



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Arnis Vilks

VISPĀRĒJĀS UN REĢIONĀLĀS
ANESTĒZIJAS SAISTĪBA AR
BETA-HERPESVĪRUSU AKTIVĀCIJU UN
IMUNOLOGISKAJĀM IZMAIŅĀM
ILGSTOŠĀS MIKROVASKULĀRĀS
BRĪVĀ LĒVERA OPERĀCIJĀS

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – anestezioloģija un reanimatoloģija

Rīga, 2017

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” Plastiskās un mikroķirurģijas centrā, Rīgas Stradiņa universitātes Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedrā un Rīgas Stradiņa universitātes Augusta Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūtā.

Darba zinātniskās vadītājas:

Dr. med. asociētā profesora **Biruta Mamaja**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētā profesore **Modra Murovska**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. asociētā profesore **Simona Doniņa**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

O ciālie recenzenti:

Dr. habil. med. profesors **Indulis Vanags**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. docents **Aleksejs Miščuks**,
Latvijas Universitāte

Dr. med. profesore **Jūratē Šipylaitė**,
Viļņas Universitāte, Lietuva

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2017. gada 19. septembrī plkst. 15.00
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē
Rīgā, Dzirciema ielā 16, Senāta zālē.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
www.rsu.lv.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Juta Kroiča**

SATURS

IEVADS	5
Tēmas aktualitāte	5
Darba zinātniskā aktualitāte	7
Darba novitāte	7
Darba mērķis	8
Pētnieciskā darba uzdevumi	8
Darba hipotēzes	9
1. MATERIĀLS UN METODES	10
1.1. Pētījuma iekļaušanas kritēriji un pacientu izlase	10
1.2. Pielietotās metodes	13
2. REZULTĀTI	15
2.1. HHV-6 infekcijas sastopamība pirms un pēc operācijas pētījuma un kontroles grupās	15
2.2. HHV-7 infekcijas sastopamība pirms un pēc operācijas pētījuma un kontroles grupās	17
2.3. Ķirurģiskās operācijas un anestēzijas ietekme uz imūno šūnu skaita izmaiņām	19
2.4. Imūno šūnu skaita izmaiņas saistībā ar HHV-6 un HHV-7 infekciju	22
2.5. Ķirurģiskās operācijas un anestēzijas ietekme uz IL-1 β , IL-2, IL-6 un TNF- α koncentrāciju	24
2.6. HHV-6 un HHV-7 infekcijas iespējamā saistība ar ķirurģiskās operācijas iznākumu	26
2.7. Klīniskā gadījuma apskats	31
3. DISKUSIJA	34
SECINĀJUMI	39
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	40
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	41
PUBLICĒTIE RAKSTI	43
TĒZES UN DALĪBA STARPTAUTISKĀS KONFERENCĒS	44
TĒZES UN DALĪBA KONFERENCĒS LATVIJĀ	46

DARBĀ LIETOTIE APZĪMĒJUMI

AKTH	adrenokortikotropais hormons (angl. – <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
CMV	citomegalovīruss (angl. – <i>cytomegalovirus</i>)
CD4+	helperi/regulatorās šūnas (angl. – <i>T helper cells / regulatory cells</i>),
T limfocīti	kas regulē imūnos procesus
CD8+	citotoksiskās/supresorās šūnas (angl. – <i>T cytotoxic cells / suppressor cells</i>); citotoksiskās šūnas iznīcina vīrusu inficētās un audzēju šūnas,
T limfocīti	supresorās šūnas regulē imūno atbildi
CD16+	naturālo killeru šūnas (angl. – <i>natural killers</i>), kas iznīcina vīrusu
limfocīti	inficētās un audzēju šūnas
CD38+	aktivētie limfocīti (angl. – <i>activated lymphocytes</i>)
limfocīti	
CD38+	limfocītu aktivācijas marķieris, ko ekspresē T, B limfocīti un CD16+
	limfocīti
CVP	centrālais venozais spiediens (angl. – <i>central venous pressure</i>)
DNS	dezoksiribonukleīnskābe (angl. – <i>Deoxyribonucleic acid (DNA)</i>)
ELISA	enzimātiskā imūnfermatīvā reakcija (angl. – <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EtCO ₂	frakcionētā izelpojamās ogļskābās gāzes koncentrācija (angl. – <i>end tidal CO₂</i>)
FiO ₂	frakcionētā ieelpojamā skābekļa koncentrācija (angl. – <i>fraction of inspired oxygen</i>)
GVHD	transplantāta atgrūšanas reakcija (angl. – <i>graft versus host disease</i>)
HHV-6	cilvēka herpesvīruss 6 (angl. – <i>human herpesvirus 6</i>)
HHV-7	cilvēka herpesvīruss 7 (angl. – <i>human herpesvirus 7</i>)
MAK	minimālā alveolārā koncentrācija (angl. – <i>minimum alveolar anesthetic concentration – MAC</i>)
MCH	galvenais audu saderības gēnu komplekss (angl. – <i>major histocompatibility complex</i>)
n	izlases apjoms vai skaits (angl. – <i>sample size</i>)
NF1	1-tipa neurofibromatoze (angl. – <i>neurofibromatosis type 1</i>)
p	p lielums (angl. – <i>p-value</i>)
PĶR	polimerāzes ķēdes reakcija (angl. – <i>polymerase chain reaction (PCR)</i>)
RA	reģionālā anestēzija (angl. – <i>regional anaesthesia</i>)
SaO ₂	hemoglobīna piesātinājums ar skābekli (angl. – <i>oxygen saturation</i>)
VA	vispārējā anestēzija (angl. <i>general anaesthesia</i>)

IEVADS

Tēmas aktualitāte

Mikrovaskulārā brīvā lēvera ķirurģija ir plastiskās ķirurģijas daļa, ko izmanto, lai slēgtu tādus plašus mīksto un cieto audu bojājumus, kurus nav iespējams slēgt primārā ceļā, neradot pārmērīgu audu iestiepumu.

Mikrovaskulārjā brīvo lēveru ķirurģijā audus (piem., kaulu, muskuli) kopā ar asinsvadiem pārvieto no tuvas vai attālas donora vietas uz bojāto vietu – recipienta vietu (*Shaw, 1983; Thorne, 2006*).

Mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas parasti ir ilgstošas, plaša apjoma un traumatiskas. Ilgstošas ķirurģiskās operācijas var izraisīt dažāda veida imunoloģiskos traucējumus, kuri izpaužas kā vispārējs imūnsupresīvs stāvoklis pēcoperācijas periodā, kura smagums ir proporcionāls audu bojājuma plašumam (*Decker, 1999; Welch, 1981*).

Izmaiņas imūnajā sistēmā perioperatīvajā periodā ir ķirurģiskās traumas un tai sekojošās neiroendokrīnās atbildes reakcijas sekas. Hipotalāma-hipofīzes-virsnieru ass aktivizēšanās ir galvenā atbildes reakcija, un tā kalpo par starpnieku starp ķirurģiju un imūno sistēmu (*Chrousos, 1995; Kennedy, 1999*). Operācijas izraisītās imūnsupresijas rašanās pamatā ir dažādu faktoru iedarbība uz imūnās sistēmas šūnu komponentiem.

Imūnā atbilde tiek nomākta proporcionāli veiktās operācijas apjomam.

Ne tikai operācija, bet arī izmantotā anestēzijas metode var atstāt iespaidu uz imūno funkciju. Paralēli operācijas stresa izraisītajam imūnsistēmas nomākumam arī anestēzijas un pretsāpju līdzekļiem, ko izmanto perioperatīvajā periodā, var būt tieša toksiska iedarbība uz imūnsistēmas komponentiem. Piemēram, ir dati, ka vispārējās anestēzijas līdzeklis propofols nomāc neitrofilu un makrofāgu hemotaksi un fagocitozi (*Chen, 2003; Wu, 2005*). Ir pierādījumi,

ka spinālā anestēzija ir mazāk imūnsupresīva, jo mazāk ietekmē T limfocītu proliferāciju (*Le Cras*, 1998).

Ir pierādīts, ka imūnā atbilde pēc operācijas saglabājas nomākta līdz trim nedēļām. Piemēram, NK šūnu funkcija pēc plašas olnīcu vēža operācijas normalizējas 21 dienas laikā (*Bröchner*, 2016).

Cilvēka herpesvīruss-6 (HHV-6) un herpesvīruss-7 (HHV-7) ir plaši izplatīti limfotropi herpesvīrusi, ar kuriem inficējas agrā bērnībā un kuri saglabājas cilvēka organismā visā dzīves periodā. Tiem piemīt spēja ietekmēt organisma imūno sistēmu. Pēdējā laikā tiek pievērsta lielāka uzmanība beta-herpesvīrusu infekcijas nozīmei daudzu hronisku slimību attīstībā, taču vienota viedokļa par to joprojām nav. HHV-6 un HHV-7 var tikt reaktivēti imūnsupresīvo faktoru ietekmē, un tiem pašiem piemīt imūnsistēmu nomācošas īpašības, kas var izraisīt dažādas komplikācijas.

HHV-6 un HHV-7 pieder *Betaherpesvirinae* apakšgrupai un *Roseolovirus* ģintij. HHV-6 tika izolēts 1986. gadā no interleikīna-2 (IL-2) stimulētām perifēro asiņu mononukleārajām šūnām, kuras iegūtas no AIDS pacientiem un pacientiem ar limfoproliferatīvajām slimībām. Ir aprakstīti divi HHV-6 varianti – HHV-6A un HHV-6B.

Kopš atklāšanas brīža HHV-6 infekcija tiek saistīta ar virkni hronisku slimību: multiplo sklerozi, hroniskā noguruma sindromu, iegūto imūndeficīta sindromu un vēzi. HHV-6 infekcija ir saistīta ar hroniskas allotransplantāta nefropātijas attīstību un “transplantāts pret saimnieku” reakcijas attīstību (*Caiola*, 2012; *Chapenko*, 2009).

HHV-7 klīniskā nozīme ir maz dokumentēta, bet tas, iespējams, ir saistīts ar *Pityriasis rosea* attīstību (*Black*, 1999; *Rebora*, 2010).

Līdz šim nav veikti pētījumi par iespējamu ķirurģisko operāciju un anestēzijas ietekmi uz HHV-6 un HHV-7 reaktivāciju un tās ietekmi uz operācijas iznākumu.

Darba zinātniskā aktualitāte

Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā “Gaiļezers” Mikroķirurģijas centrā gadā tiek veiktas vidēji 30 operācijas, kurās tiek izmantots mikrovaskulārais brīvais lēveris.

Lai gan traumas parasti iegūst praktiski veseli cilvēki, nezināmu iemeslu dēļ daudziem no šiem pacientiem pēcoperācijas periods norit ar dažādiem sarežģījumiem, tostarp septiskām komplikācijām.

Šajā darbā tika pētīta ilgstošu mikrovaskulāro brīvā lēvera operāciju, pielietojot divas atšķirīgas – vispārējās un reģionālās – anestēzijas metodes, saistība ar HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivāciju, izmaiņām imūno šūnu skaitā un to ietekme uz pēcoperācijas perioda norisi.

Darba novitāte

1. Pirmo reizi pasaulē analizēta HHV-6 un HHV-7 infekcijas sastopamība ķirurģiskajiem pacientiem, kuriem veiktas ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas.
2. Izpētīts un analizēts, kā ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas, kuras veiktas vispārējā anestēzijā, ietekmē HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivāciju salīdzinājumā ar mikrovaskulārām brīvā lēvera operācijām, kuras veiktas reģionālajā anestēzijā, un kā HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivācija ietekmē pēcoperācijas perioda norisi un ķirurģisko rezultātu.

Darba mērķis

Pētīt dažādu anestēzijas metožu – vispārējās un reģionālās – lietošanu ilgstošās mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijās, to saistību ar HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivāciju un šūnu imunitātes izmaiņām, lai atrastu optimālu anestēzijas nodrošinājumu mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijās.

Pētnieciskā darba uzdevumi

1. Noteikt HHV-6 un HHV-7 infekcijas klātbūtni un statusu pirms un pēc ilgstošām mikrovaskulārām brīvā lēvera operācijām pacientiem, kuriem izmantota vispārējās vai reģionālās anestēzijas metode.
2. Noteikt imūnkompetento šūnu (limfocītu un to subpopulāciju – CD4+, CD8+, CD16+ CD38+) skaitu pirms un pēc ilgstošām mikrovaskulārām brīvā lēvera operācijām pacientiem, kuriem izmantota vispārējās vai reģionālās anestēzijas metode.
3. Noteikt HHV-6 un HHV-7 infekcijas klātbūtni un statusu pirms un pēc īsām rekonstruktīvām operācijām pacientiem, kuriem izmantota vispārējās vai reģionālās anestēzijas metode.
4. Noteikt imūnkompetento šūnu (limfocītu un to subpopulāciju – CD4+, CD8+, CD16+ CD38+) skaitu pirms un pēc īsām rekonstruktīvām operācijām pacientiem, kuriem izmantota vispārējās vai reģionālās anestēzijas metode.
5. Sniegt ieteikumus anestēzijas metodes izvēlei ilgstošu rekonstruktīvo operāciju gadījumā.

Darba hipotēzes

1. Ilgstoša vispārējā anestēzija mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijās salīdzinājumā ar ilgstošu reģionālo anestēziju būtiskāk ietekmē šūnu imūno atbildi, kas var būt saistīta ar HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivāciju.
2. HHV-6 un HHV-7 aktivācija pēc ilgstošām mikrovaskulārām brīvā lēvera operācijām nelabvēlīgi ietekmē operācijas iznākumu un pēcoperācijas perioda norisi.

1. MATERIĀLS UN METODES

Pētījums izstrādāts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Gaiļezers” Plastiskās un mikroķirurģijas centrā, Rīgas Stradiņa universitātes Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedrā un Rīgas Stradiņa universitātes Augusta Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūtā.

1.1. Pētījuma iekļaušanas kritēriji un pacientu izlase

Prospektīvā pētījumā tika iekļauti 89 pacienti. Pētāmo pacientu izlasi veidoja pētījuma grupa, kurā tika iekļauti 58 pacienti un kontroles grupa, kurā tika iekļauts 31 pacients.

Visiem pētījuma grupas pacientiem tika veiktas ilgstošas, liela apjoma mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas, kuru mērķis bija likvidēt plašus audu defektus.

Pētījuma grupā vispārējo anestēziju saņēma 35 pacienti, un tā tika nodrošināta pēc vienotas shēmas. Pētījuma grupā reģionālo anestēziju saņēma 23 pacienti un tās nodrošināšanai vienlaikus tika izmantotas divas metodes – spinālā anestēzija un *plexus brachialis* bloks.

Kontroles grupas pacientiem tika veiktas īsas, līdz vienai stundai ilgas, neliela apjoma virspusējas plastiskās ķirurģijas operācijas. Kontroles grupā vispārējo anestēziju saņēma 16 pacienti, izmantojot vienu un to pašu anestēzijas metodi. Savukārt reģionālo anestēziju saņēma 15 pacienti, un tās nodrošināšanai tika izmantotas divas metodes – *plexus brachialis* bloks vai spinālā anestēzija.

Iekļaušanas kritēriji pacientu dalībai pētījumā bija:

- 1) iekļaujamā persona sasniegusi vismaz 18 gadu vecumu (izņemot vienu zēnu, kuram uz iekļaušanas brīdi bija 5 gadi);
- 2) pacientam audu defekts ir slēgts ar mikrovaskulāro lēveri (pētījuma grupa);
- 3) pacientam veikta īslaicīga (līdz 1 stundai) plastiskās ķirurģijas operācija (kontroles grupa);
- 4) paciente nav grūtniece;
- 5) paciente nav sieviete laktācijas periodā;
- 6) pacientam nav zināmas imūnsistēmas patoloģijas;
- 7) pacientam nav autoimūnu saslimšanu;
- 8) pacients nesaņem imūnsupresīvo terapiju;
- 9) pacients ir kardiopulmonāli vesels;
- 10) pacientam nav psihisku saslimšanu;
- 11) ja pacientam bijusi onkoloģiska slimība – pirms vairāk nekā 5 gadiem tā radikāli izārstēta, nav novērots recidīvs vai metastāzes, viņš nesaņem adjuvantu terapiju;
- 12) pacients nav inficēts ar HIV;
- 13) pacients nav inficēts ar HCV;
- 14) pacients nav narkomāns;
- 15) pacients neslimo ar hronisku alkoholismu;
- 16) pacients neslimo ar nieru mazspēju;
- 17) pacientam nav traucēta aknu funkcija.

Pētījumā izņēmuma kārtā tika iekļauts viens unikāls klīniskais gadījums, kas attēlo divu vienādu operāciju atšķirīgus rezultātus saistībā ar latentas / persistējošas vai aktīvas HHV-6 un HHV-7 infekcijas klātbūtni.

Anestēzijas nodrošinājums, HHV-6 un HHV-7 infekcijas diagnostika un imūno šūnu skaita noteikšana bija identiska ar pārējiem pētījumā iekļautajiem pacientiem.

Pētījuma grupas pacientu vispārējais raksturojums ir apkopots 1.1. tabulā.

1.1. tabula

Pētījuma grupas pacientu raksturojums

Parametrs	Vispārēja anestēzija (n = 35)	Reģionālā anestēzija (n = 23)
Vecums, gadi	42,31 ($\pm$ 13,45)	42,04 ($\pm$ 15,26)
Dzimums, V/S, n	22/13	15/8
ASA 1	11 (34,43%)	13 (56,52%)
ASA 2	21 (57,00%)	9 (39,13%)
ASA 3	3 (8,57%)	1 (4,35%)
Iepriekšējo operāciju skaits, n	2,80 ($\pm$ 1,93)	1,78 ($\pm$ 1,24)
Brīvā lēvera operācijas ilgums, min.	320,57 ($\pm$ 86,94)	341,74 ($\pm$ 119,23)

Iemesli operācijai pētījuma grupā ir apkopoti 1.2. tabulā.

1.2. tabula

Operācijas iemesli pētījuma grupā

Iemesls operācijai	Vispārēja anestēzija (n = 35)	Reģionālā anestēzija (n = 23)
Augšējās ekstremitātes trauma	4 (11,43%)	8 (34,78%)
Apakšējās ekstremitātes trauma	23 (65,71%)	12 (52,17%)
Plaša operācija sakarā ar onkoloģisku saslimšanu	7 (20,00%)	3 (13,04%)
Stāvoklis pēc galvaskausa lūzuma ar skalpa bojājumu	1 (2,86%)	0 (0,00%)

Kontroles grupas pacientu vispārējais raksturojums ir apkopots 1.3. tabulā.

1.3. tabula

Kontroles grupas pacientu raksturojums

Parametrs	Vispārēja anestēzija (n = 16)	Reģionālā anestēzija (n = 15)
Vecums, gadi	51,75 (±13,89)	38,00 (±14,21)
Dzimums, V/S, n	10/6	9/6
ASA 1	13 (81,25%)	14 (93,33%)
ASA 2	3 (18,75%)	11 (6,67%)
ASA 3	0	0
Operācijas ilgums, min.	45 (±10,08)	41,33 (±10,43)

Iemesli operācijai kontroles grupā ir apkopoti 1.4. tabulā.

1.4. tabula

Operācijas iemesli kontroles grupā

Iemesls operācijai	Vispārēja anestēzija (n = 16)	Reģionālā anestēzija (n = 15)
Trauma	8 (50,00%)	13 (86,96 %)
Labdabīgs veidojums	3 (18,75%)	2 (13,04 %)
Nervu kompresija	2 (12,50%)	0 (0,00%)
Cirkulācijas traucējumi	3 (18,75%)	0 (0,00%)

1.2. Pielietotās metodes

Visiem pacientiem tika veikta kvalitatīva HHV-6 un HHV-7 genoma secību noteikšana DNS paraugos, kas izdalīti no perifēro asiņu limfocītiem (latentas, persistētas infekcijas marķieris) un no asins plazmas (aktīvas infekcijas marķieris) pirms operācijas un 14. pēcoperācijas dienā. HHV-6 un HHV-7 slodze tika noteikta atbilstoši ražotāja instrukcijai ar reālā laika PQR metodi.

Lai noteiktu CD4+, CD8+, CD16+ un CD38+ šūnu skaitu, visiem pacientiem pirms operācijas un 14. pēcoperācijas dienā tika ņemtas perifērās asinis. Metodes princips – perifēro asins limfocītu subpopulāciju saturs tika

noteikts ar lāzera citofluorimetru *FACS Calibur* (*Becton Dickinson*) un monoklonālo antivielu palīdzību.

IL-1b, IL-2, IL-6, TNF-a ekspresijas līmeņa noteikšanai tika izmantota enzīmātiskā imūnfermentatīvā reakcija (ELISA).

2. REZULTĀTI

2.1. HHV-6 infekcijas sastopamība pirms un pēc operācijas pētījuma un kontroles grupās

Pētījuma grupas VA apakšgrupas pacientiem ($n = 35$) pirms operācijas latentā / persistējošā HHV-6 infekcija tika konstatēta 14 (40,00%) gadījumos, aktīva HHV-6 infekcija – 2 (5,71%) gadījumos. Nosakot vīrusa slodzi ar reālā laika PQR, pirms operācijas tika konstatēts, ka visiem 16 pacientiem, kuriem bija latentā / persistējošā vai aktīva HHV-6 infekcija, vīrusa slodze bija < 10 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS. 19 (54,29%) pacientiem HHV-6 infekcija vispār netika konstatēta.

Savukārt kontroles grupas VA apakšgrupas pacientiem ($n = 16$) pirms operācijas latentā / persistējošā HHV-6 infekcija tika konstatēta 2 (12,50%) pacientiem – vīrusa slodze abiem pētāmajiem pacientiem bija < 10 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS. Aktīva HHV-6 infekcija netika konstatēta nevienam kontroles grupas VA apakšgrupas pacientam. 14 (87,50%) pacientiem HHV-6 infekcija vispār netika konstatēta.

Pētījuma grupas RA apakšgrupā ($n = 23$) pirms operācijas latentā / persistējošā HHV-6 infekcija tika konstatēta 6 (26,09%) pacientiem, aktīva – 2 (8,70%) pacientiem. Nosakot vīrusa slodzi ar reālā laika PQR, pirms operācijas tika konstatēts, ka 6 pacientiem vīrusa slodze bija < 10 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS. Diviem pacientiem tika konstatēta augsta vīrusa slodze. Vienam no pētāmajiem pacientiem, kuram pirms operācijas bija konstatēta aktīva HHV-6 infekcija, vīrusa slodze bija 7620,23 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un 1154,58 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS. Otrajam pacientam, kuram tika konstatēta augsta vīrusa slodze – 6676,3 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un 1011,56 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS, bija

latenta / persistējoša HHV-6 infekcija; 15 (65,22%) pacientiem HHV-6 infekcija vispār netika konstatēta.

Kontroles grupas RA apakšgrupā ($n = 15$) pirms operācijas latentā / persistējošā HHV-6 infekcija tika konstatēta 2 (13,33%) pacientiem – vīrusa slodze abiem pacientiem bija < 10 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas / $1 \times \mu\text{g}$ DNS. Aktīva HHV-6 infekcija nevienam no atlikušajiem 13 (86,67%) kontroles grupas VA apakšgrupas pacientiem vispār netika konstatēta.

Pēc ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas pētījuma grupas VA apakšgrupā vienam pacientam tika konstatēta latentas / persistējošas HHV-6 infekcijas aktivācija. Veicot vīrusu slodzes pārbaudi, pacientam, kuram tika konstatēta HHV-6 infekcijas aktivācija, vīrusu slodze neizmainījās un saglabājās < 10 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS. Arī pārējiem pacientiem, kuriem pēc operācijas saglabājās latentā / persistējošā vai aktīva HHV-6 infekcija, vīrusu slodze bija < 10 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS.

Salīdzinot aktīvas HHV-6 infekcijas biežumu pētījuma grupas VA apakšgrupā pirms un pēc operācijas, pēc operācijas tika konstatēts aktīvas HHV-6 infekcijas sastopamības pieaugums bez statistiskās ticamības ($p = 0,31$).

Pēc īslaicīgas operācijas nevienam kontroles grupas VA apakšgrupas pacientam latentas / persistējošas HHV-6 infekcijas aktivācija netika konstatēta. Visiem pacientiem, kuriem tika konstatēta latentā / persistējošā HHV-6 infekcija pēc operācijas, vīrusu slodze bija < 10 HHV-6 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS.

Pēc ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas pētījuma grupas AR apakšgrupā nevienam pacientam latentas / persistējošas HHV-6 infekcijas aktivācija netika konstatēta.

Kontroles grupā pēc īslaicīgas operācijas nevienam AR apakšgrupas pacientam latentas / persistējošas HHV-6 infekcijas aktivācija netika konstatēta.

2.2. HHV-7 infekcijas sastopamība pirms un pēc operācijas pētījuma un kontroles grupās

Analizējot VA un RA apakšgrupas, tika fiksēta šāda aina: pētījuma grupas VA apakšgrupas pacientiem ($n = 35$) pirms operācijas latentā / persistējoša HHV-7 infekcija tika konstatēta 26 (74,29%) gadījumos, aktīva HHV-7 infekcija – 3 (8,57%) gadījumos.

Nosakot vīrusa slodzi ar reālā laika PQR, pirms operācijas tika konstatēts, ka 27 pacientiem, kuriem bija latentā / persistējoša vai aktīva HHV-7 infekcija, vīrusa slodze bija < 10 HHV-7 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS. Diviem pacientiem tika konstatēta augsta HHV-7 slodze. Vienam no viņiem ar aktīvu HHV-7 infekciju vīrusa slodze bija 5419,5 HHV-7 kopijas/ 1×10^6 šūnām un 821,13 HHV-7 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS, bet otram ar latentu / persistējošu HHV-7 infekciju vīrusa slodze bija 6937,33 HHV-7 kopijas/ 1×10^6 šūnām un 1509,71 HHV-7 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS. 6 pacientiem (17,14%) HHV-7 infekcija vispār netika konstatēta.

Savukārt kontroles grupas VA apakšgrupas pacientiem ($n = 16$), pirms operācijas latentā / persistējoša HHV-7 infekcija tika atrasta 3 (18,57%) gadījumos ar vīrusa slodzi < 10 HHV-7 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g}$ DNS. Aktīva HHV-7 infekcija nevienam pacientam netika konstatēta; 13 (81,25%) kontroles grupas VA apakšgrupas pacientiem HHV-7 infekcija vispār netika konstatēta.

Pētījuma grupas RA apakšgrupā ($n = 23$) pirms operācijas latentā / persistējoša HHV-7 infekcija tika konstatēta 16 (69,75%) pacientiem, aktīva – 4 (17,39%) pacientiem, bet 3 (13,04%) pacientiem HHV-7 infekcija vispār

netika konstatēta. Nosakot vīrusa slodzi ar reālā laika PQR, pirms operācijas tika konstatēts, ka 20 pacientiem, kuriem bija latentā / persistējoša vai aktīva HHV-7 infekcija, vīrusu slodze bija < 10 HHV-7 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas/ $1 \times \mu\text{g DNS}$.

Kontroles grupas RA apakšgrupā ($n = 15$) pirms operācijas latentā / persistējoša HHV-7 infekcija tika konstatēta 2 (13,33%) pacientiem. Nosakot vīrusa slodzi ar reālā laika PQR, pirms operācijas tika konstatēts, ka 2 pacientiem, kuriem bija latentā / persistējoša vai aktīva HHV-7 infekcija, vīrusa slodze bija < 10 HHV-7 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-6 kopijas / $1 \times \mu\text{g DNS}$.

Aktīva HHV-7 infekcija nevienam no pārējiem VA apakšgrupas 13 (86,67%) pacientiem vispār netika konstatēta.

Pēc ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas pētījuma grupas VA apakšgrupā 7 pacientiem tika konstatēta latentas / persistējošas HHV-7 infekcijas aktivācija. Salīdzinot aktīvas HHV-7 infekcijas sastopamību pirms un pēc operācijas, pēc operācijas tika konstatēts statistiski nozīmīgs ($p = 0,01$) aktīvas HHV-7 infekcijas sastopamības pieaugums. Vienam pacientam, kuram pirms pēc operācijas bija latentā / persistējoša HHV-7 infekcija, vīrusa slodze pieauga no < 10 HHV-7 kopijas/ 1×10^6 šūnām un < 10 HHV-7 kopijas/ $1 \times \mu\text{g DNS}$ uz 10981,46 kopijas/ 1×10^6 šūnām un 1663,85 HHV-7 kopijas/ $1 \times \mu\text{g DNS}$.

Pēc īslaicīgas operācijas nevienam kontroles grupas VA apakšgrupas pacientam latentas / persistējošas HHV-7 infekcijas aktivācija netika konstatēta. Vīrusa slodze pēc operācijas nemainījās.

Pēc ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas pētījuma grupas RA apakšgrupā latentas / persistējošas HHV-7 infekcijas aktivācija tika konstatēta vienam pacientam. Salīdzinot aktīvas HHV-7 infekcijas sastopamību pētījuma grupas RA apakšgrupā pirms un pēc operācijas, pēc operācijas tika konstatēts statistiski nenožīmīgs ($p = 0,28$) aktīvas HHV-7 infekcijas sastopamības pieaugums.

Pēc īslaicīgas operācijas nevienam kontroles grupas RA apakšgrupas pacientam latentas / persistentas HHV-7 infekcijas aktivācija netika konstatēta.

2.3. Ķirurģiskas operācijas un anestēzijas ietekme uz imūno šūnu skaita izmaiņām

Savstarpēji salīdzinot vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitu un imūnregulatoros indeksus (CD4+/CD8+) starp pētījuma grupas VA un RA apakšgrupām pirms ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas, tika konstatēts, ka neviens no šiem parametriem savā starpā statistiski ticami neatšķiras ($p > 0,05$) (2.1.tabula).

2.1. tabula

Imūnsistēmas šūnu skaits pētījuma grupā pirms operācijas

Apakš-grupa	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
VA	1786,97 ± 558,45	800,58 ± 265,57	507,39 ±219,07	240,94 ±16,22	591,33 ±218,72	1,74 ±0,71
RA	1670,00 ± 643,62	821,76 ± 454,23	430,47 ±214,61	231,90 ±130,23	502,19 ±185,79	2,08 ±0,94

Arī kontroles grupā, pirms operācijas savstarpēji salīdzinot vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitu un imūnregulatoros indeksus (CD4+/CD8+) VA un RA apakšgrupās, tika konstatēts, ka šie parametri statistiski ticami neatšķiras ($p > 0,05$) (2.2. tabula).

2.2. tabula

Imūnsistēmas šūnu skaits kontroles grupā pirms operācijas

Apakš-grupa	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
VA	2563,10 ±844,93	1187,3 ±437,25	680,25 ±228,22	408,75 ±238,22	732,56 ±272,19	1,86 ±0,70
RA	2650,20 ±835,02	1186,40 ±420,06	761,60 ±381,19	294,20 ±122,51	750,40 ±314,07	1,73 ±0,55

Pirms operācijas savstarpēji salīdzinot pētījuma un kontroles grupu VA apakšgrupu pacientu vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitu un imūnregulatoros indeksus (CD4+/CD8+), statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas ($p > 0,05$) (2.3. tabula).

2.3. tabula

**Imūnsistēmas šūnu skaits pētījuma un kontroles grupās pirms operācijas
VA pacientiem**

Grupa	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Pētījuma	1786,97 ±558,45	800,58 ±265,57	507,39 ±219,07	240,94 ±156,22	591,33 ±218,72	1,74 ±0,71
Kontroles	2563,10 ±844,93	1187,3 ±437,25	680,25 ±228,22	408,75 ±238,22	732,56 ±272,19	1,86 ±0,70

Pirms operācijas savstarpēji salīdzinot pētījuma un kontroles grupu RA apakšgrupu pacientu vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ pozitīvo šūnu skaitu un imūnregulatoros indeksus (CD4+/CD8+), statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas ($p > 0,05$) (2.4. tabula).

2.4. tabula

**Imūnsistēmas šūnu skaits pētījuma un kontroles grupās pirms operācijas
RA pacientiem**

Grupa	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Pētījuma	1670,00 ±643,62	821,76 ±454,23	430,47 ±214,61	231,9 ±130,23	502,19 ±185,79	2,08 ±0,94
Kontroles	2650,20 ±835,02	1186,40 ±420,06	761,60 ±381,19	294,20 ±122,51	750,40 ±314,07	1,73 ±0,55

Iegūtie rezultāti ļauj apgalvot, ka visi pētījumā iesaistītie pacienti pēc pētāmajiem parametriem pirms operācijas neatšķīrās.

Salīdzinot vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitu un imūnregulatoros indeksus (CD4+/CD8+) pētījuma grupas VA apakšgrupā pirms un pēc mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas, tika konstatēts, ka pēc operācijas samazinājās kopējais limfocītu skaits, CD8+ šūnu skaits un pieauga imūnregulatorais indekss (CD4+/CD8+).

Balstoties uz atkarīgo izlašu t testu, secināts, ka iepriekšminētās izmaiņas ir statistiski ticamas ($p = 0,049$, $p = 0,03$, $p = 0,005$) (2.5. tabula).

2.5. tabula

**Imūnsistēmas šūnu skaits pētījuma grupas pacientiem,
kuri saņēma vispārējo anestēziju**

Laiks	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Pirms oper.	1786,97 ±558,45	800,58 ±265,57	507,39 ±219,07	240,94 ±156,22	591,33 ±218,72	1,75 ±0,72
Pēc oper.	1676,67 ±569,87	777,79 ±294,47	460,18 ±235,84	219,30 ±119,94	602,12 ±241,13	2,01 ±0,95

Salīdzinot vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitu un imūnregulatoro indeksu (CD4+/CD8+) pētījuma grupas RA apakšgrupā pirms un pēc ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas, tika konstatēts, ka pēc operācijas pieauga CD38+ šūnu skaits. Balstoties uz atkarīgo izlašu t testu, secināts, ka iepriekšminētās izmaiņas ir statistiski ticamas ($p = 0,017$) (2.6. tabula).

2.6. tabula

**Imūnsistēmas šūnu skaits pētījuma grupas pacientiem,
kuri saņēma reģionālo anestēziju**

Laiks	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Pirms oper.	1670,00 ±643,62	821,76 ±454,42	430,48 ±214,61	231,90 ±130,23	502,19 ±185,79	1,86 ±0,10
Pēc oper.	1687,14 ±475,82	801,95 ±236,92	414,86 ±156,26	264,10 ±181,94	624,81 ±187,60	2,01 ±0,95

Kontroles grupā neatkarīgi no izvēlētās anestēzijas metodes tika konstatēts, ka pēc īslaicīgas operācijas kopējā limfocītu un CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitā un imūnregulatorajā indeksā (CD4+/CD8+) novērotās izmaiņas nav statistiski ticamas (2.7. un 2.8. tabula).

2.7. tabula

**Imūnsistēmas šūnu skaits kontroles grupas pacientiem,
kuri saņēma vispārējo anestēziju**

Laiks	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Pirms oper.	2563,10 ±844,93	1187,37 ±437,25	680,25 ±228,22	408,75 ±238,22	732,56 ±272,19	1,86 ±0,70
Pēc oper.	2688,84 ±947,31	1218,88 ±540,88	723,31 ±267,33	395,25 ±170,20	728,63 ±271,33	1,76 ±0,58

2.8. tabula

**Imūnsistēmas šūnu skaits kontroles grupas pacientiem,
kuri saņēma reģionālo anestēziju**

Laiks	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Pirms oper.	2650,20 ±835,02	1186,40 ±420,06	761,60 ±381,19	294,20 ±122,51	750,40 ±314,07	1,73 ±0,55
Pēc oper.	2721,70 ±889,16	1189,00 ±424,47	836,80 ±471,00	330,93 ±138,02	691,66 ±221,17	1,69 ±0,68

2.4. Imūno šūnu skaita izmaiņas saistībā ar HHV-6 un HHV-7 infekciju

Imūno šūnu skaita izmaiņas saistībā ar HHV-6 un HHV-7 infekciju tika pētītas, nesadalot pacientus pa anestēzijas grupām, un izmantots tika neparametriskais *Mann–Whitney* tests.

Salīdzinot vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitu un imūnregulatoros indeksus (CD4+/CD8+) pētījuma grupas pacientiem, kuriem pirms operācijas bija aktīva HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija, un pacientiem ar latentu / persistējošu HHV-6 un/vai HHV-7 infekciju, netika konstatētas nekādas statistiski ticamas atšķirības ($p > 0,05$) (2.9. tabula).

2.9. tabula

Imūnsistēmas šūnu skaits latentas / persistējošas un aktīvas HHV-6/HHV-7 infekcijas pacientiem pirms operācijas

Pacienti	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Aktīva inf. pirms oper. (n = 11)	1490 (1280–2060)	838 (678–948)	412 (320–515)	185 (133–216)	492 (453–741)	1,84 (1,33–2,58)
Latenta / persistējoša inf. pirms oper. (n = 32)	1860 (1605–2053)	873,5 (648,5–1002)	488 (393–609)	228 (160–340)	581 (397–657)	1,82 (1,41–2,39)

Salīdzinot vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitu un imūnregulatoros indeksus (CD4+/CD8+), pētījuma grupas pacientiem, kuriem pēc operācijas bija aktīva HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija, un kuriem pēc operācijas bija latentā / persistējoša HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija, netika konstatētas nekādas statistiski ticamas atšķirības ($p > 0,05$) (2.10. tabula).

2.10. tabula

Imūnsistēmas šūnu skaits latentas / persistējošas un aktīvas HHV-6/HHV-7 infekcijas pacientiem pēc operācijas

Pacienti	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Aktīva inf. pēc oper. (n = 9)	1500 (970–2060)	742 (396–948)	355 (285–602)	165 (93–408)	554 (310–763)	1,53 (1,35–3,7)
Latenta / persistējoša inf. pēc oper. (n = 23)	1660 (1315–2120)	747 (617–966,5)	377 (320–770)	232 (150,5–374,5)	595 (478,5–742,0)	1,7 (1,54–2,49)

Salīdzinot vidējo kopējo limfocītu, CD4+, CD8+, CD16+, CD38+ šūnu skaitu un imūnregulatoros indeksus (CD4+/CD8+) pirms un pēc operācijas pētījuma grupas pacientiem, kuriem pēc operācijas tika konstatēta latentā / persistējoša HHV-6 un/vai HHV-7 infekcijas aktivācija, tika konstatēts, ka

neviens no pētāmajiem parametriem statistiski ticami neizmainījās ($p > 0,05$) (2.11. tabula).

2.11. tabula

Imūnsistēmas šūnu skaita salīdzinājums pacientiem, kuriem notika latenta / persistējoša HHV-6/HHV-7 infekcijas aktivācija pēc operācijas

Pacienti	Limfocīti	CD4+	CD8+	CD16+	CD38+	CD4/CD8
Latenta / persistējoša inf. pirms oper. (n = 9)	1470 (1270–1950)	630 (588–975)	459 (338–505)	147 (135–215)	405 (368–662)	1,38 (1,32–1,96)
Aktīva inf. pēc oper. (n = 9)	1544 (970–2060)	742 (396–948)	335 (285–602)	165 (93–408)	554 (310–763)	1,53 (1,35–3,76)

2.5. Ķirurģiskās operācijas un anestēzijas ietekme uz IL-1 β , IL-2, IL-6 un TNF- α koncentrāciju

Ķirurģiskās operācijas ietekme uz IL-1 β , IL-2, IL-6 un TNF- α koncentrāciju tika pētīta, nedalot pacientus pa anestēzijas grupām un izmantojot neparametrisko *Mann–Whitney* testu.

Salīdzinot vidējo IL-1 β , IL-2, IL-6 un TNF- α koncentrāciju pirms un pēc operācijas pētījuma grupas pacientiem, kuriem pirms un pēc operācijas bija latentā / persistējoša HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija, statistiski ticamas atšķirības citokīnu koncentrācijā netika konstatētas ($p > 0,05$) (2.12. tabula).

2.12. tabula

IL-1, IL-2, IL-6 un TNF- α tiem pacientiem, kuriem bija latentā / persistējoša HHV-6/HHV-7 infekcija pirms un pēc operācijas

Pacienti	IL-1 β (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Latenta / persistējoša inf. pirms oper. (n = 18)	< 0,3	193,6 $\pm$ 20,2	12,1 $\pm$ 11,3	< 5
Latenta/persistējoša inf. pēc oper. (n = 18)	< 0,3	184,4 $\pm$ 17,5	10,9 $\pm$ 8	< 5

Salīdzinot vidējo IL-1 β , IL-2, IL-6 un TNF- α koncentrāciju pirms un pēc operācijas pētījuma grupas pacientiem, kuriem pirms un pēc operācijas bija aktīva HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija, statistiski ticamas atšķirības citokīnu koncentrācijā netika konstatētas ($p > 0,05$) (2.13. tabula).

2.13. tabula

**IL-1, IL-2, IL-6 un TNF- α pacientiem, kuriem bija aktīva
HHV-6/HHV-7 infekcija pirms un pēc operācijas**

Pacienti	IL-1 β (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Aktīva inf. pirms oper. (n = 9)	< 0,3	187 $\pm$ 11,9	5,3 $\pm$ 4,5	< 5
Aktīva inf. pēc oper. (n = 9)	< 0,3	195 $\pm$ 16,1	6,8 $\pm$ 5,6	< 5

Turpretim pētījuma grupas pacientiem, kuriem pēc operācijas konstatēja HHV-6 un/vai HHV-7 infekcijas aktivāciju, pēc operācijas tika konstatēts statistiski ticams IL-2 koncentrācijas samazinājums ($p = 0,0003$). Citi parametri statistiski ticami neizmainījās ($p > 0,05$) (2.14. tabula).

2.14. tabula

**IL-1, IL-2, IL-6 un TNF- α pacientiem, kuriem notika
HHV-6/HHV-7 infekcijas aktivācija pēc operācijas**

Pacienti	IL-1 β (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Latenta/persistējoša inf. pirms oper. (n = 6)	< 0,3	213 $\pm$ 12,6	9,4 $\pm$ 5,1	< 5
Aktīva inf. pēc oper. (n = 6)	< 0,3	191 $\pm$ 14	10 $\pm$ 7,4	< 5

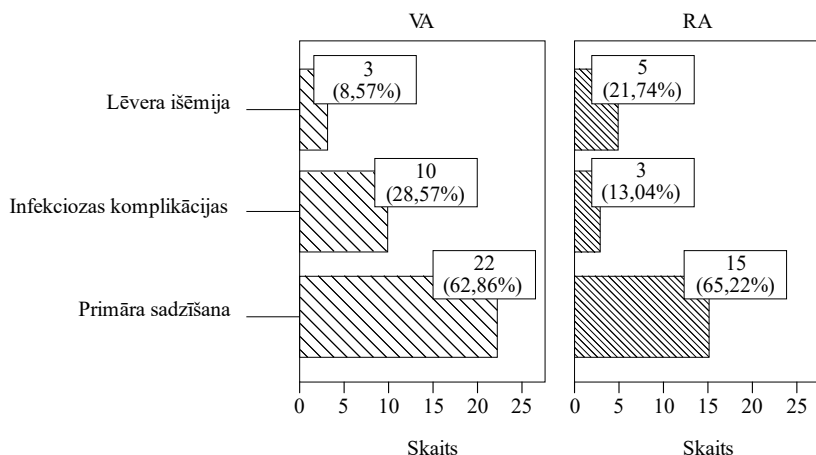
2.6. HHV-6 un HHV-7 infekcijas iespējamā saistība ar ķirurģiskās operācijas iznākumu

Salīdzinot ķirurģisko iznākumu (lēvera išēmija, infekciozas komplikācijas, primāra sadzišana) pētījuma grupas VA un RA apakšgrupās, tika konstatēts, ka VA apakšgrupā lēvera išēmija bija 3 (8,75%) pacientiem, infekciozas komplikācijas – 10 (28,57%) pacientiem, bet 22 (62,86%) pacientiem brūce sadzija bez sarežģījumiem.

RA apakšgrupā lēvera išēmija tika konstatēta 5 (21,74%) pacientiem, infekciozas komplikācijas – 3 (13,04%) pacientiem, bet 15 (62,22%) pacientiem brūce sadzija bez sarežģījumiem.

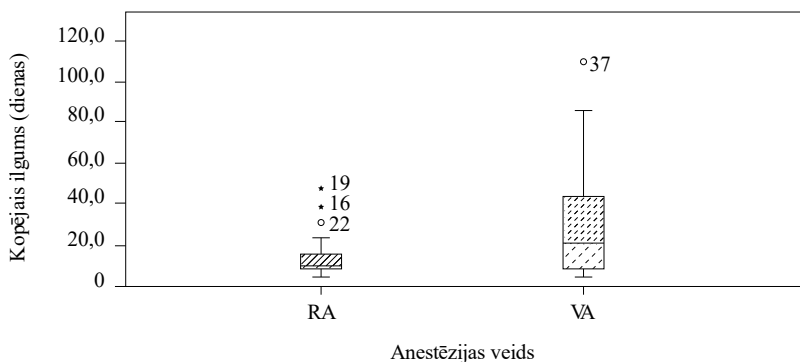
Salīdzinot komplikāciju biežumu starp pētījuma grupas VA un RA apakšgrupām, neatkarīgo izlašu *t* tests parādīja, ka komplikāciju biežums (lēvera išēmija, infekciozās komplikācijas) starp VA un RA apakšgrupām statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,20$).

Ķirurģiskais iznākums pētījuma grupas VA un RA apakšgrupās parādīts 2.1. attēlā.



2.1. attēls. Ķirurģiskais iznākums pētījuma grupas VA un RA apakšgrupās

Pēcoperācijas perioda ilgums pētījuma grupas VA apakšgrupā bija 30,14 ($\pm 27,72$) dienas, RA apakšgrupā – 14,52 ($\pm 10,55$) dienas. Savstarpēji salīdzinot pēcoperācijas perioda ilgumu starp pētījuma grupas VA un RA apakšgrupām, balstoties uz neatkarīgo izlašu t testu, secināts, ka pēcoperācijas ilgums VA grupā ir statistiski ticami garāks nekā RA grupā ($p < 0,01$). Pēcoperācijas perioda ilguma salīdzinājums pētījuma grupas VA un RA apakšgrupās parādīts 2.2. attēlā.



2.2. attēls. Pēcoperācijas perioda ilgumu salīdzinājums

21 (60,00%) pētījuma grupas VA apakšgrupas pacients pēcoperācijas periodā tika ārstēts intensīvās terapijas nodaļā, savukārt pētījuma grupas RA apakšgrupā tikai 3 (13,04%) pacientiem bija nepieciešamība ārstēties intensīvās terapijas nodaļā. Atšķirības ir statistiski ticamas ($p = 0,001$).

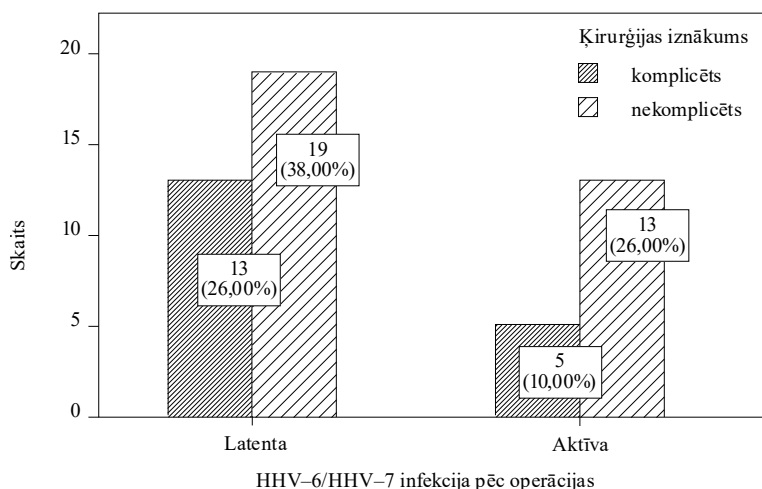
Vidējais ārstēšanās ilgums intensīvās terapijas nodaļā pēcoperācijas periodā pētījuma grupas VA apakšgrupas pacientiem bija 6,76 ($\pm 10,83$) dienas, savukārt RA apakšgrupā – 2 ($\pm 1,00$) dienas. Atšķirības nav statistiski ticamas ($p = 0,46$).

Visiem pētījuma grupas pacientiem neatkarīgi no izmantotās anestēzijas metodes tika izvērtēta gan latentas / persistējošas gan aktīvas HHV-6 un HHV-

7 infekcijas saistība ar pēcoperācijas ķirurģisko komplikāciju biežumu: lēvera išēmiju, trombozi, daļēju vai lokālu nekrozi un brūces infekciju.

Lai gan, izmantojot Pīrsona χ^2 testu, tika konstatēts, ka ne latentā / persistējošā, ne aktīvā HHV-6/HHV-7 infekcija pacientiem pēcoperācijas periodā ķirurģisko komplikāciju biežumu statistiski ticami neietekmē ($p = 0,36$), taču tika novērota sekojoša tendence: tiem pacientiem, kuriem pēc operācijas HHV-6/HHV-7 infekcija bija aktivējusies, komplikācijas konstatēja 1,77 reizes biežāk nekā tiem pacientiem, kuriem HHV-6/HHV-7 infekcija bija palikusi latentā / persistentā stadijā (OR = 1,77; 95% TI 0,50–6,2).

HHV-6/HHV-7 infekcijas saistība ar ķirurģisko komplikāciju biežumu pēcoperācijas periodā parādīta 2.3. attēlā.

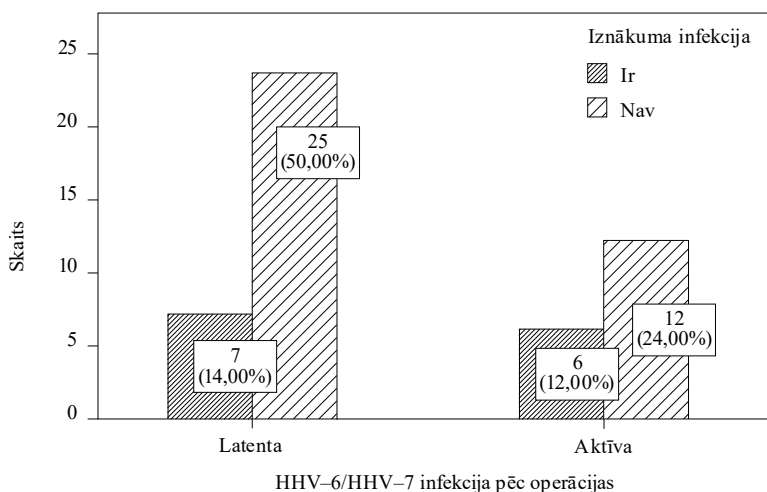


2.3. attēls. **HHV-6/HHV-7 infekcijas saistība ar pēcoperācijas komplikācijām**

Visiem pētījuma grupas pacientiem neatkarīgi no izmantotās anestēzijas metodes tika izvērtēta gan latentas / persistējošas, gan aktīvas HHV-6 un HHV-7 infekcijas saistība tieši ar brūces infekcijas biežumu pēcoperācijas periodā.

Izmantojot Pīrsona χ^2 testu, tika konstatēts, ka ne latentas / persistējošas, ne aktīvas HHV-6/HHV-7 infekcijas klātbūtne brūces infekciju biežumu pēcoperācijas periodā statistiski ticami neietekmē ($p = 0,37$), taču bija novērota sekojoša tendence; tiem pacientiem, kuriem pēc operācijas HHV-6/HHV-7 infekcija bija aktivizējusies, pēcoperācijas infekciozās komplikācijas konstatēja 1,78 reizes biežāk nekā tiem pacientiem, kuriem HHV-6/HHV-7 infekcija bija palikusi latentā / persistentā stadijā (OR = 1,78; 95% TI 0,49–6,48).

HHV-6/HHV-7 infekcijas saistība ar brūces infekciju pēcoperācijas periodā parādīta 2.4. attēlā.



2.4. attēls. **HHV-6/HHV-7 infekcijas saistība ar brūces infekciju**

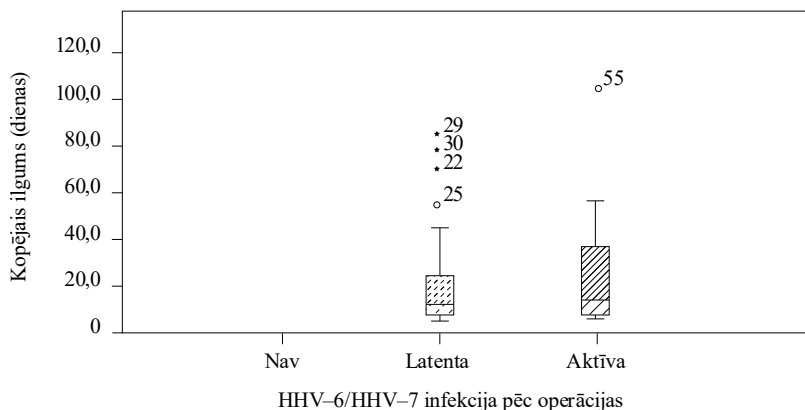
Lai gan statistiski ticamas saistības starp HHV-6 un HHV-7 infekcijas statusu, ķirurģiskās infekcijas attīstību un pēcoperācijas perioda norisi konstatēt neizdevās, sīkāk analizējot tos 13 pacientus, kuriem jau pirms operācijas bija konstatēta aktīva HHV-6 vai HHV-7 infekcija, izdevās novērot sekojošu

tendenci: 7 pacientiem bija hroniski noritošs osteomielīts pirms operācijas. Tas ir biežāk nekā kopējā pacientu grupā.

Visiem pētījuma grupas pacientiem neatkarīgi no izmantotās anestēzijas metodes tika izvērtēta gan latentas / persistējošas, gan aktīvas HHV-6 un HHV-7 infekcijas saistība ar pēcoperācijas perioda ilgumu.

Izmantojot neatkarīgo izlašu t testu, tika konstatēts, ka ne latentas / persistējošas, ne aktīvas HHV-6/HHV-7 infekcijas klātbūtne pēcoperācijas perioda ilgumu neietekmē, jo atšķirības nebija statistiski ticamas ($p = 0,36$). Taču tika novērota tendence, ka tiem pacientiem, kuriem pēc operācijas bija konstatēta HHV-6/HHV-7 infekcijas aktivācija, pēcoperācijas periods bija garāks ($M = 25,57 \pm 22,96$) nekā tiem pacientiem, kuriem HHV-6/HHV-7 infekcija bija latentā / persistentā stadijā ($21,12 \pm 12,40$).

HHV-6/HHV-7 infekcijas saistība ar pēcoperācijas perioda ilgumu parādīta 2.5. attēlā.



2.5. attēls. HHV-6/HHV-7 infekcijas saistība ar pēcoperācijas perioda ilgumu

Visiem pētījuma grupas pacientiem neatkarīgi no izmantotās anestēzijas metodes pirms operācijas tika izvērtēta vispārējā veselības stāvokļa jeb ASA

pakāpes iespējamā saistība ar HHV-6/HHV-7 infekcijas statusu (latenta / persistējoša HHV6/HHV-7 infekcija, aktīva HHV-6/HHV-7 infekcija).

Balstoties uz neatkarīgo izlašu t testu, tika secināts, ka vispārējais veselības stāvoklis (ASA pakāpe) pirms operācijas nav statistiski ticami saistīts ar to, vai pacientiem pirms operācijas ir latentā / persistenta vai aktīva HHV-6/HHV-7 infekcija ($p = 0,93$).

Visiem pētījuma grupas pacientiem neatkarīgi no izmantotās anestēzijas metodes pēc operācijas tika izvērtēta vispārējā veselības stāvokļa jeb ASA pakāpes iespējamā saistība ar HHV-6/HHV-7 infekcijas statusu (latenta / persistējoša HHV6/HHV7 infekcija vai aktīva HHV-6/HHV-7 infekcija).

Balstoties uz neatkarīgo izlašu t testu, tika secināts, ka vispārējais veselības stāvoklis pirms operācijas nav statistiski ticami saistīts ar to, vai pacientiem pēc operācijas ir latentā / persistenta, vai aktīva HHV-6/HHV-7 infekcija ($p = 0,87$).

Kontroles grupā neatkarīgi no izmantotās anestēzijas metodes visi pacienti atstāja stacionāru operācijas dienā. Visiem kontroles grupas pacientiem pēcoperācijas periods noritēja bez komplikācijām.

2.7. Klīniskā gadījuma apskats

Šajā pētījuma daļā iekļauts rets klīniskais gadījums, kad zēnam ar 1. tipa neurofibomatozi (*NFI*) 5 un 6 gadu vecumā tika veiktas divas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas, lai likvidētu labā lielā lielakaula iedzimtu pseidoartrozi.

Zēnam 1. tipa neurofibomatoze tika diagnosticēta 6 mēnešu vecumā. Klīniskās izpausmes bija *café au lait* plankumi un labā lielā lielakaula iedzimta pseidoartroze. Lai likvidētu pseidoartrozi, zēns 5 gadu vecumā tika plānveida kārtā stacionēts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā

“Gaiļezers” Plastiskās un mikroķirurģijas centrā, kur viņam tika veikta pirmā mikrovaskulārā operācija (tika izmantotas 3 anastomozes) ar kontralaterālo mazā lielakaula brīvo lēveri (mazā lielakaula transplantācija). Operācijas ilgums bija 6 stundas. Tika izmantota balansētā vispārējā anestēzija atbilstoši klīniskās standartiem mikrovaskulārām brīvā lēvera operācijām. Izoflurāns bija izvēles medikaments sakarā ar tā labvēlīgo ietekmi uz sistēmisko vaskulāro rezistenci. Epidurālā anestēzija netika izmantota, lai izvairītos no “apzagšanas” fenomena. Operācija un anestēzija noritēja bez komplikācijām.

Pirms un pēc pirmās mikrovaskulārā brīvā lēvera operācijas tika konstatēta aktīva HHV-6 un HHV-7 infekcija, kā arī samazināts NK un CD4+ šūnu skaits, kas liecināja par imūnsupresiju. Desmitajā pēcoperācijas dienā zēns tika izrakstīts no slimnīcas.

Pēc 6 mēnešiem zēns tika atkārtoti hospitalizēts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” Plastiskās un mikroķirurģijas centrā. Hospitalizācijas iemesls bija nedzīstošas brūces un vairākas fistulas transplantētā lēvera recipienta vietā. Rentgenogrāfiskā izmeklēšana uzrādīja transplantētā mazā lielakaula uzsūkšanos. Zēnam tika veikta osteonekrektomija un brūces apstrāde.

Gadu pēc pirmās mikrovaskulārā brīvā lēvera operācijas, 6 gadu vecumā, zēns tika atkārtoti stacionēts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” Plastiskās un mikroķirurģijas centrā. Zēnam tika veikta atkārtota mikrovaskulārā brīvā lēvera operācija ar osteomuskulāru *femur-vastus medialis* lēveri. Operācijas ilgums bija 6,5 stundas. Izmantota tika vispārējā anestēzija atbilstoši klīniskās standartiem. Medikamentu izvēle bija identiska kā iepriekšējai mikrovaskulārajai brīvā lēvera operācijai. Operācija un anestēzija noritēja bez komplikācijām.

Pēc operācijas zēns vienu dienu pavadīja intensīvās terapijas nodaļā, lai nodrošinātu optimālu šķidrumu terapiju, atsāpināšanu un nodrošinātu nepārtrauktu transplantētā lēvera klīnisko novērošanu.

Astotajā pēcoperācijas dienā attīstījās pārstādītā lēvera tromboze. Tās dēļ desmitajā pēcoperācijas dienā tika veikta transplantētā lēvera muskulārās daļas daļēja rezekcija, saglabājot transplantētā kaula daļu. Defekts tika piesegts ar lokālu lēveri. Osteomielīta pazīmes netika novērotas. Rentgenoloģiskā izmeklēšanā tika konstatēta kaulu audu konsolidācija. Transplantētais lēveris izdzīvoja. Šajā gadījumā gan pirms, gan pēc operācijas tika konstatēta latentā / persistējoša HHV-6 un HHV-7 infekcija un samazināts NK šūnu skaits. Zēns tika izrakstīts no slimnīcas 24. dienā pēc operācijas.

Minētais gadījums uzskatāmi parāda iespējamu aktīvas HHV-6 un HHV-7 infekcijas izraisītas imūnmodulācijas ietekmi uz ārstēšanas rezultātiem.

3. DISKUSIJA

Literatūras apskatā tika konstatēts, ka vispārējā anestēzija mazina, bet pilnībā neizslēdz ķirurģisko stresu. Paralēli tam vispārējā anestēzija ietekmē imūno šūnu skaitu un funkciju. Pētot literatūras avotus, ir konstatēts, ka mūsdienās pētījumi par dažādu anestēzijas metožu ietekmi uz imūno funkciju tiek veikti pacientiem ar onkoloģiskām saslimšanām, lai maksimāli reducētu audzēju recidīvu attīstību. Līdz šī pētījuma uzsākšanai literatūras datu bāzēs netika atrasts neviens pētījums par ķirurģisko operāciju un dažādu anestēzijas metožu ietekmi uz HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivāciju un to, kā šī infekcija varētu ietekmēt pēcoperācijas perioda norisi un ķirurģijas rezultātu.

Šajā pētījumā par vispārējās un reģionālās anestēzijas saistību ar beta-herpesvīrusu aktivāciju un imunoloģiskajām izmaiņām ilgstošās mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijās kā imūnsupresijas indikators kalpoja HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivācija, kas notiek imūnsupresijas gadījumā. Paralēli tika noteikts šūnu imunitāti atspoguļojošo šūnu (limfocītu un to subpopulāciju – CD4+, CD8+, CD38+, CD16+ šūnu) skaita izmaiņas pēc operācijas, izmantojot dažādas anestēzijas metodes – vispārējo un reģionālo.

Mūsu gadījumā pētāmais pacientu kolektīvs bija kardināli atšķirīgs, jo pētījumā iekļautie pacienti bija praktiski veseli cilvēki. Tā rezultātā mēs varam apgalvot, ka šis ir pirmais pētījums, kurā HHV-6 un/vai HHV-7 infekcijas aktivācija tika pētīta veseliem pacientiem, bet kā imūnsupresējoši faktori bija dažādas anestēzijas metodes, operācijas ilgums un apjoms. Mūsu pētījumā priekšplānā izvirzās nevis HHV-6 vai HHV-7 loma kādas slimības etioloģijā un patogēnēzē, bet tas, kā atšķirīgas anestēzijas metodes un operācijas ilgums vai plašums nomāc imūno funkciju, radot HHV-6 un/vai HHV-7 infekcijas aktivāciju, un kā HHV-6 un/vai HHV-7 radītā imūnmodulācija ietekmē pēcoperācijas perioda norisi, galvenokārt septisko komplikāciju attīstību.

Šajā pētījumā pēc ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas pētījuma grupas VA apakšgrupā 7 pacientiem tika konstatēta latentas / persistējošas HHV-7 infekcijas aktivācija. Salīdzinot aktīvas HHV-7 infekcijas sastopamību pirms un pēc operācijas, pēc operācijas tika konstatēts statistiski nozīmīgs ($p < 0,05$) aktīvas HHV-7 infekcijas sastopamības pieaugums. Tas apstiprina to, ka VA pilnībā nenovērš ķirurģiskā stresa reakciju, tādā veidā pastiprinot pēcoperācijas imūndepresiju. Paralēli šai atradei mēs konstatējām, ka pēc ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas VA apakšgrupā īpaši tika ietekmēts šūnu imunitātes efektorais posms, kas izpaudās ar statistiski ticamu CD8⁺ šūnu skaita samazināšanos un attiecīgu imūnregulatorā indeksa (CD4⁺/CD8⁺) pieaugumu.

Taču tas netika konstatēts pacientiem, kuri tika ilgstoši operēti, izmantojot reģionālās anestēzijas metodi. RA apakšgrupā pēc operācijas pieauga CD38⁺ šūnu skaits, kas liecina par aktīvu imūnās atbildes reakciju. Meklējot atbildi, vai latentai / persistējošai un aktīvai HHV-6 un HHV-7 infekcijai ir saistība ar pēcoperācijas ķirurģisko komplikāciju biežumu – lēvera išēmiju, trombozi, daļēju vai lokālu lēvera nekrozi un brūces infekciju –, tika konstatēts, ka ne latentā / persistējošā, ne aktīva HHV-6/HHV-7 infekcija pacientiem ķirurģisko komplikāciju biežumu pēcoperācijas periodā statistiski ticami neietekmē.

Mēs novērojām, ka HHV-6 un HHV-7 infekciju aktivācija ir izteiktāka pacientiem, kuriem tika veikta ilgstoša mikrovaskulārā brīvā lēvera operācija, izmantojot vispārējās anestēzijas metodi. Mūsu iegūtie dati sakrīt ar iepriekšējiem pētījumiem, kas liecina, ka vispārējās anestēzijas metode pilnībā nenovērš ķirurģisku stresa reakciju, tādējādi radot pēcoperācijas imūnsupresiju (Stevenson, 1990).

Lai gan statistiski ticamas saistības starp HHV-6 un HHV-7 infekcijas statusu, ķirurģiskās infekcijas attīstību un pēcoperācijas perioda norisi konstatēt

neizdevās, sīkāk analizējot to 13 pacientu anamnēzi, kuriem jau pirms operācijas bija konstatēta aktīva HHV-6 vai HHV-7 infekcija, izdevās izdarīt šādu novērojumu: 7 pacientiem bija hroniski noritošs osteomielīts pirms operācijas. Tas ir būtiski vairāk nekā kopējā pacientu grupā un liecina par imūnās funkcijas nomākumu, un tam ir iespējama saistība ar aktīvu HHV-6 vai HHV-7 infekciju.

Interesanta sakritība bija novērojama arī mūsu publicētajā klīniskā gadījuma aprakstā bērnam ar pirmā tipa neurofibromatozi un lielā lielakaula pseidoarतोzi, kas izveidojusies neveiksmīgas apakšējās ekstremitātes deformāciju koriģējošas operācijas rezultātā.

Tas varētu būt izskaidrojams ar to, ka liela apjoma ķirurģiska operācija izraisa endokrīno stresa reakciju, kuras raksturīgās pazīmes ir paaugstināts seruma kortizola, adrenalīna un noradrenalīna līmenis. Turklāt šo ķirurģiskās iekļaušanās izraisīto stresa reakciju bieži pavada limfopēnija un granulocitoze perifērajās asinīs. Tam pamatā ir šo limfocītu pārdale no perifērajām asinīm uz limfātiskajiem audiem. Šajā mehānismā liela loma ir endokrīnā stresa reakcijai (*Toft, 2003*). Ir pierādīts, ka pēcoperācijas periodā notiek to citokīnu produkcijas nomākums, kas veicina šūnu IL-2, IL-12 un IFN- γ imunitāti. Savukārt palielinās to citokīnu produkcija, kas nomāc, piemēram, IL-10 šūnu imunitāti. Samazinās cirkulējošo NK, T-helperu, citotoksisko T limfocītu un dendrītisko šūnu skaits. Ķirurģiskās operācijas izraisītais šūnu imunitātes nomākums saglabājas vairākas dienas pēc operācijas. Humorālā imunitāte saglabājas salīdzinoši neskarta (*Shakhar, 2003*). Tiek uzskatīts, ka imūnsupresijas kulminācija tiek sasniegta 3. dienā pēc operācijas (*Coffey, 2003*).

Iepriekšējie pētījumi liecina, ka vispārējā anestēzija pilnībā nenovērš ķirurģiskā stresa reakciju, tādā veidā pastiprinot pēcoperācijas imūndepresiju (*Stevenson, 1990*). Ir pierādīts, ka paralēli ķirurģiskā stresa izraisītajai

imūnsupresijai anestēzijā un intensīvajā terapijā plaši izmantotie anestēzijas un pretsāpju līdzekļi var tieši ietekmēt imūnsistēmas šūnu funkcijas (*Kurosawa, 2008*).

Daudz pūļu ir koncentrēts, lai identificētu HHV-6/HHV-7 lomu pacientiem ar novājinātu imunitāti, jo citi herpesvīrusi izraisa būtiskas slimības šajā pacientu grupā. Turklāt tie izraisa ne tikai tiešus patoloģiskos bojājumus, bet, iespējams, tie var netieši veicināt citu infekcijas slimību pievienošanos uz nomāktās imūnsistēmas fona (*Griffiths, 2003*).

Mūsu pētījumā pacientiem, kuri saņēma VA pie ilgstošām operācijām, konstatēja statistiski ticamu CD8⁺ šūnu samazinājumu ar sekojošu CD4⁺/CD8⁺ pieaugumu, kas skaidri atspoguļo celulārās imūnās funkcijas nomākumu.

Vīrusi var ietekmēt imūnfunkciju dažādos veidos. Piemēram, citomegalovīruss var samazināt IL-1 un IL-2 sekrēciju PBMC, kā arī pasliktināt šo šūnu proliferatīvo atbildi uz mitogēnu. Arī paramiksovīrusi, respiratori sincitiālais un masalu vīruss kavē proliferatīvo atbildi (*Flamand, 1995; Kapasi, 1988; Preston, 1992; Yanagi, 1992*).

Traucējumi imūnajā atbildē var ievērojami ietekmēt vispārējo imūnreakciju pret konkrēto antigēnu. Ir pierādīts, ka limfotropais HHV-6 pārtrauc normālu notikumu gaitu imūnās atbildes reakcijā, ietekmējot IL-2 sintēzi un sekojošu T-šūnu proliferāciju. Pētot HHV-6 potenciālo ietekmi uz IL-2 produkciju, ir konstatēts, ka, inkubējot ar HHV-6 ar mitogēnu stimulētas šūnas, būtiski samazinās IL-2 produkcija. Turklāt netiek ietekmēta šo šūnu dzīvotspēja. Ir konstatēts, ka HHV-6 ietekmē gan CD4⁺, gan CD8⁺ T-limfocītu subpopulāciju proliferāciju. Precīzs mehānisms, kā HHV-6 panāk IL-2 produkcijas nomākumu, nav zināms. IL-2 galvenās funkcijas ir stimulēt aktivizēto T un B šūnu proliferāciju, veicinot citotoksisko T limfocītu veidošanos, un izraisīt NK šūnu aktivāciju. HHV-6 var nopietni ietekmēt

normālu imūno funkciju un veicināt imūnpatoloģiskus procesus. Situācijā, kad pastāv HHV-6 virēmija ar lielu skaitu virionu asinīs, traucēta imūnā funkcija var veicināt vai izraisīt citu patogēno aģentu izplatību (*Flamand, 1995*).

Kopumā iegūtie rezultāti liecina, ka HHV-7 infekcija izraisa nozīmīgu imūnmodulējošu ietekmi attiecībā uz citokīnu sintēzi šajās šūnās, kā arī tiek kavēta limfocītu reakcija uz dažādiem stimuliem (*Blanche, 1999*). Ilgstoša operācija un anestēzija ir imūnsistēmu nomācošs faktors, kas noved pie persistētas vīrusu HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivācijas. Vīrusiem piemīt imūnmodulējošas īpašības, kas organisma imūnsupresiju padziļina vēl vairāk. Šai imūnsupresijai var sekot dažādu oportūnistisku infekciju vai citu neinfekciozu komplikāciju pievienošanās. Mūsu pētījums apstiprināja, ka vispārējai anestēzijai ir izteiktāka imūnsupresīvā ietekme nekā reģionālajai anestēzijai.

SECINĀJUMI

1. Vispārējās anestēzijas pielietošana ilgstošās mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijās ir saistīta ar statistiski ticamu HHV-7 infekcijas aktivāciju.
2. Ilgstošās mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijās izmantojot reģionālo anestēziju, nav konstatēta statistiski ticama saistība ar HHV-6 vai HHV-7 infekcijas aktivāciju.
3. Ilgstošās mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas, kas veiktas, izmantojot vispārējo anestēziju, nomāc šūnu imunitātes efektoro posmu.
4. Ja ilgstošās mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas veiktas, izmantojot reģionālo anestēziju, tiek saglabāta aktīva imūnās atbildes reakcija.
5. Īsas rekonstruktīvās operācijas neatkarīgi no anestēzijas metodes – vispārējās vai reģionālās – nav saistītas ar HHV-6 vai HHV-7 infekcijas aktivāciju un izmaiņām imūnšūnu skaitā.
6. Pēc ilgstošām mikrovaskulārām brīvā lēvera operācijām ne aktīvas, ne latentas / persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcija ietekme uz pēcoperācijas perioda norisi un ķirurģisko iznākumu nav statistiski ticama, taču pacientiem ar pēcoperācijas HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivāciju ir tendence biežāk iegūt komplikācijas, kā arī pagarinās pēcoperācijas perioda ilgums.
7. Atsevišķos gadījumos aktīvas HHV-6 un HHV-7 infekcijas nozīme pēcoperācijas perioda norisē un ķirurģiskajā iznākumā ir būtiska, par ko liecina aprakstītais neirofibromatozes klīniskais gadījums.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pacientiem, kuriem nepieciešams veikt ilgstošas mikrovaskulārās brīvā lēvera operācijas, ir būtiski izvērtēt operācijas un anestēzijas radītos potenciālos imūnsupresijas riskus un ar tiem saistītās komplikācijas.
2. Būtiski ir izvērtēt imūno funkciju perioperatīvajā periodā pacientiem, kuriem pēc traumas ir bijušas grūti ārstējamas septiskas komplikācijas un ir nepieciešama ilgstoša mikrovaskulārā brīvā lēvera operācija.
3. Lai izvairītos no vispārējās anestēzijas radītā imūnsupresijas riska, situācijās, kad audu defekta primārā lokalizācija un pacienta blakusslimības un to dekompensācijas pakāpe pieļauj reģionālās anestēzijas pielietošanu, tiek rekomendēts kopā ar ķirurgiem apsvērt tādu donora vietas izvēli, kur iespējama RA izmantošana.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Black J. B., Pellett P. E. (1999). Human herpesvirus 7 // *Rev. Med. Virol*, 1999; 9: 245–262.
2. Blanche N. A., Jose M., Mario D., et al. Modulatory effects of human herpes virus-7 on cytokine synthesis and cell proliferation in human peripheral blood mononuclear cell cultures // *Journal of Leukocyte Biology*, 1999; 66: 822–828.
3. Bröchner A. C., Mikkelsen S., Hegelund I., et al. The immune response is affected for at least three weeks after extensive surgery for ovarian cancer // *Dan Med J*, 2016; 63(6): A5243.
4. Cañola D., Karras A., Flandre P., et al. Confirmation of the low clinical effect of human herpesvirus-6 and -7 infections after renal transplantation // *J Med Virol*, 2012; 84(3): 450–456.
5. Chapenko S., Folkmane I., Ziedina I., et al. Association of HHV-6 and HHV-7 reactivation with the development of chronic allograft nephropathy // *J Clin Virol*, 2009; 46(1): 29–32.
6. Chen R. M., Wu C. H., Chang H. C., et al. Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis // *Anesthesiology*, 2003; 98(5): 1178–1185.
7. Chrousos G. P. The hypothalamic pituitary adrenal axis and immune-mediated inflammation // *N Engl J Med*, 1995; 332(20): 1351–1362.
8. Coffey J. C., Wang J. H., Smith M. J., et al. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost // *Lancet Oncol*, 2003; 4: 760–768.
9. Decker D., Lindemann C., Springer W., et al. Endoscopic vs conventional hernia repair from an immunologic point of view // *Surg Endosc*, 1999; 13(4): 335–339.
10. Flamand L., Gosselin J., Stefanescu I., et al. J. Immunosuppressive effect of human herpesvirus 6 on T-cell functions: suppression of interleukin-2 synthesis and cell proliferation // *Blood*, 1995; 85(5): 1263–1271.
11. Griffiths P. D. The indirect effects of virus infections // *Rev. Med. Virol*, 2003; 13: 1–3.
12. Yanagi Y., Cubitt B. A., Oldstone M. B. A. Measles virus inhibits mitogen-induced T cell proliferation but does not directly perturb the T cell activation process inside the cell // *Virology*, 1992; 187: 280–289.
13. Kennedy B. C., Hall G. M. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome // *Acta Anaesthesiol Belg*, 1999; 50(4): 205–259.
14. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses // *Journal of Anesthesia*, 2008; 22: 263–277.
15. Le Cras A. E., Galley H. F., Webster N. R. Spinal but not general anesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate // *Anesth Analg*, 1998; 87(6): 1421–1425.
16. Preston F. M., Beier P. L., Pope J. H. Infectious respiratory syncytial virus (RSV) effectively inhibits the proliferative T cell response to inactivated RSV in vitro // *J Infect Dis*, 1992; 165(5): 819–825.
17. Rebora A., Drago F., Broccoli F. Pityriasis rosea and herpesviruses: facts and controversies // *Clin Dermatol*, 2010; 28(5): 497–501.

18. Shakhar G., Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients // *Ann Surg Oncol*, 2003; 10: 972–992.
19. Shaw W.W. Microvascular free flaps: The first decade // *Clin Plast Surg*, 1983; 10: 3–20.
20. Stevenson G. W., Hall S. C., Rudnick S., et al. The effect of anaesthetic agents on the human immune response // *Anesthesiology*, 1990; 72: 542–552.
21. Thorne C. H., Beasley R. W., Aston S. J., et al. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. – 6th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – Pp. 62–67.
22. Toft P., Svendsen P., Tønnesen E., et al. (1993). Redistribution of lymphocytes after major surgical stress // *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993; 37(3): 245–249.
23. Welch W. D. Halothane reversibly inhibits human neutrophil bacterial killing // *Anesthesiology*, 1981; 55(6): 650–654.
24. Wu G. J., Tai Y. T., Chen T. L., et al. Propofol specifically inhibits mitochondrial membrane potential but not complex I NADH dehydrogenase activity, thus reducing cellular ATP biosynthesis and migration of macrophages // *Ann NY Acad Sci*, 2005; 1042: 168–176.

PUBLICĒTIE RAKSTI

1. Vilks A., Doniņa S., Murovska M., Mamaja B. The effect of regional and general anaesthesia on activation of beta-herpesviruses and immune response // RSU Collection of Scientific Papers, 2010; 95–99.
2. Vilks A., Doniņa S., Murovska M., Mamaja B. The differences of postoperative period in association with beta-herpesviruses infection activation depending on the anaesthesia method applied for prolonged reconstructive surgeries // RSU Collection of Scientific Papers, 2011; 48–53.
3. Vilks A., Rasa S., Krustiņš J., Murovska M., Mamaja B. The detection of beta-herpesvirus infection in patients undergoing reconstructive flap surgeries and its association with the nearest postoperative period course // Acta Chirurgica Latviensis, 2011; (11): 104–110.
4. Vilks A., Doniņa S., Murovska M., Mamaja B. Detection of lymphocyte subsets related with activation of beta-herpesvirus infection in patients undergoing long lasting microvascular surgeries // RSU Collection of Scientific Papers, 2012; 18–23.
5. Dzalbs R., Vilks A., Krustiņš J., Boka V., Murovska M., Mamaja B. Perioperatīvi veikto eritrocītu masas transfūziju ietekme uz HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivāciju pēc ilgstošām mikrovaskulārām operācijām // RSU Zinātniskie raksti, 2013; 18–23.
6. Vilks A., Ozols D., Boka V., Murovska M., Mamaja B. Outcomes of surgical correction of congenital tibia pseudarthrosis depending on the activation of HHV-6/HHV-7 viral infection in a child with neurofibromatosis type-1 (Article in Russian) // Anesteziol Reanimatol, 2014; Jan-Feb (1): 61–63.
7. Vilks A., Rasa S., Doniņa S., Murovska M., Mamaja B. Potential effect of two different anaesthesia techniques on the activation of HHV-6 and HHV-7 infect in relationion to changes in total lymphocyte count and peripheral immune cell distribution after prolonged microvascular free flap surgery // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, 2014; 68 (3/4): 20–25.

TĒZES UN DALĪBA STARPTAUTISKĀS KONFERENCĒS

1. Mamaja B., Doniņa S., Sabeļņikovs O., Vilks A., Stepanovs J., Murovska M. Effect of regional and general anesthesia on immune response in patients undergoing long lasting reconstructive surgery. New York School of Regional Anesthesia World Anesthesia Congress. 7–12 March, 2010, Dubai, UAE.
2. Mamaja B., Doniņa S., Sabeļņikovs O., Vilks A., Stepanovs J., Murovska M. Regional anesthesia and activation of beta-herpesviruses and immune response. Advances and Trends in Regional Anaesthesia, 20–22 March, 2010, Riga, Latvia.
3. Vilks A., Doniņa S., Murovska M., Mamaja M. The effect of regional and general anesthesia on activation of beta-herpesviruses and immune response. European Society of Anaesthesiology Congress, 11–15 July, 2010, Helsinki, Finland.
4. Vilks A., Mamaja B., Doniņa S., Sabeļņikovs O., Murovska M. The immune response in patients undergoing long lasting reconstructive surgery, the role of regional and general anesthesia. 5th Baltic International Congress of Anaesthesiology and Intensive Care, 21–23 October 2010, Tartu, Estonia.
5. Vilks A., Rasa S., Doniņa S., Chapenko S., Mamaja B., Murovska M. Effect of general and regional anaesthesia on activation of beta-herpesviruses, immune response and postoperative period in prolonged reconstructive surgeries. Workshop “Immunomodulating human herpesviruses and their role in human pathologies”. 3–14 October, 2011, Riga, Latvia
6. Vilks A., Rasa S., Stepanovs J., Murovska M., Mamaja B. The detection of beta-herpesviruses’ infection in patients undergoing reconstructive flap surgeries and its association with the nearest postoperative period course. 15th WFSA World Congress of Anaesthesiologists, 25–30 March, 2012, Buenos Aires, Argentina.
7. Vilks A., Rasa S., Stepanovs J., Murovska M., Mamaja B. The impact of anaesthesia method applied on beta-herpesvirus infection and nearest postoperative period course. 6th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care, 18–20 October, 2012, Vilnius, Lithuania.
8. Vilks A., Dzalbs R., Rasa S., Nora-Krūkle Z., Boka V., Mamaja B., Murovska M. The reactivation of immunomodulating beta-herpesviruses

infection in patients undergoing microvascular free flap surgeries. 5th European Congress of Virology, 11–14 September, 2013, Lion, France.

9. Vilks A., Ozols D., Mamaja B. Potential perioperative effects of active HHV-6/HHV-7 infection on the surgical outcome of correction of congenital pseudarthrosis in a child with neurofibromatosis Type-1. ESPA, 2014, 6th Annual Congress of the European Society for Paediatric Anaesthesiology. 18–20 September, 2014, Prague, Czech Republic.
10. Vilks A., Stepanovs J., Murovska M., Mamaja B. Potential influence of anaesthesia method applied on postoperative lymphopenia and activation of HHV-6/HHV-7 infection after long lasting free flap surgery. 7th Baltic International Congress in Anaesthesiology and Intensive Care, 04–06 December, 2014, Riga, Latvia.
11. Vilks A., Rasa S., Doniņa S., Murovska M., Mamaja B. Impact of two different anaesthesia methods and duration of surgery on the activation of HHV-6 and HHV-7 infection in relation to changes in immune system. European Society of Anaesthesiology Congress, 28–30 May, 2016, London, UK.

TĒZES UN DALĪBA KONFERENCĒS LATVIJĀ

1. Vilks A., Doniņa S., Sabeļņikovs O., Robiņa S., Murovska M., Mamaja B. Effect of anesthesia on the immune response in patients undergoing long lasting reconstructive surgery. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2010. gada 18.–19. marts.
2. Vilks A., Murovska M., Mūrniece S., Mamaja B. Possible association of postoperative period course with beta-herpes virus infection activation and immunosuppression depending on the anaesthesia method applied for prolonged reconstructive surgeries. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2011. gada 14.–15. aprīlis.
3. Vilks A. Anestēzijas ietekme uz imūnkompeteci (mutiska uzstāšanās). Latvijas anesteziologu un reanimatologu nacionālais kongress, 2011. gada 9. un 10. decembris, Liepājā.
4. Vilks A., Rasa S., Stepanovs J., Murovska M., Mamaja B. Beta herpesvīrusu noteikšana pacientiem, kuriem tiek veiktas rekonstruktīvās lēveru operācijas un to ietekme uz tuvāko pēcoperācijas periodu. Latvijas Anesteziologu un reanimatologu nacionālais kongress, 2011. gada 9.–10. decembris, Liepājā.
5. Vilks A., Rasa S., Murovska M., Doniņa S., Mamaja B. Detection of lymphocyte subsets related with activation of beta-herpesvirus infection in patients undergoing long lasting microvascular free flap surgeries. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2012. gada 29.–30. marts.
6. Vilks A., Rasa S., Dzalbs R., Murovska M., Biruta Mamaja B. The reactivation of immunomodulating beta-herpesvirus infection in patients undergoing microvascular free flap surgeries and its association with the surgical outcome. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2013. gada 21.–22. marts.
7. Vilks A., Stepanovs J., Murovska M., Doniņa S., Mamaja B. The detection of relationship between the number of repeated surgeries prior and post long lasting free flap surgeries and active HHV-6 or HHV-7 infection. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2014. gada 10.–11. aprīlis.
8. Vilks A., Rasa S., Doniņa S., Murovska M., Mamaja B. Immune-suppressive effect of two different anaesthesia methods and extent of surgery on the status of HHV-6 and HHV-7 infection. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2016. gada 17.–18. marts.