



**RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE  
NEIROLOĢIJAS UN NEIROĶIRURĢIJAS KATEDRA**

**Viktorija Ķēniņa**

Promocijas darbs

**HIPERHOMOCISTEINĒMIJAS, *CHLAMYDOPHILA  
PNEUMONIAE* UN CITOMEGALOVĪRUSA SAISTĪBA AR  
CEREBRĀLU INFARKTU, TĀ APAKŠTIPIEM UN  
INSULTA RISKĀ FAKTORIEM.**

Medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2011

**Promocijas darbs veikts:**

Rīgas Stradiņa universitātē

Paula Stradiņa KUS Neuroloģijas klīnikā

**Promocijas darba vadītāji:**

Rīgas Stradiņa universitātes Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedras vadītājs

*Dr.med. asoc. profesors Andrejs Millers*

Rīgas Stradiņa universitātes Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedras *Dr.med. docente Elvīra Smeltere*

**Oficiālie recenzenti:**

*Dr.med. asoc. profesore Ilona Hartmane (RSU)*

*Dr.med. asoc. profesors Igors Aksiks (LU)*

*Dr. habil. med. profesore Aija Žileviča (LU)*

**Promocijas darba zinātniskie konsultanti:**

*Dr. med. docente Angelika Krūmiņa*

*Dr. med. profesore Juta Kroiča*

**Internās medicīnas Promocijas padomes priekšsēdētāja:**

*Dr. habil. med. profesore Ludmila Vīksna*

**Promocijas padomes sekretāre:**

*Dr. habil. med. profesore Maija Eglīte*

# Satura rādītājs

Satura rādītājs.....	3
Ievads .....	5
Tēmas aktualitāte .....	5
Problēmas nostādne un darba zinātniskā novitāte .....	6
Darba mērķis.....	7
Darba uzdevumi .....	7
Darba hipotēzes.....	8
Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums .....	8
Ētiskie aspekti .....	9
1. Materiāli un metodes.....	10
1.1. Klīniskā daļa .....	10
1.1.1. Pacientu un kontroles grupas atlase .....	10
1.1.2. Pacientu grupas iekļaušanas un izkļaušanas kritēriji .....	13
1.1.3. Kontrolgrupas iekļaušanas un izkļaušanas kritēriji.....	14
1.1.4. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums .....	14
1.2. Laboratorisko izmeklējumu daļa.....	16
2.3. Datu statistiskā analīze.....	16
2. Rezultāti un to analīze.....	17
2.1. Hiperhomocisteinēmija kā cerebrāla infarkta riska faktors .....	20
2.1.1. Klīniskais raksturojums .....	20
2.1.2. Hiperhomocisteinēmijas sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipiem .....	22
2.1.3. Hiperhomocisteinēmija un citi cerebrāla infarkta riska faktori .....	23
2.2. <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> un Cītomegalovīrusa seroprevalences saistība ar cerebrālu infarktu .....	25
2.2.1. IgG pret <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> sastopamība pacientiem ar cerebrālu infarktu un kontrolgrupā .....	25
2.2.2. IgG pret <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu .....	25
2.2.3. <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> seroprevalences saistība ar cerebrāla	

infarkta riska faktoriem.....	26
2.2.4. Ig G pret CMV sastopamība pacientiem ar cerebrālu infarktu.....	29
2.2.5. CMV seroprevalences saistība ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem.....	29
Diskusija.....	31
Secinājumi.....	37
Praktiskie ieteikumi.....	38
Literatūra.....	39
Publikācijas.....	44
Apzīmējumi un saīsinājumi.....	46
Pateicības.....	47

# levads

## ***Tēmas aktualitāte***

Jebkuru slimību vislabāk raksturo trīs rādītāji, kuri atspoguļo slimības būtību - saslimstības biežums, invaliditāte un mirstība. Cerebrāla infarkta (CI) gadījumos šie rādītāji turpina saglabāties neapmierinoši, lai gan ir daudz nozīmīgu sasniegumu insulta ārstēšanā un profilakses jautājumos. Katru gadu ar insultu saslimst 15 milj. cilvēku (Pasaules Veselības Organizācija, 2005). Tas ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē (1; 2). Nevarība pēc pārciesta insulta ir daudz būtiskāka problēma nekā mirstība, jo veido nozīmīgas papildus izmaksas veselības un sociālās aprūpes budžetos un bieži vien izolē pacientu no sabiedrības.

Kā viens no iespējamajiem šīs problēmas risinājumiem varētu būt efektīva un daudzpusīga profilakse, kura ir vērsta uz riska faktoru korekciju. Vadošais cerebrāla infarkta iemesls ir aterotromboze, kurai varētu būt nozīme 50% cerebrāla infarkta gadījumos. (3; 4; 5). Daudzi pētījumi ir veltīti aterosklerozei un aterotrombotiska insulta riska faktoriem.

Labi zināmi ir klasiskie (vecie) modificējamie riska faktori – arteriālā hipertensija, diabēts, dislipidēmija, adipozitāte un mazkustīgs dzīves veids, smēķēšana un pārmērīga alkohola lietošana. Kaut gan daudzi no iepriekšminētajiem riska faktoriem šodien ir pietiekami izpētīti un ir iespējams panākt to apmierinošu kontroli, insulta incidencei nav tendences mazināties. Tas dod pamatu domāt, ka vēl ne visi insulta riska faktori ir identificēti un, līdz ar to, mums ne vienmēr ir pieejama efektīva un mērķtiecīga profilakse. Mēs arī nevaram precīzi pateikt, kurš no riska faktoriem ir aterosklerozes procesa izsaucējs, bet kurš tikai stimulē tās progresiju. Tāpat nav skaidrs, kāpēc dažiem insulta pacientiem nekonstatē nevienu no zināmajiem riska faktoriem. Uz šiem jautājumiem vēl ir jārod atbildes.

Hiperhomocisteinēmija un infekcija ir relatīvi „jauni” cerebrāla infarkta riska faktori. Lai gan hiperhomocisteinēmija šodien ir izdalīta kā cerebrāla infarkta riska faktors, ir daži pētījumi, kuri neapstiprina saistību starp homocisteīnu un išēmisku insultu (6; 7). Nav skaidrs, vai paaugstināts homocisteīns (Hcy) ir nozīmīgs riska faktors visiem insulta subtipiem, vai pavadoša koronāra sirds slimība norāda uz smagāku

hiperhomocisteinēmiju, vai pastāv korelācijas starp homocisteīnu un citiem insulta riska faktoriem. Atšķirībā no homocisteīna, infekcija ir mazāk pētīts cerebrāla infarkta riska faktors, kuru saista ar endotēlija disfunkciju un lipīdu metabolisma traucējumiem. [8] Dažādas infekcijas ir izplatītas populācijā, kas, no vienas puses, neļauj nosaukt tās par specifiskiem riska faktoriem, bet tomēr neizslēdz to nozīmi kombinācijā ar citiem riska faktoriem (piem., cukura diabētu). Nav skaidrs, vai saskarsme ar infekciju inducē aterosklerozes sākumu vai tikai stimulē slimības progresēšanu. Pētot slimnieku grupas un meklējot klīniskus pierādījumus infekcijas teorijai, stingrākas korelācijas starp kādu mikroorganismu un aterosklerozi vairāk iezīmējās pacientiem ar kardiovaskulārām problēmām. Insulta pacientiem, atšķirībā no kardiovaskulāriem, raksturīga etioloģisko faktoru daudzveidība.

Visā pasaulē šodien turpinās pētījumi, kuri palīdzēs atbildēt uz neskaidriem jautājumiem un ļaus atrast efektīvus profilakses pasākumus, lai kontrolētu nozīmīgus insulta riska faktoros.

### ***Problēmas nostādne un darba zinātniskā novitāte***

Latvijā no insulta (išēmiska un hemorāģiska) katru gadu mirst 230/100 000 cilvēku vecumā no 35 līdz 74 gadiem, kas ir viens no sliktākajiem rādītājiem Eiropā (9). Cerebrāla infarkta incidence Latvijā, ņemot vērā tikai hospitalizēto pacientu skaitu, 2004. gadā sastādīja 284/100000 iedzīvotāju, kas salīdzinot ar Eiropas valstīm ir augsts rādītājs (10). Tāpēc jautājums par insulta biežuma samazināšanos šodien ir tik aktuāls. Insulta riska faktoru identifikācija, apzināšanās un to mijiedarbības analīze var būtiski uzlabot cerebrāla infarkta profilaksi un ir viens no galvenajiem virzieniem cīņā ar insultu visā pasaulē. Līdz šim Latvijā ir pētīti galvenokārt „klasiskie” cerebrāla infarkta riska faktori (10). Tomēr literatūrā arvien biežāk parādās ziņojumi, ka, neskatoties uz „klasisko” modificējamo riska faktoru ārstēšanu un pietiekoši labu kontroli, insultu skaitam un mirstības rādītājiem nav tendence mazināties. Līdz ar to pasaulē meklē un izzina jaunus cerebrāla infarkta riska faktoros, kas, izolēti vai kombinācijā ar „klasiskajiem” riska faktoriem, var dot atbildi uz insulta efektīvas profilakses jautājumiem.

Ņemot vērā insulta biežuma, mirstības un invaliditātes rādītājus mūsu valstī, pētījums par cerebrāla infarkta „jauniem” riska faktoriem ir viens no prioritāriem pētījuma virzieniem arī Latvijā. Analizējot hiperhomocisteinēmiju un literatūrā visbiežāk, saistībā ar insultu, minētos infekcijas aģentus - *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) un citomegalovīrusa (CMV) seroprevalenci, mēs veicām pirmo soli CI „jauno” riska faktoru izpētē. Šādu riska faktoru analīze CI pacientiem Latvijā tika veikta pirmo reizi.

### **Darba mērķis**

Noskaidrot hiperhomocisteinēmiju un mikroorganismu (*C. pneumoniae* un citomegalovīrusa) seroprevalences saistību ar cerebrālu infarktu, tā subtipiem un citiem insulta riska faktoriem, lai papildinātu datus par insulta riska faktoru sastopamību un pilnveidotu cerebrāla infarkta sekundāro un primāro profilaksi pacientiem Latvijā.

### **Darba uzdevumi**

1. Noteikt hiperhomocisteinēmijas sastopamības biežumu un vidējo homocisteīna līmeni cerebrāla infarkta pacientiem un kontrolgrupai, hiperhomocisteinēmijas saistību ar dažādiem cerebrāla infarkta subtipiem un citiem insulta riska faktoriem.
2. Noteikt IgG antivielu sastopamības biežumu pret *C. pneumoniae* cerebrāla infarkta pacientiem un kontrolgrupai, mikroorganisma seroprevalences saistību ar dažādiem cerebrāla infarkta subtipiem un citiem insulta riska faktoriem.

3. Noteikt IgG antivielu sastopamības biežumu pret CMV cerebrāla infarkta pacientiem un kontrolgrupai, CMV seroprevalences saistību ar dažādiem CI subtipiem un citiem insulta riska faktoriem.
4. Novērtēt homocisteīna un IgG pret *C.pneumoniae* un CMV noteikšanas nepieciešamību klīniskajā praksē.

### **Darba hipotēzes**

Hiperhomocisteinēmija ir nozīmīgs insulta riska faktors, ar sastopamības prevalenci aterotrombotiskās ģenēzes cerebrāla infarkta grupā.

*C. pneumoniae* un CMV seroprevalence ir biežāk sastopama cerebrāla infarkta pacientiem salīdzinot ar kontrolgrupu, īpaši aterotrombotiskā CI apakšgrupā.

Hiperhomocisteinēmijai un IgG antivielām pret *C.pneumoniae* un CMV ir korelācija ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem, kuri, iespējams, potencē to darbību.

Homocisteīna līmeņa noteikšana var būt rekomendēta kā rutīnas izmeklējums cerebrāla infarkta pacientiem ar nolūku pilnveidot insulta sekundāro profilaksi. Nepieciešami tālākie pētījumi, kuri ļautu noskaidrot mikroorganismu seroprevalences noteikšanas nepieciešamību klīniskajā praksē.

### **Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums**

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darba sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi un izmantotā literatūra. Zinātniskais darbs sastāv no 105 lpp., to skaitā 23 tabulas un 26 attēli.

Autore patstāvīgi izstrādājusi insulta pacientu datu bāzi, iepriekš aizpildot speciāli izstrādātu anketu, apkopojusi, sistematizējusi un analizējusi pacientu klīniskos datus, izmantojot medicīnisko dokumentāciju un informāciju, kura iegūta no pētījuma



dalībniekiem un to radiniekiem. Izmantojot duplexās skenēšanas metodi, autore pati medicīniski vērtējusi brahiocefālos asinsvadus, kā arī piedalījies pētījumam izvēlēto pacientu ārstēšanas procesā.

### ***Ētiskie aspekti***

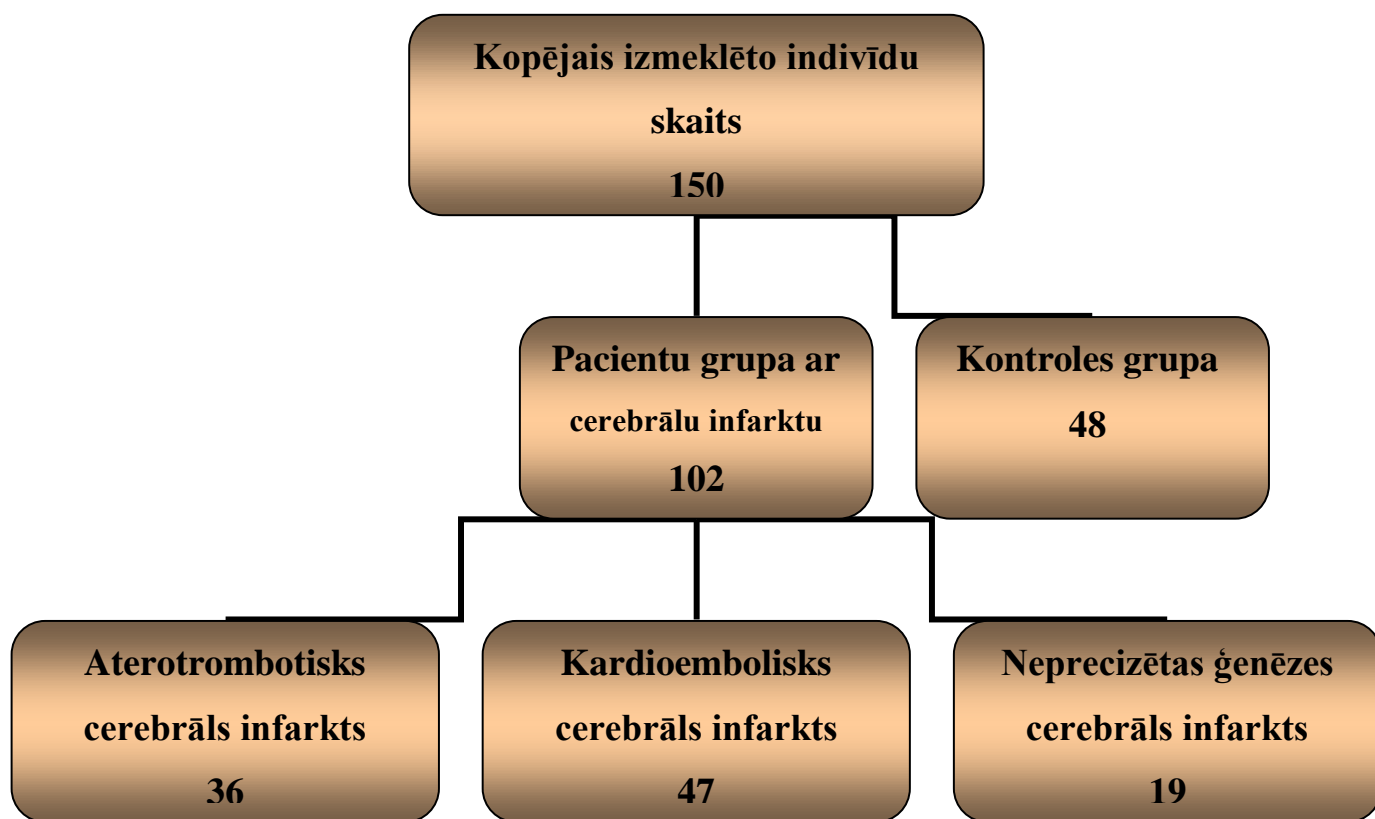
Promocijas darba veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas piekrišana. Darbā tika izmantoti standarta laboratoriskie izmeklējumi, kurus iespējams veikt P. Stradiņa KUS laboratorijā.

# 1. Materiāli un metodes

## 1.1. Klīniskā daļa

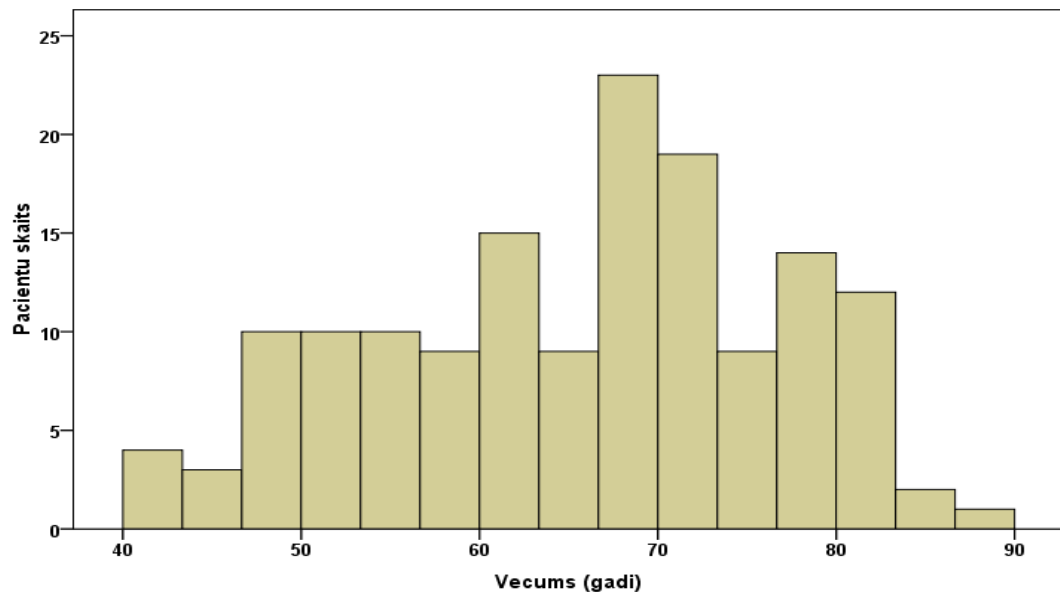
### 1.1.1. Pacientu un kontroles grupas atlase

Pētījums veikts Paula Stradiņa KUS Neuroloģijas klīnikā laikā no 2007. gada oktobra līdz 2009. gada martam. Pētījumam ir prospektīvs raksturs, un tajā piedalījās 150 indivīdi (1. attēls.).



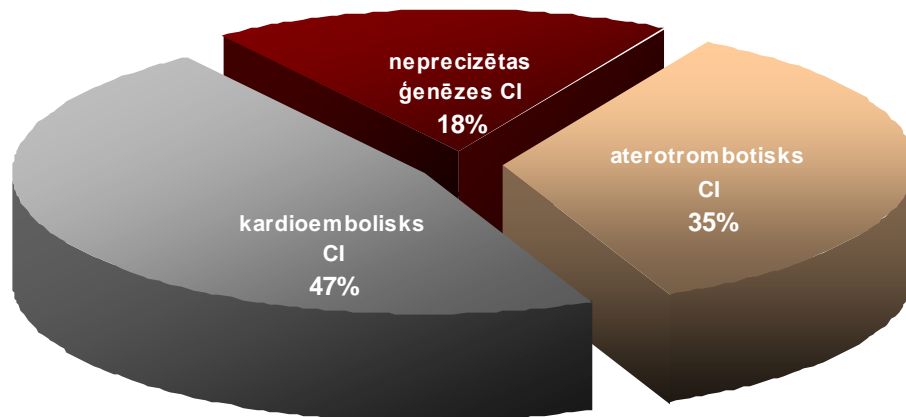
1.attēls. Izmeklēto indivīdu sadalījums pa grupām

Pētījuma pamatgrupā bija iesaistīti 102 pacienti, no kuriem 61 bija vīrietis un 41 sieviete vecumā no 42 līdz 89 gadiem, vidējais vecums  $65,8 \pm 10,9$  gadi. Kontroles grupā bija 48 cilvēki, no kuriem 26 vīrieši un 22 sievietes vecumā no 42 līdz 82 gadiem, vidējais vecums  $64,3 \pm 11,8$  gadi. Pacientu dalījums pēc vecuma histogrammas parādīts 2. attēlā. Pacientu dalījums grupās pēc vecuma un pēc neatkarīgas izlases testa statistiski ticami neatšķīrās: ( $t = 0,806$ ;  $p = 0,422$ ). Pacientu dalījums grupās pēc dzimuma arī statistiski ticami neatšķīrās: ( $\chi^2 = 0,426$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,514$ ). Analizējot pētījuma dalībnieku sociālo statusu, tika konstatēts, ka strādājošie pacienti sastādīja 27,3% (41 pacients), nestrādājošie 15,4% (23 pacienti), pensionāri 57,3% (86 pacienti).



2. attēls. **Pacientu grupas dalījums pēc vecuma histogrammas**

Pētījuma pacientu grupa, savukārt, tika dalīta trīs apakšgrupās atbilstoši TOAST kritērijiem: aterotrombotiskās ģenēzes CI (36 pacienti jeb 35,3%), kardioemboliskās ģenēzes CI (47 pacienti jeb 46,8%) un neprecizētās ģenēzes CI (19 pacienti vai 18,6%). Pacientu dalījums pa grupām redzams 3. attēlā.



3. attēls. Pacientu dalījums apakšgrupās, saskaņā ar TOAST kritērijiem

Aterotrombotiskās ģenēzes insultu apakšgrupā vidējais pacientu vecums  $63,19 \pm 11,3$  gadi, kardioemboliskās ģenēzes grupā -  $69,9 \pm 8,8$  gadi, neprecizētās ģenēzes grupā -  $60,7 \pm 11,9$  gadi. Pēc dispersiju analīzes (ANOVA) pacientu vidējais vecums apakšgrupās atšķīrās statistiski ticami ( $F = 4,631$ ;  $p = 0,004$ ). Apakšgrupas pacientu dalījums pēc vecuma un dzimuma parādīts 1. un 2. tabulā.

1. tabula. CI pacientu vecums, atkarībā no insulta subtipa

Cerebrāla infarkta subtipi	Pacientu skaits	Vidējais vecums	Standarta novirze	95% TI robežas	
				augšējā	apakšējā
Aterotrombotiskais	36	63,2	11,3	59,4	67,0
Kardioemboliskais	47	69,9	8,8	67,4	72,5
Neprecizētas ģenēzes	19	60,7	11,9	54,9	66,4

2. tabula. CI pacientu sadalījums pēc dzimuma, atkarībā no insulta subtipa

Cerebrāla infarkta subtips	Dzimums	
	Vīrieši	Sievietes
Aterotrombotiskais	28 (77,8%)	8 (22,2%)
Kardioemboliskais	21 (44,6%)	26 (45,4%)
Neprecizētas ģenēzes	12 (63,2%)	7 (36,8%)

Kontroles grupu sastādīja pacienti, kuri ārstējās P. Stradiņa KUS Neuroloģijas klīnikā, pārsvarā ar mugurkaula neiekaisīga rakstura saslimšanām.

### 1.1.2. Pacientu grupas iekļaušanas un izkļaušanas kritēriji

Iekļaušanas kritēriji:

- akūts pirmreizējs vai atkārtots cerebrāls infarkts;
- aterotrombotiska, kardioemboliska vai neprecizēta cerebrāla infarkta ģenēze.

Izslēgšanas kritēriji:

- cerebrāls infarkts sakarā ar citu patoloģiju;
- cerebrāls infarkts sakarā ar sīko asinsvadu saslimšanu;
- hroniskas iekaisīgas saslimšanas anamnēzē
- onkoloģiskas saslimšanas anamnēzē;
- vairogdziedzera patoloģija (hipotireoze);
- nieru darbības traucējumi (kreatinīns asinīs > 113 μmol/l);
- pacienti, kuri lieto medikamentus, kas iespaido S-adenozilmetionīna metabolismu (metotreksātu, karbamazepīnu, fenitoīnu, antikonvulsantus u.c.).

### 1.1.3. Kontrolgrupas iekļaušanas un izkļaušanas kritēriji

Iekļaušanas kritēriji:

- anamnēzē nav datu par cerebrālu infarktu

Izslēgšanas kritēriji:

- hroniskas iekaisīgas saslimšanas anamnēzē
- saslimšanas, kurām pierādīta saistība ar hiperhomocisteinēmiju (multiplā skleroze, Alcheimera slimība, depresijas, šizofrēnija u.c.)
- onkoloģiskās saslimšanas anamnēzē;
- nieru darbības traucējumi (kreatinīns asinīs > 113 μmol/l);
- pacienti, kuri lieto medikamentus, kas iespaido S-adenozilmetionīna metabolismu (metotreksātu, karbamazepīnu, fenitoīnu, slāpekļa oksīdu, antikonvulsantus u.c.);
- vairogdziedzera patoloģija (hipotireoze).

### 1.1.4. Pētījuma grupas pacientu anketas raksturojums

Visu pacientu dati tika analizēti pēc īpaši izstrādātas anketas, izvērtējot pacientu neiroloģisko stāvokli, izmantojot modificēto Rankina skalu pirms un pēc insulta. Anketā ir analizēta insulta lokalizācija, izmantojot CT vai MR datus insulta lokalizācijas precizēšanai. 72 pacientiem (70,6%) išēmija bija lokalizēta ACM baseinā, 28 pacientiem (27,5%) VB baseinā, 1 pacientam (1%) ACA baseinā un 1 pacientam (1%) robežbaseinā.

Pirmreizējs cerebrāls infarkts tika konstatēts 60 pacientiem, atkārtota epizode – 42 pacientiem.

Klasisko riska faktoru sastopamības biežums tika noteikts gan pacientu, gan kontrolgrupās.

Arteriāla hipertensija tiek definēta, ja

- sistoliskais spiediens ir virs 140 mmHg, diastoliskais – virs 90 mmHg;
- pacienta anamnēzes datus tiek minēta agrāk konstatēta arteriāla hipertensija;
- pacients regulāri lieto antihipertensīvo terapiju.

Cukura diabēta diagnoze tiek definēta, ja

- glikozes līmenis tukšā dūšā ir lielāks par 126 mg/dl (5,8 mmol/l);
- pacienta anamnēzes datus tiek minēts agrāk konstatēts cukura diabēts;
- pacients lieto insulīnu vai p/o glikozes pazeminošu terapiju.

Dislipidēmija tiek definēta, ja

- kopējais holesterīns ir  $\geq 6.0$  mmol/l;
- triglicerīdi ir  $> 2.0$  mmol/l;
- zema blīvuma lipoproteīni ir  $\geq 3.3$  mmol/l.

Ķermeņa masas indeksu virs  $25 \text{ kg/m}^2$ , saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) kritērijiem, uzskata par paaugstinātu.

Par nozīmīgu stenozi brahiocefālos asinsvados tika uzskatīta stenoze virs 60%, izvērtēšanai izmantojot asins plūsmas ātruma pieaugumu, kuru mēra ar dubleksa skenēšanu brahiocefālajos asinsvados ar augstās klases ultrasonogrāfijas aparātu *Philips 3110*.

Izņemot klasiskos riska faktorus, visiem dalībniekiem papildus tika analizēti rādītāji, kuri bija saistīti ar cerebrāla infarkta patoģenēzi un prognozi – leukocītu skaits un fibrinogēna līmenis asinīs, kā arī veikti papildus mērījumi (kopējās karotīdās artērijas *intima – media* kompleksa biezums), kuri atspoguļo aterosklerozes procesa izplatību.

Par paaugstinātu leukocītu skaitu, atbilstoši P.Stradiņa KUS laboratorijas references intervālam, tika uzskatīts rādītājs virs  $10 \times 10^9/l$ , par paaugstinātu fibrinogēnu - rādītājs virs 3,6g/l.

*Intima–media* komplekss tika mērīts, pielietojot dubleksa skenēšanu brahiocefāliem asinsvadiem, ar augstākās klases *Philips 33i* ultrasonogrāfijas aparātu. Mērījums tika veikts abās pusēs kopējās miega artērijas bifurkācijas rajonos. Par sabiezētu *intima- media* kompleksu tika uzskatīts biezums virs 0,9 mm, biezums virs 1,3 mm tika uzskatīts par pangu.

## **1.2. Laboratorisko izmeklējumu daļa**

Pacientu grupai un kontroles grupai tika noteikts IgG pret *Chlamydomphila pneumoniae*, CMV un homocisteīna līmenis asinīs.

Homocisteīna noteikšanai tika izmantots IMMULITE 2000 tests, kas ir cietas fāzes hemiluminiscents imūnfermentatīvais tests, kurš paredzēts L-homocisteīna kvantitatīvai noteikšanai plazmā un serumā. Testa pamatā ir divi cikli – saistītā homocisteīna atbrīvošana, tā pārvēršana par S-adenozil-L-homocisteīnu (SAH) un imūnreakciju. Testā izmantotās antivielas ir specifiskas attiecībā uz homocisteīnu. Par paaugstināto homocisteīna vērtību tiek uzskatīts līmenis virs 15 μmol/l.

IgG *C.pneumoniae* noteikšanai tika izmantota Novagnost™ (Vācija) ELISA sistēma, par pozitīvu rezultātu tika uzskatīts 8 IU/ml. Testēšanas metode bija puskvantitatīva un kvalitatīva. Metodes specifiskums ir 91,7%, sensitivitāte 90,2%.

IgG citomegalovīrusu noteikšanai tika izmantota ADALTIS (Itālija) ELISA sistēma, lai kvantitatīvi un kvalitatīvi noteiktu IgG antivielu plazmā un serumā. Par pozitīviem pret anti CMV IgG antivielām tika uzskatīti paraugi ar koncentrāciju virs 0,5 IU/ml. Metodes jūtīgums  $\geq 98\%$ .

## **2.3. Datu statistiskā analīze**

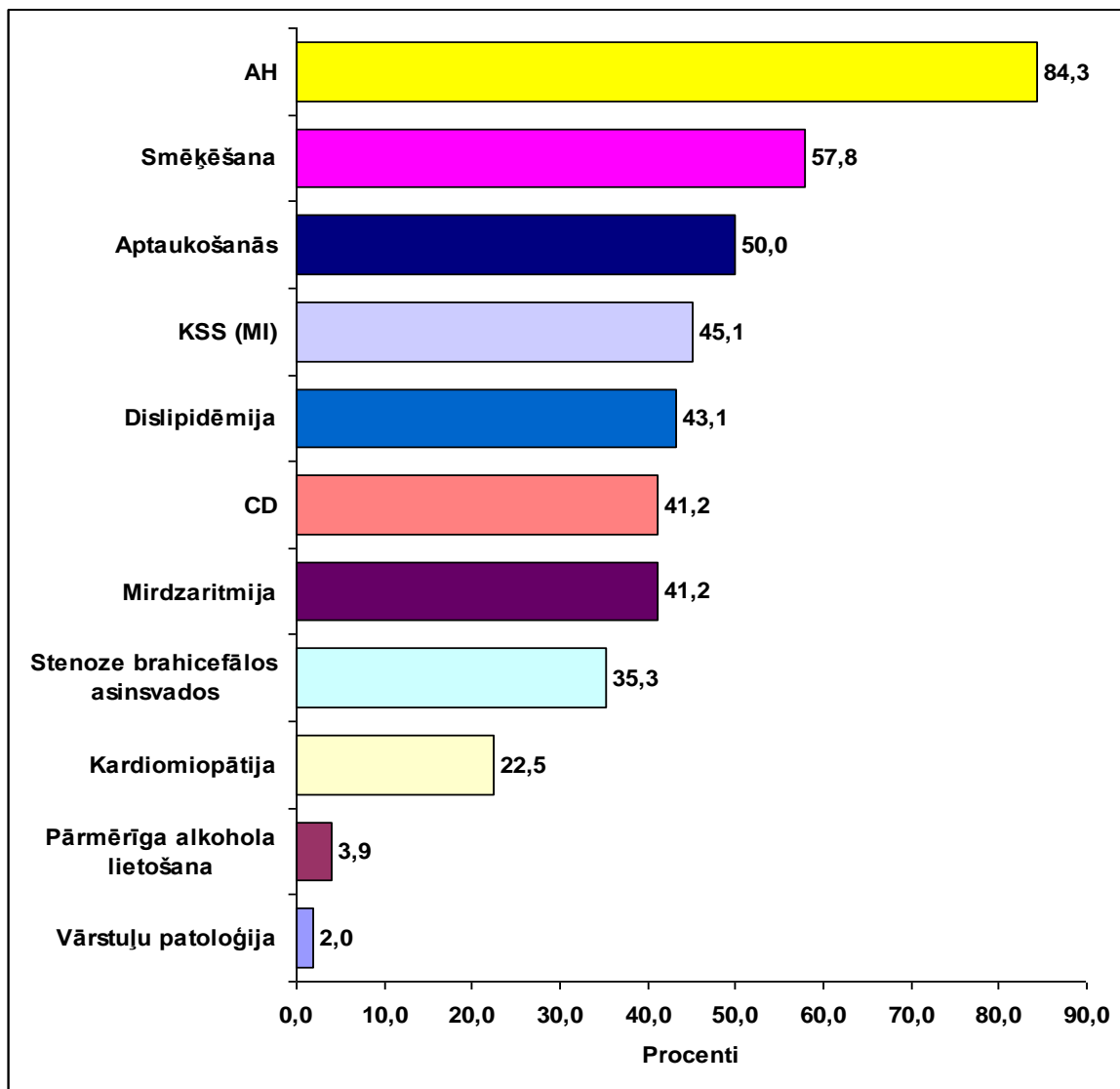
Iegūto datu apstrāde un analīze, sadarbībā ar profesoru U. Teibi, tika veikta Rīgas Stradiņa universitātes Fizikas katedrā. Dati tika reģistrēti standarta formās, no kurām tie, savukārt, tika pārveidoti elektroniskā formātā. Statistiskā datu analīze tika veikta ar standarta statistisko datu apstrādes programmu (SPSS for Windows 16.0; SPSS Inc.), izmantojot aprakstošās un analītiskās statistikas metodes. Vidējo lielumu salīdzināšanai tika izmantotas dispersijas analīzes (ANOVA) un t-tests. Gadījumu biežumu izteica procentos, izmantojot daudzfaktoru (vai arī  $r \times c$ ) biežuma tabulas. Rādītāju īpatsvara atšķirības testētas ar Pīrsona  $\chi^2$  un Fišera testiem programmā „Statcalc - exe”, bet lielumu savstarpējo saistību novērtēja, izmantojot Pīrsona korelācijas koeficientu.

Atšķirības tika pieņemtas par ticamām, ja  $p \leq 0,05$ .



## 2. Rezultāti un to analīze

Cerebrāla infarkta riska faktoru sastopamības biežums pacientu grupā parādīts 4. attēlā.



4. attēls. Pacientiem ar cerebrālu infarktu insulta riska faktoru biežums

Arteriāla hipertensija, kā biežākais klasiskais riska faktors, bija sastopama 86 no 102 pacientiem (84,3%). Visretāk sastopamais riska faktors bija vārstuļu patoloģija, kura tika konstatēta tikai 2 pacientiem no 102.

Kontroles grupas pacientiem tika analizēts insulta riska faktoru sastopamības biežums. Arteriāla hipertensija, līdzīgi kā pacientu grupā, bija biežāk sastopamais riska faktors. Tomēr sastopamības biežums, salīdzinot ar pacientu grupu, bija ievērojami retāks – 18 pacientiem no 48 (37.5%). Otrais biežākais riska faktors – smēķēšana, kuru atzīmēja 7 pacientiem no 48 (14.6%). Nākamais biežākais riska faktors dislipidēmija - konstatēta 6 pacientiem no 48 (12,5%), bet paaugstināts ķermeņa masas indekss - 5 no 48 kontroles grupas dalībniekiem (10%). Cukura diabēts (CD) un brahiocefālo asinsvadu nozīmīga stenoze tika konstatēta tikai 3 no 48 pacientiem ( 6%), koronāra sirds slimība (KSS) un priekškambaru mirdzēšana - 1 no 48 pacientiem (4%). Kā riska faktori, nevienam kontroles grupas pacientam netika identificēti pārmērīga alkohola lietošana un vārstuļu patoloģija.

Leikocitozes un paaugstināta fibrinogēna līmeņa sastopamības biežums pacientiem un kontrolgrupas dalībniekiem parādīts 3.tabulā.

**3. tabula. Leikocitozes un paaugstināta fibrinogēna līmeņa sastopamības biežums pacientiem un kontroles grupās**

	<b>Pacientu grupa</b>	<b>Kontroles grupa</b>
Leikocitoze	29 (28%)	3 (6%)
Paaugstināts fibrinogēna līmenis	85 (83%)	2 (4%)

Pacientu grupā leikocitozes un paaugstināta fibrinogēna līmenis asinīs bija sastopams ievērojami biežāk, kas daļēji atspoguļo cerebrāla infarkta attīstības patoģenētiskus mehānismus.

Sabiezēts *intima-media* komplekss tika konstatēts lielākai daļai no pacientiem ar cerebrālu infarktu, un tikai trešdaļai no kontrolgrupas dalībniekiem (tab.4). Pie tam, nozīmīgas stenozes (> 60%) pacientu grupai ar sabiezētu *intima-media* kompleksu tika konstatētas 35 gadījumos, un tikai 3 gadījumos kontrolgrupas pacientiem.

4. tabula. **Sabiezēta *intima-media* kompleksa sastopamības biežums pacientiem un kontroles grupās**

	<b>Pacientu grupa (n=102)</b>	<b>Kontroles grupa (n=48)</b>
Sabiezēts <i>intima-media</i> komplekss	85 (83%)	18 (37,5%)

Analizējot riska faktoru sastopamības biežumu, dislipidēmija tika analizēta detalizētāk, atkarībā no noviržu tipa lipidogrammā. Meklējot saistību starp hiperhomocisteinēmiju, mikroorganismu seroprevalenci un riska faktoriem, korelācijas analīze ar katru lipoproteīna paveidu var palīdzēt saprast homocisteīna un infekciozo aģentu darbības mehānismu un lomu aterosklerozes procesā.

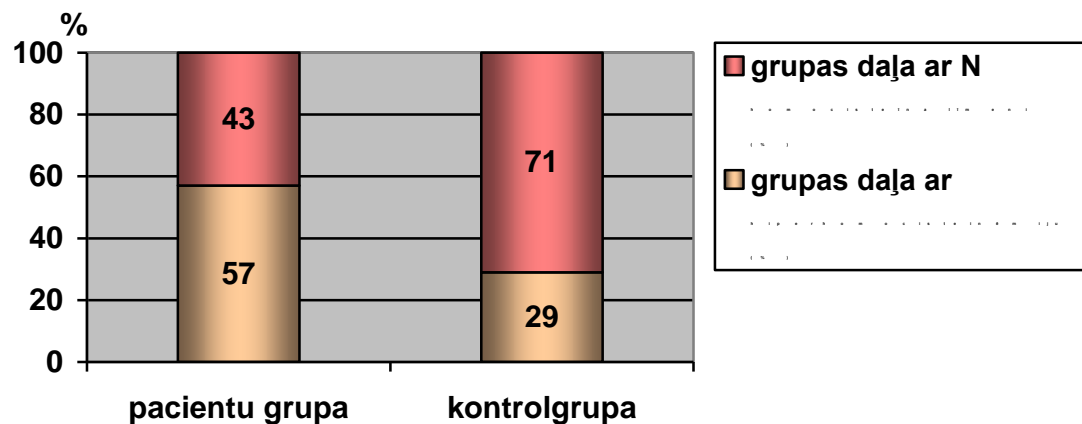
Sadalījuma rezultāti ir sekojoši. Paaugstināts kopējā holesterīna līmenis tika konstatēts 46 pacientiem, paaugstināts triglicerīdu līmenis - 15 pacientiem, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis - 47 pacientiem.

## 2.1. Hiperhomocisteinēmija kā cerebrāla infarkta riska faktors

### 2.1.1. Klīniskais raksturojums

Vidējais homocisteīna līmenis pacientu grupā (N = 102) bija  $16,3 \pm 6,8 \mu\text{mol/l}$ , bet kontroles grupā (N = 48)  $12,8 \pm 4,9 \mu\text{mol/l}$ , kas statistiski ticami atšķīrās ( $t = 3,26$ ;  $p = 0,001$ ).

Hiperhomocisteinēmija tika konstatēta 58 no 102 pacientiem slimnieku grupā un 14 no 48 kontrolgrupā, attiecīgi 57% un 29%, kas pēc  $\chi^2$  testa statistiski ticami atšķīrās ( $\chi^2 = 10,915$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,004$ ) (sk.5.attēls).



5. attēls. Hiperhomocisteinēmijas biežums (%) pacientu grupā un kontrolgrupā

Pacientiem vecākiem par 60 gadiem vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks nekā pacientiem līdz 60 gadiem ( $p=0,17$ ) (sk.4.tabulu.), kā arī sievietēm vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks nekā vīriešiem ( $p= 0,21$ ) (sk. 5.tabulu.).

4. tabula. **Homocisteīna līmenis dažādās vecuma grupās pacientiem ar CI**

<b>Homocisteīns (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<b>Vecums (gadi)</b>	<b>Pacientu skaits</b>	<b>Vidējais homocisteīna lielums</b>	<b>Standarta novirze</b>
	<60	46	14,2	5,5
	>60	104	15,8	6,8

5. tabula. **Homocisteīna līmenis dažāda dzimuma pacientiem ar CI**

<b>Homocisteīns (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<b>Dzimums</b>	<b>Pacientu skaits</b>	<b>Vidējais homocisteīna lielums</b>	<b>Standarta novirze</b>
	Vīr.	87	14,5	5,7
	Siev.	63	15,7	6,4

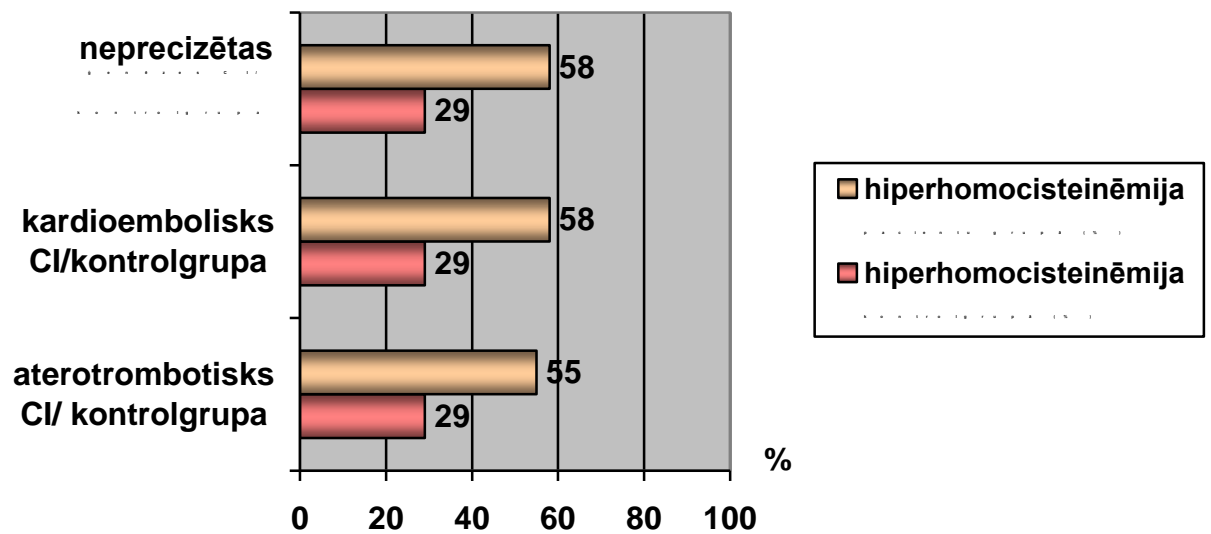
Vidējais homocisteīna līmenis aterotrombotiskās ģenēzes cerebrāla infarkta apakšgrupā –  $17,3 \pm 9 \mu\text{mol/l}$ , kardioemboliskas ģenēzes cerebrāla infarkta apakšgrupā –  $16,1 \pm 5,8 \mu\text{mol/l}$ , neprecizētas ģenēzes cerebrāla infarkta apakšgrupā –  $15,4 \pm 3,6 \mu\text{mol/l}$ , kas pēc dispersiju analīzes (ANOVA) statistiski ticami neatšķiras ( $F = 3,957$ ;  $p > 0,05$ ) (sk. 6.tabulu).

6. tabula. **Homocisteīna līmenis atkarībā no CI subtipa**

<b>Cerebrāla infarkta subtips</b>	<b>Pacientu skaits</b>	<b>Vidējais homocisteīna lielums</b>	<b>Standarta novirze</b>
<b>Aterotrombotiskais</b>	36	17,3	9,0
<b>Kardioemboliskais</b>	47	16,1	5,8
<b>Neprecizētas ģenēzes</b>	19	15,4	3,6

## 2.1.2. Hiperhomocisteinēmijas sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipiem

Analizējot hiperhomocisteinēmiju katrā apakšgrupā, aterotrombotiskās ģenēzes CI gadījumos hiperhomocisteinēmija tika konstatēta 20 pacientiem no 36, kas, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ( $\chi^2=5,95$ ;  $p = 0,015$ ), savukārt, kardioemboliskās ģenēzes CI hiperhomocisteinēmija tika konstatēta 28 pacientiem no 47, kas, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ( $\chi^2=8,9$ ;  $p=0,003$ ), un neprecizētās ģenēzes CI hiperhomocisteinēmija tika konstatēta 11 pacientiem no 19, kas, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ( $\chi^2=4,8$ ;  $p=0,028$ )(sk. 6.attēls.).



6. attēls. Hiperhomocisteinēmijas sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu

### 2.1.3. Hiperhomocisteinēmija un citi cerebrāla infarkta riska faktori

Analizējot homocisteīnu pacientu grupā ar koronāro sirds slimību anamnēzē (n=46) un pacientiem bez KSS (n=56), vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks pacientiem ar pavadošu KSS. Pacientiem ar KSS arī hiperhomocisteinēmija bija sastopama biežāk nekā grupā bez KSS (attiecīgi 60,9 un 53,6%) (skat. 7.tabulu.).

7. tabula. Vidējais homocisteīna līmenis ( $\mu\text{mol/l}$ ) un hiperhomocisteinēmijas biežums pacientiem ar KSS un bez KSS

	Pacienti ar KSS (n=46)	Pacienti bez KSS (n=56)	p
Vidējais homocisteīna līmenis ( $\mu\text{mol/l}$ )	16,7 $\pm$ 6,2	14,7 $\pm$ 6,5	0,082
Hiperhomocisteinēmijas biežums (%)	28 (60,9%)	30 (53,6%)	0,46

Analizējot homocisteīnu pacientiem ar CD anamnēzē (n=42) un pacientiem bez CD (n=60), vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks pacientiem ar pavadošo cukura diabētu. Pacientiem ar CD arī hiperhomocisteinēmija bija sastopama biežāk nekā grupā bez CD (attiecīgi 71,4 un 46,7%) (sk. 8.tabula.).

8. tabula. Vidējais homocisteīna līmenis ( $\mu\text{mol/l}$ ) un hiperhomocisteinēmijas biežums pacientiem ar un bez CD

	Pacienti ar CD (n=42)	Pacienti bez CD (n=60)	p
Vidējais homocisteīna līmenis ( $\mu\text{mol/l}$ )	17,5 $\pm$ 7,7	14,4 $\pm$ 5,7	0,008
Hiperhomocisteinēmijas biežums (%)	30 (71,4%)	28 (46,7%)	0,01

Analizējot hiperhomocisteinēmijas un *C.pneumoniae* seroprevalences iespējamo saistību, statistiski ticama korelācija netika konstatēta. Hiperhomocisteinēmijas grupā seroprevalence pret *C.pneumoniae* tika konstatēta 37 pacientiem no 58, bet normāla homocisteīna līmeņa grupā – 27 no 44 ( $p=0,9$ ). Pārējiem riska faktoriem analīzes rezultāti bija līdzīgi, bez nozīmīgas hiperhomocisteinēmijas sastopamības biežuma prevalences un vidējā homocisteīna līmeņa atšķirības starp grupām.

Cukura diabēts ir vienīgais klasiskais cerebrāla infarkta riska faktors, ar kuru hiperhomocisteinēmijai tika konstatēta statistiski ticama korelācija ( $r=0,224$ ;  $p=0,026$ ).



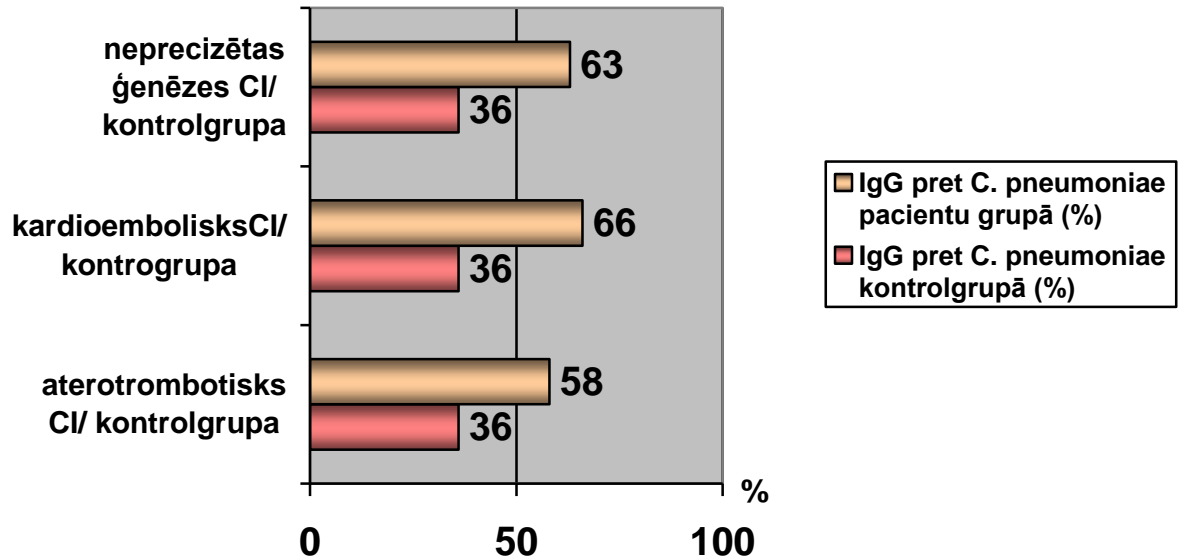
## **2.2. *Chlamydomphila pneumoniae* un Citomegalovīrusa seroprevalences saistība ar cerebrālu infarktu**

### **2.2.1. IgG pret *Chlamydomphila pneumoniae* sastopamība pacientiem ar cerebrālu infarktu un kontrolgrupā**

IgG antivielas pret *Chlamydomphila pneumoniae* tika konstatētas 64 no 102 (62,7%) pacientiem un 17 no 48 kontrolgrupas (35,4%). Pacientu dalījums grupās statistiski ticami atšķīrās ( $\chi^2 = 9,8$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,002$ ).

### **2.2.2. IgG pret *Chlamydomphila pneumoniae* sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu**

Analizējot *C.pneumoniae* seroprevalenci katrā apakšgrupā, aterotrombotiskās ģenēzes CI gadījumā, pozitīvas *C.pneumoniae* antivielas tika konstatētas 21 pacientam no 36, kuras, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ( $\chi^2=4,36$ ;  $p=0,037$ ). Kardioemboliskās ģenēzes CI grupā pozitīvas antivielas pret *Chlamydomphila pneumoniae* tika konstatētas 31 pacientam no 47, kuras, salīdzinot ar kontrolgrupu, arī statistiski ticami atšķīrās ( $\chi^2=8,86$ ;  $p=0,003$ ). Neprecizētās ģenēzes CI pozitīvas antivielas pret *C. pneumoniae* tika konstatētas 12 pacientiem no 19, kas, salīdzinot ar kontrolgrupu, statistiski ticami atšķīrās ( $\chi^2=4,27$ ;  $p=0,039$ ) (skat. 7.attēls.).



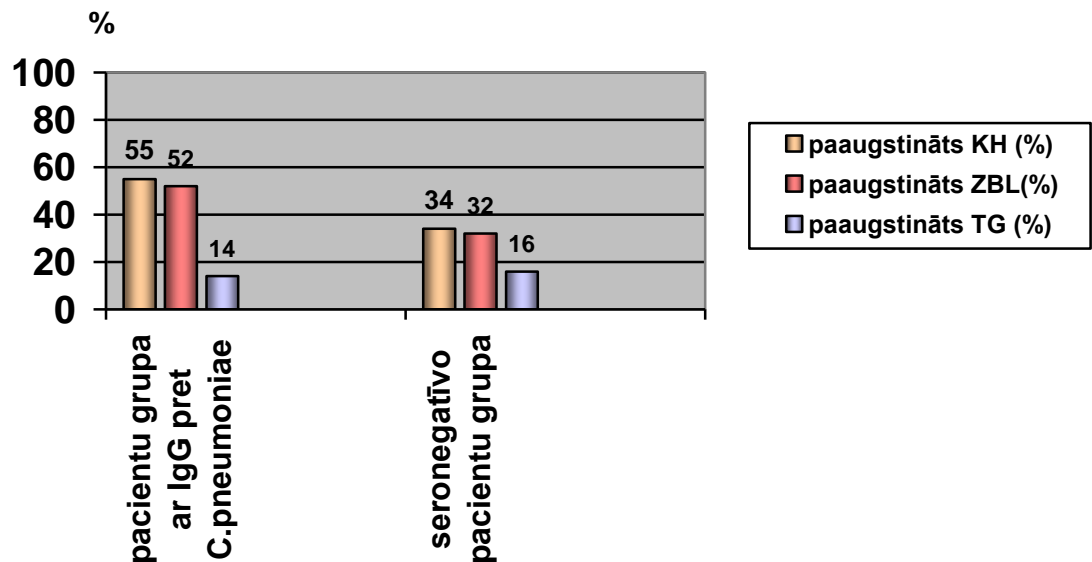
7. attēls. *C. pneumoniae* seroprevalences sastopamība pacientiem ar dažādu cerebrāla infarkta subtipu.

### 2.2.3. *Chlamydomphila pneumoniae* seroprevalences saistība ar cerebrāla infarkta riska faktoriem

Ņemot vērā *C.pneumoniae* aterogēnās īpašības, tika analizēts lipīdu profils pacientiem ar pozitīvām antivielām pret mikroorganismu.

No 64 pacientiem ar IgG pret *C.pneumoniae* :

- paaugstināts KH līmenis tika konstatēts 33 pacientiem, bet seronegatīvo pacientu grupā (n=38) – 13 pacientiem ( $\chi^2=2,90$ ;  $p=0,089$ );
- paaugstināts ZBL līmenis tika konstatēts 35 pacientiem, bet seronegatīvo pacientu grupā (n=38) – 12 pacientiem ( $\chi^2=5,12$ ;  $p=0,024$ );
- paaugstināts TG līmenis tika konstatēts 9 pacientiem, bet seronegatīvo pacientu grupā (n=38) – 6 pacientiem ( $\chi^2=0,06$ ;  $p=0,8$ ) (sk.8.attēls.).

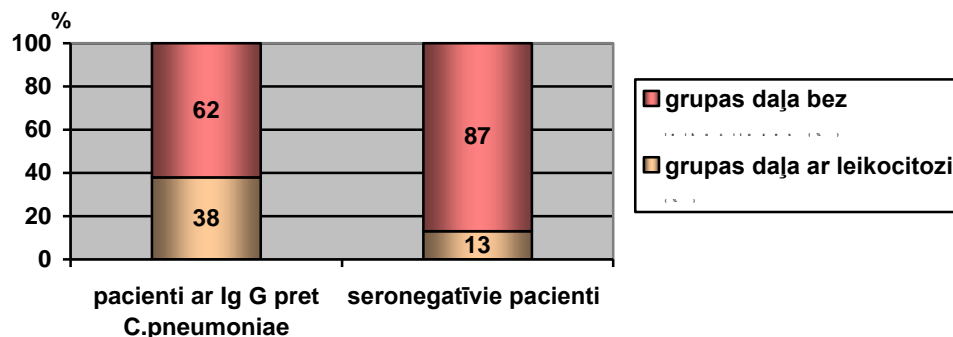


8. attēls. Lipīdu profila analīze pacientiem ar IgG pret *C.pneumoniae* un seronegatīviem pacientiem

Analizējot IgG pret *C. pneumoniae* sastopamības biežumu un tā saistību ar citiem riska faktoriem, statistiski ticamas korelācijas vai sastopamības biežuma atšķirības starp grupām ar un bez riska faktora netika konstatētas.

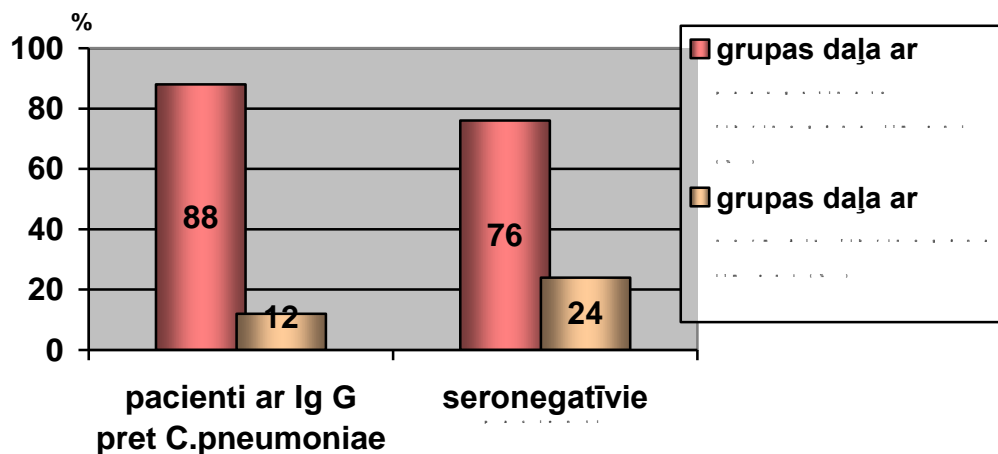
Tika izanalizēta arī *C. pneumoniae* seropozitivitātes iespējamā saistība ar leukocitozi, fibrinogēna līmeni asinīs un *intima-media* kompleksa biežumu.

Leikocitoze pie iestāšanās bija konstatēta 24 pacientiem no 64 ar „+” IgG pret *C.pneumoniae* un 5 no 38 ar „-” IgG ( $\chi^2 = 6,94$ ;  $p = 0,008$ ) (sk.9.attēls.).



9. attēls. Pacientu skaits (%) ar un bez leukocitozes grupā ar IgG pret *C.pneumoniae* un seronegatīvo pacientu grupā

Paaugstināts fibrinogēna līmenis tika konstatēts 56 pacientiem no 64 ar IgG pret *C. Pneumoniae* un 29 no 38 bez IgG ( $\chi^2 = 2,15$ ;  $p = 0,14$ ) (sk.10.attēls.).



10. attēls. Pacientu skaits (%) ar un bez paaugstināta fibrinogēna grupā ar IgG pret *C. pneumoniae* un seronegatīvo pacientu grupā

Analizējot grupu ar IgG antivielām pret *C. pneumoniae*, statistiski ticama korelācija tika atrasta ar iekaisuma radītāju – leukocitozi ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,009$ ), pozitīvām antivielām pret *Chlamidophila pneumoniae* un ZBL ( $r = 0,221$ ;  $p = 0,026$ ). Korelācija ar citiem insulta riska faktoriem netika atrasta.

#### **2.2.4. Ig G pret CMV sastopamība pacientiem ar cerebrālu infarktu**

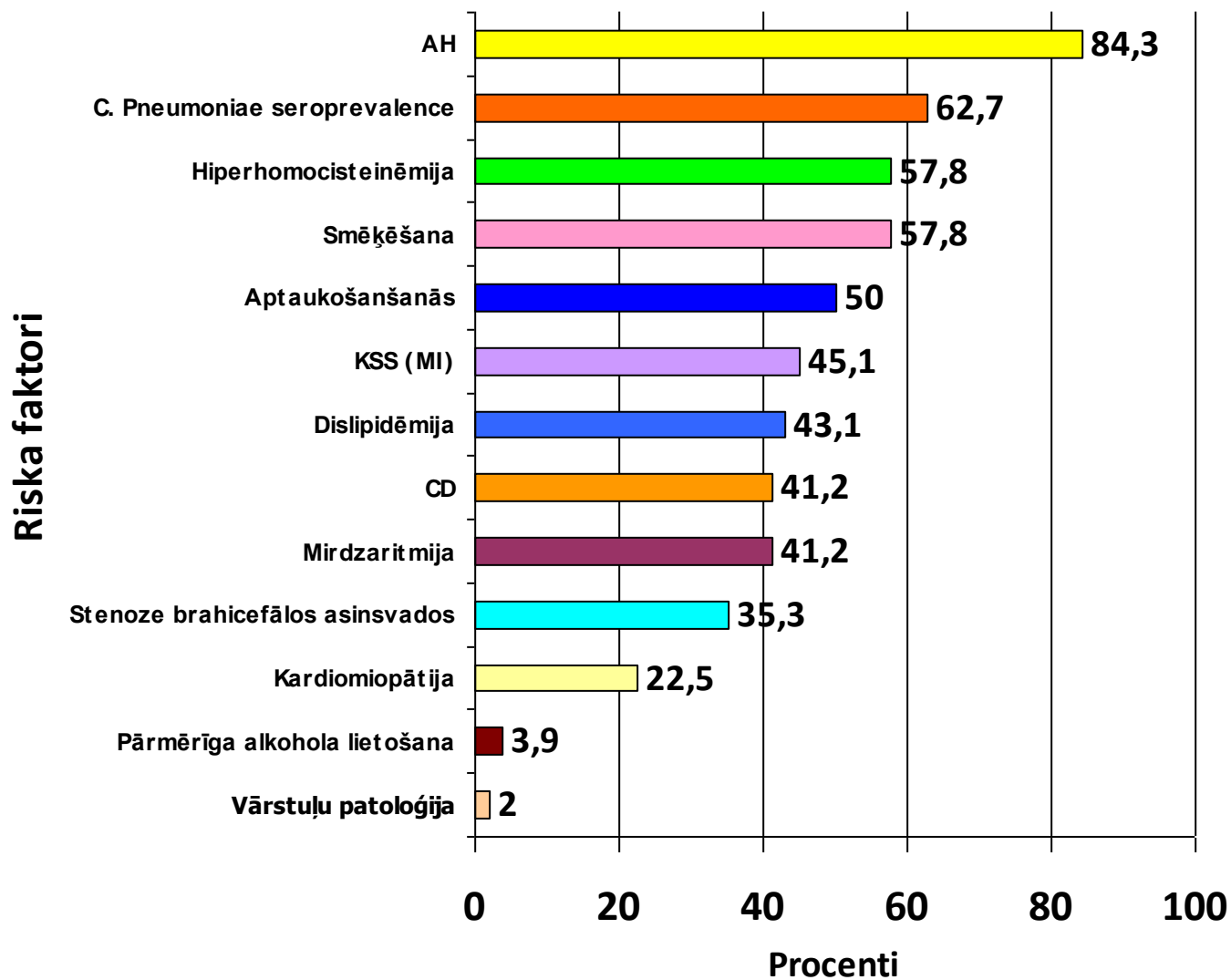
IgG antivielas pret CMV tika atrastas 97 pacientiem no 102 (95%) pacientu grupā un visiem kontrolgrupas dalībniekiem. Rezultāti starp grupām statistiski ticami neatšķīrās ( $\chi^2=2,43$ ;  $p=0,12$ ).

#### **2.2.5. CMV seroprevalences saistība ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem**

Analizējot pacientu grupu ar antivielām pret CMV, statistiski ticama korelācija tika atrasta ar iekaisuma rādītāju – leukocitozi ( $r=0,282$ ;  $p=0,004$ ), pozitīvām antivielām pret CMV un KSS ( $r=0,239$ ;  $p=0,022$ ), pozitīvām antivielām pret CMV un *intima-meda* kompleksa biežumu ( $r= 0,221$ ;  $p=0,026$ ). Korelācija ar citiem insulta riska faktoriem netika atrasta.

Pacientu grupas raksturojums pēc insulta riska faktoru sastopamības biežuma, ņemot vērā izanalizētus riska faktorus (sk. 11.attēlu).

11. attēls. Riska faktoru sastopamības biežums CI pacientu grupā



## Diskusija

Promocijas darba mērķis bija izpētīt hiperhomocisteinēmiju, *C. pneumoniae* un CMV seroprevalenci, kā relatīvi jaunus cerebrāla infarkta riska faktoros, izvērtējot katra faktora ietekmi uz Latvijas iedzīvotājiem. Pētījumā homocisteīns, *C. pneumoniae* un CMV seroprevalence tika apskatīti ne tikai kā izolēti un neatkarīgi riska faktori, bet arī tika analizēta šo faktoru iespējamā savstarpējā mijiedarbība, kā arī mijiedarbība ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem. Svarīgi bija noskaidrot, kuram cerebrāla infarkta subtipam (aterotrombotiskam vai kardioemboliskam) ir lielāka ietekme uz iepriekšminētajiem riska faktoriem, ar nolūku, pilnveidot pieeju insulta pacientu sekundārās profilakses problēmai.

Hiperhomocisteinēmija ir viens no relatīvi jaunajiem un modificējamiem cerebrāla infarkta riska faktoriem. Šajā pētījumā vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks pacientu grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu ( $p=0,001$ ). Arī hiperhomocisteinēmijas sastopamības biežums bija augstāks pacientu grupā ( $p=0,004$ ). Ņemot vērā, ka abi rezultāti bija ar statistiski ticamu atšķirību, var secināt – pētījums ir pierādījis, ka hiperhomocisteinēmija ir cerebrāla infarkta riska faktors arī Latvijas iedzīvotājiem. Pacientiem, kuri vecāki par 60 gadiem, homocisteīna vidējais līmenis bija augstāks, nekā pacientiem līdz 60 gadu vecumam ( $p=0,17$ ), kā arī, sievietēm vidējais homocisteīna līmenis bija augstāks nekā vīriešiem ( $p=0,21$ ).

Analizējot literatūras avotus, kuros ir epidemioloģiska rakstura pētījumi saistībā ar hiperhomocisteinēmiju un CI, izrādījās ka, rezultāti dažādos pētījumos ir ļoti atšķirīgi, ko galvenokārt var izskaidrot ar to dizainu un populācijas etniskām īpatnībām. Tomēr, lielākā daļa pētījumu (11; 22; 13; 14; 15) pierādījusi pozitīvu saistību starp hiperhomocisteinēmiju un insultu, kas tika apstiprināti arī šajā darbā. Vecums un dzimums ir divi faktori, kuri ietekmē homocisteīnu. Folātu, B6, B12 vitamīnu deficīts un nieru funkcijas pasliktināšanās veciem cilvēkiem ir faktori, kuri izmaina homocisteīna līmeni. Ar to mūsu pētījumā ir izskaidrojams homocisteīna līmeņa pieaugums vecākiem pacientiem.

Ir zināms, ka homocisteīna līmenis strauji pieaug postmenopauzes periodā, un sievietēm šis process notiek ātrāk nekā vīriešiem. Iemesls ir hormonālas izmaiņas –

stingri negatīva korelācija starp estradiola līmeni un homocisteīnu sievietēm postmenopauzes periodā (16; 17) . Mūsu pētījuma dati atspoguļo šo faktu.

Daži autori uzsver, ka paaugstināts homocisteīna līmenis potencē tieši lielo asinsvadu aterosklerozi (18; 19; 20; 21), izsaucot aterotrombotiskās ģenēzes cerebrālu infarktu. Citiem autoriem ir pretējs viedoklis, t.i., ka hiperhomocisteinēmija ir nozīmīgs riska faktors tieši kardioemboliskam insultam (22). Mūsu pētījumā hiperhomocisteinēmijas biežums ir statistiski ticami augstāks pacientu grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu, kā arī visās cerebrāla infarkta subtipu grupās atsevišķi. Šis fakts apstiprina, ka homocisteīns ir nozīmīgs riska faktors gan aterotrombotiskam, gan kardioemboliskam insultam, kas ir saistīts ar aterosklerozes esamību lielākai daļai kardioembolisko CI pacientu. Jāpiebilst, ka, šajā pētījumā, grupai ar aterotrombotisku cerebrālu infarktu vidējais Hcy līmenis ir augstāks nekā citu subtipu grupās. Tomēr, vidējie homocisteīna līmeņa rādītāji starp CI subtipu grupām neatšķiras statistiski ticami, kas ļauj domāt par aterotrombozes un aterosklerozes procesa nozīmi visiem insulta subtipiem un apstiprina hiperhomocisteinēmijas ietekmi uz asins koagulācijas sistēmu.

Lai gan homocisteīns tiek definēts kā neatkarīgs insulta riska faktors (23; 24), ir vairāki pētījumi, kuri norāda uz hiperhomocisteinēmijas saistību ar citiem vaskulāriem riska faktoriem, tādiem kā arteriāla hipertensija, cukura diabēts, smēķēšana u.c. (25; 26). Analizējot pacientu grupas ar cukura diabētu un bez cukura diabēta, mūsu pētījumā tika secināts, ka diabēts ir vienīgais vaskulārais riska faktors, kuram ir izdevies atrast statistiski ticamu korelāciju ar hiperhomocisteinēmiju ( $p=0,026$ ). Pacientu grupai ar cukura diabētu, hiperhomocisteinēmijas sastopamības biežums, kā arī vidējais homocisteīna līmenis, bija augstāks nekā pacientiem bez cukura diabēta. Cukura diabēts ir slimība, kura ietekmē nieru funkciju, asociējas ar albumīnu paaugstinātu ekskreciju un bieži kombinējas ar perniciozo anēmiju. Visi šie faktori ietekmē homocisteīna līmeni, paaugstinot to. Atkarībā no slimības stadijas, nieru funkcijas, vitamīnu statusa un diabēta ārstēšanas taktikas, mainās arī homocisteīna līmenis asinīs. Ņemot vērā šo faktu, var secināt, ka savlaicīga un korekta diabēta ārstēšana palīdz ilgāk pasargāt pacientu no hiperhomocisteinēmijas un tās progresēšanas.

Atsevišķi tika analizētas pacientu grupas ar hiperhomocisteinēmiju un KSS, hiperhomocisteinēmiju un *C.pneumoniae* seroprevalenci. Abās grupās pārliecinošas



korelācijas starp riska faktoriem netika konstatētas, kaut gan vidējais homocisteīna līmenis gan KSS grupā, gan *C. pneumoniae* grupā bija augstāks.

20 līdz 40% no populācijas ir smēķētāji, 20% no tiem regulāri pārmērīgi lieto alkoholu, kas ietekmē organisma vitamīnu statusu. Daudz indivīdu vairākas reizes dienā lieto kofeīnu saturošus dzērienus (piem., kafiju), populācijā pietiekami izplatītas ir arī gastrointestinālā trakta, vairogdziedzera un nieru saslimšanas. Jāatceras arī par ģenētiski determinētu hiperhomocisteinēmiju, kura atkarībā no gēna mutācijas un populācijas etniskām īpatnībām var būt sastopama pat līdz 40%.

Ņemot vērā iepriekšminētos faktus, var secināt, ka ikviens hiperhomocisteinēmijas gadījums ar lielāku varbūtību ir multifaktoriāls. Zinot faktorus, kas potenciāli var ietekmēt homocisteīna līmeni, paaugstinot to, tā korekciju var uzsākt ar dzīves stila maiņu un diētu. Dažos gadījumos (hroniskas slimības, ģenētisks defekts u.c.) dzīves veida korekcija un diēta nav pietiekoši efektīvi paņēmieni, lai sasniegtu normālu homocisteīna līmeni, un jāsāk medikamentoza terapija. Šajā darbā netika precizēta iespējamā etioloģija katram pacientam, bet ņemot vērā to, ka vairāk nekā 90% no pētījuma hiperhomocisteinēmijas pacientiem bija vieglas pakāpes hiperhomocisteinēmija, var secināt, ka paaugstināta homocisteīna līmeņa pamatā ir neveselīgs dzīves veids un vitamīnu deficīts, kas ir pietiekami viegli koriģējams.

2009. gadā izdotajās cerebrāla infarkta un transitoras išēmiskas lēkmes sekundārās profilakses vadlīnijās, kas balstās uz Amerikas un Eiropas vadlīnijām, rekomendēta multivitamīnu preparātu nozīmēšana ar adekvātu B6 vitamīna devu (1,7 mg dienā), B12 (2,4 µg dienā), folijskābi (400 µg dienā) pacientiem, kuriem konstatē hiperhomocisteinēmiju (>10 µmol/l) un anamnēzē ir pārciests CI vai TIL. [27] Pēc P. Stradiņa KUS datiem, no apmēram 500 pacientiem, kuri 2009. gadā ārstējās Neiroloģijas klīnikā ar diagnozi cerebrāls infarkts, diviem tika noteikts homocisteīna līmenis un vēl 3 pacientiem tika rekomendēts noteikt to ambulatori. Nevienam pacientam pēc pārciesta insulta netika rekomendēts uzsākt multivitamīnu lietošanu sekundārās profilakses nolūkos.

Ņemot vērā valsts ekonomisko stāvokli un pētījuma datus, kā arī vairāku homocisteīnu ietekmējošo faktoru identifikāciju šī pētījuma pacientiem, jāapsver iespēja vitamīnu terapijas nozīmēšanai visiem pacientiem pēc pārciesta CI, pievēršot īpašu

uzmanību pacientiem ar cukura diabētu un KSS. Jāpiebilst, ka folskābi un B vitamīnu saturošie medikamenti kopā ar veselīgo dzīves veidu ir salīdzinoši lēts, drošs un efektīgs ceļš, kas var palīdzēt uzlabot sekundārās profilakses rezultātus insulta pacientiem.(28)

Pirmo reizi iespējama saistība starp *C.pneumoniae* seroprevalenci un insultu tika konstatēta 1988. gadā seroloģiskā pētījumā Somijā. No tā laika vairāk nekā 500 raksti ir veltīti mikroorganisma saistībai ar aterosklerozi un insultu. Mūsu pētījumā, analizējot *C.pneumoniae* seroprevalenci pacientu grupā un kontrolgrupā, tika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp grupām. IgG antivielas pacientu grupā bija sastopamas 62,7%, bet kontrolgrupā - tikai 35,4% (p=0,002). Turklāt, jānorāda, ka seroprevalences sastopamība bija augstāka arī katrā CI subtipu grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu. Šis fakts norāda uz aterosklerozes procesa klātbūtni katrā no cerebrāla infarkta subtipiem, jo tieši ar to saista *C.pneumoniae* nozīmīgumu. Salīdzinot rezultātus ar literatūras datiem, var secināt, ka sastopamība pacientu grupā atbilst citu pētījumu iegūtiem rezultātiem, savukārt kontrolgrupas rādītāji literatūras avotos svārstās no 15% līdz pat 60%. Tādu rezultātu dažādību var izskaidrot gan ar atšķirīgo metožu pielietošanu, kuras izmanto hlamīdijas noteikšanai, gan ar populācijas izvēles kritērijiem un etniskām īpatnībām.

Runājot par hlamīdijas seroprevalences saistību ar citiem cerebrāla infarkta riska faktoriem, nedaudz vairāk gribas akcentēt dislipidēmiju. Ir zināms, ka lipīdu izpēte ir viens no dominantiem virzieniem aterosklerozes pētījumos. Dabā pastāv ļoti daudz dažādu lipīdu un tauku ar savu lomu un nozīmi. Skaidrs, ka tie ir nepieciešami gan organisma šūnu uzbūves procesā, gan enerģētiskās funkcijas uzturēšanai. No asinīm holesterolu šūnām piegādā zema blīvuma lipoproteīni (ZLP), kuri tiek izmantoti kā transportieri. Pēc populārākās teorijas lipīdi (zema blīvuma lipoproteīni) infiltrē arteriālo sienīņu un penetrē intīmā, tādā veidā stimulējot aterosklerozes attīstību. Ir arī citas teorijas, kuras apgalvo, ka lipīdu produkcija ateromā ir komplekss process un hlamīdijas tajā var piedalīties aktīvā veidā. Kā jau tika minēts, hlamīdija ir obligāti intracelulārais mikroorganisms, kurš ne tikai izmanto saimnieka metaboliskos procesus, bet arī prasa saimnieka barību un lipīdus, lai izdzīvotu. Ceļš, kurā mikroorganismi izmanto saimnieka lipīdus, modificē izmantojamās vielas. Šūna, kura inficēta ar hlamīdiju, ZBL vairs nepilda savas funkcijas, bet pārvēršas par hlamīdijas „kalponi”. *C pneumoniae* bloķē normālu šūnu metabolismu, nogādājot holesterolu Goldži kompleksā. Pēc tam holesterols

tiek izmantots gan kā būvmateriāls hlamīdijas vakuolām, elementārķermenīšu šūnu sienai, gan kā barība. Tikai tad, kad hlamīdija pamet šūnu, izmantotais holesterīns atbrīvojas, bet diemžēl, holesterola kristāla veidā, ko nevar izmantot šūnai nepieciešamo funkciju pildīšanai.

Promocijas darba veiktajā pētījumā tika analizēts lipīdu profils pacientiem ar un bez pierādītām IgG antivielām pret mikroorganismu. Rezultāti parādīja, ka ZBL paaugstināts līmenis tika konstatēts daudz biežāk tieši *C. pneumoniae* seropozitīvo pacientu starpā ( $p=0,024$ ). Šis fakts liek vēlreiz aizdomāties par riska faktoru savstarpējo mijiedarbību cilvēka organismā un pārdomāt lipīdu lomu aterosklerozes procesā.

Infekcijas korelācija ar iekaisuma rādītājiem ir vēl viens interesants jautājums, par ko jādiskutē detalizētāk. Zināms, ka pastāv virkne marķieru un mediatoru, kuri norāda uz akūto vai hronisko iekaisuma procesu vai organisma imūno atbildi uz to. Vairāki no tiem (C reaktīvais proteīns, fibrinogēns u.c.) ir plaši pētīti aterosklerozes un insulta pacientiem. Šajā pētījuma leukocītu skaits un fibrinogēna līmenis tika analizēti kā visvienkāršākās rutīnas analīzes, kuras viegli pieejamas klīnikās jau uzņemšana nodaļas etapā. Pētījuma rezultāti parādīja statistiski ticamu IgG antivielu pret *C.pneumoniae* korelāciju ar leukocitozi ( $p=0,008$ ), bet negatīvus rezultātus attiecībā uz hlamīdiju un fibrinogēnu korelāciju ( $p=0,14$ ). Leikocītiem (makrofāgi un limfocīti) ir svarīga loma aterosklerozes procesa attīstībā. Leikocītu skaits korelē ar aterosklerozes progresēšanu (29) (30), KSS (31) (32) un insultu (33) (34). Makrofāgi un T-limfocīti ir saskatāmi ateromās pat agrīnās slimības stadijās, norādot uz imūno reakciju kā pamatmehānismu aterosklerozes procesā. Vai hroniskā infekcija ir viens no faktoriem, kas potencē ateroģenēzi un ko atspoguļo leukocitoze? Ņemot vērā mūsu pētījuma datus, var domāt par tādu mehānismu *C. pneumoniae* seropozitīvo pacientu grupā.

Paaugstināts fibrinogēna līmenis ir neatkarīgs cerebrāla infarkta riska faktors (35) (36). Fibrinogēna līmenis paaugstinās pēc insulta, un to saista ar paaugstinātu atkārtota cerebrovaskulāra notikuma risku. Ir pierādīts, ka pacientiem ar CI un pavadošo infekciju fibrinogēna līmenis ir augstāks nekā tiem, kuriem pavadoša infekcija nav konstatēta (37).

Citomegalovīrusa infekcija ir plaši izplatīta populācijā, tādēļ to nevar uzskatīt par specifisku riska faktoru. Literatūras dati par CMV infekciju un insultu ir pretrunīgi. Ir pētījumi, kuri apstiprina CMV saistību ar CI, bet tomēr lielākā daļa pētījumu uzsver

CMV infekcijas lomu tikai kombinācijā ar citiem vaskulāriem riska faktoriem, atzīmējot korelāciju ar vīrusa antivielu titra pieaugumu. Līdzīgi rezultāti iegūti arī mūsu pacientiem.

Promocijas darba pētījumā 93% no visiem pacientiem un 100% no kontroles grupas indivīdiem tika konstatētas pozitīvas antivielas pret CMV. Tādi rezultāti norāda, ka antivielas pret CMV nevar tikt uzskatītas par iespējamo cerebrāla infarkta riska faktoru. Literatūrā citomegalovīrusu saista ar asinsvadu gludās muskulatūras proliferāciju (38) un palielinātu *intima-media* kompleksu biezumu (39). Veiktajā pētījumā tika konstatēta korelācija starp CMV IgG antivielām un *intima-media* kompleksa biezumu ( $r=0.221$ ,  $p=0.026$ ). Literatūras dati par citomegalovīrusu infekcijas nozīmi kombinācijā ar citiem riska faktoriem, piemēram, koronāro sirds slimību (40) un leukocitozi (41), apstiprinājās arī mūsu darbā. Pētījumā ir konstatēta saistība starp IgG antivielām pret CMV un leukocitozi ( $p = 0,004$ ), koronāro sirds slimību ( $p = 0.022$ ).

Mūsdienās pētījumi joprojām nespēj sniegt viennozīmīgu atbildi par infekcijas lomu insulta etioloģijā. Trūkst pētījumu, kuros būtu iesaistīts liels cilvēku skaits, nav arī vienota viedokļa par pētījuma dizainu un kritērijiem, pēc kuriem atlasa pacientus un veido kontrolgrupu. Cerebrāla infarkta klasifikācijas kritēriji ne visos pētījumos ir unificēti. Nopietns jautājums ir laboratorijas diagnostikas metodes izvēle, kuru izmanto mikroorganisma identifikācijai un infekcijas esamības noteikšanai.

Populācijas veselība, valsts budžeta racionāla izmantošana un cilvēka dzīves kvalitāte – jautājumi, kuru aktualitāte liek turpināt vēl efektīvākas insulta problēmas risinājuma meklēšanu. Tomēr, lai apstiprinātu infekcijas teoriju un tās lomu insulta etioloģijā, vēl ir jāatrisina vairākas problēmas. Katrs jauns pētījums ir vēl viens solis, lai saliktu kopā sarežģīto problēmas mozaīku un atrastu atbildes uz uzdotajiem jautājumiem.

Veicot savu pētījumu, mums izdevās apstiprināt hiperhomocisteinēmijas lomu cerebrāla infarkta attīstības procesā arī Latvijas populācijas iedzīvotājiem, kurus, izdarot secinājums, var salīdzināt ar līdzīgiem pētījumiem citās Eiropas valstīs un pasaulē. Sadaļā par mikroorganismu seropositivitāti iegūtie dati par seroprevalenci dod iespēju salīdzināt Latvijas populācijas statusu ar citu valstu līdzīgu pētījumu rezultātiem, un ir nopietns pamatojums pētījuma turpinājumam saistībā ar *Chlamydomydia pneumonia* pierādīšanu natīvajos preparātos, kas ir dārgs un darbietilpīgs process.

## Secinājumi

1. Hiperhomocisteinēmija ir nozīmīgs riska faktors aterotrombotiska, kardioemboliska un neprecizētās ģenēzes cerebrāla infarkta subtipiem. Cerebrālā infarkta slimniekiem ar cukura diabētu homocisteīna līmenis ir augstāks (salīdzinot ar CI slimniekiem bez CD), kas norāda uz to kā slimību, kura ietekmē homocisteīna līmeni.

2. *C.pneumoniae* seroprevalences biežums ir augstāks cerebrāla infarkta pacientu grupās, kas apstiprina tā lomu insulta attīstībā visiem cerebrāla infarkta subtipiem. *C.pneumoniae* seroprevalences saistība ar dislipidēmiju (paaugstinātu zema blīvuma lipoproteīnu līmeni) norāda uz mikroorganisma aterogēnām īpašībām.

3. Nav konstatēta atšķirība, analizējot IgG sastopamību pret CMV pacientu un kontroles grupās.

4. Homocisteīna noteikšanu var rekomendēt atkārtota cerebrāla infarkta attīstības riska izvērtēšanai, īpaši pacientiem ar cukura diabētu.

## Praktiskie ieteikumi

1. Homocisteīna līmeņa noteikšana var uzlabot cerebrālā infarkta riska faktoru prognostisku vērtību
2. Hiperhomocisteinēmijas un citu insulta riska faktoru korekcija var mazināt cerebrālā infarkta attīstības risku
3. *C.pneumoniae* seroprevalences noteikšana slimniekiem ar augsto cerebrālā infarkta risku var palīdzēt profilaktiskās terapijas izvēlē (priekšroku dodot preparātiem ar prethlamīdiju iedarbību)

## Literatūra

1. Murray CJL, Lopez AD: Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997.-349:1436-1442 p.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
3. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *Br. Med. J.* 1989.- 298:75-80p.
4. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtype of cerebral infarction. *Lancet* 1991.- 337:1521-6p.
5. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population – based studies. *Stroke* 2003.- 34:2052-9p.
6. Alfthan G. et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein concentrations of atherosclerotic disease in prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994.-106:9-19p.
7. Verhoef P et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994.- 25:1924-30p.
8. Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agent in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997.- 96:4095-4103p.
9. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J: International trends in mortality from Stroke, 1968 – 1994. 2000.- 31:1588-1601p.

10. E. Miglani, G. Eniņa, B. Tilgale. Risk factors and some clinical factors in various subtypes of cerebral infarction. *Atherosclerosis Supplements*, 2004.-5/4:35p.
11. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, et al: Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1999.-131:352p.
12. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 1999.- 159:38p.
13. Perry IJ. et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995.-346:1395-8p.
14. Ridker PM et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999.-281:1817-21p.
15. Aronow WS et al. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older persons. *Am J Cardiology* 2000.-86:585-6p.
16. Bush D et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998;104:552-558
17. Giri S et al. Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. *Atherosclerosis* 1998; 137:359-366
18. Yoo, J.H., Chung, C.S. & Kang, S.S. Relation of plasma homocysteine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke*, 1998; 29, 2478-2483.
19. Spence, J.D., Malinow, M.R., Barnett, P.A., Marian, A.J., Freeman, D. & Hegele, R.A. Plasma homocysteine concentration, but not MTHFR genotype, is associated with variation in carotid plaque area. *Stroke*, 1999; 30, 969-973.



20. Pezzini, A., Grassi, M., Del Zotto, E., Assanelli, D., Archetti, S., Negrini, R., Caimi, L. & Padovani, A. Interaction of homocysteine and conventional predisposing factors on risk of ischaemic stroke in young people: consistency in phenotype-disease analysis and genotype-disease analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006; 77, 1150-1156.
21. Yokote, H., Shiraishi, A., Shintani, S. & Shiigai, T. Acute multiple brain infarction in large-artery atherosclerosis is associated with hyperhomocysteinemia. *Acta Neurol. Scand.*, 2007; 116, 243-247.
22. Nida Tascilar et al. Hyperhomocysteinemia as an Independent Risk Factor for Cardioembolic Stroke in the Turkish Population. *The Tohoku J. Exp. Med.* 2009; 218, 293-300
23. Stehouwer CD, Weijnenberg MP, Vanden Bergh M. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vascul Biol* 1998; 18: 1895–1901.
24. Adunsky A, Weitzman A, Fleissig Y. The relation of plasma total homocysteine levels to prevent cardiovascular disease in older patients with ischemic stroke. *Ageing (Milano)* 2000; 12: 48–52.
25. Munishi MN, Stone A, Fink L. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism* 1996; 45: 133–135.
26. Adunsky A, Weitzman A, Fleissig Y. The relation of plasma total homocysteine levels to prevent cardiovascular disease in older patients with ischemic stroke. *Ageing (Milano)* 2000; 12: 48–52.
27. G. Eniņa, A. Millers, B. Tilgale. Cerebrāla infarkta un transitoras išēmiskas lēkmes sekundārās profilakses vadlinijas. 2009; 50.
28. Walds DS et al. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis *BMJ* 2002; 325: 1202-1212.

29. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2001; 32: 842–849
30. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990; 81: 33–40.
31. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*. 1991; 83: 836–844
32. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *JAMA*. 1992; 267: 1253–1256
33. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, Hacke W; CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*. 2004; 35: 1147–1152
34. Prentice RL, Szatrowski TP, Kato H, Mason MW. Leukocyte counts and cerebrovascular disease. *J Chronic Dis*. 1982; 35: 703–714.
35. Yarnell Jwg, Baker IA, sweernam PM, et al: Fibrinogen , viscosity, and white blood cell count are major risk factor for ischemic heart disease. *Circulation* 83:836,1991
36. Qizilbash N; Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 16 (Suppl A):42,1995
37. Americo SF et al: Immunohematologic characteristic of infection-associated cerebral infarction. *Stroke* 22:1004, 1991
38. Epstein, SE., Zhou, YF., Zhu, J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*,1999 100, 20–28.

39. Nieto, FJ., Adam, E., Sorlie, P., Farzadegan, H., Melnick, JL., Comstock, GW., Szklo, M. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation*.1996; 94, 922–927
40. Amarenco, P., Cohen, A., Tzourio, C *et al.* Atherosclerosis disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *New Engl J. Med.* ,1994; 331, 1474- 1479.
41. Grau, AJ., Weimar, C., Buggle, F., et al. .(2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*2001; 32, 2559-2566

## Publikācijas

### Raksti recenzējamos žurnālos:

1. **V. Kēnina**, P. Auce, Z. Priede, A. Millers, E. Smeltere. Homocysteine, Atherothrombosis, and Stroke. *Seminars in Neurology* 2009, 3 (41) p139-143
2. **V. Kēnina**, P. Auce, Z. Priede, I. Irbe, L. Vainšteina, E. Smeltere, A. Millers. (2010) Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences.* 64:3, 133-136
3. **V. Kēnina**, P. Auce, Z. Priede, L. Vainšteina, I. Irbe, A. Millers. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Stroke: a Prospective Study. // *Collection of Scientific Papers.- RSU, Riga, 2010.- p.79 – 82.*
4. **V. Kēnina**, Z. Priede, P. Auce, N. Sūna, A. Millers. Carotid artery stenosis correlation with hyperhomocysteinemia in stroke patient group: a prospective study.//*Acta Chirurgica Latviensis* 2010, (10/2) p-39-41
5. Z. Priede, **V. Kēnina**, E. Miglāne, A. Millers, E. Pūcīte, M. Radziņa S-100 proteīns kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris// *Collection of Scientific Papers.- RSU, Riga, 2011.pieņemts publikācijai*

### Monogrāfiju līdzautors:

1. **V. Kēnina**, O. Sabeļņikovs, A. Millers „Neirointensīvās terapijas principi akūta cerebrāla infarkta gadījumā” sadaļa grāmatai „Klīniskā anestezioloģija un intensīvā terapija” I. Vanaga un A. Sondores redakcijā. Rīga, Nacionālais apgāds, 2008, 1039.-1047.lpp.

### **Tēzes un stenda referāti starptautiskajos kongresos:**

1. . L. Vainšteine, A. Millers, E. Smeltere, **V. Kēnina**, Z. Priede, I. Irbe. hiperhomocysteinemia as a risk factor of stroke.// 6th Baltic Congress of Neurology 2009, tēzes, **stenda referāts** Vilnis, 2009:45
2. P. Auce, A. Millers, E. Smeltere ,L. Vainšteine, E. Smeltere, **V. Kēnina**, I.Irbe. C. Pneumoniae chronic infection as a risk factor ofstroke//6th Baltic Congress of Neurology 2009, tēzes, **stenda referāts** Vilnis, 2009:45
3. **V. Kēnina**, Z. Priede, A Millers, G. Baltgaile.Association between increased carotid intīma-media thickness and cytomegalovirus seropositivity in stroke patients. **Abstract** for 15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics
4. **V. Kēnina**, P. Auce, Z. Priede, L. Vainšteine, I. Irbe, A Millers. Hiperhomocysteinemia association with diabetes mellitus and coronary heart disease in the patients' group with stroke. **Poster presentation** XIX. European Stroke Conference

### **Tēzes un stenda referāti Latvijas konferencēs:**

1. A.Millers, **V.Kēnina**, Z.Priede. Homocisteīns un hroniska infekcija kā ateroģenēzi stimulējošie faktori. // RSU 2008.gada zinātniskās konferences tēzes, **stenda referāts** Rīga, 2008 : 132.lpp
2. Millers, E. Smeltere, **V. Kēnina**, L. Vainšteine, I. Irbe. C. Pneumoniae hroniska infekcija kā akūta cerebrāla infarkta riska faktors, tās korelācija ar insulta subtipu// RSU 2009.gada zinātniskās konferences tēzes, **stenda referāts** Rīga, 2009
3. **V. Kēnina**, P. Auce, Z. Priede, L. Vainšteine, I. Irbe, A Millers. Lipīdu profila analīze pacientiem ar akūto cerebrālo infarktu un pozitīvām IgG antivielām pret *C. pneumoniae*// RSU 2010.gada zinātniskās konferences tēzes, **stenda referāts** Rīga, 2010

## Apzīmējumi un saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums angļu valodā	Skaidrojums latviešu valodā
$\chi^2$	Chi-square test value	Hi-kvadrāta testa vērtība
<b>ABL</b>	High –density lipoprotein	Augsta blīvuma lipoproteīns
<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance	Dispersijas analīze
<i>C.pneumoniae</i>	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	-
<b>CD</b>	Diabetes Mellitus	Cukura diabēts
<b>CI</b>	Cerebral Infarction	Cerebrāls infarkts
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus	Citomegalovīruss
<b>CT</b>	Computerised Tomography	Datortomogrāfija
<b>df</b>	Degree of Freedom	Brīvības pakāpe
<b>EHO KG</b>	Echocardiography	Ehokardiogrāfija
<b>ELISA</b>	Enzyme ImmunoAssay	Enzimātiskā imūnfermentatīvā analīze
<b>F</b>	Fisher Value	Faktiskā Fišera vērtība
<b>Hcy</b>	Homocysteine	Homocisteīns
<b>IgG</b>	Immunoglobulin Class G	Imūnglobulīni G
<b>IgM</b>	Immunoglobulin Class M	Imūnglobulīni M
<b>KH</b>	Total Cholesterol	Kopējais holesterīns
<b>KSS</b>	Coronary Heart Disease	Koronārā sirds slimība
<b>TI 95%</b>	Confidential Interval of 95%	95% ticamības intervāls
<i>t</i>	<i>t</i> -test value	t-testa faktiskā vērtība
<b>TG</b>	Triglycerides	Triglicerīdi
<b>TOAST</b>	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment	Pētījums Org 10172 akūta insulta ārstēšana
<b>ZBL</b>	Low-density Lipoprotein	Zema blīvuma lipoproteīns

## Pateicības

Izsaku lielu pateicību darba vadīšanā asociētam profesoram **Andrejam Milleram** un docentei **Elvīrai Smelterei**.

Par metodiskiem ieteikumiem sirsnīgs paldies profesorei **Inārai Loginai**, profesorei **Jutai Kroičai**, docentei **Angelikai Krūmiņai** un docentei **Evijai Miglānei**.

Par darba laboratorijas daļu un vērtīgām konsultācijām pateicos P. Stradiņa KUS Klīniskās imunoloģijas centra vadītājai dr. **Intai Jaunalksnei** un P. Stradiņa KUS Centrālās laboratorijas vadītājai dr. **Artai Balodei**.

Pateicos kolēģiem dr. **Paulam Aucem**, dr. **Lanai Vainšteinei**, dr. **Inesei Irbei**, dr. **Ildzei Krieviņai** par atsaucību, atbalstu un izpalīdzību ikdienas darbu veikšanā.

Paldies RSU zinātņu proktorei Dr. habil. med., prof. **Ivetai Ozolantai** un zinātniskai sekretārei **Ingrīdai Kreilei** par sniegtajām konsultācijām doktorantūras laikā.

Par metodiskiem ieteikumiem iegūto rezultātu statistiskā analīzē pateicos profesoram **Uldim Teibem**.