



Medicīnas fakultāte

Pēteris Priedītis

**DOPLEROGRĀFIJAS IESPĒJAS AKNU FIBROZES UN
STEATOZES DIAGNOSTIKĀ HRONISKA C
VĪRUSHEPATĪTA SLIMNIEKIEM**

Promocijas darba kopsavilkums Medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai.

Apakšnozare: radioloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med., profesore Gaida Krūmiņa

Dr. habil. med., profesore Ludmila Vīksna

Rīga, 2011

Promocijas darbs izstrādāts:

Rīgas Stradiņa universitātē,
VSIA „P.Stradiņa Klīniskā Universitātes slimnīca,
v/a „Latvijas Infektoloģijas centrs”

Promocijas darba vadītāji:

Dr. habil. med., profesore **Gaida Krūmiņa**

Dr. habil. med., profesore **Ludmila Vīksna**

Oficiālie recenzenti:

Dr.med., asoc. profesors **Ardis Platkājis**

Dr.med., asoc. profesors **Jāzeps Keišs**

Dr.med., profesors **Algirdas Edvardas Tamosiunas** (Lietuva)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks Internās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2011.gada 29.jūnijā plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Hipokrāta auditorijā Rīgā, Dzirciema ielā 16.

Internās medicīnas promocijas padomes priekšsēdētāja:

Dr. habil. med. profesore **Ludmila Vīksna**

Internās medicīnas promocijas padomes sekretāre:

Dr. habil. med. profesore **Maija Eglīte**

Saturs.

1.	Ievads	5
1.1.	Problēmas aktualitāte	5
1.2.	Pētījuma hipotēzes	7
1.3.	Darba mērķis.....	7
1.4.	Darba uzdevumi	7
1.5.	Darba zinātniskā novitāte un praktiskā nozīme	7
1.6.	Darba bāzes un aparātūra	8
2.	Pacienti un metodes	9
2.1.	Pētījuma uzbūve.....	9
2.2.	Pacientu atlase.....	9
2.3.	Izmantotā aparātūra un pētījuma metodes	10
2.4.	Datu statistiskā apstrāde.....	12
3.	Rezultāti	14
3.1.	Pētījuma pacientu vecums un dzimums.....	Error! Bookmark not defined.
3.2.	VHDx doplerogrāfisko līkņu veidu biežums	Error! Bookmark not defined.
3.3.	Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar pacienta vecumu un dzimumu	Error! Bookmark not defined.
3.4.	Aknu fibrozes pakāpes un to saistība ar pacientu dzimumu ...	Error! Bookmark not defined.
3.5.	Aknu steatozes pakāpes un to saistība ar pacientu dzimumu ..	Error! Bookmark not defined.
3.6.	Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar aknu fibrozes pakāpi ..	Error! Bookmark not defined.
3.7.	Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar steatozes pakāpi ..	Error! Bookmark not defined.
3.8.	Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar hepatīta aktivitāti	Error! Bookmark not defined.
3.9.	Ķermeņa masas, aknu fibrozes un steatozes sakarības. ...	Error! Bookmark not defined.

3.10. Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar pacienta ķermeņa masu.....	Error!
Bookmark not defined.	
4. Rezultātu analīze un diskusija.....	32
5. Secinājumi	48
6. Vēres	49
7. Autora ziņojumi un publikācijas.....	55
7.1. Raksti recenzējamās izdevumos un medicīnas periodikā.....	55
7.2. Ziņojumi kongresos un konferencēs	56
8. Attēlu saraksts.....	59
9. Tabulu saraksts	60
10. Lietotie saīsinājumi.....	61

1. Ievads

1.1. Problēmas aktualitāte

Hronisks C vīrushepatīts (HVHC) ir pasaulē plaši izplatīta slimība, kas izraisa tādus smagus aknu bojājumus kā aknu cirozi, barības vada vēnu varikozi un to asiņošanu, hepatocelulāru vēzi un aknu mazspēju, kuri bieži noved pie aknu transplantācijas vai nāves. Vīrusu izraisīto hepatītu biežums attīstītajās pasaules valstīs svārstās 1–3% robežās, citur sasniedzot pat līdz 35% (Wasley A et al, 2000). Mirstību hroniska C vīrushepatīta slimniekiem nosaka aknu cirozes attīstība, kas ir progresējošas fibrozes gala rezultāts. Tāpēc aknu fibrozes progressa novērtējums ir prognostiski svarīgs katram pacientam dzīvībai bīstamu komplikāciju riska noteikšanai. Optimālas fibrozes skrīninga stratēģijas definēšana ir svarīga īpaši tāpēc, ka mūsdienās ir pieejami efektīvi fibrozi mazinoši ārstēšanas līdzekļi. Hroniskam C vīrushepatītam tie ir pegilētais interferons un ribavirīns (Poynar T et al, alkohola 2003 u.c.), lamivudīns hroniskam B vīrushepatītam, alkohola lietošanas ierobežojumi aknu slimībai utt.

Aknu morfoloģiskā stāvokļa noteikšanai par zelta standartu joprojām tiek uzskatīta punkcijas biopsija. Tomēr tai ir virkne ierobežojumu: pietiekami augsts viltus negatīvu rezultātu biežums, komplikāciju risks, diskomforts un hospitalizācijas izmaksas (Nord JH, 1982). Netiešai aknu fibrozes attīstības noteikšanai tiek lietota virkne laboratorisko testu. Uzskata, ka ekstracelulārās matrices seruma marķieri ir ticami aknu fibrozes rādītāji (Franck P et al, 1992). Fibrozes diagnostikā lieto vairāku vienkāršu bioķīmisko rādītāju kombinācijas, kā protrombīna indekss, seruma gamma glutamiltranspeptidāze, apolipoproteīns u.c., kas veido testu sistēmas *Fibrotest*, *Fibrometer*, *Fibrospect* u.c. (Poynard T et al, 2004; Myers RP et al, 2003; Naveau S et al, 2005; Cales P et al, 2005 u.c.). To rezultativitāte tiek vērtēta neviennozīmīgi, un Latvijas apstākļiem tie ir dārgi.

Lai gan pastāv vispārzināmi ierobežojumi, ultrasonogrāfija joprojām ir visplašāk lietotā metode aknu cirozes diagnostikā galvenokārt tās plašās pieejamības dēļ. Virsmas un ehostruktūras izmaiņas un periportālās fibrozes aina ir galvenie aknu cirozes simptomi, tomēr reizēm tie ir maz izteikti vai iztrūkst vispār. Portālās hipertensijas simptomi, kā ascīts, splenomegālija un portokavālie venozie šunti, parādās tikai slimības

beigu stadijās (Hakanir A. et al, 2005). Aknu fibroze izraisa reģionālās aknu hemodinamikas traucējumus, kas izpaužas kā plūsmas ātruma un rezistences indeksa izmaiņas *v.portae* un *a.hepatica* doplerogrāfiskajos izmeklējumos. Šīs izmaiņas var parādīties arī gadījumos, kad melnbaltās sonogrāfijas (B attēls) aina ir neizmainīta, tāpēc aknu hemodinamikas doplerogrāfiskiem izmeklējumam var būt svarīga loma aknu fibrozes agrīnākā diagnostikā.

Virknē pētījumu gan par HVHC, gan dažādas izcelsmes aknu fibrozes un cirozes izraisītiem traucējumiem aknu asinsritē ir analizēti dažādi doplerogrāfisko mērījumu parametri, kā modificētais aknu indekss, kongestācijas indekss, arterioportālā attiecība (Hirata M. et al, 2001 u.c.), portālās hipertensijas indekss (Piscaglia F et al, 1997, 2001). To klīniskais novērtējums nav viennozīmīgs. Viens no parametriem, kas tiek analizēts vairākos pētījumos, ir asins plūsmas virziens aknu vēnās. Aknu vēnu doplerspektra līkne veselam cilvēkam ir trifāziska ar reversu vilni, kas atspoguļo retrogrādu asins plūsmu *v.cava inf.* un aknu vēnās sirds labā priekškambara sistoles laikā. Pieaugot aknu blīvumam un mazinoties elastīgumam, kā tas notiek aknu cirozes gadījumā, retrogrādā plūsma izzūd, doplerspektra līkne zaudē reverso vilni, izlīdzinās. Tas ir viens no doplerogrāfiskiem aknu cirozes diagnostiskiem kritērijiem.

Eksistē vēl vairāki faktori, kas arī ietekmē asins plūsmu aknu vēnās. Tie ir aknu audu fizikālo parametru izmaiņas aknu steatozes gadījumos, intraabdominālais un intratorakālais spiediens, cilvēka habituālās īpatnības. Šo apstākļu kopsakarības, kas var ietekmēt aknu vēnu doplerogrāfisko mērījumu datus aknu fibrozes un cirozes diagnostikā, līdz šim nav pietiekami izpētītas. Nav izvērtēta arī minēto doplerogrāfisko mērījumu lietojuma iespējas un diagnostiskā nozīme dažādu fibrozes smaguma pakāpju atšķiršanā un slimības gaitas prognozēšanā. Publicēto pasaules pētījumu dati ir atšķirīgi un reizēm pretrunīgi. Latvijā aknu slimību vizuālajā diagnostikā plaši lieto konvencionālo ultrasonogrāfiju. Pētījumu par doplerogrāfiskiem izmeklējumam, to teorētisko un klīnisko nozīmi aknu slimību izpētē pie mums nav.

1.2. Pētījuma hipotēzes

1. Aknu fibroze un steatoze, mainot aknu blīvumu un elastīgumu, maina asins plūsmas veidu aknu vēnās, kas atspoguļojas aknu vēnu doplerogrāfiskā spektra līknes formā.
2. Izmaiņas aknu vēnu doplerspektra līknes formā hroniska C vīrushepatīta pacientiem atšķiras aknu fibrozes un steatozes dažādās stadijās.

1.3. Darba mērķis

Noteikt doplerogrāfijas iespējas difūzo aknu bojājumu – fibrozes un steatozes – diagnostikā pacientiem ar HVHC.

1.4. Darba uzdevumi

1. Izpētīt aknu fibrozei raksturīgās ultrasonogrāfijas doplerspektra izmaiņas labajā aknu vēnā pacientiem ar hronisku C vīrushepatītu un salīdzināt tās ar US biopsijas materiālā noteikto fibrozes pakāpi.
2. Izvērtēt dažāda smaguma steatozes ietekmi uz asins plūsmas veidu aknu vēnās un raksturot tipiskās doplerospektroskopiskās izmaiņas.
3. Noteikt demogrāfisku faktoru ietekmi uz fibrozes, steatozes pakāpi un hemodinamiku aknu vēnās pētījuma un kontroles grupu pacientiem.
4. Novērtēt hroniska C vīrushepatīta iekaisuma aktivitātes ietekmi uz aknu vēnu asinsriti.
5. Izstrādāt praktiskas rekomendācijas difūzo aknu bojājumu ultrasonogrāfiskai, spektrāldoplerogrāfiskai novērtēšanai.

1.5. Darba zinātniskā novitāte un praktiskā nozīme

1. Izpētīta ultraskaņas doplerogrāfijas metodes diagnostiskā jutība un specifiskums aknu fibrozes un steatozes dažādu smaguma pakāpju noteikšanā hroniska C vīrushepatīta pacientiem.
2. Noskaidrota noteiktu demogrāfisko parametru un iekaisuma aktivitātes korelācija ar hemodinamikas veidu aknu vēnās.

3. Izstrādātās rekomendācijas klīniskajai praksei ļauj paplašināt ultrasonogrāfijas diagnostisko informativitāti un kvalitāti hroniska C vīrushepatīta pacientu primārā izmeklēšanā un slimības gaitas izvērtēšanā dinamikā.
4. Doplerogrāfisko izmeklējumu rezultāti, parādot slimības progresa ātrumu, paver iespēju samazināt atkārtotas aknu punkcijas biopsijas.

1.6. Darba bāzes un aparātūra

Darbs veikts Rīgas Stradiņa universitātes Radioloģijas katedrā. Pētījumu klīniskās bāzes bija V/A *Latvijas Infektoloģijas centrs* un P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca. Izmeklējumi Latvijas Infektoloģijas centrā veikti ar ultrasonogrāfijas aparātiem *HDI 11* un *HDI 15 Philips*, P.Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā ar *Aplio Toshiba* un *iU22 Philips*. Materiāla histoloģiskā izpēte veikta P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas institūtā. Pētījumu statistiskā apstrāde veikta Rīgas Stradiņa universitātes Fizikas katedrā, izmantojot datorprogrammu SPSS 16.0 (SPSS, ASV).

2. Pacienti un metodes

2.1. Pētījuma uzbūve

Pētījums veikts Rīgas Stradiņa universitātes Radioloģijas katedrā. Pētījuma klīniskās bāzes ir V/A Latvijas Infektoloģijas centrs un P.Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca. Pētījumā prospektīvi analizēti hroniska C vīrushepatīta slimnieku demogrāfiskie dati, US un aknu punkcijas biopsiju rezultāti. Izmeklējumi Latvijas Infektoloģijas centrā veikti HVHC pacientiem, kuri stacionēti plāna kārtībā aknu punkcijas biopsijas veikšanai slimības stadijas un smaguma pakāpes noteikšanai. Procedūras veikšanai tika saņemta pacientu rakstiska piekrišana atbilstoši stacionārā pieņemtajam protokolam un RSU Ētikas komisijas atļauja. Rezultāti tika salīdzināti ar P. Stradiņa KUS dažādu nodaļu pacientu rezultātiem, kuriem bija veikta vēdera orgānu ultrasonogrāfiska skrīninga izmeklēšana un kuriem nebija anamnētisku, klīnisku un laboratorisku norādījumu par aknu vai sirds slimībām.

2.2. Pacientu atlase

Pētījumā pavisam ir iekļauti 216 pacienti, 117 vīrieši (54,2%) un 99 sievietes (48,5%). Pētījuma grupā iekļauti 176 Latvijas Infektoloģijas centra pacienti ar hronisku C vīrushepatītu, kuriem 2006. gadā (95 pacienti) un 2009. gadā (81 pacients) tika veikta aknu US un punkcijas biopsija. Vīrieši bija 97 (55,1%), sievietes bija 79 (44,9%). HVHC diagnozi apstiprināja paaugstināts ALAT līmenis un pozitīvs antiHCV un HCV-RNS asins serumā.

Kontrolgrupu veidoja 40 pacienti no P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas, kuriem dažādu iemeslu dēļ veica vēdera US. Vīriešu un sieviešu skaits bija vienāds – 20. Vidējais vecums $54,3 \pm 17,8$ gadi. Pētījumā iekļāva pacientus, kuriem nebija anamnētisku datu par aknu vai sirds slimībām, klīniski izmeklējot, aknu vai sirds slimības netika atrastas, bija normāla EKG, normāls ASAT, ALAT un bilirubīna līmenis asinīs. US izmeklējumā netika atrasti norādījumi par aknu patoloģiju. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar hronisku pankreatītu.

2.3. Izmantotā aparatūra un pētījuma metodes

Visus ultrasonogrāfiskos izmeklējumus un aknu punkcijas biopsijas ir veicis viens radiologs ar vairāk nekā 20 gadu pieredzi aknu ultrasonogrāfijā un invazīvo manipulāciju veikšanā US kontrolē. Latvijas Infektoloģijas centrā izmeklējumus veica ar aparātiem *HDI 11* un *HDI 15* (*Philips Health Care, Bothell, Wa.*), lietojot konvekta tipa maiņfrekvenču zondi (2,5–5 MHz) un izvēloties to darba frekvenci, kas nodrošina vislabāko iespējamo attēla kvalitāti. Aknu vēnu doplerogrāfiskie izmeklējumi tika veikti ar iespējami zemu impulsu atkārtotās frekvenci, lai iegūtu optimālu aknu vēnu krāsu pildījumu un kvalitatīvu doplerspektra līkni, izvairoties no fāžu nobīdes (angl.: *aliasing*) artefaktiem. P. Stradiņa KUS izmeklējumi tika veikti ar diviem aparātiem: *Aplio XG* (*SSA 790A Toshiba Medical Systems Corporation, Japan*) ar konvekta tipa maiņfrekvenču zondi (2–5,6 MHz) vai *iU22* (*Philips Health Care, Bothell, Wa.*) ar konvekta tipa maiņfrekvenču zondi (2–6 MHz), lietojot līdzīgus attēlu iegūšanas tehnisko parametru iestādīšanas principus. Punkcijas biopsijas tika veiktas ar automātisko biopsijas ierīci (*Vitesse gun, Opti-Med GMBH, Vācija*), lietojot 18 G (1,2 mm) griezošās („*core*”) biopsiju adatas. Adu parauga stabiņa garums tika iestatīts maksimālais, t.i., 2,2 cm.

Pētījuma grupas pacienti tika stacionēti punkcijas biopsijai, izmeklējums notika stacionēšanas vai nākamajā dienā. Atsevišķos gadījumos pacienti atradās slimnīcā ilgāku laiku paplašinātai izmeklēšanai un ārstēšanai. Pētījumā tika iekļauti visi izmeklētie pacienti pēc kārtas, ja vien tie atbilda iekļaušanas kritērijiem. Divos gadījumos neizdevās iegūt kvalitatīvu VHDx doplerspektra līkni, šie pacienti pētījumā netika iekļauti. Pirms punkcijas biopsijas veikšanas visiem pacientiem tika noteikta koagulogramma un novērtēts iespējamais komplikāciju risks. Kā kontrindikācija punkcijas biopsijai tika vērtēta asins recēšanas rādītāju novirze no normas vairāk nekā par 10–15%, ascīts. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar perēkļainiem aknu bojājumiem, kuriem punkcijas biopsija tika veikta šo bojājumu rakstura noskaidrošanai. Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika reģistrēts ķermeņa svars un augums un aprēķināts ķermeņa masas indekss (ĶMI) pēc formulas $\text{ĶMI} = \frac{\text{ķermeņa masa (kg)}}{\text{augums}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$. ĶMI, mazāks par 20, vērtēts kā pazemināts, 20–25 kā normāls, 26–30 kā paaugstināts, > 30 kā aptaukošanās. Izmeklējumi notika pacientiem tukšā dūšā (neēdot vismaz 8 h). Pirms procedūras pacienti saņēma intramuskulāru sedatīvu terapiju (*Sol. Promedoli* 1 ml 2% un *Sol. Sibasoni* 2 mg

Pēc procedūras pacientiem tika noteikts gultas režīms un dežūrārsta uzraudzība līdz nākamās dienas rītam.

Visos gadījumos procedūra sākās ar vēdera orgānu ultrasonogrāfijas izmeklējumu pēc vispārpieņemta standartprotokola. Izvērtējot aknas, tika reģistrēta steatozes sonogrāfisko pazīmju esamība (paaugstināta aknu ehogenitāte, dziļāko rajonu un diafragmas līnijas vizualizācijas pasliktināšanās, hipoehogēni aknu audu apgabali tipiskās vietās). Aknu vēnu doplerogrāfija tika veikta, pacientam guļot uz kreisajiem sāniem ar pāri galvai paceltu labo roku. Lai mazinātu sirdsdarbības izraisīto kustību artefaktu ietekmi, izmeklējumam izvēlējāmies labo galveno aknu vēnu. Pacientiem, kuriem atrada labo apakšējo aknu vēnu, lai novērtētu iespējamās atšķirības, tika veikts arī tās doplerspektra pieraksts. Izmeklējuma apstākļu standartizēšanai līknes pierakstīja vieglā izelpā pēc neforsētas ieelpas.

Doplerspektra līknes klasificēja trīs grupās: kā normāla tika vērtēta trifāziska līkne ar reversu vilni, kas atspoguļo retrogrādu jeb hepatopetālu asins plūsmu aknu vēnās priekškambaru sistoles laikā. Kā patoloģiskas tika vērtētas bifāziskas līknes, kas parāda visa cikla laikā antegrādu jeb hepatofugālu, bet mainīga ātruma plūsmu, un monofāziskas līknes, kad plūsma ir vienmērīga, hepatofugāla.

Aknu punkcijas biopsija tika veikta tā paša izmeklējuma laikā lokālā anestēzijā, izmantojot anestēzijai 5–10 ml *Sol. Marcaini* 0,5%. Audu paraugi tika ņemti no labās aknu daivas dažādiem dziļumiem, ejot caur ribstarpu pa *lin. axillaris ant.* vai *media*. Katram pacientam iegūti 2 vizuāli kvalitatīvi audu paraugi, kas fiksēti formalīna šķīdumā. Gadījumos, kad iegūtais audu paraugs fracionējās vai bija mazs, biopsija tika atkārtota. Nevienā gadījumā nebija nepieciešams veikt vairāk par četriem dūrieniem. Materiāla histoloģisko izvērtēšanu veica P. Stradiņa KUS Patoloģijas institūtā viens pieredzējis patologs, kuram bija zināma pacienta klīniskā diagnoze, bet nebija zināmi US dati un tas, vai pacients ir iekļauts pētījumā. Audu paraugi tika apstrādāti pēc standartizēta aknu biopsiju histoloģiskās vizualizācijas protokola, kas ietver sevī krāsojumus ar hematoksilīnu un eozīnu, ar Masona trihroma metodi, Perlsa metodi un PAS metodi. Morfoloģisko izmaiņu novērtējumam tika lietota Knodela ieteiktā hepatīta aktivitātes noteikšanas shēma. Pētījumā salīdzināšanai tika lietots kopīgais Knodela (Knodell RG et al, 1981) hepatīta aktivitātes indekss (HAI) un aknu fibrozes pakāpe šādās gradācijās: 0 –

fibrozes nav; 1 – viegla fibroze (portāla fibrozes izplatība); 3 – vidēji smaga fibroze (porto-portālas vai porto-centrālas tiltveida fibrozes); 4 – ciroze

Aknu steatozes izteiktība tika novērtēta četru pakāpju skalā: steatozes nav, viegla steatoze (skarti mazāk nekā 25% hepatocītu), mērena steatoze (26–50% hepatocītu) un smaga steatoze (vairāk nekā 50% hepatocītu). Aknu punkcijas biopsiju pacienti pārcieta labi. Lielo komplikāciju, kas prasa intensīvu terapiju, asins pārliešanu vai operāciju, nebija. Atsevišķos gadījumos novēroja sāpīgumu punkcijas vietā, sāpju iradiāciju uz plecu, sāpīgumu ieelpas laikā, kas pārgāja paši no sevis vai pēc vienreizējas atsāpinošu medikamentu ievades.

Kontrolgrupas pacientiem vēdera US tika veikta pēc vispārpieņemtā izmeklējumu standartprotokola vismaz 8 h neēdušiem pacientiem. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar US norādījumiem par kādu aknu slimību, sirdskaiti, pankreatītu, splenomegāliju, ascītu. Līdzīgi pētījuma grupas pacientiem, izmeklējums notika, pacientam guļot uz kreisā sāna ar virs galvas paceltu labo roku. Aknu vēnu doplerspektra līknes reģistrācija un tās izvērtējums notika analogi pētījuma grupai. Kontroles grupā saprotamu iemeslu dēļ aknu punkcijas biopsijas netika veiktas. Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem reģistrēts ķermeņa svars, augums un aprēķināts KMI.

2.4. Datu statistiskā apstrāde

Pētījuma datu statistiskās analīzes mērķis bija izvērtēt datus ar adekvātām aprakstošās un secinošās statistikas metodēm, lai pamatotu VHDx doplerspektra līknes formas nozīmi aknu slimību diagnostikā.

Darbā izmantota medicīniskajos pētījumos vispāratzītu statistikas parametru aprēķināšana: 1) centrālās tendences (vidējie aritmētiski lielumi, mediāna u.c.), 2) datu izkliedi raksturojoši lielumi (standartnovirze, vidējās aritmētiskās vērtības standartkļūda u.c.).

Hipotēžu pārbaudei izmantoja datiem atbilstošus testus – neatkarīgu izlašu t testu divu normāli sadalītu datu vidējo vērtību salīdzināšanai, dispersiju analīzi (ANOVA) trīs un vairāk neatkarīgu izlašu normāli sadalītu datu vidējo vērtību salīdzināšanai, Pīrsona hī kvadrāta testu gadījumu skaita sadalījumu vienādības noteikšanai.

Ja datu sadalījums nepakļāvās normālajam varbūtību sadalījumam, izmantoja neparametriskās statistikas metodes.

Mainīgo lielumu savstarpējo saistību ciešuma analīzei izmantoja korelāciju analīzes metodes.

Visos gadījumos kritērijs būtiskuma līmenim, kurā noraidīja nulles hipotēzi, bija $p < 0,05$. Dažos gadījumos izvērtēja arī statistisko rādītāju 95% ticamības intervāla robežas.

3. Rezultāti

3.1. Pētījuma pacientu vecums un dzimums

Pētījumā pavisam tika iekļauti 216 pacienti, 117 (54,2%) vīrieši un 99 (48,5%) sievietes. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 78 gadiem, vidējais vecums $41,6 \pm 14,8$ gadi. Vīriešu vidējais vecums $40,0 \pm 14,1$ gadi, sieviešu vidējais vecums $43,5 \pm 15,4$ gadi. Pēc neatkarīgu izlašu t testa, vidējie vecumi vīriešiem un sievietēm statistiski ticami neatšķīrās ($t = 1,751$; $p = 0,081$).

Pētījuma grupā tika iekļauti 176 pacienti, no tiem 97 (55,1%) bija vīrieši, 79 (44,9%) bija sievietes. Vidējais vecums $38,6 \pm 12,5$ gadi. Kontrolgrupā tika iekļauti 40 pacienti, 20 sievietes un 20 vīrieši vecumā no 20 līdz 78 gadiem, vidējais vecums - $53,3 \pm 17,2$ gadi.

3.2. VHDx doplerogrāfisko līkņu veidu biežums

VHDx doplerspektra līknes trifāziska forma pētījuma grupā tika reģistrēta 128 (73%) gadījumos, bifāziska 26 (15%) gadījumos, monofāziska 22 (13%) gadījumos. Kontrolgrupā no 40 pacientiem trifāziska līkne tika reģistrēta 29 (72,5%) gadījumos, bifāziska 7 (17,5%) gadījumos, monofāziska 4 (10%) gadījumos. VHDx līknes veidu biežums parādīts: 1. tabulā pētījuma grupā un 2. tabulā kontrolgrupā

Tabula 1. VHDx līknes veidu absolūtais un relatīvais biežums pētījuma grupā.

VHDx līknes veids	Skaitis	%	Kumulatīvie %
Trifāziska	128	72,7	72,7
Bifāziska	26	14,8	87,5
Monofāziska	22	12,5	100,0
Kopā	176	100,0	

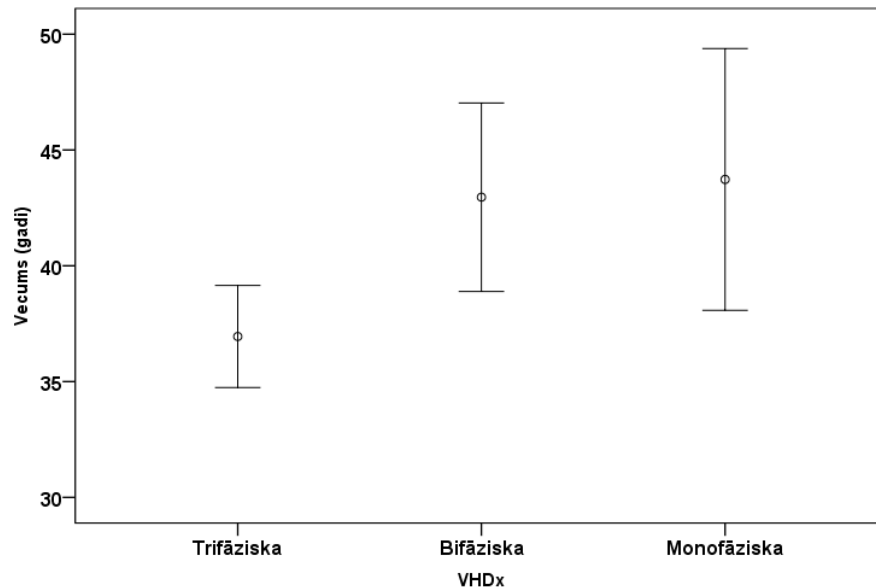
Tabula 2. VHDx līknes veidu absolūtais un relatīvais biežums kontrolgrupā.

VHDx līknes veids	Skaitis	%	Kumulatīvie %
Trifāziska	29	72,5	72,5
Bifāziska	7	17,5	90,0
Monofāziska	4	10,0	100,0
Kopā	40	100,0	

3.3. Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar pacienta vecumu un dzimumu

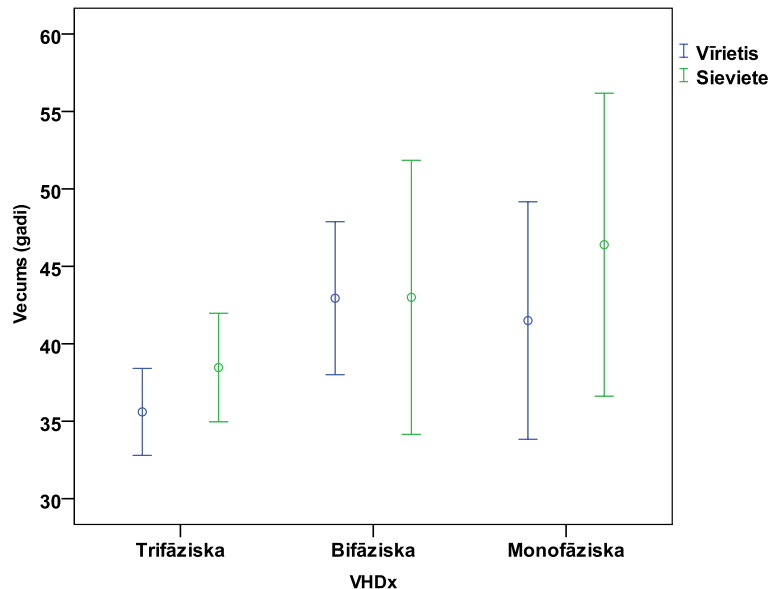
Vidējais pacientu vecums, kuriem tika reģistrēta trifāziska VHDx līkne, bija $37,0 \pm 12,6$ gadi, pacientiem ar bifāzisku līkni vidējais vecums bija $43,0 \pm 10,1$ gadi, pacientiem ar monofāzisku līkni $43,7 \pm 12,8$ gadi.

Pārbaudot statistisko hipotēzi par pacientu vidējo vecumu vienādību dažādās VHDx līknes tipu grupās ar dispersiju analīzi (ANOVA), ieguva, ka vidējie vecumi grupās atšķiras statistiski ticami ($F = 17,657$; $p < 0,01$) un korelē ar patoloģisku VHDx līknes veidu biežumu (Spīrmena korelācijas koeficients $r = 0,032$; $p = 0,002$). VHDx līknes veida saistība ar pacientu vecumu 95% ticamības intervālā parādīta 1. attēlā.



Attēls 1. VHDx līknes tips un pacientu vidējais vecums ar 95% TI.

Pētījuma grupas vīriešiem ar trifāzisku VHDx līknes tipu vidējais vecums bija $35,6 \pm 11,6$ gadi, ar bifāzisku līknes tipu $42,9 \pm 9,6$ gads, ar monofāzisku līknes tipu $41,5 \pm 12,1$ gadi. Sievietēm atbilstošie vecumi bija attiecīgi $38,5 \pm 13,6$; $43,0 \pm 11,5$ un $46,4 \pm 13,7$ gadi.



Attēls 2. VHDx līknes tips un vidējais vecums ar 95% TI vīriešiem un sievietēm.

Statistiski ticama sakarība starp VHDx līknes veidu biežumu un pacienta vecumu tika atrasta vīriešiem (ANOVA $F=8,063$ $p < 0,001$). Sievietēm ar trifāzisku līknes formu vidējais vecums bija mazāks (38,5 g.) nekā tām, kurām līkne bija bifāziska (43,0 g.) vai monofāziska (46,4 g.), tomēr atšķirības nebija statistiski ticamas ($p = 0,178$).

3.4. Aknu fibrozes pakāpes un to saistība ar pacientu dzimumu

Pētījuma grupā aknu fibroze netika atrasta, t.i., Knodela fibrozes skaitlis 0, bija 42 (23,9%) pacientiem. No tiem 19 (46%) bija sievietes, 23 (54%) vīrieši. Viegla fibroze, t.i., Knodela skaitlis 1, bija 96 (54,5%) pacientiem. No tiem 42 (44%) bija sievietes, 54 (56%) bija vīrieši. Vidēji smaga fibroze, t.i., Knodela skaitlis 3, bija 32 (18,2%) pacientiem. No tiem 15 (47%) bija sievietes, 17 (53%) bija vīrieši. Ciroze, t.i., Knodela skaitlis 4, bija 6 (3,4%) pacientiem. Sieviešu un vīriešu skaits bija vienāds – 3. Pacientu skaits fibrožu grupās parādīts 3. tabulā.

Tabula 3. Pacientu absolūtais un relatīvais sadalījums fibrožu grupās.

Fibroze (Knodell)	Skaitis	%
F - 0	42	23,9
F - 1	96	54,5
F - 3	32	18,2
F - 4	6	3,4
Kopā	176	100,0

Pīrsona χ^2 tests (angl.: *Pearson Chi-square*) parāda, ka fibrožu biežums visās grupās statistiski ticami vīriešiem un sievietēm neatšķīrās ($\chi^2 = 0,167$; $df = 3$; $p = 0,983$).

3.5. Aknu steatozes pakāpes un to saistība ar pacientu dzimumu

Pētījuma grupā pacientu ar vieglu steatozi un pacientu bez steatozes skaits bija līdzīgs, attiecīgi 69 un 67. Vidēji smagas steatozes pacientu skaits bija mazāks – 31. Smaga steatoze bija 9 pacientiem. Steatožu relatīvais biežums parādīts 4. tabulā.

Tabula 4. Pacientu absolūtais un relatīvais sadalījums steatožu grupās.

Steatozes pakāpe	Skaitis	%
Nav	67	38,1
Viegla	69	39,2
Vidēja	31	17,6
Smaga	9	5,1
Kopā	176	100,0

Salīdzinot steatozes biežumu sievietēm un vīriešiem, konstatēja, ka tas līdzīgs visās smaguma pakāpju grupās.

Pīrsona χ^2 tests parāda, ka steatozes biežums visās grupās vīriešiem un sievietēm ticami neatšķīrās ($\chi^2 = 5,325$; $df = 3$; $p = 0,150$).

3.6. Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar aknu fibrozes pakāpi

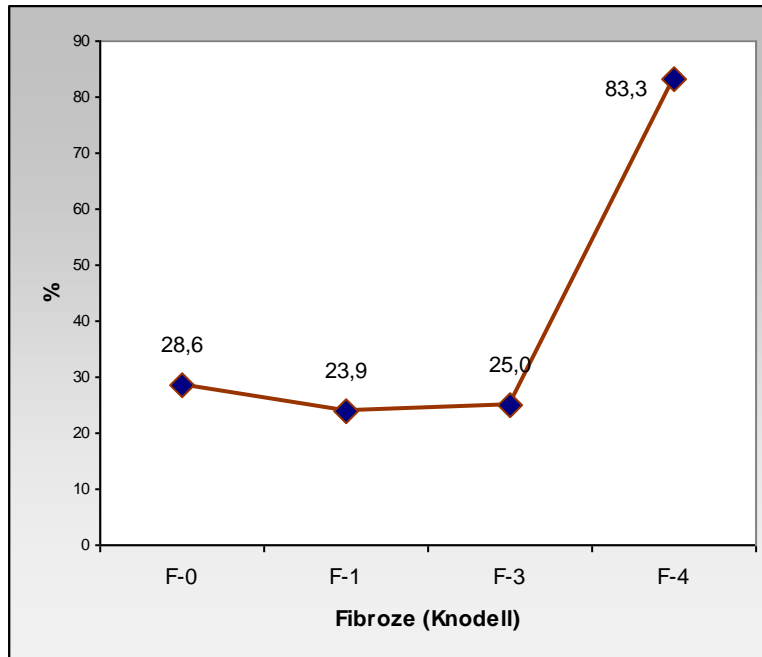
Patoloģiskas VHDx doplerspektra līknes formas biežums pētījuma grupā pacientiem bez aknu fibrozes, ar vieglu un ar mērenu fibrozi būtiski neatšķīrās (attiecīgi 28,6%; 23,9% un 25%). Ievērojama atšķirība patoloģisko līknes formu biežumā tika atrasta starp pacientiem bez fibrozes vai ar vieglu vai vidēji smagu fibrozi un pacientiem ar smagu fibrozi (83,3%), tomēr nelielā smagas fibrozes pacientu skaita dēļ šī atšķirība nav statistiski ticama. Patoloģiskas VHDx līknes biežums būtiski neatšķīrās kontrolgrupā (27,5%) un grupās bez fibrozes un ar vieglu vai vidēji smagu fibrozi (attiecīgi 28,6%, 23,9% un 25%).

VHDx līknes veidu biežuma sadalījums fibrožu grupās parādīts 11. tabulā un 14. attēlā.

Patoloģiskas VHDx līknes biežuma pieaugums, salīdzinot fibrožu grupas, parādīts 3. attēlā.

Tabula 5. Patoloģisku VHDx līkņu biežums atkarībā no aknu fibrozes pakāpes.

Fibroze (Knodell)	Pacientu skaits	Patoloģiskas VHDx līknes		95% TI robežas	
		Skaits	%	Apakšējā	Augšējā
F-0	42	12	28,6	17,2	43,6
F-1	96	23	23,9	16,5	33,4
F-3	32	8	25,0	13,3	42,1
F-4	6	5	83,3	43,6	97,0



Attēls 3. Patoloģiskas VHDx līknes biežums un aknu fibrozes smaguma pakāpe.

Lai noteiktu fibrozes ietekmi uz asins plūsmas veidu aknu vēnās saistībā ar steatozes pakāpi, analizēja VHDx doplerspektra līknes veidu biežumu katrā steatozes grupā atsevišķi.

Pacientiem bez aknu steatozes patoloģiskas VHDx līknes formas F-0; F-1; F-3 un F-4 grupās atrada attiecīgi 7 no 21 gadījuma, 6 no 37 gadījumiem, 1 no 7 gadījumiem un 2 no 2 gadījumiem (skat. 6. tab.). Vieglas steatozes grupā šāda atrade bija attiecīgi 3 no 15 gadījumiem; 10 no 41 gadījuma; 2 no 10 gadījumiem un 2 no 3 gadījumiem (skat. 7. tab.). Vidēji smagas steatozes grupā patoloģiskas VHDx līknes formas bija attiecīgi 1 no 3 gadījumiem; 5 no 9 gadījumiem; 4 no 13 gadījumiem un 1 no 1 gadījuma (skat. 8. tab.). Smagas steatozes grupā nevienam pacientam neatrada smagu fibrozi. Pacientiem ar mēreni smagu fibrozi šajā steatozes grupā patoloģiskas VHDx līknes formas bija vienā gadījumā no diviem, pacientiem ar vieglu fibrozi 2 gadījumos no četriem, pacientiem bez fibrozes vienā gadījumā no 3 (skat. 9. tab.). Kā redzams tabulās, nevienā no steatožu grupām patoloģisko līkņu biežums pacientiem ar fibrozēm F-0, F-1 un F-3 būtiski neatšķīrās. F-4 grupā patoloģisku līknes formu biežums bija lielāks visās grupās, tomēr mazā pacientu skaita dēļ katrā no tām atšķirība nav statistiski ticama.

Tabula 6. VHDx līknes veidu biežums un aknu fibrozes pakāpes pacientiem bez aknu steatozes (n = 67).

VHDx līknes veids	Aknu fibrozes pakāpe (Knodell)			
	F-0	F-1	F-3	F-4
Trifāziska	14	31	6	0
Bifāziska	5	3	0	1
Monofāziska	2	3	1	1
Patoloģiska, %	33,3	16,2	14,3	100,0

Tabula 7. VHDx līknes veidu biežums un aknu fibrozes pakāpes pacientiem ar vieglu aknu steatozi (n = 78).

VHDx līknes veids	Aknu fibrozes pakāpe (Knodell)			
	F-0	F-1	F-3	F-4
Trifāziska	12	31	8	1
Bifāziska	0	3	1	2
Monofāziska	3	7	1	0
Patoloģiska, %	20,0	25,0	20,0	66,6

Tabula 8. VHDx līknes veidu biežums un aknu fibrozes pakāpes pacientiem ar vidēji smagu aknu steatozi (n = 31).

VHDx līknes veids	Aknu fibrozes pakāpe (Knodell)			
	F-0	F-1	F-3	F-4
Trifāziska	2	9	9	0
Bifāziska	1	5	0	1
Monofāziska	0	0	4	0
Patoloģiska, %	33,3	35,7	25,0	100,0

Tabula 9. VHDx līknes veidu biežums atkarībā no aknu fibrozes pakāpes pacientiem ar smagu aknu steatozi (n = 9).

VHDx līknes veids	Aknu fibrozes pakāpe (Knodell)			
	F-0	F-1	F-3	F-4
Trifāziska	2	2	1	0
Bifāziska	1	2	1	0
Monofāziska	0	0	0	0
Patoloģiska, %	33,3	50,0	50,0	0

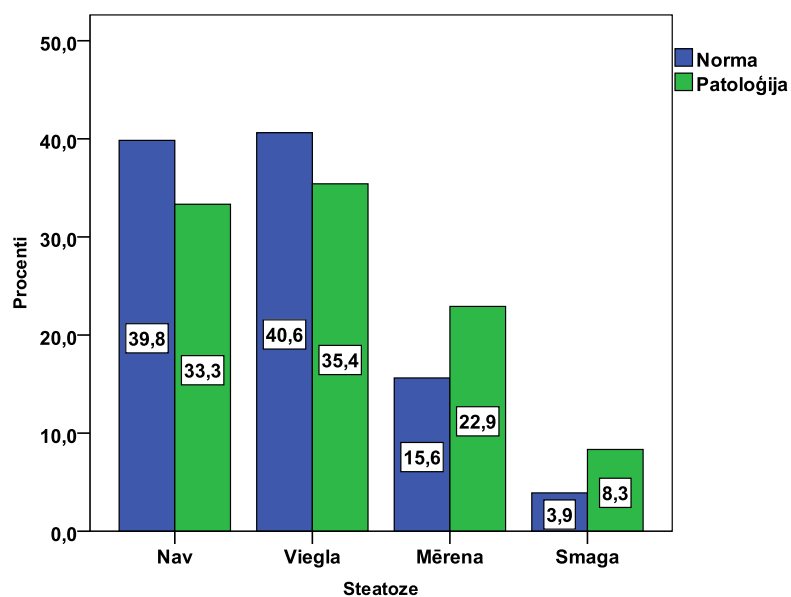
Iegūtie rezultāti parāda, ka VHDx doplerspektra līknes forma neļauj atšķirt pacientus bez aknu fibrozes no vieglām fibrozes formām un vieglās formas savā starpā. Salīdzinot pacientus bez aknu fibrozes un pacientus ar smagu fibrozi un cirozi neatkarīgi no aknu steatozes pakāpes, metodes jutīgums ir 83,3%, specifiskums 71,4%, pozitīvā paredzes vērtība (PPV) ir 29,4%, negatīvā paredzes vērtība (NPV) ir 96,8%. Analizējot šos parametrus pacientu bez aknu steatozes grupā, metodes jutīgums ir 100%, specifiskums 66,7%, PPV 22,2%, NPV 100%. Metodes spēju atšķirt vieglas fibrozes formas no vidējām un smagām formām apgrūtinā zema patoloģisko līknes formu biežums vidēji smagas fibrozes grupā. Metodes spējai atšķirt pacientus bez aknu fibrozes no pacientiem ar vidēji smagu un smagu fibrozi pētījumā kopā jutīgums ir 34,2%, specifiskums 65,2%, PPV 52%, NPV 54,5%. Nosakot šos parametrus pacientiem bez aknu steatozes, metodes jutīgums ir 33,3%, specifiskums 66,7%, PPV 70%, NPV 30%.

3.7. Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar steatozes pakāpi

Pacientiem bez steatozes patoloģisku VHDx līknes formu atrada 16(23,9%) gadījumos no 67, pacientiem ar vieglu steatozi 17 (24,6%) gadījumos no 69, pacientiem ar vidēji smagas pakāpes steatozi 11 (35,5%) gadījumos no 30, pacientiem ar smagu steatozi 4 (44%) gadījumos no 9. Pieaugot aknu steatozes pakāpei, patoloģiskas VHDx līknes biežums izrāda tendenci pieaugt, lai arī pieaugums nav statistiski ticams (Pīrsona χ^2 tests, $\chi^2 = 11,282$; $df = 6$; $p = 0,08$). Aknu steatozes pakāpes un VHDx līknes veida sakarības parādītas 10. tabulā un 4. attēlā. Patoloģiskas VHDx līknes biežuma pieaugums saistībā ar aknu steatozes pakāpi parādīts 11. tabulā un 5. attēlā.

Tabula 10. VHDx doplerspektra līknes veids saistībā ar aknu steatozes pakāpi.

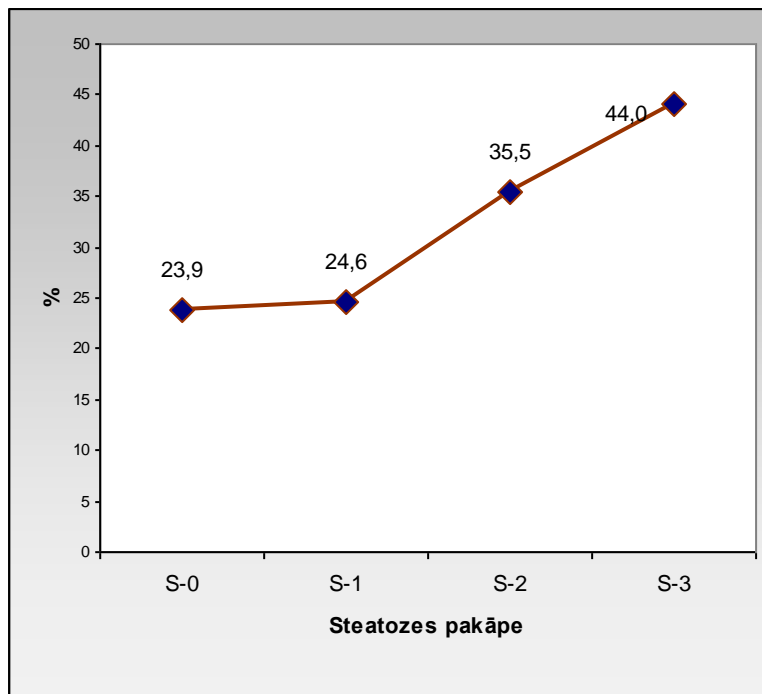
Steatoze		VHDx līknes veids		Kopā
		Normāls	Patoloģisks	
Nav	Skaitis	51	16	67
	%	39,8	33,3	38,1
Viegla	Skaitis	52	17	69
	%	40,6	35,4	39,2
Mērena	Skaitis	20	11	31
	%	15,6	22,9	17,6
Smaga	Skaitis	5	4	9
	%	3,9	8,3	5,1
Kopā	Skaitis	128	48	176
	%	100,0	100,0	100,0



Attēls 4. Pacientu sadalījums pēc VHDx līknes veida un aknu steatozes smaguma pakāpes.

Tabula 11. Patoloģiskas VHDx līknes biežuma pieaugums saistībā ar aknu steatozes pakāpi.

Steatozes pakāpe	Pacientu skaits	Patoloģiskas VHDx līknes		95% TI robežas	
		Skaitis	%	Apakšējā	Augšējā
S-0	67	16	23,9	15,3	35,3
S-1	69	17	24,6	16,0	36,0
S-2	31	11	35,5	21,9	54,5
S-3	9	4	44,0	18,9	73,3



Attēls 5. Patoloģiskas VHDx līknes biežuma pieaugums saistībā ar aknu steatozes pakāpi.

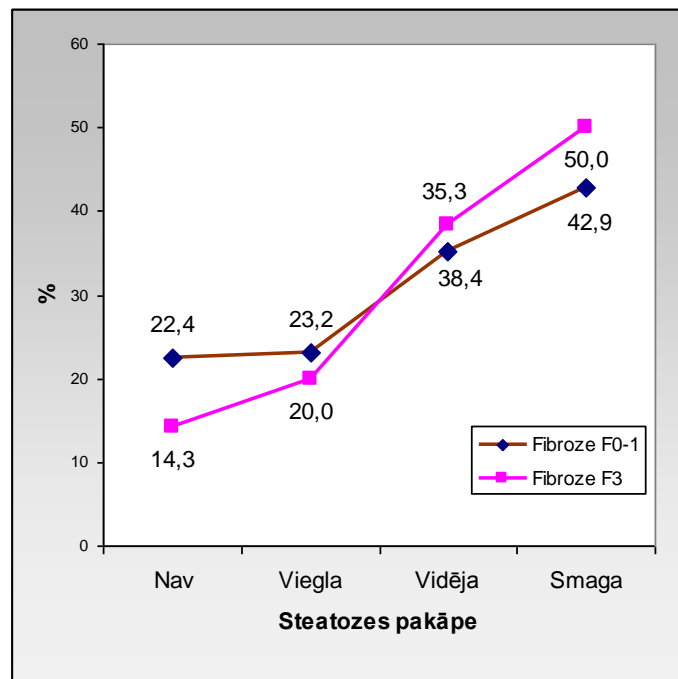
Lai noteiktu steatozes ietekmi uz asins plūsmu aknu vēnās neatkarīgi no fibrozes pakāpes, patoloģisko līknes formu biežumu novērtēja atsevišķi pacientiem bez fibrozes un ar vieglu tās formu (F0-1) un pacientiem ar mēreni smagu fibrozes formu (F-3). F0-1 fibrožu grupā patoloģiskas VHDx līknes formas, pieaugot steatozes pakāpei no S-0 līdz S-3, atrada attiecīgi 13 (22,4%) gadījumos no 58 S-0 grupā, 13 (23,3%) gadījumos no 56 S-1 grupā, 6 (35,3%) gadījumos no 17 S-2 grupā un 3 (42,8%) gadījumos no 7 S-3 grupā. Pacientiem ar vidēji smagu fibrozi šāda atrade bija attiecīgi 1 gadījumā no 7 (14,3%) S-0 grupā, 2 gadījumos no 10 (20%) S-1 grupā, 4 gadījumos no 13 (38,4%) S-2 un vienā gadījumā no diviem (50%) S-3 grupā. Mazā pacientu skaita dēļ smagas fibrozes vai cirozes grupā (n = 6) tos analizē neiekļāva. Patoloģisku līknes formu biežums fibrozes pakāpju grupās, pieaugot aknu steatozes pakāpei, izrāda tendenci palielināties, tomēr šis pieaugums nav statistiski ticams ($p>0,05$). VHDx līknes veidu sadalījums steatozes pakāpju grupās saistībā ar aknu fibrozes pakāpi parādīts 13. un 14. tabulā. Patoloģisku VHDx līknes formu biežuma pieaugums fibrožu grupās atkarībā no steatozes pakāpes parādīts 6. attēlā.

Tabula 12. VHDx līknes veidu biežums atkarībā no aknu steatozes pakāpes pacientiem bez aknu fibrozes vai ar vieglu tās formu (F 0-1).

VHDx līknes forma	Steatozes pakāpe (n = 138)			
	S-0	S-1	S-2	S-3
Trifāziska	45	43	11	4
Bifāziska	8	3	6	3
Monofāziska	5	10	0	0
Patoloģiska, %	22,4	23,3	35,3	42,8

Tabula 13. VHDx līknes veidu biežums atkarībā no aknu steatozes pakāpes pacientiem ar vidēji smagu aknu fibrozi (F-3).

VHDx līknes forma	Steatozes pakāpe (n = 32)			
	S-0	S-1	S-2	S-3
Trifāziska	6	8	9	1
Bifāziska	0	1	0	1
Monofāziska	1	1	4	0
Patoloģiska, %	14,3	20	38,4	50



Attēls 6. Patoloģiskas VHDx līknes biežuma pieaugums atkarībā no steatozes pakāpes fibrožu grupās.

Aknu vēnu doplerogrāfijas metodes jutīgums smagas steatozes atklāšanā ir 44,4%, specifiskums 76,1%, PPV 20%, NPV 91,1%. Palielinot diagnostikas apjomu līdz vidēji smagai un smagai steatozei, jutīgums samazinās līdz 37,5%, saglabājoties iepriekšējam specifiskumam. PPV pieaug līdz 48,4%, bet NPV samazinās līdz 67,1%.

3.8. Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar hepatīta aktivitāti

Visiem pacientiem noteica hepatīta aktivitātes indeksu (HAI) pēc Knodela (Knodell). Tā lielums bija robežās no 1 līdz 15. No 21. tabulas redzams, ka biežākie HAI indeksa lielumi bija 6 – 36(20,6%) gadījumos un 8 – 32(18,3%) gadījumos. Retākie 15; 9; 7 un 1 – attiecīgi 1; 2; 3 un 3 gadījumos.

Salīdzinot hepatīta aktivitātes indeksu un VHDx līknes veidu biežumu, korelāciju neatrada, statistiski ticams patoloģisko līknes formu pieaugums, palielinoties hepatīta aktivitātei, nav atrasts.

Tā kā HAI sadalījums neatbilda normālajam varbūtību sadalījumam, lai noskaidrotu HAI VHDx grupās, izmantoja neparametriskās statistikas Kraskela-Vollisa (Kruskal-Wallis) testu. VHDx grupu vidējie rangi (vidējās vietas aranžētā rindā) statistiski ticami neatšķīrās ($\chi^2 = 0,394$; $df = 2$; $p = 0,821$).

3.9. Ķermeņa masas, aknu fibrozes un steatozes sakarības

Salīdzinot pacientu ķermeņa masu un aknu fibrozes pakāpi, ticamu korelāciju neatrada ($p = 0,271$), tomēr jāņem vērā mazais pacientu skaits grupās ar smagu fibrozi, cirozi un grupā ar izteikti paaugstinātu ķermeņa svaru vai aptaukošanos.

Pacientiem ar smagu aknu steatozi izteikti paaugstinātu ķermeņa svaru vai aptaukošanos atrada ievērojami biežāk nekā citās steatožu pakāpju grupās, 5 (55,5%) gadījumos no 9. Pacientiem bez steatozes $\text{KMI} > 30$ bija 14(13,1%) gadījumos no 107, pacientiem ar vieglu steatozi 13 (18,8%) gadījumos no 69, pacientiem ar vidēji smagu steatozi 9 (29%) gadījumos no 31.

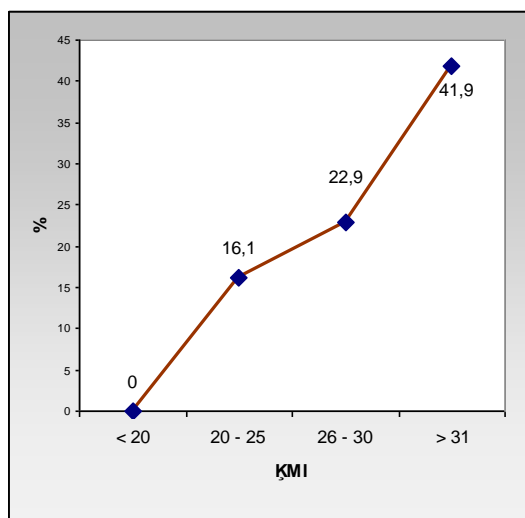
Dažāda smaguma aknu steatozes biežuma sadalījums ķermeņa masas indeksa grupās parādīts 14. tabulā.

Tabula 14. Aknu steatozes smaguma pakāpju biežums saistībā ar ķermeņa masas indeksu.

ĶMI	S-0		S-1		S-2		S-3		Kopā	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<20	3	4.4	1	1.4	0	0	0	0	4	2.3
20–25	45	67.2	33	47.9	12	38.8	3	33.3	93	52.8
26–30	15	22.4	22	31.9	10	32.3	1	11.1	48	27.3
>31	4	6,0	13	18.8	9	29,0	5	55.6	31	17.6
Kopā	67	100	69	100	31	100	9	100	176	100

Nosakot Spīrmena neparametrisko rangu korelācijas koeficientu, konstatēja, ka steatozes pakāpes un ķermeņa masas indeksa grupas korelācija ir vidēja un statistiski ticama ($r = 0,340$; $p < 0,001$).

Salīdzinot vidēji smagu un smagu steatozes formu biežumu ĶMI grupās, konstatēja, ka vidēji smaga un smaga aknu steatoze (S2-3) pacientiem ar būtiski paaugstinātu ķermeņa svaru sastopama ievērojami biežāk nekā pacientiem ar normālu vai viegli paaugstinātu svaru (7. attēls).



Attēls 7. Mērenu un smagu aknu steatožu biežuma pieaugums atkarībā no ķermeņa masas indeksa.

3.10. Aknu vēnu asinsrites veida saistība ar pacienta ķermeņa masu

Ķermeņa svars, vērtējot pēc ķermeņa masas indeksa, gandrīz pusei pētījumā iekļauto pacientu bija normāls – 107 (49,5%) gadījumos vai paaugstināts – 64 (29,6%) gadījumos. Samazināts svars bija 4 (1,9%) pacientiem, izteikti paaugstināts svars vai aptaukošanās bija kopā 41 (18,9%) pacientam

Pārbaudot statistisko hipotēzi par vīriešu un sieviešu ķermeņa masas atšķirību, konstatēja, ka, pēc neatkarīgu izlašu t testa, vīriešu un sieviešu ĶMI vidējās vērtības statistiski ticami neatšķiras ($t = 0,622$; $p = 0,535$, 15. tab.).

Tabula 15. Vidējais ķermeņa masas indekss vīriešiem un sievietēm.

Dzimums	Skaitis	Vidējais ĶMI	Standart-novirze	Standart-klūda
Vīrieši	117	26,2	4,4	0,45
Sievietes	99	26,7	5,5	0,5

Lai novērtētu ķermeņa masas ietekmi uz asins plūsmas veidu aknu vēnās, salīdzināja VHDx līknes formas un ķermeņa masu. Pacientiem ar trifāzisku VHDx līknes formu tas bija $25,77 \pm 4,767$, ar bifāzisku formu $26,73 \pm 4,96$ un ar monofāzisku $27,00 \pm 5,005$. Vidējais ķermeņa masas indekss VHDx līknes veidu grupās parādīts 16. tabulā.

Tabula 16. VHDx līknes veids un vidējais ķermeņa masas indekss (kg/m²).

VHDx līkne	Skaitis	Vidējais ĶMI	Standart- novirze	Standart- kļūda	95% ticamības intervāls		Min ĶMI	Max ĶMI
					Apakšējā robeža	Augšējā robeža		
Trifāziska	128	25,8	4,8	0,4	24,9	26,6	19	43
Bifāziska	26	26,7	5,0	1,0	24,7	28,7	20	36
Monofāziska	22	27,0	5,0	1,1	24,8	29,2	20	40
Kopā	176	26,4	4,9	0,3	25,8	27,1	19	43

Analizējot pacientu ķermeņa masas un VHDx līknes veidu biežuma sakarības konstatēja, ka patoloģisku līknes veidu biežums nekorelē ar ķermeņa masu. Pacienti ar normālām un patoloģiskām līknes formām ĶMI statistiski ticamas atšķirības nebija ($p = 0,364$).

4. Rezultātu analīze un diskusija

4.1. Pētījuma tēma

Izvēlētās pētījuma tēmas aktualitāti noteica, no vienas puses, pieaugošā saslimstība ar HVHC, un no otras – jaunu medikamentozas terapijas metožu potenciālās iespējas. Hroniska VHC slimnieku skaits pēdējā gadu desmitā Latvijā stabili pieaug. 2002. gadā šī diagnoze tika noteikta 506 slimniekiem, taču 2006. gadā tādu bija 1339, 2007. gadā 1611. Neliela skaita pazemināšanās notika 2008.–2009. gadā.

Hronisks vīrushepatīts B un C kopā ar alkohola steatohepatītu un nealkoholisko taukaino aknu slimību ir galvenie progresējoša aknu bojājuma cēloņi, kuru rezultātā attīstās ciroze, aknu mazspēja, asiņošana, aknu vēzis. Progresējoša fibroze ir viens no galvenajiem patogēnētiskajiem mehānismiem, kas nosaka slimības attīstību. Fibrozes smaguma, t.i., slimības stadijas, noteikšana ir principiāli svarīga ārstēšanas taktikas izlemšanai. Lai arī aknu punkcijas biopsija pašlaik pasaulē tiek uzskatīta par galveno diagnostikas metodi jeb zelta standartu fibrozes verifikācijai un gradācijai, tai piemīt vairāki trūkumi. Tie ir neliels, bet noteikts komplikāciju risks, diagnostiskās precizitātes ierobežojumi un grūtības atkārtotam izmantojumam slimības gaitas novērtēšanā. Tas liek meklēt neinvazīvus diagnostikas paņēmienus, kas potenciāli varētu mazināt biopsiju skaitu un perspektīvā tās aizstāt. Ultrasonogrāfija ar aknu vēnu doplerogrāfiju tiek pētīta kā viena no šādām metodēm.

4.2. Punkcijas biopsijas tehnika un komplikācijas

Mūsu pētījumā, līdzīgi kā daudzos citos, aknu punkcijas biopsijas materiāla morfoloģiskais novērtējums tika lietots kā galvenā diagnostikas metode, ar kuru salīdzināja citu metožu rezultātus. Operatora pieredze un adatas resnums, kā arī dūrienu skaits un pacienta vecums ir galvenie punkcijas biopsijas komplikāciju risku paaugstinošie faktori (Buscarini E, Di Stasi M, 1999). Mūsu pētījumā visas punkcijas biopsijas veica viens ārsts, pētījuma autors. Biopsijai izvēlējāmies 1,2 mm (18G) adatu, kas, lai gan ir klasificējama kā liela diametra adata ($\varnothing > 1$ mm), pieder pie tievākajām adatām, ar ko mēdz veikt aknu biopsijas difūzu aknu bojājumu gadījumos. Salīdzinājumam, piem., Bravo un līdzautori savā pētījumā lietoja 1,4–1,8 mm resnas adatas (Bravo AA et al, 2001). Saskaņā ar publicētiem literatūras datiem lielās komplikācijas, kam nepieciešama

intensīva medicīniska palīdzība, vidēji ir sastopamas 0,4–2,8%, bet letalitāte 0–0,33% gadījumu. Mūsu pētījumā nebija nāves gadījumu, lielo komplikāciju vai izteiktu sāpju punkcijas laikā, kas biežāk ir sastopamas pacientiem ar aknu audzējiem (Cadarnel J-F et al, 2000).

4.3. Biopsiju rezultātu ticamība

Diagnostiskās precizitātes pakāpe ir viens no faktoriem, kas ierobežo morfoloģiskās atbildes ticamību. Mūsu pētījumā visu morfoloģisko analīzi veica viens pieredzējis morfologs, kurš izdara vairāk nekā 1000 aknu biopsiju materiālu izmeklējumu gadā. Ar US rezultātiem tika salīdzināti tādi aknu stāvokli raksturojošie morfoloģiskie parametri, kuriem saskaņā ar literatūras datiem ir raksturīgs viszemākais atšķirību līmenis vairāku ārstu morfologu un viena ārsta morfologa atsevišķu izvērtējumu sēriju slēdzienos. Tie ir fibrozes skaitlis pēc Knodela un steatozes pakāpe. Saskaņa ar franču METAVIR kooperatīvās pētījumu grupas 1994. gada ziņojumu, augstāka sakritība dažādu morfologu vērtējumos vienam un tam pašam gadījumam (angl.: *interobserver agreement*) un sakritība viena gadījuma vērtējumā dažādos laikos vienam un tam pašam pētniekam (angl.: *intraobserver agreement*) ir tikai cirozes un portālas fibrozes novērtējumā – sakritības koeficients 0,91 un 0,80. Šāda sakritība vērtēta kā gandrīz perfekta. Knodela fibrozes skaitlim šis koeficients bija 0,78; steatozei 0,63. Šo parametru sakritība pētījumā vērtēta kā būtiska. Trešais morfoloģiskais parametrs, kas tika lietots mūsu pētījumā, ir Knodela HAI. Franču METAVIR grupas vērtējumā šim parametram sakritības koeficients ir 0,48, kas vērtēts kā mērens. Tādējādi divi galvenie mūsu pētījumā lietotie morfoloģiskie kritēriji, kas parāda darba mērķi un uzdevumos noteiktos aknu stāvokļus, vērtējami kā pietiekami ticami.

Cits morfoloģiskās analīzes diagnostisko precizitāti ierobežojošs faktors ir biopsijā iegūto audu paraugu atšķirība. Vērtējuma rezultātu ietekmē gan paraugu izmērs, gan to skaits un vieta aknās, no kurienes tie iegūti. Mūsu lietotās automātiskās biopsiju adatas bija 1,2 mm resnas (18G), iegūtā parauga garums bija 22 mm. Šāda lieluma adatas tiek lietotas Latvijas Infektoloģijas centrā veiktajās aknu biopsijās visiem pacientiem. Divdesmit piecus milimetrus liels audu stabiņu garums novērtēts kā optimāls vairākos pētījumos, kuros analizēta paraugu lieluma ietekme uz morfoloģiskās diagnostikas precizitāti (Bedosa P et al, 2003, Colloredo G et al, 2003). Autori konstatē, ka parauga

pagarināšana virs 25 mm rezultativitāti vairs neuzlabo, tā saglabājas 75% korelācijas līmenī, savukārt īsāki audu stabiņi (1–1,5 cm) vai mazāks adatas diametrs (1 mm) noved pie iekaisuma aktivitātes un fibrozes smaguma nepietiekamas novērtēšanas. Par atskaites lielumu šo autoru darbā ņemts aknu rezekcijas materiāls, kas nodrošina lielāko iespējamo rezultātu precizitāti. Agrīnākā pētījumā (Hohlund P et al, 1980) par pietiekami diagnostiski vērtīgiem atzīti 15 mm gari audu paraugi, kas vērtējams kritiski, jo kā atskaites lielumu autori lieto 25 mm garus paraugus, neņemot vērā arī tajos iespējamās neprecizitātes. Mūsu lietotais audu parauga garums nodrošina lielāko iespējamo diagnostisko precizitāti, savukārt adatas resnuma palielināšana, kas precizitāti varētu uzlabot, saistās ar komplikāciju riska palielināšanos.

Novērtējot iegūto rezultātu ticamības pakāpi, jāņem vērā, ka slimības izteiktība dažādās aknu vietās var atšķirties. Mūsu pētījumā visos gadījumos paraugi tika ņemti no aknu labās daivas dažādām vietām, ejot caur vienu punkcijas atveri. Biopsijas tika atkārtotas līdz veselu un vizuāli kvalitatīvu audu stabiņus iegūšanai, bet nevienā gadījumā to skaits nebija mazāks par diviem un lielāks par četriem. Histoloģiskais rezultāts tika noteikts, izvērtējot visus audu paraugus. Šāds morfoloģiskā materiāla ieguves veids nenoliedzami ierobežo rezultātu precizitāti, taču punkcijas vietu skaita palielināšana novestu pie komplikāciju riska pieauguma, un šis ierobežojums ir jāņem vērā visos pētījumos, kur tiek lietota punkcijas biopsiju materiāla analīze. Punkcijas vietas ietekme uz diagnostisko precizitāti ir analizēta virknē pētījumu. Maharajs ar līdzautoriem (Maharaj B et al, 1986), veicot biopsijas cirozes pacientiem, līdzīgi kā mūsu pētījumā, ņēma 3 paraugus no dažādām vietām, ejot caur vienu punkcijas atveri. Līdzīgs rezultāts visos trīs paraugos tika atrasts tikai 50% gadījumu. Citā pētījumā (Abdi W et al, 1979), veicot biopsijas *post mortem* (latīņu val.), salīdzināja to rezultātus ar makropreparāta novērtējumu. Viena biopsijas audu parauga gadījumā sakritību atrada 16 gadījumos no 20 (80%), kamēr trīs paraugu gadījumā tā bija 100%. Baunsgarda un līdzautoru pētījumā (Baunsgaard P et al, 1997) divu biopsijas paraugu novērtējums savstarpēji sakrīt tikai 36 gadījumos no 50 (72%). Regeva un līdzautoru (Regev A et al, 2004) pētījumā laparoskopijas laikā veiktās biopsijās no aknu labās un kreisās daivas slimības stadija atšķīrās par vismaz vienu līmeni 33,1% gadījumu, pakāpe 24% gadījumu, vērtējot pēc

Šoiera (Sheuer) sistēmas. Tātad mūsu pētījuma histoloģisko novērtējuma ticamība ir līdzīga citu autoru rezultātiem. Iespējamā metodes neprecizitāte var sasniegt 20–30%.

4.4. Aknu fibrozes ultrasonogrāfiskās diagnostikas iespējas

Analizējot publicēto pētījumu rezultātus par aknu fibrozes US diagnostikas iespējām, redzams, ka par noderīgāko doplerogrāfisko parametru aknu cirozes un fibrozes noteikšanā vairākos pētījumos atzīts aknu vēnu doplerspektra līknes pieraksts (Schneider AR et al, 2005; O'Donohue et al, 2004; Aube C et al, 2004; Bernatik T et al, 2002; von Herbay A et al, 2001; Dietrich CF et al, 1998). Veseliem cilvēkiem aknas ir elastīgs un svārstībām padevīgs orgāns, kas labi reaģē uz spiediena maiņām VCI un aknu vēnās, ko rada labā sirds priekškambara darbība. Tas atspoguļojas doplerspektra līknes formā un redzams kā plūsmas virziena maiņas sirdsdarbības cikla laikā. Progresējošās aknu audu arhitektūras izmaiņas, attīstoties cirozei ar fibrozo un taukaidu daudzuma palielināšanos, mazina šo padevību un noved pie VHDx doplerspektra līknes nolīdzināšanās (Bolondi L et al, 1991; Colli A et al, 1994).

Atbilstoši mūsu pētījuma mērķim pirmais darba uzdevums bija noskaidrot, cik lielā mērā aknu vēnu doplerspektra līknes izmaiņas parāda aknu fibrozes attīstības gaitu un izteiktības pakāpi. Mērījumus veica labajā aknu vēnā (VHDx), lai reducētu sirdsdarbības radīto audu kustību izraisītos artefaktus. Vairākos gadījumos atrada labo apakšējo aknu vēnu, kas ir cilvēka normāls anatomisks variants (Couinaud C, 1957). Visos gadījumos plūsmas spektrs tajā bija līdzīgs VHDx spektram, tāpēc atsevišķā analīzē tas nav iekļauts. Trifāziska līknes forma bija raksturīga pacientiem bez fibrozes, kā arī ar vieglu un vidēji smagu tās formu. To biežums šajās grupās neatšķīrās. F0 fibrozes grupā tas bija 71,4%, F1 grupā 76,9% un F3 grupā 75%.

Noteikts patoloģisku līknes formu daudzums tika atrasts visās fibrožu grupās. F0 grupā tas bija 28,6% gadījumu, vieglas fibrozes grupā – 23,9% gadījumu un mēreni izteiktas fibrozes grupā – 25% gadījumu. Līdzīgs patoloģisku līknes formu biežums bija arī kontrolgrupā – 27,5% gadījumu.

Lai novērtētu fibrozes ietekmi uz asins plūsmu aknu vēnās saistībā ar steatozes pakāpi, kura arī var šo plūsmu ietekmēt, patoloģisku līknes formu biežums tika noteikts katrā steatozes grupā atsevišķi. Visās grupās pacientiem bez fibrozes un ar vieglu vai

vidēji smagu fibrozi patoloģisko līknes formu biežums ticami neatšķirās ($p > 0,05$), tam nebija tendences pieaugt, palielinoties fibrozes lielumam. Jāņem vērā, ka smagas steatozes grupā pacientu skaits bija mazs, deviņi, kas neļauj veikt precīzu šīs grupas analīzi.

Tādējādi pētījums parāda, ka:

1. aknu vēnu doplerogrāfiskie izmeklējumi neļauj atklāt vieglas fibrozes formas;
2. neļauj diferencēt vieglas un vidēji smagas aknu fibrozes formas savā starpā.

Mūsu pētījumā lietota Knodela fibrozes smaguma gradācijas sistēma, kurā par vieglu fibrozi tiek uzskatīta portāla tās ekspansija, un kā vidēji smagas vērtētas tiltveida fibrozes (porto-portālas vai porto-centrālas). Mūsaprāt, šo izmaiņu lielums ir pārāk mazs, lai kopumā ievērojami palielinātu aknu audu cietību un būtiski samazinātu to spēju padoties sirdsdarbības izraisītajām aknu vēnu sieniņu pulsācijām.

Citu pētījumu rezultāti šajā jautājumā ir pretrunīgi. Līdzīgi mūsu pētījumam, atšķirt fibrozes pakāpes savā starpā nav izdevies arī Bernatikam ar kolēģiem (Bernatik T et al, 2002). Patoloģiskas līknes formas mērenu fibrožu gadījumā ticami biežāk atrod Šneiders ar līdzautoriem (Schneider AR et al, 2005) – 38,2% gadījumu, savukārt cirozes slimniekiem autori to atrod tikai 52,9% gadījumu. Patoloģisku līknes formu biežuma pieaugums, pieaugot hepatīta smagumam, konstatēts Lima pētījumā (Lim A et al, 2005), attiecīgi 29%, 55% un 60%. Šajā pētījumā atsevišķi nav izdalīta fibrozes pakāpe, bet vērtēts hepatīta aktivitātes indekss kopumā. Vairākumā pētījumu par šo tēmu aknu morfoloģiskajā novērtējumā tiek lietotas citas gradācijas sistēmas: parasti METAVIR vai tās modifikācijas, kur fibrozes pakāpes ir sadalītas smalkāk nekā mūsu lietotajā Knodela sistēmā. Tas varētu būt iemesls atšķirīgam patoloģisko līknes formu biežumam mēreni smagu fibrožu grupās. Tomēr visos analizētajos pētījumos, tostarp arī mūsu pētījumā, aknu vēnu doplerogrāfija nav pietiekami efektīva fibrozes agrīno formu diagnostikai un diferenciacijai, kā arī vieglas pakāpes fibrozes atšķiršanai no veselām aknām.

Smagas fibrozes/cirozes grupā patoloģiska līkne bija sastopama ievērojami biežāk – 83,3%. Citu autoru datus šis lielums ir dažāds, tas variē robežās no 50% (Bolondi L et al, 1991) līdz 85% (Barkat M et al, 2004).

Šie rezultāti liecina, ka atklāt fibrozes vieglas formas un diferencēt tās savā starpā pēc aknu vēnu doplerogrāfijas datiem nav iespējams, savukārt cirozei šāda forma ir raksturīga.

Spējai atšķirt F0-1 no F-4 mūsu pētījumā jutīgums ir 83,3%, specifiskums 71,4%, pozitīvā paredzes vērtība (PPV) ir 29,4%, negatīvā paredzes vērtība (NPV) ir 96,8%. Attiecībā uz cirozes atklāšanu šādi rezultāti sasaucas ar citu autoru datiem. US jutīgums, specifiskums, PPV un NPV cirozes atklāšanā Kolli pētījumā (Colli A et al, 1994) ir attiecīgi 75%, 78%, 60% un 88%, Aradas pētījumā (Arada K et al, 1997) jutīgums un specifiskums bija 73% un 100%, Kristofa Aubes (Aube Ch et al, 2004) pētījumā šī parametra diagnostiskā precizitāte bija 76,8%. Kritiski salīdzinot iegūtos pētījuma rezultātus ar citu autoru datiem, ir jāņem vērā, ka mūsu pētījuma rezultātus ietekmē mazais cirozes pacientu skaits.

Visos pētījumos noteiktam cirozes pacientu daudzumam tika reģistrēta trifāziska līknes forma, dažos gadījumos to biežums sasniedz pat 50% (Bolondi L et al, 1991). Mūsu pētījumā šis skaits bija mazāks, 22,7% gadījumu.

Mūsu pētījumā kontroles grupā patoloģiskas līknes formas bija 27,5% pacientu, kas ievērojami atšķiras no citu pētījumu datiem.

Bolondi (Bolondi L et al, 1991) ziņojumā veselajiem 100% gadījumu līkne bija trifāziska. Autori nav norādījuši kontrolgrupas atlases kritērijus. O'Donohjū (O'Donohue et al, 2004) patoloģisku līkni atrod 2,1% gadījumu, Oguzkurts ar līdzautoriem (Oguzkurt L et al, 2005) 2% gadījumu, Hamato ar kolēģiem (Hamato N et al, 1997) 4,7% gadījumu. Barkata (Barkat M et al, 2004), Aradas (Arada K et al, 1997) un fon Herbaja (von Herbay A et al, 2001) pētījumos visiem veselajiem bija trifāziska līkne. Ar šiem pētījumiem disonē Dīteriha dati (Dieterich CF et al, 1998). No 74 kontrolgrupas pacientiem patoloģisku līkni autori konstatēja 25% gadījumu. Saprotamu iemeslu dēļ nevienā pētījumā kontrolgrupas pacientu aknu stāvoklis nav verificēts morfoloģiski. Vidējais pacientu vecums pētījumos svārstās no 32 gadiem (Barkat M et al, 2004) līdz 47 gadiem (Bolondi L et al, 1991). Mūsu pētījumā tas bija 53,3 gadi. Visos pētījumos kontrolgrupas veidoja brīvprātīgie, reizēm slimnīcas darbinieki (O'Donohue et al, 2004), kuri neslimoja ar sirds vai aknu slimībām, alkoholismu un vairākumā gadījumu bija ar normāliem aknu

bioķīmiskajiem rādītājiem. Vienā pētījumā norādīts, ka pacientiem bija normāla aknu US aina (Barkat M et al, 2004), citos šādu ziņu nav. Savukārt Dīteriha (Dieterich CF et al, 1998) pētījumā visiem 19 pacientiem ar patoloģisku līknes formu bija paaugstināta aknu ehogenitāte, kas liecina par steatozi. Mūsu pētījumā kontrolgrupas atlases kritēriji bija līdzīgi, taču pacienti nāca no stacionāra slimnieku vidus. Ārstēšanās iemesli, resp., diagnozes, bija dažādas, visos gadījumos nesaistītas ar iespējamām aknu slimībām, tomēr morfoloģiska pierādījuma tam, protams, nebija.

Tā kā izmaiņas aknu vēnu doplerogrāfijā pietiekami bieži atrod aknu slimību gadījumos, aktualizējas jautājums par rīcības taktiku, atrodot šādas līknes pacientiem bez zināmām aknu vai sirds slimībām. Šim jautājumam pievērsies dāņu pētnieks Pedersens ar kolēģiem (Pedersen JF et al, 2005). Autori divu mēnešu laikā reģistrēja aknu vēnu līkni visiem stacionāra pacientiem, kuriem tika veikta vēdera US. Patoloģiskas līknes formas atrada 31% gadījumu (43 pacientiem no 139). Tālākā analizē 26 no tiem (60,5%) atrada dažādas aknu slimības. No pārējiem 17 pacientiem trijiem atrada žultsakmeņus, diviem aknu cistas, bet nekādu izmaiņu nebija 12 gadījumos (27,9%). Mūsu pētījumā kontroles grupas pacienti ar patoloģiskām līknes formām tālāk netika analizēti. Tāpēc nevar izslēgt, ka vismaz daļai no tiem bija kāda nediagnosticēta aknu slimības forma, kas varētu būt bijis patoloģisko doplerspektra līkņu iemesls.

Rezumējot mūsu un citu līdzīgu pētījumu rezultātus, ir pamats secināt, ka patoloģiska aknu vēnu doplerspektra līknes forma ticami norāda uz aknu slimību iespējamību. Tā ir raksturīgs aknu cirozes simptoms, kas reizēm ir sastopams arī pirmscirozes slimības stadijās, taču neļauj tās diferencēt savā starpā.

4.5. Aknu steatozes doplerogrāfiskās diagnostikas iespējas

Aknu steatoze, kas kopumā ir biežākais aknu bojājuma veids (Marchesini G et al, 2006), hroniska VHC slimniekiem sastopams ievērojami biežāk nekā populācijā vidēji, ap 50–75% gadījumu. Tā ir slimības gaitu un prognozi ievērojami ietekmējošs faktors, tādēļ steatozes diagnostikai jāpievērš pienācīga uzmanība (Fiore G et al, 1996, Hourigan LF et al, 1999, Rubbia-Brandt L et al, 2004, Lonardo A et al, 2006.). Pieaugot tauku daudzumam aknās, var sagaidīt aknu audu elastības maiņu un intrahepatiskā spiediena

pieaugumu, kas varētu ietekmēt asins plūsmas veidu aknu vēnās un to izmeklējumu doplerogrāfiskos rezultātus.

Mūsu pētījumā pacientiem ar vieglu steatozi vai vispār bez tās patoloģiskas līknes formas atrastas vienādā biežumā, ap 24% gadījumu. Tauku uzkrāšanās mazāk nekā 25% aknu šūnu tātad būtiski neietekmē audu cietību un elastību, tie saglabā spēju padoties aknu vēnu pulsācijām. Pieaugot steatozes smagumam, parādās tendence patoloģisko formu biežumam palielināties, lai arī netiek sasniegts statistiska nozīmīguma līmenis ($p = 0,08$). Vidēji smagas steatozes pacientu grupā tas ir 35,5%, smagas steatozes pacientu grupā 44%.

Mūsu iegūtie rezultāti sasaucas ar citu literatūrā aprakstītu pētījumu datiem. Ļoti pārlicinošu steatozes ietekmi uz plūsmu aknu vēnās atrod Dīterihs (Dieterich CF et al, 1998). Pacientiem ar smagu aknu steatozi (tauku skarti $>50\%$ hepatocītu) monofāzisku doplerspektra līkni autori atrada 44 no 49 gadījumiem (90%) un tikai 3 gadījumos no 57 (5%) pacientiem ar vieglu steatozi (tauki $<25\%$ hepatocītu) vai vispār bez tās. Līknes veids nekorelēja ar steatozes histoloģisko formu: mikrovezikulāru, makrovezikulāru vai jauktu. Šī pētījuma kontrolgrupas pacientiem patoloģiskas līknes formas atrada 19 gadījumos no 75 (25,3%). Visos šajos gadījumos sonogrāfiski tika atrasta paaugstināta aknu ehogenitāte, kas norādīja uz steatozi, kamēr pārējiem 56 pacientiem aknu US aina bija normāla. Morfoloģiski steatoze minētajos gadījumos, saprotams, nebija pierādīta. Pētījumā steatozes pakāpe nebija saistīta ar aknu fibrozes pakāpi, kura arī var ietekmēt plūsmas veidu aknu vēnās.

Steatoze kā vienīgā aknu slimība bija 11 pacientiem fon Herbaja pētījumā (von Herbay A et al, 2001). Patoloģiska VH līknes forma tika atrasta trim pacientiem (27%). Steatozes smaguma pakāpe šajā pētījumā nav noteikta. Steatozes ietekmi uz plūsmu aknu vēnās novērtējis arī Šneiders ar līdzautoriem (Schneider ARJ et al, 2005). Autoru pētījumā analizēti VHC slimnieki ar dažādām aknu fibrozes un steatozes pakāpēm, bet tās nav analizētas atsevišķi. Patoloģisku VHDx līkņu biežums labāk korelēja ar steatozes pakāpi nekā ar aknu fibrozi. Pacientiem ar vieglu steatozi patoloģiskas līknes formas tika atrastas 25,5% gadījumu, smagas steatozes pacientiem 90,2% gadījumu.

Mūsu pētījumā aknu vēnu doplerogrāfijas metodes jutīgums smagas steatozes atklāšanā ir 44,4%, specifiskums 76,1%, PPV 20%, NPV 91,1%. Palielinot diagnostikas

apjomu līdz vidēji smagai un smagai steatozei jutīgums samazinās līdz 37,5%, saglabājoties iepriekšējam specifiskumam. PPV pieaug līdz 4 kopā 8,4%, bet NPV samazinās līdz 67,1%.

Šneidera pētījumā (Schneider ARJ et al, 2005) metodes jutīgums bija 88,2%, specifiskums 74,5%. Autori secināja, ka trifāziska līknes forma ticami izslēdz smagas steatozes esamības iespēju, kamēr monofāziska vai bifāziska forma to atklāj ar augstu jutīgumu. Metodes trūkums visos gadījumos ir zemā PPV. Mūsu pētījumā smagas steatozes pacientiem patoloģisko līknes formu biežums ir zemāks nekā vairākos uzskaitītajos pētījumos. To varētu skaidrot ar atšķirīgu lietoto steatozes smaguma pakāpju gradācijas sistēmu, kurā par smagu tika uzskatīta steatoze ar >66% hepatocītu iesaisti. Mūsu pētījumā smagas steatozes robežlielums bija 50%. Citā darbā par robežlielumu izteiktai steatozei tiek lietota 33% hepatocītu iesaiste (Brunt EM et al, 1999). Izvērtēt rezultātu smagas steatozes pacientu grupā traucē nelielais šīs grupas pacientu skaits.

Lai novērtētu steatozes ietekmi uz plūsmu aknu vēnās neatkarīgi no otra nozīmīgā faktora – aknu fibrozes –, patoloģisko līknes formu biežums tika analizēts grupās pacientiem ar vienādu fibrozes pakāpi. Šādu analīzi atradām tikai Makfersona 2009. gada pētījumā par MR izmantojumu aknu steatozes diagnostikā (McPherson et al.2009). Saistībā ar ultrasonogrāfiju mēs šādus datus neatradām nevienā no mums pieejamajiem agrākajiem pētījumiem. Gan pacientu grupā bez fibrozes vai vieglu tās formu, gan grupā ar vidēji smagu fibrozi patoloģisko līknes formu biežumam bija tendence pieaugt, palielinoties steatozes smaguma pakāpei, lai arī nevienā no grupām to biežums nepārsniedza 50%. Cirozes pacientu skaits pētījumā bija seši, kas ir pārāk maz, lai tos iekļautu analīzē.

Līdz ar to no mūsu pētījuma izriet, ka aknu steatoze ir būtisks VH hemodinamiku ietekmējošs faktors, kas kopumā sasaucas ar citu pētījumu rezultātiem. Hroniska VHC slimniekiem aknu steatoze sastopama ievērojami biežāk nekā vidēji populācijā, tā ir nozīmīgs slimības gaitu un prognozi ietekmējošs faktors. Mūsu pētījumā fibrozes un steatozes smaguma pakāpes ticami korelēja, kas palielina aknu vēnu doplerogrāfijas diagnostisko nozīmi.

4.6. Ķermeņa masas ietekme uz aknu vēnu hemodinamiku

Tradicionāli tiek uzskatīts, ka plūsmu aknu vēnās ietekmē intraabdominālais spiediens. Viens no šo spiedienu noteicošiem faktoriem ir ķermeņa masa.

Mūsu pētījumā pacientiem ar trifāzisku VHDx līknes formu vidējais ĶMI bija $25,77 \pm 4,7678$. Tas būtiski neatšķīrās ($p = 0,364$) no pacientiem ar bifāzisku līkni, kuriem vidējais ĶMI bija $26,73 \pm 4,96$, vai monofāzisku līkni, vidējais ĶMI $27,00 \pm 5,005$. Korelācijas starp ķermeņa masu un VHDx doplerspektra līknes veidu nebija. Spīrmēna korelācijas koeficients ir $0,132$, $p = 0,103$.

Pieejamā literatūrā ķermeņa masas ietekme uz asins plūsmu aknu asinsvados ir salīdzinoši maz analizēta. O'Donohjū pētījumā (O'Donohue J et al, 2004) tika analizēti plūsmas parametri aknu artērijā un portālajā vēnā veseliem indivīdiem. Ķermeņa masas indekss nekorelēja ne ar RI aknu artērijā, ne ar plūsmas ātrumu portālajā vēnā, ne ar tās diametru. Aknu vēnu plūsmas veidu saistībā ar ķermeņa aptaukošanos analizēja Karabuluts ar kolēģiem (Karabulut N et al, 2004). Autori salīdzināja VHDx līknes veidu pacientiem ar normālu svaru ($\text{ĶMI} < 25$) un ar aptaukošanos ($\text{ĶMI} > 30$). Patoloģisku līknes formu biežums bija attiecīgi $1,1\%$ (vienā gadījumā no 84) un $45,1\%$ (46 no 102). Šo atšķirību autori skaidro ar aknu steatozi, kas pētījumā novērtēta pēc US parametriem, kas nav pietiekami precīzs rādītājs. Aknu morfoloģiskās analīzes pētījumā nav. Neatkarīgu ķermeņa masas saistību ar līknes veidu autori neatrod.

No visa minētā jāsecina, ka paaugstinātas ķermeņa masas radītais intraabdominālā spiediena pieaugums nav pietiekami liels, lai izraisītu izmaiņas asins plūsmā aknu vēnās.

Cits intraabdominālo spiedienu ietekmējošs faktors ir elpošana. Dziļā ieelpā tas palielinās, tāpēc plūsmai aknu vēnās būtu jānolīdzinās. Mūsu pētījumā elpošanas ietekme uz VHDx līkni nav analizēta, lai arī atšķirības līknes veidā dažādās elpošanas fāzēs tika novērotas vairākkārt. Lai reducētu šo elpošanas iespējamo ietekmi uz rezultātiem, visi doplerogrāfijas izmeklējumi tika veikti vienā elpošanas cikla fāzē: vieglā izelpā pēc vieglas ieelpas. Vairākumā pētījumu par šo problēmu autori ir rīkojušies līdzīgi.

Speciāli elpošanas fāzes sakarību ar plūsmas veidu VH ir pētījuši Altinkaja ar līdzautoriem (Altinkaya N et al, 2010). Pētījumā analizēti 100 pacienti bez zināmām sirds vai aknu slimībām, ar $\text{ĶMI} < 25$, bez alkoholisma anamnēzē vai citiem apstākļiem, kas varētu ietekmēt plūsmu aknu vēnās. Normāli elpojot, trifāziska VHDx līkne tika atrasta

93% gadījumu. Vieglā izelpā tāda bija 91%, dziļā ieelpā normālas līknes biežums samazinājās līdz 80%. Plūsmas ātrums aknu vēnā, normāli elpojot, bijis lielāks nekā izelpā un izelpā lielāks nekā dziļā ieelpā. Par līdzīgiem rezultātiem ziņo arī Teičgrabers ar līdzautoriem (Teichgraber UK et al, 1997).

Intraabdominālā spiediena nozīmi aknu asinsritē pierāda arī līknes veida maiņas grūtniecības laikā. Rubotoma un līdzautoru (Roobottom CA et al, 1995) pētījumā, analizējot 75 sievietes, agrīnā grūtniecības termiņā (līdz 20 nedēļām) trifāziska VHDx līknes forma tika atrasta 64% gadījumu. Grūtniecības otrajā trimestrī (20–30 nedēļas) – 32% gadījumu, pēdējā trimestrī (pēc 30 nedēļām) – tikai 20% gadījumu. Šādi rezultāti pierāda intraabdominālā spiediena lomu, kas izpaužas lielākos grūtniecības termiņos. Tie liek arī meklēt vēl kādus aknu vēnu plūsmu ietekmējošus faktoros, jo agrīnos grūtniecības termiņos, kad dzemdes apjoma ietekme uz spiedienu vēderā vēl ir niecīga, nolīdzinātu līknes formu biežums (36%) ievērojami pārsniedz normas rādītājus visos citos pētījumos. Mūsu pētījumā pacientu grūtnieču nebija.

4.7. Hepatīta iekaisuma aktivitātes ietekme uz aknu vēnu hemodinamiku

Atsevišķs specifisks faktors, kas varētu ietekmēt aknu hemodinamiku, ir iekaisuma aktivitāte. Mūsu darbā iekaisuma aktivitātes nozīmes noskaidrošanai tika salīdzināts VHDx patoloģisku līkņu biežums un HAI kopā. Lai reducētu iespējamo fibrozes ietekmi uz rezultātu, līknes veidu biežums tika salīdzināts atsevišķi ar nekroinflaturo parametru summu. Korelācija netika atrasta nevienā gadījumā. Spīrmena korelācijas koeficients Knodela HAI kopā bija 0,047, $p = 0,533$. Nekroinflaturo parametru summai tas bija 0,04, $p = 0,603$. No tā var secināt, ka iekaisīgo un nekrotisko procesu ietekme uz aknu fizikālo stāvokli nav pietiekami liela, lai izraisītu to pretestības pieaugumu aknu vēnu pulsācijām. Citu autoru pētījumu rezultāti ir līdzīgi.

Šneiders ar kolēģiem (Schneider ARJ et al, 2005) izvērtēja iekaisuma aktivitātes ietekmi uz plūsmas parametriem *v.portae* un neatrada korelāciju ne ar plūsmas ātrumu, ne ar spektra pulsāciju. Adriana KP Lima darbā (Lim AKP et al, 2005) vērtēts aknu vēnu doplerspektra līknes veids pacientiem ar cirozi, mērenu vai smagu hepatītu un vieglu hepatītu. Pirmajā un otrajā grupā patoloģiskas līknes formas atrastas ievērojami biežāk,

attiecīgi 60% un 56% gadījumu, nekā trešajā grupā, kurā patoloģiska līknes forma bija 29% pacientu. Šajā pētījumā aknu stāvokļa novērtēšanai tika lietota Ishaka semikvantitatīvā vērtēšanas sistēma. Hepatīta aktivitātes rādītāji netika nodalīti no fibrozes pakāpes, tātad iekaisuma aktivitātes neatkarīga ietekme nebija novērtējama. Dīteriha pētījumā detalizēti analizēta iekaisuma aktivitātes un aknu vēnu doplerspektra līknes sakarība (Dieterich CF et al, 1998). Kopumā plūsma aknu vēnās nekorelēja ar Knodela iekaisuma aktivitātes indeksu, taču, sadalot to sastāvdaļās, autori atrada korelāciju ar periportālo izmaiņu pakāpi (ar vai bez tiltveida hepatocelulārām nekrozēm). Citiem iekaisuma faktoriem sakarību ar plūsmu aknu vēnās nebija. Šim fenomenam autori skaidrojumu neatrada. Korelācijas starp iekaisuma aktivitāti un VHDx līknes veidu nebija arī Haktanira pētījumā (Haktanir A et al, 2005).

No visa minētā jāsecina, ka hepatīta aktivitātei, respektīvi, slimības pakāpei, nav būtiskas ietekmes uz hemodinamiku aknu vēnās, un šī metode nav izmantojama iekaisuma aktivitātes novērtēšanai.

4.8. Praktiskas rekomendācijas aknu difūzo bojājumu ultrasonogrāfiskai izmeklēšanai un iegūto datu izvērtēšanai

Mūsdienu medicīnā neviena nozare nav iedomājama bez attēldiagnostikas. Izņēmums nav arī hepatoloģija. Radioloģisko diagnostikas metožu klāsts un nozīme hepatoloģijā ir nepārtrauktā mainībā. Punkcijas biopsijām, kas ilgstoši bija visprecīzākā metode, tiek sekmīgi meklētas alternatīvas. Aknu fibroze tiek efektīvi noteikta ar impulsu elastogrāfijas un laboratorisko testu kompleksu palīdzību. Steatoze maksimāli precīzi tiek novērtēta ar MR palīdzību. Tomēr šīs metodes ir dārgas un ar ierobežotu pieejamību, un tātad efektīvi izmantojamas augsti specializētos hepatoloģijas centros. Difūzo aknu slimību, it īpaši steatozes, plašā izplatība nosaka nepieciešamību pēc vienkāršas un viegli pieejamas primārās atlases diagnostikas metodes.

Vairākumā gadījumu pirmais radioloģiskais izmeklējums, kas tiek veikts pacients, ir ultrasonogrāfija. Ļoti daudzos pētījumos ir piedāvāts liels skaits dažādu izmeklēšanas paņēmienu, kuru diagnostiskā efektivitāte ir variabla. No to klāsta rutīnas izmeklējumiem jāizvēlas efektīvākie. Efektivitāti nosaka pietiekami augsta diagnostiskā precizitāte kopā

ar relatīvi mazu laika ietilpību un tehnoloģisku vienkāršību, kas neprasa sarežģītu papildus aparāturu vai programnodrošinājumu.

Aparatūra

Izmeklējumam jābūt veicamam ar standarta ultrasonogrāfijas aparātu, ar standarta zondēm pietiekami īsā laikā, kas ļautu tās izmantot ikdienas pacientu plūsmā. Aparātam jābūt aprīkotam ar abdominālo un virspusējo struktūru izmeklēšanas zondēm ar vidējām darba frekvencēm attiecīgi ap 3,5 MHz un 7,5 MHz. Nepieciešamas augstas izšķiršanas spējas krāsu doplerogrāfijas un impulsu spektrālās doplerogrāfijas tehnoloģijas.

Izmeklējuma mērķi

Pamatojoties uz mūsu pētījuma rezultātiem un veikto literatūras analīzi, ir izstrādātas rekomendācijas rutīnas ultrasonogrāfiskajiem izmeklējumiem, kas ļautu:

1. atklāt pacientus ar aizdomām par iespējamu difūzu aknu bojājumu;
2. iespēju robežās izvirzīt slimības diagnozes hipotēzi, kas norādītu tālāko diagnostikas ceļu.

Novērtējamās pazīmes

Diagnostiskās darbības izmeklēšanas gaitā jāvērs uz to, lai atklātu divus biežākos difūzos aknu bojājumus: aknu steatozi un aknu cirozi vai fibrozi iespējami agrīnā stadijā. Ultrasonogrāfiskās pazīmes, kas jāvērtē, veicot vēdera US, ir iesakāms dalīt divās grupās:

1. grupa – pazīmes, kas jānovērtē katras vēdera augšdaļas US gaitā;
2. grupa – pazīmes, kas jāmeklē, atrodot izmaiņas pirmajā pazīmju grupā. Šīs pazīmes jānovērtē arī gadījumos, kad US izmeklēšanas mērķis ir klīniski pamatotas aizdomas par difūza aknu bojājuma esamību.

Katras vēdera augšdaļas US laikā ir ieteicams novērtēt šādas pazīmes:

1. aknu audu struktūras homogenitāte;
2. struktūras ehogenitāte;
3. virsmas (kapsulas) gludums;
4. no dažāda dziļuma atstarotā signāla novājināšanās veids;
5. portālo asinsvadu sienīņu un diafragmas vizualizācija;
6. asins plūsmas veids labajā aknu vēnā krāsu un spektrāldoplerogrāfijā;
7. liesas izmērs;
8. ascīts.

Atrodot izmaiņas kādā no šiem parametriem, papildus jānovērtē šādas pazīmes:

1. struktūras homogenitāte subkapsulārajās daļās (ap 2 cm dziļumā), to vērtējot ar augstfrekvences (ap 7,5 MHz) lineāro zondi;
2. *v. portae* diametrs, asins plūsmas veids vārtu vēnā krāsu un spektrāldoplerogrāfijā;
3. portokavālās anastomozes.

Pazīmju interpretācija

Veselu aknu ehosuktūra ir sīkgraudaini viendabīga visās to daļās. Struktūras rupjgraudainība un sīka nodularitāte ir agrīnas aknu cirozes pazīmes, kas labāk izvērtējamas ar augstfrekvences zondi subkapsulārajos laukos.

Aknu audu ehogenitāte normā ir vidēji augsta. To salīdzina ar labās nieres kortikālā slāņa ehogenitāti, vērtējot vienā un tajā pašā dziļumā. Nieres garozas ehogenitātei jābūt līdzīgai vai nedaudz zemākai. Šeit jāņem vērā arī nieres kortikālā slāņa ehogenitātes iespējamās izmaiņas dažādu difūzu nieru bojājumu rezultātā. Aknu parenhīmas ehogenitātes paaugstināšanos izraisa tauku depozīti aknās, kas palielina ultraskaņu atstarojošo virsmu daudzumu. Šis simptoms raksturīgs steatozei, kas lielāka par 20–33%.

Aknu virsmas (kapsulas) nelīdzenums ir agrīna cirozei raksturīga pazīme, kas sasauca ar struktūras sīknodularitāti. Simptoms labāk izvērtējams ar augstfrekvences lineāro zondi.

No dziļākajiem un seklākajiem aknu laukiem atstarotā signāla intensitāte veselās aknās ir vienāda. Dziļāko lauku „ēnošanās” simptoms, ko izraisa pastiprināta skaņas impulsu novājināšanās steatozes skartās aknās, konstatējams kopā ar seklāko lauku ehogenitātes paaugstināšanos. Šīs pazīmes izmantojumu var ietekmēt ultrasonogrāfijas aparāta iestatījumu pareizība.

Vārtu vēnu sienīņu un diafragmas līnijas vizualizācijas pasliktināšanās steatozes gadījumos skaidrojama ar akustiskā blīvuma starpības samazināšanos starp aknu parenhīmu un vadu sienām.

Aknu vēnu doplerspektra bifāziska vai monofāziska līknes forma ir jutīgs, bet nespecifisks simptoms, kas var norādīt tiklab uz aknu steatozi, kā uz fibrozi. Jāņem vērā, ka izmaiņas aknu vēnu doplerspektrā var izraisīt arī daži citi stāvokļi un slimības, kā,

piemēram, grūtniecība vai sirdskaites. Atrodot bifāzisku vai monofāzisku VHDx doplerspektra līkni pacientam ar normālu aknu B režīma ainu, aknu steatoze jāvērtē kā pirmais iespējamākais šo izmaiņu iemesls. Dati par izmainītas VHDx līknes atrašanās iespējamību veseliem cilvēkiem dažādos pētījumos ir pretrunīgi.

Liesas izmēru palielināšanās ir nespecifisks simptoms, ko var konstatēt daudzu slimību gadījumos. Aknu cirozes slimniekiem tas ir viens no agrīnākajiem simptomiem, kas īpaši vērtīgs hroniska hepatīta slimniekiem.

Veseliem cilvēkiem asins plūsma *v.portae* ir hepatopetāla. Hepatofugāla plūsma ticami norāda uz portālu hipertensiju. Hepatopetālas plūsmas konstatēšana neizslēdz aknu cirozes iespēju, kas skaidrojams ar portokavālu šuntēšanos caur *v.portae* zariem. Vārtu vēnas izmērs, tā maiņas elpošanas cikla fāzēs, plūsmas ātrums vārtu vēnā, doplerspektra līknes pulsācija un to raksturojošie indeksi, kongestācijas indekss ir citi parametri, kas tiek lietoti aknu cirozes diagnostikā. To diagnostiskā vērtība dažādos pētījumos ir variabla. Šos parametrus iesakām lietot tikai kompleksā ar citām pazīmēm.

Atrodot pacientam aknu steatozes pazīmes (struktūras ehogenitātes paaugstināšanos, dziļāko lauku „ēnošanos”, diafragmas līnijas un vārtu vēnu sienīņu vizualizācijas pasliktināšanos, VHDx doplerspektra līknes nolīdzināšanos), steatozes diagnoze uzskatāma par ticamu. Tālāki izmeklējumi veicami atbilstoši klīniskām indikācijām. Steatoze smaguma pakāpes sonogrāfiska noteikšana B režīmā, kas parasti notiek pēc trīs pakāpju sistēmas (viegla, mērena, smaga), nav vērtējama kā pietiekami droša. Tipiskā US aina vairāk raksturīgas makrovezikulārai steatozes formai, tomēr ticami atšķirt tās morfoloģiskos variantus, balstoties uz US datiem, nevar. Vērtējot US lomu aknu steatozes atklāšanā, jāņem vērā US metodes subjektīvisms un iespējamās, dažkārt ievērojamās atšķirības starp atsevišķu ultrasonogrāfijas speciālistu slēdzieniem un viena speciālista atkārtotu izmeklējumu sēriju slēdzieniem. Vadoties vienīgi pēc US datiem, līdz 33% steatožu var palikt neatklātas.

Aknu ehosuktūras rupjgraudainība, virsmas nelīdzenums, subkapsulāro audu sīka mezglainība, patoloģiska VHDx doplerspektra līknes forma un liesas palielināšanās ir simptomi, kas ticami norāda uz aknu cirozes iespējamību tās agrīnās stadijās. Izmaiņas *v.portae* asins plūsmā, portālās hipertensijas simptomi, aknu daļu izmēru un to savstarpējo attiecību izmaiņas raksturīgas smagākām cirozes stadijām. Ultrasonogrāfijas

spēja vērtēt aknu fibrozi pirmscirotiskās slimības stadijās jāvērtē kritiski, lai arī atsevišķos pētījumos ir iegūti dati par aknu vēnu doplerogrāfijas iespējām diferencēt fibrozes pakāpes savā starpā. Pirmscirotiskās slimības stadijās fibrozes pakāpes novērtēšanai priekšroka dodama impulsu elastogrāfijas (*Fibroscan*) un laboratorisko analīžu kompleksu (*Fibrotest* u.c.) apvienojumam, kas Latvijā pagaidām nav pieejamas. Punkcijas biopsija joprojām ir zelta standarts aknu fibrozes diagnostikā.

5. Secinājumi

1. Ultraskaņas spektrāldoplerogrāfija ir augsti informatīva radioloģiskās diagnostikas metode noteiktu aknu fibrozes un steatozes stadiju un formu noteikšanā hroniska C hepatīta pacientiem.
2. Augstas pakāpes aknu fibroze ietekmē asins plūsmu aknu vēnās, kas izpaužas kā nolīdzinātas (bifāziskas vai monofāziskas) doplerogrāfijas līknes ultrasonogrāfijas izmeklējumā.
3. Ultraskaņas doplerogrāfijas diagnostiskā jutība smagas fibrozes vai cirozes atklāšanā ir 83,3%, specifiskums 71,4%, PPV ir 29,4%, NPV ir 96,8%
4. Aknu vēnu doplerogrāfija nedod iespēju atšķirt vieglas un vidējas smaguma pakāpes fibrozi no veselām aknām, kā arī savstarpēji diferencēt agrīnas fibrozes formas.
5. Vidējas un smagas pakāpes aknu steatoze palielina patoloģisku nolīdzinātu doplerspektra līkņu biežumu; vieglai steatozei nolīdzinātas doplerspektra līknes nav raksturīgas.
6. Ultraskaņas doplerogrāfijas diagnostiskā jutība vidējas un smagas pakāpes steatozes noteikšanā ir 37,5%, specifiskums 76,1%, NPV ir 91,1%, PPV ir 20%
7. Pacienta dzimumam un ķermeņa svaram nav statistiski ticamas ietekmes uz aknu vēnu spektrāldoplerogrāfijas līknes formu.
8. Iekaisuma aktivitāte C vīrushepatīta slimniekiem neietekmē asins plūsmu aknu vēnās un nerada izmaiņas VHDx doplerspektrā.

6. Vēres

1. Abdi W, Millan JC, Mezey E et al. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979;139:667-669.
2. Altinkaya N, Koc Z, Uluhan S et al. Effects of respiratory manoeuvres on hepatic vein Doppler waveform and flow velocities in a healthy population. *Eur J Radiology* 2010 in press.
3. Arada K, Ofelli M, Calikoglu U et al. Hepatic vein Doppler waveform changes in early stage (Child-Pugh A) chronic liver parenchymal diseases. *J Clin Ultrasound* 1997;25:15-19.
4. Aube Ch, Winkfield B, Oberti F et al. New Doppler ultrasound signs improve non-invasive diagnosis of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:743-751.
5. Barkat M. Non-pulsatile hepatic and portal vein waveforms in patients with liver cirrhosis: concordant and discordant relationships. *British J of Radiology* 2004;77:547-550.
6. Baunsgaard P, Sanchez GC, Lundborg CJ et al. The variation of pathological changes in the liver evaluated by double biopsies. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1979;87:21-57.
7. Bedosa P, Dargere D and Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
8. Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:383-387.

9. Bolondi L, Bassi SL et al. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 1991;178:513-516.
10. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *NEJM* 2001;344:495-500.
11. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterology* 1999;94:2467-2474.
12. Buscarini E, Di Stasi M. Complications of abdominal interventional ultrasound. *Poleto edizioni* 1996;34-47.
13. Cadarnel J-F, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:744-481.
14. Cales P, Oberti F, Michalak S et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-1381.
15. Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E et al. Abnormalities of Doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histological findings. *AJR* 1994;162:833-837.
16. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder disease. *J of Hepatology* 2003; 39/2 :239-244.
17. Couinaud C. *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson et Cie. 1957:187-208 (Fre).

18. Dietrich CF, Lee J-H, Gottschalk R, Herrmann C et al. Hepatic et portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *AJR* 1998;171:437-443.
19. Fiore G, Fera G, Napoli N et al. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;8:125-129.
20. Franck P, Hahn EG. Significance of serum matrix proteins in the diagnosis of cirrhosis. Montrouge, France: John Libbey Eurotext 1992;216:333-343.
21. The French METAVIR cooperative study group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
22. Haktanir A, Songul B, Celenk C et al. Value of Doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis. *J Ultrasound Med.* 2005;24:311-321.
23. Hamato N, Moriyasu F, Someda H, Nishikawa K, Chiba T et al. Clinical application of hepatic venous haemodynamics by Doppler ultrasonography in chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:829-835.
24. Von Herbay A, Frieling T et al. Association between duplex Doppler sonographic flow pattern in right hepatic vein and various liver diseases. *J Clin Ultrasound.* 2001;29:25-30.
25. Hirata M, Akbar SM, Noriike N et al. Noninvasive diagnosis of degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest*; 2001;31:528-535.

26. Hohlund B, Poulsen H, Schlichting P. Reproducibility of liver biopsy diagnosis in the relation to the size of specimen. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:129-235.
27. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-1219.
28. Karabulut N, Kazil S, Jagaci B. et al. Doppler waveform of the hepatic veins in an obese population. *Eur Radiology* 2004;14:2268-2272.
29. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
30. Lim AKP, Patel N, Eckersley RJ et al. Can Doppler sonography grade the severity of hepatitis C-related liver disease? *AJR* 2005;184:1848-1853.
31. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE et al. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepatitis* 2006;13:73-80.
32. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP et al. Sampling variability and its influence on diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523-525.
33. Marchesini G, Brisi M, Morselli-Labate AM et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
34. McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J of Hepatology* 2009;51:389-397

35. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J of Hepatology* 2003;39:222-230.
36. Naveau S, Raynard B, Ratziu V et al. Biomarkers for prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(2);167-174.
37. Nord JH. Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques. A review. *Gastrointest Endosc* 1982;28:102-104.
38. O'Donohue J, Chaan NG, Catnach Ng.C et al. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:147-155.
39. Oguzkurt L, Yildirim T, Torun D et al. Hepatic vein Doppler waveform in patients with diffuse fatty infiltration of the liver. *Eur J Radiol* 2005;54:253-257.
40. Piscaglia F, Gaiani S, Calderoni D. et al. Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:647-652.
41. Piscaglia F, Gaiani S, Zironi G et al. Intra and extrahepatic arterial resistance in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Ultrasuond Med Biol* 1997;23:675-682.
42. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M et al. Overview of the diagnostic value of the biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV-Fibrosure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004.3:8.

43. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75-85.
44. Priedītis P, Krūmiņa G, Vīksna L. Doplerogrāfijas iespējas aknu fibrozes diagnostikā C vīrusu hepatīta pacientiem. *RSU Zinātniskie raksti* 2008:61-66
45. Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al. Sampling error and intraobserver variations in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterology* 2004;97:2614-2618.
46. Roobottom CA, Hunter JD, Westson MJ et al. Hepatic venous Doppler waveforms: changes in pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1995;23:477-482.
47. Rubbia-Brandt L, Qadri R, Abid K et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J of Hepatology* 2000;33:106-115.
48. Schneider ARJ, Teuber G, Kriener S, Caspary WF. Noninvasive assessment of liver steatosis, fibrosis and inflammation in chronic hepatitis C virus infection. *Liver international* 2005; 25:1150-1155.
49. Techgraber UK, Gebel M, Benter T et al. Effect of respiration exercises and food intake on hepatic vein circulation. *J Ultrasound Med* 1997;16:549-554.
50. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16.

7. Autora ziņojumi un publikācijas

7.1. Raksti recenzējamos izdevumos un medicīnas periodikā

L.Vīksna, V.Sondore, A.Jērums, P.Priedītis, I.Štrumfa et al. Liver biopsy. Book1. Noninvasive alternatives of liver biopsy. ISBN 978-953-307-308-8. (pieņemts publicēšanai).

P.Priedītis, G.Krūmiņa, L.Vīksna, I.Štrumfa. Hepatic veins circulation impacting conditions: Dopplerographic and morphological correlation in chronic virus hepatitis C patients. Medicinos teorija ir praktika 2011. Vol 17, no 2 (pieņemts publicēšanai)

Tulin A, Prieditis P, Strumfa I, Kornilova-Filusina VV. Carcinoid of the Jejunum with Liver Metastases and Metachrone Gastric Cancer. Ann Surg Hepatol 2010;15:90-95.

Ozolins A, Narbutis Z, Strumfa I, Prieditis P, Gardovskis J. Diagnosis and Management of the Thyroid Nodules. Acta Chirurgica Latviensis 2010;10/2:86-90.

Priedītis P, Krūmiņa G, Vīksna L, Štrumfa I. Steatozes un ķermeņa masas ietekme uz hemodinamiku aknu vēnās hroniska vīrushepatīta C slimniekiem. RSU Zinātniskie raksti 2010. (pieņemts publicēšanai)

Vanags A, Pavārs M, Priedītis P, Strumfa I et al. Biliary Cystic Tumors with Mesenchymal Stroma. Acta Chirurgica Latviensis 2009;9:95-99.

Priedītis P, Krūmiņa G, Vīksna L. Doplerogrāfijas iespējas aknu fibrozes diagnostikā C vīrusu hepatīta pacientiem. RSU Zinātniskie raksti 2008:61-66.

Vanags A, Pavārs M, Priedītis P. Biliary Cystadenocarcinoma: a Case Study of a Rare Tumor. Acta Chirurgica Latviensis 2008;8:90-93.

Priedītis P, Strazdiņa A. Steatohepatozes radioloģiskās diagnostikas iespējas. Latvijas ārsts 2009;5:18-21.

Priedītis P. Angiogēno erektilo disfunkciju ultrasonogrāfiskā diagnostika. Doctus 2004;8:34-37.

Priedītis P. Nefrokalcinoze un citi hiperehogēnie nieru bojājumi. Latvijas Ārsts 1995; 2:42-44.

Priedītis P. Vairogdziedzera punkcijas ultraskaņas kontrolē. Latvijas Ārsts 1993;3:281-282.

7.2. Ziņojumi kongresos un konferencēs

P.Priedītis. Liver fibrosis and steatosis: the role of radiology. 3. Baltijas radiologu kongress Rīga, 2010. Tēzes.

P.Priedītis, G.Krūmiņa, I.Štrumfa, L.Vīksna. Steatozes un aptaukošanās ietekme uz aknu vēnu hemodinamiku hroniska C vīrusu hepatīta slimniekiem. RSU Zinātniskā konference. Rīga. 2010. Tēzes 165.

P.Priedītis. Difūzo aknu slimību – steatohepatozes un C vīrushepatīta – radioloģiskās diagnostikas iespējas. LĀB 3. starpdisciplinārā konference. Rīga 2008.

P.Priedītis, G.Krumina, I.Strumfa, L.Viksna. Hepatic vein flow pattern in patients with chronic hepatitis C. Correlation with degree of liver steatosis and fibrosis. XXth Congress of European federation of Societies for Ultrasound in medicine and Biology. 2008, Timisoara, Romania. European J of Ultrasound 2008; 29:S4.

P.Priedītis, G.Krūmiņa, L.Vīksna. Doplerogrāfijas iespējas aknu fibrozes smaguma pakāpes noteikšanā C vīrusu hepatīta slimniekiem – pilotpētījums. RSU Zinātniskā konference. Rīga. 2008. Tēzes 124.

S.Tkhor, P.Priedītis Treatment of recurrent varicose vein. 48.Deutschen Geselleschaft für Phlebologie. Rostock 2006. Phlebologie 2006;35:A-51.

A.Tulin, K.Kupcs, P.Priedītis, R.Rībenieks. Percutaneous transcatheteral endobiliar diagnostic and treatment. Ann Surg Hepatol. 2005;10(2),65.

P.Priedītis. Thyroid disease – the Chernobyl experience. VII Naukowy Zajazd Polskego Towarzystwa Ultrasonograficznego Poland, Kielce 2004. Ultrasonografia 2004;17:12.

P.Priedītis. Hydatid disease of the liver. VII Naukowy Zajazd Polskego Towarzystwa Ultrasonograficznego. Poland, Kielce 2004. Ultrasonografia 2004;17:24.

A.Tuļins, J.Gardovskis, P.Priedītis. Neparazitāro aknu cistu ķirurģiska ārstēšana. 1. Latvijas ķirurgu kongress. Rīga 2000. Tēzes 36.

A.Tulin, K.Kupcs, P.Priedītis, R.Ribenieks, J.Proskurina. First experience of biliary nitinol stent implantation. Baltic Congress of Surgery, 2004; Liepaja, Latvia.

S.Dzelzīte, J.Jansons, D.Krieviņš, K.Kupčs, P.Priedītis. Miega artēriju neinvazīvās izmeklēšanas iespējas. Pasaules latviešu ārstu 4. kongress. Rīga 2001.

P.Priedītis. Erektilo disfunkciju ultrasonogrāfiskā diagnostika. Pasaules latviešu ārstu 4. kongress. Rīga 2001.

8. Attēlu saraksts

Attēls 1. VHDx līknes tips un pacientu vidējais vecums ar 95% TI.....	16
Attēls 2. VHDx līknes tips un vidējais vecums ar 95% TI vīriešiem un sievietēm.	17
Attēls 3. Patoloģiskas VHDx līknes biežums un aknu fibrozes smaguma pakāpe.	20
Attēls 4. Pacientu sadalījums pēc VHDx līknes veida un aknu steatozes smaguma pakāpes.....	24
Attēls 5. Patoloģiskas VHDx līknes biežuma pieaugums saistībā ar aknu steatozes pakāpi.	25
Attēls 6. Patoloģiskas VHDx līknes biežuma pieaugums atkarībā no steatozes pakāpes fibrožu grupās.	27
Attēls 7. Mērenu un smagu aknu steatožu biežuma pieaugums atkarībā no ķermeņa masas indeksa.	29

9. Tabulu saraksts

Tabula 1. VHDx līknes veidu absolūtais un relatīvais biežums pētījuma grupā.	15
Tabula 2. VHDx līknes veidu absolūtais un relatīvais biežums kontrolgrupā.	15
Tabula 3. Pacientu absolūtais un relatīvais sadalījums fibrožu grupās.	18
Tabula 4. Pacientu absolūtais un relatīvais sadalījums steatožu grupās.	18
Tabula 5. Patoloģisku VHDx līkņu biežums atkarībā no aknu fibrozes pakāpes.	19
Tabula 6. VHDx līknes veidu biežums un aknu fibrozes pakāpes pacientiem bez aknu steatozes (n = 67).	21
Tabula 7. VHDx līknes veidu biežums un aknu fibrozes pakāpes pacientiem ar vieglu aknu steatozi (n = 78).	21
Tabula 8. VHDx līknes veidu biežums un aknu fibrozes pakāpes pacientiem ar vidēji smagu aknu steatozi (n = 31).	22
Tabula 9. VHDx līknes veidu biežums atkarībā no aknu fibrozes pakāpes pacientiem ar smagu aknu steatozi (n = 9).	22
Tabula 10. VHDx doplerspektra līknes veids saistībā ar aknu steatozes pakāpi.	24
Tabula 11. Patoloģiskas VHDx līknes biežuma pieaugums saistībā ar aknu steatozes pakāpi.	25
Tabula 12. VHDx līknes veidu biežums atkarībā no aknu steatozes pakāpes pacientiem bez aknu fibrozes vai ar vieglu tās formu (F 0-1).	26
Tabula 13. VHDx līknes veidu biežums atkarībā no aknu steatozes pakāpes pacientiem ar vidēji smagu aknu fibrozi (F-3).	27
Tabula 14. Aknu steatozes smaguma pakāpju biežums saistībā ar ķermeņa masas indeksu.	29
Tabula 15. Vidējais ķermeņa masas indekss vīriešiem un sievietēm.	30
Tabula 16. VHDx līknes veids un vidējais ķermeņa masas indekss (kg/m ²).	31

10. Lietotie saīsinājumi

CT – datortomogrāfija

HAI – hepatīta aktivitātes indekss

ĶMI – ķermeņa masas indekss

MR – magnētiskā rezonanse

NPV – negatīvā paredzes vērtība

PPV – pozitīvā paredzes vērtība

US – ultrasonogrāfija

TI – ticamības intervāls

VCI – *v. cava inferior*

VHC – C vīrushepatīts

VHDx – *v. hepatica dextra*

VHDxI – *v. hepatica dextra inferior*