasting blood glucose level ($p = 0.03$) and cholesterol ($p = 0.01$).

In patients with high OSA, compared to those with low risks, the frequency of onset of myocardial infarction was higher from midnight to 5:59 in the morning (28.3 % vs. 10 %; $p = 0.020$), whereas in

the morning hours (between 6 and 12 AM) there is a tendency of more frequent onset of MI in patients with low risk (15 % vs. 23 %; $p = 0.051$).

Obstructive sleep apnea is a prevalent disorder in patients with acute myocardial infarction and diurnal variability can be seen in the onset of MI.

Keywords: obstructive sleep apnea, acute myocardial infarction, STOP-Bang questionnaire.

Literatūra

1. Carson, P. A., O'Connor, C. M., Miller, A. B. et al. 2000. Circadian rhythm and sudden death in heart failure: Results from prospective randomized amlodipine survival trial. *Journal of American College of Cardiology*. 36(2), 541–546. Iegūts no: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00728-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00728-2) (sk. 04.06.2017.).
2. Cepeda-Valery, B., Acharjee, S., Romero-Corral, A. et al. 2014. Obstructive sleep apnea and acute coronary syndromes: etiology, risk and management. *Current Cardiology Reports*. 16:535. Iegūts no: <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0535-y>
3. Chung, F., Abdullah, H. R. and Liao, P. 2016. STOP-Bang questionnaire: A Practical approach to screen for Obstructive Sleep apnea. *Chest*. 149(3), 631–638. Iegūts no: <https://doi.org/10.1378/chest.15-0903> (sk. 29.05.2017.).
4. Delle, K. G., Reinelt, P., Buberl, A. et al. 2003. Circadian variation in ventricular tachycardia and atrial fibrillation in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Medicine*. 29(6), 963–968. Iegūts no: <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1735-x> (sk. 04.06.2017.).
5. Grippi, M., Elias, J., Fishman, J. et al. 2015. *Fishman's Pulmonary diseases and disorders*. 2-Volume set, 5th edition. McGraw-Hill Education, 1510–1518.
6. Hamilton, G. S., Meredith, I. T., Walker, A. M. and Solin, P. 2009. Obstructive sleep apnea leads to transient uncoupling of coronary blood flow and myocardial work in humans. *Sleep*. 32(3), 263–270.
7. Jackson, M. L., Howard, M. E. and Barnes, M. 2011. Cognition and daytime functioning in sleep related breathing disorders. *Progress in Brain Research*. 190, 53–68.
8. Kakkar, R. K. and Berry, R. B. 2007. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 132(3), 1057–1072. Iegūts no: <https://doi.org/10.1378/chest.06-2432> (sk. 03.06.2017.).
9. Kapur, V. K. 2010. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respiratory Care*. 55(9), 1155–1167.
10. Kuniyoshi, F. S., Garcia-Touchard, A., Gami, A. S. et al. 2009. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 52(5), 343–346. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2598735/> (sk. 05.06.2017.).
11. Lam, J. C., Mak, J. C. and Ip, M. S. 2012. Obesity, obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Respirology*. 17(2), 223–236. Iegūts no: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1843.2011.02081.x/full> (sk. 02.06.2017.).
12. Lattimore, D. L., Celermajer, D. S. and Wilcox, I. 2003. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 41(9), 1429–1437. Iegūts no: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00184-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00184-0) (sk. 05.06.2017.).
13. Lee, C. H., Khoo, S. M., Tai, B. C. et al. 2009. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 135(6), 1488–1495.
14. Leung, R. S. and Bradley, D. T. 2001. Sleep apnea and cardiovascular disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 164(12), 2147–2165. Iegūts no: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.12.2107045> (sk. 28.10.2017.).
15. Muller, J. E., Kaufmann, P. G., Luepker, R. V. et al. 1997. Mechanisms precipitating acute cardiac events: review and recommendations of an NHLBI workshop. National Heart, Lung, and Blood Institute. Mechanisms Precipitating Acute Cardiac Events Participants. *Circulation*. 96(9), 3233–3239. Iegūts no: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.9.3233> (sk. 04.06.2017.).
16. Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H. et al. Increased prevalence of sleep disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology*. 2013 May 1; 177(9): 1006–1014. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639722> (sk. 28.10.2016.).
17. Punjabi, N. M., Shahar, E., Redline, S. et al. 2004. Sleep-Disordered Breathing, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance: The Sleep Heart Health study. *American Journal of epidemiology*. 160(6), 521–530. Iegūts no: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh261> (sk. 06.06.2017.).

18. Shulz, R., Grebe, M., Eisele, H. J. et al. 2006. Vaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe. *Medizinische Klinik*. 101(4), 321–327.
19. Somers, V. K., Amin, R., Culebras, A. et al. 2008. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association / American College of cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 118(10), 1080–1111. Iegūts no: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.189420> (sk. 06.06.2017.).

Vai orālo antikoagulantu veida izvēle spēj ietekmēt dzīves kvalitāti pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju Latvijā?

*Ketija Apsīte¹, Baiba Luriņa², Andris Tupahins¹,
Vladimirs Voicehovskis², Tarass Ivaščenko³,
Oskars Kalējs², Aivars Lejnieks²*

ke.apsite@gmail.com

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Medicīnas fakultāte

² Iekšējo slimību katedra

³ Doktorantūras nodaļa

Kopsavilkums

Adekvāta ātriju fibrilācijas terapija ar antikoagulantiem mazina išēmisko notikumu risku (Moht, 1997). Varfarīna lietošana ikdienā ievieš dažādus ierobežojumus: diētas pieskaņošanu, regulāras starptautiskā koeficienta INR (*international normalized ratio*) pārbaudes un devas pielāgošanu. Šie un daudzi citi aspekti potenciāli ietekmē pacienta dzīves kvalitāti.

Darba mērķis: analizēt pacientu ar augsta riska ātriju fibrilāciju dzīves kvalitātes novērtējumu atkarībā no orālo antikoagulantu (OAK) tipa.

Pētījums veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam. Tajā tika iekļauti stacionārie pacienti ar augsta riska ātriju fibrilāciju. Tika noskaidroti viņu demogrāfiskie dati, uzdoti jautājumi par slimību, dzīves anamnēzi, ambulatori lietotajiem medikamentiem, kā arī tika veikta anketēšana, izmantojot modificēto dzīves kvalitātes novērtēšanas anketu SF-36. Dati tika ievadīti *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmās un veikta to aprakstošā un secinošā statistiskā apstrāde, izmantojot Kruskala-Vollisa (*Kruskal-Wallis*) testu.

Pētījumā tika iekļauti 218 pacienti, no tiem 43,1 % (94) vīriešu, 56,9 % (124) sieviešu. Vidējais vecums – 70,4 (SD 9,8) gadi. Varfarīnu lietoja 37,6 % (82), tiešos orālos antikoagulantus (TOAK) 33 % (72), bet 29,4 % (64) ikdienā nelietoja nekāda veida antikoagulantus. Tika apskatītas septiņas dzīves kvalitātes novērtējuma sfēras, kurās statistiski ticamas atšķirības starp grupām varēja novērot, rangū skalā izvērtējot fiziskās funkcionālās spējas (varfarīna lietotāji – 95,85; TOAK lietotāji – 124,57; OAK nelieto – 108,13; $p = 0,016$) un sociālās funkcijas (varfarīna lietotāji – 95,16; TOAK – 119,08; OAK nelieto – 115,55; $p = 0,026$). Atšķirība tika atrasta starp varfarīna un TOAK lietotājiem. Vecumam bija maza negatīva korelācija ar fizisko funkcionālo spēju novērtējumu. Smēķēšanai nebija ietekmes uz dzīves kvalitātes novērtējumu.

Secinājumi: TOAK lietošana salīdzinājumā ar varfarīna lietošanu statistiski ticami korelē ar labāku fiziskās funkcionēšanas un sociālo funkciju novērtēšanu; vecumam ir maza negatīva korelācija ar fizisko funkciju novērtēšanu, smēķēšanai nav ietekmes uz dzīves kvalitāti.

Atslēgvārdi: dzīves kvalitāte, varfarīns, tiešie orālie antikoagulantu, ātriju fibrilācija, SF-36.

Ievads

Ātriju fibrilācija ir nopietns sabiedrības saslimšanas un mirstības cēlonis, tās sastopamība pieaug ar pacientu vecumu. Kardioemboliskie insulti veido 14–30 % no visiem išēmiskajiem insultiem (Arboix, 2010), 50 % no visiem kardioemboliem ir nevalvulāras ātriju fibrilācijas izraisīti (Schneck, 2017).

Ātrijiem fibrilējot un notiekot patoloģiskai elektroimpulsu pārvadei sirdī, rodas Virhova triāde, stāze, audu trauma un izmaiņas recēšanas sistēmā (Watson, 2009), kas predisponē trombu veidošanās risku. 90 % no visiem trombiem veidojas kreisā priekškambara piedēklī (Kong, 2015), no kurienes tie tālāk var migrēt pa asinsvadiem līdz galvas smadzenēm, izraisot išēmisku insultu. Šī riska mazināšanai vadlīnijās ir iekļauti antikoagulanti pacietiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju. Vairāki prospektīvi randomizēti cerebrāla infarkta profilakses pētījumi ir pierādījuši, ka orālo antikoagulantu terapija pacientiem ar ātriju fibrilāciju var samazināt cerebrāla infarkta risku līdz 70% (Moht, 1997). Latvijā visbiežāk izmantotie antikoagulanti ir K vitamīna antagonists varfarīns un tiešie orālie antikoagulanti (TOAK) – rivaroksabāns un dabigatrans. Ņemot vērā varfarīna šauro terapeitisko loku un plašo ķīmisko substanču potenci mijiedarboties ar to, pastāv risks medikamenta pārdozēšanai. Šī iemesla dēļ rekomendē regulāru INR līmeņa noteikšanu un atbilstošu medikamenta titrēšanu. Ņemot vērā TOAK darbības mehānismu, kurā tas tieši inhibē proteīnus koagulācijas kaskādē, tiem ir labāk paredzama farmakokinētika, kas ļauj pacientiem lietot fiksētu devu, un pastāvīga monitorēšana nav nepieciešama (Eriksson, 2009), kā arī pētījumos ir pierādīts, ka dabigatranam salīdzinājumā ar varfarīnu ir mazāks hemorāģisko notikumu risks (Yao, 2016).

Šie un citi uzskaitītie faktori, kas iespaido pacienta ikdienu, rada diētas ierobežojumus un komplikāciju risku, potenciāli ietekmē ar veselību saistīto dzīves kvalitātes līmeni.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir analizēt pacientu ar augsta riska ātriju fibrilāciju subjektīvo, ar veselību saistīto dzīves kvalitātes novērtējumu atkarībā no lietoto medikamentu veida (K vitamīna antagonista varfarīna un TOAK) kardioembolisko notikumu profilaksei.

Materiāls un metodes

Šķērsgrīzuma analītiskais pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centrā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam. Pētāmajai grupai atbilstoši indivīdi tika identificēti slimnīcas kardioloģijas nodaļās stacionēšanas laikā. Ja pacients piekrita piedalīties pētījumā, viņam tika mutiski uzdoti anketas jautājumi par demogrāfiskajiem datiem (vecumu, dzimumu), slimību un dzīves anamnēzi (smēķēšanu, pārmērīgu alkohola lietošanu), ambulatori lietotajiem medikamentiem, kā arī tika lūgts novērtēt savu veselību pēc modificētās SF-36 dzīves kvalitātes anketas latviešu valodā.

SF-36 anketa ir standartizēta dzīves kvalitātes pašvērtējuma anketa, ar kuru tiek novērtētas vairākas ar veselību saistītas dzīves kvalitātes sfēras. Anketas atbilstības palielināšanai pacientiem ar ātriju fibrilāciju tā tika modificēta, izslēdzot daļu jautājumu, kurus ātriju fibrilācijas diagnoze neietekmē. SF-36 anketas modificētajā variantā iekļauti 16 jautājumi un apskatītas septiņas dzīves kvalitātes sfēras: fiziskās funkcionālās spējas, fiziskā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs, emocionālais stāvoklis, vitalitāte jeb enerģija, psihiskā veselība, sociālās funkcijas un vispārējais veselības stāvoklis. Anketēšanas laikā radušos neskaidrību gadījumā jautājumi tika precizēti un paskaidroti.

Iekļaušanas kritēriji pētījumā:

- pacients aptaujas brīdī ir hospitalizēts Latvijas Kardioloģijas centra nodaļā;
- pacientam ir augsta riska ātriju fibrilācija (CHA2DS-VASc vīriešiem ≥ 2 , sievietēm ≥ 3 ; HAS-BLED ≥ 3 ; ORBIT ≥ 4 ; ATRIA ≥ 6);
- pacients piekrīt piedalīties pētījumā un paraksta piekrišanas veidlapu;

Izslēgšanas kritēriji:

- pacientam nav pierādīta nevalvulāra ātriju mirdzēšana;
- pacients nav pilngadīgs;
- pacients nepiekrīt piedalīties pētījumā;
- pacients nekomunicē, nav adekvāts, viņam ir garīgās attīstības traucējumi;
- pacients lieto orālos antikoagulantus cita iemesla dēļ, kas nav nevalvulāra ātriju fibrilācija.

Darba izstrādes otrajā posmā dati tika ievadīti datu apstrādes programmās *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* un, izmantojot Kruskala–Vollisa testu, tika veikta to aprakstošā un secinošā analīze.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 218 pacienti, no tiem 43,1 % (94) vīriešu, 56,9 % (124) sieviešu. Vidējais vecums pētāmo grupā bija 70,4 gadi (SN 9,8 gadi). Varfarīnu lietoja 37,6 % (82), TOAK – 33 % (72), bet vairāk nekā ceturtdaļa pacientu, 29,4 % (64), ikdienā nelietoja nekāda veida antikoagulantus išēmisko notikumu profilaksei. Sīkāku sadalījumu pa grupām var skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Pamatrādītāji pētāmajām grupām

Main charectistics of study population

Skalas elements	Vīrieši, % (n)	Sievietes, % (n)	Vecums, gadi
Visi pacienti	75,2 (69)	67,5 (83)	70,4 (SN 9,8)
Varfarīna lietotāji	42,7 (35)	57,3 (47)	71,1 (SN 9,4)
TOAK lietotāji	48,6 (35)	51,4 (37)	67,1 (SN 11,4)
Pacienti, kuri nelietoja OAK	37,5 (24)	62,5 (40)	72,4 (SN 8,3)

OAK – orālie antikoagulant, TOAK – tiešie orālie antikoagulant, SN – standartnovirze.

Iegūtie dati neatbilda normālsadalījumam, tādēļ precīzākai datu analīzei tika veikta neparametriskā datu analīze, izmantojot neatkarīgu izlašu salīdzināšanai paredzēto Kruskala–Vollisa H testu.

Veicot statistisko analīzi un novērtējot grupas pēc vidējā ranga, tika iegūti dati, ka TOAK lietotāji ar veselību saistīto dzīves kvalitāti novērtē visaugstāk. Otru labāko rezultātu guva pacienti, kuri nelieto nekāda veida antikoagulantus, bet zemākos rādītājus saņēma varfarīna lietotāji visās sadaļās (2. tabula, 1. attēls).

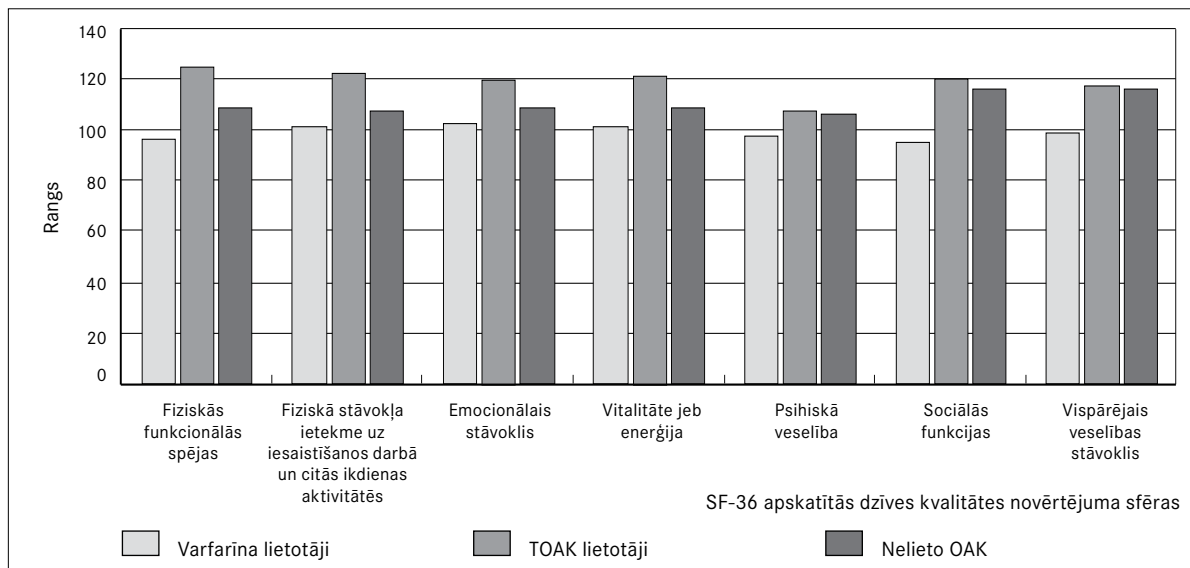
2. tabula. Vidējo rangu salīdzinājums pētāmajām grupām atsevišķās ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtējuma sfērās

Mean rang in all study groups compared in all with health related quality of life inspected areas

Skalas elements	Varfarīna lietotāji	TOAK lietotāji	Nelieto OAK	p vērtība
Fiziskās funkcionālās spējas	95,85	124,57	108,13	0,016
Fiziskā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darbā un citās ikdienas aktivitātēs	101,01	121,65	106,70	0,056
Emocionālais stāvoklis	102,16	119,18	108,02	0,141
Vitalitāte jeb enerģija	100,57	121,05	107,95	0,125
Psihiskā veselība	97,35	107,07	105,76	0,558
Sociālās funkcijas	95,16	119,08	115,55	0,026
Vispārējais veselības stāvoklis	98,92	116,44	115,24	0,129

1. attēls. Vidējo rangu salīdzinājuma attēlojums pētāmajām grupām atsevišķās ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtējuma sfērās

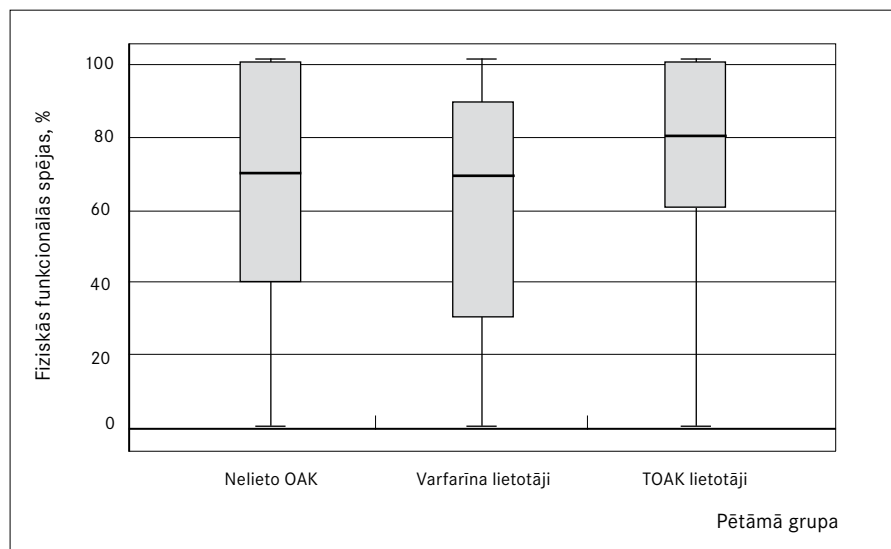
Mean rang visual representation in all study groups compared in all with health related quality of life inspected areas



OAK – orālie antikoagulanti, TOAK – tiešie orālie antikoagulanti.

2. attēls. Fizisko funkcionālo spēju novērtējums pētāmajās grupās

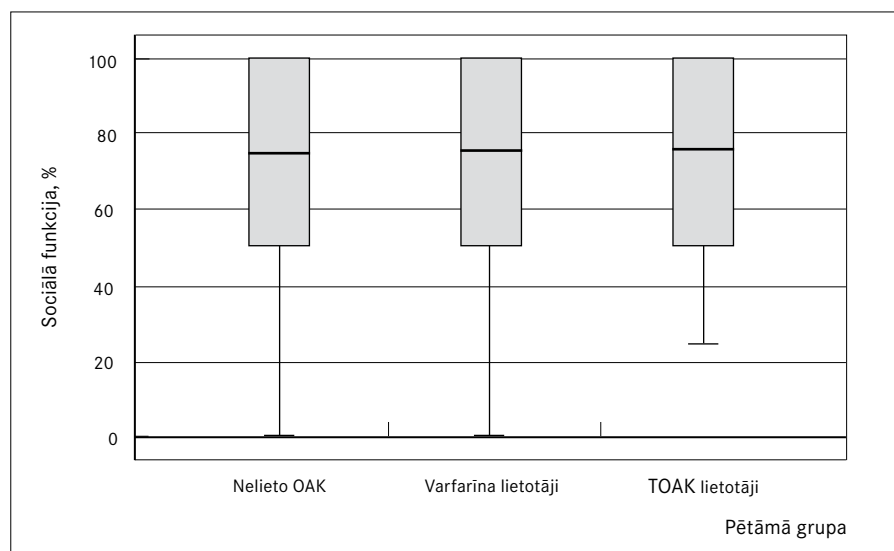
Physical functioning scores in study groups



OAK – orālie antikoagulanti, TOAK – tiešie orālie antikoagulanti.

Aplūkojot katru dzīves kvalitātes novērtējuma sfēru atsevišķi, statistiski ticama atšķirība bija, salīdzinot fiziskās funkcionālās spējas grupas ($p = 0,016$), varfarīna grupā iegūstot vidējo rangu 95,85, savukārt TOAK grupā – 124,57. Salīdzinot abas grupas savā starpā, $p = 0,012$ (2. attēls). Otrā sfēra no kopumā septiņām, kurā bija novērota statistiski ticama atšķirība starp pētāmajām grupām, bija sociālo funkciju grupa ($p = 0,026$), kurā statistiski ticama atšķirība arī bija starp varfarīna un TOAK lietotājiem, varfarīna lietotājiem iegūstot rangu 95,16, bet TOAK lietotājiem – 119,08; $p = 0,039$ (3. attēls).

3. attēls. Sociālo funkciju novērtējums pētāmajās grupās
Social functioning scores in study groups



OAK – orālie antikoagulanti, TOAK – tiešie orālie antikoagulanti.

Tuvu statistiski ticami dati par atšķirībām pētāmajās grupās tika iegūti, arī novērtējot fiziskā veselības stāvokļa ietekmi uz iesaistišanos darba un citās ikdienas aktivitātēs; $p = 0,056$.

Papildus tika veikta analīze, lai noteiktu, vai sniegtās atbildes iespaido vecums, smēķēšanas ieradums intervijas sniegšanas brīdī vai anamnēzē. Nosakot neparametrisko korelāciju, tika secināts, ka vecumam ir vāja negatīva korelācija ar fiziskajām funkcionēšanas spējām ($r = -0,231$), pārējās sadaļās vecumam nebija statistiski ticamas ietekmes. Smēķēšanas ieradumam anamnēzē vai intervijas veikšanas brīdī nebija statistiski ticamas ietekmes uz dzīves kvalitātes novērtējumu.

Diskusija

Mūsdienās arvien aktuālāks kļūst jautājums par pacientu dzīves kvalitātes saglabāšanu un uzlabošanu, kas var paaugstināt vispārējo apmierinātību ar medicīnisko palīdzību un dzīves kvalitāti. Ņemot vērā, ka pacientiem ar augsta riska nevalvulāru ātriju fibrilāciju Latvijā ir pieejamas vairākas metodes išēmisko notikumu riska mazināšanai, ir svarīgi izvēlēties tādu, kura sniegtu vislielāko ieguvumu – mazinātu išēmisko un hemorāģisko notikumu risku, medikaments būtu viegli un droši lietojams, pēc iespējas mazāk tiktu ierobežota pacienta ikdiena un ieradumi, tā uzlabojot viņa dzīves kvalitāti.

Pētījumos arvien vairāk tiek pievērsta uzmanība dzīves kvalitātes novērtēšanai saistībā ar dažādu medikamentu grupām. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka augstākais dzīves kvalitātes novērtējums bija TOAK lietotājiem, statistiski ticamus rezultātus iegūstot fiziskās funkcionēšanas un sociālo funkciju jomā, salīdzinot ar varfarīna lietotājiem, savukārt zemākus rādītājus uzrādīja pacienti, kuri nelieto nekāda veida orālos antikoagulantus išēmisko notikumu riska mazināšanai, bet viszemākos rādītājus uzrādīja varfarīna lietotāji. Rezultāti bija līdzīgi ar mūsdienu pētījumiem šajā jomā.

Literatūrā ir pieejami dati, kuros apgalvots, ka, salīdzinot pacientu kontrolgrupu, kura nelietoja nekāda veida antikoagulantus, ar varfarīna lietotājiem, statistiski ticama atšķirība starp grupām nepastāv (Lancaster, 1991), līdzīgi tas secināts arī šajā pētījumā. Pētījumos, kuros analizēta orālo antikoagulantu ietekme uz dzīves kvalitāti, tika konstatēts, ka orālie antikoagulanti dzīves kvalitātes novērtējumu ietekmē pozitīvi (Almeida, 2011).

Pastāv pētījumi, kuros analizēta anketas aizpildīšanas vietas ietekme uz sniegtajām atbildēm. Tajos secināts, ka primārās aprūpes speciālista apskates laikā aizpildīto anketu rezultāti vērtēti

augstāk nekā speciālistu apskates laikā (*Baonza, 2005*), bet ir atrodami arī kontrastējoši pētījumi, kuros vēstīts, ka klīnikās iegūtie dati uzrādījuši labākus rezultātus nekā ģimenes ārstu apskates laikā (*Wilson, 2003*).

Tendences pētījumos ir līdzīgas – TOAK lietošana uzlabo dzīves kvalitāti, savukārt, salīdzinot varfarīna lietošanas grupu ar kontrolgrupu, pētījumi neuzrāda statistiski ticamu atšķirību, bet asiņošana anamnēzē statistiski ticami pazemina dzīves kvalitātes novērtējumu (*Lancaster, 1991*). Apmierinātību ar dzīvi ietekmē daudzi faktori, piemēram, vieta, kur pētījums tiek veikts (*Baonza, 2005; Wilson 2003*), sliktākus rezultātus uzrāda pacienti, kuri terapiju ir uzsākuši mazāk nekā pirms gada, sievietes, pacienti ar komorbiditātēm, zāļu mijiedarbību, kas paaugstinājusi antikoagulanta līmeni asinīs, un pacienti ar zemāku izglītības līmeni (*Almeida, 2001*). Šīs zināšanas par antikoagulantu ietekmi uz dzīves kvalitātes novērtējumu, kas saistīts ar veselību, varētu pozitīvi ietekmēt piemērotāko medikamentu izvēli pacientam.

Līdzīgi kā apskatītajā literatūrā, arī šajā pētījumā tika analizēta potenciālo jaucējfaktoru ietekme uz atbildēm un tika secināts, ka fizikālās funkcionēšanas novērtēšanas sfērā pacienta vecumam bija maza negatīva korelācija ar sniegtajām atbildēm. Līdz šim ir veikti gan pretrunīgi pētījumi, kuros līdzīgi kā šajā pētījumā vecākiem pacientiem ir fiksēts zemāks dzīves kvalitātes novērtējums fizikālās funkcionēšanas sfērā (*Reynolds, 2008*), gan pastāv pētījumi, kuros ir konstatēts, ka pacienti līdz sešdesmit piecu gadu vecumam ir uzrādījuši mazāk izteiktu dzīves kvalitātes samazinājumu saistībā ar ātriju fibrilāciju (*Reynolds, 2006*).

Viennozīmīgi pētījumi par smēķēšanas ietekmi uz dzīves kvalitātes novērtēšanu pacientiem ar ātriju fibrilāciju literatūrā netika atrasti, bet ir pētījumi, kuros pierādīta maza pozitīva korelācija ar neregulāru smēķēšanu vai smēķēšanu līdz piecām cigaretēm dienā un ievērojami lielāku negatīvu korelāciju, pacientam smēķējot vairāk (*Coste, 2014*). Mūsu pētījumā netika konstatēta korelācija ar smēķēšanas statusu un dzīves kvalitātes novērtējumu.

Iespējams, pētījuma rezultātus iespaidoja pētīšanai izvēlētās grupas lielums, iemesli, kādēļ pacients nonāca stacionārā, kas varēja būt gan ātriju fibrilācijas paroksisma dēļ, gan medikamentu pārdozēšanas, sirds mazspējas dekompensācijas vai citu iemeslu dēļ. Papildu jaucējfaktors varētu būt arī pacientu vidējais ienākumu līmenis mēnesī, kas var ietekmēt kopējo dzīves kvalitātes novērtējumu.

Secinājumi

1. Tiešie orālie antikoagulanti visās dzīves kvalitātes novērtējuma jomās uzrāda labākus vidējos rādītājus. Salīdzinot tiešo orālo antikoagulantu lietotāju un varfarīna lietotāju atbildes, statistiski ticami atšķiras fiziskās funkcionālās spējas un sociālās funkcijas.
2. Pastāv maza negatīva korelācija starp vecumu un fizisko funkcionālo spēju novērtējumu.
3. Smēķēšanai nav statistiski ticamas ietekmes uz pētāmo pacientu sniegtajām atbildēm.



Does Oral Anticoagulant Type have Influence on the Quality of Life for High-Risk Atrial Fibrillation Patients in Latvia?

Abstract

Adequate atrial fibrillation (Afib) therapy with oral anticoagulants lowers the ischemic event risk (*Moht, 1997*). While using warfarin, patients have to make corrections on daily diet, regular INR checking and dose adjustments. All of these aspects can influence the quality of life.

The aim of the study was to analyse whether the oral anticoagulants (OAK) type has an influence on health related quality of life for high risk Afib patients.

Research was performed in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital from October 2016 to May 2017. Patients with high-risk atrial fibrillation were included during their stay in hospital. Patients were asked demographic questions, anamnesis of life, daily and frequently used medication, modified SF-36 short form survey. The obtained results were processed in Microsoft Excel and IBM SPSS Statistics using Kruskal-Wallis test.

Material: 218 patient (43 % men, 56.4 % women, mean age 70.4 (SD 9.8) years). Warfarin was used in 37.6 % (35) cases, NOACs – 33 % (72); however, 29.4 % (64) of the study patients did not use any OAC.

There were examined seven areas of quality of life, where a statistically significant difference between the groups was detected in physical functioning area (Warfarin – 95.16; NOACs – 119.08; no use – 115.55; $p = 0.026$) and social functioning (Warfarin – 95.16; NOACs – 119.08; no use – 115.55; $p = 0.026$); a statistically significant difference was observed between Warfarin and NOAC users. Age had a weak low negative correlation ($r = -0.231$) with physical functioning; smoking habit did not have any statistically significant influence on quality of life.

NOAC usage statistically significantly correlates with a better quality of life in physical functioning and social functioning areas compared to Warfarin usage. Age had a weak low negative correlation with physical functioning; smoking habit did not have any statistically significant influence on quality of life.

Keywords: quality of life, warfarin, novel oral anticoagulants, atrial fibrillation, SF-36.

Literatūra

- Almeida, G. Q., Noblat, L. A., Passos, L. C. and do Nascimento, H. F. 2011. Quality of life analysis of patients in chronic use of oral anticoagulants: an observational study. *Health Qual Life Outcomes*. 9, 91.
- Arboix, A. and Alio, J. 2010. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Current Cardiology Reviews*. 6(3), 150–161.
- Baonza, Y. M., Majada, A. C., Garcia-Borras, F. and Gonzalez, S. R. 2005. Quality of life of patients treated with oral anticoagulants. *Atencion Primaria*. 36(4), 224–225.
- Coste, J., Quinquis, L., Almeida, S. and Audureau, E. 2014. Smoking and health-related quality of life in the general population. Independent relationship and large differences according to patterns and quantity of smoking and to gender. *Plos One*. 9(3).
- Eriksson, B., Quinlan, D. and Weitz, J. 2009. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 48(1), 1–22.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha, D. et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 37(38), 2893–2962.
- Kong, B., Liu, Y., Huang, H. et al. 2015. Left atrial appendage closure for thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation: advances and perspectives. *Journal of Thoracic Disease*. 7(2), 199–203.
- Lancaster, T. R., Signer, D. E., Sheehan, M. A. et al. 1991. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. *Internal Medicine Journal*. 151(10), 1944–1949.
- Ling, L., Kistler, P. M., Kalman, J. M. et al. 2016. Comorbidity of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 13(3) 131–147.
- Moht, J. P., Albers, G. W., Amarenco, P. et al. 1997. Etiology of stroke. *Stroke*. 28(7), 1501–1506.
- Reynolds, M. R., Ellis, E. and Zimetbaum, P. 2008. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 19(7), 762–768.
- Reynolds, M. R., Lavelle, T., Essebag, V. et al. 2006. Influence of age, gender, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *American Heart Journal*. 152(6), 1097–1103.
- Schneck, M. J. and Xu, L. 2015. Cardioembolic Stroke. *Medscape*. legūts no: <http://emedicine.medscape.com/article/1160370-overview> (sk. 05.06.2017.).
- Vilchez, J. A., Gallego, P. and Lip, G. Y. H. 2014. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 5(1), 8–20.
- Ware, J. E. et al. 1993. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center.

16. Watson, T., Shantsila, E. and Lip, G. Y. H. 2009. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revised. *Lancet*. 373: 155–166.
17. Wilson, S. J., Wells, P. S., Kovacs, M. D. et al. 2003. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and family physicians: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*. 169(4), 293–298.
18. Yao, X., Abraham, N. S., Sangaralingham, L. R. et al. 2016. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 5(6).

Orālo antikoagulantu un citu ārstniecības līdzekļu savstarpējā mijiedarbība pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju Latvijā

*Ketiņa Apsīte¹, Katrīna Puķīte², Andris Tupahins¹,
Natālija Nikrus², Baiba Luriņa³, Irina Pupkeviča³,
Aivars Lejnieks³, Oskars Kalējs³*

ke.apsite@gmail.com

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Medicīnas fakultāte

² Doktorantūras nodaļa, studiju programma "Farmācija"

³ Iekšējīgo slimību katedra

Kopsavilkums

Pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju, kuri ikdienā lieto orālos antikoagulantus (OAK), lielākoties ir sastopamas komorbiditātes (Ling, 2016), kuru gadījumā arī ir nepieciešama terapija. Ņemot vērā, ka daļai medikamentu var būt viens metabolizācijas ceļš caur P-glikoproteīnu un CYP450, pastāv mijiedarbības risks, kas var paaugstināt OAK līmeni asinīs, palielinot asiņošanas risku.

Darba mērķis ir konstatēt visbiežāk sastopamās potenciālās OAK un citu ārstniecības līdzekļu mijiedarbības pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju Latvijā.

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centrā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam. Pacienti tika mutiski intervēti, ievācot informāciju par demogrāfiskajiem datiem, slimību un dzīves anamnēzi, ikdienā un bieži lietotajiem medikamentiem un uztura bagātinātājiem. Iegūtie rezultāti tika ievadīti un apstrādāti programmās *Microsoft Excel* un *SPSS Statistics*.

Pētījumā tika iekļauti 154 pacienti – no tiem 45,4 % (70) bija vīrieši un 54,6 % (84) bija sievietes. Vidējais pacientu vecums – 69,6 (SD 10,3) gadi. 53,2 % (82) lietoja varfarīnu, 15,6 % (24) dabigatrānu, bet 31,2 % (48) rivaroksabānu.

48,7 % pacientu ikdienā lieto ārstnieciskos līdzekļus ar potenciālu mijiedarbību savā starpā. Varfarīna lietotājiem 52,4 % (43) gadījumu tika konstatēta potenciāla zāļu mijiedarbība, no tiem 20,73 % – ar omega-3 preparātiem, 17,07 % – protonu sūkņa inhibitoru (PSI), 15,85 % – amiodaronu, 13,41 % – NSPL, 4,88 % – rosuvastatīnu, 3,66 % – aspirīnu, 2,44 % – klopidoģrelu. Dabigatrāna lietotājiem potenciāla zāļu mijiedarbība tika konstatēta 45,83 % (11) gadījumu, no tiem 25 % ar PSI, 16,67 % – amiodaronu, 12,5 % – omega-3 preparātiem, 4,17 % – spiranolaktonu un 4,17 % – nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL). Rivaroksabāna lietotājiem – 43,8 % (21) gadījumu, no kuriem 29,17 % ar amiodaronu, 16,67 % – omega-3 preparātiem, 2,08 % – selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un 4,17 % – NSPL.

Secinājumi: gandrīz pusei (48,7 %) pacientu ar augsta riska ātriju fibrilāciju tika konstatēta potenciāla zāļu mijiedarbība ar OAK.

Atslēgvārdi: orālie antikoagulant, ātriju fibrilācija, varfarīns, rivaroksabāns, dabigatrāns, medikamentu mijiedarbība, CYP450, P-glikoproteīns.

Ievads

Ātriju fibrilācija mūsdienās pasaulē skar 33,5 miljonus cilvēku, kas veido 0,5 % no visas populācijas (Bjerrum, 2003), bet augstu ienākumu valstīs sasniedz 1,0–1,5 % prevalenci populācijā (Go, 2001) un līdz 9 % personām virs 80 gadu vecuma (Ling, 2016). Ātriju fibrilācijas prevalence no 1990. līdz 2010. gadam ir augusi. 1990. gadā tā skāra 569,5 vīriešus un 359,9 sievietes uz 100 000 iedzīvotāju, bet 2010. gadā – 596,2 vīriešus un 373,1 sievieti. Attiecīgi incidence ir pieaugusi no 60,7 vīriešiem un 43,8 sievietēm uz 100 000 indivīdu 1990. gadā līdz 77,5 vīriešiem un 59,5 sievietēm 2010. gadā, sasniedzot epidēmijas līmeni (O’Riordan, 2013).

Līdz šim veiktajos pētījumos ir noskaidrots, ka ātriju fibrilācija kā izolēta diagnoze ir tikai 1,7 % gadījumu, pārējos 98,3 % gadījumos ir arī blakusslimības (Kim, 2016), visbiežāk – koronāra sirds slimība, arteriāla hipertensija, hroniska sirds mazspēja u. c. slimības (Padeletti, 2007).

Atbilstoši aktuālajām vadlīnijām pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju terapijā tiek rekomendēts lietot orālos antikoagulantus (OAK) (Kirchhof, 2016), kā arī citus medikamentus atbilstoši blakusslimību vadlīnijās rekomendētajai terapijai.

Citohroms P450 ir izomēru grupa, kas ir atbildīga par virkni dažādu ķīmisko savienojumu biotransformāciju cilvēka ķermenī. Citohroma P450 sistēma, kuras nozīmīgākie izozīmi ir CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4 (Ogu, 2003), ir atbildīga arī par K vitamīna antagonista varfarīna un tajā esošo S-varfarīna un R-varfarīna steroizomēru metabolizāciju cilvēka ķermenī (Kaminsky, 1997). Šie enzīmi atrodas lielākoties hepatocītos, tievajās zarnās, bet ir sastopami arī citviet – plaušās un nierēs (Lynch, 2007). Varfarīna farmakokinētikā cilvēka organismā mazāka nozīme ir P-glikoproteīnam (Wadelius, 2004), kas ir transmembranāls efluksa sūknis dažādu ķīmisko savienojumu izvadei no šūnas, samazinot medikamenta koncentrāciju (Finch, 2014). Savukārt P-glikoproteīns ir dabigatrāna metabolizācijas pamatā (University of Washington, 2014). Trešā šajā pētījumā aplūkotā antikoagulanta – tiešā OAK rivaroksabāna – metabolizāciju nodrošina gan P-glikoproteīns, gan CYP450 (University of Washington, 2014).

Līdzīgi kā šiem uzskaitītajiem OAK, virknei citu medikamentu farmakokinētika notiek ar minētajām sistēmām (Finch, 2014; Wadelius, 2007). Tā var tikt ietekmēta, ja medikamentiem ir viens metabolizācijas ceļš un tie tiek lietoti vienlaicīgi (Finch, 2014). Ņemot vērā, ka pacienti lieto vidēji četrus medikamentus ar antikoagulantiem (Urbancika, 2017), nav pārsteidzoši, ka tiem var būt viens metabolizācijas ceļš un mijiedarbojoties tie var paaugstināt antikoagulanta līmeni serumā un asiņošanas risku.

Darba mērķis

Darba mērķis ir analizēt orālo antikoagulantu, citu medikamentu un uztura bagātinātāju biežāk sastopamās potenciālās mijiedarbības pacientiem ar augsta riska nevalvulāru priekšskambaru mirgošanu Latvijā.

Materiāls un metodes

Šis kvantitatīvais, analītiskais šķērsgrīzuma pētījums tika veikts ar pacientu anketēšanu. Pētījumā tika iekļauti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacienti to stacionēšanas laikā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam.

Anketēšanā tika ievākta informācija par pacientu demogrāfiskajiem datiem, slimību un dzīves anamnēzi (alkohola pārmērīga lietošana, antikoagulantu izraisīta asiņošana anamnēzē), kā arī ikdienā lietotajiem medikamentiem. Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja. Tas tika veikts saskaņā ar Pasaules medicīnas asociācijas Helsinku deklarāciju.

Latvijas kardioloģijas centra nodaļās tika identificēti pacienti ar augsta riska ātriju fibrilāciju (CHA₂DS-VASc vīriešiem ≥ 2 , sievietēm ≥ 3 ; HAS-BLED ≥ 3 ; ORBIT ≥ 4 ; ATRIA ≥ 6). Ja pacients vismaz vienā no riska vērtēšanas skalām atbilda augsta riska kritērijiem, tas tika uzskatīts par atbilstošu pētījumam. Pacienti tika izvērtēti atbilstoši pētījuma iekļaušanas un neiekļaušanas kritērijiem. Pacienti,

kuri atbilda visiem iekļaušanas kritērijiem, tika aicināti piedalīties pētījumā. Piekrītot dalībai, pacientam mutiski tika uzdoti anketas jautājumi, nepieciešamības gadījumā palīdzot tos izprast. Ikdienā lietoti medikamenti tika definēti kā tie, kurus pacients lieto katru dienu, bet nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL), tika ņemti vērā, ja pacients tos lieto vismaz reizi divās nedēļās. Anamnēzes datu precizēšanai tika izmantota pacienta slimības vēsture.

Kritēriji iekļaušanai pētījumā:

- pacients pētījuma veikšanas laikā ir stacionēts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centrā;
- pacients ir pilngadīgs;
- pacients ir piekritis un parakstījis piekrišanu iesaistīties pētījumā;
- pacientam ir augsta riska ātriju fibrilācija (CHA2DS-VASc vīriešiem ≥ 2 , sievietēm ≥ 3 ; HAS-BLED ≥ 3 ; ORBIT ≥ 4 ; ATRIA ≥ 6).

Izslēgšanas kritēriji:

- pacients nepiekrīt piedalīties pētījumā vai nevēlas atbildēt uz jautājumiem;
- pacients lieto antikoagulantus jebkādu citu iemeslu (nevis ātriju fibrilācijas) dēļ.

Tika definēti medikamenti, kuri potenciāli spēj mijiedarboties ar orālajiem antikoagulantiem. Varfarīnam ir potenciāla mijiedarbība ar citiem antikoagulantiem, antiagregantiem, rosuvastatīnu, omega-3 preparātiem, protonu sūkņu inhibitoriem (PSI), tādiem kā omeprazols, pantoprazols, NSPL, piemēram, ibuprofēnu, diklofenaku, antiaritmīķi amiodaronu, kā arī selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), serotonīna-noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI), dronedaronu, kvinidīnu, barbiturātiem. Dabigatrānam ir potenciāla mijiedarbība ar citiem antikoagulantiem, antiagregantiem, amiodaronu, PSI, spiranolaktonu, NSPL, SSAI, SNAI, dronedaronu, verapamilu, kvinidīnu, barbiturātiem. Rivaroksabānam – ar amiodaronu, omega-3 preparātiem, NSPL, SSAI, SNAI, dronedaronu, verapamilu, kvinidīnu, barbiturātiem, nifedipīnu, felodipīnu (*Drugs.com*).

Visi medikamenti, kuriem tika konstatēta potenciāla zāļu mijiedarbība, tika iedalīti divās grupās – ar vidēju un spēcīgu potenciālo mijiedarbību.

Iegūtie dati tika ievadīti un apstrādāti programmās *Microsoft Excel* un *SPSS Statistics*.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 154 Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra pacienti, kuri stacionēti laikā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam – 45,4 % (70) vīrieši un 54,6 % (84) sievietes. Vidējais pacientu vecums bija 69,6 (SD 10,3) gadi. Lielākā daļa pacientu, 53,2 % (82) išēmisko notikumu profilaksei lietoja K vitamīna antagonistu varfarīnu 15,6 % (24) – tiešo orālo antikoagulantu dabigatrānu un 31,2 % (48) – rivaroksabānu (1. tabula).

1. tabula. Pamatrādītāji pētāmajām grupām

Main charectistics of study groups

Skalas elements	Varfarīns	Dabigatrāns	Rivaroksabāns
OAK* lietotāji, n (%)	82 (53,2)	24 (15,6)	48 (31,2)
Vīrieši, n (%)	35 (42,7)	11 (45,8)	24 (50)
Sievietes, n (%)	47 (57,3)	13 (54,2)	24 (50)
Vidējais vecums, gadi	71,1 (SD 9,4)	63,9 (SD 12,2)	69,9 (SD 10,1)

* OAK – orālie antikoagulant.

Tika izvērtēts, cik pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kuri ikdienā lieto perorālo antikoagulantu, pastāv potenciāls zāļu mijiedarbības risks saistībā ar vienu metabolizācijas ceļu caur P-glikoproteīnu vai citohromu 450. Tika konstatēts, ka 48,7 % pacientu ikdienā lieto medikamentus vai uztura bagātinātājus, kuriem ir potenciāla savstarpējā mijiedarbība. 52,4 % (43) varfarīna lietotāju tika konstatēta potenciāla zāļu mijiedarbība, no tiem 34,14 % (28) – vidēja potenciāla zāļu mijiedarbība un 30,49 % (25) – spēcīga potenciāla zāļu mijiedarbība. Dabigatrāna lietotājiem 45,83 % (11) gadījumu tika konstatēta mijiedarbība, no kuriem 45,83 % (11) – vidēja potenciāla mijiedarbība un 4,17 % (1) – potenciāli spēcīga mijiedarbība. Rivaroksabāna lietotājiem potenciāla mijiedarbība tika konstatēta 43,8 % (21) gadījumu, no kuriem 39,58 % (19) pacientu tika konstatēta vidēja potenciāla mijiedarbība, bet 4,17 % (2) – spēcīga potenciāla mijiedarbība.

Varfarīna lietotāju grupā (2. tabula) biežāk potenciāla mijiedarbība tika konstatēta ar omega-3 preparātiem (20,73 %), kas tiek lietoti kā uztura bagātinātāji, ar PSI (17,07 %) un amiodaronu (15,58 %). Medikamenti, ar kuriem netika konstatēta potenciāla mijiedarbība, rezultātu tabulā netika minēti.

2. tabula. Medikamentu un uztura bagātinātāju potenciālas mijiedarbības prevalence varfarīna lietotāju grupā
Potential drug-drug interactions in warfarin user group

Vidēja potenciāla mijiedarbība			Spēcīga potenciāla mijiedarbība		
Preparāts	Gadījumu skaits		Preparāts	Gadījumu skaits	
	n	%		n	%
Omega-3 preparāti	17	20,73	NSPL	11	13,41
PSI	14	17,07	Amiodarons	13	15,85
Rosuvastatīns	4	4,88	Aspirīns	3	3,66
			Klopidogrels	1	2,44

PSI – protonu sūkņa inhibitori, NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi.

Analizējot dabigatrāna lietotāju ikdienā lietotos medikamentus (3. tabula), visbiežāk potenciāla mijiedarbība tika konstatēta ar PSI (25 %) un amiodaronu (16,67 %).

3. tabula. Medikamentu un uztura bagātinātāju potenciālas mijiedarbības prevalence dabigatrāna lietotāju grupā
Potential drug-drug interactions in dabigatran user group

Vidēja potenciāla mijiedarbība			Spēcīga potenciāla mijiedarbība		
Preparāts	Gadījumu skaits		Preparāts	Gadījumu skaits	
	n	%		n	%
Omega-3 preparāti	3	12,50	NSPL	1	4,17
PSI	6	25,00			
Amiodarons	4	16,67			
Spiranolaktons	1	4,17			

PSI – protonu sūkņa inhibitori, NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi.

Rivaroksabāna lietotāju grupā (4. tabula) visbiežāk potenciāla zāļu mijiedarbība tika konstatēta ar amiodaronu (29,17 %) un omega-3 preparātiem.

4. tabula. Medikamentu un uztura bagātinātāju potenciālas mijiedarbības prevalence rivaroksabāna lietotāju grupā
Potential drug-drug interactions in rivaroxaban user group

Vidēja potenciāla mijiedarbība			Spēcīga potenciāla mijiedarbība		
Preparāts	Gadījumu skaits		Preparāts	Gadījumu skaits	
	n	%		n	%
Omega-3 preparāti	8	16,67	NSPL	2	4,17
Amiodarons	14	29,17			
SSAI	1	2,08			

SSAI – selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori, NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi.

Diskusija

Zāļu mijiedarbība, paaugstinot vai pazeminot to koncentrāciju asins serumā, var izraisīt smagas komplikācijas. Lielai daļai kardiovaskulāro un citu medikamentu grupām metabolizācija notiek caur P-glikoproteīnu un CYP450. To medikamentu identificēšana, kuri potenciāli var izraisīt mijiedarbību un tiek regulāri izrakstīti, pievērstu profesionāļu uzmanību medikamentu metabolizācijas ceļam un ļautu izvēlēties pacientiem piemērotāko un drošāko terapiju.

Šajā pētījumā pacienti tika mutiski aptaujāti, lai noskaidrotu, kādus medikamentus tie lieto regulāri vai bieži. Izskatot pieejamos mūsdienu zinātniskos pētījumus par šo tēmu, var secināt, ka Latvijas populācijā potenciālo mijiedarbību skaits pacientiem, kas lieto varfarīnu, ir līdzīgs kā citos pētījumos, kur tas ir ap 35 %, bet atšķiras medikamenti, ar kuriem biežāk ir novērota mijiedarbība. Pētījumos tiek minētas antibiotikas un NSPL (*Penning-van Beest*, 2007), savukārt citviet biežāk konstatēta medikamentu mijiedarbība ar klopīdogrelu, aspirīnu, statīniem un PSI (*El Samie Mohamed*, 2013), kas ir līdzīgi kā mūsu veiktajā pētījumā, bet citur tiek minēts amiodarons (*Bjerrum*, 2003).

Pētījums tika veikts pacientu stacionēšanas laikā. Pacienti varēja būt stacionēti dažādu iemeslu – ātriju fibrilācijas paroksisma, hroniskas sirds mazspējas dekompensācijas un citu kardiālu problēmu – dēļ. Pastāv iespēja, ka pētījuma veikšanas vietā bija vairāk pacientu, kuriem ātriju fibrilācija noritēja smagākā formā vai ar citām kardiovaskulārām blakusslimībām, kuru adekvātai kontrolei nepieciešams lielāks medikamentu daudzums, tā paaugstinot to mijiedarbības risku.

Mūsdienu vadlīnijās slimības tiek skatītas izolēti, koncentrējoties uz labāko terapiju kombināciju atsevišķu patoloģisko stāvokļu ārstēšanai, un terapijas izvēle komorbīdiem pacientiem jāskata dažādās vadlīnijās. Diemžēl tajās reti tiek apskatīta vairāku slimību pārklāšanās, rekomendējot iespējami labāko terapiju kombināciju. Šāda vadlīniju sadursme klīniskajā praksē var radīt situācijas, kad, nepievēršot pietiekamu uzmanību medikamentu metabolizācijai, ir iespējams pacientam nozīmēt medikamentus ar vienu metabolizācijas ceļu.

Pilnveidojot zināšanas par dažādu medikamentu mijiedarbību, būtu iespējams izvēlēties terapiju, kurā medikamenti nespētu pastiprināt cits cita darbību un būtu drošāki lietošanai.

Secinājumi

1. Gandrīz pusei pacientu ar ātriju fibrilāciju, kuri ikdienā lieto orālos antikoagulantus, ir potenciāla zāļu mijiedarbība.
2. Lielākā daļa ārstu išēmisko notikumu profilaksei izvēlas orālo antikoagulantu varfarīnu.
3. Varfarīna lietotāju grupā visbiežākā potenciālā mijiedarbība tika konstatēta ar omega-3 preparātiem (20,73 %), PSI (17,07 %) un amiodaronu – 15,58 %.
4. Dabigatrāna lietotāju grupā visbiežākā potenciālā mijiedarbība tika konstatēta ar PSI (25 %) un amiodaronu (16,67 %).
5. Rivaroksabāna lietotāju grupā visbiežākā potenciālā mijiedarbība tika konstatēta ar amiodaronu (29,17 %) un omega-3 preparātiem.



Oral Anticoagulant and Other Potential Drug Interactions among High-Risk Atrial Fibrillation Patients in Latvia

Abstract

Most patients with high-risk atrial fibrillation (Afib) using oral anticoagulants (OAC) daily have comorbidities that require adequate drug therapy. There is a risk that these drugs can interact with OAC through CYP450 and P-glycoprotein, therefore increasing OAC concentration in serum and increasing bleeding risk.

The aim of the study was to detect the most common potential drug interactions with OAC.

The research was conducted in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital, Cardiology Centre of Latvia from October 2016 till May 2017. Questions about patients' demographic data, anamnesis of life, medical history, daily, frequently used medications and food supplements were obtained during their hospitalisation time.

Altogether 154 patients – 70 (45.4 %) male, 84 (54.6 %) women, mean age 69.6 (SD 10.3) years – were enrolled in the study; 53.2 % (82) of the patients were regular warfarin users, 15.6 % (24) – dabigatran and 31.2 % (48) – rivaroxaban users. 48.7 % of the patients had potential drug interactions. 52.4 % (43) of warfarin users had potential drug interactions, which included 20.73 % with omega-3 supplements, 17.07 % – PII, 15.85 % – amiodarone, 13.41 % – NSAIDs, 4.88 % – rosuvastatin, 3.66 % – aspirin, 2.44 % – clopidogrel. For dabigatran in 45.83 % (11) cases potential drug interaction was identified, from which 25 % was with PPI, 16.67 % – amiodarone, 12.5 % – omega-3 supplements, 4.17 % – spironolactone, 4.17 % – NSAIDs. For rivaroxaban – in 43.8 % (21) cases from which 29.17 % was with amiodarone, 16.67 % with omega-3 supplements, 2.08 % with SSAs, 4.17 % – NSAIDs.

Almost half of the patients (48.7 %) with high-risk atrial fibrillation had potential drug interactions.

Keywords: oral anticoagulants, atrial fibrillation, warfarin, rivaroxaban, dabigatran, drug-drug interactions, CYP450, P-glycoprotein.

Literatūra

1. Bjerrum, L., Andersen, M., Petersen, G. and Kragstrup, J. 2003. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 21(3), 153–158.
2. Drugs.com. Dabigatran Drug Interactions. Iegūts no: <https://www.drugs.com/drug-interactions/dabigatran-index.html> [sk. 06.07.2017.].
3. Drugs.com. Rivaroxaban Drug Interactions. Iegūts no: <https://www.drugs.com/drug-interactions/rivaroxaban-index.html> [sk. 06.07.2017.].
4. Drugs.com. Warfarin Drug Interactions. Iegūts no: <https://www.drugs.com/drug-interactions/warfarin-index.html> [sk. 05.06.2017.].
5. El Samia Mohamed, S. M. A., Gad, Z., El-Nimr, N. A., Razek, A. A. H. A. 2013. Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions in the critical care units of a Tertiary Hospital in Alexandria, Egypt. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2, 144.
6. Finch, A. and Phillans, P. 2014. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Australian Prescriber*. 37, 137–139.
7. Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A. et al. 2001. 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*, 285(18), 2370–2375.
8. Kaminsky, L. S. and Zhang, Z. Y. 1997. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther*. 73(1), 67–74.
9. Kim, E. J., Yin, X., Fontes, J. D. et al. 2016. Atrial fibrillation without comorbidities: Prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study). *American Heart Journal*. 177, 138–144.
10. Ling, L., Kistler, P. M., Kalman, J. M. et al. 2016. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 13, 131–147.

11. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D. et al. 2016. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 37(38): 2893–2962.
12. Lyncg, T. and Price, M. 2007. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*. 76(3), 391–396.
13. Mekaj, Y. H., Mekaj, A. Y., Duci, S. B. and Miftari, E. 2015. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 11, 967–977.
14. Ogu, C. C. and Maxa, J. L. 2000. Drug interactions due to cytochrome P450. *Baylor University Medical Center Proceeding*. 13(4), 421–423.
15. O’Riordan, M. 2013. WHO Data Confirm the Worldwide ‘Epidemic’ of AF. Iegūts no: <https://www.medscape.com/viewarticle/818091> [sk. 05.06.2017.].
16. Padeletti, L., Pieragnoli, P., Jentzen, V. and Schuchert, A. 2007. The comorbidity of atrial fibrillation and heart failure: a challenge for electrical therapies. *European Heart Journal Supplements*. 9, 181–186.
17. Penning-van Beest, F. J. A., Koerselman, J. and Herings, R. M. C. 2007. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharmacy World & Science*. 29, 671–675.
18. University of Washington. 2014. Dabigatran Drug Interaction Potential. Iegūts no: <https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/dabigatran-drug-interaction-potential> [sk. 06.06.2017.].
19. University of Washington. 2014. Rivaroxaban Drug Interaction Potential. Iegūts no: <https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/rivaroxaban-drug-interaction-potential> [sk. 06.06.2017.].
20. Urbancika, E., Kalnina, L. and Kalejs, O. 2017. Statistic review of patients with cardiologic events who are using anticoagulants – total amount of daily used drugs and with those the number of drugs that can interact with anti-coagulants. *Abstracts from 26th Nordic-Baltic Congress of Cardiology*. 53(1), 12.
21. Wadelius, M., Sorlin, K., Wallerman, O. et al. 2004. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors. *Pharmacogenomics Journal*. 4, 40–48.

Antibakteriālā terapija pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību: sešu gadu pieredze divās Latvijas universitātes slimnīcās

*Helēna Dauvarte¹, Elīna Vašuka¹, Lauma Dobelniece¹,
Polina Zaļizko², Vita Skuja^{1,3}, Aleksejs Derovs², Aivars Lejnietis^{1,4}*

dauvarte.helena@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,
Gastroenteroloģijas un hepatoloģijas nodaļa, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,
Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas nodaļa, Latvija

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,
Endokrinoloģijas nodaļa, Latvija

Kopsavilkums

Čūlainais kolīts (ČK) un Krona slimība (KS) ir iekaisīgas zarnu slimības (IZS), kuru ārstēšanas taktika ir atkarīga no slimības smaguma pakāpes. Aizdomu gadījumā par infekcijas klātesamību ir pieļaujama antibakteriāla terapija, taču empīriski tā tiek lietota biežāk, nekā nepieciešams. Šajā pētījumā tika apskatīts plašs IZS pacientu loks, iekļaujot divu Latvijas universitāšu slimnīcu datus.

Pētījuma mērķis bija izanalizēt antibakteriālo terapiju pacientiem ar IZS divās lielākajās Latvijas slimnīcās un salīdzināt to ar Eiropā pieņemtajām *ECCO* (*European Crohn's and Colitis Organization*) vadlīnijām, kā arī salīdzināt šos rezultātus starp slimnīcām.

Pētījumā tika apkopoti visi ČK un KS hospitalizācijas gadījumi Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) sešu gadu garumā (2010.–2015.). Tika analizēta antibakteriālās terapijas pamatotība pacientiem ar IZS un atbilstība *ECCO* vadlīnijām. Pētījumā tika apkopoti dati par pacientiem ar IZS hospitalizācijas laikā veiktajiem mikrobioloģiskajiem uzsējumiem, tie analizēti, izmantojot programmu *SPSS 23.0*.

No 2010. līdz 2015. gadam abās slimnīcās hospitalizēti 1243 pacienti – 629 sievietes un 614 vīrieši. Hospitalizācijas laikā abās slimnīcās antibakteriāla terapija tika izmantotas 662 (53,3 %) gadījumos. RAKUS antibakteriālā terapija tika lietota 326 (46,6 %) gadījumos, PSKUS – 259 (54,3 %) gadījumos. Vidējais antibakteriālās terapijas ilgums: RAKUS – 3,3 dienas, PSKUS – 4,3 dienas ($p = 0,1$). Biežāk lietotās antibiotikas bija metronidazols, ciprofloksacīns un ceftriaksons.

Secinājumi. Abās slimnīcās kopā vairāk nekā puse pacientu saņēma antibakteriālo terapiju. PSKUS lielākā daļa pacientu saņēma antibiotikas, RAKUS lielākā daļa pacientu tās nesaņēma. Ceftriaksons bija viena no biežāk lietotajām antibiotikām, kas neatbilst vadlīnijām. Lielai daļai pacientu ar IZS netika veikti mikrobioloģiskie uzsējumi, kas pilnībā neatbilst *ECCO* vadlīnijām.

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

Ievads

Čūlainais kolīts (ČK) un Krona slimība (KS) pieder pie iekaisīgo zarnu slimību grupas, kam raksturīga hroniska iekaisuma reakcija zarnu traktā. ČK un KS ir biežākās IZS, taču sastopamas arī tādas formas kā mikroskopisks kolīts un limfocītisks kolīts. Pacientiem, izrakstoties no stacionāra, ne vienmēr tiek norādītas pilnīgas diagnozes, piemēram, diagnoze “neprecizēts kolīts” rada grūtības IZS identificēšanai. Lai gan IZS ir autoimūna slimība, ir iespējama arī ģenētiska predispozīcija, turklāt pacientiem ir augstāks malignitātes risks [6].

Krona slimība ir hroniska transmurāla IZS, kas var skart jebkuru gremošanas trakta daļu, sākot ar muti un beidzot ar anālo atveri. Aptuveni 70 % gadījumu slimība skar tieši *ileum* terminālo daļu. Ilgstošā iekaisuma dēļ pacientiem var attīstīties fibrotiska stenoze, kas rada intermitējošas kolikveida sāpes, sliktu dūšu un vemšanu. Pacientiem ir vērojama anoreksija, svara zudums un bieža vēdera izeja [4]. KS komplikāciju gadījumos iespējama fistulu veidošanās, rētošanās un perianālu abscesu veidošanās [10]. Aptuveni pusei pacientu slimības gaitā, izmantojot dažādus testus, piemēram, piramidona reakcijas testu, fecēs var konstatēt slēptās asinis [18].

Lai gan ar medikamentozu un ķirurģisku terapiju nevar izārstēt KS, tā veicina slimības remisiju un komplikāciju mazināšanos. Antibiotikām KS gadījumā ir nozīme strutainu komplikāciju ārstēšanā, tādēļ pirms to nozīmēšanas ir būtiski izvērtēt slimības smaguma pakāpi. Visbiežāk izmantotās antibiotikas ir metronidazols un ciprofloksacīns, ko arī iesaka lietot šīs slimības komplikāciju gadījumos. Vāji aktīvas KS gadījumā antibiotikas netiek ieteiktas. Metronidazols (20 mg/kg/dienā) vairāk tiek lietots perianālu fistulu ārstēšanā. Ciprofloksacīns arī var tikt izmantots perianālu fistulu ārstēšanā, jo tam ir mazāk blakusparādību, turklāt kombinācijā ar bioloģiskajiem preparātiem – infliksimabu un adalimumabu – iespējams uzlabot ārstēšanas rezultātus [15].

ČK ir hroniska idiopātiska iekaisīga zarnu trakta slimība, kas skar resno zarnu. Iespējamie slimības simptomi: diareja, asiņošana no zarnu trakta, tenesms, sāpes vēderā. Smagākos gadījumos vērojams drudzis un svara zudums. Simptomu daudzums ir atkarīgs no slimības smaguma pakāpes, taču arī pacietiem ar aktīvu slimību, kas konstatēta kolonoskopijas laikā, var būt asimptomātiska gaita.

ČK ārstēšanā antibiotiku lietošana netiek uzsvērtā. Tās nav efektīvas nedz aktīvas slimības gadījumā, nedz veicina remisiju. Antibiotikas tiek rekomendētas tikai komplikāciju gadījumos [20]. Smaga ČK gadījumā (sešas vai vairāk diarejas epizodes dienā un organisma toksicitātes pazīmes) ir paaugstināts risks iegūt *Clostridium difficile* infekciju – šajā gadījumā tiek rekomendēta antibakteriālā terapija ar vankomicīnu [9].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija izpētīt divās lielākajās Latvijas slimnīcās izmantoto antibakteriālo terapiju pacientiem ar IZS (ČK un KS) un salīdzināt to ar Eiropas vadlīnijām (ECCO), kā arī salīdzināt abu slimnicu rādītājus, lai izvērtētu atšķirības.

Materiāls un metodes

Pētījums bija retrospektīvs. Abās universitātes slimnīcās (RAKUS un PSKUS) tika atlasīti visi IZS hospitalizācijas gadījumi sešu gadu garumā, no 2010. līdz 2015. gadam, un izveidota datu bāze. Iekļaušanas kritēriji: vīrieši un sievietes virs 18 gadu vecuma. Izslēgšanas kritēriji: pacienti ar diagnozi “neprecizēts kolīts”, kā arī pacienti, kuri jaunāki par 18 gadiem, un grūtnieces.

Datu bāzē tika reģistrēti pacientu ar IZS demogrāfiskie dati, hospitalizācijas ilgums, diagnoze, tās ilgums gados, blakusdiagnozes, izmantotā antibakteriālā terapija un tās ilgums, dati par mikrobioloģisko uzsējumu un hospitalizācijas laikā veiktajām operācijām. IZS smaguma pakāpe netika analizēta.

Iegūtie dati tika apstrādāti ar *IBM SPSS Statistics* programmu.

Rezultāti

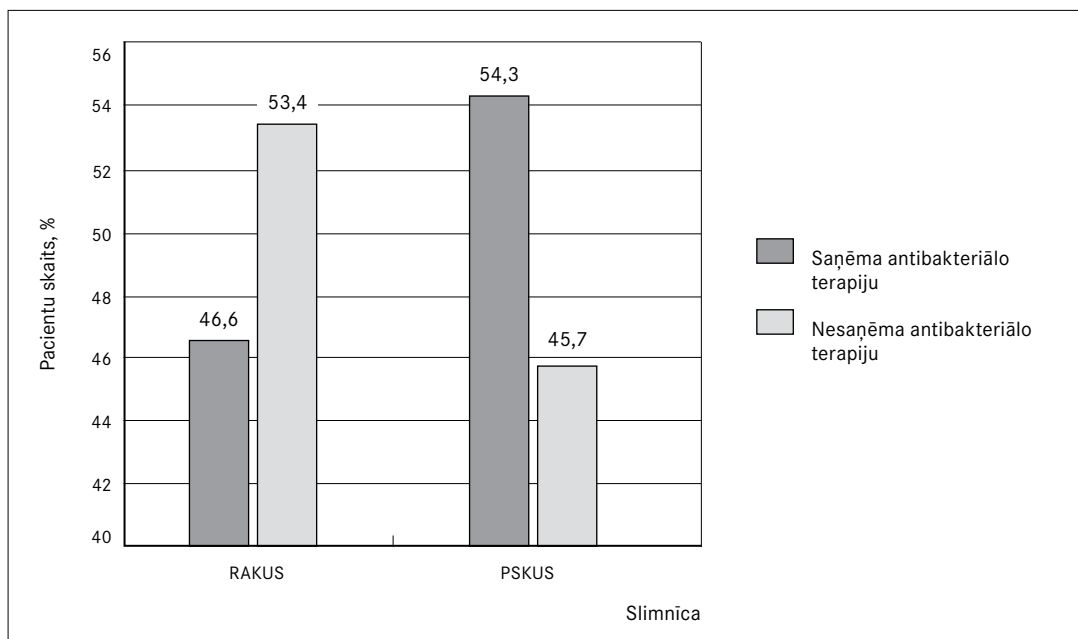
Sešu gadu laikā abās slimnīcās kopā hospitalizēti 1243 pacienti ar IZS – 629 sievietes (vidējais vecums – $48,2 \pm 19,14$ gadi) un 614 vīrieši (vidējais vecums $39,7 \pm 17,12$ gadi). RAKUS reģistrēti 700 (56,3 %) hospitalizācijas gadījumi, PSKUS – 543 (43,7 %). ČK tika diagnosticēts 353 (56,1 %) sievietēm un 337 (54,9 %) vīriešiem, savukārt KS tika diagnosticēta 217 (34,5 %) sievietēm un 240 (39,1 %) vīriešiem (1. tabula). Vidējais IZS anamnēzes ilgums bija 3,3 gadi.

1. tabula. Čūlainā kolīta un Krona slimības biežums atkarībā no pacienta dzimuma
Ulcerative colitis and Crohn's disease frequency among women and men

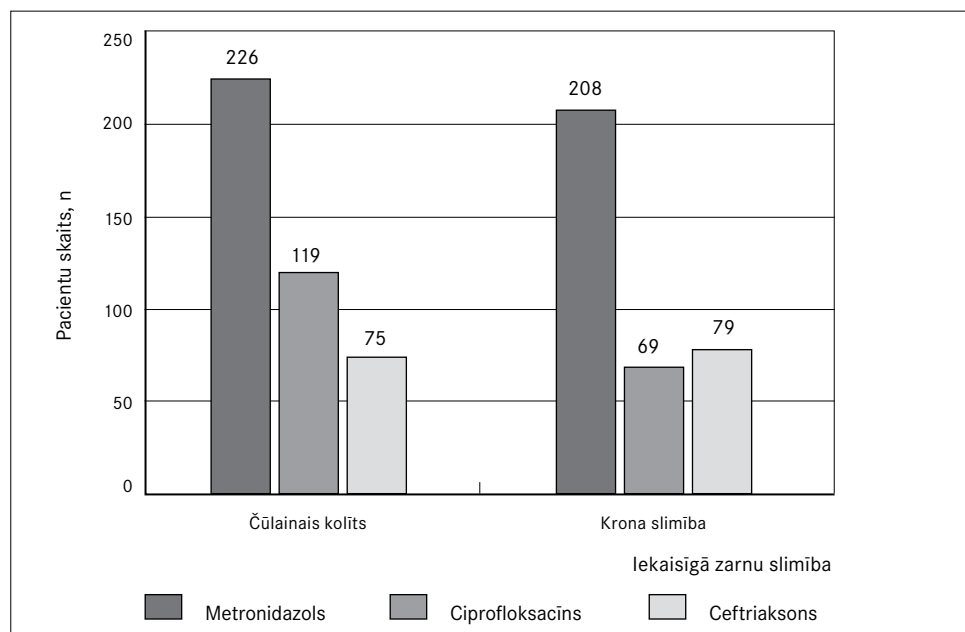
Dzimums	Čūlainais kolīts	Krona slimība
Sievietes, n (%)	353 (56,1)	217 (34,5)
Vīrieši, n (%)	337 (54,9)	240 (39,1)

Stacionēšanas laikā abās slimnīcās kopā 662 (53,3 %) pacienti saņēma antibakteriālu terapiju. Lielākā daļa pacientu RAKUS antibakteriālo terapiju nesaņēma (53,4 %; n = 374), savukārt PSKUS lielākā daļa pacientu to saņēma (54,3 %; n = 295) (1. attēls). Visbiežāk lietotās antibiotikas bija metronidazols (226 (38,6 %) ČK, 208 (45,5 %) KS gadījumos), ciprofloksacīns (119 (17,2 %) ČK, 69 (15,1 %) KS gadījumos) un ceftriaksons (75 (10,9 %) ČK, 79 (17,3 %) KS gadījumos) (2. attēls). Vidējais antibakteriālās terapijas ilgums RAKUS bija 3,3 dienas, PSKUS – 4,3 dienas ($p = 0,1$).

1. attēls. Antibiotiku terapijas lietošanas biežums Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS)
Antibacterial treatment frequency in Riga East Clinical University Hospital and Pauls Stradiņš Clinical University Hospital



2. attēls. Trīs biežāk lietotās antibiotikas čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumos
Three most commonly used antibiotics in ulcerative colitis and Crohn's disease



RAKUS 59,6 % pacientu tika veikta mikrobioloģiskā izmeklēšana, savukārt PSKUS tā tika veikta 26,2 % pacientu. RAKUS desmit pacientiem tika konstatētas paplašināta spektra beta laktamāzi producējošas enterobaktērijas (ESBL-E), un septiņiem tika konstatēta *Clostridium difficile* infekcija. PSKUS veiktajos izmeklējumos vienam pacientam tika konstatēta *Clostridium difficile* infekcija (2. tabula).

2. tabula. Veikto uzsējumu biežums un biežākās atrades Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS)

Subculture testing frequency and most common findings in Riga East Clinical University Hospital and Pauls Stradiņš Clinical University Hospital

Slimnīca	Veikto uzsējumu biežums, pacientu skaits, %	ESBL-E atrade, pacientu skaits, n	<i>Cl. difficile</i> atrade, pacientu skaits, n
RAKUS	59,6	10	7
PSKUS	26,2	0	1

Hospitalizācijas laikā daļai pacientu tika veiktas operācijas kuņģa un zarnu traktā – abscesu drenāža, fistulu operēšana, anastomožu un stomu izveidošana. RAKUS tika veiktas 52 operācijas, PSKUS – 19.

Diskusija

Literatūras dati liecina par lielu pacientu ar IZS skaitu Eiropā – KS incidence svārstās no 0,5 līdz 10,6 gadījumiem uz 100 000 cilvēku, savukārt ČK incidence ir 0,9–24,3 gadījumi uz 100 000 cilvēku [12]. Slimojošo skaits ir liels, kas nozīmē, ka ārstiem ir jāzina IZS un to komplikāciju ārstēšanas pamatprincipi. Ņemot vērā pētījuma rezultātus, jāsecina, ka pretēji ECCO vadlīnijām antibakteriālā terapija tiek lietota neadekvāti bieži, neievērojot dienu skaita pamatprincipus, un vairumā gadījumu tiek izmantoti IZS nepiemēroti antibakteriālie līdzekļi.

Vairāk nekā pusē hospitalizācijas gadījumu tika nozīmēta antibakteriālā terapija. Visbiežāk tika lietots ciprofloksacīns, metronidazols un ceftriaksons. Čūlainā kolīta gadījumā antibakteriālās terapijas lietošana ir attaisnojama, ja ir smags slimības paasinājums ar komplikācijām, piemēram, pēc likumainās zarnas paplašinājuma un anālās atveres anastomozes izveidošanas (*ileal pouch-anal anastomosis* – IPAA) un anastomozes iekaisuma gadījumā; ja ir aizdomas par bakteriālu infekciju, piemēram, *Clostridium difficile* gadījumos, kā arī, ja pacients nesen ārstējies stacionārā vai atgriezies no ceļojuma reģionā, kur sastopama amebiāze; tieši pirms ķirurģiskas terapijas. Citos gadījumos, kuros netiek apsvērta infekciozas dabas iekaisums, antibakteriālo terapiju pēc ECCO vadlīnijām nebūtu jālieto.

ČK gadījumā visbiežāk tika lietots metronidazols. Gan ECCO vadlīnijās, gan dažādos pētījumos šis medikaments sevi pierādījis kā labs antibakteriāls līdzeklis, piemēram, *Clostridium difficile* un IPAA anastomožu iekaisuma ārstēšanā [8, 11, 16]. Otrs biežāk lietotais medikaments bija ciprofloksacīns. Salīdzinot metronidazola un ciprofloksacīna ārstēšanas efektivitāti vairākos nelielos pētījumos, klīniski labāks rezultāts bija ciprofloksacīnam. Tas ievērojamāk samazināja perianālo slimību aktivitātes indeksu (*Perianal Disease Activity Index* – PDAI), sūdzības, endoskopijas laikā gūtos rezultātus par slimības aktīvu procesu un blaknes [17]. Dati par ceftriaksona lietošanu pacientiem ar ČK ECCO vadlīnijās nav minēti. Tā lietošanu varētu skaidrot, ja pastāv aizdomas par tādām saslimšanām kā smaga pneimonija, *Salmonella spp.* ierosināts enterokolīts, *Nocardia spp.* ierosinātas ādas infekcijas vai sistēmiskas saslimšanas [2, 5, 19].

Jaunākajās ECCO vadlīnijās tiek pieminēti antibakteriālie līdzekļi – vankomicīns, fidaksoomicīns un rifaksimīns, kas būtu pieļaujami smaga ČK gadījumā. Pēdējais tiek izcelts kā viens no perspektīvākajiem nākotnē lietojamiem antibakteriālajiem līdzekļiem, tomēr pašreiz trūkst pieredzes un pētījumu šo medikamentu izmantošanā pacientiem ar ČK.

Vadlīnijās tiek rekomendēts veikt uzsējumu visiem pacientiem ar ČK, lai izslēgtu *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* infekcijas un noteiktu, vai pastāv *Clostridium difficile* klātesamība. Pēc mūsu pētījuma datiem abās slimnīcās tikai daļai pacientu tika veikts uzsējums – RAKUS veikto uzsējumu biežums bija 59,6 % un PSKUS – 26,2 %. Uzsējumu neveikšanu varētu skaidrot ar to, ka daļa pacientu bija stacionēti ar citām sūdzībām, nevis slimības paasinājumu. Jāņem vērā arī fakts, ka jau hospitalizācijas sākumā pacientiem bieži tiek nozīmēta empīriskā antibakteriāla terapija saistībā ar aizdomām par infekcijas izraisītu enterokolītu, jo IZS klīnika ir tam līdzīga, kas varētu izskaidrot, kādēļ mikrobioloģiskais uzsējums sākotnēji netiek ņemts. Šajā pētījumā tika analizēti kvantitatīvie dati par mikrobioloģiskajiem uzsējumiem. Pētījumu varētu uzlabot, iekļaujot datu analīzi par veiktajiem uzsējumiem un to rezultātiem. Piemēram, netika analizēts, kāpēc 10 pacientiem tika konstatēts ESBL-E, tika veikta tikai šo uzsējumu rezultātu uzskaitē. Šāda analīze palīdzētu izskaidrot konkrētu antibiotiku lietošanu un antibakteriālās terapijas ilgumu.

Pētījumā netika reģistrēta IZS smaguma pakāpe, pacientiem stājoties slimnīcā un izrakstoties no tās, taču tie būtu vērtīgi rādītāji, kas jāņem vērā, izvērtējot tālāku taktiku terapijā, tai skaitā antibakteriālās terapijas lietošanu. Čūlainā kolīta gadījumā aktivitāti var izvērtēt, lietojot Trūlava un Vita klasifikāciju (*Truelove and Witt's classification of the severity of ulcerative colitis*) vai Meijo skalu (*Mayo score for the severity of ulcerative colitis*).

Trūlava un Vita skala tiek lietota biežāk, jo tā ir viegli interpretējama – slimības aktivitāti var klasificēt kā vieglu, vidēju vai smagu. Skala ietver tādus rādītājus kā vēdera izejas biežums, drudzis, tahikardija, anēmija un eritrocītu grimšanas ātrums. Meijo skala atspoguļo ČK aktivitāti diapazonā no 0 līdz 12. Šī skala ietver ne tikai klīniskos rādītājus, bet arī endoskopiskās atrades. Tajā iekļauts vēdera izejas biežums, rektāla asiņošana, sigmoidoskopiskās atrades un pacienta vispārējais stāvoklis. Meijo skalas rezultāts 2 un zemāk norāda uz slimību remisijas stāvokli. Rezultāts virs 10 liecina par smagu slimības paasinājumu. Līdzīga skala ČK smaguma pakāpes novērtēšanai ir čūlainā kolīta aktivitātes indeksa skala (*Ulcerative Colitis Disease Activity Index, UCDAI*), kas iekļauj tos pašus četrus kritērijus, ko Meijo skala.

Krona slimības gadījumā aktivitāti nosaka ar Krona slimības aktivitātes indeksu (KSAI); tajā ņem vērā:

- caureju vai ļoti mīkstu vēdera izeju skaitu pēdējo septiņu dienu laikā;
- sāpes vēderā pēdējo septiņu dienu laikā;
- pašsajūtu pēdējo septiņu dienu laikā;
- citus Krona slimībai atbilstošus simptomus, piemēram, artralģiju, uveītu;
- ārstēšanu ar loperamīdu vai opiju;
- veidojumus vēderā;
- hematokrītu;
- ķermeņa svaru (kg).

KSAI < 150 liecina par slimības remisijas fāzi, KSAI > 150 – par recidīvu, KSAI > 350 par slimības paasinājumu [13]. ECCO vadlīnijās antibakteriālās terapijas lietošana tiek atbalstīta šādos gadījumos – perianālas fistulas, flegmonas vai abscesi, fibrožu radītas striktūras vai tievās zarnas stenoze, kam būtu nepieciešama ķirurģiska terapija. Mūsu pētījumā viens no biežāk lietotajiem antibakteriālajiem līdzekļiem Krona slimības gadījumā bija metronidazols. Šis medikaments savu efektivitāti ir pierādījis pēcoperācijas recidīva gadījumā (*postoperative recurrence*), kad endoskopiski vērtējama slimības smagumu reducējoša pozitīva dinamika [1]. Otrs biežāk lietotais medikaments bija ciprofloksacīns. Gan metronidazola, gan ciprofloksacīna nozīmēšana tiek atbalstīta ECCO vadlīnijās. Tiek uzsvērts, ka antibiotikas nav pirmās izvēles medikamenti vieglas vai vidēji smagas KS gadījumā, tās pat nav ieteicamas. Vairākos pētījumos ir aprakstīta šo medikamentu nepārliciecināma efektivitāte salīdzinājumā ar placebo. Izņēmumi ir KS komplikāciju un septisku stāvokļu gadījumi, kad antibakteriāla terapija ir viena no svarīgākajām. Pētījumā par pēcoperācijas recidīviem ciprofloksacīns nav guvis pārliciecināmi pozitīvu pārākumu pār placebo [7].

Mūsu pētījumā vidējais antibakteriālās terapijas ilgums bija šāds: RAKUS – 3,3 dienas, PSKUS – 4,3 dienas. Iegūtie dati neatbilst galvenajiem antibakteriālās terapijas lietošanas principiem [3]. 2016. gadā tika publicēts pētījums (*Wang S-L et al, 2016*), kurā tika aprakstīts, ka antibakteriālās terapijas lietošana pacientiem ar IZS ir jāizvērtē ļoti rūpīgi un tās lietošanai ir jābūt pamatotai. Terapijas ilgums precīzi nav norādīts, bet tiek minēts, ka KS gadījumā tas ir vidēji 2–6 nedēļas un ČK gadījumā – sākot no vienas nedēļas līdz pat vairākiem mēnešiem [14].

Lai varētu precīzāk spriest par antibakteriālās terapijas lietošanas pamatotību, būtu nepieciešams plašāks pētījums, kurā tiek vērtētas blakusslimības, anamnēzes dati un sūdzības, ar kādām pacients vēršas stacionārā.

Secinājumi

1. Metronidazols un ciprofloksacīns bija biežāk lietotie antibakteriālie līdzekļi, kas atbilst ECCO IZS terapijas vadlīnijām.
2. Ceftriaksons bija trešais biežāk lietotais antibakteriālais līdzeklis, kas neatbilst ECCO IZS terapijas vadlīnijām. Izskaidrojums varētu būt blakusslimības, kuru gadījumā šī medikamenta lietošana būtu attaisnojama. Ņemot vērā medicīniskās dokumentācijas nepilnīgu aizpildīšanu, ir grūti izvērtēt pamatotu šī medikamenta nozīmēšanu.
3. Lielai daļai pacientu ar IZS abās slimnīcās pretēji ECCO vadlīniju rekomendācijām netika veikti mikrobioloģiskie uzsējumi. Daļā gadījumu to var saistīt ar hospitalizēšanu blakusslimības dēļ, nevis ar IZS paasinājumu.



Antibacterial Therapy in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients: Six-Year Analysis of Two University Hospitals in Latvia

Abstract

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are inflammatory bowel diseases (IBD) that require treatment according to severity of the disease. Antibacterial therapy is appropriate in cases of infection.

The aim of the study was to analyse antibacterial therapy trends in two largest hospitals in Latvia and compare them with the recommended guidelines established by the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

All UC and CD hospitalisation cases in Riga East Clinical University Hospital (REUCH) and Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (PSCUH) in a 6-year time period (2010–2015) were reviewed. Antibacterial therapy validity to the ECCO guidelines was studied. The obtained data was analysed with program SPSS 23.0.

During the time period 2010–2015, in both hospitals there were 1243 hospitalisation cases: 629 women and 614 men. During hospitalisation, 662 (53.3 %) patients received antibiotics. In REUCH, most patients (53.4 %) did not receive antibiotics ($n = 374$); however, most patients in PSCUH (54.3 %) did ($n = 259$). Mean length of antibacterial therapy in REUCH was 3.3 days, in PSCUH – 4.3 days ($p = 0.1$). Most commonly used antibiotics were metronidazole, ciprofloxacin and ceftriaxone.

In both hospitals more than a half of the patients received antibiotics. Most patients in PSCUH received antibacterial therapy, but most patients in REUCH did not receive them. Ceftriaxone was one of the most commonly used antibiotics which does not comply with the guidelines.

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

Literatūra

1. Arias-Loste, M. T., Castro, B., Rivero, M. and Crespo, J. 2012. Epidemiology of intrafamilial inflammatory bowel disease throughout Europe. *Ann Gastroenterol.* 25(3), 1–5.
2. Feldman, M., Friedman, L. S. and Brandt, L. J. 2016. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th ed. Vol. 2, 2010–2011.
3. Fu, Y., Wang, L., Xie, Ch., Zou, K. et al. 2017. Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Sci Rep.* 7, 2669.
4. Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) et al. 2017. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 11(7), 769–784.
5. Horton, H. A., Dezfoli, S., Berel, D. et al. 2014. Antibiotics for treatment of clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 58(9), 5054–5059.
6. Kornbluth, A., Sachar, M. D. et al. 2010. Ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 105, 501–523.
7. Lederman, E. R. and Crum, N. F. 2004. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspect. *Medicine (Baltimore).* 83(5), 300–313.
8. Leekha, S., Terrell, C. L. and Edson, R. S. 2011. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings.* 86(2), 156–167.
9. Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J. et al. 2009. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 104, 465–483.
10. Lobatón, T. et al. 2014. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 39, 579–594.
11. Madden, M. V., McIntyre, A. S and Nicholls, R. J. 1994. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci.* 39(6), 1193–1196.

12. Margo, F., Gionchetti, P., Eliakim, R. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) et al. 2017. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 11(6), 649–670.
13. Mattis, L. E., Saavedra, J. M., Shan, H. et al. 2004. Life-threatening ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with Crohn's disease. *Clinical Pediatrics*. 43(2), 175–178.
14. Peyrin-Biroulet, L. et al. 2016. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 14(3), 348–354.
15. Rutgeerts, P., Hiele, M., Geboes, K., Peeters, M., Penninckx, F., Aerts, R. et al. 1995. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 108(6), 1617–1621.
16. Rutgeerts, P., Van Assche, G., Vermeire, S., D'Haens, G., Baert, F., Noman, M. et al. 2005. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 128(4), 856–861.
17. Sands, B. E. 2004. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 126(6), 1518–1532.
18. Shen, B., Achkar, J. P., Lashner, B. A., Ormsby, A. H. et al. 2001. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 7(4), 301–305.
19. Shen, B., Fazio, V. W., Remzi, F. H. and Lashner, B. A. 2005. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 100(12), 2796–2807.
20. Wang, S. L., Wang, Z. R., Yang, C. Q. 2012. Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 4(6), 1051–1056.

P viļņa morfoloģijas prognostiskā vērtība ātriju fibrilācijas recidīva riska novērtēšanā pēc elektriskās kardioversijas

Irina Pupkeviča^{1,2,3}, *Antra Šimkevica*⁴, *Natālija Nikrus*^{1,2,3},
Aldis Strēlnieks^{3,5}, *Ginta Kamzola*², *Irina Cgojeva-Sproģe*²,
Oskars Kalējs^{2,3}, *Aivars Lejnieks*^{3,5}

irina.pupkevicha@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ātriju fibrilācija ir visbiežāk sastopamā sirds aritmija cilvēkiem, ko raksturo pieaugoša incidence un prevalence, tā ir arī viens no galvenajiem insulta, sirds mazspējas, pēkšņas kardiālas nāves un kardiovaskulāru slimību iemesliem pasaulē.

Darba mērķis ir novērtēt P viļņa morfoloģiju pēc elektriskās kardioversijas pacientiem ar persistējošu ātriju fibrilāciju un noteikt tās saistību ar ātriju fibrilācijas recidīvu risku.

Prospektīvā pētījumā tika iekļauti 150 pacienti ar dažāda ilguma ātriju fibrilāciju, kuriem 2016. gadā tika veikta elektriskā kardioversija Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Latvijas Kardioloģijas centra (LKC) 11. nodaļā. Dati tika iegūti no pacientu stacionāra medicīniskajām kartēm, intervijām ar pacientiem stacionēšanas laikā un telefoniskām kontroles aptaujām pēc viena, trīs un sešiem mēnešiem. Statistiskā analīze tika veikta ar *IBM SPSS Statistics* programmu.

Vidējais P viļņa garums pēc elektriskās kardioversijas bija 117,82 ms (SD = 25,78). Ļoti īss P vilnis (≤ 89 ms) bija 16 pacientiem (10,7 %), īss (90–111 ms) bija 32 (21,3 %) pacientiem, vidēji garš (112–119 ms) – diviem (1,3 %) pacientiem, garš (120–129 ms) bija 43 (28,7 %) pacientiem un ļoti garš (≥ 130 ms) P vilnis bija 42 (28 %) pacientiem. Vidējais PR intervāla garums bija 198,62 ms (SD = 38,20). P *mitrale* bija 6 (4 %) pacientiem, savukārt vienam pacientam (0,7 %) bija P *pulmonale*. Pēc pirmā mēneša ātriju fibrilācijas recidīvs bijis 53 (42 %) pacientiem, pēc trīs mēnešiem – 44 (29,4 %) pacientiem, savukārt pēc 6 mēnešiem – 37 (24,6 %) pacientiem. Statistiski nozīmīgas atšķirības P viļņa garumam pacientiem ar ātriju fibrilāciju recidīvu pēc viena, trīs un sešiem mēnešiem un pacientiem ar sinusa ritmu netika atrastas ($p > 0,05$).

Secinājumi: P viļņa garuma un morfoloģijas izmaiņas nevar pārliecinoši izmantot kā prognostiskus faktorus ātriju fibrilācijas attīstības riskam; arī literatūras dati par to, cik spēcīga ir saistība starp P vilni un risku attīstīties ātriju fibrilācijai, ir pretrunīgi.

Atslēgvārdi: ātriju fibrilācija, elektriskā kardioversija, P vilnis.

Ievads

Ātriju fibrilācija (Lejnieks, 2010) ir supraventrikulāra aritmija, kam raksturīga nekoordinēta priekškambaru aktivācija ar konsekvētu priekškambaru mehāniskās funkcijas pasliktināšanos. Tā ir visbiežāk sastopamā aritmijas forma. Vairāk nekā trešdaļa hospitalizācijas gadījumu, kas ir saistīti ar sirds ritma traucējumiem, notiek ātriju fibrilācijas dēļ. Pēc 66 gadu vecuma šī slimība sastopama vairāk nekā 6 % gadījumu, bet pēc 80 gadu vecuma – 8–9 % gadījumu.

Ātriju fibrilācija tiek neatkarīgi asociēta ar divreiz lielāku dažādu nāves iemeslu risku sievietēm un pusotru reizi lielāku risku vīriešiem (Stewart, 2002). Lai arī ātriju fibrilācijas patofizioloģija nav pilnīgi izprasta (Iwasaki, 2011), ir noskaidrots, ka lielākoties indivīdiem aritmija sākas kontekstā ar ātriju elektroanatomiskā substrāta nelabvēlīgu remodelāciju, kā arī ar patoloģiski ierosinātu aktivitāti.

Elektrokardiogramma var būt noderīga profilakses pasākumos (German, 2016), jo tā spēj raksturot elektrofizioloģiskās izmaiņas, kas noved līdz ātriju fibrilācijai.

P viļņa analīzes nozīmīgums pacientiem ar ātriju fibrilāciju ir pieņemts visā pasaulē. Mūsdienās tiek atzīta ne tikai P viļņa garuma nozīme (Baranchuk, 2014), bet arī fakts, ka P viļņa morfoloģijai ir potenciāls informācijas sniegšanā par anatomiskā substrāta predisponēšanu uz ātriju fibrilāciju.

Kopenhāgenā tika veikts pētījums par P viļņa garumu un ātriju fibrilācijas attīstības risku (Nielsen, 2015). Indivīdiem ar ļoti īsu (≤ 89 ms; HR 1,60, 95 % CI 1,41–1,81), vidēju (112–119 ms; HR 1,22, 95 % CI 1,13–1,31), garu (120–129 ms; HR 1,50, 95 % CI 1,39–1,62) un ļoti garu P vilni (≥ 130 ms; HR 2,06, 95 % CI 1,89–2,23) bija paaugstināts risks ātriju fibrilācijas attīstībai. Kardiovaskulāras nāves riskam bija zināma saistība ar ļoti īsu (≤ 89 ms; HR 1,20, 95 % CI 1,06–1,34), garu (120–129 ms; HR 1,11, 95 % CI 1,04–1,19) un ļoti garu P vilni (≥ 130 ms; HR 1,30, 95 % CI 1,21–1,40). Līdzīgas, bet vājākas asociācijas tika atrastas starp P viļņa garumu un išēmiska insulta risku.

Līdzīgs pētījums tika veikts Kopenhāgenā 2013. gadā (Nielsen, 2013), kurā tika atrasta saistība starp P viļņa garumu un ātriju fibrilācijas attīstības risku. Par 89 ms īsāks P vilnis paaugstināja ātriju fibrilācijas attīstības risku (HR 1,55, 95 % CI 1,38–1,75, $p < 0,001$). Savukārt šķērsgriezuma kohortas tipa Framinghamā sirds pētījumā (Framingham Heart Study – FHS) un pētījumā par aterosklerozi risku sabiedrībā (Atherosclerosis Risk in Communities – ARIC) (Magnani, 2015) tika secināts, ka P vilnim un ātriju fibrilācijas attīstības riskam ir saistība, bet tā sniedz minimālu prognostisku riska vērtību. P viļņa ilgums > 120 ms tika saistīts ar ātriju fibrilāciju (HR 1,55, 95 % CI 1,29–1,85), salīdzinot ar ≤ 120 ms. P viļņa morfoloģija netika statistiski nozīmīgi saistīta ar ātriju fibrilāciju (HR 1,31, 95 % CI 0,95–1,80).

2014. gadā Šveicē tika publicēts pētījums (Blanche, 2014), kas noliedz P viļņa kā prognostiska faktora izmantošanas iespējas ātriju fibrilācijas attīstībā. Aritmijas atgriešanās tika retāk novērota pacientiem ar P viļņa garumu < 150 ms, bet atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,07$). Tika atrasta korelācija starp P viļņa garumu un pacientu vecumu ($r = 0,32$, $p < 0,001$) un kreisā ātrija diametru ($r = 0,19$, $p = 0,02$). Šajā pētījumā tika secināts, ka pēc P viļņa garuma nevar prognozēt ātriju fibrilācijas attīstības risku.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir novērtēt P viļņa morfoloģiju pēc elektriskās kardioversijas pacientiem ar persistējošu ātriju fibrilāciju un noteikt tās saistību ar ātriju fibrilācijas recidīvu risku.

Materiāls un metodes

Pētījuma dizaina veids ir prospektīvs pētījums. Tajā tika iekļauti 150 pacienti ar dažāda ilguma ātriju fibrilāciju, kuri bija stacionēti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra 11. nodaļā, lai tiktu veikta sinusa ritma atjaunošana ar elektrisko kardioversiju. Pacienti tika intervēti stacionārā, kā arī papildus gūti laboratorisko un instrumentālo izmeklējumu dati no pacientu medicīniskajām kartēm. Telefonintervijas tika veiktas vienu, trīs un sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas.

Pētījumu sākot, tika izveidots pacientu aptaujas protokols datu ieguvei par slimības, citu slimību un dzīves anamnēzi, kā arī par lietotajiem antiaritmiskajiem medikamentiem un beta adrenoblokatoriem. Papildus tika izveidots pacientu telefoniskās aptaujas protokols, kas tika aizpildīts vienu, trīs un sešus mēnešus pēc sinusa ritma atjaunošanas.

Pirmreizēja pacientu intervēšana notika stacionārā pirms elektriskās kardioversijas veikšanas. Visi pacienti pirms intervijas parakstīja veidlapu par informētu piekrišanu dalībai pētījumā. Intervijas laikā tika iegūta šāda informācija: personas dati, ātriju fibrilācijas anamnēze, slimību anamnēze, ambulatori lietotie medikamenti (antiaritmiskie medikamenti un beta adrenoblokatori).

Izmantojot pieeju Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas arhīvam, tika iegūti dati no pacientu slimības vēsturēm:

- asins analīžu rezultāti (pilna asinsaina, lipidogramma, bioķīmiskie rādītāji);
- elektriskās kardioversijas veikšanas datums, izmantotā jauda, izlāžu skaits un rezultāts;
- elektrokardiogrammās tika analizēts P viļņa garums, PR intervāla garums, P *mitrale* un P *pulmonale* esamība;
- antiaritmisko medikamentu un beta adrenoblokatoru rekomendācijas pēc elektriskās kardioversijas.

Pētījumā iekļautajiem pacientiem elektrokardiogrammas pieraksts tika veikts 24 stundu laikā pēc elektriskās kardioversijas. Visi mērījumi tika veikti manuāli.

Telefonintervija tika veikta pēc viena mēneša ar visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem. Pēc trīs un sešiem mēnešiem veiktā telefonintervija neaptver visus sākotnēji pētījumā iekļautos pacientus, jo daļu no viņiem neizdevās atkārtoti sazināt. Pacientu telefoniskās aptaujas protokolā tika iekļauta šāda informācija:

- sinusa ritms telefoniskās aptaujas dienā, paroksismu biežums viena, trīs un sešu mēnešu laikā un nedēļa, kurā ir sākusies aritmija;
- veselības problēmas kontroles laikā: hospitalizācija hipertensīvās krīzes, akūta koronāra sidroma, hroniskas sirds mazspējas dekompensācijas, plaušu artēriju trombembolijas, hemorāģiska insulta, ventrikulāras aritmijas vai atkārtotas ātriju fibrilācijas dēļ, kopējais hospitalizāciju skaits, asiņošanas;
- lietotie antiaritmiskie medikamenti un beta adrenoblokatori.

Pētījuma veikšanai tika iegūta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja un Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Zinātnes daļas atļauja.

Dati tika ievadīti un apstrādāti *IBM SPSS Statistics* datorprogrammā. Datu grafiskā apstrāde tika veikta *Microsoft Excel* datorprogrammā. Datorprogrammā *IBM SPSS Statistics* tika izveidota datu aprakstošā statistika, tika izmantots Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U tests. Par statistiski nozīmīgu uzskatāms $p < 0,05$.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 150 pacienti, no kuriem visi tika kontrolēti vienu mēnesi (100 %), savukārt trīs mēnešus tika kontrolēti 139 (92,6 %), bet sešus mēnešus – 125 (83,3 %) pacienti. Minimālais pacientu vecums bija 33 gadi, maksimālais – 84 gadi, vidējais vecums – 65,31 gadi (SD = 9,3).

Ātriju fibrilācija, kas ilgusi mazāk nekā 30 dienas, bija 17 (11,3 %) pacientiem, savukārt 50 (33,3 %) pacientiem ātriju fibrilācija ilga no 30 līdz 90 dienām, bet 17 (11,3 %) pacientiem vairāk par 90 dienām un 65 (43,4 %) pacientiem vairāk par 180 dienām (1. attēls).

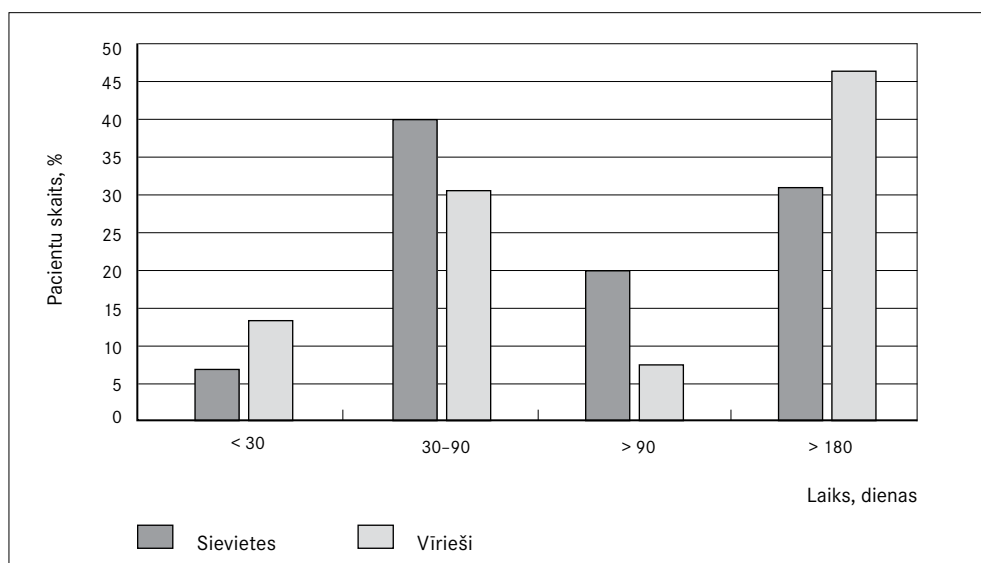
Pirmreizēja elektriskā kardioversija tika veikta 75 (50 %) pacientiem, otrreizēja – 34 (22,7 %) pacientiem, savukārt 41 (27,3 %) pacients šo procedūru saņēma trīs reizes un vairāk.

Radiofrekvences katetra ablācija tika veikta 11 (7,3 %) pacientiem.

Pēc anamnēzes datiem 1. pakāpes arteriāla hipertensija bija 45 (30 %) pacientiem, 2. pakāpes arteriāla hipertensija – 99 (66 %) pacientiem, bet 3. pakāpes – 6 (4 %) pacientiem. Cukura diabēts bija

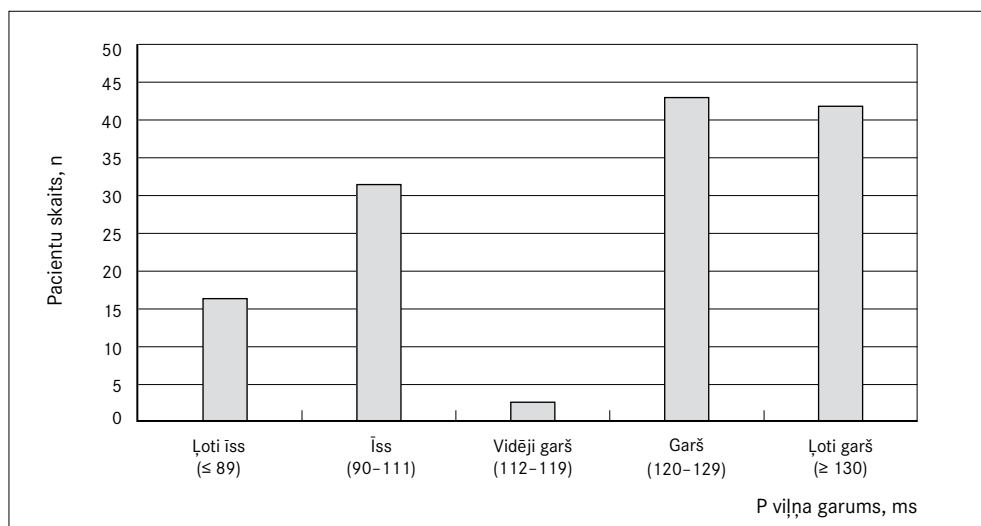
26 (17,3 %) pacientiem, smēķētāji bija 76 (50,7 %) pacienti, metabolais sindroms anamnēzē bija 56 (37,3 %), sirds operācijas – 13 (8,7 %), vecs miokarda infarkts – 23 (15,3 %), perkutāna koronāra intervence – 15 (10 %), hroniska obstruktīva plaušu slimība – 5 (3,3 %), bronhiālā astma – 12 (8 %), insults – 8 (5,3 %), miega apnoja – 10 (6,7 %), plaušu artēriju trombembolija – 3 (2 %), hipotireoze – 9 (6 %), hipertireoze – 5 (3,3 %) pacientiem. Hroniskas nieru slimības pirmā stadija bija 80 (53,3 %) pacientiem, otrā stadija bija 26 (17,3 %), bet trešā stadija bija 2 (1,3 %) pacientiem.

1. attēls. Ātriju fibrilācijas ilgums
Duration of atrial fibrillation



Vidējais P viļņa garums pēc elektriskās kardioversijas bija 117,82 ms (SD = 25,78). Ļoti īss P vilnis (≤ 89 ms) bija 16 pacientiem (10,7 %), īss (90–111 ms) – 32 (21,3 %) pacientiem, vidēji garš (112–119 ms) – diviem (1,3 %) pacientiem, garš (120–129 ms) – 43 (28,7 %) pacientiem un ļoti garš (≥ 130 ms) P vilnis bija 42 (28 %) pacientiem (2. attēls).

2. attēls. Pacientu iedalījums grupās pēc P viļņa garuma
Patients distribution in groups by P wave length



Telefoniskās kontroles laikā pēc viena mēneša tika secināts, ka ātriju fibrilācijas recidīvs bijis 53 (35,3 %) pacientiem (3. attēls). P viļņa garumam pacientiem ar ātriju fibrilācijas recidīvu pēc viena mēneša un pacientiem ar sinusa ritmu statistiski nozīmīgas atšķirības netika atrastas ($p = 0,313$).

Pēc trim mēnešiem telefoniskās kontroles laikā tika secināts, ka ātriju fibrilācijas recidīvs bijis 44 (31,7 %) pacientiem. P viļņa garumam pacientiem ar ātriju fibrilācijas recidīvu pēc viena mēneša un pacientiem ar sinusa ritmu statistiski nozīmīgas atšķirības netika atrastas ($p = 0,106$).

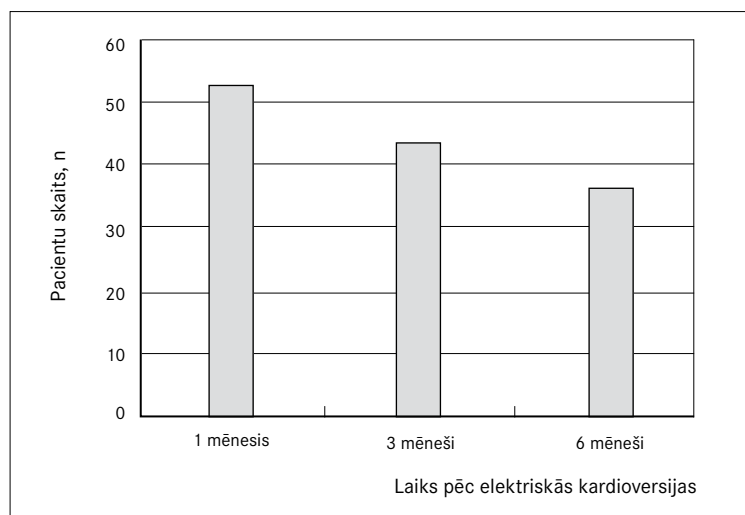
Pēc sešiem mēnešiem telefoniskās kontroles laikā tika secināts, ka ātriju fibrilācijas recidīvs bijis 37 (29,6 %) pacientiem. P viļņa garumam pacientiem ar ātriju fibrilācijas recidīvu pēc viena mēneša un pacientiem ar sinusa ritmu statistiski nozīmīgas PR intervāla garuma atšķirības netika atrastas ($p = 0,344$).

Vidējais PR intervāla garums bija 198,62 ms (SD = 38,20). Pacientiem ar ātriju fibrilācijas recidīvu pēc viena, trīs un sešiem mēnešiem un pacientiem ar sinusa ritmu statistiski nozīmīgas atšķirības netika atrastas ($p > 0,05$).

P *mitrale* bija 6 (4 %) pacientiem, savukārt vienam pacientam (0,7 %) bija P *pulmonale*. Statistiski nozīmīgas atšķirības pacientiem ar normālu P viļņa morfoloģiju, P *pulmonale* un P *mitrale* pacientiem ar sinusa ritmu vai ātriju fibrilācijas recidīvu vienu, trīs un sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas netika atrastas ($p > 0,05$).

3. attēls. Ātriju fibrilācijas recidīvi pacientu apsekošanas laikā

Recurrency of atrial fibrillation during survey time



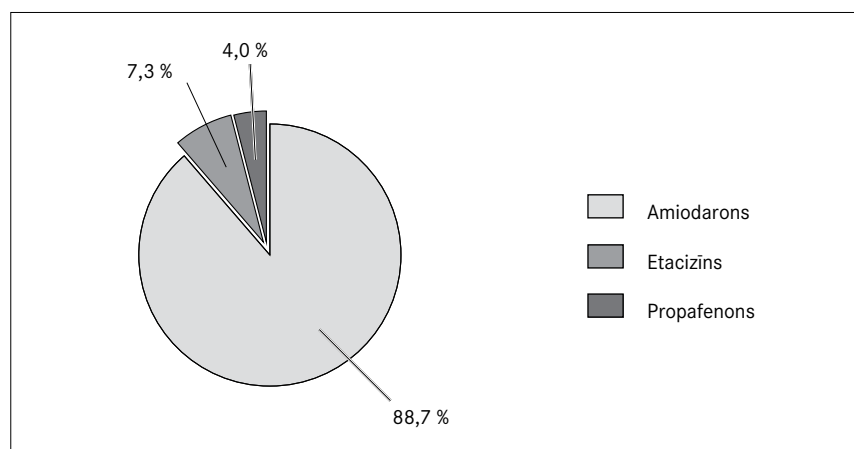
Pacienti premedikācijā bija lietojuši šādus antiaritmiskos medikamentus: amiodaronu – 133 (88,7 %), etacizīnu – 11 (7,3 %), propafenonu – 6 (4 %). Starp premedikācijā saņemtajiem antiaritmiskajiem līdzekļiem un P viļņa garumu pēc elektriskās kardioversijas statistiski nozīmīgas atšķirības netika atrastas ($p > 0,05$) (4. attēls).

Vienu mēnesi pēc elektriskās kardioversijas 98 (65,3 %) pacienti lietoja amiodaronu, 12 (8 %) – etacizīnu, 6 (4 %) – propafenonu, savukārt 34 (22,7 %) pacienti nelietoja antiaritmiskos medikamentus (5. attēls).

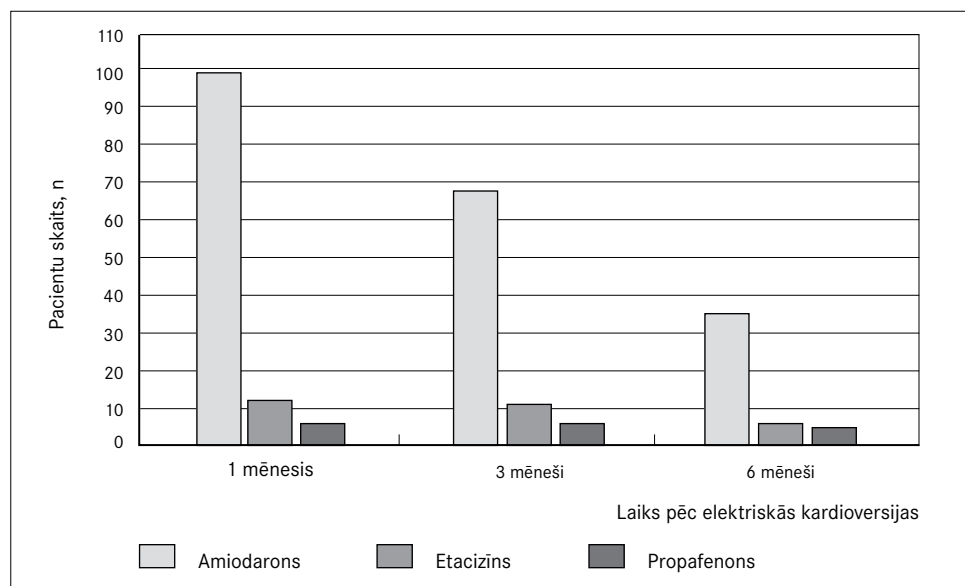
Trīs mēnešus pēc elektriskās kardioversijas 67 (44,7 %) pacienti lietoja amiodaronu, 11 (7,3 %) – etacizīnu, 6 (4 %) – propafenonu. 66 (44 %) pacienti nelietoja antiaritmiskos medikamentus.

Sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas 35 (23,3 %) pacienti lietoja amiodaronu, 6 (4 %) – etacizīnu, 5 (3,3 %) – propafenonu, bet 104 (69,4 %) pacienti nelietoja antiaritmiskos medikamentus. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientiem, kuri lietoja antiaritmiskos medikamentus, un recidīvu biežumu pēc viena, trīs un sešiem mēnešiem netika atrastas ($p > 0,05$).

4. attēls. Antiaritmisko medikamentu lietojums premedikācijā
Usage of antiarrhythmic drugs in pre-treatment



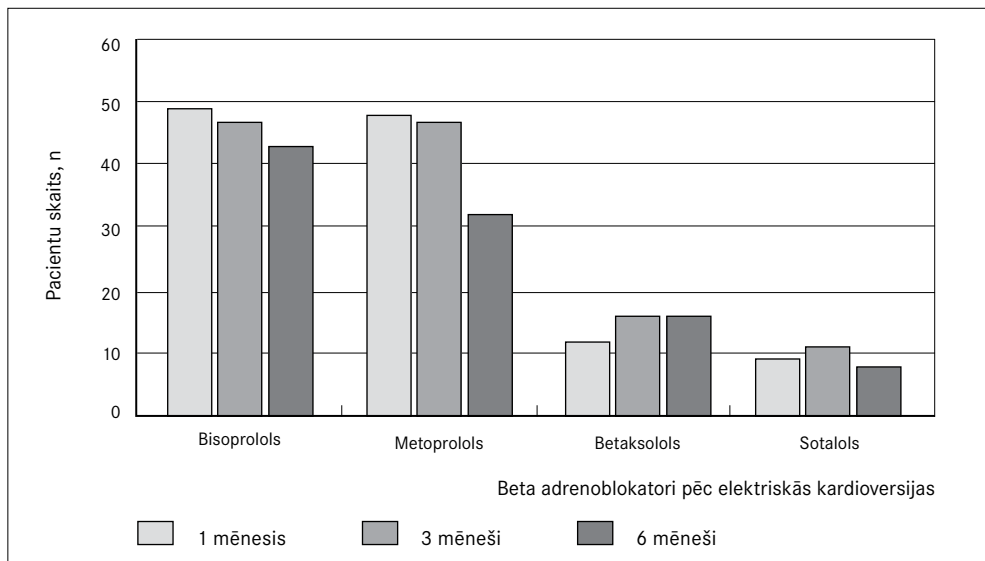
5. attēls. Antiaritmisko līdzekļu lietojums apsekošanas laikā
Usage of antiarrhythmic drugs during survey time



Frekvences kontrolei pacienti lietoja beta adrenoblokatorus. Premedikācijā pirms elektriskās kardioversijas 48 (32 %) pacienti lietoja metoprololu, 55 (36,7 %) – bisoprololu, 11 (7,3 %) – betaksololu, 9 (6,1 %) – sotalolu un 8 (5,3 %) pacienti – nebivololu.

Vienu mēnesi pēc elektriskās kardioversijas 49 (32,7 %) pacienti lietoja bisoprololu, 48 (32 %) – metoprololu, 12 (8 %) – betaksololu un 9 (6 %) pacienti – sotalolu (6. attēls). Statistiski nozīmīgas atšķirības starp beta adrenoblokatoru lietošanu un recidīvu biežumu vienu mēnesi pēc elektriskās kardioversijas netika atrastas.

6. attēls. Beta adrenoblokatoru lietojums pēc elektriskās kardioversijas
Usage of beta blockers after electrical cardioversion



Trīs mēnešus pēc elektriskās kardioversijas 47 (31,3 %) pacienti lietoja bisoprololu, 47 (31,3 %) – metoprololu, 16 (10,7 %) – betaksololu un 11 (7,3 %) – sotalolu. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp beta adrenoblokatoru lietošanu un recidīvu biežumu trīs mēnešus pēc elektriskās kardioversijas netika atrastas.

Sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas 43 (28,7 %) pacienti lietoja bisoprololu, 32 (21,3 %) – metoprololu, 16 (10,7 %) – betaksololu un 8 (5,3 %) – sotalolu. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp beta adrenoblokatoru lietošanu un recidīvu biežumu sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas netika atrastas.

Diskusija

Pētījumā iekļautajiem pacientiem tika vērtētas elektrokardiogrammas pirms un pēc elektriskās kardioversijas. Analizējot P viļņa garumu pēc ritma atjaunošanas, vidējais garums pēc elektriskās kardioversijas bija 117,82 ms (SD = 25,78). Pacienti tika iedalīti grupās atkarībā no P viļņa garuma. Ļoti īss P vilnis (≤ 89 ms) bija 16 (10,7 %) pacientiem, īss (90–111 ms) – 32 (21,3 %) pacientiem, vidēji garš (112–119 ms) – diviem (1,3 %) pacientiem, garš (120–129 ms) – 43 (28,7 %) pacientiem, un ļoti garš (≥ 130 ms) P vilnis bija 42 (28 %) pacientiem. Šāds sadalījums tika izmantots Kopenhāģenas pētījumā 2015. gadā. Vidējais apsekošanas periods bija 6,7 gadi, un tika secināts, ka indivīdiem ar ļoti īsu, vidēju, garu un ļoti garu P vilni bija paaugstināts risks ātriju fibrilācijas attīstībai. Kardiovaskulāras nāves riskam bija zināma saistība ar ļoti īsu, garu un ļoti garu P vilni (Nielsen, 2015). Līdz ar to literatūras dati nesakrīt ar pētījuma rezultātiem, jo statistiski nozīmīgas atšķirības P viļņa garumam pacientiem ar ātriju fibrilācijas recidīvu pēc viena, trim un sešiem mēnešiem un pacientiem ar sinusa ritmu netika atrastas ($p > 0,05$).

Iepriekš minētajos FHS un ARIC pētījumos (Magnani, 2015) apsekošanas periods bija 10 gadi un tika secināts, ka pacientiem, kuriem P viļņa garums bija > 120 ms, bija lielāka saistība ar ātriju fibrilācijas attīstību, salīdzinot ar P viļņa garumu, kas bija ≤ 120 ms. Tika secināts, ka, salīdzinot ar tradicionālajiem riska faktoriem un marķieriem, spēja prognozēt risku ar P viļņa raksturojumu ir ierobežota.

Šveicē veiktā pētījumā (*Blanche*, 2014) arī tika secināts, ka P vilni nevar izmantot kā prognostisku faktoru ātriju fibrilācijas attīstības riskam. Vidējais apsekošanas laiks bija $8,9 \pm 5,2$ mēneši, un 54 (40,6 %) pacientiem bija ātriju fibrilācijas recidīvs. Aritmijas atgriešanās retāk tika novērota pacientiem ar P viļņa garumu < 150 ms, bet atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,07$). Pacientiem bez recidīviem anamnēzē bija isāks ātriju fibrilācijas ilgums ($p = 0,001$) un iepriekš biežāk bija veikta ablācija ($p = 0,027$). Arī šis pētījums tāpat kā *FHS* un *ARIC* pētījumi pierāda, ka P viļņa izmaiņas nav tik izteiktas, lai tās varētu izmantot ātriju fibrilācijas prognozēšanā.

Nākamais lielums, ko rutīnā nosaka, pierakstot elektrokardiogrammu, un kas varētu kalpot kā izdevīgs ātriju impulsu vadīšanas sistēmas slimību indikators, ir PR intervāls. Salimana pētījumā (*Soliman*, 2009) statistiski nozīmīgas atšķirības PR intervāla garumam pacientiem ar ātriju fibrilācijas recidīvu pēc viena, trīs un sešiem mēnešiem un pacientiem ar sinusa ritmu netika atrastas ($p > 0,05$), kas sakrīt ar citiem literatūras datiem, ka saistība starp PR intervāla pagarināšanos un nelabvēlīgu iznākumu netiek apstiprināta.

Pacienti premedikācijā bija lietojuši šādus antiaritmiskos medikamentus: amiodaronu – 133 (88,7 %), etacizīnu – 11 (7,3 %), propafenonu – 6 (4 %). Statistiski nozīmīgas atšķirības starp premedikācijā saņemtajiem antiaritmiskajiem līdzekļiem un P viļņa garumu pēc elektriskās kardioversijas netika atrastas ($p > 0,05$). Gandrīz visi šajā pētījumā iekļautie pacienti lietoja amiodaronu, bet netika atrasta saistība starp šo antiaritmisko medikamentu un P viļņa garuma izmaiņām. Netika atrastas arī statistiski nozīmīgas atšķirības starp beta adrenoblokatoru lietošanu un recidīvu biežumu vienu, trīs un sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas. Literatūras datus (*Yenihan*, 2003; *Thoma*, 2004) tiek minēts, ka antiaritmisko medikamentu un beta adrenoblokatoru lietošana pēc elektriskās kardioversijas samazina persistējošas ātriju fibrilācijas recidīvu biežumu. Tomēr šie pētījumi publicēti pirms vairāk nekā 10 gadiem, kuru laikā medikamentozajā terapijā ir ieviestas izmaiņas, kā arī pacientu skaits šajos pētījumos nav pietiekami liels, lai spriestu par populāciju.

Secinājumi

1. P viļņa morfoloģijas izmaiņas nevar tikt izmantotas ātriju fibrilācijas attīstības prognozēšanai, kas daļēji sakrīt ar literatūrā pausto, jo dati par tām ir pretrunīgi. Pasaulē nav viennozīmīga uzskata par P viļņa prognostisko vērtību.
2. PR intervālu nevar izmantot kā prognostisku faktoru ātriju fibrilācijas attīstībai, jo gan šajā, gan citos pētījumos nav atrasta nozīmīga saistība starp PR intervāla garumu un ātriju fibrilācijas attīstības risku.
3. Šajā pētījumā netika atrasta statistiski nozīmīga antiaritmisko un ritma kontroles medikamentu atšķirīga lietošanas ietekme uz recidīvu attīstības risku, tomēr literatūrā tiek atzīmēta medikamentu pozitīvā ietekme uz sinusa ritma saglabāšanu pēc elektriskās kardioversijas. Šajā pētījumā tas daļēji varētu tikt saistīts ar datu iegūšanas metodi – telefonisku aptauju, kas ne vienmēr sniedz iespēju gūt objektīvus datus.
4. Lai prognozētu ātriju fibrilācijas attīstības risku, ir izveidotas vairākas riska noteikšanas skalas. Jaunākā ir CHARGE-AF, bet līdzīgi visām iepriekšējām arī šī skala nav sevi apliecinājusi kā statistiski nozīmīga un stabila ātriju fibrilācijas riska aprēķināšanai. Ir jāturpina izstrādāt un uzlabot riska noteikšanas skalas, lai nākotnē veselības aprūpes speciālisti tās varētu izmantot tikpat viegli kā SCORE, CHA2DS2-VASc un citas skalas, līdz ar to mazinot pacientu saslimstību un mirstību.



Prognostic Value of P Wave for Atrial Fibrillation Recurrence after Electrical Cardioversion

Abstract

Atrial fibrillation is the most frequent cardiac arrhythmia in humans, which is characterised by an increasing incidence and prevalence, as well as it is one of the main causes of stroke, heart failure, sudden cardiac death and cardiovascular morbidity worldwide.

The aim of the study was to evaluate P wave morphology after electrical cardioversion and determine the risk of atrial fibrillation recurrence in 30 days, three months and six months of follow-up.

In this prospective study, data from 150 patients undergoing electrical cardioversion were collected in Cardiology Centre of Latvia in 2016. The data were obtained from patients' records, interviews with patients during hospitalisation and telephone control survey after one, three and six months. The data were processed using SPSS 20.0 software, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The average P wave duration after electrical cardioversion was 117.82 ms (SD = 25.78). Very short P wave (≤ 89 ms) was detected in 16 (10.7 %) patients, short (90–111 ms) in 32 (21.3 %) patients, moderate (112–119 ms) in two (1.3 %) patients, long (120–129 ms) in 43 (28.7 %) patients and very long (≥ 130 ms) in 42 (28 %) patients. Six (4 %) patients had P mitrale, while one (0.7 %) patient had P pulmonale. The follow-up after the first month showed that 53 (42 %) patients had a recurrent atrial fibrillation, after three months 44 (29.4 %) patients had a recurrent atrial fibrillation, while recurrence after six months was detected in 37 (24.6 %) patients. No statistically significant difference was found in P wave duration in patients with recurrent atrial fibrillation after one, three and six months compared with patients who had sinus rhythm ($p > 0.05$).

P wave duration and morphological changes cannot be confidently used as predictive factors for atrial fibrillation development risk. Literature data are controversial about how strong the relationship between P wave and the risk of developing atrial fibrillation is.

Keywords: atrial fibrillation, electrical cardioversion, P wave.

Literatūra

1. Aro, A. L., Anttonen, O., Kerola, T. et al. 2014. Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. *European Heart Journal*. 35(2), 123–129.
2. Baranchuk, A., Conde, D., Enriquez, A. and de Luna, A. B. 2014. P-wave duration or P-wave morphology? Interatrial block: seeking for the holy grail to predict AF recurrence. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 19(3), 406–408.
3. Blanche, C., Tran, N., Carballo, D. et al. 2014. Usefulness of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 19(3), 266–272.
4. Budeus, M., Hennersdorf, M., Perings, C. et al. 2005. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion with P wave signal-averaged ECG. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 10(4), 414–419.
5. Camsari, A., Pekdemir, H., Akkus, M. N., Yenihan, S., Döven, O. and Cin, V. G. 2003. Long-term effects of beta blocker therapy on P-wave duration and dispersion in congestive heart failure patients: a new effect? *Journal of Electrocardiology*. 36(2), 111–116.
6. German, D. M., Kabir, M. M., Dewland, T. A. et al. 2016. Atrial fibrillation predictors: importance of the electrocardiogram. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 21(1), 20–29.
7. Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., Nattel, S. 2011. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 124(20), 2264–2274.
8. Knuiman, M., Briffa, T., Divitini, M. et al. 2014. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *European Journal of Epidemiology*. 29(3), 181–190.
9. Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J. et al. 2013. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*. 34(35), 2746–2751.
10. Lejnieks, A. red. 2010. *Klīniskā medicīna. Pirmā grāmata*. Rīga: Medicīnas apgāds, 143–145.

11. Magnani, J. W., Zhu, L., Lopez, F. et al. 2015. P-wave indices and atrial fibrillation: cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Heart Journal*. 169(1), 53–61.
12. Nielsen, J. B., Graff, C., Pietersen, A. et al. 2013. Predicting onset of atrial fibrillation based on ECG P-wave duration: results from the Copenhagen ECG Study. *European Heart Journal*. 34, 1887–1895.
13. Nielsen, J. B., Kühl, J. T., Pietersen, A. et al. 2015. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 12(9), 1887–1895.
14. Soliman, E. Z., Cammarata, M. and Li, Y. 2014. Explaining the inconsistent associations of PR interval with mortality: the role of P-duration contribution to the length of PR interval. *Heart Rhythm*. 11(1), 93–98.
15. Soliman, E. Z., Prineas, R. J., Case, L. D. et al. 2009. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 40(4), 1204–1211.
16. Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J. and McMurray, J. J. 2002. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew / Paisley study. *American Heart Journal*. 113, 359–364.
17. Thomas, F., Peter, B., Rolf, E. et al. 2004. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *European Heart Journal*. 25(16), 1385–1394.

Kardioķirurģisko pacientu D vitamīna līmenis un tā ietekme uz ārstēšanas rezultātu

*Pēteris Stradiņš^{1,2}, Kristiāns Meidrops^{2,3}, Paula Zviedre⁴,
Maija Mukāne⁵, Lita Jēkabsone⁵, Renārs Erts⁶*

peteris.stradins@stradini.lv

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Sirds ķirurģijas centrs, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Sirds ķirurģijas rezidentūra

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Gaiļezers", Latvija

⁶ Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Pasaulē plaši ir izplatīta D vitamīna nepietiekamība. Vēsturiski D vitamīna nepietiekamība un deficīts tika saistīts ar muskuloskeletālām slimībām, taču pēdējo gadu laikā noskaidrots, ka D vitamīna trūkums iespaido arī citas orgānu sistēmas, to skaitā kardiovaskulāro sistēmu. Šī pētījuma mērķis ir noteikt D vitamīna līmeni pacientiem, kam paredzēta sirds operācija, un novērtēt D vitamīna nepietiekamības / deficīta iespējamo ietekmi uz sirds operācijas iznākumu.

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centrā, un tajā piedalījās 200 pacienti. Viņiem 25-hidroksi-D-vitamīna (turpmāk tekstā – 25(OH)D) līmenis tika noteikts divas reizes – pirms operācijas un nedēļas laikā pēc operācijas. Visu stacionārā pavadīto laiku pacienti tika novēroti, lai pēc sirds operācijas novērtētu laboratoriskos un klīniskos datus, kā arī iespējamās komplikācijas.

Lai apstrādātu un analizētu pētījumā iegūtos datus, tika izmantota statistiskā programma *IBM SPSS Statistics* un *Microsoft Excel*.

Pētījumā tika konstatēts, ka 84,5 % pacientu bija nepietiekams 25(OH)D vitamīna līmenis, t. sk. 56 % pacientu bija 25(OH)D vitamīna deficīts. Pēcoperācijas laikā vidējais aprēķinātais 25(OH)D vitamīna līmenis bija 19,78 ng/ml. Tika atrasta statistiski ticama 25(OH)D vitamīna līmeņa pazemināšanās uz 16,32 ng/ml pēcoperācijas laikā ($p < 0,05$). Pacientiem, kuriem attīstījās komplikācijas, vidēji bija zemāka 25(OH)D vitamīna vērtība, tomēr statistiski ticama saistība netika atklāta ($p = 0,164$). Statistiski ticama korelācija tika atklāta ar noteikto 25(OH)D vitamīna līmeni pirms operācijas un *NYHA* sirds mazspējas klasi, kā arī inotropisko medikamentu lietošanas biežumu un ilgāku intensīvās terapijas nodaļā pavadīto laiku.

Lielākajai daļai pētījumā iekļauto pacientu tika novērota D vitamīna nepietiekamība vai deficīts, kā arī statistiski nozīmīga D vitamīna līmeņa pazemināšanās pēc sirds operācijas. Turklāt tika novērota tendence, ka pacientiem ar zemāku 25(OH)D vitamīna līmeni biežāk attīstījās komplikācijas, tomēr netika konstatēta šīs sakarības statistiska ticamība.

Atslēgvārdi: 25(OH)D vitamīns, sirds operācija, komplikācijas.

Ievads

D vitamīns ir taukos šķīstošs vitamīns, kas cilvēka organismā piedalās kalcija un fosfātu jonu vielmaiņā, ietekmējot to absorbciju zarnu traktā. Kopumā ir pieci D vitamīna veidi – kalciferoli, no kuriem izplatītākie ir D2 un D3 jeb ergokalciferols un holekalciferols. Cilvēka organismā lielākā daļa D vitamīna sintezējas ādā ultravioletā starojuma ietekmē no 7-dehidroholesterolā, bet daļa tiek uzņemta ar uzturu. Holekalciferols un ergokalciferols aknās tiek konvertēti par 25-hidroksiholekalciferolu un 25-hidroksi-ergokalciferolu – šie abi D vitamīna metabolīti tiek dēvēti par 25-hidroksi-D-vitamīnu (25(OH)D vitamīnu), kas tiek noteikts laboratoriski, lai izvērtētu D vitamīna līmeni. D vitamīna nepietiekamība tiek definēta kā 25(OH)D vitamīna līmenis, kas zemāks par 30 ng/ml (*Holick et al.*, 2011), un zināms, ka tas ir plaši izplatīts stāvoklis – līdz pat 50–80 % pasaules iedzīvotāju (*Rosen*, 2011). Vēsturiski tas tika saistīts ar muskuloskeletālām slimībām, līdz 1979. gadā tika veikts pētījums, kurā noskaidrots, ka uz lielākās daļas ķermeņa šūnu ir D vitamīna receptori (*Stumpf et al.*, 1979). D vitamīnam ir nozīmīga loma dažādās metabolisko reakciju kaskādēs, to skaitā kardiovaskulārās sistēmas homeostāzes nodrošināšanā.

Noskaidrots, ka zems D vitamīna līmenis ir vairāku kardiovaskulāro slimību riska faktors (*Pérez-Hernández et al.*, 2016). Pēc plaša sistemātiska pārskata un metaanalīzes, kurā iekļauti 29 pētījumi ar 99 745 dalībniekiem, tika noskaidrots, ka adekvātam 25(OH)D vitamīna līmenim piemīt kardioprotektīvs efekts (*Parker et al.*, 2010). Vairākos pētījumos tika konstatēta saistība starp zemu 25(OH)D vitamīna līmeni un kopējo mirstību, t. sk. kardiovaskulāro saslimšanu dēļ. Viens no šiem pētījumiem ir *The Third National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES III (*Dobnig et al.*, 2008; *Melamed et al.*, 2008; *Sempos et al.*, 2013). Turklāt zems D vitamīna līmenis tiek saistīts arī ar nelabvēlīgu klīnisko iznākumu pēc dažādām ķirurģiskām intervencēm (*Iglar and Hogan*, 2015). Novērojot saistību starp 25(OH)D vitamīna līmeni un kopējo mirstību, t. sk. mirstību kardiovaskulāro slimību dēļ, veidojas apgriezta “J” veida līkne, kas liecina, ka nelabvēlīga ietekme uz veselību ir gan pārāk zemam, gan pārāk augstam 25(OH)D vitamīna līmenim (*Durup et al.*, 2012; 2015; *Sempos et al.*, 2013).

Iepriekš minētais liecina, ka 25(OH)D vitamīna deficīta dēļ paaugstināts kardiovaskulāro slimību risks ir ne tikai lielākajai daļai populācijas, bet arī slimniekiem ar kardiovaskulārām saslimšanām. Nelabvēlīgu notikumu attīstības augstāks risks īpaši attiecināms uz tiem pacientiem, kuriem nepieciešams veikt kādu ķirurģisku iejaukšanos.

Darba mērķis

Noteikt D vitamīna deficīta un nepietiekamības izplatību kardioķirurģisko pacientu vidū un izpētīt 25(OH)D vitamīna līmeņa iespējamo ietekmi komplikāciju attīstībā pacientiem pēc sirds operācijas.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centrā. Pēc dizaina šis ir prospektīvs pētījums. Tajā tika iekļauti 200 pacienti, kuriem tika veikta plānveida sirds operācija mākslīgās asinsrites apstākļos. Pirms operācijas visiem pacientiem tika veikti šādi izmeklējumi: krūškurvja rentgenogrāfija, elektrokardiogrāfija, transtorakālā ehokardiogrāfija, brahiocefālo asinsvadu doplerogrāfija un asins analīžu izmeklējumi, to skaitā asins bioķīmisko marķieru un 25(OH)D vitamīna līmeņa noteikšana.

Sirds mazspējas pakāpe tika noteikta pēc *The New York Heart Association* jeb NYHA funkcionālās klasifikācijas. Operācijas risks tika aprēķināts, izmantojot *EuroSCORE II* kalkulatoru.

Pacienti tika novēroti visu stacionārā pavadīto laiku. Tika uzraudzīts pacientu klīniskais stāvoklis, saņemta medikamentozā terapija, kā arī veiktas kontroles laboratoriskās analīzes un radioloģiskie izmeklējumi. Tika analizētas komplikācijas, kas attīstījās pēcoperācijas periodā, pacientam uzturoties intensīvās terapijas nodaļā (ITN), tika vērtēta inotropisko līdzekļu lietošana operācijas laikā vai

uzreiz pēc tās, kā arī noteikts intensīvās terapijas nodaļā pavadīto dienu skaits un stacionārā kopumā pavadīto dienu skaits.

25(OH)D vitamīna līmenis atkārtoti tika noteikts pēcoperācijas pirmās nedēļas laikā.

Visi pētījumā iekļautie pacienti tika informēti par pētījumu, un no viņiem tika saņemta piekrišana piedalīties pētījumā (pacienti to apstiprināja ar parakstu).

Rezultāti

Šajā pētījumā piedalījās 200 pacienti (sk. 1. tab.). Vidējā 25(OH)D vitamīna vērtība pacientiem pirms sirds operācijas bija 19,78 ng/ml. Lielākajai daļai – 56 % no visiem pacientiem – tika konstatēts 25(OH)D vitamīna deficīts (25(OH)D vitamīna līmenis bija mazāks nekā 20 ng/ml) un nepietiekamība – 28,5 %. Normāls 25(OH)D vitamīna līmenis pirmsoperācijas laikā tika konstatēts tikai 15,5 % pacientu. Izteikts D vitamīna deficīts, t. i., 25(OH)D vitamīna līmenis zemāks nekā 10 ng/ml, bija 14,5 % pacientu (sk. 1. att.).

1. tabula. Pacientu raksturojums ($\pm$ standartnovirze) atbilstīgi 25(OH)D vitamīna līmenim

Characteristics of the patients (mean $\pm$ SD) depending on 25-OH vitamin D level

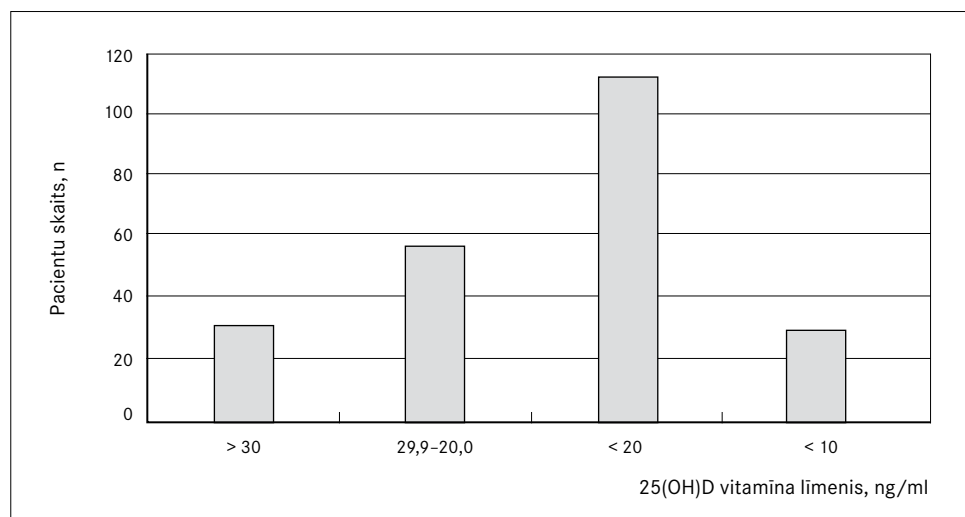
Rādītājs	25(OH)D vitamīna līmenis (ng/ml)				p vērtība
	≥ 30	30–20	< 20	< 10	
Dzimums (vīrieši), %	51,6	57,9	51,8	44,4	0,355
Vecums, gadi	62,35 $\pm$ 14,28	67,25 $\pm$ 8,76	65,7 $\pm$ 12,91	64,48 $\pm$ 18,19	0,196
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	28,7 $\pm$ 4,20	30,6 $\pm$ 5,32	29,7 $\pm$ 5,45	29,0 $\pm$ 6,90	0,231
NYHA klase	2,06 $\pm$ 0,57	2,3 $\pm$ 0,5	2,39 $\pm$ 0,64	2,50 $\pm$ 0,79	0,024
Kreisā kambara izsviedes frakcija, %	57,42 $\pm$ 10,64	55,09 $\pm$ 10,23	53,36 $\pm$ 11,46	54,3 $\pm$ 11,23	0,172
BNP*, pg/ml	222,83 $\pm$ 266,10	378,09 $\pm$ 592,05	367,00 $\pm$ 619,82	510,99 $\pm$ 866,62	0,194
Glomerulārais filtrācijas ātrums, ml/min/1,73 m ²	78,2 $\pm$ 19,79	72,7 $\pm$ 19,64	74,5 $\pm$ 19,35	72,7 $\pm$ 19,62	0,430
EuroSCORE II risks, %	1,84 $\pm$ 1,24	1,89 $\pm$ 1,39	2,34 $\pm$ 2,11	2,96 $\pm$ 2,64	0,017
Cukura diabēts, %	10 $\pm$ 0,30	23 $\pm$ 0,42	15 $\pm$ 0,36	10 $\pm$ 0,31	0,174
Hipertensija, %	71 $\pm$ 0,46	75 $\pm$ 0,44	74 $\pm$ 0,44	52 $\pm$ 0,51	0,086
Smēķēšana, %	35,5 $\pm$ 0,97	33,3 $\pm$ 0,95	43,0 $\pm$ 0,99	42,3 $\pm$ 1,01	0,482

* BNP – beta nātrijurētiskais peptīds, kas paaugstinās sirds tilpuma pārslodzes rezultātā, tādējādi ļaujot novērtēt sirds mazspējas pakāpi.

Netika novērota statistiski ticama D vitamīna līmeņa saistība ar sirds patoloģiju un paredzēto operāciju – tā vidējā vērtība bija līdzīga pacientiem ar koronāro sirds slimību, sirds vārstuļu kaiti, kombinētu sirdskaiti (pacientiem ar koronāro sirds slimību un sirds vārstuļu kaiti) un iedzimtu sirdskaiti (sk. 2. att.).

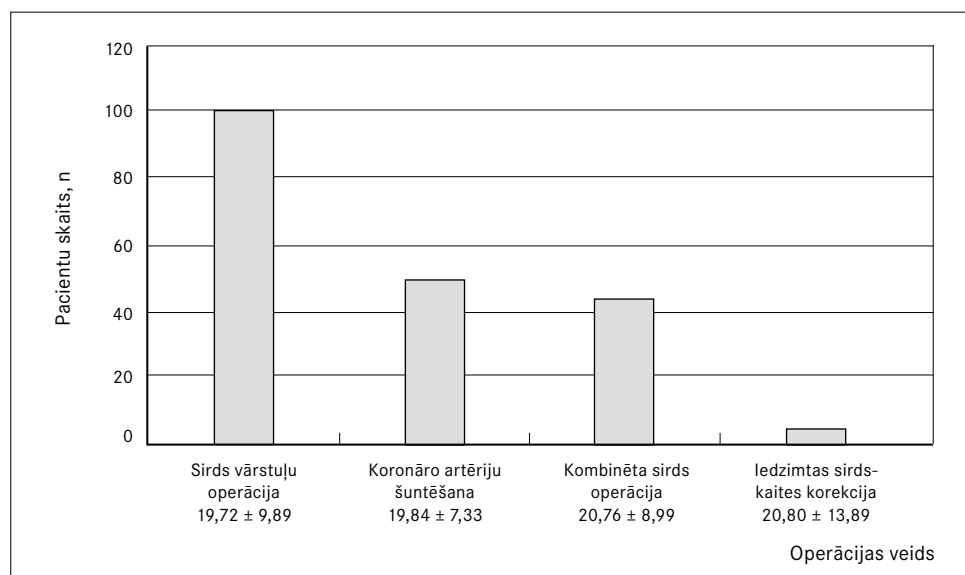
1. attēls. Pacientu iedalījums grupās atbilstīgi 25(OH)D vitamīna līmenim

Patient count and percentage in subgroups depending on 25-OH vitamin D level



2. attēls. Pacientu iedalījums grupās atbilstīgi sirds operācijas veidam un 25(OH)D vitamīna vidējai vērtībai (ng/ml ± standartnovirze)

Mean value ± SD of preoperatively measured 25-OH vitamin D level divided in subgroups by type of operation



Neatkarīgi no sirds mazspēju izraisošās patoloģijas tika novērota statistiski ticama korelācija starp pirmsoperācijas noteikto 25(OH)D vitamīna līmeni un sirds mazspējas *NYHA* funkcionālo klasi ($r = -0,205$, $p = 0,004$). Pacientiem ar zemāku D vitamīna līmeni tika novērots statistiski ticami augstāks sirds operācijas *EuroSCORE II* kalkulētais risks.

Gan pirmsoperācijas, gan pēcoperācijas laikā 25(OH)D vitamīns tika noteikts 148 pacientiem. Tika novērota statistiski ticama 25(OH)D vitamīna samazināšanās pēcoperācijas laikā par 18,9 % no pirmsoperācijas laikā noteiktās vidējās vērtības ($p < 0,001$). Pēcoperācijas laikā noteiktā 25(OH)D vitamīna vidējā vērtība bija $16,32 \pm 7,63$ ng/ml.

Netika novērota statistiski ticama pirmsoperācijas laikā noteiktā 25(OH)D vitamīna saistība nedz ar asiņu bioķīmiskajiem rādītājiem, piemēram, C reaktīvo olbaltumu (CRO), glikozi, kreatinīnu, alanīna aminotransferāzi (ALAT), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (ABLH), zema blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (ZBLH), nedz ar eritrocītu, leikocītu, trombocītu skaitu un hemoglobīna līmeni.

Komplikācijas. Šī pētījuma gaitā pacienti tikai novēroti visu laiku, kad viņi uzturējās stacionārā. Tika uzraudzīts pacientu klīniskais stāvoklis un iespējamās komplikācijas pēc sirds operācijas, veiktas laboratoriskās analīzes. Atsevišķi tika izdalītas biežāko un nopietnāko komplikāciju grupas, t. i., ātriju fibrilācija / undulācija, kas pacientam netika novērota pirmsoperācijas laikā; lielle kardiālie un cerebrovaskulārie notikumi (MACCE); resternotomija asiņošanas vai sirds tamponādes dēļ; pastāvīga elektrokardiostimulatora implantācija; brūces infekcija (sk. 2. tab.).

Visbiežākā komplikācija, pacientam uzturoties slimnīcā, bija ātriju fibrilācija / undulācija, tomēr tai netika novērota statistiski ticama korelācija ar 25(OH)D vitamīna līmeni. Lai gan arī citu komplikāciju attīstībā netika konstatēta statistiski ticama saistība ar pirmsoperācijas laikā noteikto 25(OH)D vitamīna līmeni, tomēr tika novērota tendence, ka biežāk komplikācijas attīstījās pacientiem, kuru pirmsoperācijas 25(OH)D vitamīna līmenis bija zemāks (sk. 3. att.).

Interesants novērojums bija 25(OH)D vitamīna līmeņa statistiski ticama korelācija ar inotropisko medikamentu lietošanas biežumu agrīnajā pēcooperācijas periodā ($r = -0,154$, $p = 0,029$) un intensīvās terapijas nodaļā pavadīto dienu skaitu ($r = -0,144$, $p = 0,043$) (sk. 3. tab.).

2. tabula. Komplikācijas un to biežums pacientiem (n (%)) atkarībā no 25(OH)D vitamīna līmeņa

Complications and their frequency (n (%)) divided in subgroups by 25-OH vitamin D level

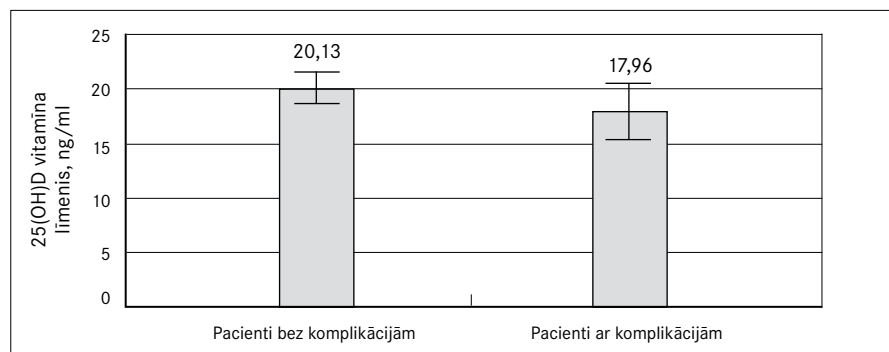
25(OH)D vitamīna līmenis, ng/ml	Ātriju fibrilācija / undulācija	Lielie kardiālie un cerebrovaskulārie notikumi	Resternotomija	Elektrokardiostimulatora implantācija	Brūces infekcija
≥ 30 (n = 31)	6 (19,4)	1 (3,2)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)
30–20 (n = 57)	17 (29,5)	2 (3,5)	2 (3,5)	4 (7)	2 (3,5)
< 20 (n = 112)	24 (21,4)	1 (0,9)	6 (5,4)	9 (8)	2 (2,7)
< 10 (n = 29)	6 (20,7)	1 (3,4)	1 (3,4)	2 (6,9)	1 (3,4)

3. tabula. Inotropisko medikamentu izmantošana, uzturēšanās laiks intensīvās terapijas nodaļā (ITN) un slimnīcā pēcooperācijas periodā atkarībā no 25(OH)D vitamīna līmeņa

Use of inotropes, time in intensive care unit and time in hospital divided in subgroups by 25-OH vitamin D level

Rādītājs	25(OH)D vitamīna līmenis (ng/ml)				p vērtība
	≥ 30	0–20	< 20	< 10	
Inotropisko medikamentu lietošana, %	23 ± 0,43	35 ± 0,48	47 ± 0,50	41 ± 0,50	0,03
Uzturēšanās ITN, dienas	1,26 ± 0,58	1,49 ± 0,97	2,09 ± 3,41	1,97 ± 1,48	0,03
Uzturēšanās slimnīcā, dienas	10,26 ± 4,13	11,30 ± 5,97	11,51 ± 7,17	12,07 ± 6,76	0,474

3. attēls. Vidējais 25(OH)D vitamīna līmenis pacientiem ar un bez komplikācijām pēc sirds operācijas
Mean value of 25-OH vitamin D level in patients without and with complication after cardiac surgery



Diskusija

Šajā pētījumā iegūtie rezultāti atbilst citu pētījumu datiem, kas iegūti Austrumeiropā un Ziemeļeiropā, un tie liecina, ka šī ģeogrāfiskā reģiona iedzīvotājiem bieži sastopams ir D vitamīna deficīts un nepietiekamība. Pacientiem ar augstāku sirds mazspējas pakāpi (pēc NYHA klasifikācijas) tika konstatēts ievērojami zemāks D vitamīna līmenis asinīs. Netika atrasta saistība starp pirmsoperācijas noteikto 25(OH)D vitamīna līmeni un pacientu vecumu, dzimumu, ķermeņa masas indeksu.

Ķirurģiskas operācijas, kurās nepieciešama mākslīgās asinsrites lietošana, ievērojami pazemina D vitamīna līmeni asinīs. To varētu skaidrot ar hemodilūciju, kas rodas kristaloīdu šķīdumu lietošanas dēļ. Kristaloīdu šķīdumi nepieciešami, lai uzpildītu mākslīgās asinsrites aparātu lietošanai sirds operācijas laikā. Pētījumos, kuros jaundzimušajiem tika analizēta saistība starp D vitamīna līmeni un mākslīgās asinsrites lietošanu, pēcoperācijas laikā netika novērota D vitamīna līmeņa samazināšanās. Tas izskaidrojams ar to, ka jaundzimušajiem kristaloīdu šķīdumu vietā tiek izmantota eritrocītu masa un svaigi saldēta plazma, lai sagatavotu mākslīgās asinsrites aparātu lietošanai (*Graham et al.*, 2013).

Pētījumā netika atrasta statistiski ticama saistība starp 25(OH)D vitamīna līmeni un komplikāciju biežumu pēc sirds operācijas. Tomēr tika novērota tendence, ka pacientiem ar zemāku D vitamīna līmeni pēcoperācijas laikā attīstījās komplikācijas. Pacienti ar zemāku 25(OH)D vitamīna līmeni intensīvās terapijas nodaļā pavadīja ievērojami vairāk dienu, turklāt šiem pacientiem tika novērota ievērojami lielāka nepieciešamība pēc inotropiskajiem medikamentiem.

Viens no šī pētījuma trūkumiem bija diezgan nelielais pētījumā iekļauto pacientu skaits. Šī iemesla dēļ nebija iespējams atbilstoši analizēt vairāku nopietnu komplikāciju, piemēram, nozīmīgu nelabvēlīgu kardiovaskulāru un cerebrovaskulāru notikumu un brūču infekciju, biežumu. Taču pētījumā tika iekļauts pietiekami liels pacientu skaits, lai spriestu par iespējamu saistību starp 25(OH)D vitamīna līmeni un pēcoperācijas ātriju fibrilāciju / undulāciju, tomēr starp šiem faktoriem netika atrasta statistiski ticama saistība. Ņemot vērā, ka bija ļoti maz pacientu, kas savu ikdienas uzturu papildina ar D vitamīnu saturošiem preparātiem, nav iespējams izvērtēt D vitamīna papildu uzņemšanas pirmsoperācijas vai pēcoperācijas periodā ietekmi uz operācijas iznākumu, un būtu nepieciešami papildu pētījumi par šo tēmu.

Secinājumi

1. Lielākajai daļai pētījumā iekļauto pacientu tika novērota D vitamīna nepietiekamība vai deficīts.
2. Novērojama statistiski nozīmīga D vitamīna līmeņa pazemināšanās pēc sirds operācijas veikšanas.
3. Pacientiem, kuriem bija zemāks 25(OH)D vitamīna līmenis, tika novērota biežāka komplikāciju attīstīšanās tendence, tomēr netika konstatēta tās statistiska ticamība.



Cardiac Surgery Patient Vitamin D Level Impact on Outcome

Abstract

Deficiency of vitamin D is known to be highly prevalent worldwide. It is affecting up to 50 % of general population. Traditionally it has been associated with musculoskeletal disorders; however, in recent years it has been recognised that deficiency of vitamin D also influences other organ systems, including the cardiovascular system.

The aim of this study was to seek possible evidence on the effect of vitamin D deficiency on cardiac surgery outcomes.

A prospective cohort study was conducted in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital. A total of 200 patients undergoing cardiac surgery using cardiopulmonary bypass participated in this study. Levels of 25-hydroxyvitamin D were assessed twice – prior to surgery and in the following week after surgery. Patients were observed for the complete length of their hospital stay to assess their laboratory and clinical findings and possible complications following cardiac surgery. The obtained data was analysed using IBM SPSS Statistics and Microsoft Excel.

Of the 200 patients who participated in this study, 84.5 % were found to be 25-hydroxyvitamin D insufficient, and 56 % were found to be 25-hydroxyvitamin D deficient. The mean vitamin D level before surgery was 19.78 ng/ml. Vitamin D levels measured after surgery had a significantly lower mean value – 16.32 ng/ml ($p < 0.001$). There was a statistically significant decrease in postoperative vitamin D levels by 18.9 %. Patients with lower 25-hydroxyvitamin D levels displayed a tendency for more frequent manifestations of postoperative complications, but it failed to show statistical significance ($p = 0.164$). Preoperative vitamin D level did show statistically significant correlation with heart failure class by NYHA, perioperative inotrope use and length of stay in intensive care unit.

25-hydroxyvitamin D deficiency and 25-hydroxyvitamin D deficit is highly prevalent in patients undergoing cardiac surgery. Perioperative use of crystalloid solutions results in significant decrease of 25-hydroxyvitamin D postoperatively. Patients with lower 25-hydroxyvitamin D levels displayed a tendency for more frequent manifestations of postoperative complications. Further research is necessary to evaluate the role of vitamin D in development of postoperative complications in cardiac surgery patients.

Keywords: cardiac surgery, vitamin D, complications.

Literatūra

1. Dobnig, H. et al. 2008. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 168, 1340–1349.
2. Durup, D. et al. 2012. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 97, 2644–2652.
3. Durup, D. et al. 2015. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 100, 2339–2346.
4. Graham, E. M., Taylor, S. N., Zyblewski, S. C. et al. 2013. Vitamin D status in neonates undergoing cardiac operations: Relationship to cardiopulmonary bypass and association with outcomes. *J Pediatr.* 162, 823–826.
5. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A. et al. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96, 1911–1930.
6. Iglar, P. J., Hogan, K. J. 2015. Vitamin D status and surgical outcomes: a systematic review. *Patient Safety in Surgery.* 9, 9–14.
7. Melamed, M. L. et al. 2008. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 168, 1629–1637.
8. Parker, J. H. O., Dutton, D., Mavrodaris, A. et al. 2010. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 65, 225–236.

9. Pérez-Hernández, N., Aptilon-Duque, G., Nostroza-Hernández, M. et al. 2016. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med.* 31, 1018–1029.
10. Rosen, C. J. 2011. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 364, 248–254.
11. Sempos, C. T. et al. 2013. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U. S. Nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab.* 98, 3001–3009.
12. Stumpf, W. E., Sar, M., Reid, F. A. et al. 1979. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science.* 206, 1188–1190.

Pacientu dzīves kvalitāte pirms un pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas – izvērtējums un ietekmējošie faktori

*Pēteris Stradiņš¹, Kristiāns Meidrops^{2,3},
Ieva Grīnberga⁴, Pauls Dzelve⁴*

peteris.stradins@stradini.lv

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Sirds ķirurģijas centrs, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Sirds ķirurģijas rezidentūra

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

Kopsavilkums

Kardioloģisko slimību izplatība pasaules populācijā joprojām ir ievērojami augsta, turklāt mirstība no tām gan Latvijā, gan pasaulē joprojām ir pirmajā vietā. Īpaša vērība mūsdienās tiek pievērsta ne tikai kardiovaskulāro slimību ārstēšanas metodēm, bet arī pacienta dzīves kvalitātei, kas arī tiek skatīta kā viens no parametriem potenciāli labākās ārstēšanas metodes izvērtējumā. Dzīves kvalitātes izvērtēšanai bieži lieto SF-36 anketu, kas ir starptautiski atzīta un standartizēta. Anketa tiek plaši izmantota pacienta subjektīvā veselības stāvokļa izvērtēšanai.

Darba mērķis bija izvērtēt un salīdzināt pacientu subjektīvo veselības stāvokli pirms koronāro artēriju šuntēšanas operācijas un trīs mēnešus pēc tās.

Pētījumā piedalījās Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centra 16. un 21. nodaļas pacienti, kam bija paredzēta plānveida koronāro artēriju šuntēšanas operācija. Pacientu subjektīvās veselības novērtēšanai tika izmantota SF-36 anketa. Datu statistiskai apstrādei tika izmantota *IBM SPSS Statistics* un *Microsoft Excel* datu apstrādes programma.

Pētījumā piedalījās 68 pacienti – 26 sievietes un 42 vīrieši. Pacientu vidējais vecums bija 66,6 gadi. Pirms koronāro artēriju šuntēšanas operācijas kopumā vidējā dzīves kvalitāte, ņemot visu dzīves kvalitātes rādītāju vidējo vērtību, bija 52,6 %, kas liecina par viduvēju dzīves kvalitāti. Pacientiem, atkārtoti nākot uz kontroles vizīti pēc trim mēnešiem, arī SF-36 anketa tika dota atkārtoti un tika konstatēts, ka visu dzīves kvalitātes rādītāju vidējā vērtība bija pieaugusi līdz 59,9 % ($p = 0,043$), kas liecināja par dzīves kvalitātes uzlabošanos. Uzlabojās visu dzīves kvalitātes rādītāju vidējā vērtība, izņemot sociālo funkciju, kas varētu būt saistīta ar atlabšanas laiku. Pacientiem, kas smēķēja, kam bija hipertensija vai cukura diabēts, un tiem pacientiem, kam bija samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija ($< 55\%$), bija vērojamas mazākas SF-36 anketas rezultātu vidējās procentuālās vērtības.

Statistiski ticami tika konstatēts, ka kopumā pacientu subjektīvais veselības stāvoklis trīs mēnešus pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas uzlabojās (uzlabojušies bija visi subjektīvie rādītāji, izņemot sociālo funkciju), savukārt smēķētājiem, pacientiem ar cukura diabētu, pacientiem ar hipertensiju un pacientiem ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju bija sliktāki dzīves kvalitātes rādītāji.

Atslēgvārdi: dzīves kvalitāte, SF-36, koronāro artēriju šuntēšana.

Ievads

Dzīves kvalitātei, kas ir pacienta kopējā veselības stāvokļa rādītājs, kļūst arvien lielāka nozīme mūsdienu medicīnā. Mūsdienu medicīnas ikdienas praksē ieviešot aizvien modernākas metodes, īpaši kardioloģiskajā praksē, dzīves kvalitātes novērtējums var tikt izmantots kā viens no parametriem potenciāli labākas metodes (piemēram, konvencionālas ķirurģijas pret minimāli invazīvām metodēm) novērtējumā. Kardioloģiskās sasilšanas joprojām gan pasaulē, gan arī Latvijā ieņem pirmo vietu nāves cēloņu biežuma sarakstā. 2012. gadā Latvijā išēmiskā sirds slimība bija nāves cēlonis 33 % gadījumu jeb 9600 iedzīvotājiem, savukārt otrajā vietā kā nāves cēlonis ierindojās galvas smadzeņu išēmija – 14,9 % gadījumu (*Latvia: WHO*, 2015). Lai gan arvien palielinās perkutānās koronārās intervences efektivitāte, tomēr koronāro artēriju šuntēšana (KAŠ) joprojām ir “zelta standarts”. Tai raksturīgi labāki ilgtermiņa rezultāti un drošums, kas tika apstiprināts arī 2013. gadā publicētajā SYNTAX pētījumā (*Chang-Wook et al.*, 2012).

Kardioloģisko sasilšanu attīstībā būtiska ir vides un kaitīgo ieradumu iedarbība, kas korelē ar iedzīvotāju materiālo labklājību, dzīves līmeni, izglītības līmeni, kā arī psihoemocionālo stāvokli. Šajā pētījumā tika vērtēta dažu nemodificējamo un modificējamo aterosklerozes un līdz ar to arī koronārās sirds slimības riska faktoru loma pacientiem ar smagu “trīs artēriju” koronāro sirds slimību. Šī sasilšana ir jāvērtē ļoti nopietni. Dažādiem pacientiem ar šķietami ļoti līdzīgām patoloģiskām izmaiņām koronārās apasiņošanas sistēmā var būt kardināli atšķirīga dzīves kvalitāte. Šis pašu dotais kvalitātes novērtējums var būt atkarīgs gan no blakussasilšanu skaita un nopietnības, gan arī no kaitīgo ieradumu un dažādu sociālo faktoru ietekmes.

Diemžēl Latvija Eiropas mērogā izceļas ar īpaši lielu smēķētāju īpatsvaru gandrīz visās vecuma grupās. Šis ir īpaši nozīmīgs riska faktors kardiovaskulāro sasilšanu un notikumu attīstībā. Pasaules Veselības organizācijas dati rāda, ka 2014. gadā ikdienā smēķēja 34,3 % pieaugušo un 31,5 % jauniešu, turklāt vairāk nekā puse vīriešu smēķē ikdienā. Jāatzīmē, ka smēķētāju skaits pieaug – pirms gada, 2013. gadā, ikdienā smēķēja 30 % pieaugušo (*WHO Global*, 2015).

SF-36 anketa kā starptautiski atzīta, standartizēta anketa tiek plaši izmantota, lai novērtētu pacientu dzīves kvalitāti pēc dažādām operācijām, procedūrām, jaunu zāļu lietošanas u. tml. Tā izmantojama ne tikai kardioloģijā un kardiķirurģijā, bet arī citās ķirurģijas un terapijas nozarēs.

Darba mērķis

Darba mērķis ir izvērtēt un salīdzināt pacientu subjektīvo veselības stāvokli pirms un trīs mēnešus pēc koronāro artēriju šuntēšanas.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centra 16. un 21. nodaļā. Pētījumā piedalījās 68 pacienti, kuriem bija paredzēta plānveida koronāro artēriju šuntēšanas operācija mākslīgās asinsrites apstākļos. Pirms operācijas visi pētījumā iekļautie pacienti saņēma informāciju par pētījumu un piekrita piedalīties pētījumā, apliecinot to ar savu parakstu.

Pētījumā subjektīvās pacientu veselības novērtēšanai tika izmantota *36-Item Short Form Survey* (SF-36) anketa, kuru pacientiem tika lūgts rakstiski aizpildīt dienu pirms operācijas. Anketa ir tulkota vairāk nekā 120 valodās, tāpēc Latvijas pacientu populācijai SF-36 anketa tika izmantota gan latviešu, gan krievu valodā pēc iespējas labākai pacientu apzināšanai un līdzestībai.

SF-36 ir starptautiski atzīta standartizēta pašvērtējuma anketa, kura tiek lietota, lai novērtētu pacientu dzīves kvalitāti. Anketa plaši tiek izmantota dažādos pētījumos pasaulē, tāpēc tā tika izmantota par pamatu arī šajā pētījumā par dzīves kvalitātes novērtējumu. Anketā ir 36 jautājumi –

11 pamatjautājumi un 25 to apakšpunkti, kuri ļauj iespējami precīzi novērtēt astoņus dzīves kvalitātes rādītājus:

- 1) fiziskās funkcionālās spējas (*physical functioning*, PF);
- 2) fiziskā veselības stāvokļa ietekmi uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs (*role physical*, RF);
- 3) sāpes (*bodily pain*, BP);
- 4) vispārējo veselības stāvokli (*general health*, GH);
- 5) vitalitāti jeb enerģiju (*vitality*, VT);
- 6) sociālo funkciju (*social functioning*, SF);
- 7) emocionālo stāvokli (*role emotional*, RE);
- 8) psihisko veselību (*mental health*, MH).

Rezultātu analizēšana jāveic divos soļos. Pirmais – katra jautājuma atbildei ir konkrēta vērtība robežās no 0 līdz 100, kas atspoguļo procentuālo daudzumu no maksimāli iespējamā. 0 procentu nozīmē, ka pacienta konkrētais dzīves kvalitātes rādītājs atbilst ļoti sliktam stāvoklim, bet 100 procentu, ka rādītājs ir maksimāli labs. Otrais – katrs jautājums ietver kādu no šiem astoņiem dzīves kvalitātes rādītājiem.

Datu statistiskai apstrādei tika izmantota *IBM SPSS Statistics* datu apstrādes programma.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 68 pacienti – 26 sievietes un 42 vīrieši. Pacientu vidējais vecums bija 66,6 gadi. Sieviešu vidējais vecums bija 67,7 gadi, vīriešu – 66,0 gadi. Vidējais ķermeņa masas indekss bija līdzīgs gan vīriešiem, gan sievietēm (attiecīgi – 28,4 un 29,6 kg/m²), kas liecina par lieko svaru abās pacientu grupās. Kreisā kambara izsviedes frakcija bija vidēji nedaudz samazināta vīriešiem – 53,9 %, savukārt sievietēm tā bija laba – 56 %. Vīriešu grupā lielākā daļa pacientu bija aktīvi smēķētāji vai tādi, kas nesen (mazāk nekā pirms gada) atmetuši smēķēšanu – 52 %, sieviešu grupā pacientes, kas bija aktīvas smēķētājas vai atmetušas smēķēt pēdējā gada laikā, bija 35 % (sk. 1. tab.).

1. tabula. Pacientu raksturojums (raksturlielumu vidējā vērtība ± standartnovirze)

Characteristics of the patients (mean value ± SD)

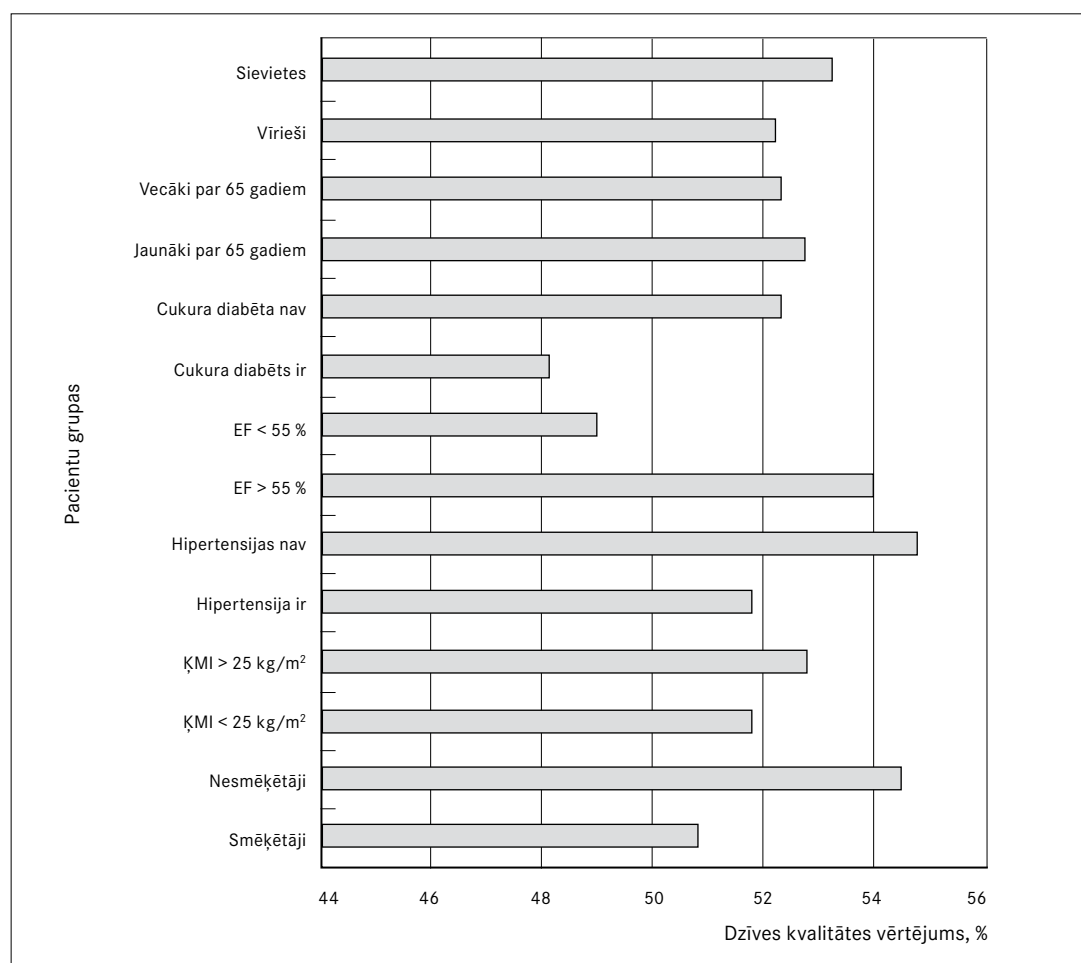
Raksturlielums	Vīrieši	Sievietes
Skaits, n	42	26
Vecums, gadi	66,0 ± 9,3	67,7 ± 8,3
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	28,4 ± 4,7	29,6 ± 5,9
Kreisā kambara izsviedes frakcija, %	53,9 ± 10,4	56 ± 9,7
Smēķēšana, %	52	35

Pacientu dzīves kvalitāte tika noteikta, pacientam iestājoties nodaļā, pirms koronāro artēriju šuntēšanas operācijas. Tika izmantoti SF-36 anketas dati, kas attēloti procentuāli atbilstoši pacientu atbildēm par katru dzīves kvalitātes rādītāju. Katra rādītāja maksimāli iespējamā vērtība ir 100 %, kas liecina par šī rādītāja visaugstāko kvalitāti, savukārt minimālā iespējamā vērtība ir 0 %, kas liecina par viszemāko šī rādītāja kvalitāti. Pirms KAŠ operācijas kopumā vidējā dzīves kvalitāte, ņemot visu dzīves kvalitātes rādītāju vidējo vērtību, bija 52,6 %, kas liecina par viduvēju dzīves kvalitāti.

Pirms operācijas pacientu SF-36 anketas dzīves kvalitātes vidējās procentuālās vērtības tika salīdzinātas, pacientus iedalot divās grupās pēc šādiem parametriem: dzimums – vīrietis vai sieviete; vecums – vairāk par 65 gadiem vai mazāk; pacienti ar cukura diabētu vai bez; kreisā kambara izsviedes frakcija – vairāk par 55 procentiem vai mazāk; hipertensija – hipertensijas esamība vai neesamība; ķermeņa masas

indekss (ĶMI) – vairāk par 25 kg/m² vai mazāk; smēķēšana – pacients smēķē vai nesmēķē. Lai gan skaitliski diezgan mazo grupu dēļ rezultāti nesasniedza statistisku ticamību ($p > 0,05$), tika novērota šāda tendence – pacientiem, kuri bija nesmēķētāji, kuru kreisā kambara izsviedes frakcija (EF) bija virs 55 %, kam nebija hipertensijas un cukura diabēta, dzīves kvalitātes vidējie rādītāji bija vismaz par trim procentiem augstāki nekā pārējiem. Vidējo dzīves kvalitātes rādītāju ievērojamas atšķirības nebija vērojamas atkarībā no dalībnieku dzimuma, viņu vecuma (vecākiem un jaunākiem par 65 gadiem) un ķermeņa masas indeksa (vairāk vai mazāk par 25 kg/m²), (sk. 1. att.).

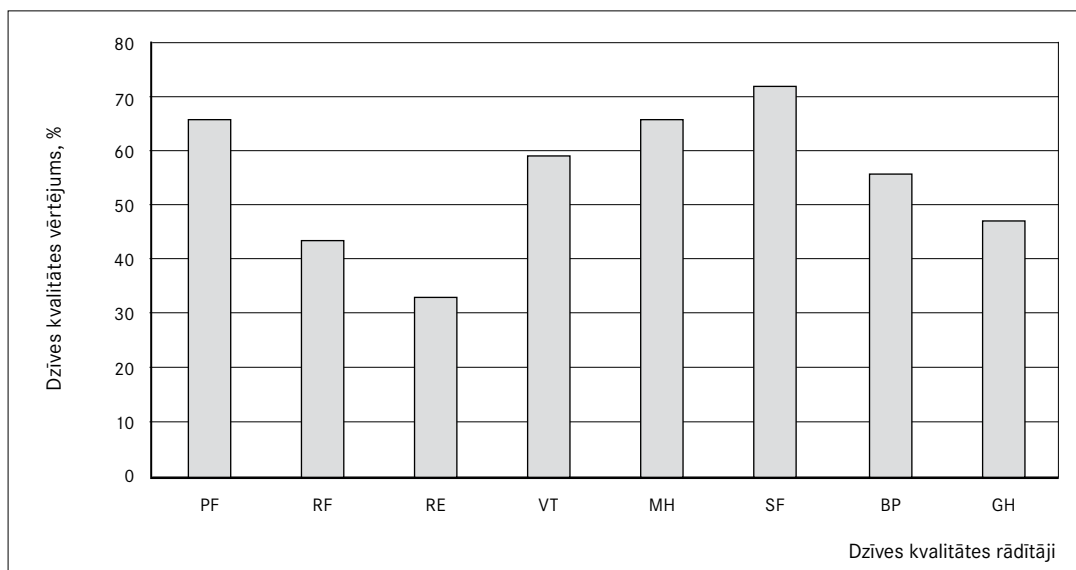
1. attēls. Dzīves kvalitātes vidējās procentuālās vērtības (atbilstoši SF-36) konkrētām pacientu grupām pirms sirdsoperācijas
Quality of life (based on the SF-36) measured in percentage in each patient group before cardiac surgery



Pacientiem, atkārtoti nākot uz kontroles vizīti pēc trim mēnešiem, SF-36 anketa bija jāaizpilda vēlreiz, un tika konstatēts, ka visu dzīves kvalitātes rādītāju vidējā vērtība bija pieaugusi līdz 59,9 % ($p = 0,043$), kas liecināja par dzīves kvalitātes uzlabošanos. Uzlabojās visu dzīves kvalitātes rādītāju vidējā vērtība, izņemot sociālo funkciju, kas varētu būt saistīta ar atlabšanas laiku. Rādītāju pirmsoperācijas laikā noteiktās vidējās vērtības atspoguļotas 2. att., bet pēcoperācijas laikā noteiktās, pēc trim mēnešiem, – 3. att.

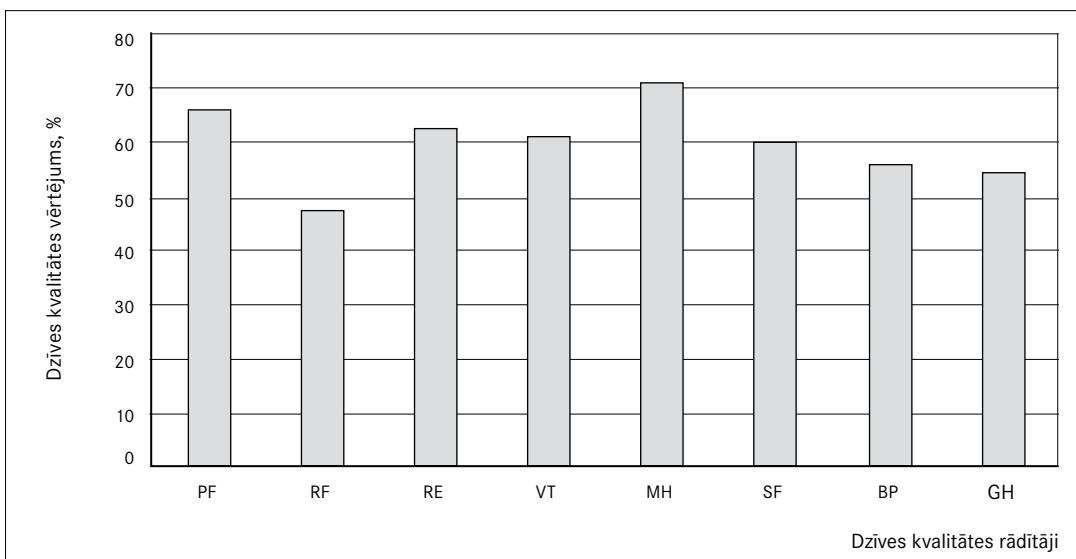
2. attēls. Pacientu dzīves kvalitātes novērtējuma (atbilstoši SF-36) vidējā procentuālā vērtība pirms sirds operācijas

Patient quality of life (based on the SF-36) in each scale before cardiac surgery, mean percents



3. attēls. Pacientu dzīves kvalitātes novērtējuma (atbilstoši SF-36) vidējā procentuālā vērtība pēc sirds operācijas

Patient quality of life (based on the SF-36) in each scale after cardiac surgery, mean percents



Diskusija

Šajā pētījumā tika vērtēti dzīves kvalitātes parametri pacientiem pirms KAŠ operācijas un trīs mēnešus pēc tās. Tika konstatēts, ka pacientu dzīves kvalitāte pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas statistiski ticami uzlabojās. Pacientiem, kas smēķēja, kam bija hipertensija vai cukura diabēts, un, tiem pacientiem, kam bija samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija zem 55 %, bija vērojamas mazāka SF-36 anketas rezultātu vidējā procentuālā vērtība, kas attiecīgi norāda uz zemāku dzīves kvalitātes rādītāju. SF-36 anketa ļauj sīkāk izpētīt, kura no dzīves kvalitātes sfērām pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas tiek mainīta visvairāk, kura – vismazāk. Pacientiem, ierodoties uz kontroles vizīti pēc trim mēnešiem, tika konstatēts, ka vidējā procentuālā dzīves kvalitātes vērtība bija uzlabojusies, turklāt uzlabojums tika konstatēts visās dzīves kvalitātes sfērās, izņemot sociālo funkciju. Pēcoperācijas pirmo trīs mēnešu laikā pacientiem ir vēlams un tiek rekomendēts saudzīgs fiziskās un psihoemocionālās slodzes līmenis, tāpēc arī, iespējams, mazāka ir pacientu sociālā aktivitāte un funkcija. Paredzams, ka pēc ilgāka laika arī šis rādītājs varētu uzlaboties.

Lielākajā daļā literatūrā atrodama pētījumu, kuros izmantota SF-36 anketēšanas metode pacientu dzīves kvalitātes vērtēšanai pēc KAŠ operācijas, dzīves kvalitātes izmaiņas tika novērtētas 12 mēnešus pēc operācijas (*Kiebzak et al.*, 2002; *Taghipour et al.*, 2011), vai arī tajās rezultatīvā pacientu pašu novērtētā dzīves kvalitāte netika salīdzināta ar pirmsoperācijas stāvokli (*Ho Se et al.*, 2010; *Oberai*, 2014). Literatūrā dominējošais rādītājs ir pacientu izdzīvotība pēc KAŠ operācijas, kas ir objektīvāks un vieglāk izmērāms rādītājs metodes efektivitātes novērtēšanai.

Salīdzinot ar citiem pētījumiem, ir vērojama kopēja tendence – pacientiem uzlabojas fiziskās funkcionālās spējas (PF), fiziskais veselības stāvoklis ietekmē iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs (RF), savukārt sociālā funkcija (SF) tipiski netiek mainīta vai arī tās palielinājums ir nenozīmīgs (*Kiebzak et al.*, 2002; *Taghipour et al.*, 2011).

Lai gan ievērojamas atšķirības netika novērotas starp dzimumiem vai analizējot atsevišķas vecuma grupas, tomēr skaidri iezīmējās šāda tendence – pacienti ar labāku sirds sistolisko funkciju, bez cukura diabēta un smēķēšanas anamnēzē savu dzīves kvalitāti novērtēja vidēji par trim punktiem augstāk visu SF-36 parametru kopvērtējumā. Šis novērojums paver telpu diskusijai un dod pamatu veselīga dzīvesveida popularizēšanai. Lai gan abām pacientu grupām – smēķētāju un nesmēķētāju – atbilstošu indikāciju dēļ tika veikta KAŠ operācija, pacientiem bez kaitīgiem ieradumiem kopējā dzīves kvalitāte būs izmērāmi augstāka.

Šos datus apskatot un izvērtējot, jāatceras, ka dzīves kvalitātes vērtējums ir subjektīvs un to var ietekmēt gan operācijas apjoms un nozīmība, gan arī paša pacienta sagaidītā dzīves kvalitātes uzlabojuma, sāpju mazināšanās, slodzes tolerances uzlabojuma un citu faktoru klātbūtne. Ne visi pacienti rehabilitācijas periodu uztver kā pašsaprotamu jebkuras operācijas sastāvdaļu. Būtiski iesaistojošie un limitējošie faktori ir kardiovaskulārās saslimstības profilam raksturīgās biežās un arī smagās blakus slimības, kā arī kaitīgo ieradumu un to eradikācijas radītais pacientu psiholoģiskais diskomforts.

Datu objektivitātes uzlabošanai pacientus būtu nepieciešams apsekot vairākas reizes pēc operācijas, tādējādi pacientus izglītojot un veicinot līdzestību.

Secinājumi

1. Kopējais pacientu subjektīvais veselības stāvoklis trīs mēnešus pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas ir statistiski ticami uzlabojies.
2. Trīs mēnešus pēc koronāro artēriju šuntēšanas pacientiem ir uzlabojusies visi subjektīvie rādītāji, izņemot sociālo funkciju.
3. Smēķētājiem, pacientiem ar cukura diabētu, pacientiem ar hipertensiju un pacientiem ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju ir sliktāki dzīves kvalitātes rādītāji nekā pārējiem pētījuma grupas dalībniekiem.



Factors Associated with Improvement in Quality of Life after Coronary Artery Bypass Grafting

Abstract

Mortality from cardiovascular diseases takes the first place in the modern world and its prevalence is increasingly high. An important factor when it comes to treating cardiovascular diseases is not only the method of treatment, but also a patient's quality of life which is used as an important evaluation tool when it comes to deciding on the optimal treatment. To evaluate a patient's life quality, a standardised form called the SF-36 is used to assess the subjective evaluation of patients.

The aim of the study was to assess and compare patients' subjective health status before and three months after a coronary artery bypass grafting (CABG).

The study was conducted in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital's 16th and 21st Department of Cardio Surgery. There were 68 patients participating in this study who were selected to undergo an elective coronary artery bypass surgery. Patients' life quality was evaluated based on the SF-36 form and the data was analysed using IBM SPSS Statistics data analytics programme.

68 patients participated in this study. Mean patient age was 66.6 years. Before CABG, mean score of SF-36 survey was only 52.6 % that showed average quality of life. After CABG, mean score of SF-36 survey showed significant improvement – 59.9 % ($p = 0.043$). Improvement was observed in every scale of quality of life, except social functioning. Patients with hypertension, diabetes, lower left ventricle ejection fraction than 55 % and those who were smoking had lower scores of SF-36 survey.

The obtained data leads to the following conclusions:

Overall patient subjective health evaluation improved three months after the coronary artery bypass surgery.

Three months after the coronary artery bypass surgery all the evaluated indicators improved except social function.

Patients who smoke, have diabetes and patients with hypertension have an overall lower quality of life indicators.

Keywords: quality of life, SF-36, coronary artery bypass grafting.

Literatūra

1. Chang-Wook, N., Mangiacapra, F., Entjes, R., Chung, I. S., Sels, J. W., Tonino, P. A. L. et al. 2011. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 58(12), 1219–1221.
2. Ho Se, Noor Siah, A. A., Zaidah, Z., Teoh, K. H., Gurbinder, J. S., Iismail, M. S., Choy, Y. C. 2010. Quality of life amongst post coronary artery bypass patients at the National Heart Institute, Malaysia. *Med & Health*. 5(2), 77–85.
3. Kiebzak, G. M., Pierson, L. M., Campbell, M. C. J. 2002. Use of the SF36 general health status survey to document health-related quality of life in patients with coronary artery disease: effect of disease and response to coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung*. 31, 207–213.
4. Latvia: WHO statistical profile. WHO. 2015. Iegūts no: <http://www.who.int/countries/lva/en/> (sk. 02.12.2017.).
5. Oberai, S. 2014. Review study of health related quality of life (HRQL) among coronary artery disease patients after cardiac surgery. *Indian Journal of Occupational Therapy*. 1(46), 22–26.
6. Taghipour, H. R., Naseri, M. H., Safiarian, R., Dadjoo, Y., Pishgoo, B., Mohebbi, H. A. et al. 2011. Quality of life one year after coronary artery bypass graft surgery. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 3(13), 171–177.
7. WHO Global report on trends in prevalence of tobacco smoking, 177–178. WHO. 2015. Iegūts no: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf (sk. 02.12.2017.).

Rīgas Medicīnas institūta otrais rektors Vasilijs Kalbergs

Daiga Dupate, Maija Pozemkovska¹

daiga.dupate@rsu.lv

Rīgas Stradiņa universitātes muzejs, Latvija

¹ *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas vēstures institūts, Latvija*

Kopsavilkums

Profesors Vasilijs Kalbergs bija Rīgas Medicīnas institūta (RMI) otrais direktors (1958–1963). Amatā viņš stājās pēc RMI pirmā direktora Ernesta Burtņieka (1898–1958) traģiskās nāves.

V. Kalbergs dzimis 1893. gada 18. aprīlī Pēterburgā. Viņa tēvs nācis no Hāpsalas (Igaunijā), bet māte no Tveras guberņas (Krievijā). Labākas dzīves meklējumos ģimene pārcēlusies uz Pēterburgu.¹ Tur V. Kalbergs pabeidza Petrogradas Universitāti (1918) un Ļeņingradas 1. medicīnas institūtu (1925). Viņš bijis docētājs Ļeņingradas 2. medicīnas institūtā (1925–1941), Jūras kara medicīnas akadēmijā (1941–1943) un Staļinabadas (tagad Dušanbe, Tadžikistānā) Medicīnas institūtā (1943–1945). Ieguvis medicīnas zinātņu doktora grādu (1939) un profesora amatu (1944).

Profesors V. Kalbergs Rīgā ieradās 1945. gadā un kļuva par Latvijas Valsts universitātes Medicīnas fakultātes Anatomijas katedras vadītāju. Pēc RMI izveidošanas 1950. gadā profesors V. Kalbergs turpināja darbu Anatomijas katedrā, taču jau RMI, līdz 1973. gadam, bet no 1973. līdz 1982. gadam bija tās profesors konsultants. V. Kalbergs bija RMI Ārstniecības fakultātes dekāns (1950–1958), kā arī RMI direktora vietas izpildītājs (1958–1959), bet no 1959. līdz 1963. gadam – rektors. Viņš bija Latvijas Anatomu, histologu un embriologu biedrības priekšsēdētājs (1951–1978). Viņa zinātniskās intereses saistījās ar veģetatīvās nervu sistēmas simpātisko gangliju (mezglu) izpēti, nieru anomālijām, vēnu sistēmas uzbūvi un citiem anatomijas jautājumiem. V. Kalbergs ir saņēmis vairākus apbalvojumus: ordeni Goda Zīme (1950, 1961), Ļeņina ordeni (1966), Oktobra Revolūcijas ordeni (1971), kā arī LPSR Nopelniem bagātā zinātnes darbinieka nosaukumu (1965).

V. Kalbergs miris 1983. gada 30. jūlijā Rīgā.

RMI V. Kalbergs vadīja piecus gadus. Viņa līdzgaitnieki profesoru atceras kā spilgtu personību un docētāju. Studentu zināšanas anatomijā viņš pārbaudījis ne tikai lekciju laikā, bet arī, piemēram, gaitēnos gluži sirsnīgā un privātā sarunā.

Atslēgvārdi: anatomija, profesors, rektors, Rīgas Medicīnas institūts, Vasilijs Kalbergs, Pēterburga.

¹ Pēterburga, Sanktpēterburga – arī Petrograda (1914–1924), Ļeņingrada (1924–1991).

Ievads

Rīgas Stradiņa universitātes (1950.–1990. gadā Rīgas Medicīnas institūta, 1990.–2002. gadā Latvijas Medicīnas akadēmijas) pastāvēšanas 67 gadu laikā to vadījuši pieci rektori. Profesors Vasilijš Kalbergs (1893–1983) bija Rīgas Medicīnas institūta (RMI) otrais direktors,² kurš 1958. gadā stājās amatā pēc RMI pirmā direktora Ernesta Burtņieka (1898–1958) traģiskās nāves. Vēstures avotos un laikabiedru atmiņās V. Kalbergs visvairāk raksturots kā savas jomas – anatomijas – liels entuziasts. Daudz mazāk tiek runāts par viņa administratīvo darbu. Anatomijas katedru viņš vadīja 28 gadus (1945–1973), bet RMI rektors bija piecus gadus (1958–1963).

Iepriekšējās RSU zinātniskajās konferencēs tika analizēta pirmā rektora E. Burtņieka darbība, kā arī ilggadējā (trešā) rektora V. Korzāna devums augstskolas attīstībā (Pozemkovska, 2015; Burtņieks un Pozemkovska, 2014). Šoreiz pienākusi kārta sīkāk iedziļināties V. Kalberga dzīvē un augstskolas vadīšanā, kas līdz šim palikusi neizvērtēta.

Darba mērķis

Darba mērķis ir pētīt Rīgas Stradiņa universitātes vēsturi, sniegt vērtējumu par kādreizējā RMI otrā rektora V. Kalberga dzīvi un darbu.

Materiāls un metodes

Pētījuma gaitā tika apzināti RSU muzeja un Paula Stradiņa Medicīnas vēstures muzeja krājuma priekšmeti (oriģinālās fotogrāfijas, dokumenti u. c.), pētīti V. Kalberga biogrāfijas avoti (viņa personas lietas RSU arhīvā – 7. apr., 429. un 3984. l.) un dažādas publikācijas. Darbā tika izmantota vēsturiski pētnieciskā un analītiskā metode.

Rezultāti

Vasilijš Kalbergs dzimis 1893. gada 18. aprīlī Pēterburgā. Viņa tēvs Aleksandrs dzimis un audzis Hāpsalā (Igaunijā), taču labākas dzīves meklējumos pārcēlies uz Pēterburgu, kur strādājis par pastnieku. Māte Tatjana, dzimusi Vorobjova, bija šuvēja, nākusi no Tveras guberņas (Krievijā). Tēvs miris 1896. gadā, kad Vasilijam bija tikai trīs gadi, un māte abus dēlus audzināja viena, tāpēc Vasilijš un viņa vecākais brālis Aleksandrs agri bija spiesti sākt strādāt. Jau mācoties reālskolā, Vasilijš papildus piepelnījās ar privātstundu pasniegšanu. Pēc reālskolas absolvēšanas 1912. gadā viņš iestājās Petrogradas Universitātē, kur studēja dabaszinības (1913–1918).³

No 1918. gada septembra V. Kalbergs strādāja skolā, divās darbaļaužu vakarskolās mācot dabaszinības. Pedagoģa darbu viņš turpināja arī pēc iestāšanās Petrogradas Medicīnas institūtā un visu studiju laiku (1920–1925), kā arī vēl pēc augstskolas absolvēšanas (līdz 1930. gadam). Līdztekus studijām V. Kalbergs jaunāko kursu studentiem mācīja anatomiju.

Pēc ārsta grāda iegūšanas V. Kalbergs bija docētājs Ļeņingradas 2. medicīnas institūtā (1925–1941). Pēc disertācijas aizstāvēšanas 1934. gadā V. Kalbergam tika piešķirts medicīnas zinātņu kandidāta nosaukums. No 1930. gada V. Kalbergs publicējis vairākus zinātniskus rakstus par anatomijas jautājumiem (krievu un vācu valodā).⁴

² No 1961. gada Latvijas PSR augstskolu vadītājus pārdēvēja no direktora par rektoru.

³ RSU arhīvs, 507. f., 7. apr., 429. l., 1.–5. lp.

⁴ RSU arhīvs, 507. f., 7. apr., 429. l., 18. lp.

1. attēls. Vasiļijs Kalbergs pēc reālskolas absolvēšanas, 1912. gads⁵

Vasiļijs Kalbergs after graduating real school, 1912



1939. gada 9. aprīlī Ļeņingradas 2. medicīnas institūtā V. Kalbergs aizstāvēja disertāciju anatomijā par simpātiskā stumbra ganglijiem (*Узлы пограничного симпатического ствола*) un kļuva par medicīnas zinātņu doktoru, no 1940. gada bija docents. Turklāt no 1927. līdz 1929. gadam V. Kalbergs bija arī Ļeņingradas pilsētas padomes (Ļensovet) deputāts.⁶

Otrā pasaules kara laikā V. Kalbergs docēja Ļeņingradas Jūras kara medicīnas akadēmijā (no 1941. gada maija līdz 1943. gada augustam), viņam bija medicīnas dienesta apakšpulkveža dienesta pakāpe.⁷ 1943. gada vasarā V. Kalbergs evakuējās uz Tadžikistānu, kur strādāja jaunatvērtajā (dibināts 1939. gadā) Staļinabadas Valsts Medicīnas institūtā (1943–1945), tur viņš vadīja Normālās anatomijas katedru. 1944. gada 29. janvārī viņš tika apstiprināts par profesoru. Tadžikistānā V. Kalbergs darba gaitas turpināja līdz 1945. gada jūnija beigām, kad ieradās Rīgā. 1945. gada 1. jūlijā V. Kalbergs tika pieņemts darbā par LVU Anatomijas katedras vadītāju.⁸

⁵ Paula Stradiņa Medicīnas vēstures muzeja (MVM) krājums. MVM, 43692, Ff 5410.

⁶ Turpat, 7.–8. lp.

⁷ Turpat.

⁸ Turpat, 5. lp.

No Staļinabadas⁹ uz Rīgu profesors V. Kalbergs atbrauca kopā ar savu kolēģi, arī Ļeņingradas 1. medicīnas institūta studiju biedru Ādolfu Krausu (1905–1958). Ā. Krauss uz Staļinabadu bija devies tūdaļ pēc medicīnas studijām Ļeņingradā (1923–1928) un pildījis tur dažādu veselības aizsardzības iestāžu administratora pienākumus. Ierodoties Rīgā, viņš sāka strādāt LPSR Veselības aizsardzības ministrijā – sākumā par ministra vietnieku, vēlāk – ministru.

Kāda šajā laikā bija situācija Rīgā, Latvijas Valsts universitātes Medicīnas fakultātē? Tās darbu no 1944. gada vadīja dekāns, profesors Pauls Stradiņš (1896–1958). Otrā pasaules kara beigās ļoti daudzi Medicīnas fakultātes darbinieki, baidoties no padomju represijām, emigrēja no Latvijas uz Rietumiem, tāpēc augstskolā trūka pasniedzēju. Profesors P. Stradiņš aicināja docētājus no citām Padomju Republikām, vispirms uzrunājot tos, kuriem bija latviska izcelsme, kas zināja latviešu valodu. Aicinājumam atsaucās un kā medicīnas docētāji Rīgā ieradās, piemēram, Aleksandrs Šmits, Jānis Bune, Ernests Burtnieks, Aleksandrs Liepukalns. Vasilijam Kalbergam nebija latvisko sakņu, toties viņa dzīvesbiedre Biruta Rāviņa (1898–1977) bija latviete. Turklāt V. Kalbergs jau iepriekš, 30. gados, ģimenes saišu dēļ bija viesojies Latvijā, un šeit viņš interesējās par LU Medicīnas fakultātes darbību.

Pēc kara Medicīnas fakultātē par pasniedzējiem sāka strādāt ne tikai tie, kurus bija aicinājis profesors P. Stradiņš, bet arī citi. Piemēram, Leonīds Goļbers (1909–2002), kuram 20. gs. 40. gadu otrajā pusē un līdz pat 1958. gadam bija nozīmīga loma padomju propagandas izplatīšanā Medicīnas fakultātē, vēlāk – Rīgas Medicīnas institūtā, 1946. gadā Rīgā ieradās kopā ar Sarkano Armiju. Šis bija intensīvas sovjetizācijas laiks, kad Latvijā ar visādiem līdzekļiem reorganizēja augstāko izglītību, pēc iespējas nobīdot malā tos akadēmiskos mācībspēkus, kuri šeit dzīvoja un strādāja pirms PSRS okupācijas, bija izglītojušies vai nu Rīgā, Tartu Universitātē vai Rietumeiropā (Bleire, 2016).

1946. gadā, lai īstenotu sovjetizācijas plānus, sākās profesora Paula Stradiņa nomelnošanas kampaņa. Par šiem notikumiem plaši izklāstīts grāmatā “Tāds bija mūsu laiks” (Stradiņš, Arons, Viksna, 1996). Drīz vien profesoru P. Stradiņu dekāna amatā nomainīja profesors Aleksandrs Šmits, kurš, ierodoties Latvijā, vēlējās kāpt arvien augstāk pa karjeras kāpnēm (Viksna, 1997). Tik ļoti vēlējās, ka 1949. gadā, kad viņa “kontā” bija jau seši galvenie amati, viņš gribēja kļūt arī par LVU rektoru. Tomēr tas neizdevās, jo A. Šmits nesaņēma VK(b)P CK¹⁰ Aģitācijas un propagandas daļas akceptu (Strods, 1999). Šķiet, viņa nebeidzamās alkas pēc augstāka amata bija kādu nokaitinājušas. 1949. gadā profesors A. Šmits iesniedza atlūgumu, lūdzot viņu atbrīvot no Medicīnas fakultātes dekāna pienākumiem. Šo vēlmi viņš pamatoja ar pārslodzi darbā.¹¹ Viņa vietā par dekānu iecēla profesoru Ernestu Burtnieku, savukārt par prodekānu kļuva profesors Vasilij Kalbergs.

Kāpums karjerā administratīvā darba jomā profesoram V. Kalbergam bija no 1950. gada, kad mainījās LVU Medicīnas fakultātes statuss. PSRS taktika augstākās izglītības organizēšanā balstījās uz izglītības iestāžu sadalīšanu pa atbilstīgajiem valdības resoriem jeb kompetencēm. Piemēram, medicīnas izglītību pakļāva Veselības aizsardzības ministrijai, lauksaimniecības izglītību – Lauksaimniecības ministrijai. Jau tūdaļ pēc Latvijas okupācijas 1940. gadā sākās plānošana, kā šos pārveidojumus īstenot, taču šo procesu pārtrauca karš. Pirmie pēckara gadi LVU Medicīnas fakultātes darbiniekiem galvenokārt lika koncentrēties uz fakultātes atjaunošanu, lai gan doma par atsevišķas medicīnas augstskolas izveidi netika aizmirsta. Bet ap 1948.–1949. gadu ideja par Medicīnas fakultātes atdalīšanu no universitātes tika aktualizēta Veselības aizsardzības ministrijā ministra Ādolda Krausa vadībā (Viksna, 2000). Viņam jau bija pieredze, 1939. gadā dibinot Staļinabadas Medicīnas institūtu. LPSR Veselības aizsardzības ministrijā bija Medicīnas zinātniskā padome. Tajā darbojās LVU Medicīnas fakultātes docētāji, profesori Aleksandrs Šmits, Ernests Burtnieks, Aleksandrs Bieziņš, Leonīds Goļbers, Vasilij Kalbergs, Aleksandrs Liepukalns, Arčils Mačabeli, Jānis Miķelsons, Pauls Stradiņš un Aleksandrs Šteins. 1949. gada 23. maijā notika svarīga sēde, kuras laikā apsprieda Rīgas Medicīnas institūta izveidošanas

⁹ Staļinabada – šāds nosaukums no 1931. līdz 1961. gadam, tagad – Dušanbe, Tadžikistāna.

¹⁰ VK(b)P CK – Vissavienības komunistiskās boļševiku partijas Centrālā Komiteja.

¹¹ LU arhīvs, 7. apr., 2775. l., 40. lp.

nepieciešamību.¹² Tika organizēta sarakste ar atbildīgajām instancēm Maskavā, un rezultātā 1950. gada 10. jūnijā tika izdots PSRS Ministru Padomes rīkojums Nr. 8640-r "Par Latvijas PSR Veselības aizsardzības ministrijas Rīgas Medicīnas institūta organizēšanu uz Latvijas Valsts universitātes Medicīnas fakultātes bāzes".¹³ LVU Medicīnas fakultātes dekāns, profesors Ernests Burtņieks kļuva par pirmo Rīgas Medicīnas institūta direktoru. Viņa vietnieki bija profesors Leonīds Goļbers (zinātniskajā un mācību darbā) un Samuels Aganovs (administratīvi saimnieciskajā darbā). Savukārt profesors Vasilījs Kalbergs tika iecelts par RMI Ārstniecības fakultātes dekānu.

Lielais pārmaiņu laiks Rīgas Medicīnas institūta vadībā sākās 1958. gada vasarā. Pēc autoavārijas 20. jūnijā nomira profesors E. Burtņieks. Neilgi pirms šī traģiskā notikuma necienīgas izturēšanās dēļ direktora vietnieka amatu zaudēja profesors L. Goļbers.¹⁴ Viņa vietā tika iecelta Klīniskās terapijas katedras docētāja Olga Kovša. Dekānu, profesoru Vasiliju Kalbergu norīkoja par direktora pienākumu izpildītāju uz laiku.¹⁵ Rīkojumu Nr. 557/12 par abām amatpersonām 1958. gada 21. jūnijā izdeva LPSR Veselības aizsardzības ministrija.¹⁶

Vai 1958. gadā profesors Kalbergs bija vienīgais kandidāts uz RMI direktora vietu? Par konkurentiem varētu uzlūkot tos, kas bija RMI izveidošanas iniciatori – LPSR Veselības aizsardzības ministrijas Medicīnas zinātniskās padomes dalībnieki. Vai viņu vidū bija vēl kāds, kurš varēja ieņemt šo amatu? Profesors Aleksandrs Šmits jau bija sevi sakompromitējis ar nesamērīgu tiekšanos pēc amatiem. Profesors Aleksandrs Bieziņš bija Latvijas pirmās brīvvalsts laika medicīnas docētājs, un šā laika speciālisti pie varas netika laisti. Šī paša iemesla un arī vairāku nomelnošanas kampaņu dēļ profesoram Paulam Stradiņam bija līdzīga situācija. Profesors L. Goļbers pēc atlaišanas jau bija devies uz Maskavu cita darba meklējumos, bet profesoram Aleksandram Liepukalnam bija daudz mazāka administratīvā darba pieredze nekā V. Kalbergam. Profesoram Arčilam Mačabeli, kurš bija arī Rīgas Traumatoloģijas un ortopēdijas zinātniski pētnieciskā institūta dibinātājs un direktors (1946–1955), 1955. gadā trīs mēnešu garumā bija notikusi administratīvā pārbaude, kuras laikā tika konstatēti dažādi pārkāpumi, par kuriem izteikts stingrs rājiens. Laikrakstā "Ļiteraturnaja gazeta" (Ivanovs, 1955) plaši tika izklāstīta šo notikumu gaita. Nozīmīga loma Medicīnas zinātniskajā padomē 20. gs. 50. gadu otrajā pusē bija arī profesoram Pēterim Gērķem, tomēr viņu neizvirzīja rektora amatam. Iespējams, tāpēc, ka viņam bija mazāka administratīvā darba pieredze augstskolā nekā V. Kalbergam. Profesors Aleksandrs Šteins jau 1951. gadā bija devies strādāt uz Ukrainu, Ļvovu, bet profesors Jānis Miķelsons bija miris 1952. gadā. Iespējams, ieceļot profesoru V. Kalbergu par rektora vietas izpildītāju, nebija plānots, ka viņš paliks amatā ilgu laiku, bet, kā zināms, pagaidu varianti ir tie noturīgākie.

Kādus nozīmīgus darbus un ko jaunu paveica profesors V. Kalbergs direktora (no 1960. gada rektora¹⁷) amatā? Viņa vadības laikā, 1958. gada decembrī, ekspluatācijā tika nodota RMI šautuve, 1959. gada rudenī tika pabeigta pirmās RMI studentu kopmītnes būvniecība (Aganovs, 1958; Šautuves atklāšana, 1958). Abas ēkas sāka celt 1957. gadā, vēl profesora E. Burtņieka vadības laikā.

1959. gada vasarā Bauskas rajona Saulainē pirmo reizi tika rīkota RMI sporta un veselības veicināšanas nometne, par ko tika sniegta informācija publikācijā *Vēl var pieteikties. Te būs nometne* (1959). Vēlāk nometnei tika atrasta pastāvīga vieta – Taurenē, Cēsu rajonā. Vēl viena sportiska tradīcija, kas sāka rektora V. Kalberga laikā, 1960. gadā, un pastāvēja vairākus gadu desmitus, bija sacensības "Draudzības kauss" (Rorbaks, 1963). Sākotnēji tajās piedalījās RMI studenti un kaimiņu republiku augstskolu – Tartu un Kauņas – medicīnas fakultāšu studenti. Vēlāk šim pasākumam pievienojās arī Grodņas, Vitebskas, Minskas un Ļeņingradas Medicīnas institūta pārstāvji. Sacensības notika gan vasaras, gan ziemas sporta veidos.

¹² LVA, 1022. f., 6. apr., 27. l., 64.–66. lp.

¹³ LVA, 270. f., 2. apr., 1037. l., 22. lp.

¹⁴ RSU arhīvs, 507. f., 7. apr., 321. l., 270. lp.

¹⁵ RSU arhīvs, 507. f., 7. apr., 5359. l., 201. lp.

¹⁶ RSU arhīvs, 507. f., 7. apr., 3984. l., 57. lp.

¹⁷ LVA, 507. f., 1. apr., 24. l., 18. lp.

2. attēls. Sanāksme pie RMI rektora, profesora Vasilija Kalberga (attēlā – vidū, 2. no kreisās – profesore Olga Kovša), ap 1960. gadu¹⁸

Meeting in the rector's office. 2nd from the left Prof. Olga Kovša, around 1960



Par nozīmīgāko tā laika RMI ieguvumu, kas īstenots rektora, profesora V. Kalberga vadībā, var uzskatīt Ārstu specializācijas un kvalifikācijas celšanas fakultāti, kas tika organizēta saskaņā ar 1961. gada 22. decembra LPSR Ministru Padomes lēmumu Nr. 1042/12. 1961. gada sākumā V. Kalbergs devās uz Vissavienības veselības aizsardzības darbinieku aktīva apspriedi Maskavā. Viena no sanāksmes galvenajām atziņām bija par nepieciešamību paplašināt ārstu kvalifikācijas celšanas institūtus un fakultātes (Kalbergs, 1961). Rīgā jaunajam studiju virzienam nodibināja trīs katedras: Terapijas, Pediatrijas un Ķirurģijas ar anestezioloģijas kursu. 1962. gada 21. februāra laikrakstā “Padomju Mediķis” rakstīts, ka 3. februārī notikusi svinīga fakultātes atvēršana, kurā piedalījušies gan klausītāji – ārsti no visas republikas –, gan profesori, kuri turpmāk vadīs fakultātes darbu un lasīs lekcijas (Bļugers, 1962).

Pats Vasilijs Kalbergs par savu darbu direktora amatā plašāku analīzi veica vienu reizi, 1959. gada 26. jūnijā publicējot laikrakstā “Padomju Mediķis” rakstu “Mūsu sasniegumi un trūkumi 1958./59. mācību gadā” (Kalbergs, 1959). Tajā viņš uzsvēra zinātniskā darba sasniegumus RMI, puda gandarījumu par teorētiskās un praktiskās medicīnas pētījumiem. Viņš teica, ka ir apmierināts ar panākumiem kārtējā zinātniskajā sesijā, kuras laikā nolasīti 46 referāti, un īpaši uzsvēra, ka tos sagatavojuši darbinieki, kas vēl nesen bija RMI studenti. Viņš pieminēja daudzus, kas vēlāk kļuva par RMI docētājiem un iemantoja autoritāti mediķu vidū, kļūstot par RMI vadošajiem darbiniekiem, piemēram, Ilmāru Lazovski, Olgu Kovšu, Jūliju Anšeleviču, Jeļizavetu Livšicu, Jevgeniju Feodorovu, Iru Smilškalni, Ausmu Bērziņu, Kaetanu Juršānu, Genovefu Jēču, Romualdu Visocki, Gunu Dambīti, Anatoliju Bļugeru, Ernestu Gaudiņu.

Vēl profesors V. Kalbergs šajā publikācijā risināja jautājumus par studentu disciplīnu, vispirms to attiecinot uz mācībām, pēc tam arī uz uzvedību. Šajā ziņā viņš bija bargs arī pret pasniedzējiem – aizrādīja viņiem par piekāpšanos studentiem, kuri kavē un ir parādnieki, bet pasniedzēji ļaujot kārtot

¹⁸ RSU muzeja (RSUM) krājums. RSUMz 254.

pārbaudījuma darbus ārpus studiju grafika. Atbilstoši padomju laikam, runājot par mācību procesa organizāciju, lai uzlabotu kvalificētu ārstu sagatavošanu, rektors atsaucās uz PSKP kongresu lēmumiem. Obligāts nosacījums, lai to panāktu, bija arī studentu politiskā audzināšana. Kā pozitīvu piemēru šajā darbā rektors minēja savus kolēģus – anatomikuma partijas grupu.

Raksta nobeigumā profesors V. Kalbergs uzteica RMI sportistus un pašdarbības kolektīvu dalībniekus, neaizmirstot piebilst, ka pirmajā vietā tomēr jābūt mācībām. Dažas piezīmes bija par Studentu zinātniskās biedrības darbu, kā arī par RMI saimnieciskajām prioritātēm.

Vēlāk tik plašas viņa atskaides šajā Rīgas Medicīnas institūta izdotajā laikrakstā netika publicētas. Par profesoru Vasiliju Kalbergu kā rektoru atsauksmes nekur periodiskajos izdevumos nav atrodamas. Ja arī minēts šis viņa amats, tad novērtējums dots vienīgi formāls. Piemēram, laikraksta "Cīņa" (Korzāns, 1973) rakstā, kas veltīts viņa 80. dzimšanas dienai, profesors Vladislavs Korzāns savu priekštecī kā rektoru vērtē divos teikumos: "Šajā laikā pilnībā uzplaukst viņa organizatora, pedagoga, zinātnieka un sabiedriskā darbinieka talants. Aprīnu izraisa viņa spēju daudzpusība, neizsmeļamā enerģija, optimisms, prasme pārvarēt grūtības."

Rektoru, profesoru V. Kalbergu drīzāk varētu vērtēt kā viņa priekšgājēja, profesora Ernesta Burtņieka, darba turpinātāju. Jāpiebilst, ka pirmo no pieciem gadiem V. Kalbergs rektora amatā vadīja kā vietas izpildītājs.¹⁹ 1958. gadā, ko daudzi vērtē kā juku laiku sākumu – krīzi dažus turpmākos gadus ne tikai RMI vadībā, bet arī mācību un zinātniskajā darbā (Vīksna un Platkājis, 1991) –, uzņemoties RMI direktora pienākumus, Vasilijam Kalbergam jau bija 65 gadi. Tolaik tas bija jau cienījams vecums, jo pensijā devās 60 gadu vecumā.

3. attēls. RMI rektors Vasilijs Kalbergs, ap 1960. gadu²⁰

Rector of Riga Medical Institute Vasilij Kalbergs, around 1960



¹⁹ RSU arhīvs, 507. f., 7. apr., 3984. l., 57. lp.

²⁰ MVM, F12634/3.

4. attēls. Profesors Vasilijš Kalbergs pieņem eksāmenu, 1968. gads²¹
Professor Vasilijš Kalbergs as an examiner, 1968



Daudz vairāk pozitīvu atmiņu, arī iepriekš minētajā profesora V. Korzāna rakstā un citviet, ir par profesoru Vasiliju Kalbergu kā anatomijas pasniedzēju. Šajā ziņā viņš bija liela autoritāte, iemantoja kolēģu un studentu cieņu. Kaut arī viņš veica rektora pienākumus, tomēr turpināja vadīt Anatomijas katedru un lasīt lekcijas. Savos pētījumos viņš padziļināti pievērsās veģetatīvās nervu sistēmas simpātisko gangliju (mezglu) izpētei, nieru anomālijām, vēnu sistēmas uzbūvei un citiem anatomijas jautājumiem. Profesors bija tas, kurš pēc Otrā pasaules kara Latvijas PSR atkal izveidoja anatomijas skolu. Viņa vadībā 1971. un 1973. gadā latviski tika izdotas mācību grāmatas “Cilvēka anatomija” I un II daļa.

Vēl tagad bijušie RMI studenti atceras, ka anatomijas nodarbības bijušas saistošas, profesors visai sarežģītos jautājumus spējis izskaidrot vienkāršā valodā, minot asprātīgus piemērus gan no klīniskās medicīnas, gan vēstures, gan mākslas un literatūras. Studentu zināšanas anatomijā viņš pārbaudījis ne tikai lekciju laikā, bet arī, piemēram, anatomikuma gaitenīs gluži sirsnīgā un privātā sarunā. Profesoram V. Kalbergam bijusi fenomenāla atmiņa. Vēl daudzus gadus pēc absolvēšanas viņš spēja atcerēties savu bijušo studentu vārdus un pat viņu biogrāfijas detaļas.

Par savu darbu Vasilijš Kalbergs ir saņēmis vairākus apbalvojumus: ordeni Goda Zīme (1950, 1961), Ļeņina ordeni (1966), Oktobra Revolūcijas ordeni (1971), kā arī LPSR Nopelniem bagātā zinātnes darbinieka nosaukumu (1965).

Profesors Vasilijš Kalbergs nomira 1983. gada 30. jūlijā Rīgā. Apbedīts Meža kapos, kur atdusas arī viņa sieva Biruta, dzim. Rāviņa (1898–1977), pediatre, un vienīgais dēls Igors Kalbergs (1915–1999).

Secinājumi

Rīgas Medicīnas institūtu rektors V. Kalbergs vadīja piecus gadus. Šo laiku RMI vēstures annālēs var raksturot kā pārmaiņu periodu gan administratīvajā, gan studiju un zinātniskajā darbā. V. Kalbergs lielas revolucionāras pārmaiņas šajā laikā neieviesa, drīzāk bija sava priekšgājēja, profesora Ernesta Burtnieka, darba turpinātājs.

²¹ RSUM, RSUMz 238.

Līdzgaitnieki viņu atceras kā spilgtu personību, aizrautīgu anatomijas docētāju un pētnieku ar fenomenālu atmiņu. RMI studentu zināšanas anatomijā viņš pārbaudījis ne tikai lekciju laikā, bet arī privātās sarunās anatomikuma gaitēnos.



Second Rector of Riga Medical Institute Vasilijs Kalbergs

Abstract

Professor Vasilijs Kalbergs was the second director (1958–1963) of Riga Medical Institute (RMI) who took office after the tragic death of the first RMI director Ernests Burtnieks (1898–1958).

V. Kalbergs was born on April 18, 1893, in St. Petersburg. His father was from Haapsalu (Estonia) and his mother from the province of Tver (Russia), but both had moved to St. Petersburg seeking better opportunities. V. Kalbergs graduated from the University of Petrograd (1918) and First Medical Institute of Leningrad (1925). He was a lecturer at Second Medical Institute of Leningrad (1925–1941), Naval Medical Academy (1941–1943) and Stalinabad (today Dushanbe, Tajikistan) Medical Institute (1943–1945). He was the Doctor of Medicine (1939) and the professor (1944).

Professor V. Kalbergs arrived in Riga in 1945 and became the head of the department of Anatomy at the State University of Latvia. After the establishment of Riga Medical Institute (RMI) in 1950 V. Kalbergs continued to work at the department of Anatomy until 1973 and as a professor-consultant from 1973 to 1982. V. Kalbergs was the dean of the RMI faculty of Medicine (1950–1958) as well as the active director of RMI (1958–1959) and from 1959 to 1963 – its rector. Professor V. Kalbergs was the chairman of the Society of Latvian Anatomists, Histologists and Embryologists (1951–1978). His scientific interests were concerned with morphology of the autonomic nervous system, renal anomalies, structure of the venous system and other questions regarding anatomy. V. Kalbergs received numerous awards: the Order of the Badge of Honour (1950, 1961), The Order of Lenin (1966), The Order of The October Revolution (1971) as well as Latvian SSR Extinguished Worker of Science title (1965).

V. Kalbergs died on July 30, 1983, in Riga.

V. Kalbergs led the university for five years. His colleagues remember him as a striking character and lecturer. He tested the anatomical knowledge of his students not only during lectures but, for example, in private and friendly conversations struck up in a corridor.

Keywords: anatomy, professor, rector, Riga Medical Institute, Vasilijs Kalbergs, St. Petersburg.

Literatūra

1. Aganovs, S. 4,6 miljoni rubļu kopmītnes celtniecībai. *Padomju Mediķis*. 1958, 4(34).
2. Bleiere, D. Rīgas Medicīnas institūts. *Rīgas Stradiņa universitāte*. 2016. Iegūts no: <http://vesture.rsu.lv/#rigas-medicinas-instituts-3> (sk. 05.01.2018.).
3. Bļugers, A. Augstā līmenī specializēt un pilnveidot republikas ārstus (На высоком уровне специализировать и совершенствовать врачей республики). *Padomju Mediķis*. 1962, 10(100).
4. Burtnieks, R., Pozemkovska, M. Pirmais Rīgas Medicīnas institūta rektors. *RSU 2014. gada zinātniskā konference: Tēzes*. Rīga, 2014.
5. Ivanovs, G. Pēc balles (После бала). *Литературная газета*. 1955, 69(3414).
6. Kalbergs, V. Mūsu sasniegumi un trūkumi 1958./59. mācību gadā. *Padomju Mediķis*. 1959, 20(50).
7. Kalbergs, V. Veselības aizsardzības aktīva apspriede. *Padomju Mediķis*. 1961, 10(80).
8. Korzāns, V. Atkal viena tikšanās ar skolotāju. *Cīņa*. 18.04.1973.
9. Pozemkovska, M. Rīgas Medicīnas institūta rektora Vladislava Korzāna biogrāfijas avoti. *RSU 2015. gada zinātniskā konference: Tēzes*. Rīga, 2015.

10. *Profesors Vladislavs Korzāns. Cilvēks un Rektors.* Sast. Salaks, J. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2015.
11. Rorbaks, A. Draudzības kauss – uz Rīgu? *Padomju Mediķis.* 1963, 12(120).
12. Stradiņš, J., Arons, K. Ē., Viksna, A. *Tāds bija mūsu laiks.* Rīga: Sprīdītis, 1996.
13. Strods, H. *Latvijas Valsts universitātes vēsture. 1940–1990.* Rīga: Latvijas Universitāte, 1999.
14. Šautuves atklāšana. *Padomju Mediķis.* 1958, 5(35).
15. Vēl var pieteikties. Te būs nometne. *Padomju Mediķis.* 1959, 19(49).
16. Viksna, A. *Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte 1919–1950.* Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2011.
17. Viksna, A. Medicīnas fakultātes atdalīšana no Latvijas Valsts universitātes (1941–1950). *Latvijas Vēsture.* 2000, 3.
18. Viksna, A. Rīgas Medicīnas institūta dibināšana. *Latvijas Ārsts.* 1997, 11.
19. Viksna, A., Platkājis, E. *Zelta skalpelis.* Rīga: Zvaigzne, 1991.

Ar HIV inficētu sieviešu un viņu veselības aprūpes speciālistu zināšanas un attieksme saistībā ar perinatālā perioda veselības aprūpi*

Ilze Ansule¹, Inese Stars², Anda Ķīvīte²

ilze.ansule@rsu.lv

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Māšzinību un dzemdību aprūpes katedra*

² *Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra*

Kopsavilkums

Tiek lēsts, ka patiesais ar HIV inficēto personu skaits Latvijā ir 1,5–2 reizes lielāks, nekā liecina statistika. Statistikas dati par HIV vertikālās transmisijas ceļa profilaksi rāda, ka tikai puse ar HIV inficēto grūtnieču profilaktisko terapiju uzsāk laikus. Veselības aprūpes speciālistiem ir jāapzina iespējamie iemesli, kādēļ puse ar HIV inficēto grūtnieču laikus neizmanto šo veselības aprūpes pakalpojumu.

Darba mērķis bija izpētīt ar HIV inficētu sieviešu un viņu veselības aprūpes speciālistu zināšanas un attieksmi saistībā ar perinatālā perioda veselības aprūpi.

Kā pētījuma instruments tika izvēlēta daļēji strukturēta, padziļināta intervija, kas ļauj atklāt ne tikai pašreizējo situāciju, bet arī cilvēku rīcības un pārliecību dažādību. Darba pētnieciskās tēmas izpētē izmantotas kvalitatīvā pētījuma metodes, jo paredzamais dalībnieku skaits bija mazs. Kvalitatīva pētījuma pamatā ir sociālās realitātes interpretācija, tas aptver vairākas pieejas un metodes, kuru mērķis ir palīdzēt saprast un izskaidrot sociālās parādības un to nozīmi, neiejaucoties situācijas dabiskajos apstākļos.

Pētījuma ietvaros tika intervētas septiņas ar HIV inficētas sievietes pēcdzemdību periodā un 12 perinatālās veselības aprūpes speciālisti. Apkopojot intervijās iegūto informāciju, izveidojās šādas tēmas: 1) perinatālā perioda veselības aprūpes speciālistu dažādā attieksme intervēto sieviešu un ekspertu perspektīvās, 2) zināšanu trūkums par HIV infekcijas ietekmi uz grūtniecības norisi un tās iznākumu, kā arī nepietiekama informētība par veselības aprūpes procesu HIV infekcijas gadījumā perinatālā perioda veselības aprūpes speciālistu un ar HIV inficētu sieviešu vidū.

Secinājumi: perinatālā perioda veselības aprūpes speciālistu attieksme intervēto sieviešu un ekspertu perspektīvās ir dažāda; eksperti un ar HIV inficētās sievietes norāda uz informācijas trūkumu par profilaktiskās ārstniecības pasākumu pēctecību un sociālā atbalsta pieejamību, vienlaikus piebilstot, ka Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārs "Latvijas Infektoloģijas centrs" ir drošs un uzticams informācijas resurss.

Atslēgvārdi: HIV infekcija, zināšanas, attieksme, veselības aprūpe.

* Raksts veidots, izmantojot I. Ansules maģistra darbu "Sieviešu, kuras dzīvo ar HIV, un veselības aprūpes speciālistu pieredze par perinatālā perioda veselības aprūpi" (Rīgas Stradiņa universitāte, 2016).

Ievads

Atbilstoši Latvijas Republikas Perinatālās veselības aprūpi reglamentējošiem dokumentiem veselības aprūpes darbiniekiem savā profesionālajā darbībā ir jāsniedz sievietei visa nepieciešamā informācija un atbalsts perinatālās aprūpes procesā (Ministru kabineta noteikumi Nr. 611, 2016; sk. arī *Green*, 2012; *PMNCH and WHO*, 2015). Vecmātes profesijas standarta 13. pantā noteikts: “Vecmātei jāspēj sniegt psihoemocionālu atbalstu grūtniecei,” un 27. pantā noteikts: “Jānodrošina labvēlīga vide mātes un bērna pozitīvas emocionālās saiknes radīšanai” (Veselības ministrija, Vecmātes profesijas standarts, 2014). Lai to realizētu praksē, vispirms ir nepieciešama pacienta un veselības aprūpes speciālista mērķtiecīga sadarbība, kas veselības aprūpes speciālistam būtu jānodrošina neatkarīgi no viņa personīgās pārliecības.

Lai veicinātu ar HIV inficētu grūtnieču vertikālās transmisijas riska mazināšanu auglim, Latvijas Veselības ministrija šogad izstrādāja “HIV infekcijas, seksuālās transmisijas infekciju, B un C hepatīta izplatības ierobežošanas rīcības plānu 2018.–2020. gadam” (Veselības ministrija, 2017). Dokuments paredz gan sabiedrības, gan veselības aprūpes personāla izglītošanu, kā arī vairāku pasākumu kopumu veselības aprūpes pakalpojumu pieejamības uzlabošanai.

Ārvalstīs veiktos pētījumos par veselības aprūpes personāla zināšanām par HIV infekciju ir norādīts uz nepieciešamību tās regulāri atjaunot un izmantot praksē, lai veselības aprūpes process noritētu kvalitatīvi un pacienti negūtu negatīvu pieredzi, sadarbojoties ar veselības aprūpes speciālistiem (*Chiamaka et al.*, 2008; *Marranzano et al.*, 2013; *Ledda et al.*, 2017). Aprakstot izglītojošo programmu veidošanas procesu medicīnas personālam par grūtniecību un HIV, ir secināts, ka, kļūstot par veselības aprūpes speciālistu, cilvēks nekļūst brīvs no personīgās pārliecības, savas kultūras tradīcijām un aizspriedumiem (*Rochon*, 2014).

Zinātniskajā literatūrā ir aprakstīts gan stigmatas veidošanās process darbā ar HIV pozitīviem pacientiem, gan situāciju dažādība, kad stigmatas dēļ veidojas konkrēta attieksme, rīcība vai kad pārējiem tā netiek atklāta, t. i., tā ir tikai cilvēka domās un sajūtās. Ārvalstu autori uzsver stigmatas izraisīto diskrimināciju veselības aprūpes procesā, kad stigmatizācija veselības aprūpes speciālistus attur no kvalitatīvu profilakses un ārstniecisko pasākumu veikšanas (*Nyblade*, 2009; *Castro*, 2005).

Pašlaik vēl nav veikti pētījumi par HIV inficētu sieviešu perinatālās aprūpes pieredzi Latvijā. No fenomenoloģijas viedokļa, strādājot ar jēdzienu “pieredze”, vispirms ir jāmēģina izvairīties no visiem pieņēmumiem, kas attiecināti uz pieredzi pirms pašas pieredzes – vai tie balstītos reliģiskās vai kultūras tradīcijās, veselajā saprātā vai zinātnē (*Moran*, 2000). Kā papildu ieguvums ir tas, ka kvalitatīvās pētniecības metodes ļauj ne tikai uzdot jautājumu par notikuma faktu, bet arī noskaidrot “kāpēc” un “kā” (*Edward*, 2003; *Moran*, 2000; *Sheri*, 2005).

Šobrīd Latvijas veselības aprūpes sistēma piedzīvo gan restrukturizāciju, gan hronisku finansējuma trūkumu, tādēļ perinatālās aprūpes jomā būtu konstruktīvi pētīt un parādīt tās nianses, ko ir iespējams koriģēt, un laikus plānot tālāko darbību, efektīvi izmantojot gan finanšu līdzekļus, gan cilvēkresursus. Latvijas perinatālās veselības aprūpes mērķis ir pēc iespējas veselāka māte un bērns, tādēļ šajā jomā ir vēlama jebkuras darbības efektivitātes paaugstināšana.

Darba mērķis, materiāls un metodes

Darba mērķis bija izpētīt ar HIV inficētu sieviešu un veselības aprūpes speciālistu zināšanas un attieksmi saistībā ar perinatālā perioda veselības aprūpi.

Pētnieciskais jautājums. Kādas ir ar HIV inficēto sieviešu un veselības aprūpes speciālistu zināšanas un attieksme saistībā ar perinatālā perioda veselības aprūpi?

Pētījuma dalībnieku atlase un raksturojums. Atlases kritēriji pētījumā iesaistītajām ar HIV inficētajām sievietēm:

- HIV infekcijas esamība;
- ar HIV inficētā sieviete ir pēcdzemdību periodā;
- pozitīvs dzemdību iznākums;
- sieviete piekrīt intervijai;
- pētījuma autore nav piedalījusies intervētās sievietes veselības aprūpes procesā.

Pētījuma gaitā tika intervētas septiņas ar HIV inficētas sievietes pēcdzemdību periodā (2–5 dienas pēc dzemdībām / ķeizargrieziena operācijas). No iespējamām respondentēm tika izslēgtas trīs sievietes, kuru perinatālās veselības aprūpē piedalījusies pētījuma autore. No uzrunātajām deviņām sievietēm divas atteicās. No pētījumā iesaistītajām septiņām sievietēm trīs sievietes bija saņēmušas pilnvērtīgu perinatālā perioda veselības aprūpi; trīs sievietes bija saņēmušas nepilnvērtīgu perinatālā perioda aprūpi – novēloti uzsākta grūtniecības novērošana (pēc 12. gestācijas nedēļas) un / vai neregulāras vizītes pie perinatālā veselības aprūpes speciālista; viena sieviete nebija saņēmusi nekādus perinatālā perioda veselības aprūpes pakalpojumus (sk. 1. tab.).

1. tabula. Ar HIV inficēto intervēto sieviešu raksturojums

Characterization of interviewed women, who are living with HIV

Ar HIV inficētās sievietes	Perinatālā veselības aprūpe			Atkārtotas dzemdības	Ir atkarīga no narkotiskām vielām	Izglītība		
	Pilnvērtīga	Nepilnvērtīga	Nav saņemta			Pamata	Vidējā	Augstākā
Aija	×			×		×		
Anna		×				×		
Nora	×							×
Sofija	×			×			×	
Liene		×			×		×	
Dita			×		×	×		
Dace		×					×	

Atlases kritēriji pētījumā iesaistītajiem ekspertiem:

- sertificēts perinatālās veselības aprūpes speciālists;
- darba stāžs ir ne mazāks par pieciem gadiem;
- ir darba pieredze ar HIV inficētām sievietēm perinatālajā periodā;
- piekrīt intervijai.

Kopumā tika intervēti 12 sertificēti perinatālās veselības aprūpes speciālisti (trīs vecmātes, trīs ginekologi, trīs neonatologi, viena neonatoloģijas māsa, viens ģimenes ārsts un viens infektologs). No 17 uzrunātajiem sertificētajiem perinatālās veselības aprūpes speciālistiem tika saņemti pieci atteikumi, no tiem divos gadījumos eksperti bija gatavi dalīties pieredzē par sadarbību ar HIV inficētām sievietēm perinatālajā periodā tikai tad, ja netiek veikti pieraksti vai audioieraksts, tādēļ šos ekspertus nevarēja iesaistīt pētījumā. Desmit no intervētajiem ekspertiem strādā stacionārā, no tiem pieci arī ambulatorajā veselības aprūpes sektorā, savukārt divi eksperti strādā tikai ambulatorās aprūpes sektorā (sk. 2. tab.).

2. tabula. Intervēto ekspertu raksturojums

Characterization of interviewed experts

Intervētie eksperti	Darba stāžs, gadi			Sniegtie veselības aprūpes pakalpojumi		
	5–10	10–20	20 un vairāk	Antenatālajā periodā	Dzemdību palīdzībā	Postnatālajā periodā
1. eksperts	×					×
2. eksperts		×			×	
3. eksperts	×				×	
4. eksperts		×		×	×	
5. eksperts			×	×	×	×
6. eksperts		×		×	×	×
7. eksperts			×			×
8. eksperts		×		×	×	×
9. eksperts	×				×	×
10. eksperts		×			×	×
11. eksperts		×			×	
12. eksperts	×			×		×

Ārstniecības personu vārdi tika aizstāti ar “1. eksperts”, “2. eksperts” utt., bet ar HIV inficēto sievietes vārdi tika mainīti, neizmantojot nevienu no respondentu vārdiem. Pētījumā iesaistītajiem dalībniekiem netika izpausts citu personu stāstītais vai iesaistīto personu vārdi.

Tika izmantota mērķtiecīgā respondentu atlase, jo ir maz cilvēku, kuri ir pieredzējuši pētāmo fenomenu, un piekļuve attiecīgajām personām ir apgrūtināta. Nepieciešama informatīvi bagātu gadījumu atlase, kas paredzēta dziļam pētniecības procesam (Stars, 2016).

Šajā pētījumā bija ētiskas dabas problēmas, un intervēt varēja tikai tos respondentus, kuri vēlas piedalīties pētījumā. Pētījuma procesā tika nodrošināti pētījuma ētikas pamatprincipi: pētījuma dalībnieku piedalīšanās pēc brīvprātības principa un autonomijas nodrošināšana, nekaitēšanas principa ievērošana, t. i., pētījuma procesā un rezultātā dalībnieki pēc iespējas netiek pakļauti papildu sociālam un psiholoģiskam riskam, taisnīguma principa ievērošana, kā arī vairāku zinātnieku piedāvātais ceturtais princips – cieņa pret konkrēto kopienu (Deakon, 2005; Mack, 2011).

Datu ieguves metode. Lai veiktu kvalitatīvu pētījumu, tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja. Kā pētījuma instruments tika izvēlēta daļēji strukturēta, padziļināta intervija, kas ne tikai ļauj atklāt esošo stāvokli, bet, apkopojot to ar citiem stāstiem, ataino cilvēku rīcības un pārlicību dažādību (Stars, 2016). Intervija ir klasiska fenomenoloģijas metode, jo ļauj iegūt informāciju no subjekta tieši un nepastarpināti. Tā tiek aplūkota kā iespēja uzzināt visu, ko intervējamais par šo jautājumu var pateikt gan ar valodas, gan ķermeņa palīdzību. Ķermeņa valodas novērojums ir viens no iemesliem, kādēļ intervija būtu jāveic klātienē, nevis attālināti (Biggerstaff, 2008; Smith, n. d.; Mack, 2011).

Kvalitatīva pētījuma pamatā ir sociālās realitātes interpretācija. Tas aptver vairākas pieejas un metodes, kuru mērķis ir palīdzēt saprast un izskaidrot sociālās parādības un to nozīmi, maksimāli iesaistoties situācijas dabiskajos apstākļos. Interpretatīvisma pētnieciskā paradigma atbilst šim pētījumam, jo zināšanas par fenomenu tiek iegūtas, pētniekam līdzdarbojoties indivīda radītajā konkrētā fenomenu nozīmju pasaulē. Sociālā realitāte tiek pētīta kā subjektīvi konstruēta cilvēku apziņā pastāvoša mainīga, relatīva, vienota, kontekstuāla kategorija (Qualitative research guidelines project).

Pirms uzsākt pētījumam nepieciešamo intervēšanu, tika veiktas pilotintervijas, lai kognitīvi pārbaudītu daļēji strukturētās, padziļinātās intervijas jautājumu protokolu, pēc kuru veikšanas autore sev uzdeva šādus jautājumus (*Green, 2012*):

- Vai stāstījums tika pārtraukts, uzdodot papildu vai citu jautājumu?
- Kādos jautājumos nepieciešama papildinformācija?
- Vai kādi jautājumi bija tendenciozi, pamudinoši, nosodoši?
- Vai jautājumi netika veidoti profesionālā žargona vai izteiksmes formā?
- Vai pārsvarā tika lietoti atvērtie jautājumi?
- Ja intervējamam bija nepieciešamas klusuma pauzes, vai tās tika ieturētas?

Pārsvarā tika izmantoti atvērtā tipa jautājumi. Atbildes uz tiem ir jēgpilnas, nozīmīgas indivīda kultūras kopienai, neparedzamas intervētājam un sniedz bagātīgu informāciju. Jautājumi ar HIV inficētām sievietēm un ekspertiem tika veidoti pēc perinatālā veselības aprūpes perioda iedalījuma principa, aptverot visus vadlīnijās noteiktos veselības aprūpes speciālistus katrā periodā. Papildus tika ietverti jautājumi par sociālā atbalsta iespējām, un tika paredzēta iespēja respondentiem paust savu viedokli par tēmām un jautājumiem, kurus intervētājs neuzdeva.

Pozitīva dzemdību iznākuma gadījumā ar HIV inficētās sievietes tika intervētas individuālajās pēcdzemdību palātās 2.–5. dienā pēc dzemdībām bez tuvinieku vai personāla klātbūtnes un ārpus apmeklējumu vai ārstnieciskās apgaitas laika. Pirms uzsākt interviju, intervētājs iepazīstināja ar sevi un sava pētnieciskā darba mērķi un izskaidroja iespēju atteikties vai pārtraukt interviju jebkurā brīdī. Tika izskaidrota brīvprātības un anonimitātes principa nodrošināšana, kā arī paredzamais intervijas ilgums (līdz 40 minūtēm). Ja sieviete sniedza informāciju piekrišanu, tika veikta intervijas audioieraksts, kuru pēc tam transkribēja un veica tematisko analīzi. Intervijas laikā intervētājs veica arī rakstiskas piezīmes.

Šie paši principi tika izmantoti, intervējot ekspertus. Eksperti tika intervēti veselības aprūpes iestādē telpā ar labu skaņas izolāciju un ar aizvērtām durvīm. Veicot piezīmes, tika ņemts vērā ne tikai verbālais ziņojums, bet arī valodas lietojuma īpatnības (specifiskie un žargona izteicieni, pauzes), mīmika, acu kontakts un ķermeņa valoda. Tika ņemts vērā arī komunikācijas neverbālais faktors, precizējot jautājumu, veicot piezīmes, dodot papildlaiku atbildes apdomāšanai vai pārdomām, kā arī uzdodot papildjautājumus. Intervijas laikā pierakstos tika atzīmēts, pie kura jautājuma ir jāatgriežas, kur nepieciešama papildinformācija un kuri jautājumi jau ir atbildēti (*Mack, 2011*).

Iegūto datu apstrādes metode. Pēc intervijas 24–48 stundu laikā tā tika transkribēta, analizētas intervijas gaitā tapušās piezīmes un veikti nepieciešamie papildinājumi un pieraksti, ievērojot metodiskos nosacījumus (*Mack, 2011*). Dati apstrādāti, lai tie prezentētu galvenās tēmas, kas raksturīgas pētāmajai parādībai. Izmantojot intervijas transkriptu un intervijas gaitā tapušās piezīmes, katrai intervijai tika veikta iegūtās informācijas kodēšana, iegūstot sākotnējos kodus, pēc tam tie tika pakāpeniski un secīgi apkopoti, līdz tika izveidotas kopīgas tēmas abām respondentu grupām.

Rezultāti

Apkopojot intervijās iegūto informāciju, tika izveidotas šādas tēmas:

- perinatālā perioda veselības aprūpes speciālistu attieksme intervēto sieviešu un ekspertu perspektīvās;
- zināšanu trūkums par HIV infekcijas ietekmi uz grūtniecības norisi un tās iznākumu, kā arī informācijas trūkums par veselības aprūpes procesu HIV infekcijas gadījumā.

Perinatālā perioda veselības aprūpes darbinieku attieksme darbā ar HIV inficētām sievietēm.

Vairāki perinatālās veselības aprūpes speciālisti intervijas sākumā pauda korekti formulētu un pozitīvu viedokli par sievietēm, kuras ir inficētas ar HIV, un viņu grūtniecību, bet intervijas gaitā viedoklis nereti kļuva vērtējošs vai negatīvs. Atsevišķiem perinatālās veselības aprūpes speciālistiem ir grūti pieņemt faktu, ka šāda sieviete vēlas grūtniecību turpināt un dzemdēt bērnu. Divi speciālisti pauda viedokli, ka šādā gadījumā vispār nevajadzētu dzemdēt bērnus un, iespējams, šīs sievietes vajadzētu sterilizēt:

“Es uzskatu, ka viņām tomēr nevajadzētu dzemdēt bērnus. Man tas liekas pārāk liels risks. Un it īpaši, redzot, ka pēdējā laikā viņu ir vēl vairāk, nekā bija pirms tam. Kaut kāda problēma tajā visā ir. Varbūt tas ir kontracepcijas jautājums. Vai arī attiecībā uz sterilizācijām kaut ko vajadzētu mainīt... Nu, kaut kas tur nav.” (1. eksperts)

Perinatālās veselības aprūpes speciālisti atklāti stāstīja par savu un kolēģu pieredzi – izvairoties strādāt ar HIV inficētām sievietēm, ja šāda iespēja rodas. Kā iemesls tika minēts, ka ļoti bieži šīm sievietēm piemīt narkotiku vai kāda cita atkarība, tādēļ nereti viņas iepriekš nav apmeklējušas veselības aprūpes speciālistus un veselības aprūpes iestādē ir ieradušās tikai kāda akūta veselības stāvokļa dēļ, līdz ar to nav nekādas informācijas par iespējamām oportūniskām infekcijām un komplikācijām mātei un bērnam:

“Katrs jau vairāk vai mazāk cenšas izvairīties no tādām pacientēm.” (3. eksperts)

Nereti sievietes psiholoģiskā stāvokļa vai lietoto apreibinošo vielu dēļ nav iespējams iegūt adekvātu un pietiekamu anamnēzi. Speciālisti arī minēja, ka sarežģījumus komunikācijā ar sievietēm nereti rada arī pacienšu zemais izglītības līmenis un sociāla rakstura problēmas. Stāstījumā atklājās, ka speciālisti raizējas nevis par atklātu baiļu izrādīšanu vai izvairīšanos, bet par ikdienas profesionālo pienākumu pildīšanas niansēm un / vai komentāriem, ko ar HIV inficētās sievietes var sadzirdēt, pamanīt vai sajust.

Speciālisti minēja konkrētus piemērus:

- tūlītējā reakcija un kustības, ja uz aizsargbrillēm nonāk ar HIV inficētas sievietes asinis;
- komentāri par grūtībām veikt manipulācijas aizsargtērpā, brillēs un dubultajos cimdos;
- neapmierinātība par karstumu, svīšanu un grūtībām, pavadot vairākas stundas ķeizargrieziena operācijā vai dzemdībās aizsargtērpā;
- speciālista neapmierinātā sejas izteiksme un komentāri, velkot aizsargtērpu sievietes klātbūtnē;
- pārspīlēti līdzjūtīgi un žēlojoši komentāri, piemēram, runājot ar jaundzimušo mātes klātbūtnē.

Lai arī iepriekš saistībā ar sociāla rakstura problēmām tika aprakstīts, ka vairums perinatālās veselības aprūpes speciālistu ar HIV inficētas sievietes saista ar zemāku sociālo slāni, kopīgas pazīmes jautājumā par attieksmi netika saskatītas:

“Es domāju, ka tas ir ļoti individuāli. Uz šo jautājumu viennozīmīgi nevar atbildēt, jo es domāju, ka katrs cilvēks jau ir atšķirīgs un arī šīs sievietes ir atšķirīgas. Varbūt viena līdzdarbojas un ir ļoti pozitīvi noskaņota. Tas ir ļoti individuāli, nevar pateikt, ka ir tieši tā vai šitā. Tas ir ļoti, ļoti individuāli – kā jebkura lieta.” (7. eksperts)

Perinatālās veselības aprūpes speciālisti atklāja arī psiholoģiski traumējošu pieredzi darbā ar sievietēm, kuras ir inficētas ar HIV, minot retus gadījumus, kad, sniedzot dzemdību palīdzību, pieredzēta klaji negatīva sievietes attieksme un / vai agresīva izturēšanās pret personālu. Tās ir atsevišķas situācijas, kad ar HIV inficētas sievietes ar nolūku nestāsta par savu inficēšanos un provocē situācijas, kurās ārstniecības personas var inficēties. Profesionālajā žargonā šīs sievietes sauc par “dāvinātājām”. Intervētie veselības aprūpes speciālisti atzina, ka neuzskata visas ar HIV inficētas sievietes par potenciāli bīstamām, tomēr tas ietekmē viņu attieksmi pret šīm pacientēm kopumā. Tieši šie speciālisti kā pirmo asociāciju saistībā ar jēdzienu “HIV” minēja vārdus “bailes” un “piesardzība”.

Kā vienu no emocionālām komponentēm šādās situācijās perinatālās veselības aprūpes speciālisti nosauca arī bezspēcības sajūtu. Viņi atzina, ka pēc šādiem incidentiem zināmu laika periodu profesionālajā darbībā cenšas izvairīties no sievietēm, kuras inficētas ar HIV. Kopumā visi intervētie speciālisti atzīst, ka pastāv tendence izvairīties no profesionālās sadarbības ar sievietēm, kuras inficētas ar HIV, taču neuzskata, ka tā būtu problēma, un šo situāciju saista ar cilvēcisku pašsaglabāšanās instinktu.

Ar HIV inficēto sieviešu viedoklis par perinatālās aprūpes personāla attieksmi. Sešas no septiņām intervētajām sievietēm norādīja, ka vienu vai pāris reizes ir piedzīvojušas nosodošu, noraidošu un emocionāli agresīvu perinatālās aprūpes speciālistu attieksmi, piebilstot, ka tā ir atsevišķu personu psiholoģiskā īpatnība. Tikai viena no septiņām intervētajām sievietēm perinatālajā periodā ne reizi nav izjutusi negatīvu attieksmi saistībā ar vēlmi prolongēt grūtniecību un ir pilnībā apmierināta ar perinatālās veselības aprūpes procesu.

Ar HIV inficētās sievietes stāsta, ka lielākā daļa perinatālās veselības aprūpes speciālistu bijuši laipni un profesionāli un viņas nav pieredzējušas īpašu attieksmi saistībā ar HIV infekciju, tomēr ar dažām ārstniecības personām bijušas problēmas. Sievietes stāsta par fenomenu, ka ārstniecības personas pozitīvā attieksme kļuvusi negatīva vai noraidoša tikai brīdī, kad paciente paudusi vēlmi grūtniecību prolongēt, nevis pārtraukt (šo speciālistu sievietes ilgstoši apmeklējušas jau pirms grūtniecības):

“Viņa pateica, ka tādas kā es, tas ir, ar HIV vīrusu, nav tiesīgas būt par māti, ka viņām jātaisa aborts.” (Aija)

Visas sievietes, kuras perinatālās veselības aprūpes speciālistu mainījušas negatīvas pieredzes dēļ, ar nākamo speciālistu ir apmierinātas. Viņas min, ka saskarsmes ziņā sarežģījumu nav bijis, un atzīst, ka pirms tam rūpīgi ievākušas ziņas, pie kura speciālista turpmāk doties, kā ticamāko informācijas avotu izmantojot sociālos medijus. Vairākas ar HIV inficētās sievietes, kurām ir atkārtota grūtniecība un pieredze perinatālās veselības aprūpes pakalpojumu saņemšanā gan privātajā, gan valsts apmaksātajā sektorā, uzsver, ka privātajā sektorā strādājošo perinatālās veselības aprūpes speciālistu attieksme bijusi ētiska un sniegtā informācija atbilda viņu vajadzībām saistībā ar perinatālo periodu.

Perinatālās veselības aprūpes darbinieku zināšanu trūkums par HIV infekcijas ietekmi uz grūtniecības norisi un tās iznākumu un par veselības aprūpes procesu HIV infekcijas gadījumā kopumā. Intervētie eksperti atzīst, ka personālam joprojām trūkst zināšanu un prasmju komunicēt ar HIV inficētām grūtniecēm, dzemdētājām un nedēļniecēm par veselības aprūpes pēctecību, par to, kāds būs nākamais solis pēc viņu veiktās aprūpes epizodes, proti, par šo sieviešu un jaundzimušo aprūpi kopumā, ne tikai speciālistu veiktajā veselības aprūpes periodā.

Visi intervētie perinatālās veselības aprūpes speciālisti joprojām praktizē, taču intervijās viņi atzīst, ka zināšanu trūkuma cēlonis ir retais šādu gadījumu skaits. Profesionālās pilnveidesursos un sociālajos medijos gūtās zināšanas netiek lietotas ik dienu, tāpēc, pēc speciālistu stāstītā, aktīvas ir tikai pamatzināšanas. Nianse un specifiski jautājumi tiek precizēti tad, kad rodas nepieciešamība. Eksperti uzsvēra – ja ikdienā nav saskares ar sievietēm, kas inficētas ar HIV, tiek aizmirsta pat standartprocedūru norises kārtība:

“Kas ir pirms testa, pēc testa konsultācijas?” (1. eksperts)

Vairāki eksperti sarunā atzina, ka vajadzības gadījumā viņi spēj sievietēm un viņu ģimenēm sniegt informāciju par HIV inficēšanās ceļu un profilaksi, lai novērstu citu personu iespējamo inficēšanos, taču nespēj sniegt informāciju par HIV ietekmi uz organismu kopumā un komplikācijām saistībā ar grūtniecību un jaundzimušā veselību. Perinatālās veselības aprūpes speciālisti stāstīja, ka sievietēm ir daudz jautājumu, bet ne uz visiem jautājumiem viņi ir spējuši atbildēt. Pēc pārdomu mirkļa intervijas laikā vairāki eksperti atzina, ka viņu zināšanas ir pārāk vispārīgas un nekonkrētas. Uz jautājumiem par to, kuram ģimenei būtu jāsniedz informācija par mātes vai / un bērna HIV inficēšanās faktu, arī ir bija grūti vai pat neiespējami atbildēt. Eksperti atzina, ka šādas nianse uztrauc arī sievietes un viņu ģimeni, taču eksperti nav varējuši izglītot ģimenes šādos sensitīvos jautājumos:

“Mums jau ir tādas vispārīgas zināšanas par šādu infekciju, ko var apārstēt, bet nevar izārstēt. Bet nu tas vairāk par HIV. Labi, inficēšanās ceļu mēs tā kā zinām, bet ietekmi uz organismu... Un kā mēs vēl spētu par to runāt? Es domāju, ka informācijas viennozīmīgi trūkst.” (4. eksperts)

Vairāki intervētie eksperti šādas problēmas savā profesionālajā darbībā nesaskata. Viņi uzsver konkrētu darba pieeju, nevis iedziļināšanos jautājumos par to, kas notiek ar pacienta aprūpi pirms un pēc viņu veiktās veselības aprūpes epizodes. Šie eksperti uzskata, ka pacientu izglītošana par HIV infekciju un ar to saistītiem jautājumiem ir Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) stacionārā "Latvijas Infektoloģijas centrs" uzdevums. Tika pausts viedoklis, ka perinatālās veselības aprūpes speciālistiem ir jāzina iespējamie inficēšanās ceļi, veicamās manipulācijas un to droša izpildes tehnika, par pārējo aprūpi un iespējamo veselības stāvokli, pēc šo ekspertu domām, nav jāzina.

Daļa intervēto ekspertu uzskata, ka perinatālās veselības aprūpes speciālistu darba uzdevumos neietilpst sieviešu un sabiedrības informēšana un izglītošana par HIV, un attiecina šo uzdevumu uz RAKUS stacionārā "Latvijas Infektoloģijas centrs" speciālistiem. Vienlaikus šie eksperti atzīst, ka viņiem trūkst informācijas par HIV ietekmi uz organismu. Eksperti atzīmē, ka būtu neprofesionāli un nosodāmi informēt pacientus par to, par ko pašiem trūkst informācijas un izpratnes. Jautājumos par HIV infekciju viņi nejūtas pietiekami kompetenti un uzskata, ka rīkojušies profesionāli, neko nestāstot pacientiem. Perinatālās aprūpes speciālisti, kuri pārstāv šo uzskatu, intervijās atzina, ka nesniedz papildinformāciju par HIV, bet pacientes, kurām radušies jautājumi, nosūta pie speciālista uz RAKUS stacionāru "Latvijas Infektoloģijas centrs":

"Principā uzreiz nosūtu pie speciālista. Es neko nestāstu, jo man nav tādas informācijas. Man nav, kā lai pasaka, atļaujas kaut ko komentēt. Viss ir neskaidrs. Lai to dara speciālists."
(4. eksperts)

Šie eksperti uzskata, ka šādos gadījumos ir jādala darbs un atbildība. Tiek uzsvērts, ka kvalitatīvāk un drošāk sievietes un bērna veselībai ir veltīt vairāk laika un gaidīt konsultāciju RAKUS stacionārā "Latvijas Infektoloģijas centrs", nekā sniegt nepilnīgu informāciju vizītē pie perinatālās veselības aprūpes speciālista, kurš nav zinošs un kompetents šādu konsultāciju sniegt. Ja tas nav bijis vitāli nepieciešams, intervētie eksperti neskaidros gadījumos nav meklējuši tūlītējas atbildes, bet gaidījuši līdz nākamajai vizītei, kad saņēmuši izrakstu no infektologa ar nosūtījumiem un rekomendācijām. Šāda pieeja tiek uzskatīta par atbilstošu un kvalitatīvu pieeju darbam.

Daļa ekspertu pauž pretēju viedokli un šādu pieeju uzskata par problemātisku. Ar HIV inficētās sievietes, kuras nolēmušas grūtniecību prolongēt, nereti esot informētas nepietiekami vai nemaz, un smagāka šī problēma ir lauku reģionos:

"Bieži vien ir tā, ka ārsts nav pateicis neko, it sevišķi perifērijā." (12. eksperts)

Šādas situācijas eksperti saista arī ar biežākām personāla attieksmes problēmām, kā arī pārpratumiem, kad sieviete atteikumu sniegt informāciju uztvērusi kā negatīvu attieksmi HIV dēļ, nevis kā nepietiekamu personāla informētību.

Sievietes atzīst, ka sociālajos medijos cenšas viena otru brīdināt par šādiem veselības aprūpes speciālistiem, lai pasargātu citas ar HIV inficētās sievietes:

"Es ļoti baidījos, jo lasīju, ka bija arī sūdzības... Baidījos, bet, paldies Dievam, man paveicās."
(Nora)

Pat vienīgā no intervētajām sievietēm, kura grūtniecības laikā nepiedzīvoja negatīvu perinatālās veselības aprūpes speciālistu attieksmi, intervijā vairākkārt atcerējās visu grūtniecības periodu izjustās bailes sastapt negatīvi noskaņotu vai noraidošu ārstniecības personu. Pašas pieredzēta pamatojuma šādām bailēm sievietei nebija, jo visi speciālisti, kuru aprūpē viņa bijusi, izrādījuši pretimnākošu un pozitīvu attieksmi, lai arī maksas pakalpojumus viņa neizmantoja. Viņa atzīst, ka reizēm pat aizmirsusi, cik pozitīva bijusi personīgā pieredze, jo, sociālajos medijos lasot ar HIV inficēto sieviešu aprakstītās situācijas, radusies sajūta, ka perinatālās aprūpes jomā bieži var pieredzēt negatīvu attieksmi, ko viņas pieredze neapstiprina.

Ar HIV inficēto sieviešu zināšanu trūkums par HIV infekcijas ietekmi uz grūtniecības norisi un tās iznākumu. Daļa intervēto sieviešu atzina, ka, pat pirms grūtniecības zinot par inficēšanos ar HIV, viņām nebija pietiekamu zināšanu par iespējamām prognozēm attiecībā uz savu veselību. Intervētās sievietes uzsvēra, ka vairāk pašas interesējušās un saņēmušas informāciju par kontracepcijas un inficēšanās profilakses jautājumiem.

Vairākas sievietes atzina, ka iepriekš nav domājušas par grūtniecību, jo HIV infekciju uzskatījušas par fatālu un ar ģimenes veidošanu nesavienojamu veselības stāvokli:

“Kam man bērns, ja es drīz nomiršu?” (Dace)

Intervētās sievietes atzina, ka ne vienmēr bijušas pirmās, kas apsvērušas iespēju grūtniecību prolongēt – nereti perinatālās veselības aprūpes speciālists ir bijis tas, kurš pieļāvis domu par grūtniecības prolongēšanu, uzdodot par to jautājumu. Sievietes stāstīja, ka līdz tam dzīvojušas ar domu, ka drīz jāmirst un par bērniem nākotnē nav ko domāt. Daļa sieviešu minēja, ka pirmais speciālists, kas pieļāvis domu, ka grūtniecību varētu prolongēt, bijis infektologs. Intervijās tika stāstīts par grūto lēmuma pieņemšanas periodu. Par faktu, ka grūtniecība ir iespējama un nav nosodāma, nācies pārliecināt ne tikai sevi, bet arī pārējo ģimeni, kas ne vienmēr uzreiz spēja pieņemt sievietes lēmumu un viņu atbalstīt.

Intervētās sievietes atzina, ka informācija bijusi nepilnīga un trūka ne tikai ģimenei, bet arī viņām pašām. Daļa stāstīja, ka arī pirms inficēšanās zinājušas par HIV un izsargāšanās nepieciešamību, taču bija neskaidrības par izsargāšanās metodēm:

“Jā, stāstīja, ka jāizsargājas, ka sievietēm vairāk pielīp nekā vīriešiem. Nu, ir jāizsargājas, bet, kā izrādījās, es neizsargājos, un iznāca tā, kā ir.” (Aija)

Lai arī sociālajos medijos ir pieejams plašs informācijas apjoms dažādās valodās, joprojām ir daudz neskaidrību un pārpratumu.

Sievietes atzīmēja, ka ne vienmēr saņēmušas atbildes no perinatālās veselības aprūpes speciālistiem uz jautājumiem par grūtniecības iespējamo norisi, dzemdību vadīšanas taktiku un jaundzimušā aprūpes īpatnībām. Nereti atbildes sniegtas izvairīgi vai nav nemaz saņemtas, tā radot papildu satraukumu. Sievietes atminas, ka nereti radušās traģikomiskas situācijas, jo viņas uzdevušas jautājumus, kurus personāls dzemdību palīdzības iestādē pat nav sapratis:

“Vai man bērnu tagad ņems nost? Nebūs taču tā, ka bērniņu nedos?” (Dita)

Sievietes, kurām perinatālās veselības aprūpes speciālists grūtniecības norisi nav novērojis, stāsta par grūtībām ārpus Rīgas un lielākajām Latvijas pilsētām atrast speciālistu, kurš būtu ar mieru labprātīgi un bez nosodījuma novērot grūtniecības norisi. Izvēli nemeklēt citu speciālistu sievietes pamato ar finansiālām grūtībām un informācijas trūkumu, kur šādu speciālistu varētu atrast. Divas no intervētajām sievietēm atzina, ka padomu, kur saņemt veselības aprūpes pakalpojumus, nav meklējušas arī sociālo mediju resursos:

“Nebiju uzskaitē, vienkārši nezināju, kur iet. Man te, Rīgā, nav ārsta. Manā rajonā nav tādu ārstu.” (Dita)

Diskusija

Ar HIV inficētās sievietes pētījuma gaitā akcentēja jautājumus, kuri ir konceptuāli saistīti ar sabiedrības izpratnes problēmām par veselības stāvokli saistībā ar HIV infekciju un grūtniecību, tās iznākumu un bērna veselību. Šādas problēmas ir vērojamas dažādās sabiedrības grupās – gan pašu sieviešu un viņu paziņu lokā, gan arī perinatālās veselības aprūpes speciālistiem. Apkārtējo attieksme bija viena no tēmām, kuru bieži minēja gan ar HIV inficētās sievietes, gan perinatālās veselības aprūpes personāls, izsakot savu viedokli un / vai atstāstot situācijas, strādājot ar HIV inficētām grūtniecēm.

Līdzīgas problēmas ir atspoguļotas pētījumos, kuri veikti Kanādā (Lawson, Gardezi and Calzavara, 2006), ASV (Sengupta, Strauss and Miles, 2010; Sheri, Kirshenbaum and Hirky, 2005) un Dienvidāfrikā (Famoroti, Fernandes and Schima, 2013). Tajos pētnieki atklāja, ka atsevišķi perinatālās veselības aprūpes

speciālisti joprojām nespēj adekvāti sadarboties ar sievietēm, kuras inficētas ar HIV, atzīmējot, ka tās ir atsevišķas ārstniecības personas, bet ne sistēmiska problēma. Šajā pētījumā intervētie eksperti attieksmes problēmas skaidro ar bailēm inficēties, un tas sakrīt ar ārvalstu pētījumu datiem (*Guma, 2011; Kermode and Holmes, 2005*), kā arī ar papildu ekipējuma un darba pienākumu slogu un pārslodzi darbā, kas sakrīt ar Ugandā veiktā pētījuma datiem (*Sweeney, Obure and Terris-Prestholt, 2014*).

Pārmaiņas veselības aprūpes personāla attieksmē dzemdību palīdzības iestādēs, dzemdējot atkārtoti, piedzīvojušas divas ar HIV inficētas sievietes. Dzemdējot pirms 5–6 gadiem, viņas pieredzējušas negatīvu attieksmi, bet šoreiz, dzemdējot tajā pašā dzemdību palīdzības iestādē, perinatālās veselības aprūpes speciālistu attieksme bijusi pārsteidzoši pozitīva. Vairāki intervētie eksperti atšķirīgo attieksmi pret sievietēm, kas inficētas ar HIV, neuzskatīja par problēmu, bet par likumsakarību, saistot to ar bailēm inficēties ar HIV un cilvēcisko pašsaglabāšanās instinktu, kā arī ar biežo narkotisko vielu atkarību šo sieviešu vidū, turklāt perinatālās veselības aprūpes pienākumus un pasākumus šīs sievietes bieži vien veic nepilnvērtīgi. Attiecībā uz izpratni par grūtniecības norisi un HIV ietekmi bija arī pozitīva pieredze gan ar HIV inficētu sieviešu ģimenes un paziņu lokā, gan perinatālās veselības aprūpes speciālistiem.

Pētījuma gaitā abas intervējamo personu grupas iezīmēja tādas konceptuāli nozīmīgas tēmas kā zināšanu trūkumu par HIV, kas tieši sasaucas ar iepriekš minētajām izpratnes problēmām, un lielo psiholoģisko slogu gadījumos, ja par inficēšanos ar HIV veselības aprūpes persona pirmo reizi paziņo sievietei tieši grūtniecības periodā. RAKUS stacionāra “Latvijas Infektoloģijas centrs” speciālisti tika atzīti par informatīvā atbalsta personām gan šīm sievietēm perinatālajā periodā, gan arī perinatālās veselības aprūpes speciālistiem.

Eksperti norādīja, ka perinatālās veselības aprūpes speciālistiem trūkst zināšanu par HIV infekcijas profilaktiskās ārstniecības pasākumiem un to pēctecību. Atsevišķi eksperti uzskatīja, ka informēt un skaidrot par HIV infekciju ir vienīgi infektologa, ne reproduktīvās veselības speciālista pienākums, taču šajā jautājumā nebija vienotības. Daļa intervēto ekspertu uzskatīja, ka viņi spēj informēt sievieti par HIV infekcijas un profilakses būtību, bet nespēj nodrošināt viņu ar detalizētu informāciju par ārstnieciskās profilakses pasākumiem, taču par alternatīvu uzskata sievietes nosūtīšanu uz RAKUS stacionāru “Latvijas Infektoloģijas centrs” pie infektologa.

Atsevišķi eksperti norādīja uz būtisku problēmu šādā jautājuma risināšanas pieejā: ja sieviete pirmajā reizē nesastop atsaucīgu speciālistu un nesaņem atbildes uz svarīgiem jautājumiem, palīdzība veselības aprūpes iestādēs reizēm netiek vairs meklēta. Tas sakrīt ar Īrijā veikta pētījuma rezultātiem par ārstniecības personu neapmeklēšanu saistībā ar HIV profilaktisko ārstēšanas pasākumu kompleksu, ja pirmais sastaptais speciālists nav bijis atsaucīgs (*Rochon, 2014*).

Visi intervētie eksperti bija vienoti jautājumā par to, pie kura speciālista ir jāvērsas, meklējot informatīvu palīdzību neskaidrību vai neordināru situāciju gadījumā saistībā ar perinatālās veselības aprūpi un HIV – šis speciālists visās ekspertu atbildēs bija RAKUS stacionāra “Latvijas Infektoloģijas centrs” infektologs. ASV (*Green, 2012*), Lielbritānijas (*Rochon, 2014*), Kanādas (*Lawson, Gardezi and Calzavara, 2006*) un Dienvidāfrikas (*Duff, Wild and Rubaale, 2010*) ar HIV inficētu sieviešu perinatālās aprūpes modeli infektologs ir veselības aprūpes komandas loceklis, un ASV (*AETC, 2015*) pat tiek piedāvāta vienota elektroniskās dokumentācijas forma, kur informācija par pacientu – vizītes, nosūtījumi, analīžu un izmeklējumu rezultāti, konsultācijas – ir redzama visiem perinatālās veselības aprūpes komandas locekļiem.

Arī Latvijas veselības aprūpes modeli infektologs ir kā komandas loceklis, bet informācijas apmaiņa notiek ar izraksta veidlapu, ne vienotā tīmekļa vidē. Kā papildrīku, meklējot informāciju par HIV un grūtniecību, ar HIV inficētās sievietes un perinatālās veselības aprūpes speciālisti minēja tīmekļa vietni *Google*. Lai arī par HIV tīmeklī ir atrodama plaša informācija, daļa intervēto ekspertu un ar HIV inficēto sieviešu inficēšanos joprojām saista ar drīzu nāvi un neuzskata, ka ir iespējams pozitīvs grūtniecības iznākums.

Šajā pētījumā intervēto sieviešu skaits ir mazs, un pētījumu rezultātus nevar pilnībā attiecināt uz situāciju valstī, tādēļ būtu jāveic lielāks skaits interviju gan pilsētās, gan reģionos. Pilnīgam perinatālās veselības aprūpes darbinieku pieredzes atspoguļojumam būtu nepieciešamas papildintervijas ar speciālistiem, kas strādā gan tikai reģionos, gan ārpus lielajiem veselības aprūpes centriem, gan arī tikai ambulatorajā aprūpē.

Secinājumi

Eksperti un ar HIV inficētās sievietes norāda, ka trūkst informācijas par profilaktiskās ārstniecības pasākumu pēctecību un sociālā atbalsta pieejamību šīm sievietēm, vienlaikus norādot, ka Latvijas Infektoloģijas centrs ir drošs un uzticams informācijas resurss. Šī pēctecība ir jāuzlabo, un jārūpējas par labāku sociālā atbalsta tīkla pieejamību. Perinatālās veselības aprūpes speciālistiem būtu regulāri jāsniedz informācija par to, kur nepieciešamības gadījumā meklēt informāciju par sievieti, kuras inficētas ar HIV, un viņu jaundzimušo profilaktiskās ārstniecības pasākumu būtību un pēctecību. Pirmais solis visu veselības aprūpes speciālistu un pacientu vienotam dialogam un laicīgai informācijas apmaiņai perinatālajā periodā būtu vienota e-veselības sistēma, piemēram, lai informētu par iespējām saņemt sociālā atbalsta pakalpojumus iespējami tuvu šo sieviešu dzīvesvietai un par psiholoģisko atbalstu ar HIV inficēto un AIDS slimnieku atbalsta biedrībā "AGIHAS".

Ar izpratni saistītas problēmas ir vērojamas dažādās sabiedrības grupās, gan pašu sieviešu un viņu paziņu lokā, gan arī perinatālās veselības aprūpes speciālistiem. Apkārtējo attieksme bija viena no tēmām, kuru intervijas laikā bieži minēja gan ar HIV inficētās sievietes, gan perinatālās veselības aprūpes personāls, izsakot savu viedokli un / vai stāstot gadījumus un situācijas, kas pieredzētas, pildot darba pienākumus.



Lack of Knowledge of Women Living with HIV and Health Professionals about the Impact of HIV Infection on Pregnancy, and Its Outcome and Attitude in Perinatal Period Health Care

Abstract

The actual number of people living with HIV in Latvia is estimated at 1.5 to 2 times higher than proven. Statistical data on the vertical mode of transmission shows that only half of HIV-infected pregnant women start preventive therapy in a timely manner. Health care professionals need to identify possible reasons why such a large proportion of HIV-infected women does not commence preventive treatment in a timely manner.

The aim of the study was to research women's living with HIV and health care professional's knowledge about the impact of HIV infection on pregnancy, and its outcome and attitude in perinatal period health care.

As the study tool was selected a semi-structured, in-depth interview, which allows to discover not only the status quo, but also what has been in other stories, depicting human action and belief diversity. Qualitative research was considered to be an adequate choice of research as the expected selection of participants was small. Qualitative research is based on interpretation of social reality; it covers numerous approaches and methods, which aim to help with understanding and explaining social phenomena and their meanings, trying not to interfere with situations, but working within the natural conditions.

Summarising the information obtained through interviews, the following topics were defined – 1) attitude, in the interviewed women and experts' perspectives, experienced in perinatal period, 2) lack of knowledge on the impact of HIV infection on pregnancy and its outcome, as well as lack of awareness of health care process continuity.

The obtained data presents diversity of attitude experienced in perinatal period among the interviewed women and experts. Experts and women living with HIV note the lack of information on preventive medical measures for women living with HIV and social support availability, simultaneously pointing out that the RAKUS hospital Latvian Infectology Centre is a secure and trusted information resource.

Keywords: HIV infection, knowledge, attitude, health care.

Literatūra

1. AETC. 2015. *Supporting HIV Education for Health Care Professionals*. Iegūts no: <http://aidsetc.org/guide/care-hiv-infected-pregnant-women> (sk. 22.02.2016.).
2. Biggerstaff, D. and Thompson, A. 2008. Interpretative phenomenological analysis (IPA): A qualitative methodology of choice in healthcare research. *Qualitative Research in Psychology*. 5(3), 214–224.
3. Castro, A. and Farmer, P. 2005. Understanding and addressing AIDS-related stigma: From anthropological theory to clinical practice in Haiti. *Am J Public Health*. 95(1), 53–59.
4. Deakon, H., Stephney, I. and Prosalendi, S. 2005. *Understanding HIV/AIDS stigma: A theoretical and methodological analysis*. HSRC Press. Iegūts no: <https://books.google.lv/books?id=1Giui6V6VfUC&pg=PT42&lpg=PT42&dq=understanding+Aids+-related+stigma&source=bl&ots=OMG0CpftcV&sig=UDrmSYpucaSpwY0D55wIabrxqfQ&hl=lv&sa=X&ved=0ahUKEwi6hI3i-qrJAhUEXCwKHVc8DvQQ6AEIJDA#v=onepage&q=understanding%20Aids%20-related%20stigma&f=false> (sk. 12.11.2015.).
5. Duff, P., Wild, T. C. and Rubaale, T. 2010. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *Journal of International AIDS Society*. 13, 37.
6. Edward, N., Nodelman, U. and Colin, A. (ed.). 2003. *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Iegūts no: <http://plato.stanford.edu/entries/phenomenology/> (sk. 13.11.2015.).
7. Famoroti, T. O., Fernandes, L. and Schima, S. C. 2013. Stigmatization of people living with HIV/AIDS by healthcare workers at a tertiary hospital in KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Medical Ethics*. 14(Suppl 1), S6.
8. Green, C. 2012. *Maternal and Newborn Nursing Care Plans*. 2nd ed. Jones & Bartlett, 125–134, 408–409.
9. Green, J. and Thorogood, N. 2009. *Qualitative Methods for Health Research*. GB: Wiltshire. 95–118.
10. Guma, J. A. 2011. Health workers stigmatise HIV and AIDS patients. *South Sudan Medical Journal*. (4)4, 92–93.
11. Kermode, M. and Holmes, W. 2005. HIV-related knowledge, attitudes & risk perception amongst nurses, doctors & other healthcare workers in rural India. *Indian J Med Res*. 122(3), 258–264.
12. Kirshenbaum, S. B. and Hirky, A. E. 2005. “Throwing the dice”: Pregnancy decision-making among HIV-positive women in four U.S. cities. *J Am Board Fam Pract*. 18(5), 362–373.
13. Lawson, E., Gardezi, F. and Calzavara, L. 2006. *HIV/AIDS stigma, denial, fear and discrimination*. Iegūts no: http://www.accho.ca/pdf/hiv_stigma_report.pdf (sk. 03.06.2017.).
14. Ledda, C. et al. 2017. *Attitude of health care workers toward patients affected by HIV/AIDS and drug users: A cross sectional study*. Iegūts no: http://www.google.lv/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi4s8-f_K3UAhWid5oKHcS9B9AQFgg1MAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.mdpi.com%2F1660-4601%2F14%2F3%2F284%2Fpdf&usg=AFQjCNF9ceqNurPCD2IDcvG-eq_6kLcDnA (sk. 08.06.2017.).
15. Mack, N., Woodson, C. and MacQueen, K. M. 2011. Qualitative research methods: A data collectors field guide. *Family Health International*. 1–9, 29–49, 83.
16. Marranzano, M. et al. 2013. *Knowledge, attitudes and practices towards patients with HIV/AIDS in staff nurses in one university hospital in Sicily*. Iegūts no: <http://ebph.it/article/view/8731> (sk. 08.06.2017.).
17. Ministru kabineta noteikumi Nr. 611. *Dzemdību palīdzības nodrošināšanas kārtība*. Iegūts no: <http://likumi.lv/doc.php?id=140695> (sk. 03.06.2017.).
18. Moran, D. 2000. *Introduction to Phenomenology*. London: Routledge.
19. Nyblade, L. and Stangl, A. 2009. *Combating HIV stigma in health care settings: What works?* Iegūts no: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2731724/> (sk. 06.03.2017.).
20. PMNCH and WHO. 2015. *Knowledge summary on operationalizing human rights in efforts to improve health of women and children*. Iegūts no: <http://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/summaries/en/> (sk. 03.06.2017.).
21. Robert Wood Johnson Foundation. *Qualitative research guidelines project*. Iegūts no: <http://www.qualres.org/HomeWhat-3513.html> (sk. 03.06.2017.).
22. Rochon, D. 2014. *Baylor College of Medicine Creating an eLearning resource to improve knowledge and understanding of pregnancy in the context of HIV infection*. Iegūts no: <http://www.qub.ac.uk/elearning/hiv-and-pregnancy/ElearningResource/> (sk. 03.06.2017.).
23. Sengupta, S., Strauss, R. P. and Miles, M. S. 2010. A conceptual model exploring the relationship between HIV stigma and implementing HIV clinical trials in rural communities of North Carolina. *Med J*. 71(2), 113–122.
24. Smith, J. *Interpretative phenomenological analysis*. Iegūts no: <http://www.ipa.bbk.ac.uk/about-ipa> (sk. 20.11.2015.).
25. Stars, I. 2016. Lekciju materiāli “Kvalitatīvā pētījuma veidi: fenomenoloģija, pamatojuma teorija, etnogrāfija, gadījuma analīze”.

26. Sweeney, S., Obure, C. D. and Terris-Prestholt, F. 2014. The impact of HIV/SRH service integration on workload: analysis from the Integra Initiative in two African settings. Iegūts no: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130428/> (sk. 22.02.2016.).
27. Umeh, C. N., Essien, E. J., Ezedinachi, E. N. and Ross, M. W. 2008. Knowledge, beliefs and attitudes about HIV/AIDS related issues, and the sources of knowledge among health care professionals in Southern Nigeria. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562902/> (sk. 08.06.2017.).
28. Veselības ministrija. 2017. *HIV infekcijas, seksuālās transmisijas infekciju, B un C hepatīta izplatības ierobežošanas rīcības plāns 2018.–2020. gadam*. Iegūts no: http://www.google.lv/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiqUoTvj6nUAhXMCiwKHcbQCcuYQFggvMAI&url=http%3A%2F%2Fwww.vm.gov.lv%2Fimages%2Fuserfiles%2FSabiedribas%2520lidzdaliba%2FVMplans_060317_HIV_hep%255B1%255D.docx&usg=AFQjCNHURY5TsJcPtM3dWvAliapkHIOgOw (sk. 06.06.2017.).
29. Veselības ministrija. *Vecmātes profesijas standarts*. Aktualizēts 07.03.2014.; 13., 27. pants. Iegūts no: <http://www.vecmasuasociacija.lv/wp-content/uploads/Standrt.apstipr/> (sk. 19.11.2015.).

Iekaisuma procesu regulējošo citokīnu sastopamība intraabdominālu saaugumu audos bērniem līdz gada vecumam

Anna Junga¹, Māra Pilmane¹, Zane Ābola², Olafs Voltrāts²

Anna.Junga@rsu.lv

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹Anatomijas un antropoloģijas institūts

²Bērnu ķirurģijas katedra

Kopsavilkums

Citokīnu regulatorā loma saaugumu veidošanā līdz šim nav skaidra. Šī pētījuma mērķis bija izpētīt interleikīnu 1, 4, 6, 7, 8 un 10 (IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 un IL-10) relatīvo sadalījumu iedzimtu intraabdominālu saaugumu audos, salīdzinot ar relatīvi normāliem audiem. Pētījuma grupas materiāls tika iegūts no pacientiem, kuriem veikta abdomināla ķirurģiska operācija pilnīgas vai daļējas zarnu necaurejamības dēļ. Savukārt kontrolgrupas audi tika iegūti no pacientiem, kuriem veikta cirkšņa trūces plastika. Imūnhistoķīmiski tika noteikti IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 un IL-10, relatīvais sadalījums tika novērtēts ar puskvantitatīvo skaitīšanas metodi.

Pētījuma grupas audos tika konstatēti maz līdz mēreni daudz IL-1, IL-4 un IL-8 pozitīvo fibroblastu, pozitīvo iekaisuma šūnu, mezoteliocītu un endoteliocītu. Savukārt kontrolgrupas audos šo struktūru bija statistiski ticami vairāk gan IL-1 ($U = 95,5$; $p = 0,015$), gan IL-4 ($U = 60,5$; $p = 0,002$), gan arī IL-8 ($U = 40,0$; $p < 0,001$) gadījumā. Tika atrastas mēreni daudzas IL-6 pozitīvās iekaisuma šūnas, mezoteliocīti, fibroblasti un endoteliocīti, bet netika konstatēta statistiski ticama atšķirība, salīdzinot ar kontrolgrupu ($U = 146,5$; $p = 0,243$). Vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru saturēja IL-7 un IL-10, bet arī šo faktoru gadījumā statistiski ticama atšķirība ar kontrolgrupu netika konstatēta (IL-7 gadījumā $U = 144,5$, $p = 0,19$; IL-10 gadījumā $U = 184,0$, $p = 0,769$).

Salīdzinot ar kontrolgrupas audiem, mazākā IL-1 atrade intraabdominālu saaugumu audos un izteiktā IL-10 atrade norāda uz dominējošu audu lokālo aizsardzības reakciju saaugumu gadījumā. IL-6 un IL-7 nav specifiski faktori saaugumu patoģenēzē, bet, visticamāk, veicina iekaisuma procesa uzturēšanu audos ilgstošā laikposmā. Salīdzinoši mazā IL-4 un IL-8 atrade liecina par izmaiņām humorālajā imunitātē un neitrofilo leukocītu hemotaksē saaugumu gadījumā.

Atslēgvārdi: bērni, saaugumi, interleikīni, imūnhistoķīmija.

Ievads

Intraabdomināli saaugumi var būt iegūti vai iedzimti. Lielākā daļa saaugumu veidojas pēc ķirurģiskām manipulācijām un ir pieskaitāmi iegūto saaugumu grupai. Iedzimti intraabdomināli saaugumi ir vēdera dobuma embrionālās attīstības traucējumu sekas (Butureanu and Butureanu, 2014).

Iegūti intraabdomināli saaugumi veidojas kā atbildes reakcija uz abdominālas ķirurģiskas operācijas laikā iegūtu audu traumu (Maciver et al., 2011). Saaugumi var veidoties arī iekaisuma vai intraperitoneālas infekcijas rezultātā (Attart and MacLean, 2007). Intraabdominālo audu traumas rezultātā veidojas ar iekaisuma citokīniem un dažādiem šūnu tipiem bagāts eksudāts. Tiek aktivēta koagulācijas kaskāde un veidojas fibrīna tīkls, kas veicina virsmu salīpšanu (Maciver et al., 2011).

Iekaisuma citokīni galvenokārt ir atbildīgi par efektīvu aizsargreakciju uzsākšanu pret eksogēnajiem patogēniem. Savukārt pretiekaisuma citokīni mazina iekaisuma procesu (Ng et al., 2003).

Ir pētīta atsevišķu citokīnu potenciālā loma saaugumu veidošanās procesā, taču regulatorā loma līdz šim nav definēta. Šī pētījuma dizains veidots tā, lai izpētītu saistību starp iekaisuma un pretiekaisuma citokīniem iedzimtu intraabdominālu saaugumu gadījumā.

Interleikīns-1 (IL-1) ir galvenais iekaisuma citokīns un patogēnētiskais mediators autoimūnu, iekaisuma, infekcijas un deģeneratīvu slimību gadījumos (Garlanda et al., 2013). IL-1 tieši paātrina šūnu dalīšanos un mieloīdo šūnu diferenciāciju no hemopoētiskām cilmes šūnām (Pietras et al., 2016). Tas pagarina makrofāgu un neitrofilo leukocītu dzīves ilgumu un stimulē to darbību (Garlanda et al., 2013). IL-1 α sintezē epiteliālās šūnas (Miller et al., 2007), tas mediē neitrofilo leukocītu virzību uz ievainojuma vietu, inducē tur esošās šūnas sintezēt IL-1 β un citus citokīnus (Rifer et al., 2013). IL-1 β visvairāk producē aktivētās imūnsistēmas šūnas, piemēram, monocīti un makrofāgi (Miller et al., 2007).

Interleikīns-4 (IL-4) ir aprakstīts kā galvenais citokīns otrā tipa T līdzētājšūnu (Th₂) diferenciācijā. Th₂ šūnas regulē audu atjaunošanu caur "alternatīvo" makrofāgu aktivācijas ceļu (Paul and Zhu, 2010). "Klasiskā" iekaisuma aktivācija ir atkarīga no aktivētiem Th₁ limfocītiem vai dabīgajām galētājšūnām. IL-4 ir arī regulētājfaktors slāpekļa oksīda metabolismā makrofāgos, kas nodrošina makrofāgu citotoksisko aktivāciju (Wang and Joyce, 2010). IL-4 darbojas arī kā tiešs citotoksiskās aktivitātes stimulators caur CD8⁺ T šūnām (Oliver et al., 2012).

Interleikīns-6 (IL-6) ir multifunkcionāls citokīns, kas regulē T limfocītu aktivāciju un proliferāciju un var inducēt B šūnu diferenciāciju par antivielas producējošām šūnām. Tas regulē arī akūtās fāzes atbildes reakciju un šūnu apoptozi (Wanqiu et al., 2014). Šo proteīnu sintezē gandrīz visas stromas un imūnšūnas, ieskaitot T limfocītus, B limfocītus un makrofāgus. Iekaisuma gadījumā monocīti un makrofāgi ir pirmās šūnas, kas producē IL-6. IL-1 un audzēju nekrozes faktors (TNF α) ir galvenie IL-6 ekspresijas aktivatori (Schmidt-Arras and Rose-John, 2016). Galvenā IL-6 funkcija ir regulēt balansu starp T šūnām – IL-6 sekmē Th₁ un Th₁₇ diferenciāciju, bet inhibē regulatoro T šūnu produkciju. Lai arī IL-6 funkcija ir iekaisuma veicināšana, tas ir nepieciešams arī iekaisuma uzsūkšanās procesā (Fernando et al., 2014).

Interleikīnu-7 (IL-7) producē stromas šūnas kaulu smadzenēs, aizkrūtes dziedzerī, limfmezglos un mīkstajos audos, epiteliālās šūnas kuņģī un aknās, endotēlija šūnas, gludie miocīti un keratinocīti (Malabendu et al., 2014). Iekaisuma skartos audos dažādi šūnu tipi, ieskaitot makrofāgus un fibroblastus, sintezē IL-7 (Bikker et al., 2012). IL-7 ir pleiotropisks citokīns, kas nepieciešams B šūnu un T šūnu attīstības regulācijā un T limfocītu homeostāzes nodrošināšanai (Ouyang et al., 2013). IL-7 ir nozīmīga loma B limfocītu priekšteču nobriešanā, proliferācijā un izdzīvošanā (Corfe and Paige, 2012). Tas ir nepieciešams arī T šūnu subtipu izdzīvošanā (Malabendu et al., 2014) un palielina T limfocītu migrāciju uz infekcijas vietu (Shindo et al., 2015). IL-7 nodrošina no T šūnām atkarīgo makrofāgu un fibroblastu aktivāciju, tas ir iesaistīts audu destruktijas procesos hronisku iekaisuma slimību gadījumos (Bikker et al., 2012).

Interleikīns-8 (IL-8) ir viens no spēcīgākajiem neitrofilo leukocītu hemoatraktantiem akūta iekaisuma gadījumā (Oliveira et al., 2013; Harada et al., 1994). Neitrofilie leukocīti ir zināmi kā pirmās šūnas, kas tiek papildinātas iekaisuma apvidū (Oliveira et al., 2013). IL-8 ir iesaistīts leukocītu hemotaksē, iekaisuma atbildes reakcijās, kā arī ietekmē endoteliocītus, nodrošinot angiogēnēzi (Ning et al., 2011). Šo interleikīnu producē fibroblasti, monocīti un makrofāgi, endoteliālās un epiteliālās šūnas iekaisuma vietās (Harada et al., 2014). IL-8 sintezē arī plašs audzēju šūnu spektrs melanomas, prostatas, olnīcu, krūts vai resnās zarnas audzēju gadījumos (Ning et al., 2011).

Interleikīns-10 (IL-10) ir galvenais pretiekaisuma un imūnsupresīvais citokīns (Shimin et al., 2016). Tas nomāc iekaisuma reakcijas un limitē iekaisuma izraisītu audu bojājumu (Ouyang et al., 2011), galvenokārt bloķējot iekaisuma ceļu aktivāciju un inhibējot iekaisuma mediatoru, piemēram, IL-1, IL-6, IL-8, interferona γ (IFN- γ) un TNF- α , sekrēciju (Shimin et al., 2016). IL-10 spēj producēt gandrīz visas

imūnsistēmas šūnas, ieskaitot T šūnas, B šūnas, monocītus un makrofāgus, tuklās šūnas, eozinofilos leukocītus, neitrofilos leukocītus un dendrītiskās šūnas (*Shimin et al.*, 2016). Atsevišķi endogēnie imūnsistēmas mediatori var ierosināt IL-10 ietekmētu B šūnu nobriešanu (*Mion et al.*, 2014).

Darba mērķis

Izpētīt interleikīnu 1, 4, 6, 7, 8 un 10 (IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 un IL-10) relatīvo sadalījumu iedzimtu intraabdominālu saaugumu audos, salīdzinot ar relatīvi normāliem audiem.

Materiāls un metodes

Pētījuma grupas (sk. 1. tab.) materiāls tika iegūts no 50 pacientiem – 23 zēniem un 27 meitenēm vecumā līdz vienam gadam. Pacientiem tika veikta abdomināla ķirurģiska operācija pilnīgas vai daļējas zarnu necaurejamības dēļ. Visbiežāk saaugumi lokalizējās starp tievo zarnu cilpām (21 gadījums), divpadsmitpirkstu zarnas reģionā (10 gadījumi), distālajā likumainās zarnas daļā (4 gadījumi). Trīspadsmit gadījumos saaugumi izveidoja Leda (*Ladd*) saiti, bet vēl divos gadījumos saaugumu veidošanā bija iesaistīta vēdera priekšējā siena.

Savukārt kontrolgrupas (sk. 2. tab.) audi tika iegūti no astoņiem pacientiem vecumā līdz vienam gadam, kuriem veikta cirkšņa trūces plastika.

1. tabula. Pētījuma grupas pacientu raksturojums

Characteristics of experimental group

Nr. p. k.	Vecums (dienas) / dzimums	Lokalizācija	Nr. p. k.	Vecums (dienas) / dzimums	Lokalizācija	Nr. p. k.	Vecums (dienas) / dzimums	Lokalizācija
1.	0 / Z	TZ	18.	4 / M	TZ	35.	56 / Z	TZ
2.	0 / M	D	19.	9 / M	D	36.	56 / M	TZ
3.	0 / M	LS	20.	9 / M	D	37.	62 / M	D
4.	1 / Z	TZ	21.	9 / M	VPS	38.	67 / Z	TZ
5.	1 / M	LS	22.	9 / Z	LS	39.	71 / M	TZ
6.	1 / Z	TZ	23.	14 / Z	TZ	40.	94 / M	TZ
7.	1 / M	LS	24.	15 / Z	LS	41.	100 / M	TZ
8.	1 / M	D	25.	15 / M	LS	42.	103 / Z	D
9.	1 / Z	VPS	26.	19 / M	TZ	43.	108 / Z	TZ
10.	2 / Z	TZ	27.	26 / M	LS	44.	129 / Z	TZ
11.	2 / Z	TZ	28.	28 / Z	ID	45.	130 / M	D
12.	2 / Z	D	29.	30 / M	TZ	46.	134 / M	TZ
13.	2 / Z	LS	30.	36 / M	TZ	47.	151 / M	TZ
14.	2 / Z	TZ	31.	39 / Z	D	48.	185 / M	TZ
15.	3 / Z	LS	32.	41 / M	LS	49.	210 / Z	ID
16.	4 / Z	D	33.	48 / Z	LS	50.	292 / M	TZ
17.	4 / M	LS	34.	51 / M	LS			

Z – zēns, M – meitene, TZ – tievā zarna, ID – likumainās zarnas distālā daļa, D – divpadsmitpirkstu zarna, LS – Leda saite, VPS – vēdera priekšējā siena.

2. tabula. Kontrolgrupas pacientu raksturojums

Characteristics of control group

Nr. p. k.	Vecums (dienas) / dzimums	Nr. p. k.	Vecums (dienas) / dzimums
1.	46 / M	5.	73 / Z
2.	53 / Z	6.	76 / Z
3.	56 / Z	7.	92 / Z
4.	60 / M	8.	145 / Z

Z – zēns, M – meitene.

Iegūtie audu paraugi bija Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta arhīva materiāls. Pētījums tika veikts saskaņā ar Helsinku deklarācijas principiem, un pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja.

Audu fragmentu fiksācija tika veikta 24 stundas Stefanini šķīdumā, kas pagatavots no 2 % formaldehīda un 0,2 % pikrīnskābes 0,1 M fosfātu buferšķīdumā (pH 7,2). Tika sagatavoti parafīna audu bloki, no kuriem tika iegūti 3–4 mikrometrus plāni audu griezumī ar pusautomātiskā rotācijas mikrotoma (*Leica RM2245, Leica Biosystems Richmond Inc., ASV*) palīdzību.

Lai iegūtu pārskata morfoloģisko ainu, sagatavotie paraugi tika krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu un analizēti ar gaismas mikroskopu (*Leica DM500RB, Leica Biosystems Richmond Inc., ASV*).

Imūnhistoķīmiski tika noteikts IL-1α (sc-9983; pele, monoklonāla antivielā, darba atšķaidījums 1 : 50, *Santa Cruz, ASV*), IL-4 (orb10908; trusis, poliklonāla antivielā, darba atšķaidījums 1 : 100, *Biorbyt, Lielbritānija*), IL-6 (LD-B1582; pele, monoklonāla antivielā, darba atšķaidījums 1 : 50, *Nordic BioSite, Zviedrija*), IL-7 (orb48420; trusis, poliklonāla antivielā, darba atšķaidījums 1 : 100, *Biorbyt, Lielbritānija*), IL-8 (orb39299; trusis, poliklonāla antivielā, darba atšķaidījums 1 : 100, *Biorbyt, Lielbritānija*) un IL-10 (ab34843; trusis, poliklonāla antivielā, darba atšķaidījums 1 : 400, *Abcam, Lielbritānija*).

Audu paraugi tika deparafinizēti ksilolā un hidratēti spirtu saturošos šķīdumos ar dilstošu koncentrāciju, tad 10 minūtes skaloti *Tris* buferšķīdumā (15-M106; *Bio-Optica, Itālija*) un piecas minūtes vārīti EDTA buferī (T0103; *Diapath, Itālija*) mikroviļņu krāsnī. Kad paraugi bija atdzesēti, tie tika skaloti ar *Tris* buferšķīdumu divas reizes pa piecām minūtēm. Pēc tam tika bloķēta endogēnās peroksīdāzes aktivitāte ar 3 % peroksīdu 10 minūtes un veikta atkārtota skalošana ar *Tris* buferšķīdumu divas reizes pa piecām minūtēm. Lai mazinātu fona krāsojumu, 20 minūtes tika lietots bloķējošais serums.

Vsiem audu paraugiem primārās antivielas inkubācijas ilgums bija viena stunda, un tika izmantota *HiDef Detection™ HRP* polimēra sistēma. Desmit minūtes istabas temperatūrā tika izmantots *HiDef Detection™* amplifikators (954D-31; *Cell Marque, ASV*). Pēc šīs apstrādes preparāti 5 minūtes atkārtoti skaloti *Tris* buferšķīdumā. Tālāk tika veikta 10 minūtes ilga inkubācija istabas temperatūrā ar *HiDef Detection™ HRP* polimēru iezīmētāju (954D-32; *Cell Marque, ASV*), atkārtota piecas minūtes ilga skalošana ar *Tris* buferšķīdumu un 10 minūtes ilga *DAB Substrate Kit* hromogēna (957D-61; *Cell Marque, ASV*) izmantošana pozitīvo struktūru iezīmēšanai brūnā krāsā. Tad paraugi tika skaloti zem tekoša ūdens un krāsoti ar hematoksilīnu (ab143166; *Abcam, ASV*).

Imūnhistoķīmiski pozitīvo struktūru klātbūtne tika izvērtēta atbilstoši puskvantitatīvajai skaitīšanas metodei (*Pilmane et al.*, 2011):

- 0 – nevienas pozitīvās struktūras redzes laukā;
- 0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā;
- +
- + – maz pozitīvo struktūru redzes laukā;
- + /++ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā;
- ++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā;
- ++ /+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā;
- +++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā;
- +++ /++++ – daudz līdz ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā;
- ++++ – ļoti daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

Pozitīvās struktūras tika analizētas 10 nejauši izvēlētos redzes laukos katrā audu paraugā.

Datu analīzei tika izmantotas aprakstošās statistikas metodes un neparametriskie testi. Pēc rangu lielumiem tika aprēķināts Spīrmena (*Spearman*) korelācijas koeficients (*rs*), kur 0–0,3 tika vērtēta kā vāja korelācija, 0,31–0,69 – vidēji cieša, 0,7–1 – cieša. Atšķirības starp pētījuma un kontrolgrupas datiem tika analizētas, izmantojot Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U testu. Rezultātus uzskatīja par statistiski ticamiem, ja $p < 0,05$. Statistiskā analīze veikta ar *IBM SPSS Statistics* datorprogrammu.

Rezultāti

Pētījuma grupas audos tika novēroti IL-1 pozitīvi makrofāgi un fibroblasti, ieskaitot strukturāli izmainītus fibroblastus (sk. 1. A att.). Saaugumu audos vidēji daudz līdz daudz (++) pozitīvo struktūru tika konstatēts četros gadījumos, vidēji daudz (++) – 13 gadījumos, bet maz līdz vidēji daudz (+/++) – 10 gadījumos. Astoņos audu paraugos bija maz (+) un 14 – retas (0/+) IL-1 pozitīvās šūnas. Vienā gadījumā IL-1 pozitīvās struktūras netika novērotas. Savukārt kontrolgrupas audos šo struktūru bija statistiski ticami vairāk ($U = 95,5$; $p = 0,015$), tika novēroti arī IL-1 pozitīvi mezoteliocīti (sk. 2. A att.). Relatīvi veselajos audos IL-1 pozitīvo struktūru visbiežāk bija vidēji daudz (++).

Daudzas (+++) IL-4 pozitīvās struktūras tika novērotas vienā gadījumā, vidēji daudz līdz daudz (++) – piecos gadījumos, vidēji daudz (++) – astoņos gadījumos (sk. 1. B att.). Citos 11 gadījumos tika konstatēts maz līdz vidēji daudz (+/++) un 14 gadījumos – maz (+) fibroblastu un makrofāgu. Retas (0/+) IL-4 pozitīvās struktūras bija vērojamas piecos gadījumos, savukārt atlikušajos piecos pētījuma audu paraugos neiezīmējās neviena pozitīva struktūra. Kontrolgrupas audos IL-4 pozitīvo struktūru bija ievērojami vairāk ($U = 60,5$; $p = 0,002$), piecos paraugos bija vidēji daudz (++) (sk. 2. B att.) un trīs paraugos – vidēji daudz līdz daudz (++) pozitīvo struktūru.

Astoņos pētījuma paraugos novēroja daudz (+++) IL-6 pozitīvo struktūru (sk. 1. C att.), 12 gadījumos – vidēji daudz līdz daudz (++) IL-6 pozitīvo struktūru tika konstatēts 11 gadījumos, maz līdz vidēji daudz (+/++) IL-6 pozitīvo iekaisuma šūnu (neitrofilo leukocītu, makrofāgu) un fibroblastu (ieskaitot izmainītus fibroblastus) konstatēja deviņos paraugos. Maz (+) pozitīvo struktūru bija vēl deviņos gadījumos. Vājas pozitīvas korelācijas iezīmējās starp IL-6 un IL-1 ($rs = 0,325$; $p = 0,023$), IL-6 un IL-10 ($rs = 0,361$; $p = 0,011$) pozitīvajām struktūrām. Kontrolgrupā visbiežāk (piecos gadījumos) pozitīvo struktūru bija vidēji daudz līdz daudz (++) IL-6, atlikušajos trijos gadījumos bija vidēji daudz pozitīvu mezoteliocītu (sk. 2. C att.). Šī faktora gadījumā netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma un kontroles grupu ($U = 146,5$; $p = 0,243$).

Visbiežāk tika novērots daudz (+++), vidēji daudz līdz daudz (++) vai vidēji daudz (++) IL-7 pozitīvo struktūru. Pozitīvi iezīmējās fibroblasti, makrofāgi (sk. 1. D att.), endoteliocīti, epitelioidās šūnas. Tikai sešos gadījumos bija maz (+) vai maz līdz vidēji daudz (+/++) pozitīvo IL-7 struktūru. Izmantojot Spīrmena korelāciju testu, pozitīva korelācija tika novērota starp IL-7 un IL-1 ($rs = 0,471$; $p = 0,001$), IL-7 un IL-4 ($rs = 0,491$; $p < 0,001$), IL-7 un IL-8 ($rs = 0,440$; $p = 0,001$), IL-7 un IL-10 ($rs = 0,433$; $p = 0,002$) pozitīvajām struktūrām. Ar kontrolgrupu statistiski ticama atšķirība netika konstatēta ($U = 144,5$; $p = 0,19$). Kontrolgrupā bija vidēji daudz līdz daudz (++) IL-7 vai daudz (++) pozitīvu fibroblastu un makrofāgu (sk. 2. D att.).

IL-8 pozitīvi bija fibroblasti un makrofāgi (sk. 1. E att.). Divos gadījumos bija daudz (+++) iezīmēto šūnu, sešos gadījumos – vidēji daudz līdz daudz (+/+++), desmit gadījumos – vidēji daudz (++), bet septiņos – maz līdz vidēji daudz (+/+). Četrpadsmit audu paraugos bija maz (+) IL-8 pozitīvo struktūru, astoņos gadījumos – retas (0/+) pozitīvās šūnas. Savukārt trīs paraugos IL-8 pozitīvās struktūras netika novērotas. Kontrolgrupā IL-8 pozitīvo struktūru bija statistiski ticami vairāk ($U = 40,0$; $p < 0,001$). Vidēji daudz līdz daudz (+/+++) mezoteliocītu un fibroblastu bija astoņos gadījumos (sk. 2. E att.).

IL-10 tika konstatēts makrofāgos, epitelioidajās šūnās (sk. 1. F att.), neitrofilajos leukocītos, fibroblastos un citās saistaudu šūnās. Daudz (+++) IL-10 pozitīvo šūnu tika novērots deviņos gadījumos, 22 gadījumos bija vidēji daudz līdz daudz (+/+++), pozitīvo struktūru, 10 gadījumos – vidēji daudz (++), četros gadījumos – maz līdz vidēji daudz (+/+), divos – maz (+). Atlikušajos divos paraugos tika konstatētas retas IL-10 pozitīvās struktūras. Statistiski ticamas korelācijas tika novērotas starp IL-10 un IL-1 ($rs = 0,438$; $p = 0,002$), IL-10 un IL-8 ($rs = 0,550$; $p < 0,001$) pozitīvajām struktūrām. Kontrolgrupas audos novēroja vidēji daudz (++) vai vidēji daudz līdz daudz (+/+++), pozitīvo šūnu, visbiežāk makrofāgus un fibroblastus (sk. 2. F att.). Statistiski ticama atšķirība starp grupām netika konstatēta ($U = 184,0$; $p = 0,769$).

Visi puskvantitatīvās skaitīšanas rezultāti ir apkopoti 3. tabulā.

3. tabula Interleikīnu sadalījuma novērtējums ar puskvantitatīvo skaitīšanas metodi
Semi-quantitative evaluation of immunoreactive structures

Citokīns	Datu kopas sadalījums	Pētījuma grupa	Kontrolgrupa	Manna-Vitnija U kritērijs	p vērtība
IL-1	Mediāna	+/++	++	95,5	0,015
	IQR	+/++	0		
IL-4	Mediāna	+/++	++	60,5	0,002
	IQR	+	0/+		
IL-6	Mediāna	++	++/+++	146,5	0,243
	IQR	+	0/+		
IL-7	Mediāna	++/+++	++/+++	144,5	0,19
	IQR	+	0/+		
IL-8	Mediāna	+ līdz +/+	++/+++	40,0	< 0,001
	IQR	+	0		
IL-10	Mediāna	++/+++	++/+++	184,0	0,769
	IQR	0/+	0/+		

IL-1 – interleikīns-1, IL-4 – interleikīns-4, IL-6 – interleikīns-6,
IL-7 – interleikīns-7, IL-8 – interleikīns-8, IL-10 – interleikīns-10,
IQR – starpkvartīļu izkliede.

Pozitīvo struktūru kvantifikācija:

0/+ – retas pozitīvās struktūras redzes laukā;

+

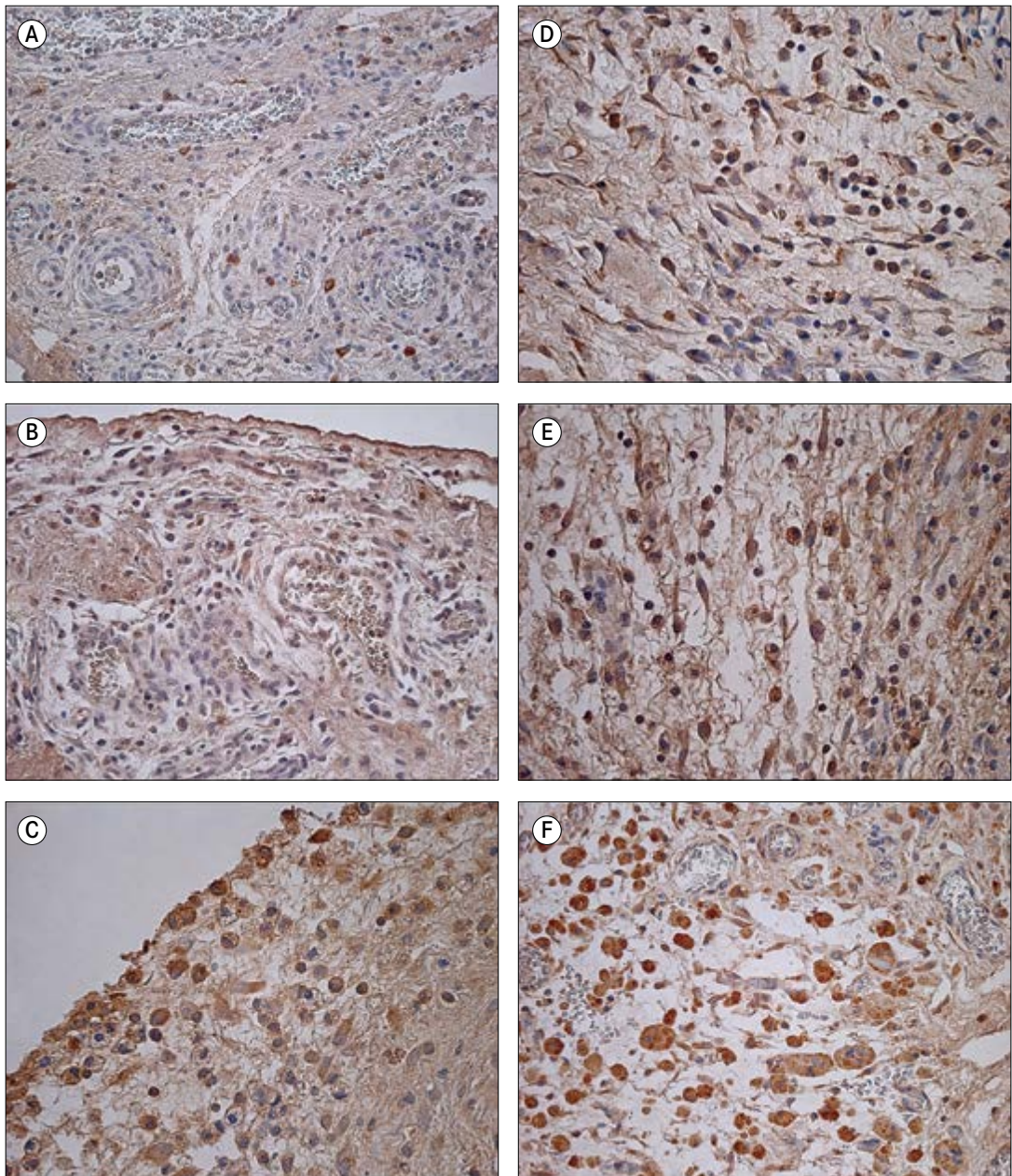
+/++ – maz līdz vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā;

++ – vidēji daudz pozitīvo struktūru redzes laukā;

++/+++ – vidēji daudz līdz daudz pozitīvo struktūru redzes laukā;

+++ – daudz pozitīvo struktūru redzes laukā.

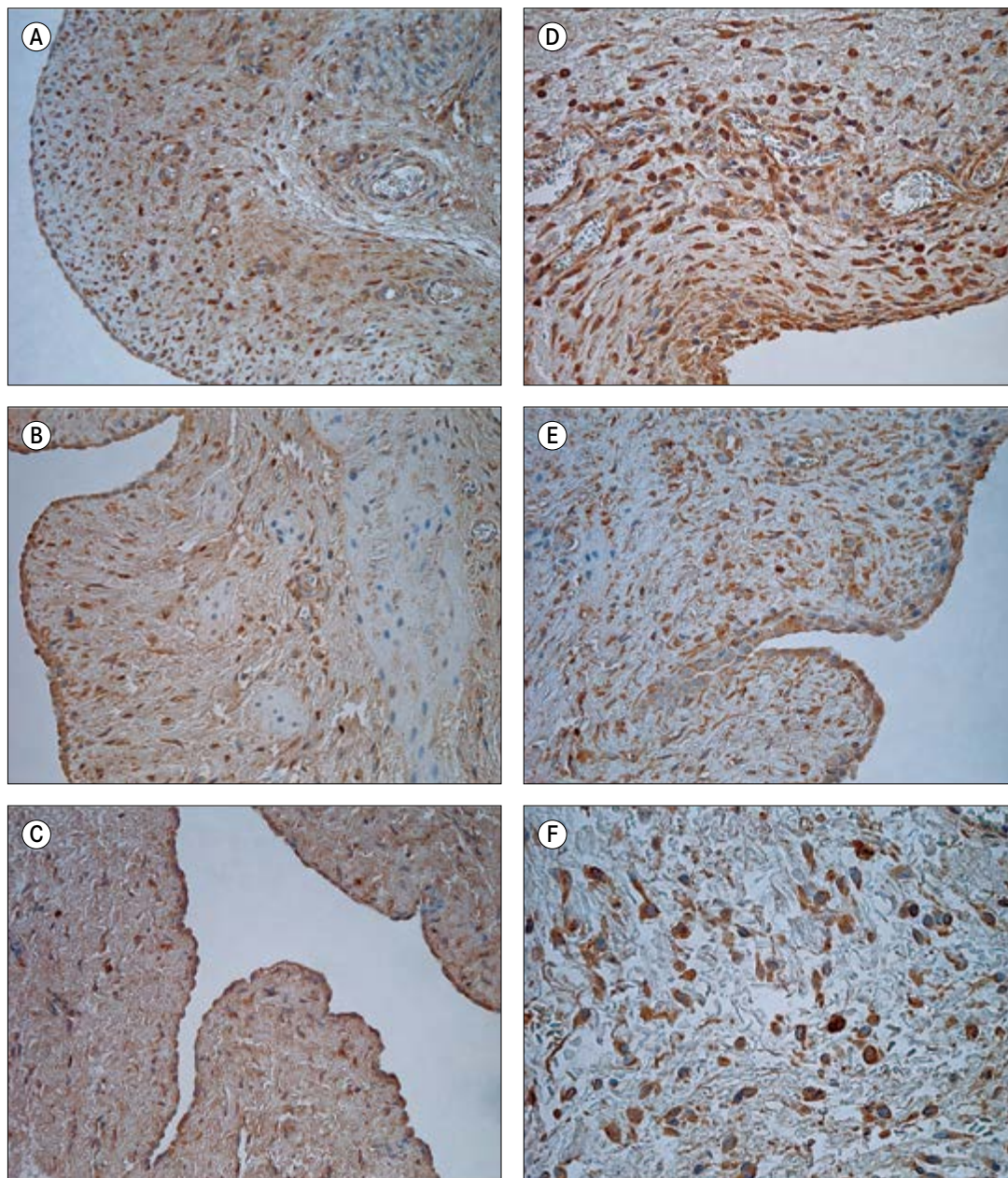
1. attēls. Imūnreaktīvās struktūras iedzimtu saaugumu audos
Immunoreactive structures in congenital adhesion



- A - maz IL-1 pozitīvo saistaudu šūnu iedzimtu saaugumu gadījumā 14 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 250$);
- B - vidēji daudz IL-4 pozitīvo fibroblastu un makrofāgu iedzimtu saaugumu gadījumā 39 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 250$);
- C - daudz IL-6 pozitīvo fibroblastu un makrofāgu iedzimtu saaugumu gadījumā 14 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 400$);

- D - daudz IL-7 pozitīvo fibroblastu un makrofāgu iedzimtu saaugumu gadījumā 56 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 400$);
- E - vidēji daudz IL-8 pozitīvo fibroblastu un makrofāgu iedzimtu saaugumu gadījumā 14 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 400$);
- F - daudz IL-10 pozitīvo makrofāgu un epitelioido šūnu iedzimtu intraabdominālu saaugumu gadījumā deviņas dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 250$).

2. attēls. Imūnreaktīvās struktūras kontrolgrupas audos
Immunoreactive structures in control group



- A – vidēji daudz IL-1 pozitīvo mezoteliocītu un fibroblastu 53 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 200$);
- B – vidēji daudz IL-4 pozitīvo mezoteliocītu 92 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 250$);
- C – vidēji daudz līdz daudz IL-6 pozitīvo mezoteliocītu 145 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 200$);

- D – daudz IL-7 pozitīvo fibroblastu un makrofāgu 76 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 250$);
- E – vidēji daudz IL-8 pozitīvo mezoteliocītu un fibroblastu 145 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 250$);
- F – vidēji daudz līdz daudz IL-10 pozitīvo makrofāgu un fibroblastu 46 dienas vecam pacientam (IHĶ, $\times 400$).

Diskusija

Līdz šim nav veikti pētījumi, kuros būtu aplūkoti interleikīni iedzimtu intraabdominālu saaugumu gadījumos. Atsevišķi citokīni aprakstīti iegūtu saaugumu gadījumos. Pēcoperācijas saaugumi ir aprakstīti kā atbildes reakcija uz audu ievainojuma rezultātā radušos iekaisuma procesu (*Arung et al.*, 2011). Citokīniem varētu būt nozīme saaugumu izveidē un pārveidē, jo tie plaši mijiedarbojas ar fibrinolītiskajiem ceļiem un sekmē tiešu vai netiešu ekstracelulārās matricē remodelāciju. Traucēta ekstracelulārās matricē remodelācijas kontrole var būt atbildīga par saaugumu veidošanos pēc peritoneāla bojājuma (*Cheong et al.*, 2002). Literatūrā ir aprakstīts, ka autopsijas laikā 28 % gadījumu saaugumi konstatēti arī tām personām, kurām dzīves laikā nav veiktas ķirurģiskas manipulācijas (*Brüggmann et al.*, 2010). Tādēļ jādomā, ka iekaisuma atbildes reakcija var būt nozīmīga saaugumu patoģenēzē.

IL-1 ir galvenais iekaisuma citokīns, kas tiek primāri atbrīvots, lai cīnītos pret ārēji radītām izmaiņām organismā; tas pagarina makrofāgu un neitrofilo leukocītu dzīves ilgumu un stimulē to efektoro funkciju (*Garlanda et al.*, 2013). Ir aprakstīts, ka agrīna IL-1 pozitīvo struktūru skaita palielināšanās un līmeņa paaugstināšanās plazmā ir būtisks marķieris pēcoperācijas saaugumu veidošanās procesā (*Saba et al.*, 1998). Iedzimtu intraabdominālu saaugumu gadījumā IL-1 atrade audos, salīdzinot ar kontrolgrupas audiem, bija izteikti mazāka, līdz ar to jādomā par neefektīvi noritošu sistēmisko iekaisumu.

Salīdzinoši izteiktā IL-10 atrade liek domāt par dominējošu lokālās aizsardzības procesu iedzimtu intraabdominālu saaugumu patoģenēzē. Salīdzinot peritoneālos fibroblastus ar saaugumu fibroblastiem, vērojama izteiktāka IL-10 parādīšanās (*Saed et al.*, 2001). IL-10 var nomākt iekaisuma reakciju un ierobežot iekaisuma radītu audu bojājumu (*Ouyang et al.*, 2011). IL-10 galvenokārt nomāc iekaisuma procesu, bloķējot iekaisuma ceļu aktivāciju un inhibējot iekaisuma procesa mediatoru, ieskaitot IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α , sintēzi (*Mion et al.*, 2014). Šis apgalvojums ir saskaņā ar mūsu iegūtajiem rezultātiem attiecībā uz IL-10 un šī faktora attiecību ar citiem iekaisuma mediatoriem.

IL-6 sintezē gandrīz visas stromas un imūnšūnas, ieskaitot T šūnas, B šūnas un makrofāgus (*Schmidt-Arras and Rose-John*, 2016). Pacientiem pēc abdominālas ķirurģiskas operācijas peritoneālajā šķidrumā IL-6 ir atrasts palielinātā daudzumā (*Jin et al.*, 2016). Saaugumu fibroblastiem ir ievērojami augstāks IL-6 līmenis, salīdzinot ar normāliem vēderplēves fibroblastiem (*Ambler et al.*, 2012). IL-1 un TNF- α ir galvenie IL-6 ekspresijas aktivatori (*Schmidt-Arras and Rose-John*, 2016). Tādējādi šajā pētījumā var izskaidrot pozitīvo korelāciju starp IL-1 un IL-6 imūnreaktīvajām struktūrām. Kaut arī visbiežāk tika novērots vidēji daudz IL-6 pozitīvo struktūru, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupu un kontrolgrupu. Līdz ar to, domājams, šis faktors var uzturēt iekaisuma procesu audos, bet tas nav specifisks iedzimtu saaugumu patoģenēzē.

IL-7 nodrošina makrofāgu un fibroblastu aktivāciju, regulē audu destrukcijas procesus hroniska iekaisuma gadījumā (*Bikker et al.*, 2012). Šis interleikīns stimulē limfocītus, kas sekmē citu iekaisuma citokīnu, IFN- γ , TNF- α , kā arī IL-10 izdali (*Li H. et al.*, 2015). Paaugstināts IL-7 līmenis plazmā sekmē monocītu un makrofāgu migrāciju cauri endotēlijam (*Li R. et al.*, 2011). Šajā pētījumā konstatēts vidēji daudz līdz daudz IL-7 pozitīvo struktūru, kas būtiski neatšķīrās no kontrolgrupas, taču saistība starp IL-7 un citiem iekaisuma / pretiekaisuma citokīniem rosina domāt, ka šis faktors ir nozīmīgs iekaisuma mediators iedzimtu intraabdominālu saaugumu gadījumā.

IL-4 ir galvenais makrofāgu "alternatīvās" (pretiekaisuma) aktivācijas stimulators, kas inducē brūču dzišanu un audu remodelācijas procesus (*Wang and Joyce*, 2010). Līdzšinējie pētījumi liecina, ka IL-4 izraisa radikālas izmaiņas makrofāgu morfoloģijā – tie saplūst kopā un veido gigantiskas multinukleāras šūnas jeb makrofāgu agregātus. Izmaiņas varētu būt mēģinājums palielināt makrofāgu darbības kapacitāti (*Binder et al.*, 2013). Šajā pētījumā gigantiskas multinukleāras šūnas konstatētas atsevišķos gadījumos, bet kopumā tika novērots maz IL-4 pozitīvo struktūru. Ņemot vērā, ka kontrolgrupas audos IL-4 bija statistiski ticami vairāk, tad var domāt, ka saaugumu slimības gadījumā šī faktora trūkums liecina par izmaiņām humorālajā imunitātē.

Savukārt IL-8 ir iesaistīts dažādos nespecifiskos iekaisuma procesos (Yu *et al.*, 2013); akūta iekaisuma gadījumā tas ir viens no spēcīgākajiem neitrofilo leukocītu hemoatraktantiem (Oliveria *et al.*, 2013; Harada *et al.*, 1994). IL-8 galvenais mērķis ir inducēt neitrofilo leukocītu migrāciju uz iekaisuma vietu un nodrošināt to aktivāciju (Henkels *et al.*, 2011). Literatūrā ir dati, ka IL-8 var aktivēt vaskulārās šūnas un palielināt endotēlija permeabilitāti. Endotēlijam ir nozīmīga loma vaskulārās homeostāzes uzturēšanā (Hongchi *et al.*, 2013). Salīdzinoši mazā IL-8 atrade iedzimtu saaugumu audos norāda uz izmaiņām neitrofilo leukocītu hemotaksē.

Secinājumi

Mazā IL-1 atrade intraabdominālu saaugumu audos un izteiktā IL-10 atrade, salīdzinot ar kontrolgrupas audiem, norāda uz dominējošu audu lokālo aizsardzības reakciju saaugumu gadījumā.

IL-6 un IL-7 nav specifiski faktori saaugumu patoģenēzē, bet, visticamāk, veicina iekaisuma procesa uzturēšanu audos ilgstošā laika posmā.

Salīdzinoši mazā IL-4 un IL-8 atrade liecina par izmaiņām humorālajā imunitātē un neitrofilo leukocītu hemotaksē saaugumu gadījumā.



Occurrence of Inflammation Regulating Cytokines in Congenital Intraabdominal Adhesions in Children under One Year of Age

Abstract

Regulatory role between cytokine pathways in adhesion formation is yet to be defined. This study was designed to explore the relative distribution of interleukin 1, 4, 6, 7, 8 and 10 (IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 and IL-10) in congenital intraabdominal adhesions compared with relatively healthy tissue controls. The experimental group material was obtained from patients who underwent abdominal surgery due to complete or partial bowel obstruction. The control group was obtained from patients with surgical repair of inguinal hernia. IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 and IL-10 were detected using immunohistochemistry methods and their relative distribution evaluated by means of a semi-quantitative counting method.

The experimental group tissues showed few to moderate counts of IL-1, IL-4 and IL-8 positive fibroblasts, positive inflammatory cells, mesotheliocytes and endotheliocytes. In control group, tissues of positive structures were in significantly higher counts for IL-1 ($U = 95.5$, $p = 0.015$), IL-4 ($U = 60.5$, $p = 0.002$) and IL-8 ($U = 40.0$, $p < 0.001$). Moderate counts of IL-6 positive inflammatory cells, mesotheliocytes, fibroblasts and endotheliocytes were observed, there was no statistically significant difference between the groups ($U = 146.5$, $p = 0.243$). Moderate to numerous counts of IL-7 and IL-10 positive structures were seen, but again no statistically significant difference between the groups was detected – IL-7 ($U = 144.5$, $p = 0.19$), IL-10 ($U = 184.0$, $p = 0.769$).

The markedly lower IL-1 finding in intraabdominal adhesions tissues compared with healthy controls and essential IL-10 finding points to a local defense response in case of adhesions. IL-6 and IL-7 seem to be unspecific factors in pathogenesis of adhesions, but do assist an ongoing inflammatory tissue response. The comparably low findings for IL-4 and IL-8 indicate that humoral immunity and neutrophil chemotaxis could be impaired in case of adhesions.

Keywords: children, adhesions, interleukins, immunohistochemistry.

Literatūra

1. Ambler, D. R., Fletcher, N. M., Diamond, M. P. et al. 2012. Effects of hypoxia on the expression of inflammatory markers IL-6 and TNF- α in human normal peritoneal and adhesion fibroblasts. *Syst Biol Reprod Med*. 58(6), 324–329.
2. Arung, W., Meurisse, M. and Detry, O. 2011. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 17(41), 4545–4553.
3. Attart, P. J. and MacLean, R. A. 2007. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 50(4), 291–300.
4. Bikker, A., Hack, C. E., Lafeber, F. P. et al. 2012. Interleukin-7: a key mediator in T cell-driven autoimmunity, inflammation, and tissue destruction. *Curr Pharm Des*. 18(16), 2347–2356.
5. Binder, F., Hayakawa, M., Choo, M. K. et al. 2013. Interleukin-4-induced β -catenin regulates the conversion of macrophages to multinucleated giant cells. *Mol Immunol*. 54(2), 157–163.
6. Brüggmann, D., Tchartchian, G., Wallwiener, M. et al. 2010. Intra-abdominal Adhesions. *Dtsch Arztebl Int*. 107(44), 769–775.
7. Butureanu, S. A. and Butureanu, T. A. 2014. Pathophysiology of adhesions. *Chirurgia (Bucur)*. 109(3), 293–298.
8. Cheong, Y. C., Laird, S. M., Shelton, J. B. et al. 2002. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Hum Reprod*. 17(4), 1039–1045.
9. Corfe, S. A. and Paige, C. J. 2012. The many roles of IL-7 in B cell development; mediator of survival, proliferation and differentiation. *Semin Immunol*. 24(3), 198–208.
10. Fernando, R. M., Reyes, L. J., Iannuzzi, J. et al. 2014. The pro-inflammatory cytokine, interleukin-6, enhances the polarization of alternatively activated macrophages. *PLoS One*. 9(4), e94188.
11. Garlanda, C., Dinarello, C. A. and Mantovani, A. 2013. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 39(6), 1003–1018.
12. Harada, A., Sekido, N., Akahoshi, T. et al. 1994. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol*. 56(5), 559–564.
13. Henkels, M. K., Frondorf, K., Gonzalez-Meija, E. M. et al. 2011. IL-8-induces neutrophil chemotaxis is mediated by Janus kinase 3 (JAK3). *FEBS Lett*. 585(1), 159–166.
14. Hongchi, Y., Xianliang, H., Yunlong, M. et al. 2013. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci*. 9(9), 966–979.
15. Jin, X., Ren, S., Macarak, E. et al. 2016. Pathobiological mechanisms of peritoneal adhesions: The mesenchymal transition of rat peritoneal mesothelial cells induced by TGF- β 1 and IL-6 requires activation of Erk1/2 and Smad2 linker region phosphorylation. *Matrix Biol*. 51, 55–64.
16. Li, H. Y., Zhang, D. L., Zhang, X. et al. 2015. Interleukin-7 is decreased and maybe plays a pro-inflammatory function in primary immune thrombocytopenia. *Platelets*. 26(3), 243–249.
17. Li, R., Paul, A., Ko, K. W. S. et al. 2011. Interleukin-7 induces recruitment of monocytes / macrophages to endothelium. *Eur Heart J*. 33(24), 3114–3123.
18. Maciver, A. H., McCall, M., Shapiro, A. M. 2011. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg*. 9(8), 589–594.
19. Malabendu, J., Susanta, M., Arundhati, J. et al. 2014. Interleukin-12 (IL-12), but not IL-23, induces the expression of IL-7 in microglia and macrophages: implications for multiple sclerosis. *Immunology*. 141(4), 549–563.
20. Miller, L. S., Pietras, E. M., Uricchio, L. H. et al. 2007. Inflammasome-mediated production of IL-1 β is required for neutrophil recruitment against *Staphylococcus aureus* in vivo. *J Immunol*. 179(10), 6933–6942.
21. Mion, F., Tonon, S., Toffoletto, B. et al. 2014. IL-10 production by B cells is differentially regulated by immune-mediated and infectious stimuli and requires p38 activation. *Mol Immunol*. 62(2), 266–276.
22. Ng, P., Li, K., Wong, R. et al. 2003. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 88(3), 209–213.
23. Ning, Y., Manegold, C. P., Hong, K. Y. et al. 2011. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *Int J Cancer*. 128(9), 2038–2049.
24. Oliveira, S., Reyes-Aldasoro, C. C., Candel, S. et al. 2013. Cxcl8 (Interleukin-8) mediates neutrophil recruitment and behavior in the zebrafish inflammatory response. *J Immunol*. 190(8), 4349–4359.
25. Oliver, J. A., Stolberg, R. V., Chensue, W. S. et al. 2012. IL-4 acts as a potent stimulator of IFN- γ expression in CD8 $^{+}$ T cells through STAT6-dependent and independent induction of Eomesodermin and T-bet. *Cytokine*. 57(1), 191–199.
26. Ouyang, W., Oh, A. S., Ma, Q. et al. 2013. TGF- β cytokine signaling promotes CD8 $^{+}$ T cell development and low-affinity CD4 $^{+}$ T cell homeostasis by regulation of interleukin-7 receptor- α expression. *Immunity*. 39(2), 335–346.

27. Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N. K. et al. 2011. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 29, 71–109.
28. Paul, E. W. and Zhu, J. 2010. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol.* 10(4), 225–235.
29. Pietras, E. M., Mirantes-Barbeito, C., Fong, S. et al. 2016. Chronic interleukin-1 exposure drives haematopoietic stem cells towards precocious myeloid differentiation at the expense of self-renewal. *Nat Cell Biol.* 18(6), 607–618.
30. Pilmane, M., Ozoliņa, L., Ābola, Z. et al. 2011. Growth factors, their receptors, neuropeptide-containing innervation, and matrix metalloproteinases in the proximal and distal ends of the esophagus in children with esophageal atresia. *Medicina (Kaunas).* 47(8), 453–460.
31. Rifer, P., Carmi, Y., Voronov, E. et al. 2013. Interleukin-1 α . *Semin Immunol.* 25(6), 430–438.
32. Saba, A. A., Godziachvili, V., Mavani, A. K. et al. 1998. Serum levels of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *Am Surg.* 64(8), 734–736.
33. Saed, G. M., Zhang, W., Diamond, M. P. 2001. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertil Steril.* 75(4), 763–768.
34. Schmidt-Arras, D. and Rose-John, S. 2016. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol.* 64(6), 1403–1415.
35. Shimin, W., Xiang, G., Guobo, S. et al. 2016. Interleukin-10 deficiency impairs regulatory T cell-derived neuropilin-1 functions and promotes Th1 and Th17 immunity. *Sci Rep.* 6, 24249.
36. Shindo, Y., Unsinger, J., Burnham, C. A. et al. 2015. Interleukin 7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Shock.* 43(4), 334–343.
37. Wang, H. W. and Joyce, J. A. 2010. Alternative activation of tumor-associated macrophages by IL-4. *Cell Cycle.* 9(24), 4824–4835.
38. Wanqiu, H., Young-Hee, J., Hyun, S. K. et al. 2014. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T cell function. *J Virol.* 88(15), 8479–8489.
39. Yu, H., Huang, X., Ma, Y. et al. 2013. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci.* 9(9), 966–979.

Bakteriofāgu lītiskā efekta vērtējums biofilmu producējošās uropatogēnās *E. coli* kultūrās

Kārlis Rācenis^{1,2}, Juta Kroiča¹, Lāsma Eglīte¹,
Inese Mihailova^{1,2}, Aigars Reinis¹, Ingus Skadiņš¹,
Arta Olga Balode^{1,2}, Aivars Pētersons^{2,3}

karlis.racenis@rsu.lv

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra, Latvija

Kopsavilkums

Pēdējo gadu laikā multirezistentu mikroorganismu ierosināto infekciju skaits ir pieaudzis. Aptuveni 85 % gadījumu urīnceļu infekcijas (UCI) ierosinātājs ir *E. coli*, un to bieži saista ar baktērijas spēju veidot biofilmu. Biofilmas ir baktēriju aizsargmehānisms pret cilvēka imūnsistēmu, kā arī pret antibakteriālajiem līdzekļiem, kuri vāji penetrē biofilmu. Alternatīva metode antibakteriālu vielu lietošanai ir bakteriofāgu jeb baktēriju vīrusu izmantošana. Ir novērots, ka bakteriofāgiem ir arī spēcīgs lītiskais efekts baktēriju biofilmās.

Darba mērķis – novērtēt uropatogēno *E. coli* celmu spēju veidot biofilmu *in vitro* apstākļos, izvērtēt bakteriofāgu antimikrobiālo efektu izolētajās kultūrās.

Eksperimentālā *in vitro* pētījumā izmantotas no UCI slimniekiem izdalītas 45 *E. coli* kultūras un trīs *E. coli* references celmi (ATCC – 33526 un 35218, 25922). Baktēriju spēja veidot biofilmu tika noteikta, izmantojot 96 bedrīšu mikroplati. Rezultāta izvērtēšanai tika mērīts krāsoto biofilmu optiskais blīvums. Biofilmas producēšana tika vērtēta, ņemot vērā vidējo aprēķināto optisko blīvumu, un tika izteikta biofilmas veidošanās pakāpe. Tika izmantots *E. coli* bakteriofāgu maisījums “*Piofag*” (*Mikrogen*) un trīs lītiski *E. coli* bakteriofāgi.

Izvērtējot biofilmas producēšanu, novērots, ka viena (2 %) kultūra biofilmu neveido, 23 (51 %) veido vāji, 12 (27 %) – vidēji, bet 9 (20 %) – izteikti. Nozīmīga, t. i., vidēja vai izteikta, biofilmas veidošana novērota 21 (47 %) kultūrā. Izvērtējot bakteriofāgu lītisko efektu atkarībā no baktēriju spējas veidot biofilmu, noteikts, ka celmos ar nozīmīgu biofilmas veidošanu bakteriofāgu lītiskais efekts vērojams 18 (86 %) kultūrās no 21 kultūras.

Secinājumi: klīniskajiem celmiem biofilma veidojas bieži; bakteriofāgiem piemīt salīdzinoši plašs lītiskais efekts biofilmu producējošās kultūrās, tajā skaitā arī paplašināta spektra beta-laktamāzes (*extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL) producējošās *E. coli* kultūrās; bakteriofāgiem ir vērojams potenciāls biofilmu producējošu baktēriju celmu iznīcināšanā.

Atslēgvārdi: urīnceļu infekcija, *E. coli*, ESBL, biofilmas, bakteriofāgi.

Ievads

Multirezistentu mikroorganismu infekciju biežums pasaulē arvien pieaug, savukārt efektīvu antimikrobiālo līdzekļu kļūst arvien mazāk. Eiropas Savienības komisija 2011. gadā ziņoja, ka ik gadu 25 tūkstoši cilvēku mirst bakteriālās rezistences dēļ, un tiek prognozēts, ka šis skaits turpinās pieaugt (*European Commission*, 2016; *Melzer and Petersen*, 2007). Viena no biežākajām intrahospitalālajām un sadzīvē iegūtajām infekcijām ir urīnceļu infekcija (UCI) – aptuveni 30 % no nozokomiālām infekcijām (*Lacovelli et al.*, 2014). Aptuveni 85 % gadījumu UCI ierosinātājs ir *E. coli*, turklāt paplašināta spektra beta laktamāzes (*extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL) producējošas *E. coli* infekcijas gadījumā mirstības risks pieaug 3,57 reizes (*European Commission*, 2016; *Melzer and Petersen*, 2007).

E. coli ierosināta UCI bieži tiek saistīta ar baktērijas spēju veidot biofilmu jeb ekstracelulāru matriksu, un īpaši augsts risks ir pacientiem ar urīnceļu katetru. Biofilmas veidošana ir baktēriju aizsargmehānisms pret cilvēka imūnsistēmu, kā arī pret antibakteriālajiem līdzekļiem, kuri vāji penetrē biofilmu, padarot baktērijas grūti iznīcināmas (*Jacobsen et al.*, 2008). Lielākā daļa *E. coli* celmu spēj veidot dažādas pakāpes biofilmas, tomēr par klīniski nozīmīgu tiek uzskatīta vidēja un izteikta biofilmas veidošana (*Hassan et al.*, 2011).

Multirezistentu mikroorganismu ierosinātu, īpaši ar biofilmu veidošanu asociētu, infekciju dēļ pieaug mirstība, invaliditātes risks un ārstēšanas izmaksas, tādēļ Eiropas Savienībā ir izveidots rīcības plāns bakteriālās rezistences apkarošanai un ierobežošanai. Tas ietver jaunu antimikrobiālo līdzekļu izveidošanu un alternatīvu metožu attīstīšanu (*European Commission*, 2016; *Centers for Disease Control and Prevention*, 2013). Viena no šādām metodēm ir bakteriofāgu jeb baktēriju vīrusu izmantošana infekciju profilaksē un ārstēšanā (*European Commission*, 2015; *Review on Antibacterial Resistance*, 2016).

Darba mērķis

Novērtēt uropatogēno *E. coli* celmu spēju veidot biofilmu *in vitro* apstākļos, izvērtēt bakteriofāgu antimikrobiālo efektu izolētajās, t. sk. ESBL producējošās *E. coli* un biofilmu veidojošās, kultūrās.

Materiāls un metodes

Tika veikts eksperimentāls *in vitro* pētījums. Darbā izmantotas 45 *E. coli* kultūras, kuras izdalītas no urīna paraugiem pacientiem ar urīnceļu infekciju, kuri bija stacionēti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centrā (30 kultūras) un Uroloģijas nodaļā (15 kultūras), kā arī trīs komerciāli pieejami *E. coli* references celmi (ATCC – 33526 un 35218, 25922).

Urīna paraugi izmeklēti, izmantojot mikrobioloģijas standartmetodes, darbā iekļautas kultūras ar titru $> 10^5$ koloniju veidojošās vienības mililitrā (KVV/ml). Baktēriju identifikācijai izmantota VITEK-2 (*bioMerieux*) sistēma. Mikroorganismu antibakteriālā jutība tika noteikta ar disku difūzijas metodi (*EUCAST 4.0*).

Baktēriju spēja veidot biofilmu tika noteikta, izmantojot 96 bedrīšu mikroplati. Sākotnēji tika izdalīta baktēriju tīrkultūra pēc Golda metodes uz triptikāzes sojas agara, tad 24 stundas veikta celma kultivēšana *Luria-Bertani* (LB) šķidrā barotnē 37 °C. Pēc kultivēšanas izveidota baktēriju suspensija LB barotnē ar atšķaidījumu 1 : 100.

Izmantojot multikanālu pipeti, kultūras tika pārnestas 96 bedrīšu platē, katrā bedrītē ievietojot 200 µl iepriekš pagatavotās suspensijas. Vienai *E. coli* kultūrai izmantotas 32 bedrītes. Trīs atsevišķās mikroplatēs ar 32 bedrītēm katrā (kopā 96 bedrītēs) tika ievietota negatīvā kontrole – sterila LB barotne. Biofilmu produkcijai mikroplates inkubētas 20 ± 1 h 37 °C.

Pēc inkubācijas perioda mikroplatēs saaugušās planktoniskās šūnas tika nolietas, tad mikroplašu bedrītes divas reizes skalotas ar multikanālu pipeti ar 200 µl fizioloģiskā šķīduma. Pēc skalošanas 20 minūtes veikta biofilmas krāsošana, katru bedrīti uzpildot ar 200 µl 0,1 % kristālvioletā šķīduma. Tad tika atkārtota mikroplašu skalošana, katru bedrīti trīs reizes uzpildot ar 200 µl destilēta ūdens. Kā biofilmu atkrāsotājs izmantots 96 % etanola šķīdums, kurš tika uzpildīts (200 µl) un samaisīts ar multikanālu pipeti.

Rezultāta izvērtēšanai tika mērīts krāsoto biofilmu optiskais blīvums, izmantojot optiskā blīvuma mērītāju *TECAN INFINITE F50* (viļņa garums – 620 nm). Biofilmas producēšana vērtēta dažādās pakāpēs, salīdzinot ar negatīvo kontroli. Rezultāts tika izvērtēts kā biofilmu neproducējošs, vāji, vidēji, izteikti producējošs *E. coli* celms, ņemot vērā aprēķināto vidējo optisko blīvumu (sk. 1. tab.) (*Stepanovic et al.*, 2007; *Reisner et al.*, 2006; *Rodrigues et al.*, 2010).

1. tabula. Biofilmas optiskā blīvuma interpretācija*

Interpretation of biofilm optical density

Vidējā kultūras OD vērtība	Biofilmas veidošanās pakāpe
ODs ≤ ODc	Nenovēro
ODc < ODs ≤ 2 × ODc	Vāja
2 × ODc < ODs ≤ 4 × ODc	Vidēja
4 × ODc < ODs	Izteikta

* Par celmu ar nozīmīgu biofilmas veidošanu tiek uzskatīts tāds celms, kurš biofilmu producē vidēji vai izteikti.

OD – optiskais blīvums; ODs – katra celma 32 mērījumu vidējais optiskais blīvums;

ODc – optiskā blīvuma robežvērtība, kuru aprēķina kā 96 mērījumu negatīvās kontroles vidējo vērtību + 3 standartnovirzes no negatīvās kontroles.

Darbā tika izmantots *E. coli* bakteriofāgu maisījums “*Piofag*” (*Mikrogen*) un no “*Sekstofag*” (*Mikrogen*) izdalīti *E. coli Myoviridae* dzimtas T4 grupas bakteriofāgi V10, V12, kā arī *E. coli Siphoviridae* dzimtas bakteriofāgs V1. Bakteriofāgu lītiskais efekts noteikts, izmantojot divslāņu agara punkta metodi, vērtējot lītiskās zonas esamību. Kā pozitīvs rezultāts bija pilna baktēriju lizēšana, daļēja baktēriju līze un atsevišķu negatīvo koloniju veidošanās. Par negatīvu rezultātu tika uzskatīta līzes zonas neesamība jeb celma rezistence pret fāgu (sk. 1. att.). Iegūtie dati analizēti, izmantojot *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* datorprogrammu.

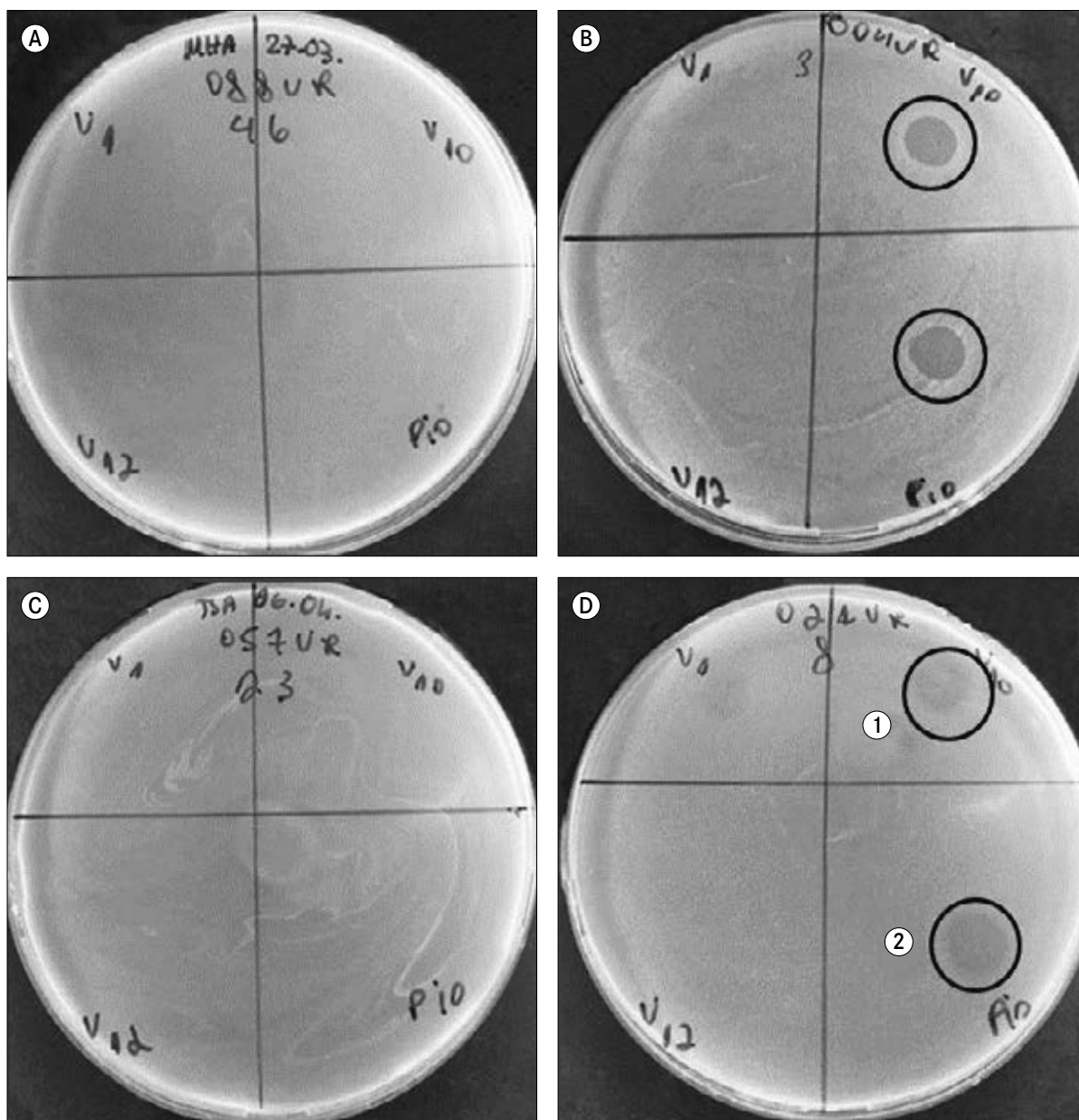
Rezultāti

Tika izmantoti 3 references celmi un 45 *E. coli* kultūras, kuras izdalītas no urīna paraugiem pacientiem ar urīnceļu infekciju (UCI), kuri bija stacionēti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centrā (30 kultūras) un Uroloģijas nodaļā (15 kultūras).

Veicot baktēriju mikrobioloģisko testēšanu ar *VITEK-2* sistēmu, identifikācijas precizitāte variēja no 93 % līdz 99 %. No 45 izolētajām *E. coli* kultūrām pret flurokvinoloniem rezistentas bija 14 (31 %), gentamicīnu – 4 (9 %), kotrimoksazolu – 13 (29 %), piperacilīnu / tazobaktāmu – 5 (11 %) kultūras. Astoņas (18 %) kultūras bija ESBL producējošas, tām visām tika novērota korezistence pret flurokvinolonu grupas antibakteriālajiem līdzekļiem (ciprofloksacīnu, norfloksacīnu), daļa bija rezistenta arī pret piperacilīnu / tazobaktāmu, kotrimoksazolu un gentamicīnu.

Izvērtējot biofilmas producēšanu, novērots, ka viena (2 %) kultūra biofilmu neveido, 23 (51 %) kultūras biofilmu veido vāji, vidēja biofilmas veidošana tika novērota 12 (27 %) kultūrās, bet izteikta – 9 (20 %) kultūrās. Nozīmīga, t. i., vidēja vai izteikta, biofilmas produkcija novērota 21 (47 %) kultūrā (2. tab.). Trīs izmantotās references kultūras bija izteiktas biofilmas veidotājas. No astoņiem ESBL producējošajiem *E. coli* celmiem trīs biofilmu producēja vāji, četri – vidēji, bet viens – izteikti (3. tab.).

1. attēls. Bakteriofāgu lītiskā efekta vērtējums*, izmantojot divslāņu agara punktu metodi
Determination of bacteriophage lytic effect in double-layer agar spot method



* Dažāds bakteriofāgu lītiskais efekts: A un C platē fāgu lītisko efektu nenovēro, savukārt B platē ir atzīmēta bakteriofāgu pilna baktērijas lizēšana, D1 sektorā ir redzama atsevišķu negatīvo koloniju veidošanās, D2 sektorā – daļēja baktēriju līze.

Nosakot bakteriofāgu lītisko efektu, konstatēts, ka visu bakteriofāgu kopējais pozitīvais lītiskais efekts ir vērojams 38 (84 %) kultūrās (atsevišķu bakteriofāgu rezultātus sk. 4. tab.).

Izvērtējot bakteriofāgu lītisko efektu atkarībā no baktēriju spējas veidot biofilmu, konstatēts, ka celmos ar nozīmīgu biofilmas veidošanās pakāpi (vidēju un izteiktu) bakteriofāgu lītiskais efekts vērojams 18 (86 %) no 21 kultūras (sk. 2. tab.).

2. tabula. Bakteriofāgu lītiskais efekts atkarībā no baktērijas biofilmas veidošanās pakāpes

Evaluation of bacteriophage lytic effect among different biofilm production degrees of bacteria

Biofilmas veidošanās pakāpe	Kultūru skaits, n	Pozitīvs bakteriofāgu lītiskais efekts, n
Nenovēro	1	1
Vāja	23	19
Vidēja	12	12
Izteikta	9	6

Nedaudz atšķirīgi rezultāti iegūti, izvērtējot bakteriofāgu lītisko efektu ESBL producējošās *E. coli* kultūrās: pozitīvs bakteriofāgu efekts novērots 6 no 8 kultūrām, savukārt kultūrās ar nozīmīgu biofilmas veidošanos pozitīvs lītiskais efekts novērots 4 no 5 kultūrām (sk. 4. tab.).

3. tabula. Bakteriofāgu lītiskais efekts paplašināta spektra beta laktamāzes producējošās *E. coli* kultūrās atkarībā no baktērijas biofilmas veidošanās pakāpes

Evaluation of bacteriophage lytic effect among different biofilm production degrees of ESBL *E. coli* cultures

Biofilmas veidošanās pakāpe	Kultūru skaits, n	Pozitīvs bakteriofāgu lītiskais efekts, n
Nenovēro	0	0
Vāja	3	2
Vidēja	4	4
Izteikta	1	0

4. tabula. Bakteriofāgu lītiskā efekta izvērtējums (kultūru skaits, n)

Evaluation of bacteriophage lytic effect (cultures, n)

Fāgs	Pilna baktēriju lizēšana	Daļēja baktēriju līze	Atsevišķu negatīvo koloniju veidošanās	Lītisko efektu nenovēro	Lītiskais spektrs, %
V1	1	8	2	34	24
V10	6	24	3	12	73
V12	0	11	3	31	31
<i>Piofag</i>	7	24	3	11	76

Diskusija

Pēdējo gadu laikā multirezistentu mikroorganismu ierosināto infekciju skaits pieaug, savukārt efektīvu antibakteriālo līdzekļu skaits samazinās. Eiropas Komisija 2011. gadā ziņoja, ka ik gadu 25 tūkstoši cilvēku mirst bakteriālās rezistences dēļ. Eiropas Savienībā veselības sistēmas ekonomiskie zaudējumi multirezistences dēļ ir 1,5 miljardi eiro gadā, ESBL producējošās *E. coli* infekcijas gadījumā mirstības risks pieaug 3,57 reizes (*European Commission*, 2016; *Melzer and Petersen*, 2007).

Viena no biežākajām intrahospitālajām un sadzīvē iegūtajām infekcijām ir urīnceļu infekcija (aptuveni 30 % no nozokomiālajām infekcijām), bieži – ESBL producējoša (Lacovelli et al., 2014). Līdzīga tendence novērota arī mūsu veiktajā pētījumā, kur 18 % (n = 8) izolēto *E. coli* kultūru bija ESBL producējošas.

Aptuveni 85 % gadījumu urīnceļu infekcijas ierosinātājs ir *E. coli*, un to bieži saista ar baktērijas spēju veidot biofilmu jeb ekstracelulāru matrici, īpaši pacientiem ar urīnceļu katetru (Jacobsen et al., 2008). Biofilmas veidošana ir baktēriju aizsargmehānisms pret cilvēka imūnsistēmu, kā arī antibakteriālajiem līdzekļiem, kuri vāji penetrē biofilmu, padarot infekcijas perēkli grūti iznīcināmu.

Šajā pētījumā iegūtie rezultāti apstiprina, ka lielākā daļa (98 % jeb n = 44) izolēto *E. coli* kultūru spēj veidot biofilmu, tomēr atšķiras biofilmas veidošanas pakāpe, kas var būt izšķiroša efektīvas antimikrobiālās terapijas gadījumā. Liela uzmanība tiek pievērsta multirezistentām biofilmu producējošām baktērijām, jo šāda veida mikroorganismu iznīcināšana ir īpaši sarežģīta; visas izolētās ESBL producējošās *E. coli* kultūras spēja veidot biofilmu, bet nozīmīga, t. i., vidēja vai izteikta, biofilmas veidošana novērota 5 no 8 kultūrām.

Eiropas Savienībā ir izveidots rīcības plāns bakteriālās rezistences apkarošanā un ierobežošanā, kurš ietver jaunu antimikrobiālo līdzekļu izveidošanu un alternatīvu metožu attīstīšanu (European Commission, 2016; Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Viena no šādām metodēm ir bakteriofāgu jeb baktēriju vīrusu izmantošana infekciju profilaksē un ārstēšanā (European Commission, 2015; Review on Antibacterial Resistance, 2016). Bakteriofāgiem piemīt spēja vairoties saimniekorganismā jeb baktērijā, un dzīves cikla beigās bakteriofāgs no tās izdalās, lizējot jeb iznīcinot to.

Izmantojot dažādus *E. coli* bakteriofāgus, šajā pētījumā konstatēts, ka kopējais bakteriofāgu lītiskais spektrs bija 84 % (n = 38). Bakteriofāgiem tiek novērots arī spēcīgs lītisks efekts baktēriju biofilmās, jo tie vairojas infekcijas perēkli un veido vielas, kuras spēj degradēt biofilmas struktūru (Abedon et al., 2015; Carson et al., 2010). Biofilmu producējošu baktēriju grupā (kopā 44 kultūrām) pozitīvs bakteriofāgu lītiskais efekts bija 37 (84 %) kultūrās.

Secinājumi

1. No 45 izolētajām *E. coli* kultūrām 8 bija paplašināta spektra beta laktamāzes (*extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL) producējošas, kas ir līdzīgi, kā konstatēts pētījumos citās Eiropas Savienības valstīs.
2. *In vitro* biofilmu veidošanās tika novērota 44 (98 %) no 45 kultūrām, tomēr nozīmīga, t. i., vidēja vai izteikta, biofilmas veidošanās novērota 21 (47 %) kultūrā, kas liecina, ka klīniskajiem celmiem biofilmu veidošanās ir bieži sastopama.
3. Bakteriofāgu lītiskais efekts bija atšķirīgs. Izmantojot dažādus bakteriofāgus, vislielākais lītiskais efekts novērots V10 bakteriofāgam (73 % jeb n = 33) un *Piofag* bakteriofāgu maisījumam (76 % jeb n = 34), savukārt V1 un V12 spektrs bija salīdzinoši šaurs (respektīvi, 24 % jeb n = 11 un 31 % jeb n = 14). (Sk. 4. tab.)
4. *E. coli* celmos ar nozīmīgu biofilmas veidošanos bakteriofāgu lītiskais efekts novērots 18 no 21 kultūras jeb 86 %, kas ir salīdzinoši plašs un norāda, ka bakteriofāgiem piemīt lītisks efekts biofilmu producējošās kultūrās.
5. No astoņām ESBL producējošām *E. coli* kultūrām piecas bija nozīmīgas biofilmas veidotājas. Šajā grupā pozitīvs bakteriofāgu efekts novērots četrām no piecām kultūrām, un tas liecina, ka bakteriofāgiem ir vērojams pozitīvs lītisks efekts ESBL producējošās *E. coli* kultūrās ar nozīmīgu biofilmas produkciju.
6. Lai izvērtētu precīzu bakteriofāgu lītisko efektu biofilmās, ir jāveic tālāki pētījumi, izmantojot lielāku baktēriju kultūru skaitu un bakteriofāgu suspensiju modificētā 96 bedrīšu mikroplašu sistēmā, kur biofilmas tiek iepriekš izaudzētas un bakteriofāgu suspensija tiek izmantota biofilmas iznīcināšanā.



Determination of Bacteriophage Lytic Effect among Uropathogenic Biofilm Producing *E. coli* Strains

Abstract

In the past decades, multi-resistant bacterial infection rate has been increased. *E. coli* causes approximately 85 % of UTI (urinary tract infection), especially biofilm producing strains make the treatment more complex. Bacteriophages have a promising effect in bacterial biofilms, they are replicating at the site of infection and produce substances that degraded biofilm. There is little information about phage lytic activity in *E. coli* biofilms, especially in ESBL (extended-spectrum beta-lactamase).

The aim of the study was to evaluate bacteriophage lytic activity among biofilm producing uropathogenic *E. coli* strains.

45 *E. coli* strains were isolated from patients with UTI, three *E. coli* reference strains were used (ATCC – 33526, 35218, 25922). Biofilm production was detected by using 96 well microtiter plates. To determine biofilm production optical density, it was measured with ELISA reader. Biofilm production degree was calculated by each strain mean optical density compared with negative controls' mean absorbance. Biofilm production was classified as “no”, “weak”, “moderate” or “strong” biofilm production. To evaluate bacteriophage lytic activity, spot test method was used. Bacteriophage lysate from “Piofag”, Mikrogen and three lytic *E. coli* bacteriophages were used. Phage effect was identified by plaque method.

Bacteriophage lytic activity among moderate and strong biofilm producer strains was 86 % (18 out of 21). There were 12 (27 %) moderate biofilm producers, 9 (20 %) strong, 23 (51 %) weak, 1 (2 %) no producer out of 45 *E. coli* strains. In ESBL *E. coli* strains (n = 8), four were moderate and one strong biofilm producer. Bacteriophage lytic activity among those strains was four out of five.

E. coli clinical isolates produce moderate and strong biofilms. Bacteriophages have a great lytic activity among biofilm producer strains as well as ESBL *E. coli* biofilm producer strains.

Keywords: urinary tract infection, *E. coli*, ESBL, biofilms, bacteriophages.

Literatūra

1. Abedon, S. T. 2015. Ecology of anti-biofilm agents II: bacteriophage exploitation and biocontrol of biofilm bacteria. *Pharmaceuticals*. 8(3), 559–589. Iegūts no: [doi:10.3390/ph8030559](https://doi.org/10.3390/ph8030559) (sk. 02.06.2017.).
2. Carson, L., Gorman, P. S. and Gilmore, F. B. 2010. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *Pathogens and Diseases*. 59(3), 447–455. Iegūts no: [doi:10.1111/j.1574-695X.2010.00696.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00696.x) (sk. 17.05.2017.).
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Antibiotic resistance threats in the United States. Iegūts no: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/> (sk. 17.05.2017.).
4. European Commission. 2015. Progress report on the Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Iegūts no: http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/2015_amr_progress_report_en.pdf (sk. 17.05.2017.).
5. European Commission. 2016. Antimicrobial resistance policy. Iegūts no: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/amr/index_en.htm (sk. 17.05.2017.).
6. Hassan, A. et al. 2011. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. 15(4), 305–311. Iegūts no: [doi:10.1016/S1413-8670\(11\)70197-0](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70197-0) (sk. 07.06.2017.).
7. Jacobsen, S. M., Stickler, D. J., Mobley, H. L. T. and Shirliff, M. E. 2008. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Reviews*. 21(1), 26–59. Iegūts no: [doi:10.1128/CMR.00019-07](https://doi.org/10.1128/CMR.00019-07) (sk. 07.06.2017.).
8. Lacovelli, V. et al. 2014. Nosocomial urinary tract infections: a review. *Urologia Journal*. 81(4): 191–252. Iegūts no: [doi:10.5301/uro.5000092](https://doi.org/10.5301/uro.5000092) (sk. 17.05.2017.).

9. Melzer, M. and Petersen, I. 2007. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *The Journal of Infection*. 55(3): 254–259. Iegūts no: [doi:10.1016/j.jinf.2007.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.04.007) (sk. 17.05.2017.).
10. Reisner, A. et al. 2006. In vitro biofilm formation of commensal and pathogenic *Escherichia coli* strains: impact of environmental and genetic factors. *Journal of Bacteriology*. 188(10), 3572–3581. Iegūts no: [doi:10.1128/JB.188.10.3572-3581.2006](https://doi.org/10.1128/JB.188.10.3572-3581.2006) (sk. 06.06.2017.).
11. Review on Antibacterial Resistance. 2016. Tackling drug-resistant infections: final report and recommendations. Iegūts no: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (sk. 17.05.2017.).
12. Rodrigues, L. B. et al. 2010. Quantification of biofilm production on polystyrene by *Listeria*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* isolated from a poultry slaughterhouse. *Brazilian Journal of Microbiology*. 41(4), 1082–1085. Iegūts no: [doi:10.1590/S1517-838220100004000029](https://doi.org/10.1590/S1517-838220100004000029) (sk. 17.05.2017.).
13. Stepanovic, S. et al. 2007. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci quantification of biofilms. *APMIS*. 115(8), 891–899. Iegūts no: [doi:10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x) (sk. 17.05.2017.).

Implantātu balstīto fiksēto pagaidu protēžu estētisko risinājumu saistība ar balstaudu veselību

Elīna Blūma¹, Aldis Vidžis²

ebra@inbox.lv

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Doktorantūras nodaļa, studiju programma "Medicīna"

² Zobu protezēšanas katedra

Kopsavilkums

Zobu aizvietošanas mērķis ir sasniegt ilglaicīgu rezultātu, kas ir funkcionāls, estētisks un nodrošina mutes dobuma veselību kopumā. Literatūrā ir izvērtēti mīksto audu saudzēšanas principi, kuros ir noteikts fiksēto protēžu dizains un konstrukcija. Paaugstināto estētisko prasību dēļ bieži rodas apstākļi, kuros var izveidoties periimplanta audu trauma un mīksto audu iekaisums, kas var novest pie konstrukcijas balsta zaudējuma. Lai novērstu estētisko prasību iespējamo neatbilstību, palielinātu fiksēto protēžu lietošanas ilgumu, nesamazinātu to funkcionālo vērtību, literatūrā tiek uzsvērtas ārstēšanas plānošanas un pagaidu konstrukciju nepieciešamība, lai nodrošinātu periimplanta audu un zobu formu estētiskumu. Plānojot implantātu balstītu zobu protēžu dizainu, nav vienota protokola, kā nodrošināt estētiskās prasības un vienlaikus novērst smaganu traumas iespēju, kā arī panākt pilnvērtīgu periimplanta audu higiēnu.

Darba mērķis ir analizēt zinātnisko literatūru par implantātu balstītu fiksētu pagaidu protēžu estētisko risinājumu saistību ar periimplanta audu veselību.

Literatūras meklēšana veikta datu bāzēs *ClinicalKey*, *Science Direct*, *ProQuest*, *MEDLINE* (via *PubMed*), *Cochrane Library* (atslēgvārdi: *implant*, *provisional restoration*, *mucositis*, *periimplantitis*, *aesthetics*, *plaque*). Iekļautas publikācijas angļu valodā laikposmā no 2000. līdz 2017. gadam un atlasīti 37 raksti.

Implantoloģijas speciālisti pakāpeniskai smaganu audu pārveidošanai un papillas atjaunošanai iesaka izmantot implantātu balstītus pagaidu kroņus vai tiltus, kombinējot tūlītēju implantāciju ar tūlītēju protezēšanu, lai bukāli saglabātu audu apjomu estētiskajos priekšzobu rajonos. Pētījumos tiek uzsvērtas nepieciešamība pilnveidot un dažādot mīksto un kaula audu augmentācijas tehnikas dabīgas smaganu formas iegūšanai. Nav pētījuma, kurš atklātu dažādu faktoru ietekmi ilglaicīgi funkcionējošas konstrukcijas izveidē, bet tiek norādīti atsevišķi vērā ņemami fakti veiksmīga rezultāta iegūšanai.

Fiksētas protēzes var izraisīt komplikācijas apkārtesošajos audos (mukozītu, periimplantītu). Higiēnas nodrošināšanā ir nepieciešama pacienta līdzdalība. Imitējot mīkstos audus ar liela apjoma mākslīgo materiālu, tiek apgrūtināta periimplanta audu higiēna un estētika un palielināts periimplantīta risks. Jo bezzobu defekts ir lielāks un senāks, jo mazāka ir iespēja precīzi atjaunot mīksto audu apjomu.

Zobārsta ikdienā fiksēto konstrukciju izgatavošanā ienāk digitālās tehnoloģijas, tomēr joprojām ir aktuāla estētisko prasību saistība ar periimplanta audu veselību. Veiksmīga rezultāta iegūšana ir iespējama, izvērtējot un ievērojot vairāku secīgu apstākļu kopumu un veicot rūpīgu pacientu atlasīšanu.

Atslēgvārdi: pagaidu kronis, pagaidu protēze, implantāts, zobu estētika.

Levads

Zobu aizvietošanas mērķis ir sasniegt ilglaicīgu rezultātu, kas ir funkcionāls, estētisks un nodrošina mutes dobuma veselību kopumā. Tomēr ir jāreķinās, ka fiksētas protēzes var izraisīt komplikācijas apkārtesošajos audos (Lewis, 2011). Literatūrā ir izvērtēti mīksto audu saudzēšanas principi, kuri nosaka fiksēto protēžu dizainu un konstrukciju. Paaugstinātās estētiskās prasības bieži izraisa hronisku periimplanta audu traumu, kuras rezultātā veidojas mīksto audu iekaisums, kas var izraisīt konstrukcijas balsta zaudējumu. Lai novērstu estētisko prasību iespējamo neatbilstību (šaurš mākslīgā zoba kakliņš, tumši trīsstūri pie smaganu malas, pagarināts vai izvēlēts zobs, neizveidotas papillas starpzobu spraugās), palielinātu fiksēto protēžu lietošanas ilgumu, nesamazinātu to funkcionālo vērtību, tiek uzsvērtas ārstēšanas plānošanas un pagaidu konstrukciju nepieciešamība, veidojot tādu periimplanta audu un zobu formu, kas nodrošina estētiskumu (Lewis, 2011).

Zobu estētikai lielu uzmanību pievērš gan pacienti, gan ārsti. Konstrukcijas izvēle implanta integrācijas un mīksto audu dzīšanas laikā var ietekmēt estētisko rezultātu (Villar, 2011). Pagaidu protēzes var būt dažādas: izņemama parciāla protēze, vakuuma kape ar zoba pildījumu, līmēts tilts, blakuszobu balstīts tilts, fiksēta implantātu balstīta konstrukcija (Siadat, 2016; Santosa, 2007). Fiksēti pagaidu kroņi uz implantāta tiek izgatavoti, lai veidotu estētisku smaganu profilu un, sazinoties ar zobu tehnisko laboratoriju, optimizētu pastāvīgā kroņa izgatavošanu (incizālo šķautņu pozīciju, vestibulāro profilu, formu, krāsu, oklūziju), neradītu aplikumu uzkrājošas nišas. Plānojot dizainu implantu balstītām zobu protēzēm, nav vienota protokola, kā nodrošināt estētiskās prasības un vienlaikus novērst smaganu traumas iespējas, kā arī panākt pilnvērtīgu higiēnu.

Darba mērķis

Analizēt zinātnisko literatūru par implantātu balstītu fiksētu pagaidu protēžu estētisko risinājumu saistību ar periimplanta audu veselību.

Materiāls un metodes

Literatūra tika meklēta datu bāzēs *ClinicalKey*, *Science Direct*, *ProQuest*, *MEDLINE* (via *PubMed*), *Cochrane Library* (atslēgvārdi: *implant*, *provisional restoration*, *mucositis*, *periimplantitis*, *aesthetics*, *plaque*). Iekļautas publikācijas angļu valodā laikposmā no 2000. līdz 2017. gadam un atlasīti 37 raksti.

Rezultāti

Pagaidu kroņa fiksācija uzreiz pēc implantāta ievietošanas ir tūlītēja protezēšana. Tās mērķis ir panākt, lai periimplanta audu un mākslīgā apvalka kroņa savienojuma vieta atveido dabīga zoba kontūru smaganu malā. Tūlītēja protezēšana ar fiksētu konstrukciju ir ērta pacientiem, jo tā ātrāk tiek iegūta funkcionāla protēze, kura labi nodrošina estētisku kroņa profilu un papillas formu, lai vēlāk to saglabātu, izgatavojot pastāvīgo protēzi (Lin, 2014; Hall, 2007).

Ievietojot pagaidu konstrukciju un pēc 6 mēnešiem to nomainot ar pastāvīgo kroni, trīs gadu laikā novērots nemainīgs un zems aplikuma daudzums, samazināts periimplanta audu kabatu dziļums un asiņošanas indekss. Šiem pacientiem 79 % gadījumu kroņu estētiskums tika novērtēts no pieņemama līdz ļoti labam. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar plānu smaganas biotipu un bukālu kaula defektu (Cosyn, 2011). Lai veiksmīgi aizvietotu zaudētu zobu ar implantātu, iespējams, nepieciešama kaula vai mīksto audu augmentācija.

Salīdzinot tūlītēju pagaidu kroņu un pastāvīgo kroņu izgatavošanu pēc implantāta atsegšanas, nozīmīgas papillas izmaiņas netika konstatētas (Ryser, 2005). Pētījumā par papillas atjaunošanos, izmantojot pagaidu kroni, konstatēta ātrāka audu sadzīšana, salīdzinot ar dzīšanas skrūvi, bet papillas apjoms no tā nemainījās (Jemt, 1999). Nav konstatēta tieša saistība starp pagaidu kroņu konstrukcijas esamību un

uzlabotu estētisko rezultātu (Priest, 2006), bet pacientu subjektīvā apmierinātība ar tūlītējiem kroņiem ir augsta (Hartlev, 2014). Tūlītēja pagaidu protezēšana nav pārāka par tūlītēju implantāciju un atliktu protezēšanu ar pagaidu kroni – abās grupās tika novērots zems aplikuma un asiņošanas indekss un stabils kabatu dziļums (Slager, 2015).

Audu apjoms un forma ir atkarīgi no individuālā dzīšanas procesa, saglabātā kaula augstuma starpzobu spraugā un vestibulāri (Malchiodi, 2013), kur estētiska rezultāta iegūšanai rekomendē audu augmentāciju (Cosyn, 2011). Aplikuma uzkrāšanos var veicināt pagaidu materiāls akrils un tā virsmas raupjums (Zembic, 2010; Teughels, 2006). Aplikuma uzkrāšanās trīs mēnešus pēc protēzes ievietošanas ir zema (< 20 %) (Covani, 2012). Samazināts aplikuma un asiņošanas indekss var norādīt uz pacientu spēju nodrošināt higiēnu (Agliardi, 2010). Ap pagaidu konstrukcijām aplikuma, asiņošanas, smaganu indekss ir zems (Van Nimwegen, 2016).

Izmantojot jaunākās tehnoloģijas (datorizēto projektēšanu / datorizēto ražošanu – *computer-aided design / computer-aided manufacturing*, CAD/CAM), var veidot klīniski pieņemamas konstrukcijas (Kamposiora, 2012) gan abatmenta (Lops, 2016), gan pagaidu kroņa (Vafiadis, 2016) gadījumā.

Diskusija

Pagaidu konstrukciju mutē izveido uz laiku (4–8 mēnešiem), ļaujot mīkstajiem audiem sadzīt un izveidot vēlamu periimplanta audu formu. Estētiskais dabīgā zoba profils vēl tikai tiek veidots, un spiediena dēļ audos var rasties pārejošas iekaisuma pazīmes. Ar pagaidu un pārejas protēzēm ir jāiegūst tāda kroņa un mīksto audu forma, kuru atveidojot pastāvīgajā protēzē tiks iegūts dabīgu zobu un smaganu imitējošs efekts – bez izvīzījumiem vai iedobumiem, kuri var radīt vietu aplikumam un vēlāk var izveidoties iekaisums (Lewis, 2011). Tūlītēju protezēšanu var veikt uzreiz pēc implantāta ievietošanas vai otrajā ķirurģiskās ārstēšanas etapā pēc 3–6 mēnešiem, implantātu atsedzot.

Pagaidu kroņa uzlikšanas laiks ir atkarīgs no implantāta stabilitātes kaulā, defekta izmēra, attāluma starp implantātu un bukālo kaula sienu, kaula un mīksto audu augmentācijas apjoma (Yoshino, 2014). Pagaidu kroni var likt un veidot uz pastāvīgā vai pagaidu abatmenta, var pieskrūvēt vai cementēt atkarībā no implantāta leņķa. Fiksētais pagaidu kronis var būt vienā gabalā (skrūvējams) vai divos gabalos (abatments (Hartlev, 2014) un cementējams pagaidu kronis). Skrūvējama kroņa priekšrocības ir vienkāršs dizains, tas ir viegli koriģējams un fiksējams, un neveidojas atlieku cements (Gilbert, 2016).

Zemsmaganu kontūras var veidot, kad ir iegūts optimāls smaganu profils. Palielinot vai samazinot spiedienu uz mīkstajiem audiem, periimplanta audu apjoms tiek izmainīts, cenšoties veidot formu, kas ir līdzīga blakuszobiem vai zobam antagonistam. Kronim smaganu malā tiek veidota nevis regulāra cilindriska, bet gan zoba šķērsgrīzumam atbilstoša forma, kuru var kopēt, veidojot pastāvīgo kroni. Ja pagaidu kroni gatavo zobu tehniskajā laboratorijā, ķirurģiskas manipulācijas laikā implantāta pozīciju fiksē ar nospiedumu un kronis nekavējoties tiek izgatavots un fiksēts mutē. Implantāta līmeņa pagaidu kronis, kas sākas no periimplanta audu kabatas, labi nodrošina estētiskumu (vestibulāro izliekumu, papillas formu un apjomu, periimplantu audu malu), tā formu ir viegli pārnest uz pastāvīgo konstrukciju (Parpaiola, 2013). To galvenokārt iesaka estētiskajā rajonā, jo procedūra ir dārgāka un ilgāka, bet dzīšanas brīdī nodrošina funkciju (runāšanu, košļāšanu) un estētiskumu (Furze, 2016).

Pagaidu kroņa izgatavošana var izrādīties ilgākā un kritiskākā protezēšanas fāze, līdz ar to tās nepieciešamību nosaka klīniskais gadījums un ārstēšanas plāns (estētiskās prasības, pacienta komforts, ārstēšanas ilgums, tehniskās laboratorijas izmaksas, ērtības izņemot un pārveidojot un vieta oklūzijā) (Lewis, 2012). Ja pagaidu kroni neizmanto un ar palielinātu spiedienu strauji veido mīksto audu apjomu, var rasties neparedzamas sekas (iekaisums, nekroze, recesija). Radot spiedienu uz mīkstajiem audiem, jānovērtē to stāvoklis (krāsa), un audiem krāsa jāatgūst ~ 15 minūšu laikā (Villar, 2011). Pagaidu protēžu konstrukcijas var būt dažādas: izņemama parciāla protēze, vakuuma kape ar zoba pildījumu, līmēts tilts, blakuszobu balstīts tilts, fiksēta implantātu balstīta konstrukcija (Siadat, 2016; Santosa, 2007).

Fiksētu pagaidu konstrukciju mērķi ir šādi: nodrošināt pacientam estētiskumu un komfortu, lai nebūtu jālieto izņemama protēze vai jāslīpē blakuszobi; ļaut novērtēt smaganas dziļumu un papillas

augstumu pirms beigu protezēšanas; samazināt ārstēšanas ilgumu, jo mīksto audu nobriešana notiek vienlaikus ar oseointegrāciju; pastāvīgo kroni izveidot, netraumējot mīkstos audus; ļaut pacientam novērtēt potenciālo iznākumu un veikt korekcijas, samazinot laikošanas reižu skaitu pastāvīgajam kronim (Santosa, 2007).

Implantātu balstītas konstrukcijas pacientiem izmanto dažādās klīniskajās situācijās – ar vienu, daļēju vai pilnīgu zobu trūkumu (Santosa, 2007). Atjaunojot vienu zobu ar implantātu balstītu pagaidu kroni, iesaka tūlītēju pagaidu konstrukcijas ievietošanu, lai neļautu atrofēties alveolārajam kaulam un samazināties mīksto audu apjomam vestibulāri, tā saglabājot to apjomu, kāds bija pirms ekstrakcijas (De Rouck, 2009). Lai veiktu tūlītēju protezēšanu, ir svarīga pacientu atlase (Raes, 2011) – bez infekcijas ekstrakcijas vietā un ar pietiekamu audu apjomu vestibulāri primārās stabilitātes nodrošināšanai. Tūlītējās konstrukcijas var veidot ar okluzālu kontaktu (funkcionāla slogošana) un bez okluzāla kontakta (nefunkcionāla slogošana) (Hui, 2001; Malchoidi, 2013; Khzam, 2014; Noelken, 2012).

Protezēšanu sauc par atliktu, ja pagaidu vai pastāvīgo konstrukciju neizgatavo 48 stundu laikā pēc implantātu ievietošanas. Nav nozīmīgi, kuru protokolu (tūlītēju vai atliktu) izmanto pagaidu kroņu izgatavošanā, bet ir būtiski veikt audu formēšanas procesu (De Bruyn, 2014), pēc vajadzības pagaidu kroņu materiālu pievienojot vai noņemot. Iesaka dinamisko kompresijas tehniku, jo ir novēroti uzlaboti estētikas rādītāji (Wittenben, 2013; Furze, 2016). Iespējama arī selektīvā spiediena metode, kur mazāku spiedienu ar kroni rada bukāli, bet lielāku – proksimāli (Nam, 2015).

Fiksētu implantātu balstītu pagaidu konstrukciju var izgatavot tehniskajā laboratorijā (Shor, 2008) vai tieši pacienta mutē, izmantojot dažādus materiālus (kompozītu, akrilu), dizainus un tehnikas.

Izgatavojot fiksētas implantātu balstītas pagaidu protēzes konstrukciju bezzobu gadījumā, veiksmīgai protezēšanai jāveic pacientu atlase (Cosyn, 2011), pirmsķirurģijas plānošana un jāattīsta ārstas prasmes darboties ar materiāliem un izpildīt tehniskos protokolus. Tūlītējai slogošanai ir nepieciešama primāra implantāta stabilitāte, implantātu izvietojumam zobu lokā ir jābūt vienmērīgam, rekomendē implantātu ievietošanu paralēli plānoto kroņu gareniskajai asij, izmantojot ķirurģisko kapi. Oklūziju iesaka izlīdzināt, vienādi izdalot slodzi uz visiem implantātiem, nolīdzinot paugurus un pārejot uz grupu funkciju, samazinot bukāli lingvālo platumu (Santosa, 2007).

Pagaidu konstrukcijas gadījumā ir iespējams okluzāls nodilums, lūzums vai iekaisums, tādēļ ir nepieciešamas regulāras kontroles vizītes, lai veiktu modifikācijas un higiēnas kontroli. Iespējamie riski jāparedz un pacients par tiem jābrīdina. Izvēloties pagaidu konstrukcijas fiksācijas veidu, priekšroka tiek dota skrūvējamai pagaidu konstrukcijai, kurai, salīdzinot ar cementējamu pagaidu konstrukciju, netraucē asiņošana, kas rodas pēc implantāta ievietošanas. Jāņem vērā skrūvēšanas spēks (*torque*), ar kādu konstrukciju fiksē, ja oseointegrācija vēl nav notikusi, – tūlītējās protezēšanas gadījumā tas ir 15–20 Ncm (Vandeweghe, 2012).

Ir būtiski saglabāt ar pagaidu kroni izgatavoto smaganu formu, lai to pārnestu uz pastāvīgo konstrukciju, un zobu tehniskajā laboratorijā var radīt precīzu izliektu un ieliektu formu (Spyropoulou, 2009; Parapaiola, 2013; Lops, 2016; Papadopoulos, 2014).

Secinājumi

Fiksētas, uz implantātiem balstītas protēzes var izraisīt bioloģiskas komplikācijas (iekaisumu). Nepieciešama pacientu līdzdalība higiēnas nodrošināšanā. Imitējot audus ar liela apjoma mākslīgo materiālu, tiek apgrūtināta periimplanta audu higiēna vai estētiskums un palielināts periimplantīta risks. Jo lielāks un senāks ir bezzobu defekts, jo mazāka ir iespēja panākt precīzu mīksto audu apjoma atjaunošanu.

Zobārsta ikdienā fiksēto konstrukciju izgatavošanā ienāk digitālās tehnoloģijas, tomēr joprojām ir aktuāla estētisko prasību saistība ar periimplanta audu veselību. Veiksmīga rezultāta iegūšana iespējama, izvērtējot un ievērojot vairāku secīgu apstākļu kopumu, veicot rūpīgu pacientu atlasi un darbojoties komandā ar zobu tehnisko laboratoriju.



Implant Supported Fixed Provisional Construction for Aesthetics and Soft Tissue Health

Abstract

The goal of tooth replacement is to provide long-term oral health. In literature, there have been examined tissue conservation principles which determine construction design choice. In case of high aesthetic requirements, certain construction designs may lead to chronic inflammation, which may result in implant loss. To prevent inflammation, it is utmost necessary to have an adequate treatment planning and application of temporary structures. Not a single protocol simultaneously provides aesthetics and avoids peri-implant tissue injury.

The aim of the study was to analyse the literature on the implant supported fixed provisional constructions for aesthetics and soft tissue health.

Literature search (keywords: implant, provisional restoration, mucositis, peri-implantitis, aesthetics, plaque) was done electronically in databases Clinical Key, Science Direct, ProQuest, MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library; 37 publications in English, in the period of 2000–2017 were examined.

The specialists of implantology recommend the use of provisional crowns or bridges for progressive tissue transformation, papilla regeneration and buccal tissue volume conservation. The planned sequence of activities is necessary to obtain successful result that provides aesthetics and tissue health.

Tissues around temporary structures are also exposed to risk of inflammation; therefore, patient participation to ensure good hygiene preconditions is required. Moreover, due to the fact that natural tissue imitations are less capable to reproduce good aesthetics and hygiene, careful patient selection is recommended in each particular case. Digital technology enters our everyday life maintaining the aesthetic and tissue health assurance. Successful outcome can be achieved by evaluating and respecting the successive set of circumstances.

Keywords: implant, provisional restoration, aesthetics, plaque.

Literatūra

1. Agliardi, E., Panigatti, S., Clericò, M. et al. 2010. Immediate rehabilitation of the edentulous jaws with full fixed prostheses supported by four implants: interim results of a single cohort prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 21(5), 459–465.
2. Cosyn, J., Eghbali, A., De Bruyn, H. et al. 2011. Immediate single-tooth implants in the anterior maxilla: 3-year results of a case series on hard and soft tissue response and aesthetics. *J Clin Periodontol.* 38, 746–753.
3. Covani, U., Ricci, M., D'Ambrosio, N. et al. 2013. Changes in soft tissues around immediate full-arch rehabilitations: a prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 24(100), 122–126.
4. De Bruyn, H., Raes, S., Östman, P. O. and Cosyn, J. 2014. Immediate loading in partially and completely edentulous jaws: a review of the literature with clinical guidelines. *Periodontol 2000.* 66(1), 153–187.
5. De Rouck, T., Collys, K., Wyn, I. and Cosyn, J. 2009. Instant provisionalization of immediate single-tooth implants is essential to optimize esthetic treatment outcome. *Clin Oral Implant Res.* 20(6), 566–570.
6. Furze, D., Byrne, A., Alam, S. and Wittneben, J. G. 2016. Esthetic outcome of implant supported crowns with and without peri-implant conditioning using provisional fixed prosthesis: a randomized controlled clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 18(6), 1153–1162.
7. Glibert, M., De Bruyn, H. and Östman, P. O. 2016. Six-year radiographic, clinical, and soft tissue outcomes of immediately loaded, straight-walled, platform-switched, titanium-alloy implants with nanosurface topography. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 31(1), 167–171.
8. Hall, J. A., Payne, A. G., Purton, D. G. et al. 2007. Immediately restored, single-tapered implants in the anterior maxilla: prosthodontic and aesthetic outcomes after 1 year. *Clin Implant Dent Relat Res.* 9(1), 34–45.

9. Hartlev, J., Kohberg, P., Ahlmann, S. et al. 2014. Patient satisfaction and esthetic outcome after immediate placement and provisionalization of single-tooth implants involving a definitive individual abutment. *Clin Oral Implants Res.* 25(11), 1245–1250.
10. Hui, E., Chow, J., Li, D. et al. 2001. Immediate provisional for single-tooth implant replacement with Brånemark system: preliminary report. *Clin Implant Dent Relat Res.* 3(2), 79–86.
11. Yoshino, S., Kan, J. Y., Rungcharassaeng, K. et al. 2014. Effects of connective tissue grafting on the facial gingival level following single immediate implant placement and provisionalization in the esthetic zone: a 1-year randomized controlled prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 29(2), 432–440.
12. Jemt, T. 1999. Restoring the gingival contour by means of provisional resin crowns after single-implant treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 19, 20–29.
13. Kamposiora, P., Papavasiliou, G. and Madianos, P. 2012. Presentation of two cases of immediate restoration of implants in the esthetic region, using facilitate software and guides with stereolithographic model surgery prior to patient surgery. *J Prosthodont.* 21(2), 130–137.
14. Khzam, N., Mattheos, N., Roberts, D. et al. 2014. Immediate placement and restoration of dental implants in the esthetic region: clinical case series. *J Esthet Restor Dent.* 26(5), 332–344.
15. Lewis, M. B. and Klineberg, I. 2011. Prosthodontic considerations designed to optimize outcomes for single-tooth implants. A review of the literature. *Aust Dent J.* 56(2), 181–192.
16. Lin, G. H., Chan, H. L. and Wang, H. L. 2014. The effect of currently available surgical and restorative interventions on reducing mid-facial mucosal recession of single-tooth immediate placed implants: a systematic review. *J Periodontol.* 85, 92–102.
17. Lops, D., Bressan, E., Cea, N. et al. 2016. Reproducibility of buccal gingival profile using a custom pick-up impression technique: a 2-year prospective multicenter study. *J Esthet Restor Dent.* 28(1), 43–55.
18. Malchiodi, L., Cucchi, A., Ghensi, P. and Nocini, P. F. 2013. Evaluation of the esthetic results of 64 nonfunctional immediately loaded postextraction implants in the maxilla: correlation between interproximal alveolar crest and soft tissues at 3 years of follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res.* 15(1), 130–142.
19. Nam, J. and Aranyarachkul, P. 2015. Achieving the optimal peri-implant soft tissue profile by the selective pressure method via provisional restorations in the esthetic zone. *J Esthet Restor Dent.* 27(3), 136–144.
20. Noelken, R., Neffe, B. A., Kunkel, M. and Wagner, W. 2014. Maintenance of marginal bone support and soft tissue esthetics at immediately provisionalized OsseoSpeed™ implants placed into extraction sites: 2-year results. *Clin Oral Implants Res.* 25(2), 214–220.
21. Papadopoulos, I., Pozidi, G., Goussias, H. and Kourtis, S. 2014. Transferring the emergence profile from the provisional to the final restoration. *J Esthet Restor Dent.* 26(3), 154–161.
22. Parpaiola, A., Sbricoli, L., Guazzo, R. et al. 2013. Managing the peri-implant mucosa: a clinically reliable method for optimizing soft tissue contours and emergence profile. *J Esthet Restor Dent.* 25(5), 317–323.
23. Priest, G. 2006. Esthetic potential of single-implant provisional restorations: selection criteria of available alternatives. *J Esthet Restor Dent.* 18(6), 326–338.
24. Raes, F., Cosyn, J., Crommelinck, E. et al. 2011. Immediate and conventional single implant treatment in the anterior maxilla: 1-year results of a case series on hard and soft tissue response and aesthetics. *J Clin Periodontol.* 38(4), 385–394.
25. Ryser, M. R., Block, M. S. and Mercante, D. E. 2005. Correlation of papilla to crestal bone levels around single tooth implants in immediate or delayed crown protocols. *J Oral Maxillofac Surg.* 63, 1184–1195.
26. Santosa, R. E. 2007. Provisional restoration options in implant dentistry. *Aust Dent J.* 52(3), 234–242.
27. Shor, A., Schuler, R. and Yoshihiro, G. 2008. Indirect implant-supported fixed provisional restoration in the esthetic zone: fabrication technique and treatment workflow. *J Esthet Restor Dent.* 20(2), 82–95.
28. Siadat, H., Alikhasi, M. and Beyabanaki, E. 2016. Interim prosthesis options for dental implants. *J Prosthodont Version of Record online.* Iegūts no: [doi:10.1111/jopr.12421](https://doi.org/10.1111/jopr.12421) (sk. 29.05.2017.).
29. Slagter, K. W., Meijer, H., Bakker, N. A. et al. 2015. Feasibility of immediate placement of single-tooth implants in the aesthetic zone: a 1-year randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 42(8), 773–782.
30. Spyropoulou, P. E., Razzoog, M. and Sierraalta, M. 2009. Restoring implants in the esthetic zone after sculpting and capturing the periimplant tissues in rest position: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 102(6), 345–347.
31. Teughels, W., Van Assche, N., Sliepen, I. and Quirynen, M. 2006. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res.* 17(2), 68–81.
32. Vafiadis, D., Goldstein, G., Garber, D. et al. 2017. Immediate implant placement of a single central incisor using a CAD/CAM crown-root form technique: provisional to final restoration. *J Esthet Restor Dent.* 29(1), 13–21.

33. Van Nimwegen, W. G., Goené, R. J., Van Daelen, A. C. L. et al. 2016. Immediate implant placement and provisionalisation in the aesthetic zone. *J Oral Rehabil.* 43(10), 745–752.
34. Vandeweghe, S., Cosyn, J., Thevissen, E. et al. 2012. A 1-year prospective study on co-axis(R) implants immediately loaded with a full ceramic crown. *Clin Implant Dent Relat Res.* 14(1), 126–138.
35. Villar, C. C., Huynh-Ba, G., Mills, M. P. and Cochran, D. L. 2011. Wound healing around dental implants. *Endod Topics.* 25(1), 44–62.
36. Wittneben, J. G., Buser, D., Belser, U. C. and Bragger, U. 2013. Peri-implant soft tissue conditioning with provisional restorations in the esthetic zone: the dynamic compression technique. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 33, 447–455.
37. Zembić, A., Glauser, R., Khraisat, A. and Hämmerle, C. H. F. 2010. Immediate vs. early loading of dental implants: 3-year results of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 21(5), 481–489.

Galvas dabiskās pozīcijas stabilitātes mērījumi ar trīsdimensionālo sejas skenēšanu

Edmonda Niķe¹, Signe Jončauska², Gundega Jākobsone²

edmonda.nike@inbox.lv

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Zobu terapijas un mutes veselības katedra

² Ortodontijas katedra

Kopsavilkums

Darba mērķis bija validēt metodi galvas dabiskās pozīcijas atkārtotam noteikšanai sejas skenēšanas (trīsdimensionālas fotografēšanas) laikā un noteikt galvas pozīcijas stabilitāti atkārtotos mērījumos.

Četrdesmit studenti (20 sievietes un 20 vīrieši) tika atkārtoti fotografēti ar *3dMDface* sērijas sejas skeneri (*3dMD*, Atlanta, Džordžija, ASV). Ar *3dMDVultus* programmu skeni tika uzslāņoti šādos pāros: divi skeni ar un bez koriģētas galvas pozīcijas sagitālajā plaknē, iegūti divos atkārtotos izmeklējumos ar vismaz divu nedēļu intervālu; divi skeni, kuri iegūti, indivīdam brīvi turot galvu. Abi skenu pāri tika uzslāņoti, gan tikai translējot skenus, gan izmantojot rotācijas funkciju, lai novērtētu galvas rotāciju. Metodes atkārtotam tika pārbaudīta ar starpklašu korelācijas koeficientu.

Starpklašu korelācijas koeficients bija robežās no 0,968 (*glabella* – izvirzītākais jeb prominētākais (angļu val. *prominent*) punkts uz viduslīnijas starp uzacīm) līdz 0,561 (iekšējais labais acs kaktiņš). Uzslāņojot pirmajā skenēšanas sesijā iegūtos attēlus, tika konstatēta statistiski ticama vidējā atšķirība starp skenēm zoda punktā – $1,7 \pm 3,3$ mm, TI 0,1–2,2 mm ar koriģētu un nekoriģētu galvas rotāciju. Šī atšķirība netika konstatēta otrajā skenēšanas sesijā, kā arī uzslāņojot skenus, kuri tika iegūti, indivīdiem turot galvu dabiskā galvas pozīcijā abos izmeklējumos. Atšķirības starp skenēm sejas laterālajos punktos bija sporādiskas un nenoīmīgas visos uzslāņojumos. Tajā pašā laikā 20 % indivīdu labajā un 35 % – kreisajā pusē tika atrastas klīniski noīmīgas izmaiņas galvas pozīcijā starp diviem izmeklējumiem.

Secinājumi. Starpklašu korelācijas koeficients svārstījās starp ļoti augstu un vidēju, un tas liecina, ka darbā izmantotā uzslāņošanas metode ir vidēji precīza. Kopumā ņemot, galvas dabiskā pozīcija ir stabila, taču vienai trešdaļai indivīdu tā ir mainīga klīniski noīmīgā apjomā. Visnestabīlākā tā ir sagitālajā plaknē. Tas būtu jāņem vērā, analizējot secīgus trīsdimensionālos skenus bērniem ar iedzimtu vai iegūtu asimetriju, kā arī plānojot ortognātisku ķirurģisku operāciju.

Atslēgvārdi: naturālā galvas pozīcija, trīsdimensionālā sejas skenēšana.

Ievads

Tiek uzskatīts, ka indivīdi neapzināti tur galvu vienā un tajā pašā pozīcijā, kuru sauc par galvas dabisko pozīciju. Galvas dabisko pozīciju kā “stabilu fizioloģisku pozīciju, kurā, cilvēkam stāvot, viņa vizuālā ass ir horizontāla”, pirmo reizi 1862. gadā aprakstīja Broka (*Broca*, 1862). Tradicionāli galvas dabiskās pozīcijas mērījumus veica rentgenoloģiskajās cefalogrammās (*Achilleos, Krogstad and Lyberg*, 2000; *Cooke and Wei*, 1988; *Huggare*, 1989, 1993; *Lundström et al.*, 1995; *Moorrees and Kean*, 1958; *Solow and Siersbaek-Nielsen*, 1992; *Vig, Showfety and Philips*, 1980; *Weber, Fallis and Packer*, 2013). To var veikt laterālajā projekcijā, un tad galvas pozīciju raksturo leņķis starp galvaskausa pamatnes līniju no *sella* punkta (spārnkaula sedlveida izauguma viduspunkta) līdz *nasion* (dziļākajam deguna saknes punktam) un perpendikulāri grīdai novilkto vertikālu līniju (angļu val. *true vertical*).

Frontālajā plaknē naturālo galvas pozīciju nosaka starp sejas vidusplakni un vertikālo līniju (*Huggare*, 1989). Tiek uzskatīts, ka galvas pozīcija ir stabila, un variācijas starp mērījumiem divos dažādos laika punktos ir no 1,1 līdz 2,2 grādiem sagitālajā plaknē (*Cooke and Wei*, 1988; *Huggare*, 1993; *Lundström et al.*, 1995; *Moorrees and Kean*, 1958; *Weber, Fallis and Packer*, 2013). Savukārt frontālajā plaknē galvas pozīcija ir ļoti stabila – 1,2 grādi (*Huggare*, 1989), jo, skatoties spoguļī, indivīds instinktīvi koriģē savu galvas pozīciju.

Galvas pozīciju katram indivīdam nosaka vairāki faktori, piemēram, augšējo elpošanas ceļu caurlaidība (*Weber, Fallis and Packer*, 2013), kas var mainīties ortognātisko operāciju ietekmē (*Achilleos, Krogstad and Lyberg*, 2000). Ir atrasta saistība starp kraniofaciālo morfoloģiju un galvas pozīciju (*Solow and Siersbaek-Nielsen*, 1992).

Ar tradicionālajām metodēm ir bijis iespējams noteikt galvas pozīciju divās plaknēs, neņemot vērā rotāciju ap y asi. Turklāt katram izmeklējumam bija nepieciešami divi rentgena attēli, un tas ir saistīts ar apstarojumu, bet, lai noteiktu galvas dabiskās pozīcijas atkārtojamību, – pat četri rentgenoloģiskie izmeklējumi.

Līdz ar trīsdimensionālo tehnoloģiju attīstību galvas pozīciju ir iespējams noteikt trīs plaknēs. Kustību trīs dimensijās ir pieņemts apzīmēt kā “*pitch*” (rotācija ap x asi), “*yaw*” (rotācija ap y asi) un “*roll*” (rotācija ap z asi). Trīsdimensionālo kraniofaciālo attēlu iegūšanas metodes radīja pastiprinātu interesi par galvas pozīcijas atkārtojamību trīs plaknēs (*Damstra, Fourie and Ren*, 2010).

Pētījumu, kas ļautu validēt galvas dabiskās pozīcijas iegūšanas metodi konusa staru datortomogrāfiskajiem (KSDT) izmeklējumiem, ir grūti realizēt, jo tas ir saistīts ar pastiprinātu apstarojumu. *Cevdanes* un līdzautori (2009) galvas dabisko pozīciju piedāvāja noteikt *post factum*, orientējot galvas KSDT, izmantojot simulētas galvas dabiskās pozīcijas tehniku un trīsdimensionālās intrakraniālās references plaknes. Nav zināms, cik lielā mērā šī metode ataino reālo pacienta galvas pozīciju trīs dimensijās, taču šīs metodes modifikācija tiek izmantota Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūtā, lai imitētu galvas pozīciju, plānojot “*yaw*” un “*roll*” pārvietojumus ortognātiskas ķirurģiskas operācijas gadījumā.

Xia un līdzautori (2011) izmantoja speciālu aparāturu, ko pacients turēja mutē un kas noteica galvas dabiskās pozīcijas koordinātes, un uzņēma trīsdimensionālu fotoattēlu. Aparatūra šo informāciju automātiski nosūtīja uz datoru, tādējādi mazinot operatora kļūdu, taču bija arī divi būtiski trūkumi: aparatūras smagums varēja mainīt galvas pozīciju un, ņemot vērā, ka tā tika turēta mutē, – arī attēla konfigurāciju.

Darba mērķis

1. Validēt metodi galvas dabiskās pozīcijas atkārtojamības noteikšanai sejas skenēšanas (trīsdimensionālas fotografēšanas) laikā.
2. Noteikt galvas pozīcijas stabilitāti atkārtotos mērījumos.

Materiāls un metodes

Šis ir prospektīvs kohorta pētījums, kura mērķpopulācija ir Rīgas Stradiņa universitātes studenti. Atļauja pētījuma veikšanai tika iegūta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijā. Pētījumā tika iekļauti visi studenti, kuri piekrita piedalīties. Pēc pirmās atlases bija ievērojami vairāk sieviešu, tāpēc papildus uzrunāti vīriešu dzimtes studenti no jaunākajiem kursiem, līdz tika sasniegts vienāds abu dzimumu indivīdu skaits. Izslēgšanas kritēriji netika piemēroti. Pētījuma grupa sastāvēja no 40 studentiem – 20 sievietēm un 20 vīriešiem.

Indivīdi tika skenēti divās sesijās, katrā sesijā divas reizes. Pirms pirmās skenēšanas galvas dabiskā pozīcija tika noteikta sagitālajā plaknē ar vispārpieņemtu un validētu metodi, izmantojot speciāla dizaina līmeņrādi (turpmāk – līmeņrādi), kas ar līmlenti piestiprināts pie indivīda deniņiem (Huggare, 1989). Šāda tipa līmeņrādis tika izmantots oriģinālajā Hugares (Huggare, 1989) pētījumā, un to šī pētījuma veikšanai uzdāvināja Oulu Universitāte. Pēc tam pētījuma subjektiem tika veiktas divas secīgas sejas skenēšanas (fotografēšanas). Pirmajā gadījumā galvas pozīciju sagitālajā plaknē atbilstoši līmeņrādim koriģēja fotogrāfs, otrajā gadījumā galvas pozīciju indivīds varēja pats brīvi izvēlēties. Šī procedūra tika atkārtota pēc divām nedēļām. Visus sejas trīsdimensionālos attēlus ieguva viens un tas pats fotogrāfs.

Datu iegūšanai tika izmantota trīsdimensionālās stereofotogrammetrijas metode. Visi trīsdimensionālie attēli (skeni) tika iegūti ar *3dMD* firmas *3dMDface* sērijas sejas skeneri (*3dMD*, Atlanta, Džordžija, ASV), kura darbība ir balstīta uz stereofotogrammetrijas un strukturizētās gaismas metožu apvienojumu. Tā ir sistēma, kas sastāv no trīs kameru komplektiem. Katrā komplektā ir viena infrasarkanās gaismas kamera un trīs redzamās gaismas kameras. Laikā, kad uz indivīda sejas tiek mērķēti dažādi gaismas stari, no dažādiem rakursiem tiek uzņemti fotoattēli. Izvietojot kameras vairākās vietās ap indivīdu, var izveidot 180° sejas attēlu no vienas auss līdz otrai. Attēla dati tiek iegūti apmēram 1,5 milisekunžu laikā.

Attēlu apstrādei tika izmantota *3dMDVultus* (*3dMD*) programma. Pirms secīgo attēlu uzslāņošanas fotogrāfs datorprogrammā apstrādāja attēlu, noņemot attēla detaļas ārpus sejas ovāla, bet atstājot ausis. Tas ir nepieciešams, lai otrajā etapā, kad programmatūra automātiski uzslāņo attēlu, mazinātos artefaktu veidošanās iespēja.

Tika uzslāņoti šādi attēli:

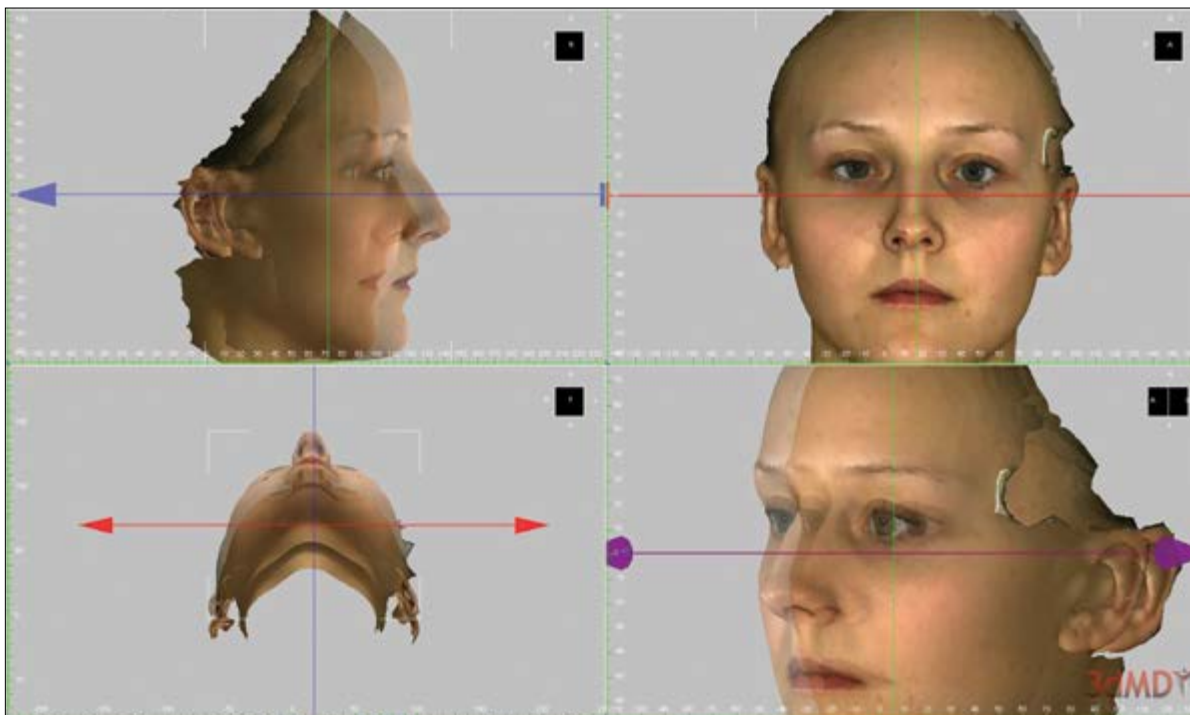
- divu attēlu pāri, kuri tika iegūti tajā pašā dienā. Attēls, kurš iegūts, koriģējot galvas pozīciju atbilstoši līmeņrādim, tika uzslāņots uz attēla, kurš uzņemts, studentam brīvi turot galvu. Šādi noteica, vai indivīds pēc īsa laika spēj reproducēt savu galvas pozīciju, īpaši sagitālajā plaknē;
- abi attēli, kuri tika iegūti ar divu nedēļu intervālu un kuros students brīvi pozicionēja galvu. Šādi novērtēja, cik stabila ir galvas dabiskā pozīcija, nosakot to atkārtoti pēc ilgāka laika.

Sākumā attēli šajā secībā tika ielādēti saskarnē (interfeisā), kas nodrošināja četrus apskates logus. Trīs logos programmatūra ievietoja attēlus savstarpēji perpendikulārās plaknēs, bet ceturto apskates plakni lietotājs varēja pats izvēlēties (sk. 1. att.). Datora peles funkcija atļāva attēlus palielināt un pārvietot logos.

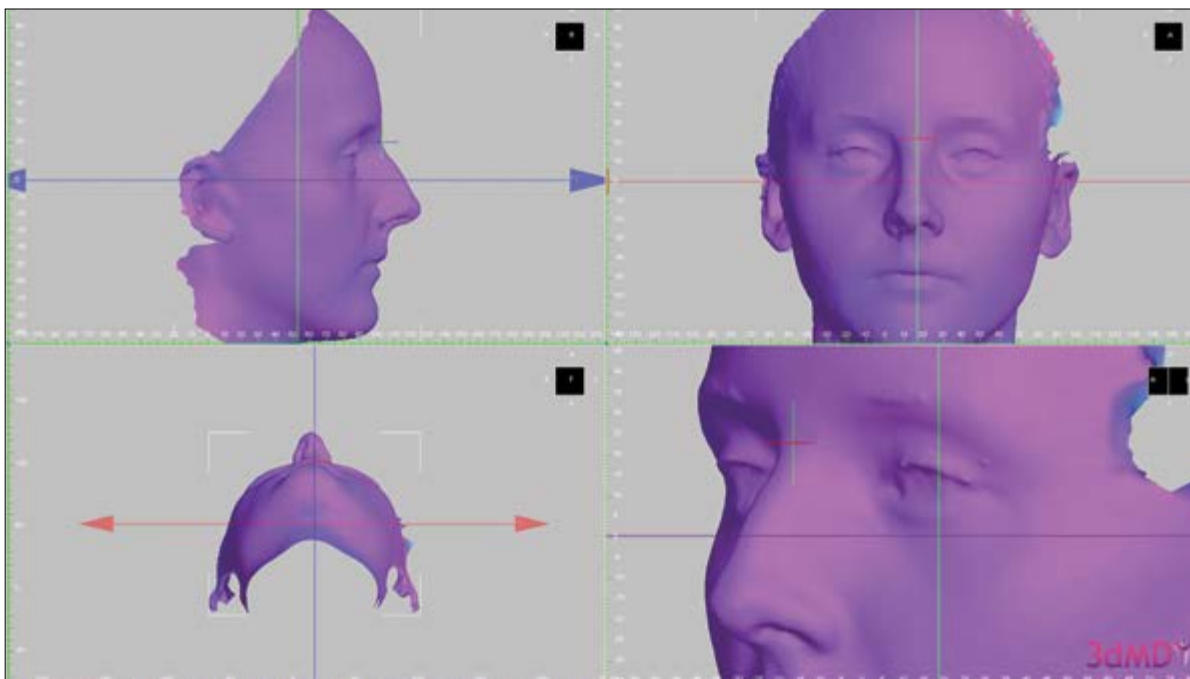
Sākotnēji attēli tika pārvietoti ar ieslēgtu “*lock rotation*” funkciju, kas ļāva attēlus translēt, bet ne rotēt. Pārmaiņus tika pārvietots viens vai otrs attēls atkarībā no tā, cik skaidras bija sejas struktūras. Attēls, kurš tika pārvietots, apzīmēts kā “darba attēls”, un tā caurspīdīgums nostādīts 50–80 % robežās. Attēli tika uzslāņoti katrā plaknē atsevišķi, vienlaikus kontrolējot to pozīciju pārējās plaknēs. Attēli uzslāņoti ar subjektīvu “*best fit*” metodi, kā atskaiti izmantojot acu kontūru, zīlītes, sejas ārējo kontūru aksiālajā plaknē, sejas zīmes (piemēram, dzimumzīmes) u. c. Attēli bija jāuzslāņo iespējami precīzi, taču vistuvāk tiem bija jāatrodas iekšējā acs kaktiņa, deguna saknes (*nasion*) un *glabella* (sk. tālāk) punktā.

Kad attēli, pēc pētnieka domām, bija pietiekami precīzi uzslāņoti, tie tika savstarpēji reģistrēti un starp tiem katrā punktā tika izmērīts attālums (sk. 2. att.). Par maksimāli pieļaujamo attālumu noteica 0,5 mm. Ja attālums starp attēliem šajos punktos pārsniedza 0,5 mm, uzslāņošanas procedūra tika atkārtota. Ja pēc vairākiem mēģinājumiem tas nebija iespējams un tika konstatēts, ka indivīds ir pārāk pagriezis galvu, attēli tika uzslāņoti un vēlāk reģistrēti tā, lai attālums starp *nasion* un labāk saskatāmo iekšējā acs kaktiņa punktu nepārsniegtu 0,5 mm.

1. attēls. 3dMDVultus programmas logi, kuros tiek uzslāņoti secīgi sejas skeni (rotācijas iespēja ir atslēgta)
Interface of 3dMDVultus software, where the scans were superimposed ("lock rotation" function is enabled)



2. attēls. 3dMDVultus programmas logi: pēc skenu reģistrēšanas tiek mērīts attālums starp skeniem noteiktos sejas punktos
Interface of 3dMDVultus software after registration of two scans: the distances between the scans are measured at the reference points



Otrajā etapā “*lock rotation*” funkcija tika atslēgta un attēli tika reģistrēti, izmantojot programma-tūras funkciju, kas ļauj pēc interaktīvā tuvākā punkta algoritma (*Iterative Closest Point Algorithm, ICPA*) uzslāņot divas virsmas. Kā uzslāņošanas laukums tika izmantota pierē.

Starp reģistrētajām virsmām attālums tika noteikts šādos punktos:

glabella (*gl*) – izvirzītākais (angļu val. *prominent*) punkts jeb punkts uz viduslīnijas starp uzacīm;

nasion (*n*) – dziļākais deguna saknes punkts;

endocanthion (*enL*, *enR*) – iekšējais (kreisais un labais) acs kaktiņš;

pronasale (*prn*) – degungala izvirzītākais punkts;

subnasale (*sn*) – deguna pamatnes viduspunkts;

alare (*al L*, *al R*) – deguna (kreisā un labā) spārna izvelvētākais punkts;

pogonion (*pog*) – zoda izvirzītākās zonas viduspunkts;

ear (*ear L*, *ear R*) – auss līpiņas (kreisās un labās) priekšējās malas apakšējais punkts.

Punkti tika lokalizēti, kontrolējot to pozīciju vienlaikus visos četros logos. Ceturtajā logā parasti tika izvēlēts attiecīgās puses slīpais sānskats. Punktus lokalizēja un mērījumus nolasīja viens un tas pats pētnieks. Metodes uzticamība un operatora spēja precīzi atkārtot attēlu uzslāņošanas procedūru un reproducēt punktu atrašanās vietas tika pārbaudīta ar metodes precizitātes testu. Tam tika nejauši atlasīti 20 attēlu pāri, kuriem vismaz pēc divām nedēļām vēlreiz veikta uzslāņošanas procedūra un noteikts attālums starp attēliem atskaites punktos.

Datu statistiskajai apstrādei izmantota programma *IBM SPSS Statistics*. Metodes uzticamības pārbaudei tika noteikta starpklašu korelācija.

Datu analizē tika izmantota aprakstošā statistika. Lai noteiktu galvas rotāciju starp diviem secīgiem pētījumiem, tika izmantots pāru *t* tests (par statistiski nozīmīgu atšķirību tika uzskatīta tā, kurā *p* vērtība bija < 0,05).

Rezultāti

Starpklašu korelācijas koeficients bija robežās no 0,968 (*glabella*) līdz 0,561 (iekšējais labais acs kaktiņš).

Salīdzinot vidējos attālumus starp skenēm, kuri iegūti ar un bez galvas korekcijas sagitālajā plaknē (sk. 1. tab.), neņemot vērā rotācijas un tās koriģējot, statistiski ticama atšķirība (*p* < 0,05) tika novērota šādos punktos:

- uzslāņojot pirmajā skenēšanas sesijā uzņemtos attēlus: *pogonion* – $1,7 \pm 3,3$ mm (TI 0,1–2,2 mm), deguna labā spārna punktā – $0,3 \pm 0,9$ mm (TI 0,0–0,6 mm), deguna kreisā spārna punktā – $0,4 \pm 1,1$ mm (TI 0,0–0,7 mm);
- uzslāņojot otrajā skenēšanas sesijā uzņemtos attēlus: tikai deguna kreisā spārna punktā – $0,5 \pm 1,6$ mm (TI 0,0–1,0 mm).

Salīdzinot uzslāņotos skenus, kuros bija brīva galvas pozīcija ar un bez rotācijas kompensācijas, statistiski ticamas atšķirības netika atrastas.

Lai identificētu, kā indivīdi spēja reproducēt savu galvas pozīciju trīs dimensijās, skeni, kuri iegūti bez galvas pozīcijas korekcijas, tika uzslāņoti un starpība izteikta absolūtos skaitļos. Tika uzskaitīti indivīdi, kuriem atšķirība bija klīniski nozīmīga (> 2 mm). Atšķirība starp skenēm noteikta punktos, kuri netika atzīmēti kā atskaites punkti (sk. iepriekš). Attālums starp skenēm dažādos punktos ir aplūkojams 3. attēlā.

1. tabula. Attālums starp uzslāņotiem trīsdimensionāliem sejas skeniem, kuri iegūti dažādos laikposmos
Distances between the superimposed 3-dimensional facial scans obtained at different time points

Sejas punkts	Pirmais mērījums ar un bez koriģētas galvas dabiskās pozīcijas			Otrais mērījums ar un bez koriģētas galvas dabiskās pozīcijas			Atšķirība starp diviem mērījumiem galvas dabiskajā pozīcijā		
	Bez rotācijas korekcijas, mm ± SN	Ar rotācijas korekciju, mm ± SN	Atšķirība (95% TI), mm	Bez rotācijas korekcijas, mm ± SN	Ar rotācijas korekciju, mm ± SN	Atšķirība (95% TI), mm	Bez rotācijas korekcijas, mm ± SN	Ar rotācijas korekciju, mm ± SN	Atšķirība, (95% TI), mm
Atskaites punkti sejas skenu uzslāņošanai									
<i>Glabella</i>	-0,1 ± 0,5	0,0 ± 0,2	-0,1 (-0,3-0,0)	-0,1 ± 0,7	-0,1 ± 0,2	-0,5 (-0,3-0,2)	0,0 ± 0,4	0,1 ± 0,8	0 (-0,6-0,6)
<i>Nasion</i>	0,0 ± 0,3	0,0 ± 0,2	0,0 (-0,1-0,1)	0,0 ± 0,3	-0,1 ± 0,4	0,1 (-0,1-0,3)	0,0 ± 0,6	0,0 ± 0,3	0,1 (-0,2-0,3)
<i>Endocanthion L</i>	0,2 ± 0,5	0,0 ± 0,3	0,2 (0,0-0,3)	0,0 ± 0,6	0,0 ± 0,4	0,0 (-0,2-0,2)	-0,1 ± 0,7	0,4 ± 2,3	-0,5 (-1,3-0,3)
<i>Endocanthion R</i>	0,0 ± 0,4	0,0 ± 0,4	-0,1 (-0,2-0,1)	0,1 ± 0,6	0,0 ± 0,4	0,1 (-0,1-0,3)	0,2 ± 0,8	0,4 ± 2,1	-0,2 (-1,0-0,3)
Mainīgie punkti									
<i>Pronasale</i>	0,0 ± 0,9	-0,2 ± 0,4	0,2 (-0,1-0,5)	0,0 ± 1,3	-0,5 ± 1,6	0,4 (-0,2-1,1)	-0,7 ± 1,9	-1,1 ± 5,1	-0,4 (-1,3-2,2)
<i>Subnasale</i>	0,1 ± 0,8	-0,1 ± 0,5	0,3 (-0,1-0,6)	0,1 ± 1,0	-0,1 ± 0,4	0,2 (-0,1-0,6)	-0,2 ± 1,0	-0,7 ± 3,2	0,4 (-0,6-1,5)
<i>Pogonion</i>	0,6 ± 2,8	-0,5 ± 2,2	1,2* (0,1-2,2)	0,2 ± 3,1	-0,9 ± 3,1	1,0 (-0,3-2,3)	-0,8 ± 4,4	-1,1 ± 5,6	0,2 (-2,1-2,6)
<i>Alare L</i>	0,2 ± 0,9	-0,1 ± 0,5	0,4* (0,0-0,7)	0,2 ± 0,8	-0,3 ± 1,4	0,5* (0,0-1,0)	-0,2 ± 1,3	-0,6 ± 2,4	0,4 (-0,4-1,3)
<i>Alare R</i>	0,2 ± 0,8	-0,1 ± 0,6	0,3* (0,0-0,6)	0,2 ± 0,8	0,0 ± 0,4	0,6 (-0,1-0,5)	-0,1 ± 1,2	0,1 ± 0,9	-0,2 (-0,6-0,2)
<i>Ear L</i>	0,7 ± 2,5	0,1 ± 0,8	0,7 (-0,2-1,5)	0,4 ± 1,7	-0,1 ± 1,1	0,5 (-0,1-1,1)	-0,1 ± 3,0	0,7 ± 5,6	-0,7 (-2,8-1,3)
<i>Ear R</i>	0,0 ± 1,9	-0,1 ± 0,8	0,1 (-0,5-0,6)	-0,1 ± 1,6	-0,1 ± 0,8	-0,1 (-0,6-0,5)	0,0 ± 2,4	0,3 ± 1,4	-0,3 (-1,1-0,6)

* $p < 0,05$.

SN – standartnovirze;

glabella – uz āru izvirzītākais punkts uz viduslīnijas starp uzacīm;

nasion – dziļākais deguna saknes punkts;

endocanthion L – kreisais iekšējais acs kaktiņš;

endocanthion R – labais iekšējais acs kaktiņš;

pronasale – degungala izvirzītākais punkts;

subnasale – deguna pamatnes viduspunkts;

pogonion – zoda izvirzītākās zonas viduspunkts;

alare L – deguna kreisā spārna izvelvētākais punkts;

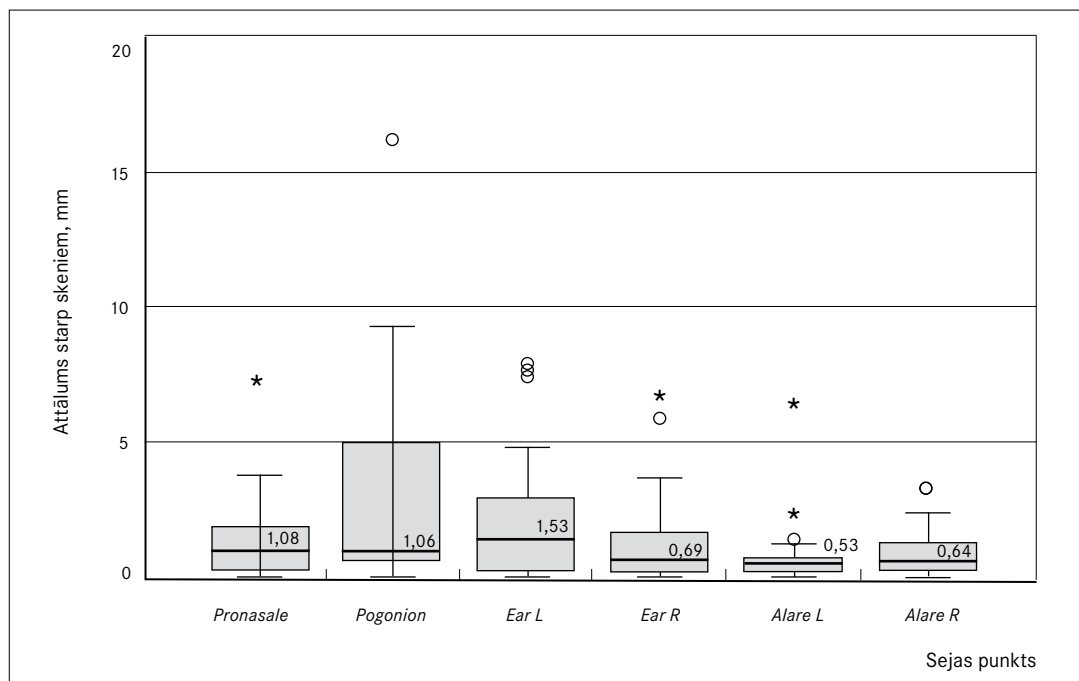
alare R – deguna labā spārna izvelvētākais punkts;

ear L – kreisās auss līpiņas priekšējās malas apakšējais punkts;

ear R – labās auss līpiņas priekšējās malas apakšējais punkts.

3. attēls. Atšķirības starp indivīdiem attiecībā uz galvas pozīcijas stabilitāti, kas noteikta starp diviem skeniem, kuri ir iegūti galvas dabiskajā pozīcijā ar divu nedēļu intervālu

Distribution of the individuals (box-plot) representing the differences between two scans obtained in natural head position with two weeks interval



Pronasale – degungala izvirzītākais punkts;

pogonion – zoda izvirzītākās zonas viduspunkts;

ear left – kreisās auss ģipiņas priekšējās malas apakšējais punkts;

ear right – labās auss ģipiņas priekšējās malas apakšējais punkts;

alare left – deguna kreisā spārņa izvelvētākais punkts;

alare right – deguna labā spārņa izvelvētākais punkts.

Klīniski nozīmīga atšķirība starp diviem skeniem *pogonion* punktā tika novērota 15 (37,5 %) indivīdiem. Kopumā atšķirība bija robežās no 0,5 līdz 16,1 mm, un 10 indivīdiem tā bija lielāka par 4 mm. Citā viduslīnijas punktā – *pronasale* – klīniski nozīmīga atšķirība starp diviem skeniem tika novērota astoņiem (20 %) indivīdiem. Šī atšķirība bija robežās no 0 līdz 7,2 mm, un vienam indivīdam tā bija lielāka par 4 mm.

Laterālajos punktos, kas atrodas malā (auss punktos), novērota klīniski nozīmīga atšķirība 20 % indivīdu labajā un 35 % – kreisajā pusē, un tas liecina, ka indivīdi galvu rotē nesimetriski (biežāk uz kreiso pusi). Tuvākajos laterālajos (deguna spārņa) punktos klīniski nozīmīga atšķirība novērota relatīvi retāk: 7,5 % indivīdu labajā pusē un 5 % – kreisajā pusē.

Diskusija

Starpkļāsu korelācijas koeficients bija robežās starp 0,968 un 0,561, un tas liecina, ka metode ir vidēji precīza, tajā pašā laikā atšķirības starp skeniem ir ļoti mazas (sk. 1. tab.), līdz ar to pat nolasījuma kļūda 0,5 mm var veidot statistiski nozīmīgas atšķirības. Pirms šī pētījuma līdzīgi nav veikti, tādēļ metodes precizitāti nav iespējams salīdzināt ar citiem pētījumiem. Starpkļāsu korelācijas koeficients tradicionāli tiek izmantots līdzīgos gadījumos, kad tiek noteikta punktu lokalizācijas precizitāte trīsdimensionālos skenos, taču, iespējams, noderīgāka būtu Dālberga kalkulācija.

Izvēlētie atskautes punkti (iekšējie acu kaktiņi) trīsdimensionālo attēlu uzslāņošanai tiek uzskatīti par viegli lokalizējamiem. *Nasion* tiek uzskatīts par punktu, kuru ir iespējams lokalizēt ar vidēju precizitāti, kaut gan uz x ass tas ir neprecīzāks. No visiem punktiem *glabella* ir visneprecīzākais, bet arī šim punktam visgrūtāk nosakāmā lokalizācijā (uz y ass) kļūda nepārsniedz 1 mm (Aldridge et al., 2005). Vairākos pētījumos trīsdimensionālās fotogrāfijas tika uzņemtas, pacientam skatoties spogulī (Xia et al., 2011). Mūsu pētījumā tas ar nolūku netika darīts, jo frontālajā plaknē indivīdi, skatoties uz sevi spogulī, cenšas koriģēt galvas pozīciju atbilstoši atspulgam (Huggare, 1989). Savukārt “pitch” kustībai (rotācijai ap x asi) tradicionāli tiek izmantots spogulis, lai iegūtu klasisko pozīciju, kurā pacients, atrodoties līdzsvara stāvoklī, skatās tālumā. Šī galvas pozīcija tika pārnesta uz pirmā fotoattēla uzņemšanas brīdi, izmantojot līmeņrādi.

Mūsu pētījumā galvas rotācijai *pogonion* punktā statistiski ticama atšķirība tika atrasta, salīdzinot skenus, kuri iegūti ar galvas pozīcijas “pitch” korekciju un bez tās, kā arī klīniski ticama atšķirība, ja salīdzināja attēlus, kuri iegūti bez galvas pozīcijas korekcijas. Abos gadījumos vidējā atšķirība bija aptuveni 2 mm.

Vēbers un līdzautori (Weber, Fallis and Packer, 2013) izmantoja KSDT aparātu, lai iegūtu perpendikulāras references līnijas (horizontālu references līniju sagitālajā plaknē un vertikālu references līniju frontālajā plaknē), pacientam skatoties spogulī. Šīs references līnijas tika atzīmētas trīsdimensionālajās fotogrāfijās. Atkārtoti izmeklējumi vienas nedēļas laikā liecināja, ka indivīdi visneprecīzāk galvu atkārtoti pozicionē sagitālajā plaknē (“pitch” – rotācija ap x asi) – aptuveni 1,5 mm, galvas pozīcijai aksiālajā plaknē (“yaw” – rotācija ap y asi) atšķirība bija aptuveni 1,1 mm un galvas pozīcijai koronālajā plaknē (“roll” – rotācija ap z asi) – aptuveni 0,5 mm. Šīs atšķirības bija statistiski ticamas, savukārt atšķirības starp mērījumiem dažādos laika punktos tajā pašā plaknē nebija statistiski nozīmīgas. Autori secināja, ka vismazākā variabilitāte pastāv, indivīdam pozicionējot galvu koronālajā plaknē, bet vislielākā – sagitālajā, taču kopumā galvas pozīcija trīs plaknēs ir stabila. Šī pētījuma dati sasaucas ar Vēbera un līdzautoru (Weber, Fallis and Packer, 2013) atradēm, kaut arī metodoloģija un pētītie aspekti atšķiras.

Mūsu pētījumā 35 % indivīdu tika novērota izteikta atšķirība kreisajā auss punktā starp attēliem, kas iegūti, brīvi turot galvu. Šo atšķirību var saistīt gan ar rotāciju ap y asi, gan ap z asi. Huggare (Huggare, 1989) savā pētījumā novēroja, ka, kaut gan pacienti koriģēja savu sejas pozīciju, kompensējot pozīciju ar “roll” kustību, otrā kakla skriemeļa noliece netika koriģēta – tā saglabāja aptuveni divu grādu nolieci attiecībā pret horizontālo plakni, un gandrīz visiem subjektiem šī noliece bija pa labi.

Koronālajā plaknē galvas pozīciju nodrošina lielu muskuļu grupas, kuras normāli pieļauj tikai nelielu fleksiju vai ekstensiju ap centrālo vertikālo asi. Dažreiz šiem muskuļiem var būt patoloģiskas novirzes, kā, piemēram, greizā kakla (*torticollis*) vai skoliozes gadījumā, kas rada novirzi stājā un eventuāli – kraniofaciālajā attīstībā. Fizioloģisko galvas pozīciju koronālajā plaknē nosaka vestibulookulārais un vestibulospinālais reflekss, bet aksiālajā un sagitālajā plaknē – vestibulokolliskais reflekss (Brodal and Pompeiano, 1972). Vestibulārā sistēma regulē cervikokollisko refleksu.

Lai nodrošinātu stabilu galvas pozīciju sagitālajā plaknē, nepieciešama pozīcijas atmiņa, muskuļu tonuss, muskuļu atmiņa un redzes kontrole, tāpēc, reģistrējot galvas dabisko pozīciju sagitālajā plaknē, tika izmantots spogulis un pirmajā skenēšanas reizē galvas pozīcija tika koriģēta pēc iepriekš noteiktās galvas pozīcijas. Lielākajai daļai indivīdu galvas dabiskā pozīcija bija stabila, un viņi spēja to atkārtot bez redzes kontroles.

Galvas dabiskās pozīcijas mērījumi trīs dimensijās var būt nozīmīgi, novērtējot sejas augšanu un attīstību bērniem ar dažādām stājas patoloģijām (greizo kaklu, skoliozi), kā arī plānojot ortognātiskās operācijas. Šīs projekta daļas laikā iegūtās trīsdimensionālās fotogrāfijas var izmantot kā datu bāzi, no kuras var sintezēt konkrētas populācijas “vidējo seju”, kas var kalpot kā reference ortognātisko un sejas rekonstrukciju plānošanai, kā arī operāciju rezultātu novērtēšanai.

Secinājumi

1. Starpklašu korelācijas koeficients svārstījās starp ļoti augstu un vidēju, un tas liecina, ka darbā izmantotā uzslāņošanas metode ir vidēji precīza.
2. Izmeklētajā populācijā galvas pozīcija bija stabila gan atkārtotos mēģinājumos tajā pašā sesijā, gan to nosakot ar vismaz divu nedēļu intervālu.
3. Aptuveni vienai trešdaļai indivīdu novēroja klīniski nozīmīgas atšķirības galvas pozīcijas mērījumos, kuri iegūti ar vismaz divu nedēļu intervālu.
4. Iespējamā variabilitāte ir jāņem vērā, analizējot secīgus sejas skenus vai plānojot ortognātisku ķirurģisku operāciju.



Reproducibility of Natural Head Position Assessed with 3-dimensional Facial Scanning

Abstract

The aims of the study were (1) to validate the method for assessment of reproducibility of natural head position (NHP) assessed with 3-dimensional facial scanning and (2) to assess stability of natural head position in repeated measurements.

40 dental students (20 male and 20 female) were scanned with stereophotogrammetry equipment (3dMD, Atlanta, GA, USA) on two occasions with at least a 2-week interval. By the means of 3dMDVultus software, the facial scans were superimposed in the following order: the scan with corrected head position in the sagittal plane was superimposed on the scan obtained with an individual standing in NHP. Thus, two pairs of scans taken in the repeated sessions were superimposed. Later both scans taken in NHP were superimposed. All scans were superimposed both by translation and rotation in order to assess the changes in head positions. The validity of the method was assessed with the Intraclass correlation coefficient.

The Intraclass correlation coefficient was in the range between 0.968 (*glabella*) and 0.561 (inner right *canthus*). A statistically significant difference was found at pogonion point 1.7 ± 3.3 mm, CI 0.1–2.2 mm between the scans obtained during the 1st session with and without corrected head position in the sagittal plane. No difference was found during the 2nd scanning session or when the scans obtained in NHP were superimposed. In lateral facial points, the differences between scans were not significant and were sporadic. However, 20–35 % of the individuals exhibited clinically significant differences between the scans obtained in NHP.

The Intraclass correlation coefficient ranged between very strong and moderate, indicating medium reproducibility of the method. Although in general the head position was stable, one third of the individuals had clinically significant variation in NHP. That should be taken into consideration when evaluating sequential facial scans of children with congenital or acquired facial asymmetries or planning orthognathic surgery.

Keywords: natural head position, 3-dimensional facial scanning.

Literatūra

1. Achilleos, S., Krogstad, O. and Lyberg, T. 2000. Surgical mandibular setback and changes in uvuloglossopharyngeal morphology and head posture short and long term cephalometric study in males. *European Journal of Orthodontics*. 22(4), 383–394.
2. Aldridge, K., Boyadjiev, S. A., Capone, G. T., DeLeon, V. B. and Richtsmeier, J. T. 2005. Precision and error of three-dimensional phenotypic measures acquired from 3dMD photogrammetric images. *American Journal of Medical Genetics*. 138A(3), 247–253.

3. Broca, M. 1862. Sur les projections de la tête, et sur un nouveau procédé de céphalométrie. *Bulletin et Memories de la Societe d'Anthropologie de Paris*. 3, 514-544.
4. Brodal, A. and Pompeiano, O. 1972. Basic aspects of central vestibular mechanisms. *Progress in Brain Research*. 37, 493-506.
5. Cevidanes, L., Oliveira, A., Motta, A., Phillips, C., Burke, B. and Tyndall, D. 2009. Head orientation in CBCT-generated cephalograms. *Angle Orthodontist*. 79(5), 971-977.
6. Cooke, M. S. and Wei, S. H. 1988. The reproducibility of natural head position: a methodological study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 93(4), 280-288.
7. Damstra, J., Fourie, Z. and Ren, Y. 2010. Simple technique to achieve a natural position of the head for cone beam computed tomography. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 48(3), 236-238.
8. Huggare, J. 1989. Natural head position recording on frontal skull radiographs. *Acta Odontologica Scandinavica*. 47(2), 105-109.
9. Huggare, J. A. 1993. A natural head position technique for radiographic cephalometry. *Dentomaxillofacial Radiology*. 22(2), 74-76.
10. Lundström, A., Lundström, F., Le Bret, L. M. and Moorrees, C. F. 1995. Natural head position and natural head orientation: basic considerations in cephalometric analysis and research. *European Journal of Orthodontics*. 17(2), 111-120.
11. Moorrees, C. F. A. and Kean, M. R. 1958. Natural head position, a basic consideration in the interpretation of cephalometric radiographs. *American Journal of Physical Anthropology*. 16(2), 213-234.
12. Solow, B. and Siersbaek-Nielsen, S. 1992. Cervical and craniocervical posture as predictors of craniofacial growth. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 101(5), 449-458.
13. Vig, P. S., Showfety, K. J. and Philips, C. 1980. Experimental manipulation of head posture. *American Journal of Orthodontics*. 77(3), 258-268.
14. Weber, D. W., Fallis, D. W. and Packer, M. D. 2013. Three-dimensional reproducibility of natural head position. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 143(5), 738-744.
15. Xia, J. J., McGrory, J. K., Gateno, J., Teichgraber, J. F., Dawson, B. C., Kennedy, K. A., Lasky, R. E., English, J. D., Kau, C. H. and McGrory, K. R. 2011. A new method to orient 3-dimensional computed tomography models to the natural head position: a clinical feasibility study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 69(3), 584-591.

Radioloģiskas periimplantāta kaula augstuma izmaiņas *BioHorizons*® dentālajiem implantātiem – retrospektīvs pētījums

Kārlis Krāģis¹, Pēteris Apse², Linards Griezns¹

karlis.kragis@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija

² Zobārstniecības klīnika "Adenta", Latvija

Kopsavilkums

Zobu aizvietošana, izmantojot implantātus kā zobu sakņu analogus, ir ārstēšanas veids ar augstiem panākumiem un paredzamu iznākumu. Periimplantāta kaula augstums ir svarīgs priekšnoteikums implantāta un restaurācijas ilglaicīgai funkcionēšanai.

Darba mērķis bija, izmantojot radioloģisku diagnostikas metodi, retrospektīvi izvērtēt periimplantāta kaula augstuma izmaiņas *BioHorizons*® izgatavoto dentālo implantātu sistēmai apakšžokļa sānu zobu rajonā.

Pētījuma izstrādāšanā tika izmantota zobārstniecības privātklīnikas "Adenta" (Rīga, Latvija) datu bāze par laikposmā no 2004. gada februāra līdz 2009. gada februārim ievietotajiem dentālajiem implantātiem. Tika veikti mezīāli un distāli periimplantāta kaula augstuma radioloģiski mērījumi pacientu digitālajos periapikālajos rentgenuzņēmumos.

Pētījumā tika iegūti radioloģiskas apsekošanas dati par periimplantāta kaula augstuma izmaiņām 81 *BioHorizons*® dentālajam implantātam, kurš ievietots 39 pacientiem. Statistiski ticamas periimplantāta kaula augstuma izmaiņas tika novērotas pēc 2,5 gadiem no brīža, kad tika veikts diagnostiskais atskaite rentgenuzņēmums. Periimplantāta kaula augstums mezīāli bija pazeminājies vidēji par 0,38 mm ($p = 0,0000$) un distāli – par 0,44 mm ($p = 0,0000$).

Secinājums. *BioHorizons*® implantātiem 2,5 gadu laikā notikušās periimplantāta kaula augstuma izmaiņas atbilst vispārpieņemtiem un zobārstniecības literatūrā plaši aprakstītiem ārstēšanas sekmīguma kritērijiem.

Atslēgvārdi: dentālo implantātu lietošanas sekmīgums, periimplantāta kaula augstums, radioloģiska diagnostika.

Ievads

Zobu aizvietošana, izmantojot implantātus kā zobu sakņu analogus, ir ārstēšanas veids ar augstiem panākumiem un paredzamu iznākumu (Pjetursson, 2012; Papaspyridakos, 2012). Literatūras dati liecina, ka "izdzīvošanas" biežums "agrīnā" dizaina implantātiem 5 gadu laikā ir 93–95 % (Esposito, 1998). Veicot implantātu pilnveidojumus – to virsmas modifikāciju un izmaiņas dizainā (Alsabeeha, 2012; Aljatteli, 2013; Wennerberg, 2009; Abrahamsson, 2009) implantāta un balsta savienojuma veidā (Atieh, 2010; Lin, 2013; Enkling, 2013) –, kā arī uzkrājoties pieredzei visos klīnisko manipulāciju un pacientu atlases etapos (Davies, 2003), "izdzīvošana" pēc 5 gadu funkcionēšanas ir pieaugusi līdz 98 %.

Aizvietojo zobus ar implantātiem, ir iespējamās bioloģiskas, tehniskas un estētiskas komplikācijas (Chrcanovic, 2014). Smagākā (turklāt neatgriezeniska) komplikācija ir implantāta zaudējums (Koka, 2012). Implantātu terapijas prognozi un iznākumu var ietekmēt gan sistēmiskās slimības, gan dažādi lokāli faktori, gan arī pacientu lietotie medikamenti (Mombelli, 2006; Bornstein, 2009). Froums (Froum, 2010) izdala piecus galvenos iemeslus, kas var izraisīt komplikācijas: ar katru gadu pieaugošs ievietoto implantātu skaits, atšķirīga zobārstu klīniskā pieredze, nepilnības implantātu izmantošanas apmācībā, tematiskajās lekcijās un dažādosursos iegūta nepilnīga informācija (vai arī tā ir pārprasta), kā arī biežāks t. s. agresīvo ārstēšanas protokolu izmantojums.

Pētījumos nav vienprātības, novērtējot dentālo implantātu izmantošanas sekmīgumu (Karthik, 2013), taču tā ir atkarīga no implantāta un mutes dobuma mīksto un cieto audu integrācijas (Lindhe, 2008). Joprojām tiek izmantoti pirms vairāk nekā 20 gadiem Albrektsson *et al.* (Albrektsson, 1986) un Smith & Zarb (Smith, 1989) izstrādātie ārstēšanas sekmīguma kritēriji (Papaspriidakos, 2012; Misch, 2008). Tie pēc pirmā noslogojuma gada pieļauj alveolārā kaula augstuma pazemināšanos par 1–1,5 mm un par < 0,2 mm katru nākamā gadu. Periimplantāta kaula augstums ir svarīgs priekšnoteikums implantāta un restaurācijas ilglaicīgai funkcionēšanai (De Bruyn, 2013). Kaula augstuma pazemināšanās cēloņi ir gan bioloģiski, gan biomehāniski, kā arī kā faktoru kombinācija (Klinge, 2012).

Darba mērķis

Izmantojot radioloģisku diagnostikas metodi, retrospektīvi izvērtēt periimplantāta kaula augstuma izmaiņas BioHorizons® izgatavoto dentālo implantātu sistēmai apakšžokļa sānu zobu rajonā.

Materiāls un metodes

Pētījuma izstrādāšanā tika izmantota zobārstniecības privātklīnikas “Adenta” (Rīga, Latvija) datu bāze par pacientiem ievietotajiem dentālajiem implantātiem. Datu bāzē bija informācija par implantāta izgatavotāju un ievietošanas datumu, pacienta vārds un uzvārds, implantāta parametri (diametrs un garums), ievietošanas lokalizācija (zoba rajons) un ķirurga vārds un uzvārds.

Tika izmantoti dati par pacientiem, kuriem dentālie implantāti ievietoti laikposmā no 2004. gada februāra līdz 2009. gada februārim. Dati no šādā laikposmā ievietotajiem implantātiem tika izvēlēti, ņemot vērā pētījumam nepieciešamo datu ievākšanas uzsākšanas laiku (2014. gada februāris), lai retrospektīvā veidā būtu iespējams iegūt vairāku gadu radioloģiskas apsekošanas rezultātus par pacientiem ar dentālajiem implantātiem. Papilddati (pacienta vecums, ievietošanas un slogošanas protokols) un statistika par iespējamiem periimplantāta kaula augstumu ietekmējošiem faktoriem tika meklēta pacientu medicīniskajā dokumentācijā.

Periimplantāta kaula augstuma izmaiņu izvērtēšanai no visiem ievietoto dentālo implantātu ražotājiem tika izvēlēti BioHorizons® (BioHorizons Implant Systems Inc, Birmingham, ASV) izgatavotie implantāti. Periimplantāta kaula augstuma izmaiņas tika apskatītas apakšžokļa sānu zobu rajonā (no pirmā premolāra līdz otrajam molāram). Tika veikta datu atlase pacientiem ar konkrētā apakšžokļa rajonā ievietotiem implantātiem. Dentālo implantātu ievietošanas operāciju tika veicis viens ķirurgs. Ņemot vērā iegūtos datus, tika veikta radioloģisko izmeklējumu meklēšana, izmantojot diagnostisko rentģenu elektroniskās uzskaites un attēlošanas datorprogrammu DIGORA® for Windows 2.5 (SOREDEX, Tuusula, Somija).

Iekļaušanas kritēriji periimplantāta kaula augstuma mērījumu veikšanai:

- jābūt diagnostiskam rentģenuzņēmumam, kuru var izmantot kā atskaites rentģenuzņēmumu periimplantāta kaula augstuma mērījumiem (rentģenuzņēmums, nododot protētisko konstrukciju, vai pirms / pēc implantāta atsegšanas (implantāta atsegšanas dienā));
- jābūt kontroles rentģenuzņēmumiem vismaz 6 mēnešus pēc implantātu balstītās protētiskās konstrukcijas nodošanas (fiksācijas) un arī vēlāk veiktiem rentģenuzņēmumiem;
- rentģenuzņēmumā skaidri redzamas dentālā implantāta vītnes;
- rentģenuzņēmumā skaidri redzama implantāta un balsta savienojuma vieta;
- implantātu ievietošanā izmantota divu etapu ķirurģija (implantāts ar segskrūvi).

Izslēgšanas kritēriji:

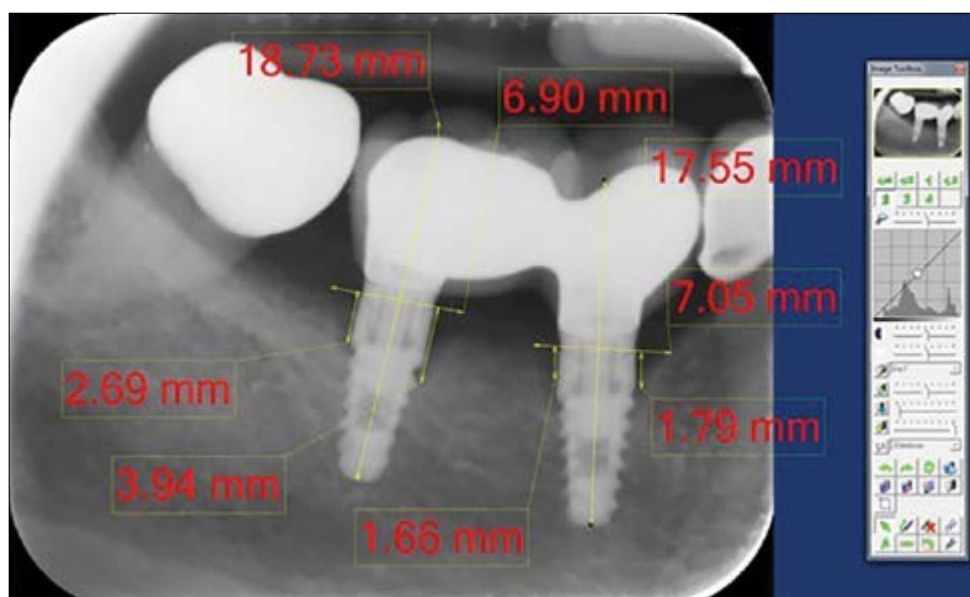
- pacienti ar iespējamiem periimplantāta kaula augstumu ietekmējošiem faktoriem (piemēram, smēķēšana, cukura diabēts, periodontīts);
- implantātiem pirms ievietošanas apakšžokļa alveolārajā kaulā veikta ķirurģiska kaula augmentācijas operācija;
- implantātu ievietošanā izmantots tūlītējās slogošanas protokols;
- implantātu ievietošanā izmantota viena etapa ķirurģija (implantāts ar dzišanas skrūvi);
- pacienti ar izņemamām implantātu balstītām parciālām un totālām protēzēm;
- pacienti ar totālām fiksētām konstrukcijām uz implantātiem;
- implantāti ir savienoti vai fiksēti konstrukcijā ar zobu.

Apsekošanas vizīšu laikā pacientiem veiktie rentgenuzņēmumi bija saglabāti datorprogrammā *DIGORA® for Windows 2.5*. Ar tās palīdzību tika veikti arī periimplantāta kaula augstuma radioloģiskie mērījumi digitālajos periapikālajos rentgenuzņēmumos. Lineārus periimplantāta kaula augstuma mērījumus bija iespējams veikt 0,01 mm precizitātes intervālā.

Tika veikti mežiāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi, kā atskaites punktus izmantojot implantāta un kroņa balsta (abatmenta) savienojuma vietu jeb implantāta platformu. Dubultā rentgenuzņēmuma palielinājumā tika vilkta vertikāla līnija pa implantāta garenasi un horizontāla līnija perpendikulāri garenasij caur implantāta un kroņa balsta savienojuma vietu abās implantāta pusēs. Periimplantāta kaula augstums tika noteikts kā attālums no atskaites punkta (uz horizontālās līnijas) līdz tālākajam jeb zemākajam alveolārā kaula (periimplantāta kaula) augstumam zemākajā punktā, kur saskaras alveolārais kauls ar implantāta virsmu (sk. 1. att.).

1. attēls. Ekrānu uzņēmums ar periimplantāta kaula augstuma mērījumiem digitālajā periapikālajā rentgenuzņēmumā, izmantojot *DIGORA® for Windows 2.5* datorprogrammu

Screenshot of periimplant bone level measurements in digital periapical radiographic image by *DIGORA® for Windows 2.5* software



Periimplantāta kaula augstuma izmaiņas tika aprēķinātas kā starpība starp periimplantāta kaula augstumu atskaites (sākuma) rentgenuzņēmumā un kontroles rentgenuzņēmumos un starp tiem. Šādā veidā bija iespējams novērot dinamiskas periimplantāta kaula augstuma izmaiņas dažādos laika periodos apsekošanas vizīšu laikā pacientiem veiktajos rentgenuzņēmumos.

Pētījumā tika iekļauti 40 pacienti, kuriem ievietoti *BioHorizons*[®] dentālie implantāti. Periimplantāta kaula augstuma mērījumus visiem pētījumā iekļautajiem implantātiem veica viens mērītājs. No visiem pacientiem pieci tika izvēlēti atkārtotu mērījumu veikšanai, lai noteiktu mērījumu atkārtojamības un mērījumu kļūdu. Šī piecu pacientu grupa tika veidota, izvēloties katru astoto pacientu no kopējās pētījuma grupas, lai ievērotu vienmērīgu sadalījumu pētījuma grupā. Šie pacienti tika izmantoti arī rentgenuzņēmumu precizitātes noteikšanā, salīdzinot dentālā implantāta garumu, kas tiek uzrādīts atskaites rentgenuzņēmumā, ar reālo ražotāja uzrādīto implantāta garumu.

Dati ar radioloģiskajiem periimplantāta kaula augstuma mērījumiem tika apkopoti un to apstrāde veikta, izmantojot *Microsoft Office Excel* datorprogrammu.

Statistikas aprēķini un analīze tika veikta, izmantojot *IBM SPSS Statistics* datorprogrammu. Sākotnēji iegūtajiem datiem tika noteikti vidējie rādītāji un standartnovirze. Vidējo rādītāju atšķirības statistisko ticamību noteica, izmantojot parametriskos (t testu savstarpēji atkarīgām (saistītām) izlasēm) vai neparametriskos testus (Vilkoksona ranga zīmju testu); p vērtība, kas mazāka par 0,05, tika pieņemta par statistiskās ticamības robežvērtību. Atkārtotu periimplantāta kaula augstuma mērījumu kļūdas noteikšanai tika izmantota Dālberga metode (*Dahlberg*, 1940).

Rezultāti

Sākotnēji pētījumā tika iekļauti 40 pacienti vecumā no 18 līdz 74 gadiem (vidējais vecums – 44,8 gadi, SN – 12,26) ar 82 dentālajiem implantātiem (ražotājs – *BioHorizons*[®]). Viens patients tālākā datu apstrādē un statistiskos aprēķinos netika iekļauts, jo viņam apakšžokļa labās puses pirmā premolāra rajonā ievietotais dentālais implantāts (diametrs – 3,5 mm, garums – 15 mm) vienu mēnesi pēc ievietošanas tika izņemts. Rezultātā pētījumā tika izmantoti dati par 81 dentālo implantātu, kas ievietots 39 pacientiem. Šiem implantātiem tika izgatavotas cementējamas vai skrūvējamas protētiskās konstrukcijas; cementējamas konstrukcijas tika izgatavotas tikai 3,7 % (n = 3) implantātu.

Lai iegūtu datus par dinamiskām alveolārā kaula augstuma izmaiņām ap dentālajiem implantātiem, tika veikti lineāri periimplantāta kaula augstuma mērījumi atskaites un kontroles vizīšu laikā veiktajos diagnostiskajos rentgenuzņēmumos. Pētījumā iekļautajiem pacientiem bija dažāds kopējais apsekošanas laiks – ar 1–4 apsekošanas vizītēm ik pēc noteikta laika perioda, kuru laikā dentālajiem implantātiem tika veikti diagnostiskie rentgenuzņēmumi. Apsekošanas vizītes laikā veiktais rentgenuzņēmums tika apzīmēts kā rtg0 (atskaites rentgenuzņēmums), pirmās kontrolvizītes laikā veiktais rentgenuzņēmums – kā rtg1 un attiecīgi 2., 3., 4. kontrolvizītes laikā veiktais rentgenuzņēmums – kā rtg2, rtg3, rtg4. Vidēji tika iegūti dati par 2,5–10,2 gadiem par periimplantāta kaula augstuma izmaiņām *BioHorizons*[®] dentālajiem implantātiem (sk. 1. tab.).

Rezultāti atspoguļoja, ka laika periods starp atskaites rentgenuzņēmuma veikšanas brīdi (rtg0) un pirmās kontrolvizītes rentgenuzņēmumu (Rtg1) bija vidēji 2,5 gadi (SN 1,66; 95 % TI 2,17–2,90). Laika periods starp Rtg1 un Rtg2 vidēji bija 2,3 gadi (SN 1,18; 95 % TI 2,02–2,61), starp Rtg2 un Rtg3 – vēl pēc 2,2 gadiem (SN 0,44; 95 % TI 2,00–2,38), un starp Rtg3 un Rtg4 – pēc 3,2 gadiem (SN 1,92; 95 % TI 0,81–5,59). Implantātu skaits ar 10,2 gadu ilgu apsekošanas laiku un Rtg4 kontroles rentgenuzņēmumiem bija neliels – tikai pieci.

Atkārtotu mērījumu veikšanai izmantotā piecu pacientu lielā grupa tika izmantota arī rentgenuzņēmuma precizitātes noteikšanai. Tika veikti lineāri dentālo implantāta garuma mērījumi atskaites rentgenuzņēmumos, un rezultāti salīdzināti ar reālo ražotāja uzrādīto implantāta garumu. Digitālajos periapikālajos rentgenuzņēmumos implantāta vidējais garums bija 11,0 mm (SN 2,20; 95 % TI 9,67–12,33), savukārt implantāta izgatavotāja norādītais vidējais garums bija 10,92 mm (SN 2,04; 95 % TI 9,68–12,16). Vidējās garuma atšķirības bija 0,08 mm (SN 0,51; 95 % TI 0,39–0,23), taču tās nav statistiski ticamas (p = 0,5871).

Visiem pētījumā iekļauto pacientu apakšžokļa sānu zobu rajonā ievietotajiem implantātiem rentgenoloģiskos periimplantāta kaula augstuma mērījumus veica viens mērītājs. Tika iegūti gan mežiāli, gan distāli periimplantāta kaula augstuma rādītāji, izmantojot vizītes laikā veiktos rentgenuzņēmumus (sk. 2. tab.).

1. tabula. Laiks starp kontroles vizītēm un to laikā veiktajiem rentgenuzņēmumiem

Mean time period between the radiographic images taken at control appointments

Rentgenuzņēmums	Implantātu skaits, n	Laika periods (vidēji) starp vizītēm, gadi	SN
Rtg1	81	2,5	1,66
Rtg2	65	2,3	1,18
Rtg3	24	2,2	0,44
Rtg4	5	3,2	1,92
Kopējais	81	10,2	—

Rtg1 – pirmās kontrolvizītes laikā veiktais rentgenuzņēmums;

Rtg2 – otrās kontrolvizītes laikā veiktais rentgenuzņēmums;

Rtg3 – trešās kontrolvizītes laikā veiktais rentgenuzņēmums;

Rtg4 – ceturtās kontrolvizītes laikā veiktais rentgenuzņēmums;

SN – standartnovirze.

2. tabula. Vidējie periimplantāta kaula augstuma rādītāji kontroles rentgenuzņēmumos

Mean periimplant bone level measurements at control appointment radiographic images

Mērījumu lokācija un laiks	Implantātu skaits, n	Periimplantāta kaula augstums, mm	SN
M	81	0,75	0,73
M1	81	1,13	0,73
M2	65	1,29	1,15
M3	24	1,17	0,94
M4	5	1,13	1,19
D	81	0,86	0,75
D1	81	1,30	0,89
D2	65	1,43	1,16
D3	24	1,29	0,90
D4	5	0,88	0,59

M, D – mežiāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi atskaites rentgenuzņēmumā;

M1, D1 – mežiāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi pirmās kontrolvizītes laikā (Rtg1);

M2, D2, M3, D3, M4, D4 – mežiāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi 2., 3. un 4. kontrolvizītes rentgenuzņēmumos;

SN – standartnovirze.

Dentālo implantātu mežiālās un distālās alveolārā kaula augstuma izmaiņas laika periodā no atskaites rentgenuzņēmuma līdz turpmākiem kontrolvizīšu rentgenuzņēmumiem tika apzīmētas kā M-M1, M-M2, M-M3, M-M4 (mežiālajiem mērījumiem) un D-D1, D-D2, D-D3, D-D4 (distālajiem mērījumiem). *BioHorizons®* implantātiem līdz pirmajai kontrolvizītei (vidēji pēc 2,5 gadiem) periimplantāta

kaula augstuma pazemināšanās bija statistiski ticama. M-M1 periimplantāta kaula augstums pazeminājās vidēji par 0,38 mm ($p = 0,0000$), bet D-D1 – par 0,44 mm ($p = 0,0000$). Otrajā kontroles rentgenuzņēmumā (vidēji pēc 4,8 gadiem) kaula augstuma izmaiņas arī bija statistiski ticamas – M-M2 pazeminājās vidēji par 0,59 mm ($p = 0,0000$), bet D-D2 – par 0,64 mm ($p = 0,0000$). Statistiski ticama periimplantāta kaula augstuma pazemināšanās bija arī pēc 7 gadiem – M-M3 – vidēji par 0,54 mm ($p = 0,0177$) un D-D3 – vidēji par 0,63 mm ($p = 0,0009$). M-M4 un D-D4 kaula augstuma izmaiņām statistiskas ticamības nebija (sk. 3. tab.).

3. tabula. Periimplantāta kaula augstuma izmaiņas (vidēji) pēc noteikta laika perioda
Periimplant bone level changes after a time period

Izmaiņu periods	Perioda vidējais ilgums, gadi	Implantātu skaits, n	Periimplantāta kaula augstuma izmaiņas, mm	p vērtība
M-M1	2,5	81	-0,38	0,0000
M-M2	4,8	65	-0,59	0,0000
M-M3	7	24	-0,54	0,0177
M-M4	10,2	5	-0,01	0,8927
D-D1	2,5	81	-0,44	0,0000
D-D2	4,8	65	-0,64	0,0000
D-D3	7	24	-0,63	0,0009
D-D4	10,2	5	-0,05	0,5862

M, D – mezīāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi atskaides rentgenuzņēmumā;
M1, D1 – mezīāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi pirmās kontrolvizītes laikā (Rtg1);
M2, D2, M3, D3, M4, D4 – mezīāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi
2., 3. un 4. kontrolvizītes rentgenuzņēmumos.

4. tabula. Periimplantāta kaula augstuma izmaiņas (vidēji) starp pacientu kontrolvizītēm
Periimplant bone level changes in between control appointments

Izmaiņu periods	Perioda vidējais ilgums, gadi	Implantātu skaits, n	Periimplantāta kaula augstuma izmaiņas, mm	p vērtība
M1-M2	2,3	62	-0,25	0,1745
M2-M3	2,2	24	-0,22	0,4318
M3-M4	3,2	5	+0,09	0,2249
D1-D2	2,3	61	-0,18	0,4770
D2-D3	2,2	24	-0,24	0,1614
D3-D4	3,2	5	+0,06	0,6858

M, D – mezīāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi atskaides rentgenuzņēmumā;
M1, D1 – mezīāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi pirmās kontrolvizītes laikā (Rtg1);
M2, D2, M3, D3, M4, D4 – mezīāli un distāli periimplantāta kaula augstuma mērījumi
2., 3. un 4. kontrolvizītes rentgenuzņēmumos.

Periimplantāta kaula augstuma izmaiņas starp noteiktām kontrolvizītēm, salīdzinot to laikā veiktos rentgenuzņēmumus, kuros tika apskatītas mežiālas un distālas periimplantāta kaula augstuma izmaiņas, apzīmētas kā M1–M2, M2–M3, M3–M4 (mežiālajiem mērījumiem) un D1–D2, D2–D3, D3–D4 (distālajiem mērījumiem). Šajos laika periodos notikušajām periimplantāta kaula augstuma izmaiņām statistiskas ticamības nebija (sk. 4. tab.).

Konstrukcijas fiksācijas veida iespējamā saistība ar periimplantāta kaula augstuma pazemināšanos tika noteikta D1 mērījumos, kur cementa fiksācijas veidam bija lielāka saistība ar kaula augstuma pazemināšanos (regresijas koeficients 0,60; $p = 0,028$; 95 % TI 0,067–1,14). Arī M3 (regresijas koeficients 1,44; $p = 0,018$; 95 % TI 0,30–2,58) un D3 mērījumos (regresijas koeficients 1,51; $p = 0,004$; 95 % TI 0,83–3,85) cementa fiksācijas veidam bija lielāka saistība ar kaula augstuma izmaiņām.

Diskusija

Šī retrospektīvā pētījuma mērķis bija, izmantojot radioloģisku diagnostikas metodi, izvērtēt periimplantāta kaula augstuma izmaiņas *BioHorizons*[®] dentālo implantātu sistēmai apakšžokļa sānu zobu rajonā (4.–7. zobam). Tika iegūti no 2,5 līdz 10,2 gadu rādītāji pētījumā apskatītiem dentāliem implantātiem. Šie dati iegūti 1.–4. apsekošanas vizītē ar to laikā veiktiem kontroles rentgenuzņēmumiem.

Statistiski ticamas periimplantāta kaula augstuma izmaiņas tika novērotas M1 un D1 mērījumos: M1 mērījumā kaula augstums vidēji bija pazeminājies par 0,38 mm un D1 – par 0,44 mm. Savukārt M4 un D4 mērījumu rezultātus nevar uzskatīt par būtiskiem, jo pētījuma grupa ar 10,2 gadu ilgu apsekošanas laiku un 4. kontrolvizīti bija maza – periimplantāta kaula augstuma izmaiņas noteiktas tikai 5 implantātiem.

Literatūrā ir dažādi dati par periimplantāta kaula augstuma izmaiņām dažādām dentālo implantātu sistēmām. Tā, piemēram, *Engquist et al.* (*Engquist*, 2002) salīdzināja periimplantāta kaula augstuma izmaiņas *Astra Tech*[®] un *Brånemark*[®] dentālo implantātu sistēmām. Periimplantāta kaula augstuma izmaiņām nebija statistiski nozīmīgu atšķirību ne pēc pirmā implantātu slogošanas gada, ne pēc trīs gadiem – *Astra Tech*[®] implantātiem periimplantāta kaula līmenis pazeminājās vidēji par 0,3 mm un *Brånemark*[®] implantātiem – par 0,2 mm.

Prospektīvā pētījumā (*Felice*, 2014), kurā tika salīdzinātas viena ražotāja divas dentālo implantātu sistēmas – *Way Milano* un *Kentron* (*Geass, Pozzuolo del Friuli, UD, Itālija*) – ar 144 implantātiem, tika iegūti viena gada dati par periimplantāta kaula augstuma izmaiņām pēc implantātu slogošanas ar atsevišķiem kroņiem. Rezultāti liecināja, ka periimplantāta kaula augstums pazeminājās par 0,73 mm un 0,84 mm. Kaula augstuma atšķirības starp šajā pētījumā izmantotajām abām dentālo implantātu sistēmām gan pēc četriem mēnešiem, gan pēc viena gada nebija statistiski ticamas.

Savukārt citā prospektīvā pētījumā (*Lee*, 2010), kurā tika salīdzinātas trīs dažādu ražotāju dentālo implantātu sistēmas ar 120 implantātiem trīs gadus pēc implantātu slogošanas, mazāka periimplantāta kaula augstuma pazemināšanās (kaula zudums vidēji 0,59 mm) tika konstatēta implantātiem ar raupju virsmu un mikrovītņi implantāta koronālajā daļā (*Hexplant; Warantec Co, Seula, Koreja*), salīdzinot ar implantātiem, kuriem bija tikai raupja virsma (*Brånemark TiUnite Mk III; Nobel Biocare AB, Gēteborga, Zviedrija*; vidēji 0,95 mm) vai dizains ar raupjas un gludas virsmas kombināciju (*Restore; Lifecore Biomedical Inc, Chaska, Minesota, ASV*; vidēji 1,05 mm).

Literatūrā (*Laurell*, 2011) ir salīdzināti piecu gadu rezultāti un alveolārā kaula augstuma izmaiņas trīs dažādu ražotāju izgatavotiem dentālajiem implantātiem. Autoru veiktās metaanalīzes rezultāti uzrādīja statistiski ticamas atšķirības – *Astra Tech*[®] izgatavotajiem implantātiem periimplantāta kaula augstums piecu gadu laikā pazeminājās vidēji par 0,24 mm, *Brånemark*[®] – vidēji par 0,75 mm un *Straumann*[®] – vidēji par 0,48 mm.

Jaunākā pētījumā (*Esposito*, 2016) tika salīdzināti viena ražotāja implantāti ar iekšēju un ārēju implantāta un abatmenta savienojumu – piecus gadus pēc implantātu slogošanas kaula augstuma izmaiņām statistiski ticamu atšķirību nebija. Piecus gadus pēc slogošanas iekšējā savienojuma implantātiem periimplantāta

kaula augstums bija pazeminājies vidēji par 1,21 mm un ārējā savienojuma implantātiem – par 1,13 mm. Šis kaula augstuma izmaiņas bija statistiski ticamas. Citā pētījumā, kurā tika apskatīti tikai ārējā savienojuma implantāti (Lee, 2016), būtiskākās periimplantāta kaula augstuma izmaiņas notika pirmā gada laikā pēc implantāta slogošanas.

Šī pētījuma rezultāti, sākot no atskautes rentgenuzņēmuma līdz 1.–4. kontrolvizītei, uzrāda statistisku ticamību M–M1, M–M2, M–M3, D–D1, D–D2, D–D3 periodā notikušajām periimplantāta kaula augstuma izmaiņām. Taču, apskatot periimplantāta kaula augstuma izmaiņas katrā laika periodā starp kontrolvizītēm atsevišķi (izņemot M–M1 un D–D1 periodu), pārējos laika periodos (M1–M2, M2–M3, M3–M4, D1–D2, D2–D3, D3–D4) notikušajām izmaiņām statistiskas ticamības nebija. Tas liecina, ka statistiski ticamās periimplantāta kaula augstuma izmaiņas ir notikušas tikai M–M1, D–D1 periodā, t. i., ticamas varētu būt mežiālās un distālās kaula augstuma izmaiņas, kuras *BioHorizons*® implantātiem notikušas pirmajos 2,5 gados.

M–M1, D–D1 periodā notikušās periimplantāta kaula augstuma izmaiņas atbilda vispārpieņemtiem (Albrektsson, 1986; Smith, 1989) izstrādātajiem ārstēšanas sekmīguma kritērijiem, t. i., pēc pirmā noslogojuma gada alveolārā kaula augstuma pazemināšanās ir pieļaujama par 1–1,5 mm un < 0,2 mm katru nākamo gadu. Šī sākotnējā periimplantāta kaula augstuma pazemināšanās tiek skaidrota gan ar “bioloģiskā platumu” (angļu val. *biologic width*) veidošanos ap dentālo implantātu (Hermann, 2001), gan ar alveolārā kaula biomehānisku adaptāciju dentālā implantāta funkcionālas slogošanas ietekmē (Kitamura, 2005). Arī citos literatūras avotos ir konstatēta periimplantāta kaula augstuma pazemināšanās līdz pirmajai vītnei pēc dentālā implantāta funkcionālas slogošanas (Adell, 1981; Jemt, 1990).

Šī pētījuma rezultāti parāda, ka periimplantāta kaula augstuma izmaiņām ir iespējama saistība ar dentālā implantāta balstītās konstrukcijas cementa fiksācijas veidu. Sākot ar D1 mērījumu, tiek novērota progresīva periimplantāta kaula augstuma pazemināšanās – kaula augstumam bija vidēji par 0,60 mm lielāka pazemināšanās, salīdzinot ar implantātiem, kuru balstītām konstrukcijām bija skrūvējama fiksācija. M3 mērījumam šī pazemināšanās bija lielāka vidēji par 1,44 mm un D3 – vidēji par 1,51 mm.

Vērtējot šī pētījuma rezultātus, jāņem vērā, ka no 81 dentālā implantāta tikai trīs implantāti tika slogoti ar cementējamu konstrukciju. Literatūrā ir plaši aprakstīta atlieku cementa ietekme uz periimplantāta audiem. Izmantojot cementu kā fiksācijas veidu dentālo implantātu balstītām konstrukcijām, tā atlieku nonākšana periimplantāta audos pēc suprastruktūras cementēšanas ir izplatīta parādība (Quirynen, 2002; Lee, 2010). Tā var veicināt lokāla periimplantāta audu iekaisuma attīstību, un tas savukārt var izraisīt periimplantītu (Pauletto, 1999; Gapski, 2008; Wilson, 2009) un periimplantāta kaula augstuma pazemināšanos (Callan, 2009). Atlieku cementa izraisīta periimplantīta etioloģija nav pilnībā skaidra, bet tiek uzskatīts, ka to veicina bakteriāla kolonizācija uz svešķermeņa, kura var notikt pat vairākus gadus pēc restaurācijas cementēšanas (Schmidlin, 2010). Tā, piemēram, pētījumā, kurā tika apskatītas dentālu implantātu biopsijas (Wilson, 2015), kuriem bija attīstījies periimplantīts, atrastie svešķermeņi lielākoties bija iekaisuma šūnu ieskaudas titāna un cementa daļiņas.

Secinājumi

Izvērtējot šajā pētījumā iegūtos rezultātus un ņemot vērā retrospektīva pētījuma ierobežojumus, var secināt, ka:

- 1) statistiski nozīmīgas periimplantāta kaula augstuma izmaiņas *BioHorizons*® dentālajiem implantātiem notikušas pirmajos 2,5 gados pēc implantātu slogošanas;
- 2) periimplantāta kaula augstuma izmaiņas atbilst vispārpieņemtajiem (Albrektsson, 1986; Smith, 1989) ārstēšanas sekmīguma kritērijiem, kuri pēc pirmā noslogojuma gada pieļauj alveolārā kaula augstuma pazemināšanos par 1–1,5 mm un par < 0,2 mm – katru nākamo gadu;
- 3) šāda veida datu iegūšanai, iespējams, piemērotāks būtu prospektīva dizaina pētījums ar iepriekš plānotu un speciāli pētījumam izstrādātu datu iegūšanas metodoloģiju un rentgenuzņēmumu veikšanas protokolu.



Radiological Peri-implant Bone Level Changes of BioHorizons® Dental Implants – a Retrospective Study

Abstract

Teeth replacement with dental implants as a root analogue is treatment with high success and survival rates. Peri-implant bone level is an important prerequisite for long-term survival of dental implant and the supra-structure supported by it.

The aim of the study was to retrospectively evaluate peri-implant bone level changes of BioHorizons® dental implant system placed in posterior area of the lower jaw.

For the development of the study, there was used data from dental private clinic “Adenta” (Riga, Latvia) with patients who had received dental implant treatment from February 2004 to February 2009. Mesial and distal peri-implant bone level measurements were made in dental peri-apical radiographic images.

The data was obtained from 2.5 to 10.2 year radiologic follow-up data of peri-implant bone level changes of 81 BioHorizons® dental implants which were placed in 39 patients.

There were observed statistically significant peri-implant bone level changes after 2.5 years from the moment of the baseline radiographic evaluation. Mesial peri-implant bone level was reduced by 0.38 mm ($p = 0.000$) and distal by 0.44 mm ($p = 0.000$) respectively.

It can be concluded that peri-implant bone level changes of BioHorizons® dental implants, which happened in 2.5 years of baseline evaluation, confirm the generally accepted and in dental literature described criteria of dental implant success.

Keywords: dental implant success, peri-implant bone level, radiologic evaluation.

Literatūra

1. Abrahamsson, I., Berglundh, T. 2009. Effects of different implant surfaces and designs on marginal bone level alterations. *Clin Oral Impl Res.* 20(4), 207–215.
2. Adell, R., Lekholm, U., Rocker, B., Brånemark, P. I. 1981. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 10, 387–416.
3. Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington, P., Eriksson, A. R. 1986. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1, 11–25.
4. Aljatteli, M., Wang, H. L. 2013. Implant microdesigns and their impact on osseointegration. *Implant Dent.* 22(2), 127–132.
5. Alsabeeha, N. H., Ma, S., Atieh, M. A. 2012. Hydroxyapatite-coated oral implants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Impl.* 27(5), 1123–1130.
6. Atieh, M. A., Ibrahim, H. M., Atieh, A. H. 2010. Platform switching for marginal bone preservation around dental implants: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 81(10), 1350–1366.
7. Bornstein, M. M., Cionca, N., Mombelli, A. A. 2009. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Impl.* 24, 12–27.
8. Callan, D. P., Cobb, C. M. 2009. Excess cement and peri-implant disease. *Journal of Implant and Advanced Clinical Dentistry.* 1(6), 61–68.
9. Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., Wennerberg, A. 2014. Reasons for failures of oral implants. *J Oral Rehabil.* 41(6), 443–476.
10. Dahlberg, G. 1940. *Statistical Methods for Medical and Biological Students.* London: George Allen and Unwin, 122–132.
11. Davies, J. E. 2003. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ.* 67(8), 932–949.
12. De Bruyn, H., Vandeweghe, S., Ruyffelaert, C., Cosyn, J., Sennerby, L. 2013. Radiographic evaluation of modern oral implants with emphasis on crestal bone level and relevance to peri-implant health. *Periodontol 2000.* 62(1), 256–270.

13. Engquist, B., Astrand, P., Dahlgren, S., Engquist, E., Feldmann, H., Gröndahl, K. 2002. Marginal bone reaction to oral implants: a prospective comparative study of Astra Tech and Brånemark System implants. *Clin Oral Implants Res.* 13(1), 30–37.
14. Enkling, N., Jöhren, P., Katsoulis, J., Bayer, S., Jervøe-Storm, P. M., Mericske-Stern, R., Jepsen, S. 2013. Influence of platform switching on bone-level alterations: a three-year randomized clinical trial. *J Dent Res.* 92(12), 139–145.
15. Esposito, M., Hirsch, J. M., Lekholm, U., Thomsen, P. 1998. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci.* 106(1), 527–551.
16. Esposito, M., Maghaireh, H., Pistilli, R., Grusovin, M. G., Lee, S. T., Trullenque-Eriksson, A., Gualini, F. 2016. Dental implants with internal versus external connections: 5-year post-loading results from a pragmatic multicenter randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 1(2), 129–141.
17. Felice, P., Barausse, C., Blasone, R., Favaretto, G., Stacchi, C., Calvo, M., Marin, C., Buti, J., Esposito, M. 2014. A comparison of two dental implant systems in partially edentulous patients: 1-year post-loading results from a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 7(4), 397–409.
18. Froum, S. J. 2010. Implant complications: scope of the problem. In: *Dental Implant Complications: Etiology, Prevention, and Treatment*. Blackwell Publishing, 1–8.
19. Gapski, R., Neugeboren, N., Pomeranz, A. Z., Reissner, M. W. 2008. Endosseous implant failure influenced by crown cementation: a clinical case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 23(5), 943–946.
20. Hermann, J. S., Schoolfield, J. D., Schenk, R. K. 2001. Influence of the size of the microgap on crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol.* 72(10), 1372–1383.
21. Jemt, T., Lekholm, U., Gröndahl, K. 1990. A 3-year follow-up study of early single implant restoration ad modum Brånemark. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 10, 341–349.
22. Karthik, K., Sivakuman, S., Thangaswamy, V. 2013. Evaluation of implant success: A review of past and present concepts. *J Pharm Bioallied Sci.* 5(1), 117–119.
23. Kitamura, E., Stegaroiu, R., Nomura, S., Miyakawa, O. 2005. Influence of marginal bone resorption on stress around an implant – a three-dimensional finite element analysis. *J Oral Rehabil.* 32, 279–286.
24. Klinge, B., Meyle, J. 2012. Working Group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Implants Res.* 23(6), 108–110.
25. Koka, S., Zarb, G. 2012. On osseointegration: the healing adaptation principle in the context of osseosufficiency, osseoseparation, and dental implant failure. *Int J Prosthodont.* 25(1), 48–52.
26. Laurell, L., Lundgren, D. 2011. Marginal bone level changes at dental implants after 5 years in function: a meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 13(1), 19–28.
27. Lee, A., Okayasu, K., Wang, H. L. 2010. Screw- versus cement-retained implant restorations: current concepts. *Implant Dent.* 19(1), 8–15.
28. Lee, S. Y., Piao, C. M., Koak, J. Y., Kim, S. K., Kim, Y. S., Ku, Y., Rhyu, I. C., Han, C. H., Heo, S. J. 2010. A 3-year prospective radiographic evaluation of marginal bone level around different implant systems. *J Oral Rehabil.* 37(7), 538–544.
29. Lee, S. Y., Koak, J. Y., Kim, S. K., Rhyu, I. C., Ku, Y., Heo, S. J., Han, C. H. 2016. A long-term prospective evaluation of marginal bone level change around different implant systems. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 31(3), 657–664.
30. Lindhe, J., Meyle, J. 2008. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 35(8), 282–285.
31. Lin, M. I., Shen, Y. W., Huang, H. L., Hsu, J. T., Fuh, L. J. 2013. A retrospective study of implant-abutment connections on crestal bone level. *J Dent Res.* 92(12), 202–207.
32. Misch, C. E., Perel, M. L. 2008. Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent.* 17, 5–15.
33. Mombelli, A., Gionca, N. 2006. Systemic disease affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Impl Res.* 17, 97–103.
34. Papaspyridakos, P., Chen, C. J., Singh, M., Weber, H. P., Gallucci, G. O. 2012. Success criteria in implant dentistry: a systematic review. *J Dent Res.* 91(3), 242–248.
35. Pauletto, N., Lahiffe, B. J., Walton, J. N. 1999. Complications associated with REC around crowns on osseointegrated implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 14, 865–868.
36. Pjetursson, B. E., Thoma, D., Jung, R., Zwahlen, M., Zembic, A. 2012. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res.* 23(6), 22–38.

37. Quirynen, M., De Soete, M., Van, Steenberghe, D. 2002. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Impl Res.* 13(1), 1–19.
38. Schmidlin, K., Schnell, N., Steiner, S., Salvi, G. E., Pjetursson, B., Matuliene, G., Zwahlen, M., Brägger, U., Lang, N. P. 2010. Complication and failure rates in patients treated for chronic periodontitis and restored with single crowns on teeth and/or implants. *Clin Oral Implants Res.* 21(5), 550–557.
39. Smith, D. E., Zarb, G. A. 1989. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent.* 62, 567–572.
40. Wilson, T. G. Jr. 2009. The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: a prospective clinical endoscopic study. *J Periodontol.* 80(9), 1388–1392.
41. Wilson, T. G. Jr., Valderrama, P., Burbano, M., Blansett, J., Levine, R., Kessler, H., Rodrigues, D. C. 2015. Foreign bodies associated with peri-implantitis human biopsies. *J Periodontol.* 86(1), 9–15.
42. Wennerberg, A., Albrektsson, T. 2009. On implant surfaces: a review of current knowledge and opinions. *Int J Oral Maxillofacial Implants.* 24, 63–74.

Piena zobu šķilšanās laiks un to ietekmējošie faktori

*Natalja Šilova¹, Sandra Bērziņa¹, Anda Brinkmane¹
Ilva Duļevska², Silvija Umbraško²*

natalja.silova@gmail.com

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Zobu terapijas un mutes veselības katedra*

² *Anatomijas un antropoloģijas institūts*

Kopsavilkums

Bērna augšanā un attīstībā ļoti svarīga ir piena zobu šķilšanās. Tā atspoguļo bērna fizisko stāvokli un veselību. Lai laikus konstatētu novirzi no attīstības normas, nepieciešams izpētīt piena zobu šķilšanās laiku.

Šajā rakstā sniegts literatūras apskats, kurā apkopota informācija par piena zobu šķilšanās laiku dažādām populācijām un aprakstīti faktori, kas varētu to ietekmēt. Apkopojumam tika izmantotas 65 publikācijas no 1957. līdz 2016. gadam.

Piena zobu šķilšanās secība populācijās, kas tika iekļautas apskatā, bija līdzīga, bet šķilšanās laiks atšķīrās. Visvēlāk piena zobi šķīļas Indijas bērniem, vidējais šķilšanās vecums apakšžokļa centrālajiem incīsiem bija 10,92 mēneši, savukārt Spānijas bērniem apakšžokļa centrālie incīsi šķīļas vidēji 7,20 mēnešu vecumā. Lielākajā daļā pētījumu konstatēts, ka zēniem piena zobi šķīļas agrāk nekā meitenēm. Pašlaik tiek apkopoti dati par zobu šķilšanās laiku Latvijas bērniem.

Šajā pētījumā tika iekļauti bērni, kuri dzimuši Rīgā no 2004. līdz 2006. gadam.

Priekšlaicīgi dzimušajiem bērniem piena zobu šķilšanās ir novēlota, īpaši – jaundzimušajiem ar svaru mazāku nekā 1000 g un gestācijas vecumu mazāku par 30 nedēļām. Publikācijās tiek aprakstītas daudzas sistēmiskās saslimšanas un ģenētiskie traucējumi, kas kavē piena zobu šķilšanos. Tajās tiek atzīmēts, ka piena zobu šķilšanos kavē arī nepietiekams uzturs.

Piena zobu šķilšanās laiks variē atkarībā no populācijas. Ja laiks, kad zobs parādās mutes dobumā, nozīmīgi atšķiras no normas, tā ir aizkavēta vai priekšlaicīga šķilšanās. Aizkavētu šķilšanos novēro biežāk. To var izraisīt bērna priekšlaicīga dzimšana, samazināts ķermeņa svars, nepietiekams uzturs, ģenētiskie traucējumi un sistēmiskās saslimšanas.

Atslēgvārdi: piena zobu šķilšanās, piena zobu šķilšanās laiks, aizkavēta piena zobu šķilšanās, priekšlaicīga piena zobu šķilšanās, piena sakodiens.

Ievads

Šķilšanās ir zoba aksiāla kustība no tā nefunkcionālās pozīcijas kaulā līdz funkcionālai oklūzijai (Suri, Gagari and Vastardis, 2004). Tā notiek, pateicoties lokalizētai alveolārā kaula resorbcijai un zoba veidošanai pretējās pusēs (Marks, Gorski and Wise, 1995).

Parasti zoba šķilšanās sākas, kad ir izveidojušās aptuveni $\frac{3}{4}$ no zoba saknes garuma (Gron, 1962). Pirms šķilšanās sākuma zoba folikulā pulcējas mononukleārās šūnas (osteoklastu priekšteči). Šīs šūnas saplūst, veidojot osteoklastus, kas resorbē alveolāro kaulu un izveido šķilšanās ceļu. Pēc tam, kad zobs parādās cauri smaganai, šķilšanos nodrošina periodonta ligaments (Wise, Frazier-Bowers and D'Souza, 2002). Fibroblastu augšanas faktora ietekmē saraujas fibroblasti un miofibroblasti, mainot zoba saišu garumu un virzienu. Tas veicina zoba šķilšanos (Pilmane un Šūmahers, 2006).

Darba mērķis

Šis raksts ir veidots kā literatūras apskats, kurā apkopota informācija par piena zobu šķilšanās laiku dažādām populācijām un aprakstīti faktori, kas varētu to ietekmēt.

Materiāls un metodes

Lai atrastu iespējami vairāk publikāciju par piena zobu šķilšanās laiku un to ietekmējošiem faktoriem, tika lietotas *PubMed*, *Science Direct* un *Cochrane Library* datubāzes. Meklēšanai tika ievadīti atslēgvārdi *deciduous teeth eruption*, *timing of primary teeth eruption*, *delayed teeth eruption*, *premature teeth eruption*, *tooth emergence*. Šajā pētījumā tika izmantotas 65 publikācijas no 1957. līdz 2016. gadam. Tās bija grāmatas, pētījumu apraksti, gadījumu apraksti un zinātniskās publikācijas.

Rezultāti

Vēsturiski pirmie dati par piena zobu šķilšanās laiku tiek minēti 1935. gadā, kad *Kronfeld* apkopoja rezultātus pētījumam, ko uzsāka 1929. gadā kopā ar *Logan*. Kopumā histoloģiski un rentgenoloģiski tika izpētīti 30 jaundzimušo un bērnu žokļi. Atšķirības starp žokļiem vai dzimumiem nav minētas (*Lunt and Law*, 1974; sk. 1. tab.).

1. tabula. Piena zobu šķilšanās laiks atbilstīgi *Kronfeld* un *Logan* pētījumam 1935. gadā

Primary teeth eruption times created by Kronfeld and Logan in 1935

Piena zobi	Bērna vecums, mēn.
Centrālais incisīvs	6–8
Laterālais incisīvs	8–10
Kanīns	16–20
Pirmais molārs	12–16
Otrais molārs	20–30

Avots: Lunt, R. C., Law, D. B. 1974. A review of the chronology of eruption of deciduous teeth. *The Journal of the American Dental Association*. 89, 873.

Savukārt *McCall* un *Schour* 1939. gadā histoloģiski izpētīja 50 žokļus. Viņi novēroja, ka kopumā meitenes nedaudz apsteidza zēnus. Vēl viņi konstatēja šķilšanās atšķirības starp augšžokļa un apakšžokļa zobiem (*Lunt and Law*, 1974; sk. 2. tab.).

2. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks atbilstīgi McCall un Schour pētījumam 1939. gadā
Primary teeth eruption times created by McCall and Schour in 1939

Piena zobi	Bērna vecums, mēn.	
	Augšžoklis	Apakšžoklis
Centrālais incisīvs	7,5	6
Laterālais incisīvs	9	7
Kanīns	18	16
Pirmais molārs	14	12
Otrais molārs	24	20

Avots: Lunt, R. C., Law, D. B. 1974. A review of the chronology of eruption of deciduous teeth. *The Journal of the American Dental Association*. 89, 873.

Turpmākajos pētījumos tika konstatēts vēlāks piena zobu šķilšanās laiks. Robinow, Richard un Anderson 1942. gadā izmeklēja 64 veselus eiropēdās rases bērnus (31 zēnu un 33 meitenes). Izmeklējumi tika veikti katru mēnesi līdz sešu mēnešu vecumam, katru pusotru mēnesi līdz 18 mēnešu vecumam, katrus divus mēnešus līdz trīs gadu vecumam un katrus trīs mēnešus līdz sešu gadu vecumam. Mātes arī tika lūgtas pierakstīt katra zoba šķilšanās datumu. Rezultātā tika konstatēts, ka zēniem visi piena zobi šķīlās agrāk nekā meitenēm, izņemot pirmos molārus (Lunt and Law, 1974; sk. 3. tab.).

3. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks atbilstīgi Robinow, Richards un Anderson pētījumam 1942. gadā
Primary teeth eruption times created by Robinow, Richards and Anderson in 1942

Piena zobi	Zēni		Meitenes	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Augšžoklis				
Centrālais incisīvs	9,1	1,5	9,6	2,0
Laterālais incisīvs	10,4	2,4	11,9	2,7
Kanīns	18,9	2,7	20,1	3,2
Pirmais molārs	16,0	2,3	15,7	2,3
Otrais molārs	27,6	4,4	28,4	4,3
Apakšžoklis				
Centrālais incisīvs	7,3	1,6	7,8	2,1
Laterālais incisīvs	13,0	2,8	13,8	3,6
Kanīns	19,3	2,9	20,2	3,4
Pirmais molārs	16,2	1,9	15,6	2,2
Otrais molārs	25,9	3,8	27,1	4,2

Avots: Lunt, R. C., Law, D. B. 1974. A review of the chronology of eruption of deciduous teeth. *The Journal of the American Dental Association*. 89, 874.

SN – standartnovirze.

1962. gadā *Lysell, Magnusson* un *Thilander* veica garenvirziena pētījumu par piena zobu šķilšanās laiku un secību 171 Zviedrijas bērnam (96 zēniem un 75 meitenēm). Izmeklējumi bērniem tika veikti ik mēnesi no trīs mēnešu vecuma līdz laikam, kad pilnībā izveidojās piena sakodiens (sk. 4. tab.). Statistiski nozīmīga atšķirība starp dzimumiem netika novērota. Tomēr bija starpība starp zobu šķilšanos augšžoklī un apakšžoklī, turklāt tā bija statistiski nozīmīga un atspoguļoja noteiktu zobu šķilšanās secību (*Lunt and Law, 1974*).

4. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks 171 Zviedrijas bērnam atbilstīgi *Lysell* un kolēģu pētījumam 1962. gadā

Primary teeth eruption times for 171 Swedish children, created in 1962 by *Lysell* and coworkers

Piena zobi	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
	Augšžoklis		Apakšžoklis	
Centrālais incisīvs	10,21	1,73	8,02	2,04
Laterālais incisīvs	11,35	2,29	13,18	3,01
Kanīns	19,25	2,96	19,72	3,20
Pirmais molārs	16,01	2,45 zēniem, 1,91 meitenei	16,27	2,18
Otrais molārs	29,09	3,88	27,11	3,92 zēniem, 2,94 meitenēm

Avots: *Lunt, R. C., Law, D. B. 1974. A review of the chronology of eruption of deciduous teeth. The Journal of the American Dental Association. 89, 875.*

SN – standartnovirze.

Apkopojot literatūras avotus, *Lunt* un *Law* 1974. gadā piedāvāja veikt izmaiņas iepriekš pieņemtajās piena zobu šķilšanās vecuma tabulās (*Lunt and Law, 1974*; sk. 5. tab.).

5. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks un laika robežas, ko noteica *Lunt* un *Law* 1974. gadā

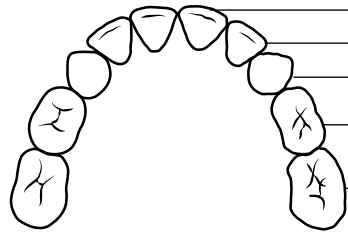
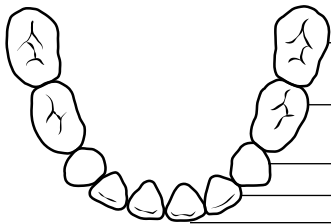
Primary teeth eruption times created by *Lunt* and *Law* in 1974

Piena zobi	Bērna vecums, mēn.	
	Augšžoklis	Apakšžoklis
Centrālais incisīvs	10 (8–12)	8 (6–10)
Laterālais incisīvs	11 (9–13)	13 (10–16)
Kanīns	19 (16–22)	20 (17–23)
Pirmais molārs	16 (13–19) zēniem, 16 (14–18) meitenēm	16 (14–18)
Otrais molārs	29 (25–33)	27 (23–31) zēniem, 27 (24–30) meitenēm

Avots: *Lunt, R. C., Law, D. B. 1974. A review of the chronology of eruption of deciduous teeth. The Journal of the American Dental Association. 1974. 89, 878.*

Šie dati tiek izmantoti arī mūsdienās. Tos publicēja Amerikas Zobārstu asociācija (AZA) kā piena zobu šķilšanās standartu (sk. 1. att.). Normāli pirmais piena zobs šķīļas aptuveni sešu mēnešu vecumā. Visaktīvākais šķilšanās periods ir no deviņu līdz 18 mēnešu vecumam, un pilns piena sakodiens izveidojas līdz trīs gadu vecumam (*American Dental Association, 2005; Falkner, 1957; Proffit, Fields and Sarver, 2012*).

1. attēls. Piena zobu šķilšanās standarti atbilstīgi Amerikas Zobārstu asociācijas ieteikumam
Primary teeth eruption times offered by American Dental Association

	Augšžoklis	Bērna vecums, mēn.
	Centrālais incisīvs	8–12
	Laterālais incisīvs	9–13
	Kanīns	16–22
	Pirmais molārs	13–19
	Otrais molārs	25–33
	Otrais molārs	23–31
	Pirmais molārs	14–18
	Kanīns	17–23
	Laterālais incisīvs	10–16
	Centrālais incisīvs	6–10

Avots: ADA. 2005. Tooth eruption. The primary teeth. *The Journal of the American Dental Association*. November, 136, 1619.

Piena zobu šķilšanos var ietekmēt vairāki lokālie un vispārējie faktori.

Vispārējie faktori ir populācija, dzimums, priekšlaicīga dzimšana, ēdināšanas veids, ķermeņa garums un svars, uzturs, mātes smēķēšana grūtniecības laikā, mātes fiziskā aktivitāte pirms grūtniecības, mātes sociāli ekonomiskais stāvoklis, bērna ģenētiskie traucējumi un sistēmiskais stāvoklis.

Ir virkne pētījumu, kuros dota informācija par zobu šķilšanās laiku dažādām populācijām.

Populācija.

Koreja: 2001. gadā *Choi* un *Yang* publicēja pētījumu par piena zobu šķilšanās laiku un secību Korejas bērniem. Tika izmeklēti 1070 bērni (567 zēni un 503 meitenes). Rezultāti rāda, ka zēniem piena zobi šķīļas agrāk nekā meitenēm un ir šāda šķilšanās secība: centrālie incisīvi un otrie molāri ātrāk šķīļas apakšžoklī, bet laterālie incisīvi, kanīni un pirmie molāri ātrāk šķīļas augšžoklī (*Choi and Yang*, 2001). Tādējādi šķilšanās secība Korejā sakrīt ar pārējām populācijām.

Spānija: 1994. gadā tika publicēti garenvirziena pētījuma (*Ramirez, Planells and Barberia*, 1994) rezultāti. Pētījuma laikā tika izmeklēti 114 Spānijas bērni. Visi bērni bija veseli un laikā dzimuši. Pirmos 10 mēnešus tos izmeklēja ik pēc mēneša un vēlāk ik pēc trim mēnešiem, līdz pilnībā izveidojās piena zobu sakodiens. Vecāki arī tika instruēti pierakstīt zobu šķilšanās datumu.

Šis pētījums rāda, ka zēniem piena zobi šķīļas agrāk nekā meitenēm (tas attiecas uz visiem zobiem). Novērojama tendence, ka agrāk šķīļas kreisās puses zobi, bet šī sakarība bija statistiski nenozīmīga (sk. 6. tab.). Salīdzinājumā ar AZA datiem Spānijas bērniem piena zobi sāk šķīlties agrāk, īpaši augšžokļa otrais molārs.

2015. gadā tika veikts šķērsgriezuma pētījums (*Burgueno Torres, Mourelle Martinez and de Nova Garcia*, 2015), kurā iegūtie rezultāti atšķiras no pārējiem literatūras datiem. Parādās vēlāks šķilšanās laiks un cita šķilšanās secība apakšžoklī: centrālais incisīvs, pirmais molārs, laterālais incisīvs, kanīns un otrais molārs. Iespējams, šāds rezultāts ir saistīts ar pētījuma veidu.

Pētījuma laikā tika izmeklēti 1250 bērni (623 meitenes un 627 zēni) vecumā no trīs līdz 42 mēnešiem. Piena sakodiena veidošanās periods vidēji ilga 22,28 mēnešus. Tika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība starp šķilšanās laiku zēniem un meitenēm: zēniem agrāk šķīļas kanīni un otrie molāri, bet meitenēm – pirmie molāri un augšžokļa laterālie incisīvi (sk. 7. tab.).

6. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks Spānijas bērniem 1994. gadā
Primary teeth eruption times in Spanish children, 1994

Piena zobi	Augšžoklis		Apakšžoklis	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Centrālais incisīvs	9,42	2,11	7,20	1,78
Laterālais incisīvs	10,66	2,20	12,26	3,00
Kanīns	18,70	3,03	19,03	3,28
Pirmais molārs	15,28	1,93	15,70	2,20
Otrais molārs	26,77	3,93	25,47	3,53

Avots: Ramirez, O., Planells, P., Barberia, E. 1994. Age and order of eruption of primary teeth in Spanish children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 22, 57.
SN – standartnovirze.

7. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks Spānijas bērniem 2015. gadā
Primary teeth eruption times in Spanish children, 2015

Piena zobi	Zēni		Meitenes	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Augšžoklis				
Centrālais incisīvs	14,93	2,79	14,88	2,94
Laterālais incisīvs	15,21	2,72	15,30	2,79
Kanīns	25,31	4,23	25,95	4,28
Pirmais molārs	21,80	3,73	21,31	3,96
Otrais molārs	32,73	4,50	33,37	4,37
Apakšžoklis				
Centrālais incisīvs	11,70	2,39	11,80	2,39
Laterālais incisīvs	23,76	5,46	23,76	5,56
Kanīns	25,31	3,82	26,10	3,80
Pirmais molārs	22,00	3,60	21,47	3,82
Otrais molārs	32,26	4,36	32,64	4,46

Avots: Burgueno Torres, L., Mourelle Martinez, M. R., Nova Garcia, J. M., de. 2015. A study on the chronology and sequence of eruption of primary teeth in Spanish children. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 16(4), 303.
SN – standartnovirze.

Islande: 1982. gadā tika publicēts pētījums par zobu šķilšanās laiku Islandes bērniem. Pētījumā piedalījās 927 bērni (498 zēni un 429 meitenes) vecumā no 0 līdz 83 mēnešiem. Starpība starp dzimumiem bija statistiski nenozīmīga, izņemot attiecībā uz apakšžokļa centrālajiem incisīviem un otrajiem molāriem, kas meitenēm šķīlās agrāk (sk. 8. tab.). Starpība starp kreiso un labo pusi arī bija statistiski nenozīmīga. Salīdzinot datus par Islandes, Zviedrijas, ASV un Ungārijas bērniem, tika atklāts, ka viņiem zobi šķīlās nozīmīgi agrāk nekā Islandes bērniem. Somijas un Islandes bērniem zobu šķilšanās vecums neatšķīrās (*Magnusson, 1982*).

8. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks Islandes bērniem 1982. gadā
Primary teeth eruption times in Icelandic children, 1982

Piena zobi	Zēni		Meitenes	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Augšžoklis				
Centrālais incisīvs	8,99	2,53	9,21	2,63
Laterālais incisīvs	10,38	3,09	10,16	3,08
Kanīns	17,59	2,71	17,98	2,87
Pirmais molārs	15,10	2,91	14,95	2,05
Otrais molārs	26,13	3,23	25,11	5,23
Apakšžoklis				
Centrālais incisīvs	8,03	3,06	6,89	2,16
Laterālais incisīvs	12,08	3,50	11,75	2,63
Kanīns	19,16	3,24	18,14	2,28
Pirmais molārs	16,16	2,69	15,43	2,47
Otrais molārs	25,62	2,38	23,74	4,14

Avots: Magnusson, T. E. 1982. Emergence of primary teeth and onset of dental stages in Icelandic children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 10, 94.

SN – standartnovirze.

Nigērija: 2007. gadā tika publicēts šķērsgriezuma pētījums, kurā aprakstīta Nigērijas bērnu piena zobu šķilšanās secība un laiks. Tajā atspoguļota arī dzimuma un sociāli ekonomisko faktoru ietekme uz piena zobu šķilšanos. Tika izmeklēti 1657 bērni vecumā no trīs līdz 40 mēnešiem (921 zēns un 736 meitenes). Rezultāti rāda, ka dzimums, sociāli ekonomiskie faktori un ēdināšanas veids neietekmē piena zobu šķilšanos. Tomēr pētījuma dizains ierobežo šo novērojumu ticamību.

Labās un kreisās puses zobi šķīlās vienlaicīgi. Laterāliem incisīviem, kanīniem un molāriem šķilšanās laiks abos žokļos neatšķīrās (sk. 9. tab.). Salīdzinājums starp populācijām rāda, ka piena zobu šķilšanās secība Nigērijas bērniem neatšķiras no citām populācijām, bet atšķiras zobu šķilšanās laiks meitenēm (Folayan *et al.*, 2007).

2008. gadā tika publicēti piena zobu šķilšanās standarti Nigērijas bērniem. Tas bija šķērsgriezuma pētījums, kura laikā tika izmeklēti 1013 veseli bērni vecumā no četriem līdz 36 mēnešiem. Zēniem abos žokļos piena zobi šķīlās agrāk nekā meitenēm, izņemot pirmos molārus. Meitenēm bija īsāks zobu šķilšanās periods (no pirmā zoba līdz pēdējam), savukārt zēniem tika novērota tendence, ka ātrāk šķīlās kreisās puses zobi (sk. 10. tab.). Salīdzinot ar citām populācijām, Nigērijas bērniem zobi šķīlās agrāk nekā arābu un Amerikas bērniem, bet vēlāk nekā Islandes bērniem (Oziegbe *et al.*, 2008).

9. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks Nigērijas bērniem 2007. gadā
Primary teeth eruption times in Nigerian children, 2007

Piena zobi	Zēni		Meitenes	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Augšžoklis				
Centrālais incisīvs	10,37	2,30	10,45	3,33
Laterālais incisīvs	12,67	3,19	13,18	3,73
Kanīns	19,35	3,63	19,54	4,31
Pirmais molārs	16,58	2,75	16,34	3,23
Otrais molārs	24,70	4,28	25,61	5,46
Apakšžoklis				
Centrālais incisīvs	7,86	2,49	8,38	2,97
Laterālais incisīvs	12,92	3,04	13,42	3,63
Kanīns	19,92	3,83	19,69	4,16
Pirmais molārs	16,57	2,83	16,08	3,04
Otrais molārs	24,52	4,21	25,22	4,97

Avots: Folayan, M., Owotade, F., Adejuyigbe, E., Sen, S., Lawal, B., Ndukwe, K. 2007. The Timing of Eruption of the Primary Dentition in Nigerian Children. *American Journal of Physical Anthropology*. 234, 445.
SN – standartnovirze.

10. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks Nigērijas bērniem 2008. gadā
Primary teeth eruption times in Nigerian children, 2008

Piena zobi	Zēni		Meitenes		Zēni un meitenes kopā	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Augšžoklis						
Centrālais incisīvs	9,29	1,92	10,06	2,54	9,67	2,31
Laterālais incisīvs	11,98	3,27	12,94	4,01	12,46	3,95
Kanīns	17,82	4,03	18,27	4,16	18,05	4,09
Pirmais molārs	16,03	3,04	15,99	2,88	16,01	2,96
Otrais molārs	26,11	5,66	26,11	5,04	26,12	5,37
Apakšžoklis						
Centrālais incisīvs	7,55	1,80	7,88	2,48	7,72	2,19
Laterālais incisīvs	12,42	3,61	12,98	2,99	12,72	3,33
Kanīns	18,19	4,03	18,77	3,98	18,49	4,00
Pirmais molārs	16,27	3,06	16,00	3,17	16,13	3,14
Otrais molārs	24,13	5,55	24,20	4,67	24,17	5,13

Avots: Oziegbe, E. O., Adekoya-Sofowora, C., Esan, T. A., Owotade, F. J. 2008. Eruption Chronology of Primary Teeth in Nigerian Children. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 32(4), 342.
SN – standartnovirze.

Indija: 2010. gadā tika publicēts pētījums, kurā tika noteikti hronoloģiskie zobu šķilšanās parametri Indijas bērniem. 135 veseli bērni (74 zēni un 61 meitene) tika ilgstoši pētīti – no pirmā līdz pēdējā piena zobu šķilšanās brīdim. Novēroja tendenci, ka zēniem agrāk šķīļas visi zobi, izņemot pirmos molārus un augšžokļa otros molārus (sk. 11., 12. tab.). Salīdzinājumā ar citām populācijām Indijas bērniem piena zobi šķīļas vēlāk (*Shekhar and Tenny, 2010*).

11. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks Indijas zēniem 2010. gadā

Primary teeth eruption times in Indian boys, 2010

Piena zobi	Augšžoklis				Apakšžoklis			
	Labā puse		Kreisā puse		Labā puse		Kreisā puse	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Centrālais incīvs	11,88	0,74	12,05	0,84	10,86	0,73	10,50	0,41
Laterālais incīvs	13,35	0,88	13,36	1,03	12,55	0,92	12,66	0,79
Kanīns	21,04	1,28	21,15	1,35	22,18	1,37	21,89	1,14
Pirmais molārs	17,28	1,05	17,50	1,11	19,00	0,85	19,13	0,79
Otrais molārs	29,29	1,02	29,48	1,39	26,82	1,80	27,16	0,78

Avots: Shekhar, M. G., Tenny, J. 2010. Longitudinal study of age and order of eruption of primary teeth in Indian children. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2(3), 114.

SN – standartnovirze.

12. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks Indijas meitenēm 2010. gadā

Primary teeth eruption times in Indian girls, 2010

Piena zobi	Augšžoklis				Apakšžoklis			
	Labā puse		Kreisā puse		Labā puse		Kreisā puse	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Centrālais incīvs	12,00	0,74	12,16	0,85	10,92	0,72	10,56	0,42
Laterālais incīvs	13,56	0,79	13,57	0,97	12,55	0,98	12,69	0,84
Kanīns	21,17	1,36	21,32	1,40	22,35	1,41	21,99	1,21
Pirmais molārs	17,09	1,05	17,16	0,92	18,94	0,93	18,91	0,74
Otrais molārs	27,81	0,78	28,14	1,25	27,53	0,98	27,19	0,85

Avots: Shekhar, M. G., Tenny, J. 2010. Longitudinal study of age and order of eruption of primary teeth in Indian children. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2(3), 114.

SN – standartnovirze.

Polija: No 2004. līdz 2008. gadam tika veikts pētījums par piena zobu šķilšanās laiku. Pētījuma gaitā tika izmeklēti 865 bērni (437 zēni un 428 meitenes) vecumā no trīs līdz 36 mēnešiem. Tika noskaidrots, ka pirmais un pēdējais piena zobs zēniem šķīlās vidēji 6,24 un 24,75 mēnešos, bet meitenēm 7,07 un 24,21 mēnesī. Visi incisiivi un augšžokļa pirmie molāri zēniem šķīlās ievērojami agrāk. Tipiskā šķilšanās secība bija šāda: centrālais incisiivs, laterālais incisiivs, pirmais molārs, kanīns, otrais molārs. Šāda secība tika novērota 86,36 % zēnu un 89,47 % meiteņu. Savstarpējā saistība starp bioloģiskā brieduma morfoloģiskiem un dentāliem kritērijiem piena sakodiena veidošanās laikā bija ļoti spēcīga abiem dzimumiem (Zadzinska, Nieczuja-Dwojacka and Borowska-Sturginska, 2012).

Zviedrija: 1986. gadā tika publicēti garenvirziena pētījuma rezultāti. Pētījuma laikā tika novēroti 212 bērni no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam. Rezultātā tika secināts, ka visi piena zobi, izņemot apakšžokļa otros molārus, zēniem šķīlās agrāk, bet statistiski nozīmīgi tas bija tikai augšžokļa laterālajiem incisiiviem un apakšžokļa kanīniem (sk. 13. tab.). Bērni tika izmeklēti 1, 3, 6, 9, 12, 18 un 24 mēnešu vecumā un ik pēc gada līdz 18 gadu vecumam (Hagg and Taranger, 1986).

13. tabula. Piena zobu šķilšanās vidējais laiks Zviedrijas bērniem 1986. gadā

Primary teeth eruption times in Swedish children, 1986

Piena zobi	Zēni		Meitenes	
	Bērna vecums, mēn.	SN	Bērna vecums, mēn.	SN
Augšžoklis				
Centrālais incisiivs	9,6	1,85	9,8	1,59
Laterālais incisiivs	10,4	2,40	11,1	2,37
Kanīns	18,7	3,15	19,5	3,17
Pirmais molārs	15,5	2,08	15,6	1,89
Otrais molārs	27,7	4,31	27,9	3,75
Apakšžoklis				
Centrālais incisiivs	7,5	2,10	7,9	2,13
Laterālais incisiivs	13,0	3,12	13,4	3,13
Kanīns	19,1	3,19	19,1	3,26
Pirmais molārs	15,6	2,22	15,6	1,37
Otrais molārs	26,3	3,82	26,3	3,44

Avots: Hagg, U., Taranger, J. 1986. Timing of tooth emergence. A prospective longitudinal study of Swedish urban children from birth to 18 years. *Swedish Dental Journal*. 10, 199.

SN – standartnovirze.

Etnicitāte. Literatūrā tiek minēts, ka Āzijas etniskās bērniem piena zobu šķilšanās notiek vēlāk nekā eiropēdās izcelsmes bērniem, bet nav nozīmīgas atšķirības starp zobu šķilšanās laiku Amerikas, Eiropas un Āfrikas bērniem (Falkner, 1957; Ntani et al., 2015).

Priekšlaicīga dzimšana. Pēc Pasaules Veselības organizācijas definīcijas par priekšlaicīgām tiek uzskatītas dzemdības, kas notiek pirms 37. grūtniecības nedēļas vai kurās jaundzimušā svars ir mazāks nekā 2500 grammi.

Visos pētījumos, kuros izskatīta priekšlaicīgas dzimšanas ietekme uz piena zobu sakodieniem, tiek uzrādīta novēlota piena zobu šķilšanās. Jo mazāks ir jaundzimušā svars, jo vēlāk šķīļas piena zobi (Fadavi et al., 1992; Garcia, Neto and Falcão, 2014; Ntani et al., 2015; Paulsson, Bondemark and Soderfeldt, 2004; Pavičič et al., 2016; Piovezani Ramos, Cordeiro Gugisch and Calixto Fraiz, 2006; Seow, 1997).

Priekšlaicīgi dzimušiem bērniem pirmā zoba šķilšanās vecumu ietekmē arī intubācijas ilgums, enterālā barošana, apnoja, vitamīnu lietošana un vidējais svara pieaugums dienā (Viscardi, Romberg and Abrams, 1994).

Dzimums. Daži pētījumi liecina, ka piena zobu šķilšanās laika atšķirība starp abiem dzimumiem ir statistiski nenozīmīga. Dažos tika novērots, ka meitenes nedaudz apsteidz zēnus, bet lielākajā daļā pētījumu tika konstatēts, ka zēniem piena zobi lielākoties šķīļas agrāk nekā meitenēm (*Burgueno Torres, Mourelle Martinez and de Nova Garcia*, 2015; *Falkner*, 1957; *Hagg and Taranger*, 1986; *Magnusson*, 1982; *Tanguay, Demirjian and Thibault*, 1984; *Zadzinska, Nieczuja-Dwojacka and Borowska-Sturginska*, 2012).

Ēdināšanas veids. Dažos pētījumos norādīts, ka bērniem, kas tikuši zīdīti septiņus un vairāk mēnešus, ir aizkavēta piena zobu šķilšanās un mazāks zobu skaits viena un divu gadu vecumā (*Ntani et al.*, 2015). Ir arī pētījuma rezultāti, kas liecina, ka mākslīgi ēdinātiem bērniem ir aizkavēta augšējo incisivu šķilšanās (*Holman and Yamaguchi*, 2005). Lielākoties tiek novērots, ka nav saistības starp ēdināšanas veidu un piena zobu šķilšanās laiku (*Folayan et al.*, 2007; *Folayan and Sowole*, 2013; *Kaymaz et al.*, 2015; *Pavičin et al.*, 2016).

Ķermeņa garums un svars. Pētījumos pierādīts, ka ir tieša saistība starp piena zobu skaitu un antropometriskajiem mērījumiem – ķermeņa svaru un garumu (*Soliman et al.*, 2012).

Vairāki pētījumi liecina, ka bērniem, kas ir lielāki (garāki un smagāki) dzimšanas brīdī, piena zobi šķīļas agrāk un ir vairāk zobu viena un divu gadu vecumā (*Bastos et al.*, 2007; *Ntani et al.*, 2015; *Sajjadian et al.*, 2010), tomēr daži avoti šo saistību starp jaundzimušā ķermeņa garumu un svaru un pirmā piena zoba šķilšanās vecumu noliedz (*Kaymaz et al.*, 2015; *Viscardi, Romberg and Abrams*, 1994).

Dviņu un ģimeņu pētījumi pierāda, ka piena zobu šķilšanās laiks parasti ir pārmantojams un mijiedarbojas ar visa kraniofaciālā kompleksa attīstību. Alēles, kas atbild par piena zobu šķilšanos, ir saistītas arī ar sejas platumu, deguna platumu, ķermeņa garumu un glabellas izvirzījumu (*Fatemifar et al.*, 2013).

Uzturs. Piena zobu šķilšanos ietekmē uzturs. Uztura nepietiekamības gadījumā bērniem ir kavēta piena zobu šķilšanās (*Holman and Yamaguchi*, 2005; *Ntani et al.*, 2015). Piena zobu šķilšanos var kavēt pat mērena uztura nepietiekamība (*Gaur and Kumar*, 2012). Vitamīnu lietošana piena zobu šķilšanās vecumu neietekmē (*Kaymaz et al.*, 2015), taču izņēmums ir priekšlaicīgi dzimuši bērni.

Mātes smēķēšana grūtniecības laikā. Bērniem, kuru mātes smēķējušas grūtniecības laikā, pirmais zobs šķīļas agrāk un ir vairāk piena zobu viena un divu gadu vecumā. Nav zināms mātes smēķēšanas ietekmes mehānisms, bet tas, iespējams, ir saistīts ar mikroelementu stāvokli mātes organismā vai placentāro kalcija transportu (*Ntani et al.*, 2015; *Ounsted, Moar and Scott*, 1987; *Rantakallio and Makinen*, 1984).

Mātes fiziskā aktivitāte pirms grūtniecības. Mātes fiziskās aktivitātes trūkums pirms grūtniecības paātrina piena zobu šķilšanos. Divu gadu vecumā vairāk piena zobu bija bērniem, kuru mātēm tika novērota tendence uz mazāku fizisko aktivitāti pirms grūtniecības (*Ntani et al.*, 2015).

Mātes sociāli ekonomiskais stāvoklis. Arī tas var ietekmēt piena zobu šķilšanos. Apvienotajā Karalistē veiktais pētījums rāda šādu tendenci: mātēm, kuru bērniem divu gadu vecumā bija vairāk piena zobu, bija sliktāks sociāli ekonomiskais stāvoklis (*Ntani et al.*, 2015).

Pētījums par Nigērijas bērniem (2008) liecina, ka bērniem no augstākas sociāli ekonomiskās grupas piena zobi šķīļas ātrāk, salīdzinot ar zemākas sociāli ekonomiskās grupas pārstāvjiem (*Oziegbe et al.*, 2009).

Sistēmiskais stāvoklis. Piena zobu šķilšanos kavē tādi sistēmiskie stāvokļi kā bērnu cerebrālā trieka (*Suri, Gagari and Vastardis*, 2004), HIV infekcija (*Ramos-Gomez et al.*, 2000) un fenitoīna lietošana (*Church and Brandt*, 1984).

Ģenētiskie traucējumi. Zoba šķilšanās process var tikt pārtraukts dažādos laika posmos, un šķilšanās traucējumu smagums variē. Traucējumi var izpausties kā dažādi šķilšanās fenotipi: priekšlaicīga šķilšanās, aizkavēta šķilšanās (novērojama biežāk, sk. 14. tab.) un pilnīga šķilšanās mazspēja (*Wise, Frazier-Bowers and D'Souza*, 2002).

Priekšlaicīga šķilšanās attiecas uz natālajiem un neonatālajiem zobiem. Natāls zobs bērnam ir mutē jau dzimšanas brīdī, neonatāls zobs parādās pirmo sešu mēnešu laikā. Tie var būt virsskaita zobi, kas ir zoba plāksnītes attīstības novirze, vai normāls centrālais incisīvs, tikai pārāk agri šķīlies (*Proffit, Fields and Sarver*, 2012; *Regezi, Sciubba and Jordan*, 2016). Iedzimtas hemifaciālas hipertrofijas gadījumā piena zobi skartajā pusē kalcificējas, šķīļas un izkrīt ātrāk nekā simetriskajā pusē (*Winter and Simpkins*, 1974).

14. tabula. Ģenētiskās slimības, kas ir saistītas ar aizkavētu piena zobu šķilšanos
Genetic diseases associated with delayed primary teeth eruption

Sindroms / stāvoklis	Šķilšanās fenotips	Ģenētiskais defekts	Pārmantošanas veids
Iedzimtā Olbraita osteodistrofija (<i>Garavelli et al.</i> , 2005; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta pirmā zoba šķilšanās	GNAS1	Autosomāli dominantais
Apēra sindroms (<i>Kaloust, Ishii and Vargervik</i> , 1997; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta šķilšanās, hipodontija	FGFR2	Autosomāli dominantais
Kornēlijas de Langes (<i>Cornelia de Lange</i>) sindroms (<i>Deardorff et al.</i> , 2012; <i>Silver</i> , 1964; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta šķilšanās	HDAC8	Autosomāli dominantais
Dubovica sindroms (<i>Grosse, Gorlin and Opitz</i> , 1971; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta šķilšanās	NSUN2	Autosomāli recesīvais
GAPO sindroms (<i>Dias da Silveira et al.</i> , 2006; <i>Stránecký et al.</i> , 2013; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Šķilšanās mazspēja	ANTXR1	Autosomāli recesīvais
Golca sindroms (<i>Ureles and Needleman</i> , 1986; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta šķilšanās, hipodontija	(19)	Ar X hromosomu saistīts dominantais, ar letalitāti hemizigotiem vīriešiem
Hondroektodermālā displāzija (<i>Ellis and van Creveld</i> , 1940; <i>Kurian et al.</i> , 2007; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta šķilšanās, hipodontija	EVC	Autosomāli recesīvais
Inkontinences (<i>incontinentia</i>) pigmenti (<i>Fusko et al.</i> , 2007; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002; <i>Zonana et al.</i> , 2000)	Aizkavēta šķilšanās, hipodontija	Xp11.2, reti – IKK	Ar X hromosomu saistīts dominantais, letāls vīriešiem
Kokeina (<i>Cockayne</i>) sindroms (<i>Luz Arenas Sordo, de la, et al.</i> , 2006; <i>Nance and Berry</i> , 1992; <i>Venema et al.</i> , 1990; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta šķilšanās	CSB (ERCC6)	Autosomāli recesīvais
Kolinsa sindroms (<i>Regezi, Sciubba and Jordan</i> , 2016)	Aizkavēta šķilšanās	TCOF1	Autosomāli dominantais
Kruzona sindroms (<i>Regezi, Sciubba and Jordan</i> , 2016)	Aizkavēta šķilšanās	FGFR2	Autosomāli dominantais
Levi-Hollister sindroms (<i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta šķilšanās	Nav zināms	Autosomāli dominantais
Osteoglohoniskā displāzija (<i>Shankar, Ajila and Kumar</i> , 2010; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Šķilšanās mazspēja (adontija)	FGFR1	Autosomāli dominantais
Osteoskleroze (<i>Stark and Savarirayan</i> , 2009; <i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Šķilšanās mazspēja	TRAF6	Autosomāli recesīvais
Progērija (Hatčinsona–Gilforda sindroms) (<i>Wise, Frazier-Bowers and D'Souza</i> , 2002)	Aizkavēta šķilšanās, hipodontija	DNS helikāze, telomerāze	Autosomāli recesīvais

Lokālie faktori. Piena zobu šķilšanas ietekmējošie lokālie faktori visbiežāk ir saistīti ar mehāniskiem šķēršļiem, piemēram, ar mīksto audu sablīvējumiem, odontogēniem tumoriem, cistām, reģionālu odontodisplāziju, rētaudiem pēc traumām vai operācijām, smaganu hiperplāziju (*Cildir et al.*, 2005; *Suri, Gagliardi and Vastardis*, 2004).

Lūpas un aukslēju šķeltne arī ietekmē piena zobu šķilšanas. Abiem dzimumiem visiem zobiem šķeltnes pusē ir lielāks šķilšanās vecums nekā simetriskajiem zobiem (*Duque et al.*, 2004). Hipodontija parādās 12,4 % pacientu, kuriem ir šķeltne (*Pegelow, Alqadi and Linder-Aronson Karsten*, 2012). Bērniem ar abpusēju šķeltni visi piena zobi abos žokļos šķīļas vēlāk nekā bērniem bez šķeltnes. Šī atšķirība bija statistiski nozīmīga visiem zobiem, izņemot augšžokļa pirmo molāru. Vislielākā novirze tika novērota, šķīļoties laterālajiem incīsiem. Meitenēm tie šķīļas astotie, bet zēniem – pēdējie (*Yuriko Kobayashi, Gomide and de Carvalho Carrara*, 2010).

Diskusija

Piena zobu šķilšanās laiks dažādās populācijās atšķiras. Salīdzinot vidējo šķilšanās laiku, var secināt, ka visagrāk piena zobi šķīļas Polijas un Islandes bērniem, ļoti līdzīgs šķilšanās laiks ir Spānijas un Nigērijas bērniem, kam seko Zviedrijas bērni, un visvēlākais šķilšanās laiks konstatēts Indijas bērniem. Šie dati apstiprina apgalvojumu, ka Āzijas etnicitātes bērniem piena zobi šķīļas vēlāk nekā eiropēdajiem bērniem.

Piena zobu šķilšanās secība šeit pētītajās populācijās ir līdzīga, izņemot 2015. gada Spānijas pētījumu, kura gaitā tika novērota apakšžokļa pirmā molāra šķilšanās pirms laterālā incīsiņa. Iespējams, ka tik atšķirīgs rezultāts ir saistīts ar pētījuma veidu. Tas tika veidots kā šķēsgriezuma pētījums.

Lielākā daļa pētījumu apstiprina dzimuma, priekšlaicīgas dzimšanas, uztura un antropometrisko mērījumu ietekmi uz piena zobu šķilšanas, bet noliedz ēdināšanas veida ietekmi. Dati par sliktāka sociāli ekonomiskā stāvokļa ietekmi ir pretrunīgi. Apvienotajā Karalistē konstatēts, ka sliktāks sociāli ekonomiskais stāvoklis veicina agrāku piena zobu šķilšanas, bet Nigērijā – ka vēlāku. Tas, iespējams, ir izskaidrojams ar to, ka sliktāks sociāli ekonomiskais stāvoklis Nigērijā var būt arī uztura trūkuma iemesls.

Tika atrasti un analizēti trīs pētījumi par mātes smēķēšanas ietekmi uz piena zobu šķilšanās laiku. Tie liecina, ka mātes smēķēšana grūtniecības laikā veicina agrāku piena zobu šķilšanas. Ir pētījums, kurā apgalvots, ka fiziskās aktivitātes trūkums mātei pirms grūtniecības paātrina piena zobu šķilšanas bērnam, bet šāda veida pētījums ir vienīgais, līdzīgi netika atrasti.

Radās grūtības ar informācijas meklēšanu par sistēmisko stāvokļu, ģenētisko traucējumu un lokālo stāvokļu ietekmi uz piena zobu šķilšanas, jo galvenokārt literatūrā ir uzskaitīta šo faktoru ietekme uz pastāvīgo zobu šķilšanas. Tāpēc dati pārsvarā tika iegūti, analizējot klīniskos gadījumus.

Informācija par piena zobu šķilšanās laiku dod iespēju prognozēt organisma attīstības nianšes bērna turpmākajā dzīvē, jo ir novērojama stingra tiešā korelācija starp piena un pastāvīgo zobu šķilšanās laiku: ja ir vienu mēnesi aizkavēta vai pāragra piena zobu šķilšanās, tā rada 4,21 mēneša novirzi no pastāvīgā zoba šķilšanās laika (*Poureslami et al.*, 2015). Ir pētījumi, kas pierāda ģenētisku saistību starp piena zobu šķilšanas un aptaukošanos tālākā dzīvē. Paaugstinās iespējamība, ka pāragra piena zobu šķilšanās var norādīt uz agrāk neatpazītu riska faktoru vēlākai aptaukošanās attīstībai (*Fatemifar et al.*, 2014). Gandrīz pusei ģēnu, kas ir atbildīgi par piena zobu attīstību, ir saistība ar vēža attīstību (*Pillas et al.*, 2010).

Priekšlaicīga zobu šķilšanās ir saistīta ar kariesa veidošanos. Tā ietekmē emaljas mineralizācijas kvalitāti un zobu vairāk pakļauj kariesam. Piemēram, zobs var izšķīsties, pirms tas ir pilnībā mineralizēts. Šādā gadījumā jāņem vērā arī citi apstākļi – ja zobi šķīļas ātrāk, vecākiem nepieciešams zobu tīrīšanā iesaistīties no agrāka vecuma un ilgākā laika periodā (*Ntani et al.*, 2015).

Secinājumi

Piena zobu šķilšanās laiks variē atkarībā no populācijas un dzimuma. Ja laiks, kad zobs parādās mutes dobumā, nozīmīgi atšķiras no normām, kas ir izstrādātas dažādām populācijām, tā ir aizkavēta vai priekšlaicīga šķilšanās. Aizkavēta šķilšanās tiek novērota biežāk. To var izraisīt bērna priekšlaicīga dzimšana, samazināts ķermeņa garums un svars, nepietiekams uzturs, ģenētiskie traucējumi, sistēmiskās saslimšanas un lokālie faktori.

Piena zobu priekšlaicīgu šķilšanos saista ar mātes smēķēšanu grūtniecības laikā, mātes fiziskās aktivitātes trūkumu pirms grūtniecības, mātes sociāli ekonomisko stāvokli un dažiem ģenētiskiem traucējumiem.



Primary Teeth Eruption and Factors Affecting It

Abstract

Primary teeth eruption is an important aspect of child's growth and development. It reflects child's physical condition and health. It is necessary to investigate timing of primary teeth eruption, in order to detect deviation from the standards of development in time.

This article is a literature review with the aim to observe primary teeth eruption sequence and timing in different populations and to describe the factors that affect them. Materials are obtained in PubMed, Science Direct and Cochrane Library databases. Keywords used for the search were "deciduous teeth eruption", "timing of primary teeth eruption", "delayed teeth eruption", "premature eruption teeth", "tooth emergence". 65 publications from 1957 to 2016 have been used for this review.

Primary teeth eruption sequence in populations included in the review are similar, but the eruption timing is different. Indian children show the latest tooth emergence, the average age of mandibular central incisors eruption is 10.92 months. Comparatively, for Spanish children eruption of mandibular central incisors is at the age of 7.20 months. Through most parts of the research, it has been noticed that boys show earlier timing of primary teeth eruption than girls. The data about eruption timing in Latvia is currently being processed. Children born in Riga from 2004 till 2006 are included in this research.

Preterm born children have delayed primary teeth eruption, especially new-borns with weigh less than 1000 g and a gestational age less than 30 weeks. Publications have described a number of systemic diseases and genetic disorders that delay primary teeth eruption. It is also noted that malnutrition has an influence on delayed teething.

Timing of primary teeth eruption varies depending on population. Delayed or premature eruption is when timing of primary teeth eruption differs significantly from norms. Delayed eruption is more common because of premature birth, low body weight, malnutrition, genetic disorders and systemic diseases.

Keywords: deciduous teeth eruption, timing of deciduous teeth eruption, delayed teeth eruption, premature teeth eruption, tooth emergence.

Literatūra

1. ADA. 2005. Tooth eruption. The primary teeth. *The Journal of the American Dental Association*. November, 136, 1619.
2. Bastos, J. L., Peres, M. A., Peres, K. G., Barros, A. J. D. 2007. Infant growth, development and tooth emergence patterns: A longitudinal study from birth to 6 years of age. *Archives of Oral Biology*. 52, 598–606.
3. Burgueno Torres, L., Mourelle Martinez, M. R., de Nova Garcia, J. M. 2015. A study on the chronology and sequence of eruption of primary teeth in Spanish children. *European Journal of Paediatric Dentistr*. 16(4), 301–304.
4. Choi, N. K., Yang, K. H. 2001. A study on the eruption timing of primary teeth in Korean children. *ASDC Journal of Dentistry for Children*. 68(4), 244–249.

5. Church, L. F., jr., Brandt, S. K. 1984. Phenytoin-induced gingival overgrowth resulting in delayed eruption of the primary dentition. A case report. *Journal of Periodontology*. 55, 19–21.
6. Cildir, S. K., Sencift, K., Olgac, V., Sandalli, N. 2005. Delayed eruption of a mandibular primary cuspid associated with compound odontoma. *The Journal of Contemporary Dental Practic*. 6(4), 152–159.
7. Deardorff, M. A., Bando, M., Nakato, R., Watrin, E., Itoh, T., Minamino, M., Saitoh, K., Komata, M., Katou, Y., Clark, D., Cole, K. E., De Baere, E., Decroos, C., Di Donato, N., Ernst, S., Francey, L. J., Gyftodimou, Y., Hirashima, K., Hullings, M., Ishikawa, Y., Jaulin, C., Kaur, M., Kiyono, T., Lombardi, P. M., Magnaghi-Jaulin, L. 2012. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature* 2012. 489, 313–317.
8. Dias da Silveira, H. E., Quadros, O. F., Dalla-Bona, R. R., Dias da Silveira, H. L., Fritscher, G. G. 2006. Dental findings in GAPO syndrome: case report. *Brazilian Dental Journal*. 17(3), 259–262.
9. Duque, C., Dalben, G. S., Aranha, A. M., Carrara, C. F., Gomide, M. R., Costa, B. 2004. Chronology of deciduous teeth eruption in children with cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 41(3), 285–289.
10. Ellis, R. W. B., Creveld, S., van. 1940. A syndrome characterized by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondrodysplasia and congenital morbus cordis report of three cases. *Archives of Disease in Childhood*. 15(82), 65–84.
11. Fadavi, S., Punwani, I. C., Adeni, S., Vidyasagar, D. 1992. Eruption pattern in the primary dentition of premature low-birth-weight children. *ASDC Journal of Dentistry for Children*. 59(2), 120–122.
12. Falkner, F. 1957. Deciduous tooth eruption. *Archives of Disease in Childhood*. 32(165), 386–391.
13. Fatemifar, G., Evans, D. M., Tobias, J. H., Macchiarelli, R. 2014. The association between primary tooth emergence and anthropometric measures in young adults: findings from a large prospective cohort study. *PLOS ONE*. 9(5), e96355.
14. Fatemifar, G., Hoggart, C. J., Paternoster, L., Kemp, J. P., Prokopenko, I., Horikoshi, M., Wright, V. J., Tobias, J. H., Richmond, S., Zhurov, A. I., Toma, A. M., Pouta, A., Taanila, A., Sipilä, K., Lahdesmäki, R., Pillas, D., Geller, F., Feenstra, B., Melbye, M., Nohr, E. A., Ring, S. M., St. Pourcain, B., Timpson, N. J., Smith, G. D., Jarvelin, M. R., Evans, D. M. 2013. Genome-wide association study of primary tooth eruption identifies pleiotropic loci associated with height and craniofacial distances. *Human Molecular Genetics*. 22(18), 3807–3817.
15. Folayan, M., Owotade, F., Adejuyigbe, E., Sen, S., Lawal, B., Ndukwe, K. 2007. The timing of eruption of the primary dentition in Nigerian children. *American Journal of Physical Anthropology*. 234, 443–448.
16. Folayan, M. O., Sowole, C. A. 2013. Association between breastfeeding and eruption of the first tooth in preschool children in Nigeria. *European Journal of Paediatric Dentistry: Official Journal of European Academy of Paediatric Dentistry*. 14(1), 51–54.
17. Fusco, F., Fimiani, G., Tadini, G., Michele, D., Ursini, M. V. Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 56(2), 264–267.
18. Garavelli, L., Pectori, S., Zanacca, C., Caselli, G., Loiodice, A., Mantovani, G., Ammenti, Raffaele Virdis, A., Banchini, G. 2007. Albright's hereditary osteodystrophy (Pseudohypoparathyroidism Type Ia): clinical case with a novel mutation of GNAS1. *Acta Bio-Medica*. 2005, 76, 45–48.
19. Garcia, F., Neto, P., Falcão, M. C. 2014. Eruption chronology of the first deciduous teeth in children born prematurely with birth weight less than 1500 g. *Revista Paulista de Pediatria*. 32(1), 17–23.
20. Gaur, R., Kumar, P. 2012. Effect of undernutrition on deciduous tooth emergence among Rajput children of Shimla district of Himachal Pradesh, India. *The American Journal of Physical Anthropology*. 148(1), 54–61.
21. Gron, A. M. 1962. Prediction of tooth emergence. *Journal of Dental Research*. 41, 573–585.
22. Grosse, R., Gorlin, J., Opitz, J. M. 1971. The Dubowitz syndrome. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*. 110(3), 175–87.
23. Hagg, U., Taranger, J. 1986. Timing of tooth emergence. A prospective longitudinal study of Swedish urban children from birth to 18 years. *Swedish Dental Journal*. 10, 195–206.
24. Holman, D. J., Yamaguchi, K. 2005. Longitudinal analysis of deciduous tooth emergence: IV. Covariate effects in Japanese children. *The American Journal of Physical Anthropology*. 126(3), 352–358.
25. Kaloust, S., Ishii, K., and Vargervik, K. 1997. Dental development in Apert syndrome. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 34(2), 117–121.
26. Kaymaz, N., Yıldırım, Ş., Cevizci, S., Çimen, M., Topaloğlu, N., Binnetoğlu, F. K., Tekin M., Özmert, E. N. 2015. Association between teething and independent walking in healthy children. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 57, 53–59.
27. Kurian, K., Shanmugam, S., Harshvardhan, T., Gupta, S. 2007. Chondroectodermal dysplasia (Ellis van Creveld syndrome): A report of three cases with review of literature. *Indian Journal of Dental Research*. 18, 31–34.
28. Lunt, R. C., Law, D. B. 1974. A review of the chronology of eruption of deciduous teeth. *The Journal of the American Dental Association*. 89, 872–879.

29. Luz Arenas Sordo, M., de la, Zamora, E. H., Montoya Pérez, L. A., Aldape Barrios, B. C. 2006. Cockayne's syndrome: A case report. Literature review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 11, 236–238.
30. Magnusson, T. E. 1982. Emergence of primary teeth and onset of dental stages in Icelandic children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 10, 91–97.
31. Marks, S. C., Gorski, J. P., Wise, G. E. 2003. The mechanisms and mediators of tooth eruption – Models for developmental biologists. *The International Journal of Developmental Biology*. 39, 223–230.
32. Nance, M. A., Berry, S. A. 1992. Cockayne syndrome: Review of 140 cases. *American Journal of Medical Genetics*. 42(1), 68–84.
33. Ntani, G., Day, P. F., Baird, J., Godfrey, K. M., Robinson, S. M., Cooper, C., Inskip, H. M. 2015. Maternal and early life factors of tooth emergence patterns and number of teeth at one and two years of age. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 6(4), 299–307.
34. Ounsted, M., Moar, V., Scott, A. 1987. A longitudinal study of tooth emergence and somatic growth in 697 children from birth to three years. *Archives of Oral Biology*. 32, 787–791.
35. Oziegbe, E. O., Adekoya-Sofowora, C., Esan, T. A., Owotade, F. J. 2008. Eruption Chronology of Primary Teeth in Nigerian Children. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 32(4), 341–346.
36. Oziegbe, E. O., Adekoya-Sofowora, C., Folayan, M. O., Esan, T. A., Owotade, F. J. 2009. Relationship between socio-demographic and anthropometric variables and number of erupted primary teeth in suburban Nigerian children. *Maternal and Child Nutrition*. 5, 86–92.
37. Paulsson, L., Bondemark, L., Soderfeldt, B. 2004. A Systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption. *Angle Orthodontist*. 74(2), 269–279.
38. Pavičin, I. S., Dumančić, J., Badel, T., Vodanović, M. 2016. Timing of emergence of the first primary tooth in preterm and full-term infants. *Annals of Anatomy*. 203, 19–23.
39. Pegelow, M., Alqadi, N., Linder-Aronson Karsten, A. 2012. The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *European Journal of Orthodontics*. 34, 561–570.
40. Pillas, D., Hoggart, C. J., Evans, D. M., O'Reilly, P. F., Sipila, K. 2010. Genome-Wide Association study reveals multiple loci associated with primary tooth development during infancy. *PLOS Genet*. 6(2), e1000856.
41. Pilmane, M., Šumahers, G. H. 2006. *Medicīniskā embrioloģija*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte.
42. Piovezani Ramos, S. R., Cordeiro Gugisch, R., Calixto Fraiz, F. 2006. The influence of gestational age and birth weight of the newborn on tooth eruption. *Journal of Applied Oral Science*. 14(4), 228–232.
43. Poureslami, G. B. H., Asl Aminabadi, N., Sighari Deljavan, N., Erfanparast, L., Sohrabi, A., Jamali, Z., Ghertasi Oskoue, S., Hazem, K., Shirazi, S. 2015. Does timing of eruption in first primary tooth correlate with that of first permanent tooth? A 9-year cohort study. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 9(2), 79–85.
44. Proffit, W. R., Fields, H. W., Sarver, D. M. 2012. *Contemporary Orthodontics*. 5th ed. Mosby.
45. Ramirez, O., Planells, P., Barberia, E. 1994. Age and order of eruption of primary teeth in Spanish children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 22, 56–59.
46. Ramos-Gomez, F. J., Petru, A., Hilton, J. F., Canchola, A. J., Wara, D., Greenspan, J. S. 2000. Oral manifestations and dental status in paediatric HIV infection. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 10, 3–11.
47. Rantakallio, P., Makinen, H. 1984. Number of teeth at the age of one year in relation to maternal smoking. *Annals of Human Biology*. 11(1), 45–52.
48. Regezi, J. A., Sciubba, J. J., Jordan, R. C. K. 2016. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 7th ed. Saunders International.
49. Sajjadian, N., Shajari, H., Jahadi, R., Barakat, M. G., Sajjadian, A. 2010. Relationship between birth weight and time of first deciduous tooth eruption in 143 consecutively born infants. *Pediatrics and Neonatology*. 51(4), 235–237.
50. Seow, W. K. 1997. Effects of preterm birth on oral growth and development. *Australian Dental Journal*. 42(2), 85–91.
51. Shekhar, M. G., Tenny, J. 2010. Longitudinal study of age and order of eruption of primary teeth in Indian children. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2(3), 113–116.
52. Silver, H. K. 1964. The de Lange syndrome: typus amstelodamensis. *American Journal of Diseases of Children*. 108(5), 523–529.
53. Soliman, N. L., El-Zainy, M. A., Hassan, R. M., Aly, R. M. 2012. Relationship of deciduous teeth emergence with physical growth. *Indian Journal of Dental Research*. 23, 236–240.
54. Stark, Z., Ravi Savarirayan, R. 2009. Osteopetrosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 4, 5.

55. Stránecký, V., Hoischen, A., Hartmannová, H., Zaki, M. S., Chaudhary, A., Zudaire, E., Nosková, L., Barešová, V., Přistoupilová, A., Hodaňová, K., Sovová, J., Hůlková, H., Piherová, L., Hehir-Kwa, J. Y., de Silva, D., Senanayake, M. P., Farrag, S., Zeman, J., Martásek, P., Baxová, A., Afifi, H. H., St. Croix, B., Brunner, H. G., Temtamy, S., Knoch, S. 2013. Mutations in ANTXR1 Cause GAPO syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2, 792–799.
56. Suri, L., Gagari, E., Vastardis, H. 2004. Delayed tooth eruption: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 126(4), 432–445.
57. Tanguay, R., Demirjian, A., Thibault, H. W. 1984. Sexual dimorphism in the emergence of the deciduous teeth. *The Journal of Dental Research*. 63(1), 65–68.
58. Ureles, S. D., Needleman, H. L. 1986. Focal dermal hypoplasia syndrome (Goltz syndrome): the first dental case report. *Pediatric Dentistry*. 8(3), 239–244.
59. Venema, J., Mullenders, L. H., Natarajan, F. T., Zeeland, A. A., van, Mayne, L. V. 1990. The genetic defect in Cockayne syndrome is associated with a defect in repair of UV-induced DNA damage in transcriptionally active DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87, 4707–4711.
60. Viscardi, R. M., Romberg, E., Abrams, R. G. 1994. Delayed primary tooth eruption in premature infants: relationship to neonatal factors. *Pediatric Dentistry*. 16(1), 23–28.
61. Winter, G. B., Simpkins, W. J. 1974. Hypertrichosis with hereditary gingival hyperplasia. *Archives of Disease in Childhood*. 49, 394.
62. Wise, G. E., Frazier-Bowers, S., D'Souza, R. N. 2002. Cellulal, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 13(4), 323–334.
63. Yuriko Kobayashi, T., Gomide, M. R., Carvalho Carrara, C. F., de. 2010. Timing and sequence of primary tooth eruption in children with cleft lip and palate. *Journal of Applied Oral Science*. 18(3), 220–224.
64. Zadzińska, E., Nieczuja-Dwojacka, J., Borowska-Sturginska, B. 2012. Primary tooth emergence in Polish children: timing, sequence and the relation between morphological and dental maturity in males and females. *Anthropologischer Anzeiger*. 70(1), 1–13.
65. Zonana, J., Elder, M. E., Schneider, L. C., Orlow, S. J., Moss, C., Golabi, M., Shapira, S. K., Farndon, P. A., Wara, D. W., Emmal, S. A., Ferguson, B. M. 2000. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to Incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *The American Journal of Human Genetics*. 67, 1555–1562.

Kariesa riska faktori 12 gadu veciem skolēniem Latvijā 2016. gadā

*Ilze Maldupa, Marks Ņizamovs, Anete Sopule,
Sergio Uribe¹, Egita Senakola*

egita.senakola@rsu.lv

*Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu terapijas
un mutes veselības katedra, Latvija*

¹ Čīles Dienvidu universitāte, Zobārstniecības skola

Kopsavilkums

Pētījuma mērķis ir noskaidrot mutes saslimšanu izplatību un smaguma pakāpi 12 gadu veciem skolēniem Latvijā un novērtēt iespējamās saslimšanas riska faktorus.

Šķērsgrīzuma pētījumā ar stratificēto klāsteru izlases metodi tika atlasīti 3691 skolēns no 95 skolām. No 2016. gada janvāra līdz martam septiņi kalibrēti zobārsti (Kappa 0,718-0,767) veica skolēnu zobu klinisko izmeklēšanu, lai novērtētu kariesa risku atbilstīgi Starptautiskās kariesa noteikšanas un novērtēšanas sistēmas metodei (*International caries detection and assessment system*, ICDAS). Par pētījumu iepriekš tika informēti skolēnu vecāki un saņemta viņu piekrišana. Tika veikta arī pētījuma dalībnieku aptauja, izmantojot iepriekš apstiprinātu anketu. Pārbaudes notika skolu telpās, lietojot pārvietojamo apskates galdu, uz kura dalībnieks atradās guļus, un viņa zobu stāvoklis tika pārbaudīts pieres luktura apgaismojumā (80 lūmenu), izmantojot arī zobārstniecības spoguļus un CPITN zondes. Iespējamie kariesa riska faktori tika analizēti ar loģistiskās regresijas metodi, lietojot *R Core Team* statistikas programmu.

Pētījuma gaitā 92 skolās tika izmeklēti un aptaujāti 2682 skolēni (atbildes rādītājs bija 74,5 %), no viņiem 2138 bija 12 gadu veci. Tika noskaidrots, ka kariesa izplatība agrīna kariesa līmenī bija 98,5 % skolēnu, emaljas kavitātes līmenī – 79,8 %, bet dentīna kavitātes līmenī – 71,9 % pētījuma dalībnieku. Vidējā K_3PEz vērtība bija 3,4, savukārt K_5PEz – 2,5 un K_1PEz – 9,21. Tikai 6,6 % bērnu bija silanti. Aptaujā tika noskaidrots, ka puse bērnu tīrīja zobus divas reizes dienā, bet 85,9 % – vismaz vienu reizi dienā, tomēr tikai 21,3 % respondentu norādīja, ka zobu pasta satur fluorīdus. Augstas turības ģimeņu grupā (78,21 %) kariesa izplatība skolēniem bija mazliet zemāka nekā zemas turības grupā (83,77 %; $p < 0,05$). Gandrīz visi bērni (99,3 %) norādīja, ka produktus, kas satur cukuru, ēd vismaz vienu reizi nedēļā, un 84,7 % – vismaz vienu reizi dienā, tomēr netika konstatēta nozīmīga atšķirība kariesa izplatības vai smaguma pakāpes ziņā grupām ar dažādiem uztura paradumiem. Latvijas 12 gadu veco bērnu populācijai nozīmīgi kariesa riska faktori ir piederība zemas turības ģimeņu grupai un zobu tīrīšana retāk nekā vienu reizi dienā.

Latvijā kariesa izplatība ir ļoti augsta, īpaši – mazturīgās ģimenēs, un to var izskaidrot ar nepietiekamu zobu pastas, kas satur fluorīdu, lietošanu, kā arī nepietiekamu silantu un citu profilaktisko metožu lietošanu zobārstniecībā.

Atslēgvārdi: epidemioloģija, kariesa riska faktori.

Ievads

Pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem mutes saslimšanas ir starp desmit biežākajām neinfekciozajām saslimšanām pasaulē. Neārstētas mutes dobuma saslimšanas skar 3,5 miljardus cilvēku, tātad apmēram puse pasaules iedzīvotāju cieš no neārstēta zobu kariesa, smagas periodonta saslimšanas, kā arī pilnīga zobu zaudējuma u. c. Piemēram, pastāvīgo zobu neārstēts kariess skar 2,5 miljardus cilvēku (*Kassebaum et al.*, 2017), ieņemot pirmo vietu starp 10 visizplatītākajām saslimšanām pasaulē (*Marcenes et al.*, 2013).

Pēdējo gadu desmitu laikā daudzu valstu valdības ir veikušas lielus ieguldījumus mutes dobuma veselības uzlabošanā, samazinot mutes saslimšanu izplatību. Pēc PVO datiem lielākos panākumus guvušas Skandināvijas, Rietumeiropas valstis, kā arī ASV, kurās no 70. gadu sākuma līdz 90. gadu vidum par 90 % samazināts kariesa skarto, plombēto un ekstrahēto zobu skaits 12 gadu veciem bērniem (*Kassebaum et al.*, 2017). Tātad valsts rīcībā ir iespējas ietekmēt iedzīvotājus, lai uzlabotu mutes veselības stāvokli un kontrolētu slimību izplatību, šādi paaugstinot gan bērnu, gan pieaugušo dzīves kvalitāti.

Epidemioloģiskos pētījumos iespējams noskaidrot dažādu saslimšanu izplatību, to smaguma pakāpi, kā arī dažādus riska faktorus. Šim atziņām vajadzētu kļūt par pamatu valsts profilakses pasākumu uzlabošanai un jaunu programmu izveidei. Pasaules Veselības organizācija iesaka atkārtot mutes veselības epidemioloģiskos pētījumus ik pēc 5–6 gadiem, lai nodrošinātu ārstēšanas un profilakses efektivitātes regulāru izvērtēšanu. Latvijā ir veikti vairāki epidemioloģiskie pētījumi par bērnu mutes veselību. 1993. gadā tika veikts starptautisks mutes veselības stāvokļa pētījums. Tā rezultāti liecināja, ka Latvijas iedzīvotājiem ir augsta kariesa intensitāte visās vecuma grupās (*Bjarnason et al.*, 1995). 2004. gadā atkārtoti veiktajā pētījumā tika secināts, ka bērniem un jauniešiem kariesa intensitāte bija samazinājusies par 40 %, un tā turpināja samazināties līdz 2011. gadam (*Skrivele et al.*, 2012), bet pieaugušajiem kariesa intensitāte saglabājās nemainīgi augsta (*Bērziņa*, 2004).

Tikai dažos epidemioloģiskajos pētījumos tika veikta riska faktoru analīze, bet tie neaptvēra visu Latvijas teritoriju – divi pētījumi tika veikti Rīgā (*Skrivele et al.*, 2013; *Gudkina and Brinkmane*, 2010; *Gudkina et al.*, 2016) un viens pētījums norisinājās Gulbenē (*Maldupa*, 2012). Šajos pētījumos netika veikta visu faktoru analīze, izmantojot regresijas metodi, kas ir pamatmetode, lai analizētu vairākus riska faktorus vienlaicīgi. Tikai šādi iespējams izslēgt tos faktorus, kas savstarpēji mijiedarbojas, un uzzināt patiesos saslimšanas riskus (*Zero et al.*, 2001).

Darba mērķis

Šī pētījuma mērķis ir noskaidrot kariesa izplatību un riska faktorus 12 gadu veciem skolēniem Latvijā, iekļaujot visu divpadsmitgadīgo bērnu populāciju visā Latvijas teritorijā, kā arī veikt visu iespējamo faktoru analīzi, izmantojot regresijas metodi un tā uzzinot galvenos saslimšanas riska faktorus, lai varētu veidot mērķtiecīgas profilakses programmas.

Materiāls un metodes

Šķērsgriezuma pētījums, veicot bērnu klīnisko izmeklēšanu un anketēšanu, notika no 2016. gada janvāra līdz martam. Izlases lielums tika aprēķināts, ņemot vērā, ka 12 gadu veco bērnu populācijas lielums Latvijā ir apmēram 20 000, ka sagaidāmā kariesa izplatība ir 80 %, pētījuma jauda 80 % un ticamības līmenis 95 %. Turklāt, lai analizētu datus pa reģioniem, jāņem vērā, ka katrā reģionā bērnu skaits ir no 3000 līdz 4000, tāpēc nepieciešamais izlases lielums katrā reģionā – no 200 līdz 300 bērnu. Nosakot riska faktorus, nepieciešams, lai uz katru iekļauto riska faktoru būtu vismaz 10 gadījumu. Kopumā tika noteikts, ka visā Latvijas teritorijā jāizmeklē vismaz 1600 bērnu. ņemot vērā iespējamās atteikumus un neatbilstību vecuma grupai, tika plānots atlasīt 3500 bērnu. Tika lietota stratificētā klāsteru izlases metode, turklāt varbūtība, ka skola tiks iekļauta pētījumā, bija proporcionāla skolēnu skaitam.

Kopumā izlasē tika iekļautas 95 skolas, 3598 skolēni. Divas skolas tika likvidētas pēdējā mācību gada laikā un vienas skolas vadība atteicās no dalības pētījumā. Detalizētāks izlases veidošanas apraksts ir publicēts iepriekš (Senakola u. c., 2016).

Pētījuma instrumentus – klīniskās izmeklēšanas formas un anketu – izveidoja ekspertu komisija, tie tika pārbaudīti un apstiprināti (Senakola u. c., 2016). Sociāli ekonomiskais stāvoklis tika novērtēts pēc Ģimenes labklājības skalas FAS (*Family affluence scale*), un par ģimenes labklājību aptuveni var spriest arī pēc skolēnam iedotās kabatas naudas summas un fakta, vai bērnam ir pašam sava zobu birste.

Pārbaudēs skolās piedalījās septiņi kalibrēti zobārsti (*inter-examiner Kappa* 0,718–0,767; *intra-examiner Kappa* 0,806–0,974 *K1* jeb agrīnu emaljas bojājumu bez kavitātes līmenī).

Bērnu klīniskā izmeklēšana noritēja skolu telpās, izmantojot pārvietojamās kušetes (RESTPRO® *Classic-2*), kā gaismas avots tika lietoti pieres lukturīši ION ar 80 lūmenu jaudu, kariesa novērtēšanai tika lietoti zobārstniecības spoguļi, CPITN (*The community periodontal index of treatment needs*) zondes un lignīna rulliši mitruma kontrolei. Pirms klīniskās izmeklēšanas visiem bērniem tika nodrošināta uzraudzīta zobu tīrīšana.

Kariess tika novērtēts atbilstīgi starptautiskajai kariesa noteikšanas un novērtēšanas sistēmai ICDAS (*International Caries Detection and Assessment System*). Tajā kariesa smaguma pakāpe tiek izteikta K_1 , K_3 un K_5 līmenī, izmantojot KPE indeksu un tā variācijas (K_1 PEz, K_3 PEz, K_5 PEz, K_1 PEv, K_3 PEv, K_5 PEv).

Dati tika analizēti statistiskās analīzes programmā R (*R Core Team*) un, izmantojot *tidyverse* (Wickham, 2016) un *lubridate* (Grolemund and Wickham, 2011) pakotnes. Sakarība starp kariesa izplatību un nominālajiem datiem tika analizēta ar χ^2 testu. Saistība starp nepārtrauktās skalas datu vidējām vērtībām tika noteikta ar Stjūdenta *t* testu, ja tika analizētas divas grupas, un ar ANOVA un pēc tam ar Tukey's HSD testu, ja tika analizētas trīs un vairāk grupas.

Kariesa riska faktoru analīzei tika izveidoti modeļi, iekļaujot tajos faktorus, kurus iespējams mainīt ar kādu sabiedrības veselības aktivitāti vai klīnisku metodi. Modeļi tika veidoti, arī ņemot vērā pētījuma vajadzības, proti, lai pēc datu kodējuma noņemšanas varētu izveidot divas grupas – augsta un zema riska grupu, iekļaujot katrā vismaz 30 % pētījuma dalībnieku. Šādi tika nodrošināta pētījuma jauda 80 % un kļūdas iespējamība 5 %. Riska faktoru saistība ar kariesa rādītājiem (izplatība, KPE indekss) tika analizēta, lietojot loģistiskās regresijas metodi ar vispārināto lineāro modeli.

Pētījums tika apstiprināts 2015. gada 26. novembrī Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejā ar lēmumu Nr. 1/17.12.15.

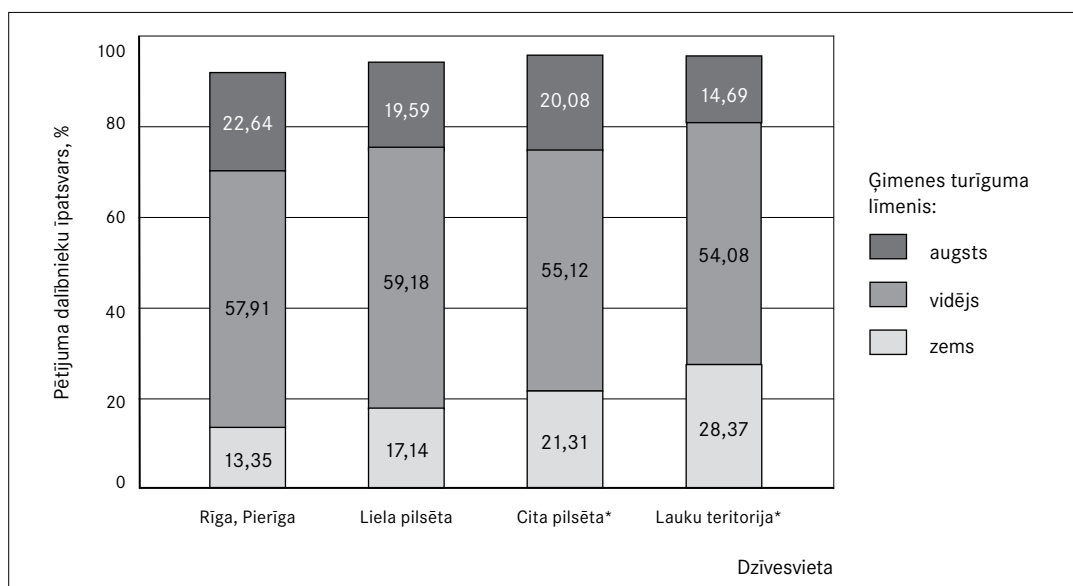
Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 2682 sesto klašu skolēni (atbildes rādītājs 74,5 %), 380 skolēnu vecāki nepiekrīta viņu bērnu dalībai pētījumā, 75 skolēni paši atteicās piedalīties pētījumā, 430 skolēni aptaujas un apskates dienā nebija skolā (t. sk. trīs bērni dzīvo ārzemēs, divi bija mainījuši skolu vai klasi, bet viens bērns bija mājniecībā). Visas aizpildītās klīniskās izmeklēšanas veidlapas un bērnu pildītās anketas bija derīgas datu ievadei un apstrādei. Analizēti tika rezultāti par 12 gadu veciem bērniem, kuru skaits bija 2138, kas veido 79,7 % no kopējās izlases apjoma. Meitenes bija 50,4 % un zēni – 49,6 % dalībnieku.

Vērtējot sociālekonomisko līmeni, tika noskaidrots, ka 59,26 % bērnu pieder vidējas turības, 20,34 % – zemas, bet 20,40 % – augstas turības ģimeņu grupai. Nav izteiktas atšķirības starp turīguma grupu sadalījumu pēc dzīvesvietas tipa, kaut gan nelielas atšķirības bija vērojamas lauku teritorijās dzīvojošiem bērniem ($p < 0,01$) (sk. 1. att.). Analizējot gan klīniskās izmeklēšanas datus, gan aptaujas rezultātus un sadalot tos grupās pēc FAS, netika konstatētas nozīmīgas atšķirības, tādēļ var secināt, ka Latvijā ģimenes labklājībai nav lielas ietekmes uz mutes veselību ietekmējošiem paradumiem. Gandrīz visiem bērniem bija sava zobu birste, tās nebija tikai 16 bērniem (0,8 %).

1. attēls. Ģimenes turīguma dažādība atkarībā no dzīvesvietas tipa

Family affluence in different places of residence (Riga, big cities, towns, country)



* $p < 0,01$.

1. tabula. Kariesa smaguma pakāpes (kariesa vai to seku skarto zobu skaita) vidējās un izkliedes vērtības 12 gadu veciem bērniem Latvijā (SN – standartnovirze)

Caries experience mean and range values for 12-year old pupils in Latvia (SN – standard deviation)

Indekss	Vidējā vērtība	SN	25. procentile	Mediāna	75. procentile
K ₁ z	5,85	4,31	3	5	8
K ₃ z	0,89	1,34	0	0	1
K ₅ z	0,41	1,05	0	0	0
Pz	2,03	2,24	0	1	3
Ez	0,02	0,17	0	0	0
K ₁ PEz	9,21	5,36	5	8	12
K ₃ PEz	3,35	3,00	1	3	5
K ₅ PEz	2,47	2,49	0	2	4
K ₁ v	12,60	10,50	5	10	17
K ₃ v	1,02	1,62	0	0	2
K ₅ v	0,62	1,99	0	0	0
Pv	3,23	4,05	0	2	5
Ev	0,10	0,81	0	0	0
K ₁ PEv	17,60	13,20	8	15	23
K ₃ PEv	4,97	5,62	1	4	7
K ₅ PEv	3,95	4,94	0	3	6
Silanti	0,14	0,69	0	0	0

Kariesa izplatība tika mērīta trīs līmeņos. Latvijā līdz šim epidemioloģiskajos pētījumos kariesis tika noteikts emaljas kavitātes līmenī, kas šajā pētījumā parādās kā kariesa izplatība 79,8 % ar vidēji 3,4 skartiem zobiem. Dentīna kavitātes līmenī izplatība bija 71,9 % ar vidēji 2,5 skartiem zobiem. Tomēr kariesa izplatība bija augstāka, nosakot to jau agrīnās stadijās. Tika konstatēts, ka 98,5 % Latvijas 12 gadu veco skolēnu zobiem ir bojājumi bez kavitātes, turklāt vidēji ir skarti 9,2 zobi, t. i., vairāk nekā trešdaļa no visiem zobiem, kas bērniem šajā vecumā ir mutē. Izvērtējot populācijas trešdaļu ar augstāko kariesa intensitāti, tika noteikts SiC indekss (*Significant Caries Index*), kas K_1 līmenī bija 15,9, K_3 līmenī – 7,0 un K_5 līmenī – 5,5. Konstatēts, ka tikai 6,6 % bērnu bija silanti, vidēji – 0,14 zobiem. Kariesa smaguma pakāpes vidējos un izkliedes rādītājus sk. 1. tabulā.

Izvērtējot kariesa izplatības atšķirības pēc dzimuma, tika konstatēts, ka meitenēm kariesa izplatība ir nedaudz augstāka (81,38 %) nekā zēniem (78,23 %), kas skaidrojams ar zobu šķilšanās laika atšķirībām starp abiem dzimumiem (*Klein and Palmer*, 1938), tomēr atšķirības nav statistiski ticamas ($\chi^2 = 3$, $df = 1$, $p = 0,08$).

Visaugstākā kariesa izplatība bija vērojama Latgalē (85,4 %), līdzīgs rādītājs bija arī Zemgalē (83,7 %), bet zemāka izplatība tika konstatēta Rīgā (75,97 %) un Kurzēmē (76,47 %). Centrālās tendences un izkliedes rādītājus sk. 2. tabulā, kurā redzams, ka visos reģionos bija daži bērni ar ļoti augstu kariesa intensitāti.

2. tabula. Kariesa skarto zobu skaits 12 gadu veciem skolēniem Latvijas reģionos (vidējās un izkliedes vērtības)
Caries experience in 12 year old pupils in different regions of Latvia (mean and range values)

Reģions	Indekss	Vidējā vērtība	Standarta novirze	25. procentile	Mediāna	75. procentile	Maksimālā vērtība
1	2	3	4	5	6	7	8
Kurzeme	K1z	4,07	3,4	2	3	6	20
	K3z	0,29	0,7	0	0	0	6
	K5z	0,65	1,5	0	0	1	12
	Pz	1,99	2,2	0	1	3	12
	Ez	0,02	0,2	0	0	0	2
	K1PEz	7,03	4,9	4	6	9	25
	K3PEz	2,96	2,8	1	2	4	13
	K5PEz	2,66	2,6	0	2	4	13
Latgale	K1z	4,90	3,4	3	4	7	17
	K3z	1,23	1,4	0	1	2	7
	K5z	0,21	0,7	0	0	0	5
	Pz	2,31	2,4	0	2	4	16
	Ez	0,01	0,1	0	0	0	1
	K1PEz	8,67	5,1	5	8	12	27
	K3PEz	3,77	3,0	2	4	5	17
	K5PEz	2,53	2,5	0	2	4	16
Pierīga	K1z	7,73	5,1	4	7	11	26
	K3z	0,91	1,4	0	0	2	9
	K5z	0,34	0,9	0	0	0	8
	Pz	1,92	2,1	0	1	3	10
	Ez	0,03	0,2	0	0	0	2
	K1PEz	10,93	5,8	6	10	15	27
	K3PEz	3,20	2,8	1	3	5	15
	K5PEz	2,28	2,3	0	2	3	13

Tabulas turpinājumu sk. 224. lpp.

2. tabulas turpinājums

1	2	3	4	5	6	7	8
Rīga	K1z	7,09	4,3	4	6	9	26
	K3z	0,96	1,4	0	0	1	12
	K5z	0,34	1,0	0	0	0	10
	Pz	1,77	2,1	0	1	3	13
	Ez	0,02	0,2	0	0	0	3
	K1PEz	10,20	5,4	6	9	13	28
	K3PEz	3,11	3,0	1	3	5	20
	K5PEz	2,14	2,4	0	1	3	15
Vidzeme	K1z	2,86	2,3	1	2	4	11
	K3z	0,43	0,9	0	0	1	5
	K5z	0,57	1,1	0	0	1	6
	Pz	2,84	2,9	0	2	4	13
	Ez	0,03	0,2	0	0	0	2
	K1PEz	6,74	4,0	4	6	9	19
	K3PEz	3,88	3,3	1	3	6	15
	K5PEz	3,45	3,0	1	3	5	13
Zemgale	K1z	5,25	3,5	3	5	7	16
	K3z	1,21	1,5	0	1	2	11
	K5z	0,50	1,0	0	0	1	7
	Pz	1,99	2,0	0	2	3	10
	Ez	0,02	0,1	0	0	0	1
	K1PEz	8,96	4,7	6	8	11	26
	K3PEz	3,72	3,1	2	3	5	18
	K5PEz	2,51	2,3	1	2	4	11

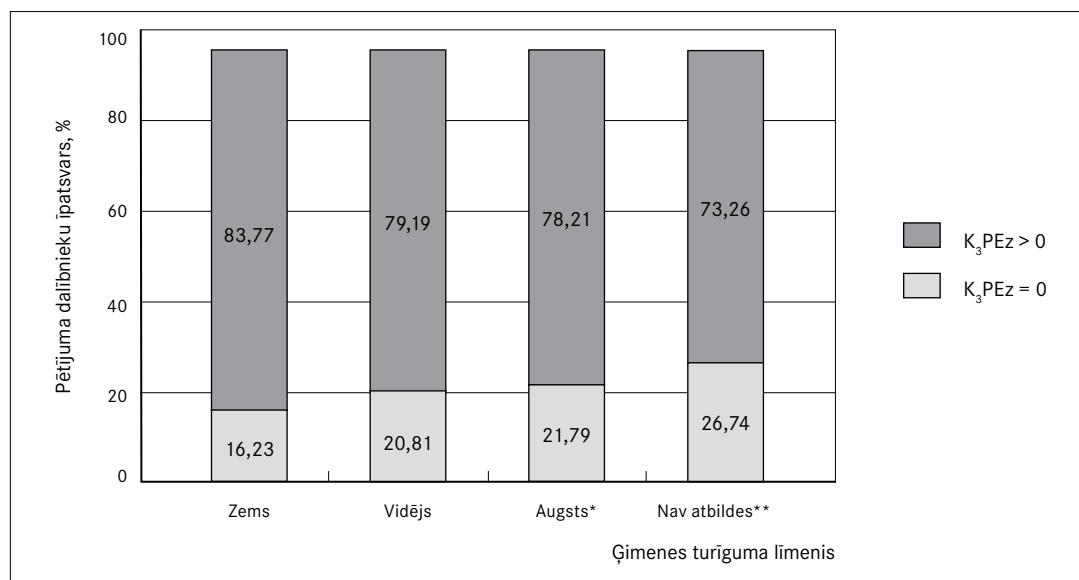
Kariesa izplatība tika analizēta arī pēc dalībnieku piederības ģimenes turīguma grupai (FAS), un tika konstatēts, ka ģimenēs ar augstāku turības indeksu kariesa izplatība bija nedaudz zemāka ($p < 0,01$). Interesanti, ka bērniem, kuri izvēlējās neattīstīt uz Ģimenes turības skolas aprēķināšanai nepieciešamajiem jautājumiem, bija vēl zemāka kariesa izplatība (sk. 2. att.). Kariesa intensitātes rādītāju nozīmīgas atšķirības netika konstatētas, analizējot dalībniekus pēc valodas, kurā runā ģimenē (sk. 3. att.).

Pētījuma dalībniekus aptaujājot par vizīti pie zobārsta pēdējo 12 mēnešu laikā, izrādījās, ka speciālistu bija apmeklējuši 77,6 % skolēnu, bet 13,4 % to apmeklēja tikai sāpju vai citu problēmu gadījumā. Valsts apmaksātus zobārstniecības pakalpojumus izmantoja 40,8 % skolēnu (Rīgā – 30,4 %), 19,2 % izmantoja gan maksas, gan bezmaksas pakalpojumus, bet 20,1 % apmeklēja zobārstus tikai privātpraksēs. Vismaz reizi gadā zobu higiēnistu apmeklēja 68,4 % skolēnu, bet 9 % joprojām nekad nebija apmeklējuši higiēnistu. Lielajās pilsētās dzīvojošie bērni apmeklēja higiēnistu biežāk (71,1 %) nekā lauku teritorijā dzīvojošie (64,5 %; $p < 0,05$).

Atbildes liecināja, ka vismaz vienu reizi dienā zobus tīra 85,9 % skolēnu, bet divas reizes dienā – 51,1 % skolēnu. Zobu pastu un birsti izmanto gandrīz visi bērni, bet tikai 21,3 % bērnu bija pārliecināti, ka zobu pasta satur fluorīdus. Zobu diegu lieto 36,2 % bērnu, un gandrīz puse (49,7 %) lieto mutes skalojamo līdzekli. Fluorīdu tabletes bija lietojuši 10,2 % un pētījuma laikā lietoja 1,8 % bērnu.

2. attēls. Kariesa izplatības atšķirības 12 gadu veciem skolēniem ģimenēs ar atšķirīgu turīguma līmeni (kariess ar kavitāti jeb $K_3PEz > 0$)

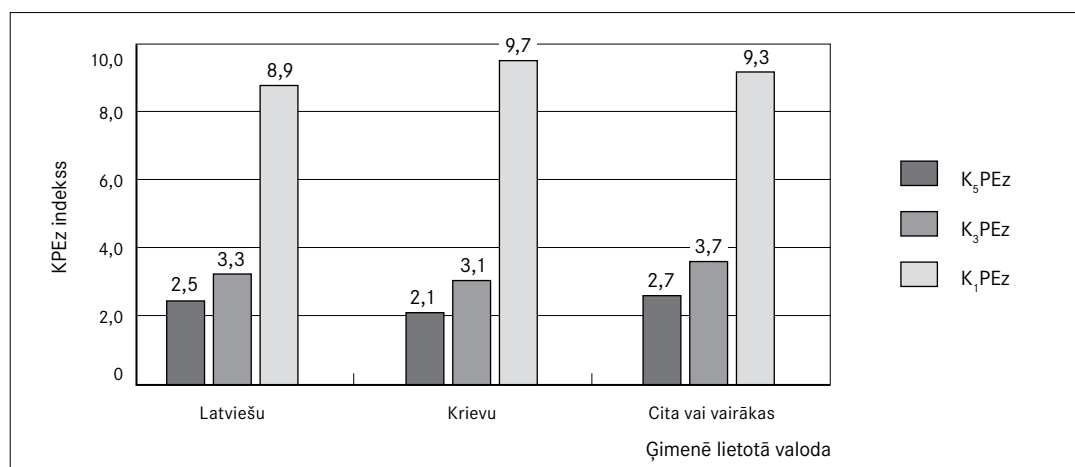
Differences of caries prevalence in 12 year old pupils in different family affluence groups (in D3 or cavitated caries level)



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

3. attēls. Kariesa intensitātes jeb KPEz indeksa vērtības saistība ar 12 gadu veco skolēnu ģimenēs lietoto valodu

DMFT values in 12 year old pupils families with different native language

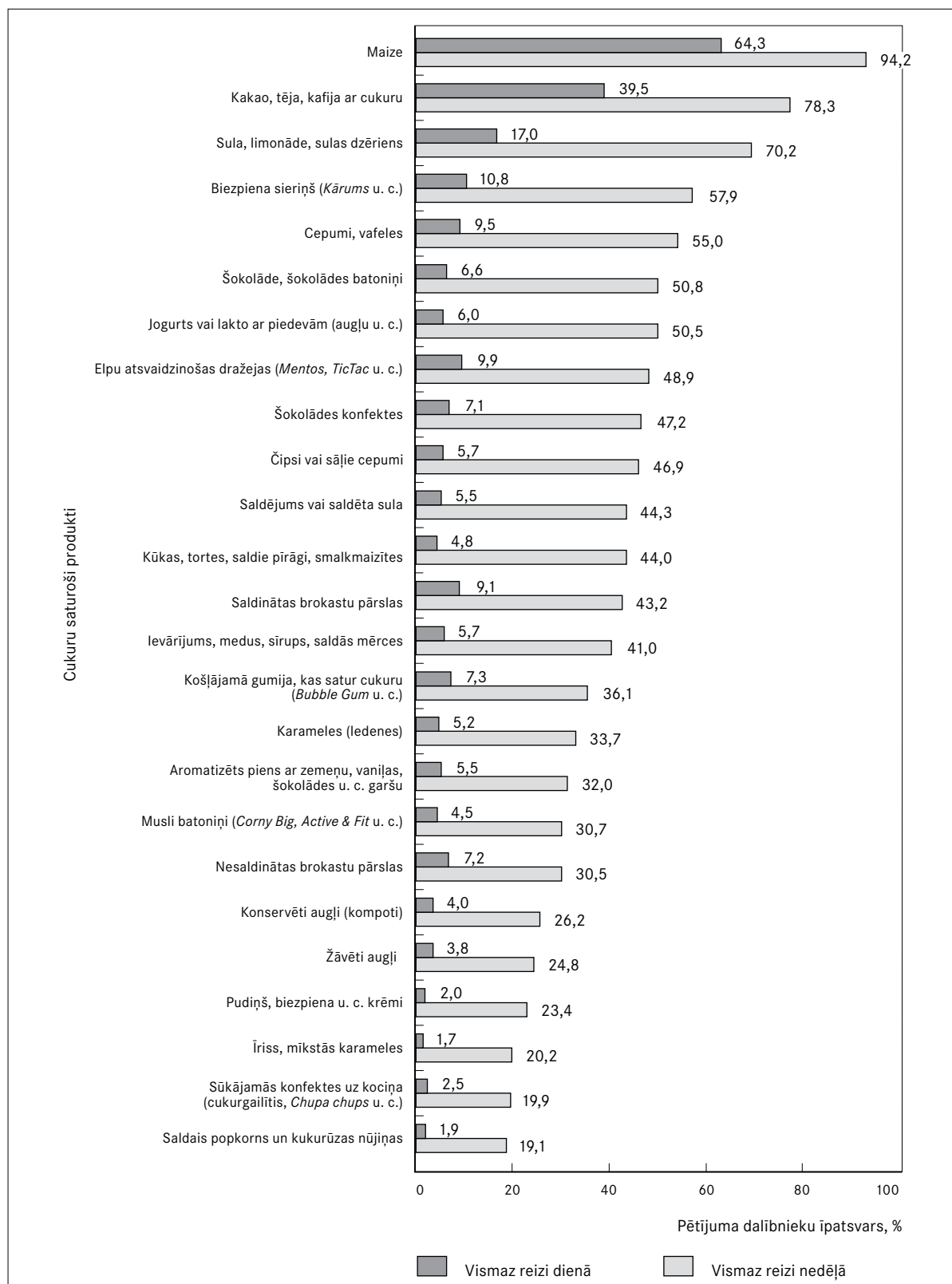


Analizējot bērnu uztura paradumus, 55 % gadījumu tie raksturojami kā vidēji kariogēni, 25,7 % – kā kariesu neizraisoši, bet 19,3 % – kā kariogēni. Analizējot lietošanas biežumu 25 dažādiem uztura produktiem, kas satur fermentējamus ogļhidrātus, tika konstatēts, ka 84,7 % skolēnu tos lieto vismaz vienu reizi dienā un 99,3 % – vismaz reizi nedēļā, turklāt vidēji dienā lieto trīs dažādus produktus, kas satur cukuru (sk. 4. att.). Divpadsmit gadu veci bērni saviem karstajiem dzērieniem dienā pieber vidēji 3,7 tējkarotes cukura, 23 % bērnu vispār nepievieno cukuru tējai, kafijai vai kakao, līdz četrām tējkarotēm dienā to dzērienam pieber 50 % bērnu, 5-10 tējkarotes – 21,7 % bērnu un vairāk nekā 10 tējkarotes – 5,3 % pētījuma dalībnieku.

Smēķējuši bija 0,8 % skolēnu (1,1 % zēnu un 0,6 % meiteņu), un 0,6 % skolēnu lietojuši bezdūmu tabakas produktus (0,7 % zēnu un 0,5 % meiteņu).

4. attēls. Cukuru saturošu produktu lietošanas biežums 12 gadu veciem skolēniem, %

The frequency of sugar containing food consumption in 12-year old pupils (at least once per week; at least once per week, %)



3. tabula. Kariesa riska faktoru modelis: atkarīgais mainīgais ir kariess emaljas līmenī bez kavitātes ($K_1Pez > 0$)
The model of caries risk factors: dependent variable is noncavitated enamel caries ($D_1MFT > 0$)

Kariesa riska faktors	Koeficients β	OR
Dzimums	0,082	1,085
Ģimenes turība pēc FAS (1 = zema ģimenes turība)	-0,341	0,711
Zobu tīrīšanas biežums (1 = retāk nekā reizi dienā)	0,556	1,743
Zobārsta apmeklējumu biežums (1 = retāk nekā reizi gadā)	-0,803**	0,447**
Zobu higiēnista apmeklējumu biežums (1 = retāk nekā reizi gadā)	0,468	1,596
Zobu diegošana (1 = nelieto zobu diegu)	-0,585*	0,557*
Mutes skalojamā līdzekļa lietošana (1 = nelieto mutes skalojamo līdzekli)	-0,087	0,916
Uzturs (1 = daudz fermentējamo ogļhidrātu uzturā)	0,214	1,238
Cukurs karstajos dzērienos (1 = pievieno cukuru karstajiem dzērieniem)	0,013	1,013
Smēķēšana (1 = ir smēķējis vai šobrīd smēķē)	0,861	2,365
Konstante	3,403**	

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

4. tabula. Kariesa riska faktoru modelis: atkarīgais mainīgais ir kariess emaljas kavitātes līmenī ($K_3Pez > 0$)
The model of caries risk factors: dependent variable is cavitated enamel caries ($D_3MFT > 0$)

Kariesa riska faktors	Koeficients β	OR
Dzimums	-0,166	0,847
Ģimenes turība pēc FAS (1 = zema ģimenes turība)	0,217*	1,242*
Zobu tīrīšanas biežums (1 = retāk nekā reizi dienā)	0,264*	1,302*
Zobārsta apmeklējumu biežums (1 = retāk nekā reizi gadā)	-0,753**	0,470**
Zobu higiēnista apmeklējumu biežums (1 = retāk nekā reizi gadā)	0,022	1,022
Zobu diegošana (1 = nelieto zobu diegu)	0,131	1,139
Mutes skalojamā līdzekļa lietošana (1 = nelieto mutes skalojamo līdzekli)	-0,325**	0,722**
Uzturs (1 = daudz fermentējamo ogļhidrātu uzturā)	0,170	1,185
Cukurs karstajos dzērienos (1 = pievieno cukuru karstajiem dzērieniem)	-0,015	0,985
Smēķēšana (1 = ir smēķējis vai šobrīd smēķē)	-0,273	0,761
Konstante	1,424**	

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

Kariesa riska faktoru ietekme uz kariesa aktivitāti un intensitāti tika analizēta ar loģistiskās regresijas metodi. Tika izveidoti trīs modeļi: viens – K_1 PEz līmenī (sk. 3. tab.), kas raksturo faktoru ietekmi uz kariesa aktivitāti, otrs – K_3 PEz līmenī (sk. 4. tab.) – raksturo faktoru ietekmi uz kariesa vēsturi, bet trešais – K_3 PEz līmenī (sk. 5. tab.), kas raksturo faktoru lomu smagākas kariesa formas pieredzē. Regresijā iegūtā vērtība bija novērtējums – par cik mainītos risks, ja faktora vērtība būtu 1. Visi faktori tika kodēti binārās vērtībās, ar “0” apzīmējot situāciju, kurā riska faktors nepastāv vai tā ietekme ir neliela, bet ar “1” – kurā riska faktors pastāv vai tam ir nozīmīga ietekme. Tātad ar “1” tika apzīmēti tie stāvokļi, kuriem ir bioloģisks izskaidrojums, ka tie ir saistīti ar kariesa izraisīšanu vai attīstības veicināšanu. Ja analizē parādījās negatīvas vērtības, tas nozīmēja, ka faktoram ir aizsargfaktora loma un tas saistāms ar kariesa profilaksi. Dzimums tika iekļauts analizē kā kontroles mainīgais.

5. tabula. Kariesa riska faktoru modelis: atkarīgais mainīgais ir kariess dentīna kavitātes līmenī (K_3 PEz > 0)

The model of caries risk factors: dependent variable is frank cavity in dentin (D_5 MFT > 0)

Kariesa riska faktors	Koeficients β	OR
Dzimums	-0,036	0,964
Ģimenes turība pēc FAS (1 = zema ģimenes turība)	0,306**	1,357**
Zobārsta apmeklējumu biežums (1 = retāk kā reizi gadā)	-0,967***	0,380
Zobu diegošana (1 = nelieto zobu diegu)	0,120	1,127
Mutes skalojamā līdzekļa lietošana (1 = nelieto mutes skalojamo līdzekli)	-0,247**	0,781**
Uzturs (1 = daudz fermentējamo ogļhidrātu uzturā)	0,202	1,223
Cukurs karstajos dzērienos (1 = pievieno cukuru karstajiem dzērieniem)	-0,074	0,928
Konstante	1,398***	

*p < 0,1; **p < 0,05; ***p < 0,01.

Diskusija

Gandrīz visiem Latvijas 12 gadu veciem skolēniem ir kariess dažādās tā stadijās vai ir bijis kariess. Tomēr emaljas līmeņa bojājumus lielākoties var apturēt, un tikai neliela to daļa progresē tuvāko gadu laikā (Mejare *et al.*, 1999), tāpēc parasti kariesa izplatību vērtē pēc bojājumiem kavitātes līmenī, kas atbilst K_3 PE indeksam. Kariesa izplatība šajā līmenī Latvijā 12 gadu veco bērnu populācijā ir 79,8 % ar vidēji 3,4 skartiem zobiem.

Kariesa intensitāte, pēc PVO ieteikumiem, tiek klasificēta kā vidēja, bet joprojām nav sasniegts PVO izvirzītais mērķis 2000. gadam. Pirms 16 gadiem KPE (kariesa intensitātes indeksa) vērtībai nacionālā līmenī vajadzēja būt mazākai nekā 3, turklāt nākamajam PVO mērķim, t. i., arī SiC indeksam nevajadzēja pārsniegt 3, bet Latvijā šobrīd SiC indekss – kariesa ar kavitāti jeb K_3 līmenī – ir septiņi. SiC indekss norāda, kāds ir vidējais kariesa skarto zobu skaits – ar augstāko kariesa intensitāti – populācijas trešdaļai (Bratthall, 2000), tātad Latvijā šobrīd trešdaļai 12 gadu veco bērnu vidēji ir septiņi bojāti zobi kavitātes līmenī.

Kariesa izplatība izteiktas dentīna kavitātes līmenī ir 71,9 % ar vidēji 2,5 skartiem zobiem. Tas nozīmē, ka vidēji 2,5 zobi ir neatgriezeniski bojāti, tiem, iespējams, jau ir veikta vai drīzuma būs nepieciešama sakņu kanālu ārstēšana, kas ievērojami samazina zoba dzīvildzi, turklāt tā saistīta ar lieliem finansiāliem izdevumiem, kas rada arī zaudējumus Latvijas veselības budžetā, no kura tiek segta maksa par zobārstniecības pakalpojumiem bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Salīdzinot ar citām valstīm, Latvijas šī brīža situācija līdzinās Grieķijai 2005. gadā (*Oulis et al.*, 2012), Jemenai 2003. gadā (*Al-Haddad et al.*, 2010), Jaunzēlandes ziemeļu reģioniem (*Gowda et al.*, 2009), Grenlandei 2003. gadā (*Petersen et al.*, 2006) un Lietuvai 2005. gadā (*Milčiuvienė et al.*, 2009). Lielākajā daļā valstu ir zemāka kariesa izplatība un intensitāte, tomēr tiek atzīts, ka pasaulē atkal novērojams kariesa intensitātes pieaugums (*Bagramian et al.*, 2009), un šobrīd puse planētas iedzīvotāju cieš neārstēta zobu kariesa un citu nopietnu mutes saslimšanu dēļ (*Kassebaum et al.*, 2017).

Latvijā kariesa intensitāte ir mazinājusies, salīdzinot ar 1993. un 2001. gadu (*Berzina et al.*, 2003; Bērziņa, 2004), – gan izplatība, gan intensitāte ir mazāka, nekā 2009. gadā tika konstatēts Gulbenes novadā (Maldupa, 2012).

Svarīgi atzīmēt, ka bērniem vidēji seši zobi jeb 12,5 zobu virsmas ir ar agrīniem karioziem bojājumiem, kurus šobrīd varētu ārstēt ar lētākām un neinvazīvām metodēm – fluorīdu laku un silantiem (*Pitts*, 2004, *Marinho et al.*, 2013). Šobrīd tikai 6,6 % bērnu tiek lietoti silanti.

Nozīmīgi kariesa riska faktori Latvijas 12 gadu vecu skolēnu populācijā ir zems ģimenes labklājības līmenis un zobu tīrīšana retāk nekā vienu reizi dienā. Kaut arī zems ģimenes turības līmenis parādās kā nozīmīgs riska faktors, analizējot mutes veselības rādītājus, kariesa izplatības un intensitātes starpība ir ļoti neliela gan starp dažādām sociālā slāņa grupām, gan dažādiem reģioniem vai valodas, kurā runā mājās, – starpība nepārsniedz kariesa izplatības 10 %. Tas nozīmē, ka kariess gandrīz vienādi skar gan pilsētas, gan lauku iedzīvotāju bērnus; gan bagātākās, gan nabadzīgākās ģimenes; gan latviešu, gan cittautiešu ģimenes. Tas arī nozīmē, ka līdzšinējās profilakses programmas vienlīdz ietekmējušas bērnus no dažādām ģimenēm.

Jāņem vērā, ka gandrīz visiem bērniem Latvijā ir kariess, līdz ar to šie faktori – zems ģimenes turīguma līmenis un zobu tīrīšana retāk nekā vienu reizi dienā – tikai pasliktina stāvokli; ar tiem var izskaidrot, kādēļ bērniem ir augstāka kariesa intensitāte nekā vidējais līmenis, bet no pieejamajiem datiem nav iespējams uzzināt, kādēļ Latvijā ir tik augsta kariesa izplatība. Viens no šī pētījuma ierobežojumiem saistīts ar ļoti mazu to bērnu skaitu, kuriem nav kariesa. Viņu ir tik maz, ka loģistiskās regresijas analizē vērtības veidojas ar lielu ticamības intervālu, savukārt ir tik daudz bērnu, kuriem ir kariess, ka viņu paradumi arī ļoti atšķiras, līdz ar to nav ekskluzīvi saistāmi ar kariesa veidošanos. Arī agrāk veiktajā pētījumā vienā Latvijas novadā netika atrasti nozīmīgi riska faktori (Maldupa, 2012).

Otrs ierobežojums ir šķērsgriezuma pētījuma dizains – vienlaicīgi reģistrēts tika gan kariesa līmenis, gan potenciālie riska faktori. Tieši tādēļ arī zobārsta apmeklējums retāk nekā reizi gadā un mutes skalojamā līdzekļa nelietošana parādās kā aizsargfaktori. To var skaidrot ar situāciju, ka bērni biežāk zobārstu apmeklē gadījumā, ja ir bojāti zobi, turklāt tiem bērniem, kuriem ir kariess, zobārsti, iespējams, ieteikuši lietot mutes skalojamo līdzekli.

Nemot vērā ierobežojumus, pētījuma rezultāti tomēr vērtējami kā ļoti nozīmīgi un ticami, jo izlase bija liela un dalībnieku atlases process tika veikts pēc striktas metodikas; arī visi septiņi zobārsti, kas izmeklēja bērnus, tika apmācīti, un kalibrācija uzrādīja labus rezultātus; klīniskās izmeklēšanas process tika standartizēts, nodrošināta bērnu guļus pozīcija un labs apgaismojums (*Topping et al.*, 2009). Iespējams, lielākā pētījuma vērtība ir kariesa novērtēšana tā agrīnajās stadijās (*Agbaje et al.*, 2012; *Pitts*, 2004), kas ļauj paredzēt, ka nopietna problēma sagaida pusaudžus turpmākajos gados, un lemtspējīgajām iestādēm ļauj plānot programmas, kas kariesa progresu varētu mazināt (*Da Silva et al.*, 2012).

Zināms, ka Latvijā budžeta līdzekļi veselības aprūpei ir ierobežoti. Kaut arī valsts apmaksā zobu ārstēšanu līdz 18 gadu vecumam, ne visi bērni izmanto šos pakalpojumus – tie nav pieejami visās klīnikās, un rindas bieži vien ir garas. Jāmin arī, ka restoratīvās zobārstniecības pakalpojumi ir dārgi un visā pasaulē speciālisti cenšas atrast kariesa kontroles visefektīvākās un ekonomiski izdevīgākās metodes (*Bjarnson*, 1998; *Deery et al.*, 2000; *Pitts*, 2004). Vairākkārt ir pierādīts, ka regulāras fluorīdu lakas aplikācijas 2–4 reizes gadā ir efektīvs kariesa kontroles līdzeklis, bet tieši šāda veida metožu lietojums šobrīd tiek ierobežots, jo no budžeta līdzekļiem silantu lietošana netiek apmaksāta, bet fluorīdu aplikāciju apmaksā tikai par vienu reizi gadā.

Cukurs ir galvenais kariesa izraisītājs (*Sheiham and James, 2015*). Mūsdienās arvien biežāk pārtikā tiek lietoti gatavi produkti, kurus ražotāji peļņas gūšanas nolūkā cenšas padarīt arvien garšīgākus, pievienojot cukuru. Pētījumā tika noskaidrots, ka gandrīz visi bērni šos produktus ēd katru dienu. Tas arī varētu būt augstās kariesa izplatības izskaidrojums. Tomēr ēšanas paradumus mainīt ir sarežģīti, turklāt pārtikas industrija ļoti pretojas jebkādiem PVO centieniem ierobežot cukura pievienošanu produkcijai (*Kearns et al., 2015*).

Citu Eiropas valstu pieredze rāda, ka kariesa izplatību iespējams mazināt, pat nemazinot cukura patēriņu, un to var panākt galvenokārt ar fluorīdus saturošas zobu pastas lietošanu. Svarīgi ielāgot, ka efektīva ir tikai tā zobu pasta, kuras sastāvā ir vismaz 1000 ppm (*parts per million*) fluorīda (*Wong et al., 2011*), bet bieži vien bērnu zobu pastās fluorīda nav vai tā koncentrācija ir ievērojami zemāka. Turklāt populāra kļūst “ekoloģiskā domāšana”, kas veicinājusi to, ka tirgū arvien biežāk parādās zobu pasta bez fluorīda. Svarīgi zināt, ka Eiropā zobu pastas tiek uzskatītas par kosmētisko līdzekli, tāpēc maz ir ierobežojumu un kontroles to ražošanā. Sarežģīti ir apvienot zobu pastā abrazīvas vielas ar fluorīdu savienojumu, jo šīm sastāvdaļām piemīt tendence reaģēt savā starpā. Šīs vielas kvalitatīvi salikt vienā pastā spēj tikai lielas kompānijas, bet arvien biežāk veikalos var redzēt mazpazīstamus zobu pastu zīmolus, par kuriem ziņu nav. Pētījumā tika konstatēts, ka puse bērnu tīra zobus divas reizes dienā, bet 85,9 % – vismaz reizi dienā, tomēr gandrīz visiem bērniem tika konstatēts kariess, tāpēc jādomā, ka zobu pastas, kuras bērni lieto, nesatur fluorīdu vai satur, bet tā koncentrācija ir zema. Turklāt tikai piektā daļa bērnu domā, ka zobu pasta satur fluorīdus.

Turpmākos pētījumos ieteicams sekot agrīno kariozes radīto bojājumu attīstībai, kā arī veikt pētījumu par 15 gadu veciem skolēniem. Lai precīzāk analizētu riska faktorus un lai noskaidrotu, kas tieši izraisa augsto kariesa izplatību Latvijā, būtu jāveic kohorta pētījums jaunākiem bērniem.

Secinājumi

Latvijā 12 gadu veciem skolēniem kariesa izplatība ir augsta. Tas daļēji skaidrojams ar nepietiekamu zobu tīrīšanu un fluorīdus saturošas pastas nepietiekamu lietošanu. Kariess smagāk skar ģimenes, kuru labklājība ir zemāka, tomēr visā Latvijas teritorijā un jebkurā sociāli ekonomiskajā grupā kariess ir nopietna problēma. Pēc pētījumā konstatētajiem faktiem un balstoties uz zinātniskiem pierādījumiem citās pasaules valstīs var cerēt, ka silantu plašāka lietošana, regulāras fluorīdu lakas aplikācijas un fluorīdus saturošas zobu pastas izmantošanas veicināšana varētu mazināt kariesa izplatību Latvijā.

Pateicība

Pētījums veikts par Slimību profilakses un kontroles centra finansējumu, iepirkums Nr. SPKC2015/26, līgums Nr. P/2015-89. Pateicamies par atbalstu un sadarbību Latvijas Republikas Veselības ministrijai un Latvijas Republikas Izglītības un zinātnes ministrijai.

Pateicamies visām skolām, to direktoriem un skolotājiem, 2015./2016. mācību gada sesto klašu skolēniem un viņu vecākiem par atbalstu pētījuma norisē.



Caries Risk Factors in 12-year-olds in Latvia, 2016

Abstract

The aim of the study was to evaluate dental caries prevalence, severity and risk factors in 12-years-old Latvian schoolchildren.

Sixth-grade pupils in 95 schools (n = 3691) were selected by a stratified cluster sampling method for a cross-sectional study. Clinical examinations (merged ICDAS) and survey using validated questionnaire were carried out from January to March 2016 by seven calibrated examiners (0.718–0.767 Kappa), after having received informed consents from parents, at the school premises on a mobile examination table in a lying position, with forehead lamp lighting (80 lumens), using dental mirrors and CPITN probes. Potential risk factors were analysed by logistic regression with R programme.

2682 children from 92 schools (response rate = 74.5 %) were examined; 2138 of them were 12-year-olds. The prevalence of caries at D₁ level is 98.5 %, D₃ level – 79.8 %, D₅ level – 71.9 %. The average value of D₃MFT is 3.4, D₅MFT – 2.5 and D₁MFT – 9.21. Only 6.6 % of children have sealants. Half of the 12-year-olds brush their teeth twice per day, but only 21.3 % of them are certain that their toothpaste contains fluoride. The prevalence is slightly lower in high family affluence group (78.21 %) than in low affluence group (83.77 %; p < 0.05). Almost all children (99.3 %) eat sugar containing food at least once per week and 84.7 % – daily, but there is no significant difference in caries among groups with different eating habits. Being in low family affluence group and brushing teeth less than once per day appear to be significant caries risk factors.

The level of caries prevalence in Latvia is very high; it is higher in low family affluence group, and it can also be explained by the lack of usage of fluoride toothpastes, low usage of sealants and lack of preventive dental care.

Keywords: epidemiology, caries risk factors.

Literatūra

1. Agbaje, J. O., Lesaffre, E. and Declerck, D. 2012. Assessment of caries experience in epidemiological surveys: a review. *Community Dent Health*. 29(1), 14–19.
2. Al-Haddad, K. A., Al-Hebshi, N. N. and Al-Ak'hali, M. S. 2010. Oral health status and treatment needs among school children in Sana'a City, Yemen. *Int J Dent Hyg*. 8(2), 80–85.
3. Bagramian, R. A., Garcia-Godoy, F. and Volpe, A. R. 2009. The global increase in dental caries. A pending public health crisis. *Am J Dent*. 22(1), 3–8.
4. Berzina, S. and Care, R. 2003. Dental Health in 11 and 13 year old children in Latvia. *Stomatologija*. 5, 62–64.
5. Bērziņa, S. Kariesa un periodonta patoloģiju izplatība bērniem un pusaudžiem Latvijā. Promocijas darbs. RSU. 2004.
6. Bjarnason, S., Berzina, S., Care, R., Mackevica, I. and Rence, I. 1995. Oral health in Latvian 15-year-olds. *Eur J Oral Sci*. 103(5), 274–279.
7. Bjarnason, S. 1998. High caries levels: problems still to be tackled. *Acta Odontol Scand*. 56(3), 176–178.
8. Bratthal, D. 2000. Introducing the Significant Caries Index together with a proposal for a new global oral health goal for 12-year-olds. *Int Dent L*. 50(6), 378–384.
9. Da Silva, R. P., Meneghim, M. C., Correr, A. B., Pereira, A. C., Ambrosano, G. M. B. and Mialhe, F. L. 2012. Variations in caries diagnoses and treatment recommendations and their impacts on the costs of oral health care. *Community Dent Health*. 29(1), 25–28.
10. Deery, C., Care, R., Chesters, R., Huntington, E., Stelmachonoka, S., Gudkina, Y. 2000. Prevalence of dental caries in Latvian 11- to 15-year-old children and the enhanced diagnostic yield of temporary tooth separation, FOTI and electronic caries measurement. *Caries Res*. Jan–Feb, 34(1), 2–7.
11. Gowda, S., Thomson, W. M., Foster Page, L. A. and Croucher, N. A. 2009. Dental caries experience of children in Northland/Te Tai Tokerau. *N Z Dent J*. 105(4), 116–120.

12. Grolemond, G., and Wickham, H. 2011. Dates and Times Made Easy with lubridate. *Journal of Statistical Software*. 40(3), 1–25. Iegūts no: <http://www.jstatsoft.org/v40/i03/>
13. Gudkina, J. and Brinkmane, A. 2010. The impact of salivary mutans streptococci and sugar consumption on caries experience in 6-year olds and 12-year olds in Riga. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 12(2), 56–59.
14. Gudkina, J., Brinkmane, A., Abrams, S. H. and Amaechi, B. T. 2016. Factors influencing the caries experience of 6 and 12 year old children in Riga, Latvia. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 18, 14–20.
15. Kassebaum, N. J., Smith, A. G. C., Bernabe, E., Fleming, T. D., Reynolds, A. E., Vos, T., Murray, C. J. L., Marcenes, W. et al. 2017. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 96(4), 380–387. Iegūts no: doi.org/10.1177/0022034517693566
16. Kearns, C. E., Glantz, S. A., Schmidt, L. A. 2015. Sugar industry influence on the scientific agenda of the National Institute of Dental Research's 1971 National Caries Program: a historical analysis of internal documents. *PLoS Med*. 10,12(3), e1001798. Iegūts no: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001798>
17. Klein, H. and Palmer, C. 1938. Sex differences in dental caries experience of elementary school children. *Pub Hlth Rep*. 53, 1685–1689.
18. Maldupa, I. 2012. Kariesa riska noteikšanas metožu loma profilakses programmu izstrādē augstas kariesa intensitātes reģionā. Promocijas darbs. RSU.
19. Marcenes, W., Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Flaxman, A., Naghavi, M., Lopez, A., Murray, C. J. 2013. Global burden of oral conditions in 1990–2010: a systematic analysis. *J Dent Res*. 92(7), 592–597.
20. Marinho, V. C., Worthington, H. V., Walsh, T. and Clarkson, J. E. 2013. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 11(7), CD002279. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846772>
21. Mejare, I., Kildestal, C., Stenlund, H., 1999. Incidence and progression of approximal caries from 11 to 22 years of age in Sweden: a prospective radiographic study. *Caries research*. 33, 93–100.
22. Oulis, C. J., Tsinidou, K., Vadiakas, G., Mamai-Homata, E., Polychronopoulou, A. and Athanasouli, T. 2012. Caries prevalence of 5, 12 and 15-year-old Greek children: A national pathfinder survey. *Community Dent Health*. 29(1), 29–32.
23. Petersen, P. E. and Christensen, L. B. 2006. Dental health status and development trends among children and adolescents in Greenland. *Int J Circumpolar Health*. 65(1), 35–44.
24. Pitts, N. B. 2004. Are we ready to move from operative to non-operative/preventive treatment of dental caries in clinical practice? *Caries Res*. 38(3), 294–304.
25. R Core Team. 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Iegūts no: <https://www.R-project.org/>
26. Senakola, E., Maldupa, I., Uribe, S., Ņizamovs, M. 2016. Mutes veselības pētījums skolēniem. *Slimību profilakses un kontroles centrs*. Iegūts no: https://www.spkc.gov.lv/upload/spkcresearchfailcol/petijuma_zinojums_mutes_veseliba.pdf
https://www.spkc.gov.lv/upload/spkcresearchfailcol/petijuma_zinojums_mutes_veseliba.pdf
27. Sheiham, A., James, W. P. 2015. Diet and Dental Caries: The Pivotal Role of Free Sugars Reemphasized. *J Dent Res*. 94(10), 1341–1347. Iegūts no: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261186>
28. Skrīvele, S., Bērziņa, S., Rence-Bambīte, I., Brinkmane, A., Senakola, E. 2012. Assessment of Oral Health in 12-years Old Children in Latvia. *Stomatologia, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 14(8), 46.
29. Skrīvele, S., Care, R., Bērziņa, S., Kneist, S., de Moura-Sieber, V., de Moura, R., Borutta, A., Maslak, E., Tserekhava, T., Shakovets, N. and Wagner, M. 2013. Caries and its risk factors in young children in five different countries. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 15(2), 39–46.
30. Topping, G. V., Pitts, N. B. International Caries Detection and Assessment System Committee. 2009. Clinical visual caries detection. No: *Detection, assessment, diagnosis and monitoring of caries. Monogr Oral Sci*. Vol. 21. Pitts NB ed. Basel: Karger, 15–41.
31. Wickham, H. 2016. Tidyverse: Easily Install and Load “Tidyverse” Packages. R package version 1.0.0. Iegūts no: <https://CRAN.R-project.org/package=tidyverse>
32. Wong, M. C., Clarkson, J., Glenny, A. M., Lo, E. C., Marinho, V. C., Tsang, B. W., Walsh, T. and Worthington, H. V. 2011. Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes. *J Dent Res*. 90(5), 573–579.
33. Zero, D., Fontana, M. and Lennon, A. M. 2001. Clinical Applications and Outcomes of Using Indicators of Risk in Caries Management. *Journal of Dental Education*. 65(10), 1126–1132.

Ārstniecības augi latviešu tautas ticējumos

Inga Sīle, Sanita Reinsone¹, Edīta Romāne, Maija Dambrova^{2,3}

inga.sile@rsu.lv

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģiju katedra, Latvija

¹ Latvijas Universitāte, Literatūras, folkloras un mākslas institūts

² Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija

³ Latvijas Organiskās sintēzes institūts

Kopsavilkums

Lai saglabātu veselību vai ārstētu slimības, daudz cilvēku gan jaunattīstības, gan attīstītajās pasaules valstīs izmanto ārstniecības augu produktus. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas ziņojumiem ne mazāk par 80 % cilvēku ir pārliecināti par augu zāļu pozitīvo iedarbību. Vēsturiskās liecības par ārstniecības augu lietošanu sniedz pārskatu par fitoterapijas attīstību latviešu apdzīvotajā teritorijā un slimību profilaksei un ārstēšanai izmantoto augu nomenklatūru, kā arī Latvijas teritorijā plašāk lietotajām augu drogām.

Darba mērķis bija apkopot un botāniskās nomenklatūras aspektā analizēt latviešu tautas ticējumos ietvertu informāciju par tautas medicīnā izmantotajiem ārstniecības augiem.

Pētījumā tika analizēti ticējumi no folkloras pētnieka Pētera Šmita apkopoto "Latviešu tautas ticējumu" četriem sējumiem (Šmits, 1940–1941) un materiāli, kas glabājas Latvijas Universitātes Literatūras, folkloras un mākslas institūta Latviešu folkloras krātuvē. Pēc noteiktiem kritērijiem tika veikta sistematiska latviešu tautas ticējumu atlase un analīze, norādot ticējumu, tajā minētā auga nosaukumu latviešu valodā, augam identificēto zinātnisko latīnisko, latvisko, kā arī dzimtas nosaukumu.

Folkloras materiālos tika identificēti vairāk nekā 1900 ticējumi, kuros ir minēta augu dziedējošā darbība. Tos apkopojot, konstatēts, ka augi pieder 216 ģintīm un 81 dzimtai. Visbiežāk izmantoti augi ir no kurvjziežu (12,27 %), rožu (7,73 %), lūpzīežu (5,91 %) un čemurziežu (4,55 %) dzimtas. Vairāk nekā 40 reižu ir pieminēti tādi vietējie augi kā parastais pelašķis (*Achillea millefolium* L. – 90 reižu), ārstniecības kumelīte (*Matricaria recutita* L. – 89 reizes), dārza sīpols (*Allium cepa* L. – 69 reizes), vērmele (*Artemisia absinthium* L. – 62 reizes), lielā ceļteka / šaurlapu ceļteka (*Plantago major* L. / *Plantago lanceolata* L. – 56 reizes), bērzs (*Betula* L. – 46 reizes), parastais ozols (*Quercus robur* L. – 46 reizes), parastā ieva (*Padus avium* Mill. – 45 reizes), Zviedrijas kadiķis (*Juniperus communis* L. – 44 reizes). Visbiežāk aprakstītie svešzemju augi ir tabaka (*Nicotina* L. – 52 reizes) un alveja (*Aloe* L. – 40 reižu).

No pierakstītajiem un latviešu folkloras materiālos atrodamajiem ticējumiem izriet, ka latvieši jau vismaz kopš vairāku gadsimtu senas pagātnes lietojuši augu valsts zāles, lai mazinātu sāpes un ārstētu dažādas slimības. Apkopotie materiāli par augu nomenklatūru ļauj ticējumos esošo informāciju tālāk analizēt un rast idejas jauniem pētījumiem par iespējām augus izmantot medicīnā, balstoties uz mūsdienu pierādījumiem.

Atslēgvārdi: ārstniecības augi, tautas ticējumi, Latvija.

Ievads

Daudzus gadsimtus daba ir kalpojusi par zāļu līdzekļu iegūšanas avotu. Arī mūsdienās ievērojams skaits zāļu vielu ir izolētas no augiem: rietumu medicīnā 50–60 % farmaceitisko produktu satur dabas izejvielas vai no tām sintezētas vielas; pasaulē 10–25 % no visām receptu zālēm ir augu izcelsmes (Cameron, 2005; Pan, 2013). Ļoti daudz ir ķīmiski sintezētu zāļu vielu, kas iegūtas no dabas prekursoriem. No augiem iegūtu vielu piemēri: digoksīns – no uzpīrkstītes (*Digitalis spp.*), hinīns un hinidīns – no hinīnkoka (*Cinchona spp.*), atropīns – no beladonnas (*Atropa belladonna*), morfīns un kodeīns – no miega magones (*Papaver somniferum*), vinkristīns un vinblastīns – no rozā katarantes (*Catharanthus roseus*) (Rates, 2001). Interesanti, ka apmēram 50 % no pēdējos 30 gados iegūtajām pretaudzēju zālēm ir dabas izcelsmes vielas vai to pussintētiskie analogi (Veeresham, 2012).

Lai saglabātu veselību vai ārstētu slimības, daudz cilvēku gan jaunattīstības, gan attīstītajās valstīs izmanto ārstniecības augu produktus (Smith-Hall, 2012). Uz to norāda tas, ka pēdējo desmit gadu laikā ir kļuvusi biežāka augu izcelsmes zāļu un uztura bagātinātāju lietošana. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas ziņojumiem ne mazāk par 80 % cilvēku ir pārliecināti par augu zāļu pozitīvo iedarbību (Ekor, 2013). Sākot ar 20. gadsimta beigām, ir strauji palielinājusies tradicionālo ārstniecības līdzekļu popularitāte, turklāt ir pieaugusi arī interese par alternatīvās ārstēšanas metodēm. Tam ir vairāki iemesli, piemēram, lietojot konvencionālās medicīnas zāles, ne vienmēr tiek sasniegts vēlamais rezultāts; ļaunprātīga un / vai nepareiza sintezēto zāļu lietošana nereti izraisa blakusparādības, bet tautas medicīnas praktizētāji iesaka “dabīgos” produktus kā nekaitīgus; lielai daļai pasaules iedzīvotāju nav pieejama ārstēšana ar rietumu medicīnas metodēm un līdzekļiem. Tomēr ne vienmēr šo tradicionālo līdzekļu lietošanu atļauj valsts iestādes, kas nodarbojas ar zāļu efektivitātes un drošības pārbaudēm. Lai šādu atļauju saņemtu, ir jāveic jauni pētījumi zāļu efekta pierādīšanai. Turklāt daudzi publicētie dokumenti norāda uz kvalitātes trūkumu šo līdzekļu ražošanā, tirdzniecībā un izsniegšanā (Wachtel-Galor, 2011).

Daudzos gadījumos augu zāļu lietošana zinātniskajā, uz pierādījumiem balstītajā medicīnā pamatojas uz tautas un tradicionālo medicīnu un tajā izmantoto drogu lietojums ne vienmēr ir zinātniski pierādīts. Tautas medicīna ir empīriskā ārstēšanas metode ar senu vēsturi. Tās ietvarā iegūtās zināšanas tiek nodotas no paaudzes paaudzē; tā novērš slimības simptomus, nenoskaidrojot to cēloni. Tautas medicīna dažādām tautām ir atšķirīga, un īpaši populāra tā ir lauku apvidos. Līdz pat 19. gadsimtam tautas medicīna bija nozīmīgākā ārstēšanas metode (Petrovska, 2012).

Modernajai medicīnai attīstoties un kļūstot pieejamākai, tautas medicīnas nozīme ārstniecībā mazinājās. Tajā pašā laikā zinātnes interese par tautas medicīnu pieaug, jo etnofarmakoloģija tiek uzskatīta par būtisku līdzekli jaunu bioloģiski aktīvu vielu iegūšanā. Interesanti, ka zinātniski izpētīti ir tikai neliela daļa augu ārstniecisko efektu, tāpēc vairumā gadījumu augu lietošana balstās uz tradīcijām un ilgstošas lietošanas pieredzi. Tautas medicīna ir pamats uz pierādījumiem balstītajai mūsdienu medicīnai.

Darba mērķis

Apkopot un botāniskās nomenklatūras aspektā analizēt latviešu tautas ticējumos ietverto informāciju par tautas medicīnā izmantotajiem ārstniecības augiem.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika analizēti ticējumi no folkloras pētnieka Pētera Šmita apkopoto “Latviešu tautas ticējumu” četriem sējumiem (Šmits, 1940–1941) un materiāliem, kas glabājas Latvijas Universitātes Literatūras, folkloras un mākslas institūta Latviešu folkloras krātuvē (LFK). Identificētie ticējumi tika apkopoti *Microsoft Excel* programmā. Atbilstoši ticējumā minētajai informācijai tika uzrakstīts tajā minētā auga nosaukums latviešu, kā arī latīņu valodā (ja bija pievienots). Tika identificēts un norādīts mūsdienās apstiprinātais zinātniskais latīniskais un latviskais, kā arī dzimtas nosaukums. Iegūtie dati tika analizēti, atlasot auga ģinti, sugu vai dzimtu.

Šobrīd LFK glabājas aptuveni trīs miljoni folkloras vienību, kuras tiek digitalizētas, un brīva piekļuve digitalizētajam materiālam ir nodrošināta LFK digitālajā arhīvā garamantas.lv. No LFK arhīva materiālu kopuma tika analizēta kartotēka ar nosaukumu “Ārstniecība”. Tā ir iedalīta dažādās kategorijās, piemēram, slimības, ārstniecības augi, metodes, apburti / apvārdoti priekšmeti.

Identificējot augus, ticējumos minētie latviešu valodas augu nosaukumi tika salīdzināti ar nosaukumiem, kuri publicēti Ineses Ēdelmanes un Ārijas Ozolas grāmatā “Latviešu valodas augu nosaukumi” (Ēdelmane un Ozola, 2003). Šajā grāmatā pieejams pilnīgākais pagājušajā gadsimtā savāktais un publicētais augu nosaukumu reģistrs, kas ietver informāciju no visas Latvijas, ar atsaucēm uz izmantotajiem avotiem.

Augu zinātniskie latviskie, latīniskie un dzimtas nosaukumi tika norādīti, izmantojot monogrāfisko izdevumu “Latvijas vaskulāro augu flora, (1.)–13. grāmata” (1999–2015). Attiecībā uz augu nosaukumiem tika norādīts auga binārais zinātniskais nosaukums (ģints, suga, autors).

Rezultāti

Kopumā tika caurskatīts aptuveni 38 000 folkloras vienību un identificēts vairāk nekā 1900 ticējumu, kuros bija minēta augu dziedējošā darbība. Lai gan ticējumos bija norādīta augu lietošana arī dzīvnieku ārstēšanai, šī pētījuma uzdevums bija apkopot informāciju par augiem, kuru iedarbība bija minēta saistībā ar cilvēka organismu. Tāpat netika apkopota informācija par dzīvnieku un to izcelsmes vielu izmantošanu.

Ticējumos bija minēti augi, kas pārstāv dažādas dzīvības formas. Lielākā daļa – 80 % – ir lakstaugi (viengadīgi, divgadīgi un daudzgadīgi), bet atlikušo daļu veido koki, krūmi un puskrūmi. Tika konstatēts, ka augi pieder 216 ģintīm un 81 dzimtai. Četras augu dzimtas, kuras bija pārstāvētas ar vislielāko taksonu skaitu, bija kurvjziežu dzimta – 27 taksoni (12,27 %), rožu dzimta – 17 (7,73 %), lūpzīežu dzimta – 13 (5,91 %) un čemurziežu dzimta – 10 (4,55 %). Izplatītākie minēto dzimtu pārstāvji apkopoti 1. tabulā.

1. tabula. Latviešu tautas ticējumos četru biežāk minēto augu dzimtu pārstāvji

Plants in Latvian folk beliefs belonging to four most often mentioned plant families

Kurvziežu jeb asteru dzimta (<i>Compositae</i> s. <i>Asteraceae</i>)	Rožu dzimta (<i>Rosaceae</i>)	Lūpzīežu jeb panātru dzimta (<i>Labiatae</i> s. <i>Lamiaceae</i>)	Čemurziežu dzimta (<i>Umbelliferae</i> s. <i>Apiaceae</i>)
Pelašķis	leva	Piparmētra	Lupstājs
Kumelīte	Ābele	Mārsils	Pētersilis
Vērmele	Avene	Sētložņa	Ķimene
Ālante	Vīgrieze	Salvija	Burkāns
Bišķrēsliņš	Retējs	Panātre	Velnarutks
Māllēpe	Pīlādzis	Brūngalvīte	Noraga
Ilzīte	Zemene	Raudene	Zirdzene
Rudzupuķe	Kazene	Melisa	Selerija
Vībotne	Vārnkāja	Mātere	Cemere
Pienene	Rasaskrēsliņš	Kaķumētra	Anīss

Vienpadsmit augi tika pieminēti vairāk nekā 40 reižu (*Achillea millefolium*, *Matricaria recutita*, *Allium cepa*, *Artemisia absinthium*, *Plantago spp.*, *Betula spp.*, *Quercus robur*, *Padus avium*, *Juniperus communis*, *Nicotina*, *Aloe*) (sk. 2. tab.). Vairums šo augu tika izmantoti sāpju un iekaisuma procesu mazināšanai. Tūlīt aiz tiem seko tādi taksoni, kā, piemēram, ārstniecības baldriāns, smaržīgā kalme, parastā priede, cirtainā skābene, trejlapu puplaksis, parastā egle, purva vaivariņš, helēniju ālante, ķiploks, ābele, bebrukārklis, parastais biškrēsliņš, rudzi, ārstniecības lupstājs. Tajā pašā laikā liels skaits, 135 augi, tika minēti tikai vienā vai divos ticējumos.

Piecdesmit četriem augiem tika identificēts tikai ģints nosaukums, jo piederību noteiktai sugai neizdevās identificēt. Ticējumā minēto augu varēja noteikt, ņemot vērā: 1) zinātnisko nosaukumu, kas tam bija pievienots; 2) augu nosaukumu latviešu valodā, kas raksturoja vienu konkrētu sugu; 3) dažkārt dzimtās valodas augu nosaukums attiecās uz vairākām sugām, tāpēc tika ņemts vērā tekstā minētais auga ārējais izskats vai pagasts, kurā tika ievākts folkloras materiāls, lai noteiktu precīzu sugu; 4) atsevišķos gadījumos tika aprakstīti augi, kuri varēja attiekties uz vairākām ļoti bieži sastopamām un izmantotām sugām, – tad tika norādīts tikai ģints nosaukums.

2. tabula. Latviešu tautas ticējumos visbiežāk (vairāk nekā 40 reižu) pieminētie augi

Plants in Latvian folk beliefs that were mentioned more than 40 times

Auga zinātniskais latviskais nosaukums (suga, ģints)	Auga zinātniskais latviskais nosaukums (suga, ģints)	Auga nosaukuma sinonīmi latviešu valodā	Pieminējumu skaits
Parastais pelašķis	<i>Achillea millefolium</i> L.	Asins dziras, asins dzires, asins puķe, asins zāle, ašķi, ašņa ziedi, dzelzs zāle, mēra puķe, pelašķes, peleši, pelaški, peleški, peleški, pelēji, pelišķi, pelušķi, pelušķi, peļastes, peļastīte, peļāšķi, tītarine, tītara puķe, žūžaine, žūžainis	90
Ārstniecības kumelīte	<i>Matricaria recutita</i> L. (<i>M. chamomilla</i> L., <i>Chamomilla recutita</i> (L.) <i>Rauschert</i>)	Kumeliņi, kumeliši	89
Dārza sīpols	<i>Allium cepa</i> L.	Nav sinonīmu	69
Vērmele	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Baltā vērmēle, vērmēļa, vērmēle, vērmīlas, vērmīļi, pelene	62
Lielā ceļteka/ šaurlapu ceļteka	<i>Plantago major</i> L. / <i>P. lanceolata</i> L.	Celmene, celmeņalapas, celtākas, ceļa taku lapas, ceļalapa, ceļienas, ceļmala, ceļmale, ceļmallapa, ceļmallapiņa, ceļmalu lapas, ceļtaka, dzelbežu lapas, dzislene, dzislēnīca, suteņu lapas	56
Tabaka*	<i>Nicotina</i> L.	Tabaks, tabāka	52
Bērzs	<i>Betula</i> L. spp.	Nav sinonīmu	46
Parastais ozols	<i>Quercus robur</i> L.	Nav sinonīmu	46
Parastā ieva	<i>Padus avium</i> Mill. (<i>P. racemosa</i> (Lam.) Gilib.)	Nav sinonīmu	45
Zviedrijas kadiķis	<i>Juniperus communis</i> L.	Paeglis, kadegs, kadeģis	44
Alveja*	<i>Aloe</i> L.	Ālavija, aleja, ālava, ālavija, simtgadis, istabas puķe, alvja, aliva, alava, alvejas puķe, ālaveja, alveja, ālave, alve, alaveja, logu puķe, aloe, ālavēja	40

* Svešzemju augi.

Analizējot ticējumos minēto augu sarakstu, konstatēts, ka starp senāk izmantotajiem augiem ir vairāki tādi, kas mūsdienās iekļauti Latvijas Sarkanajā grāmatā, piemēram, apdzira, bezdelīgactiņa, jumstiņu gladiola, ārstniecības rūgtene, atvašu saulrietenis. Savukārt 56 Latvijas floras augu drogas ir iekļautas Eiropas farmakopejas 9. izdevumā, piemēram, piparmētra, ceļteka, upene, plūškoks, liepa, baldriāns, lupstājs, strutene, mellene.

Ticējumos minētajiem augu nosaukumiem ir daudzveidīgi sinonīmi, kas liecina par valodas bagātību un dažādos teritorijas apgabalos atšķirīgu nosaukumu izmantošanu. Sinonīmu skaits variē no diviem līdz pat vairāk nekā divdesmit, piemēram, parastajam pelašķim (sk. 2. tab.). Augu nosaukumi latviešu valodā nereti sniedz informāciju par auga īpašībām, pazīmēm vai izmantošanu, piemēram, sirdspukīte, mugurene, asins zāle, drudža zāle, kašķene.

LFK materiālos daļai ticējumu (423) bija pievienoti augu latīniskie nosaukumi. Tos analizējot, konstatēts, ka biežāk pieļautās kļūdas bija:

- auga ģints nosaukuma rakstīšana ar mazo burtu (piemēram, *artemisia abrotanum*), lai gan ģints zinātnisko nosaukumu mūsdienās ir pieņemts rakstīt ar lielo burtu;
- izmantoti augu nosaukumi, kas atšķiras no mūsdienu latīniskajiem terminoloģiskajiem nosaukumiem (*Leontodon taraxacum* ir *Taraxacum officinale*, *Prunus padus* ir *Padus avium* (*P. racemosa*));
- norādei uz augu izmantoti sinonīmie nosaukumi, kurus mūsdienās neizmanto kā pirmos, uz kuriem atsaukties, jo parasti tiek izmantoti tobrīd apstiprinātie nosaukumi (*Thymus ovatus* syn. *Thymus chamaedrys*, *Crataegus laevigata* syn. *Crataegus oxyacantha*).

Atsevišķos gadījumos konstatētas kļūdas ģints vai sugas vārda galotnē vai arī ir izmantots viens vai vairāki nepareizi burti vārda saknē. Biežākā burta kļūda bija mūsdienās pieņemtā “y” vietā rakstīts “i” (*Hipericum perforatum* – *Hypericum perforatum*, *licopodium* – *Lycopodium*). Kļūdas ticējumiem pievienotajos augu latīniskajos nosaukumos, iespējams, radušās no pārrakstīšanas procesā. Lielākoties apkopotie materiāli bija skolēnu un skolotāju materiālu vākumi, kuri laika gaitā bijuši pārrakstīti burtnīcās.

Diskusija

Ārstēšanās ar augiem tautas dziedniekiem bija zināma jau senatnē – Indijā un Ēģiptē fitoterapiju izmantoja pirms vairākiem tūkstošiem gadu. Ar augiem tika ārstēti iedzīvotāji Senajā Grieķijā, Ķīnā un Amerikā (Petrovska, 2012; Parasuraman, 2014). Arī Latvijas teritorijā iedzīvotāji lietoja ārstniecības augus, par ko liecina gan mutvārdu, gan rakstveida liecības, tai skaitā latviešu tautas ticējumi. Cilvēki zināja, ka augi palīdzēs organismam izsargāties no slimībām. Latvieši vēl joprojām plaši izmanto ārstniecības augus, lai gan, mainoties dzīves paradumiem, to drogas un dabas izcelsmes vielas biežāk tiek iegādātas tirdzniecības vietās, nevis vāktas mežos, plāvās vai dārzos. Tās tiek lietotas ne tikai uzlējumumu, novārījumu vai tinktūru veidā, kas senāk bija bieži izmantotas šķidrās zāļu formas. Mūsdienās plaši izmanto ekstraktus, kas tiek iestrādāti galvenokārt tabletēs un kapsulās.

Pēc Zāļu valsts aģentūras izdevuma “Zāļu patēriņa statistika 2016” datiem pagājušajā gadā pārdotāko zāļu sastāvā bija šādi augi: vilkābele (*Crataegus spp.*), piparmētra (*Mentha x piperita* L.), ārstniecības baldriāns (*Valeriana officinalis* L.), sirds mātere (*Leonurus cardiaca* L.), divdaivu ginks (*Ginkgo biloba* L.), dzeltenā genciāna (*Gentiana lutea* L.), ārstniecības verbēna (*Verbena officinalis* L.), gaiļbiksīte un augstā primula (*Primula veris* L., *Primula elatior* (L.) Hill.), skābenes (*Rumex acetosa* L., *Rumex acetosella* L., *Rumex crispus* L., *Rumex obtusifolius* L., *Rumex patientia* L., *Rumex thyrsiflorus* FINGERH), melnais plūškoks (*Sambucus nigra* L.), vijīgā efeja (*Hedera helix* L.) un kliņģerīte (*Calendula officinalis* L.). Ticējumos ir norādīti visi šie augi, izņemot ginku, genciānu un efeju.

Ticējumos visbiežāk minēto augu kopums atšķiras no Zāļu valsts aģentūras publicētajiem datiem. Samazinoties individuālajai drogu vākšanas tradīcijai, par daudziem Latvijas floras augiem mūsdienu sabiedrībā trūkst zināšanu, tāpēc to lietošana tiek aizmirsta, tomēr nevar apgalvot, ka iepriekšējās paaudzes augus ārstniecībā būtu lietojušas vairāk. Noteiktu apstākļu dēļ ir mainījusies lietoto augu

nomenklatūra. Kopumā zāļu lietošana ir pieaugusi, jo ir pieejams plašs sintētisko zāļu skaits, tāpat ar katru gadu pieaug augu līdzekļu lietošana, savukārt senatnē ārstēšanās ar dabas produktiem bija galvenā un gandrīz vienīgā metode (Sōukand, 2017).

Latvijas ģeoklimatiskie apstākļi, vienkopus apvienojot ziemeļu-dienvidu un austrumu-rietumu veģetāciju, veido daudzveidīgu augu valsti, un to apstiprina arī ievērojamais skaits sugu, kas uzskaitīti ticējumos. Kurvjziežu un rožu dzimtas augu pārsvars ir raksturīgs daudzās Eiropas daļās (Quave, 2012; Sōukand, 2013). Ticējumos minētie augi lielākoties pieder šīm dzimtām. Arī lūpziežu dzimtas augi ir izplatīti Eiropā, un ticējumos šī dzimta ir trešā pārstāvētākā, lai gan visvairāk šīs dzimtas augi izplatīti Vidusjūras apgabala zemēs. Mūsdienās Latvijā pārstāvētākās divdīgļlapju klases dzimtas ir kurvjziežu, rožu, tauriņziežu un krustziežu dzimta (Priedītis, 2017). Noteiktu augu izmantošana, kas ir aprakstīta ticējumos, varētu būt saistīta ne tikai ar augu izplatību noteiktā teritorijā, bet arī ar nozīmīgām bioloģiski aktīvām vielām, piemēram, čemurziežu dzimtas augi satur dažādas ēteriskās eļļas, kuru ārstniecisko vērtību senie latvieši labi apzinājās, tāpēc, apkopojot materiālus, konstatēts, ka šī dzimta ir starp biežāk pieminētajām.

Dienvidaustrumeiropas un Dienvidrietumeiropas etnofarmakopejās¹ kā visbiežāk izmantotās sugas minētas *Allium spp.* (amariļļu dzimta), *Hypericum spp.* (asinszāļu dzimta), *Mentha spp.* (lūpziežu dzimta), *Urtica dioica L.* (nātru dzimta) (Quave, 2012). Tās visas ir sastopamas un tiek lietotas arī mūsu platuma grādos. Apkopojot Dienvideiropā veiktos etnobotānikas pētījumus, var secināt, ka tajos ir aprakstīti arī šajā pētījumā biežāk minētie augi, piemēram, dārza sīpols, ārstniecības kumelīte, lielā ceļteka un parastais pelašķis. Šajos augos esošās bioloģiski aktīvās vielas un to farmakoloģiskā iedarbība tiek augstu novērtēta visā Eiropā.

Salīdzinoši bieži ticējumos ir pieminēti koki un krūmi. To izskaidro Latvijas atrašanās mežu zonā. Biežāk minētie augi ir tādi koki un krūmi kā bērzs, ozols, ieva un kadiķis, tāpat ārstnieciskiem nolūkiem plaši izmantota priede, egle, liepa un alksnis. Šie daudzgadīgie augi, tāpat kā parastais pelašķis, vērmele, kas ticējumos ir uzskaitīti vairāk par 40 reizēm, ir apofīti – vietējas izcelsmes patstāvīgi augošas sugas. Savukārt ceļteka, dārza sīpols, kumelīte no biežāk minētajiem augiem ir antropofīti – augi, kas atrodami cilvēka radītās augtenēs un nespēj izdzīvot bez cilvēka radītiem apstākļiem.

Ārstniecības augu drogu saraksts, kas tiek izmantots humānajā medicīnā, ir īsāks nekā zināmais augu daudzums. Pasaulē identificēts aptuveni 350 000 augstāko augu sugu (Shikov, 2014). Pašreiz medicīnā lietoto augu nomenklatūra nav pilnīga. Jāveic pētījumi, lai noskaidrotu, kuri augi satur vērtīgas bioloģiski aktīvas vielas, kuru dēļ tos varētu izmantot. Senāk tika novērots augu izraisītais efekts, bet mūsdienās to var arī eksperimentāli pārbaudīt (Pan, 2013). Mūsdienu tehnoloģijas iespējas ļauj pilnvērtīgāk un daudzpusīgāk veikt augos esošo vielu identitātes un farmakoloģiskā efekta analīzi.

Secinājumi

Latviešu tautas ticējumi liecina, ka sāpju mazināšanai un dažādu slimību ārstēšanai zāles ir izmantotas jau krietni senā vēsturē. Salīdzinoši liels skaits ticējumos minēto augu, kuru drogas mūsdienās ir iekļautas Eiropas farmakopejā, liek domāt par vērtīgajām bioloģiski aktīvajām vielām, kuras satur Latvijas floras augi. Apkopojot informāciju par latviešu tautas medicīnā lietoto augu nomenklatūru, ir iespējams ticējumos esošo informāciju analizēt terapeitiski farmakoloģiskā aspektā un rast idejas turpmākiem ar augu izmantošanas iespējām saistītiem pētījumiem.

¹ Etnofarmakopeja ir krājums, kas apvieno kādas etniskās grupas ārstniecībā lietotās vielas / zāles un to lietošanas paradumus.



Medicinal Plants in Latvian Folk Beliefs

Abstract

Many people in both developing and developed countries around the world use herbal medicinal products to maintain health or treat diseases. According to the World Health Organisation reports, 80 % people worldwide believe in positive effects of herbal medicines. There is historical evidence about medicinal plant usage in Latvian-populated territory to prevent and treat diseases.

The aim of this study was to collect information about medicinal plants described in Latvian folk beliefs and analyse them in terms of botanical nomenclature.

The beliefs collected by folklore researcher Peteris Smits from "Latvian folk beliefs" in four volumes (Riga, 1940–1941) and materials stored in the Archives of Latvian Folklore, Institute of Literature, Folklore and Art of the University of Latvia were analysed to select folk beliefs that mentioned a plant name to identify the scientific plant name in Latin and Latvian languages.

Over 1900 beliefs containing information about healing properties of plants were found in folklore materials. In total, 216 genera belonging to 81 families were mentioned. The four plant families with the highest number of taxa were *Asteraceae* (12.27 %), *Rosaceae* (7.73 %), *Labiatae* (5.91 %), and *Umbelliferae* (4.55 %). Several local plants were mentioned more than 40 times: yarrow (*Achillea millefolium* L. – 90 times), chamomile (*Matricaria recutita* L. – 89 times), onion (*Allium cepa* L. – 69 times), wormwood (*Artemisia absinthium* L. – 62 times), greater plantain / ribwort plantain (*Plantago major* L. / *Plantago lanceolata* L. – 56 times), birch (*Betula* L. – 46 times), oak (*Quercus robur* L. – 46 times), bird cherry (*Padus avium* Mill. – 45 times), juniper (*Juniperus communis* L. – 44 times). The most frequently mentioned foreign plants were tobacco (*Nicotina* L. – 52 times) and aloe (*Aloe* L. – 40 times).

Latvian folklore provides evidence that local people have used herbal medicinal products to relieve pain and treat various diseases already several centuries ago. The information gathered from folk beliefs can be further analysed, and it initiates new ideas for potential usage of plants in the modern evidence-based medicine.

Keywords: medicinal plants, folk beliefs, Latvia.

Literatūra

1. Andrušaitis, G. 2003. *Latvijas Sarkanā grāmata. Vaskulārie augi*. 3. sēj. Rīga: LU Bioloģijas institūts.
2. Ēdelmane, I. un Ozola, Ā. 2003. *Latviešu valodas augu nosaukumi*. Rīga: Augsbugas institūts.
3. *Latvijas vaskulāro augu flora*. 1999–2015. (1.)–13. grāmata. Rīga.
4. Priedītis, N. *Sugu enciklopēdija. Augi*. Iegūts no: <https://www.latvijasdaba.lv/augi/> (sk. 02.05.2017.).
5. Šmits, P. 1940–1941. *Latviešu tautas ticējumi*. 1.–4. sēj. Rīga.
6. Zāļu valsts aģentūra. *Zāļu patēriņa statistika 2016*. Iegūts no: <https://www.zva.gov.lv/?id=99&sa=99&top=5> (sk. 02.05.2017.).
7. Cameron, S. I., Smith, R. F. and Kierstead, K. E. 2005. Linking medicinal / nutraceutical products research with commercialization. *Pharmaceutical Biology*. 43(5), 425–433.
8. Ekor, M. 2013. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*. 4, 177.
9. *European Pharmacopoeia*. 2017. 9th ed. Council of Europe.
10. Pan, S. Y., Zhou, S. F., Gao, S. H. et al. 2013. New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM's outstanding contribution to modern therapeutics. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013 (627375), 25.
11. Parasuraman, S., Thing, G. S. and Dhanaraj, S. A. 2014. Polyherbal formulation: Concept of Ayurveda. *Pharmacogn Rev*. 8(16), 73–80.
12. Petrovska, B. B. 2012. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev*. 6(11), 1–5.

13. Quave, C. L., Pardo-de-Santayana, M. and Pieroni, A. 2012. Medical ethnobotany in Europe: from field ethnography to a more culturally sensitive evidence-based CAM? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012, 156846.
14. Rates, S. M. 2001. Plants as source of drugs. *Toxicon.* 39(5), 603–613.
15. Shikov, A. N., Pozharitskaya, O. N., Makarov, V. G. et al. 2014. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. *J Ethnopharmacol.* 154(3), 481–536.
16. Smith-Hall, C., Larsen, H. O. and Pouliot, M. 2012. People, plants and health: a conceptual framework for assessing changes in medicinal plant consumption. *J Ethnobiol Ethnomed.* 8, 43.
17. Sõukand, R., Hrynevich, Y., Vasilyeva, I. et al. 2017. Multi-functionality of the few: current and past uses of wild plants for food and healing in Liubań region, Belarus. *J Ethnobiol Ethnomed.* 13, 10.
18. Sõukand, R., Quave, C. L. and Pieroni, A. 2013. Plants used for making recreational tea in Europe: a review based on specific research sites. *J Ethnobiol Ethnomed.* 9, 58.
19. Veeresham, C. 2012. Natural products derived from plants as a source of drugs. *J Adv Pharm Technol Res.* 3(4), 200–201.
20. Wachtel-Galor, S. and Benzie, I. F. F. 2011. *Herbal Medicine: An Introduction to Its History, Usage, Regulation, Current Trends, and Research Needs. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects.* 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, Chapter 1.

Autoru alfabētiskais rādītājs

A, Ā

Ansule, Ilze 141
Apse, Pēteris 191
Apsīte, Ketija 83, 91
Ābola, Zane 154
Ādamsone, Ināra 50

B

Balode, Anda 57, 67
Balode, Arta Olga 166
Barlots, Edgars 50
Bērziņa, Sandra 202
Bitiņa-Barlote, Ērika 50
Blūma, Elīna 174
Božko, Margarita 50
Brinkmane, Anda 202

C, Č

Cgojeva-Sproģe, Irina 106
Čerņevskis, Harijs 50

D

Dambrova, Maija 233
Dauvarte, Helēna 98
Derovs, Aleksejs 27, 98
Dobelniece, Lauma 98
Duļevska, Ilva 202
Dupate, Daiga 131
Dzelve, Pauls 124

E

Eglīte, Lāsma 166
Erts, Renārs 116

G

Gaidule-Logina, Dita 57
Gardovska, Dace 57
Grieznis, Linards 191
Grīnberga, Ieva 124
Grobe, Ilze 57

I

Ivaščenko, Tarass 83

J

Jākobsone, Gundega 181
Jēkabsone, Lita 116
Jončauska, Signe 181
Junga, Anna 154

K, Ķ

Kalējs, Oskars 5, 83, 91, 106
Kamzola, Ginta 5, 106
Knoka, Evija 5
Krāģis, Kārlis 191
Kroiča, Juta 166
Krūmiņa, Angelika 27
Kuzema, Viktorija 50
Ķīvīte, Anda 141

L

Lavrinoviča, Elvīra 27
Lejnieks, Aivars 5, 27, 83, 91, 98, 106
Luriņa, Baiba 5, 83, 91
Lūriņa, Dace 16
Lūriņš, Juris 16

M

Mackēvičs, Vitolds 16
Maldupa, Ilze 219
Māliņa, Justīne 27
Meidrops, Kristiāns 116, 124
Mihailova, Inese 166
Mukāne, Maija 116

N, Ņ

Nikrus, Natālija 91, 106
Niķe, Edmonda 181
Ņizamovs, Marks 219

P

Pavāre, Jana 57
Pekarska, Katrīna 27
Pekša, Anda 75
Petkune, Natalja 50
Pētersons, Aivars 50, 166
Pilmane, Māra 154
Pozemkovska, Maija 131
Puķīte, Katrīna 91
Pupkeviča, Irina 5, 91, 106

R

Rācenis, Kārlis 166
Reinis, Aigars 166
Reinsone, Sanita 233
Romāne, Edita 233
Rudzīte, Dace 27

S, Š

Senakola, Egita 219
Sīle, Inga 233
Skadiņš, Ingus 166
Skuja, Vita 27, 98
Sopule, Anete 219
Staņēviča, Valda 39
Stars, Inese 141
Stradiņš, Pēteris 116, 124
Straume, Zane 27
Strazdiņa, Dace 67
Strelkova, Anastasija 75
Strēlnieks, Aldis 5, 106
Stuķēna, Inga 75
Šilova, Natalja 202
Šimkevica, Antra 106

T

Tretjakovs, Pēteris 16
Tupahins, Andris 83, 91

U

Umbraško, Silvija 202
Urbāne, Urzula Nora 57
Uribe, Sergio 219

V

Vašuka, Elīna 98
Veinberga, Laura 16
Vidžis, Aldis 174
Višņevska, Marina 39
Voicehovskis, Vladimirs 83
Volrāts, Olafs 154

Z

Zaļizko, Poļina 98
Zavadska, Dace 57, 67
Zubkova, Ksenija 75
Zviedre, Paula 116