

Vita Skuja

ORCID 0000-0002-0349-8719

Iekaisīgo zarnu slimību aktivitāte iepriekš
hospitalizētiem pacientiem ar paplašināta
spektra beta-laktamāzes producējošām
Enterobacteriaceae dzimtas baktērijām
zarnu traktā

Promocijas darba kopsavilkums zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

Rīga, 2020

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Rīgā, Latvijā

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. profesors, LZA īstenais loceklis **Aivars Lejnieks**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,
Latvija

Dr. med. profesore **Angelika Krūmiņa**, Rīgas Stradiņa universitāte,
Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Darba zinātniskie konsultanti:

Dr. med. asociētais profesors **Aleksejs Derovs**, Rīgas Stradiņa universitāte,
Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Dr. med. profesors **Rami Eliakim**, *Department of Gastroenterology, Sackler School of Medicine, Sheba Medical Center, Tel-Aviv University*, Izraēla

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. docents **Ivars Tolmanis**, Rīgas Stradiņa universitāte,
Gremošanas slimību centrs *Gastro*, Latvija

Dr. med. profesors **Mārcis Leja**, Latvijas Universitāte, Rīgas Austrumu
klīniskā universitātes slimnīca, Gremošanas slimību centrs *Gastro*, Latvija

Dr. med. profesore **Georgina Hold**, Mikrobioma izpētes centrs,
St George and Sutherland Clinical School, Sidneja, Austrālija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2020. gada 2. jūnijā plkst. 15.00 tiešsaistē
Zoom platformā

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore **Ilze Konrāde**

SATURS

IEVADS	5
1. DARBA HIPOTĒZE, MĒRĶIS UN UZDEVUMI	7
2. LITERATŪRAS APSKATS	8
3. MATERIĀLI UN METODEDES	13
4. REZULTĀTI	16
5. DISKUSIJA	25
6. SECINĀJUMI	32
7. PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS UN TURPMĀKI IETEIKUMI	32
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	34
PUBLIKĀCIJAS PAR PROMOCIJAS DARBA TĒMU PIELIKUMI	38 44

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

CDAI – Krona slimības aktivitātes indekss (*Crohn's disease activity index*)

CRO – c reaktīvais olbaltums

ČK – čūlainais jeb ulcerozais kolīts

ECCO – Eiropas Krona un kolīta organizācija (*European Crohn's and Colitis Organization*)

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums

ESBL – paplašināta spektra beta-laktamāzes (*extended spectrum beta-lactamases*)

ESBL-E – paplašināta spektra beta-laktamāzes (*extended spectrum beta-lactamases*) producējošas *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas

EUCAST – Eiropas Antimikrobiālās jutības noteikšanas komiteja (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

HBI – *Harvey-Bradshaw* indekss

Hgb – hemoglobīns

IZS – iekaisīgās zarnu slimības

KS – Krona slimība (*Crohn's disease*)

MRM – multirezistentie mikroorganismi

MRSA – meticilīnrezistentais *Staphylococcus aureus*

PSKUS – Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

RAKUS – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

RSU – Rīgas Stradiņa universitāte

SSK-10 – starptautiskais slimību klasifikators 10. versija

VRE – vankomicīna rezistentais enterokoks

IEVADS

Iekaisīgās zarnu slimības (IZS), ar ko parasti saprot čūlaino kolītu (ČK) un Krona slimību (KS), izpaužas kā hronisks iekaisums zarnu traktā ar ārpuszarnu izpausmēm (Lichtenstein et al., 2018; Magro et al., 2017).

Saistībā ar biežo saskari ar medicīnas sistēmu, hospitalizāciju, imūnmodulējošo medikamentu lietošanu, antibakteriālās terapijas saņemšanu un pašu IZS patogēnēzi, IZS pacientiem ir lielākas iespējas tikt kolonizētiem ar multirezistentiem mikroorganismiem (MRM), t. sk. paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām (ESBL-E), kas ir biežākie IZS pacientiem sastopamie MRM (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). ESBL-E IZS pacientu zarnu traktā sastopamas līdz pat desmit reizēm biežāk nekā citi, plaši sastopami MRM, tādi kā meticilīnrezistentais *Staphylococcus aureus* (MRSA) vai vankomicīna rezistentais enterokoks (VRE) (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013).

Pacientu zarnu trakta kolonizācija ar ESBL-E saistās ar ESBL-E izplatību medicīnas sistēmā un straujāku ESBL-E radītu infekciju attīstību, kas savukārt saistās ar augstākiem saslimstības, ilgstošas hospitalizācijas, izmaksu, turpmākas antibakteriālās rezistences attīstības un mirstības rādītājiem (ECDC, 2014; ECDC, 2015). Tādēļ ESBL-E esamība IZS pacientu zarnu traktā ir aktuāla gan no sabiedrības veselības un infekciju kontroles, gan arī klīniskā aspekta (CDC, 2018; ECDC, 2014; ECDC, 2015; Lynch et al., 2013; Martinez-Martinez et al., 2017).

Iepriekš veikti pētījumi, kas apskata ESBL-E esamību IZS pacientu zarnu traktā no epidemioloģiskā viedokļa (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013; Li et al., 2015). Tie analizējuši ESBL-E prevalenci un riska faktorus zarnu trakta kolonizācijai ar ESBL-E IZS pacientu populācijā Ziemeļamerikas un Āzijas valstīs. Tomēr, neraugoties uz arvien vairāk pieaugošo pierādījumu līmeni tam, ka *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju īpatsvaram zarnu mikrobiotas sastāvā

ir potenciāla loma gan IZS etioloģijā un patoģenēzē, gan zarnu trakta kolonizācijā ar MRM, t. sk. ESBL-E, līdz šim nav veikti pētījumi, kas aprakstītu ESBL-E klīnisko nozīmi pacientiem ar IZS – analizētu ESBL-E esamību IZS pacientu zarnu traktā un to saistību ar IZS klīnisko aktivitāti.

Šis pētījums, izmantojot ČK un KS klīniskās slimības aktivitātes indeksus atbilstoši Eiropas Krona un kolīta organizācijas (ECCO) vadlīnijām un nosakot ESBL-E pacientu zarnu traktā atbilstoši Eiropas Antimikrobiālās jutības noteikšanas komitejas (EUCAST) vadlīnijām, sniedz atbildi uz to vai pastāv atšķirības IZS klīniskajā aktivitātē iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā. Pētījums atklāj, ka iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem, kuru zarnu traktā konstatētas ESBL-E, novēro augstāku IZS klīnisko aktivitāti. Tomēr nepieciešami papildus pētījumi, lai spriestu par ESBL-E saistību ar IZS klīnisko aktivitāti.

1. DARBA HIPOTĒZE, MĒRĶIS UN UZDEVUMI

Hipotēze

Augstāka iekaisīgo zarnu slimību (IZS) klīniskā aktivitāte ir novērojama iepriekš hospitalizētiem čūlainā kolīta (ČK) un Krona slimības (KS) pacientiem, kuru zarnu traktā konstatētas paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošas *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas (ESBL-E).

Mērķis

Noteikt iepriekš hospitalizētu IZS – čūlainā kolīta (ČK) un Krona slimības (KS) – pacientu klīniskās slimības aktivitātes atšķirības gadījumos ar ESBL-E un bez ESBL-E pacientu zarnu traktā.

Uzdevumi

1. Aprakstīt ESBL-E (sastopamības biežumu, baktēriju sugas, ESBL produkciju noteicošos baktēriju plazmīdu gēnus) iepriekš hospitalizētu ČK un KS pacientu zarnu traktā.
2. Aprakstīt ČK un KS klīnisko aktivitāti un izplatību iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem.
3. Salīdzināt IZS klīnisko aktivitāti gadījumos ar ESBL-E un bez ESBL-E iepriekš hospitalizēto ČK un KS pacientu zarnu traktā.
4. Sniegt praktiskas rekomendācijas turpmākai pētījuma attīstībai, sabiedrības veselības un klīniskās prakses uzlabošanai.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. Iekaisīgo zarnu slimību definīcija

Iekaisīgās zarnu slimības (IZS) apvieno vairākas slimības, kuru gadījumā vērojams hronisks kuņģa-zarnu trakta iekaisums un ārpuszarnu izpausmes. Ar šo terminu visbiežāk saprotot divas IZS formas – čūlaino kolītu (ČK) un Krona slimību (KS). (Crohn's and Colitis foundation, 2014; O'Brian & Downward, 2017)

2.2. Biežāk izmantotie klīniskās aktivitātes noteikšanas indeksi, punktu sistēmas un klasifikācijas

2.2.1. Čūlainais kolīts

Pilnā *Mayo score* punktu sistēma ČK aktivitātes noteikšanai ir visbiežāk pielietotā punktu sistēma ČK klīniskajos pētījumos un ikdienas praksē (MD Calc, Mayo score) (skat. 1. pielikumu). Pilnā *Mayo score* punktu sistēma dod iespēju raksturot ČK slimības aktivitāti kādā konkrētā laika punktā ar vienu skaitli (MD Calc, Mayo Score; Sutherland et al., 1987). Tā variē robežās no 0 līdz 12, kur augstāks punktu skaits norāda uz aktīvāku slimību. Tā sastāv no 4 apakškategoriām. Katra apakškatērija dod punktus no 0 (norma vai neaktīva slimība) līdz 3 (smaga slimība), kurus saskaitot iegūst pilnā *Mayo score* punktu sistēmas summu. (ECCO, 2016; IG-IBD Scores, Mayo Score; ECCO, Mayo Score)

Daļējo *Mayo score* punktu sistēmu parasti izmanto ikdienas klīniskajā praksē, ja nav pieejams endoskopiskā izmeklējuma (kolonoskopijas) apraksts (skat. 1. pielikumu). Tā sastāv no 3 apakšpunktu summas, neietverot endoskopisko gļotādas izskata raksturojumu. Daļējā *Mayo score* punktu sistēma variē no 0–9, kur augstāks punktu skaits norāda uz smagāku slimības aktivitāti.

Punktu sadalījums 3 kategorijās ir identisks pilnajai *Mayo score* punktu sistēmai. (Alberta Health Services, Partial Mayo Score 2016)

Adaptētā Truelove and Witt's indeksa gadījumā par pamatu ir pacienta asiņaino vēdera izeju skaits dienā, kas, kombinējoties ar vairākiem citiem objektīviem klīniskiem un laboratoriem rādītājiem, nosaka slimības aktivitāti (ECCO, 2016; ECCO, Truelove & Witt's Score) (skat. 1. pielikumu).

Montreālas klasifikācija iedala ČK pēc tā makroskopiskās izplatības un slimības aktivitātes (ECCO, 2016; ECCO, Montreal Classification; A. Dignass et al., 2012) (skat. 1. pielikumu).

2.2.2. Krona slimība

CDAI aprēķinam tiek lietoti dažādi kalkulatori, tādēļ aprēķinātais punktu skaits var būtiski atšķirties atkarībā no lietotā kalkulatora un tā algoritma (skat. 2. pielikumu). Šajā pētījumā izmantots ECCO vadlīnijās un resursos norādītais CDAI kalkulators (ECCO, CDAI). CDAI kalkulators sastāv no 8 kritērijiem, kur katrs dod noteiktu punktu skaitu un katram no tiem CDAI aprēķinā tiek piemērots noteikts svara koeficients. Atsevišķo kritēriju punktu skaits veido CDAI summu. (ECCO, CDAI; IG-IBD Scores, CDAI)

HBI tika izveidots kā vienkāršota CDAI versija, lai vieglāk veiktu sistemātisku klīnisko datu apkopojumu pacientiem ar KS (Harvey & Bradshaw, 1980; ECCO, HBI) (skat. 2. pielikumu). HBI ņem vērā piecus klīniskos parametrus, kur katrs no tiem sniedz noteiktu punktu skaitu. HBI lietošana, salīdzinājumā ar CDAI ir vienkāršāka un tai nav nepieciešami laboratoro izmeklējumu rezultāti. HBI pamatā ir klīniskie dati par iepriekšējo dienu. (Alberta Health Services, Harvey Bradshaw Index, 2016)

Montreālas klasifikācija KS gadījumā sastāv no trīs sadaļām un ietver vecumu, slimības lokalizāciju un slimības klīnisko uzvedību. (ECCO, Montreal Classification) (skat. 2. pielikumu)

2.3. Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas

Paplašināta spektra beta-laktamāzes (ESBL) ir enzīmu grupa, kas inaktivē beta laktāma grupas antibiotikas, šķeļot beta laktāma gredzenu hidrolīzes veidā. Tādējādi ESBL padara šīs antibiotikas neefektīvas pret mikroorganismu, kas producē ESBL un nosaka šī mikroorganisma rezistenci pret beta laktāma antibiotikām, t. sk. paplašināta spektra (trešās paaudzes) cefalosporīniem (El Salabi et al., 2013; Jacoby et al., 2005; Oteo et al., 2010).

Visbiežāk ESBL producē *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas, *Pseudomonas aeruginosa* un *Acinetobacter* ģints baktērijas (El Salabi et al., 2013; Jacoby et al., 2005; Oteo et al., 2010). Visbiežāk sastopamās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas, kas producē ESBL ir *E. coli* un *Klebsiella* ģints baktērijas (Jacoby et al., 2005; Oteo et al., 2010).

ESBL produkciju nosaka gēni. Visbiežāk šie gēni atrodas baktēriju plazmīdās – mobilos ģenētiskos elementos, kas lokalizēti ārpus baktēriju hromosomālajām dezoksiribonukleīnskābes (DNS) struktūrām (El Salabi et al., 2013; Jacoby et al., 2005; Lynch et al., 2013).

Līdz šim brīdim klīniski vissvarīgākās ESBL grupas ir CTX-M enzīmi, kam seko no TEM un SHV atvasinātās ESBL. Šie enzīmi ir iekodēti attiecīgos palzmīdu gēnos *bla*CTX-M, *bla*TEM un *bla*SHV. (Martinez-Martinez et al., 2017)

2.4. Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju noteikšana

Eiropā ESBL-E diagnosticē vadoties pēc EUCAST vadlīnijām (Martinez-Martinez et al., 2017). Pēc līdzīgiem principiem darbojas arī ASV vadlīnijas, ko definē Klīnisko un laboratorijas standartu institūta (*Clinical and*

Laboratory Sandarts Institute) izdotas vadlīnijas (CLSI, 2013; CDC, 2010). Vadlīniju rekomendētā stratēģija ESBL-E noteikšanai ir balstīta uz sākotnēju ESBL-E skrīningu – rezistences noteikšanu pret indikatorantibiotikām – oksimino-cefalosporīniem, kam seko fenotipisks un dažos gadījumos arī genotipisks ESBL-E apstiprinošais tests (Martinez-Martinez et al., 2017).

2.5. Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju saistība ar iekaisīgajām zarnu slimībām

Saistībā ar izmaiņām imūnsistēmā, biežās saskares ar medicīnas aprūpes iestādēm un regulāras imūnmodulējošo medikamentu un antibiotiku lietošanas, IZS pacientiem ir lielāka iespēja tikt kolonizētiem ar multirezistentiem mikroorganismiem (MRM) (Leung et al., 2012). Ziņots, ka IZS pacientu zarnu trakts daudz biežāk tiek kolonizēts vai IZS pacienti piedzīvo infekciju ar meticilīnrezistentu *Staphylococcus aureus* (MRSA), ESBL-E vai vankomicīna rezistentu enterokoku (VRE), salīdzinājumā ar pacientiem bez IZS (Vaisman et al., 2013).

ESBL-E ir biežāk sastopamie MRM, kas kolonizē IZS pacientu zarnu traktu. IZS pacientu zarnu traktā bieži tiek atrasti tādi MRM, kā piemēram MRSA un VRE, tomēr zināms, ka ESBL-E IZS pacientu zarnu traktā tiek atrastas 4–10 reizes biežāk nekā šie bieži sastopamie MRM (Leung et al., 2012; Li et al., 2015; Vaisman et al., 2013). Zināms, ka ESBL-E prevalence IZS pacientu populācijā ir lielāka (4,1–19%, vidēji 11,1%), nekā pacientiem bez IZS (4,1–6,6%, vidēji 5,5%) (Karanika et al., 2016; Leung et al., 2012; Li et al., 2015; Vaisman et al., 2013).

Zināms, ka vairāk kā viena ceturtdaļa IZS pacientu tiek hospitalizēti dēļ infekcijām, t. sk. infekcijām, ko izraisa MRM (Vaisman et al., 2013) un šīs infekcijas ir saistītas ar 4 reizes augstākiem mirstības rādītājiem (Vaisman et al.,

2013). Šie statistiskie rādītāji kļūst arvien nozīmīgāki, jo hospitalizēto IZS pacientu skaits turpina pieaugt (Vaisman et al., 2013). Pacienti, kas uzņemšanas brīdī ir kolonizēti ar MRM ir lielāks risks MRM radītas infekcijas attīstībai (Vaisman et al., 2013).

Nemot vērā pieaugošos MRM un ESBL-E sastopamības rādītājus pasaulē un to ietekmi uz IZS populāciju, agrīna IZS pacientu kolonizācijas un ESBL-E izraisītas infekcijas noteikšana hospitalizētiem pacientiem varētu potenciāli samazināt šo pataloģiju radīto kopējo saslimstību, mirstību un ekonomisko slogu (Leung et al., 2012).

3. MATERIĀLI UN METODEDES

Šķērsgriezuma pētījums, kas veikts divos terciārās medicīnas centros Rīgā, Latvijā, norisinājās laika posmā no 2015. līdz 2017. gadam, iekļaujot iepriekš hospitalizētu ČK un KS pacientu IZS klīniskās aktivitātes rādītājus un informāciju par ESBL-E šo pacientu zarnu traktā.

3.1. Pacientu izlase

Iepriekš hospitalizētu IZS pacientu grupa izvēlēta ar nolūku, jo iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem ir lielāka iespēja atkārtoti nonākt kontaktā ar medicīnas sistēmu un veicināt tālāku ESBL-E izplatību, ja tās konstatētas pacientu zarnu traktā (ECDC, 2014; ECDC, 2015; Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). No pētījuma mērķa populācijas – iepriekš hospitalizētiem IZS (ČK un KS) pacientiem, tika veidota izdevīguma atlase, iekļaujot ČK un KS pacientus, kas 7 gadu laikā (periodā no 2010. gada 1. janvāra līdz 2016. gada 31. decembrim) kaut vienu reizi bijuši stacionēti Latvijas divos lielākajos terciārās medicīnas aprūpes centros – Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) vai Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) ar diagnozēm K50 – Krona (*Crohn*) slimība un K51 – čūlains (ulcerozs) kolīts. Minētajā laika periodā konstatēti 803 unikāli IZS pacienti, kas izvērtēti atbilstoši pētījuma ieslēgšanas un izslēgšanas kritērijiem un pētījumā iekļauti 177 pacienti – 122 ČK un 55 KS pacienti.

3.2. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Iekļaušanas kritēriji: 1) Pacientam pierādīta K51 (čūlaina (ulceroza) kolīta) diagnoze (klīniski, laboratoriski, endoskopiski un histoloģiski) vai K50 (Krona (*Crohn*) slimības) diagnoze (klīniski, laboratoriski, radioloģiski vai

endoskopiski un histoloģiski). 2) Pacients iepriekš vismaz vienu reizi bijis hospitalizēts. 3) Jebkura dzimuma pacienti vecumā no 18 līdz 80 gadiem. 4) Pacients ar jebkādu IZS klīnisko aktivitāti (klīniska remisija, viegla, vidēji smaga, smaga). 5) Ar pacientu iespējams sazināties, pieejams pacienta telefona numurs, ierodas uz pētījuma vizīti.

Izslēgšanas kritēriji: 1) Pacientam nav apstiprināta K50 (Krona (*Crohn*) slimības) vai K51 (čūlaina (ulcerozā) kolīta) diagnoze, iekļaušanas kritērijos minētajā veidā. 2) Pacients pētījuma veikšanas laikā atrodas stacionārā. 3) Pacients iepriekš nekad nav bijis hospitalizēts. 4) Pacients pētījuma brīdī ārstējas no ESBL-E radītas infekcijas. 5) Ar pacientu nav iespējams sazināties (zvanot 3 dienas pēc kārtas pacients neceļ telefonu, telefons atrodas ārpus uztveršanas zonas, abonentam ir slēgti ienākošie zvani) vai nav zināms pacienta telefona numurs. 6) Pacients nevēlas piedalīties pētījumā, nespēj ierasties vai neierodas uz pētījuma vizīti.

3.3. ČK un KS klīniskās slimības aktivitātes noteikšana

ČK un KS pacienti analizēti atsevišķi, jo atšķirīgi ir principi un punktu sistēmas, pēc kurām nosaka IZS klīnisko aktivitāti. ČK klīniskā aktivitāte un izplatība novērtēta pēc pilnās un daļējās *Mayo score* punktu sistēmas, adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa un Montreālas klasifikācijas (skat. 1. pielikumu), savukārt KS klīniskā aktivitāte un izplatība novērtēta pēc Krona slimības aktivitātes indeksa (CDAI), *Harvey-Bradshaw* indeksa (HBI) un Montreālas klasifikācijas (skat. 2. pielikumu), atbilstoši Eiropas Krona un Kolīta organizācijas (ECCO) vadlīnijām. (ECCO, 2016)

3.4. ESBL-E un ESBL produkciju noteicošo gēnu identifikācija

No pacientiem tika iegūts rektālās iztriepes biomateriāls, no kura izolētas ESBL-E un ar polimerāzes ķēdes reakciju, noteikti baktēriju ESBL produkciju noteicošie plazmīdu gēni (*bla*CTX-M, *bla*TEM un *bla*SHV), atbilstoši Eiropas Antibakteriālās jutības noteikšanas komisijas (EUCAST) vadlīnijām (Martinez-Martinez et al., 2017).

3.5. Salīdzināmās pacientu grupas

ČK un KS klīniskās aktivitātes rādītāji salīdzināti gadījumos ar ESBL-E un bez ESBL-E iepriekš hospitalizēto IZS pacientu zarnu traktā.

3.6. Statistiskās apstrādes metodes

Nepieciešamais pētāmās izlases lielums aprēķināts pēc *OpenEpi* (OpenEpi). Datu statistiskā apstrāde veikta izmantojot atbilstošās parametriskās un neparametriskās aprakstošās un analītiskās statistikas metodes ar *IBM SPSS Statistics 25.0* versiju. Ticamība noteikta 5% līmenī un par statistiski ticamiem pieņemti p , kas bija $< 0,05$.

3.7. Ētikas principu ievērošana

Pētījums tika veikts atbilstoši Pasaules Medicīnas asociācijas (*World Medical Association*) Helsinku Deklarācijai (WMA, 2018). Tika saņemtas RSU un RAKUS Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komiteju atļaujas.

4. REZULTĀTI

ESBL-E zarnu traktā tika noteikta 177 iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem, t. sk. 122 pacientiem ar ČK (69% pētāmo pacientu) un 55 pacientiem ar KS (31% pētāmo pacientu). ESBL-E zarnu traktā tika atrastas 19 (11%) IZS pacientiem. ESBL-E bija konstatētas 13 (11%) ČK pacientu un 6 (11%) KS pacientu zarnu traktā.

4.1. Iepriekš hospitalizēto IZS pacientu raksturojums

ČK un KS pacientu demogrāfiskie rādītāji atrodami 4.1. tabulā.

4.1. tabula

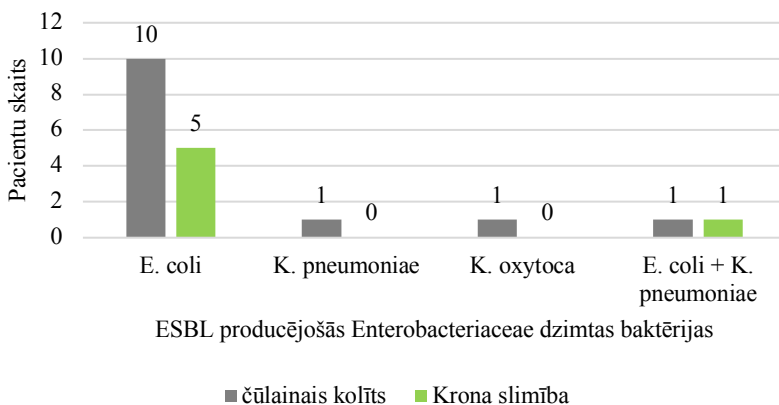
ČK un KS pacientu demogrāfiskie rādītāji

	ČK (N = 122)	KS (N = 55)
Sievietes, pacientu skaits (%)	58 (48%)	24 (44%)
Vecums, gadi		
Vidēji (SD)	44,14 (SD = 15,25)	38,11 (SD = 15,25)
Min	18	19
Max	79	77

4.2. Iepriekš hospitalizēto IZS pacientu zarnu traktā esošo ESBL-E raksturojums

4.2.1. ESBL-E sugas

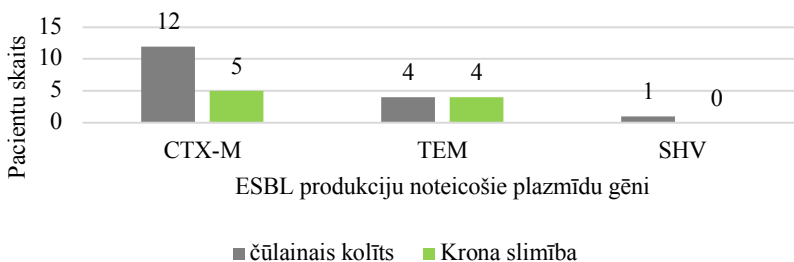
Gan ČK, gan KS gadījumā visbiežāk (attiecīgi 77% un 83%) pacientu zarnu traktā tika konstatētas ESBL producējošas *E. coli*. Skat. 4.1. attēlu.



4.1. att. IZS pacientu zarnu traktā konstatētās ESBL-E

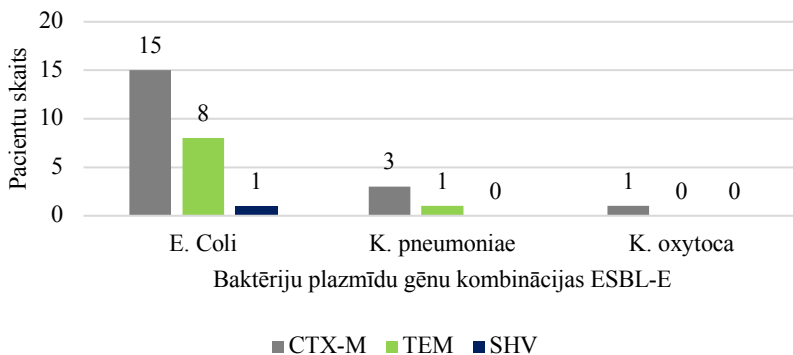
4.2.2. ESBL produkciju noteicošie plazmīdu gēni

Gan ČK, gan KS gadījumā visbiežāk (attiecīgi 71% un 56%) pacientu zarnu traktā tika konstatētas ESBL-E, kuru plazmīdas saturēja CTX-M gēnu, kas nosaka ESBL produkciju. Skat. 4.2. attēlu.



4.2. att. ESBL produkciju noteicošie plazmīdu gēni ESBL-E IZS pacientiem

ESBL producējošo *E. coli* plazmīdas visbiežāk saturēja CTX-M gēnu, kas atbild par ESBL produkciju šajās baktērijās. Skat. 4.3. attēlu.



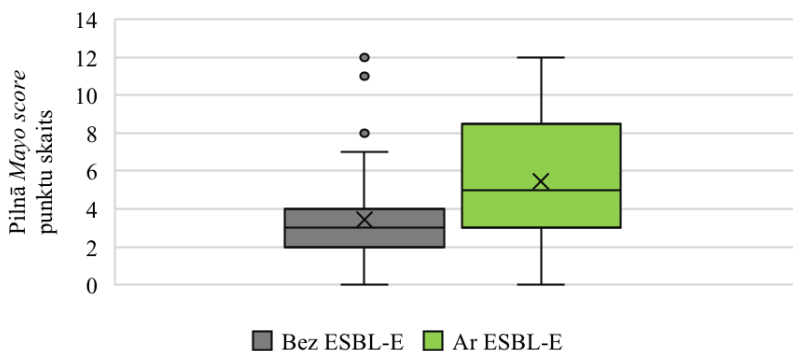
4.3. att. Baktēriju plazmīdu gēnu kombinācijas ESBL-E IZS pacientiem

4.3. IZS klīniskās aktivitātes un izplatības salīdzinājums iepriekš hospitalizētiem pacientiem ar un bez ESBL-E IZS pacientu zarnu traktā

4.3.1. Čūlainais kolīts

Pilnā *Mayo score* punktu sistēma

ČK pacientiem, kuru zarnu traktā bija sastopamas ESBL-E slimība noritēja smagāk pēc pilnās *Mayo score* punktu sistēmas – bija novērojama vidēji smaga slimības aktivitāte (Mdn = 5, IQR = 6), turpretim ČK pacientiem, kuru zarnu traktā nebija sastopamas ESBL-E, bija novērojama viegla slimības aktivitāte (Mdn = 3, IQR = 2) ($U = 423, p = 0,016$). Skat. 4.4. attēlu.



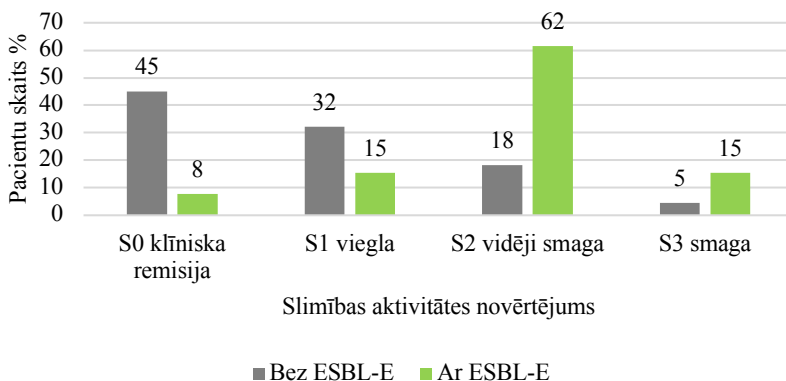
4.4. att. Pilnās *Mayo score* punktu sistēmas punktu skaits ČK pacientiem ar ($N = 13$) un bez ($N = 109$) ESBL-E pacientu zarnu traktā ($p = 0,016$)

Daļējā *Mayo score* punktu sistēma

Analizējot ČK pacientu atlasī, netika novērotas statistiski ticamas atšķirības slimības aktivitātē pēc daļējās *Mayo score* punktu sistēmas ČK pacientiem ar ($Mdn = 3$, $IQR = 5$) un bez ($Mdn = 2$, $IQR = 2$) ESBL-E pacientu zarnu traktā ($U = 482$, $p = 0,052$).

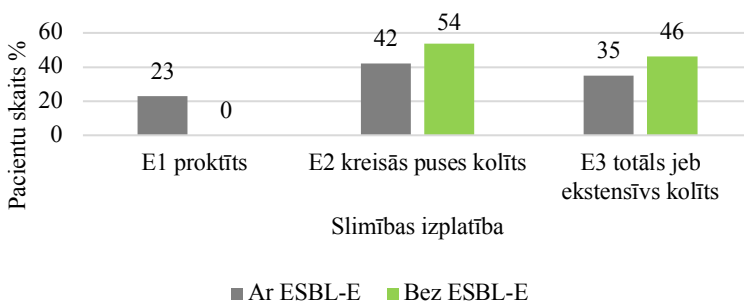
Montreālas klasifikācija

ESBL-E esamībai zarnu traktā bija liels efekts uz ČK pacientu slimības aktivitāti, kas vērtēta pēc Montreālas klasifikācijas $X^2(3, N = 122) = 15,54$; $p = 0,001$; $\phi_c = 0,37$. Skat. 4.5. attēlu. Vidēji smaga (S2) un smaga (S3) slimības aktivitāte pārsvarā tika novērota ČK pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā, savukārt klīniska remisija (S0) un viegla (S1) slimības aktivitāte pārsvarā tikai novērota ČK pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā.



4.5. att. Slimības aktivitātes novērtējums pēc Montreālas klasifikācijas ČK pacientiem ar (N = 13) un bez (N = 109) ESBL-E zarnu traktā ($p = 0,001$)

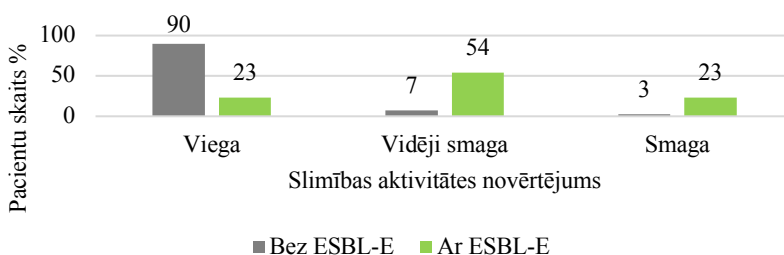
ESBL-E esamībai pacientu zarnu traktā bija vidējs efekts uz ČK iekaisuma skartā resnās zarnas apjomu, kas vērtēts pēc Montreālas klasifikācijas. $X^2(2, N = 122) = 6,35; p = 0,042; \phi_c = 0,18$. Skat. 4.6. attēlu. ČK pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā tika novērots kreisās puses (E2) un totāls jeb ekstensīvs kolīts (E3), un pretstatā ČK pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā vispār netika novērots proktīts (E1).



4.6. att. Slimības izplatība pēc Montreālas klasifikācijas ČK pacientiem ar (N = 13) un bez (N = 109) ESBL-E zarnu traktā ($p = 0,042$)

Adaptētais *Truelove and Witt's* indekss

ESBL-E esamībai pacientu zarnu traktā bija liels efekts uz slimības aktivitāti, kas vērtēta pēc adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa. $X^2(2, N = 122) = 26,73; p < 0,0001; \phi_c = 0,55$. Skat. 4.7. attēlu. Vidēji smaga un smaga slimības aktivitāte pārsvarā tika novērota ČK pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā, savukārt viegla slimības aktivitāte pārsvarā tikai novērota ČK pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā.

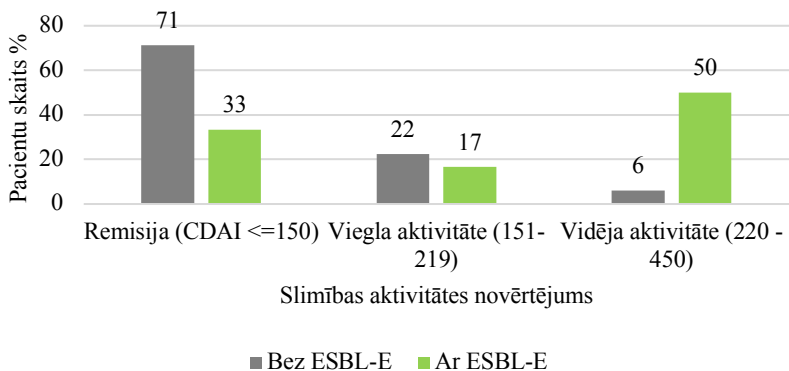


4.7. att. **Slimības aktivitātes novērtējums pēc adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa ČK pacientiem ar (N = 13) un bez (N = 109) ESBL-E zarnu traktā ($p < 0,0001$)**

4.3.2. Krona slimība

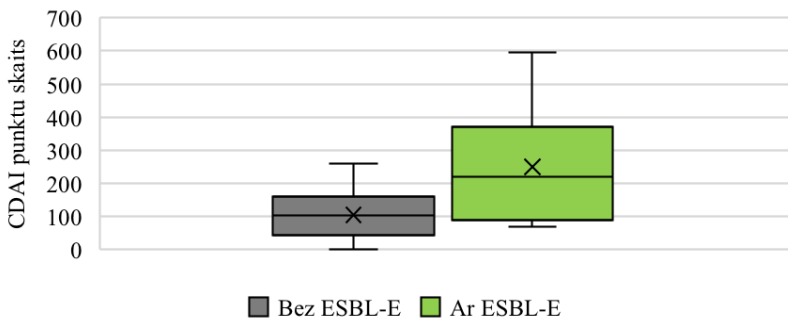
Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI)

KS pacientu gadījumā ESBL-E esamībai pacientu zarnu traktā bija liels efekts uz slimības aktivitāti, kas vērtēta pēc CDAI. $X^2(2, N = 55) = 7,14; p = 0,028; \phi_c = 0,44$. Skat. 4.8. attēlu. Vidēja slimības aktivitāte pārsvarā tika novērota KS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā, savukārt remisija un viegla slimības aktivitāte pārsvarā novērota KS pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā. Nevienam pacientam nebija smaga aktivitāte (CDAI > 450).



4.8. att. Slimības aktivitātes novērtējums pēc CDAI KS pacientiem ar (N = 6) un bez (N = 49) ESBL-E zarnu traktā ($p = 0,028$)

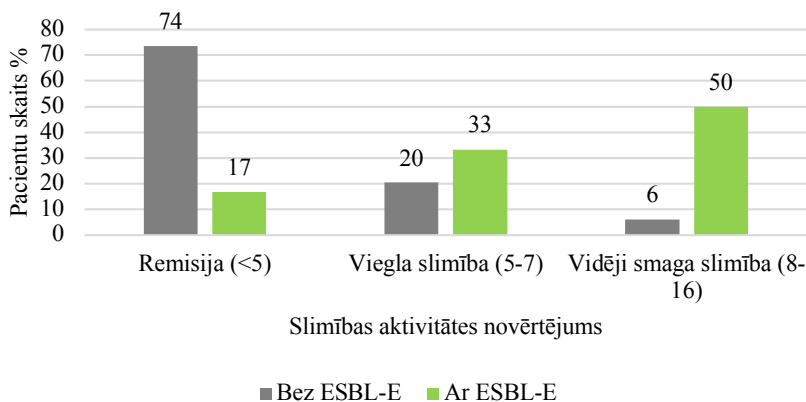
Salīdzinot arī CDAI punktu skaitu, KS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā bija vidēja slimības aktivitāte (Mdn = 219,53, IQR = 281,71), savukārt KS pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā bija remisija (Mdn = 103,99, IQR = 119,01) ($U = 64, p = 0,023$). Skat. 4.9. attēlu.



4.9. att. CDAI punktu skaits KS pacientiem ar (N = 6) un bez (N = 49) ESBL-E zarnu traktā ($p = 0,023$)

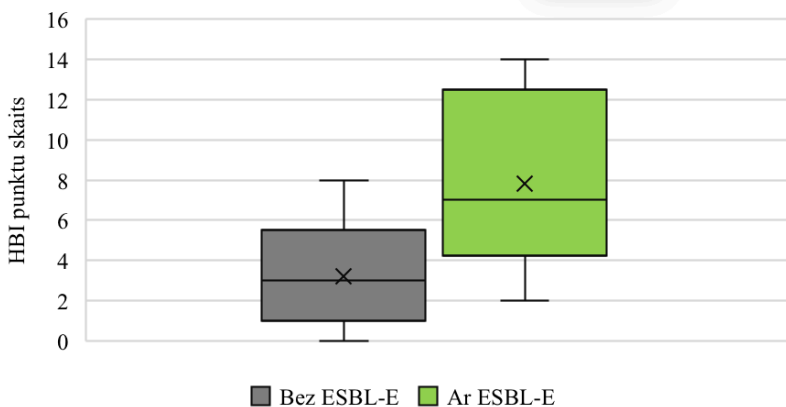
Harvey-Bradshaw indekss (HBI)

KS pacientu gadījumā ESBL-E esamībai pacientu zarnu traktā bija liels efekts uz slimības aktivitāti, kas vērtēta pēc HBI. $X^2(2, N = 55) = 9,58; p = 0,008; \phi_c = 0,48$. Skat. 4.10. attēlu. Vidēja slimības aktivitāte pārsvarā tika novērota KS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā, savukārt remisija pārsvarā tika novērota KS pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā.



4.10. att. **Slimības aktivitātes novērtējums pēc HBI KS pacientiem ar (N = 6) un bez (N = 49) ESBL-E zarnu traktā (p = 0,008)**

Salīdzinot arī HBI punktu skaitu, KS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā bija vērojama vidēja slimības aktivitāte (Mdn = 7, IQR = 8), savukārt KS pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā – remisija (Mdn = 3, IQR = 5) ($U = 54, p = 0,01$). Skat. 4.11. attēlu.



4.11. att. HBI punktu skaits KS pacientiem ar (N = 6) un bez (N = 49) ESBL-E zarnu traktā ($p = 0,01$)

Montreālas klasifikācija

Statistiski ticamas atšķirības starp KS pacientiem ar ESBL-E un bez ESBL-E zarnu traktā Montreālas klasifikācijas komponentēs netika atrastas: vecums KS noteikšanas brīdī ($p = 0,4$), slimības klīniskā uzvedība ($p = 0,54$) un slimības lokalizācija ($p = 0,49$).

5. DISKUSIJA

5.1. Līdz šim veiktie pētījumi, kas apraksta ESBL-E IZS pacientiem

Līdz šim veikti trīs pētījumi (Leung et al., 2012; Li et al., 2015; Vaisman et al., 2013), kas apraksta ESBL-E esamību zarnu traktā pacientiem ar IZS. Visi pētījumi veikti laika posmā no 2012.–2015. gadam. Iepriekš minētie autori pētījuši ESBL-E prevalenci, incidence, riska faktoros zarnu trakta kolonizācijai ar ESBL-E un ESBL producējošo baktēriju sugas, taču neviens iepriekš nav analizējis to, vai pastāv atšķirības IZS klīniskajā aktivitātē starp ČK un KS pacientiem ar un bez ESBL-E pacientu zarnu traktā. Tāpat iepriekš nekad IZS pacientu populācijā nav aprakstīti ESBL produkciju noteicošie baktēriju plazmīdu gēni. Zināms, ka iepriekš veiktie pētījumi veikti Ziemeļamerikā (Kanādā un ASV) (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013) un Āzijas valstīs (Ķīnā) (Li et al., 2015), bet līdz šim nav aprakstīts ESBL-E sastopamības biežums IZS pacientiem Eiropā.

Šis pētījums gan papildina iepriekš veikto pētījumu rezultātus – sniedzot informāciju par ESBL-E sastopamības biežumu iepriekš hospitalizētu IZS pacientu zarnu traktā Eiropā, ESBL producējošo baktēriju sugām iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem Eiropā un ESBL produkciju noteicošajiem baktēriju plazmīdu gēniem iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem, gan arī aplūko ESBL-E IZS pacientiem no pavisam jauna skatu punkta – analizējot vai pastāv atšķirības starp IZS klīnisko aktivitāti iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem ar un bez ESBL-E pacientu zarnu traktā. Tomēr interpretējot šī pētījuma rezultātus, jāņem vērā pētījuma ierobežojumus (skat. 5.4. nodaļu).

5.2. ESBL-E raksturojošo parametru atbilstība iepriekš veikto pētījumu datiem

Šajā pētījumā novērotais ESBL-E sastopamības biežums IZS pacientiem ir vērtējams kā augsts (11%), salīdzinājumā ar citos pētījumos minēto prevalenci IZS pacientu populācijā, kur tā variē no (4–11%) (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). Šajā pētījumā konstatētais ESBL-E sastopamības biežums IZS pacientu zarnu traktā (11%) ir gandrīz trīs reizes lielāks, nekā ESBL-E prevalence vispārējā populācijā (4%), reģionā, kurā veikts šis pētījums (Karanika et al., 2016). Tomēr, salīdzinot rezultātus, jāņem vērā, šajā pētījumā izmantotā pacientu izlase un citus pētījuma ierobežojumus (skat. 5.4. nodaļu).

Analizējot ESBL-E producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju sugas un ESBL produkciju noteicošos baktēriju plazmīdu ģēnus, arī šie dati atbilst iepriekš aprakstītajiem datiem gan vispārējā populācijā, gan tieši IZS pacientu grupā. *E. coli* (Li et al., 2015) ir biežākā ESBL producējošā *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērija un CTX-M, ko kodē *bla*CTX-M baktēriju plazmīdu ģēns, ir biežāk sastopamais ESBL veids gan Eiropā, gan pasaule (Shaikh et al., 2015). Kā jau minēts iepriekš, interpretējot un salīdzinot šī pētījuma rezultātus, jāņem vērā pētījumā izmantotā pacientu atlase – iepriekš vismaz vienu reizi hospitalizēti IZS pacienti, kas atspoguļo īpašu IZS pacientu grupu un citus pētījuma ierobežojumus (skat. 5.4. nodaļu).

5.3. Atšķirības IZS klīniskajā aktivitātē iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā

Šajā pētījumā gan iepriekš hospitalizētiem ČK, gan iepriekš hospitalizētiem KS pacientiem tika novērota augstāka IZS klīniskā aktivitāte gadījumos, kad pacientu zarnu traktā tika konstatētas ESBL-E. Šajā pētījumā IZS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā klīniskā slimības aktivitāte bija augstāka pēc vairākām vadlīnijās rekomendētajām, klīniskajā praksē un klīniskajos

pētījumos pielietotajām punktu skalām, indeksiem un klasifikācijām. Papildus ČK gadījumā pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā tika novērota plašāka iekaisuma izplatība resnajā zarnā pēc Montreālas klasifikācijas. Atrastās atšķirības IZS klīniskās aktivitātes gradācijā (klīniskā remisija un viegla aktivitāte vs vidēji smaga aktivitāte) varētu būt arī ar potenciālu klīnisku nozīmi, jo klīniskās slimības aktivitātes gradācija (viegla, vidēji smaga un smaga) nosaka ne vien atšķirīgu IZS turpmākās gaitas prognozi, komplikāciju un onkoloģisko slimību attīstības risku, bet saistās arī ar atšķirīgu izmantojamo medikamentu daudzumu, izmaksām, dzīves kvalitātes un mirstības rādītājiem – jo augstāka aktivitāte, jo sliktāki prognostiskie rādītāji. (Gomollón et al., 2017; Magro et al., 2017) Tomēr interpretējot pētījumā iegūtos rezultātus, ir jāņem vērā pētījuma ierobežojumus (skat. 5.4. nodaļu).

Iepriekš augstāka IZS klīniskā aktivitāte IZS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā nav aprakstīta, tomēr ir vairāki pētījumi (Nakai et al., 2016; Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013; McLaughlin et al., 2010; Arcilla et al., 2017), kas norāda uz līdzīgām atšķirībām: 1) Gan ESBL-E kolonizācija, gan ESBL-E radīta infekcija biežāk ir sastopama smagi slimiem pacientiem un pacientiem ar hroniskām slimībām (Nakai et al., 2016). 2) IZS smagums un hroniskā gaita minēti kā hipotētisks iemesls, kādēļ IZS pacienti varētu būt kolonizēti ar ESBL-E biežāk nekā vispārējās populācijas pārstāvji (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). 3) ESBL-E esamība zarnā saistīta ne tikai ar zarnas somiņas iekaisumu, bet arī ar pirms zarnas somiņas ileītu (McLaughlin et al., 2010). 4) Iepriekš esoša zarnu slimība ir atrasta kā riska faktors zarnu trakta kolonizācijai ar ESBL-E (Arcilla et al., 2017). 5) Patoloģiskas pārmaiņas zarnu mikrobiotā – visu zarnās mītošu baktēriju, vīrusu un sēnīšu sastāvā (disbioze). Disbiozei ir nozīmīga loma IZS etioloģijā un patoģenēzē. (Halfvarson et al., 2017; Li et al., 2015; Rutgeerts et al., 1991; O'Brian & Downward, 2017) Disbioze ir novērojama IZS paasinājumu un augstākas slimības aktivitātes gadījumā (Halfvarson et al., 2017). Savukārt viens no disbiozi raksturojošajiem lielumiem

IZS gadījumā ir palielināts *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju un tieši *E. coli* īpatsvars (Imhann et al., 2016; Nagy-Szakal et al., 2017; Ochoa-Repáraz et al., 2017). Tāpat zināms, ka disbiozes gadījumā, zarnu trakts biežāk ir kolonizēts ar MRM, t. sk. ESBL-E (Buelow et al., 2017). Tas vērtu būt iemesls, kādēļ ESBL-E ir biežāk sastopamas IZS pacientu populācijā, salīdzinājumā ar vispārējo populāciju, ir biežāk sastopamie MRM IZS pacientu grupā un varētu būt biežāk atrodamas IZS pacientiem ar augstāku slimības aktivitāti.

Tomēr jāsaprot, ka šis pētījums norāda tikai uz atšķirībām un nepieciešami papildus pētījumi, kas pierādītu saistību starp ESBL-E un augstāku IZS aktivitāti.

5.4. Pētījuma ierobežojumi

Interpretējot šī pētījuma rezultātus, atrastās sakarības nevar attiecināt uz visu IZS pacientu populāciju, jo nav iekļauti ambulatorie IZS pacienti, kas nekad iepriekš nav bijuši stacionēti. Pētījumā iekļautie iepriekš kaut vienu reizi stacionētie IZS pacienti varētu atspoguļot īpašu IZS pacientu kopu, kam ir bijusi saskare ar medicīnas sistēmu, iespējams iepriekš saņemta intensīvāka ārstēšana, iespējams ir smagāka pamatslimība un līdz ar to iespējams arī lielāka iespēja tikt kolonizētiem ar ESBL-E, nekā pacientiem, kas nekad nav bijuši hospitalizēti. Pētījumā nav iekļauti arī stacionēti pacienti, kam nereti raksturīga smaga IZS klīniskā aktivitāte. IZS pacienti atlasīti no diviem lielākajiem Latvijas stacionāriem – RAKUS un PSKUS, tādēļ pacientu atlasīti varētu ietekmēt šo stacionāru pacientu hospitalizācijas tendences. Savukārt ESBL-E sastopamību, baktēriju un gēnu profilu varētu ietekmēt šo stacionāru infekcijas kontroles prakse.

Tāpat jāņem vērā arī pacientu sadalījums grupās – IZS pacienti ar ESBL-E esamību zarnu traktā, pret IZS pacientiem bez ESBL-E esamības zarnu traktā, kur pacientu skaits es ESBL-E esamību zarnu traktā ir ievērojami mazāks,

salīdzinājumā ar pacientu skaitu bez ESBL-E esamības zarnu traktā gan ČK, gan KS grupās. Īpaši šeit jāņem vērā pēc pacientu skaita mazā un heterogēnā KS pacientu grupa. Korektāk būtu pacientus ar un bez ESBL-E esamības zarnu traktā dalīt grupās atbilstoši arī citiem nozīmīgiem faktoriem, kas varētu ietekmēt IZS slimības aktivitāti. Šis fakts varētu ietekmēt spēju atkārtot šī pētījuma rezultātus.

Lai korekti spriestu pat ESBL-E sastopamības biežumu un nozīmīgu tieši IZS pacientu grupā, būtu nepieciešama kontroles grupu. Par kontroles grupu varētu kalpot gan vispārējā populācija, gan citu hronisku un autoimūnu pacientu grupas.

Neraugoties uz to, ka šie indeksi, punktu sistēmas un klasifikācijas plaši tiek pielietotas klīniskajā praksē un pētījumos, šis punktu sistēmas bieži nav validētas un tiek kritizētas kā subjektīvas (Spekhorst et al., 2014; Walsh et al., 2016; ECCO, 2016). Turpmākos pētījumos būtu jāizmanto objektīvāki IZS slimības aktivitātes kritēriji, kā piemēram fekālais kalprotektīns, centrāli nolasīti endoskopijas dati, standartizēti iegūti laboratoro un morfoloģisko analīžu rezultāti vai magnētiskās rezonanses enterogrāfijas dati KS gadījumā.

Endoskopijas, histoloģiskie un laboratorie dati netika iegūti primāri. Tika izmantota medicīniskā dokumentācija ar pēdējā mēneša laikā veikto izmeklējumu datiem, kas veikti dažādās medicīnas iestādēs un dažādos laikos, attiecībā pret pētījuma vizīti. Tas varētu ietekmēt objektīvo rādītāju kvalitāti un varētu ietekmēt gan šī pētījuma rezultātus, gan iespēju turpmāk reproducēt šī pētījuma datus.

Šajā pētījumā nav analizēti potenciālie jaucējfaktori, kas varētu ietekmēt IZS klīnisko aktivitāti, kā arī ESBL-E esamību zarnu traktā – t. sk. zarnu mikrobiotas sastāvs, pielietotā ārstēšana, IZS gaita un raksturs u.c.. Šie faktori varētu ietekmēt gan ESBL-E sastopamības biežumu, baktēriju sugu un gēnu struktūru, kā arī norādīt uz citiem iespējamiem iemesliem, kādēļ pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā IZS klīniskā slimības aktivitāte bija augstāka.

5.5. Iespējamie IZS klīniskās aktivitātes atšķirības iemesli iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā un pētījumā turpmākās attīstības virzieni

Ņemot vērā iepriekš minēto pētījumu pierādījumu bāzi (skat. 5.3. nodaļu), ESBL-E esamība pētīto IZS pacientu zarnu traktā varētu šķist pašsaprotama. Laikā, kad tik daudz sakarības varam izskaidrot ar pārmaiņām visā zarnu mikrobiotā, varbūtība, ka slimības etioloģijā vai patogēnēzē loma varētu būt vienam mikroorganismam vai vienai mikroorganismu grupai (ESBL-E), pretstatā visu mikroorganismu kopai un to savstarpējām attiecībām, ir ļoti neliela. Tomēr arī šai hipotēzei eksistē vairāki pierādījumi: 1) Konkrēta mikroorganisma izraisītas zarnu infekciju slimības kā IZS diferenciāldiagnoze vai potenciālais IZS palaidējmehānisms – *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Campylobacter spp.*, *E. coli* O157:H7, *E. coli* O104:H4, *C. difficile*, zarnu tuberkuloze, citomeglovīrusa infekcija u.c.. (Gomollón et al., 2017; Magro et al., 2017; Rahier et al., 2014) 2) Tāpat zināms, ka augstāka IZS aktivitāte ir saistīta ar adherentās invazīvās *E. coli* (AIEC) esamību zarnu traktā (Palmela et al., 2018). Līdzīgu lomu varētu spēlēt arī ESBL-E esamība pacientu zarnu traktā vidēji smagas un smagas IZS klīniskās aktivitātes gadījumā. Tomēr, lai par šo saistību pārliecinātos, nepieciešami papildus pētījumi.

Lai analizētu ESBL-E saistību ar IZS aktivitāti, nepieciešama slimības aktivitātes izvērtēšana dinamikā (vismaz IZS paasinājumā un remisijā), kontrolējot iespējamus jaucējfaktorus, kas varētu ietekmēt gan IZS aktivitāti, gan ESBL-E esamību pacientu zarnu traktā. Būtu jāveic intervence ar mērķi samazināt ESBL-E esamību pacientu zarnu traktā, kas varētu izpausties kā disbiozes korekcija vai ESBL-E eradikācija, paralēli pētot spontānas dekolonizācijas iespējas. Turpmākajos pētījumos būtu jāsaprot vai ESBL-E esamība IZS pacientu zarnu traktā ir par pamatu ne vien smagākai slimības aktivitātei, bet arī smagākai slimības gaitai – biežākai stacionēšanai, intensīvākai

medikamentu lietošanai, nepieciešamībai pēc IZS ķirurģiskas ārstēšanas. Veicot turpmākus pētījumus, noteikti jāņem vērā arī iepriekš minētos pētījuma ierobežojumus (skat. 5.4. nodaļu).

Tomēr pat ja turpmākajos pētījumos atklājas, ka ESBL-E kā atsevišķai baktēriju grupai nav lomas IZS aktivitātes veicināšanā un tās tikai kolonizē IZS pacientu zarnu traktu gadījumos, kad novērojama augstāka IZS klīniskā aktivitāte, arī tam ir sava epidemioloģiska un klīniska loma, kas saistās ar ESBL-E infekcijas ierobežošanu, kontroli un ārstēšanu. Tas paver iespējas pētīt vai IZS pacienti ar vidēji smagu un smagu IZS klīnisko aktivitāti nav kā rezervuāri ESBL-E tālākai izplatīšanai. Tas sniedz iespējas pētīt ESBL-E skrīninga lietderību un izmaksu efektivitāti konkrētā IZS pacientu grupā un konkrētos apstākļos, piemēram, hospitalizētiem IZS pacientiem ar vidēji smagu un smagu IZS klīnisko aktivitāti. Potenciāls ESBL-E izplatības pētīšanas virziens būtu IZS pacientu sadzīves kontaktu un medicīnas kontaktu skrīnēšana un tālāka apsekošana. Pētāms būtu arī jautājums vai IZS pacientu zarnu traktā ESBL-E nokļūst ambulatoros vai stacionāros apstākļos, kādi ir ESBL-E iegūšanas riska faktori, cik ilgi ESBL-E zarnu traktā atrodas dabīgos apstākļos un ja nepieciešamas – kādas ir veiksmīgākās un izmaksu efektīvākās stratēģijas, lai no ESBL-E esamības zarnu traktā atbrīvotos.

6. SECINĀJUMI

1. Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju (ESBL-E) esamība iepriekš hospitalizētu čūlainā kolīta (ČK) un Krona slimības (KS) pacientu zarnu traktā tika konstatēta 11% gadījumu. Visbiežāk šo pacientu zarnu traktā tika konstatētas ESBL producējošas *E. coli*, kas saturēja *bla*CTX-M baktēriju plazmīdu gēnu.

2. Iepriekš hospitalizētiem ČK pacientiem visbiežāk tika konstatēta klīniskā remisija, viegla slimības klīniskā aktivitāte un kreisās puses kolīts, savukārt iepriekš hospitalizētiem KS pacientiem visbiežāk tika konstatēta klīniskā remisija un iekaisums tievajā zarnā (*ileum*).

3. Augstāka iekaisīgo zarnu slimību (IZS) klīniskā aktivitāte tika konstatēta iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem, kuru zarnu traktā konstatētas ESBL-E. Papildus tam iepriekš hospitalizētiem ČK pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā tika novērota plašāka iekaisuma izplatība resnajā zarnā.

7. PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS UN IETEIKUMI

1. Nepieciešami turpmāki pētījumi, papildus iekļaujot ambulatoros IZS pacientus, kas iepriekš nekad nav bijuši hospitalizēti, un stacionāros pacientus ar smagu IZS klīnisko aktivitāti, lai pārlicinātos, vai konstatētās atšķirības pastāv arī šajās IZS pacientu kohortās. IZS aktivitātes noteikšanai būtu jāpiemēro objektīvi un standartizēti kritēriji.

2. Nepieciešami turpmāki pētījumi, kas aplūkotu ESBL-E saistību ar IZS aktivitāti, kas savukārt ļautu turpmāk pētīt ESBL-E eradikācijas lietderību, lai samazinātu IZS aktivitāti.

3. Nepieciešami turpmāki pētījumi par ESBL-E skrīninga lietderību un izmaksu efektivitāti iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem (ar vidēji smagu un smagu IZS klīnisko aktivitāti un plašu slimības izplatību zarnu traktā), lai mērķtiecīgi varētu pielietot infekciju kontroles pasākumus ESBL-E izplatības ierobežošanai medicīnas sistēmā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

Literatūra

1. Arcilla, M. S., van Hattem, J. M., Haverkate, M. R., Bootsma, M. C. J., van Genderen, P. J. J., Goorhuis, A., Penders, J. (2017). Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(1), 78–85. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30319](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30319)
2. Buelow, E., Bello González, T. d. j., Fuentes, S., de Steenhuijsen Piters, W. A. A., Lahti, L., Bayjanov, J. R., van Schaik, W. (2017). Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*, 5(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0309-z>
3. Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(10), 965–990. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
4. El Salabi, A., Walsh, T. R., & Chouchani, C. (2013). Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, 39(2), 113–122. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2012.691870>
5. Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Assche, G. Van, Lindsay, J. O., Gionchetti, P. (2017). ECCO Guideline / Consensus Paper 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, 3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
6. Halfvarson, J., Brislawn, C. J., Lamendella, R., Vázquez-Baeza, Y., Walters, W. A., Bramer, L. M., ... Jansson, J. K. (2017). Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nature Microbiology*, 2(February), 1–7. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.4>
7. Harvey, R. F., & Bradshaw, J. M. (1980). A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet (London, England)*, 1(8167), 514. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6102236>
8. Jacoby, G. A., & Munoz-Price, L. S. (2005). The New β -Lactamases. *New England Journal of Medicine*, 352(4), 380–391. <https://doi.org/10.1056/NEJMr041359>
9. Karanika, S., Karatanos, T., Arvanitis, M., Grigoras, C., & Mylonakis, E. (2016). Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 63(3), 310–318. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw283>
10. Leung, W., Malhi, G., Willey, B. M., McGeer, A. J., Borgundvaag, B., Thanabalan, R., Nguyen, G. C. (2012). Prevalence and predictors of MRSA, ESBL, and VRE colonization in the ambulatory IBD population. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(7), 743–749. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.12.005>
11. Li, G., Ren, J., Wu, Q., Hu, D., Wang, G., Wu, X., Li, J. (2015). Bacteriology of Spontaneous Intra-Abdominal Abscess in Patients with Crohn Disease in China: Risk of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria. *Surgical Infections*, 16(4), 461–465. <https://doi.org/10.1089/sur.2013.181>
12. Lichtenstein, G. R., Loft, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B.,

- Methodologist, M. G., & Sands, B. E. (2018). ACG Clinical Guideline : Management of Crohn ' s Disease in Adults, (June 2017), 481–517. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
13. Lynch, J. P., Clark, N. M., & Zhanel, G. G. (2013). Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum β -lactamases and carbapenemases). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(2), 199–210. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.763030>
 14. Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., Rieder, F. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649–670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
 15. Martinez-Martinez, L., Cantón Spain, R., Stefani, S., Skov, R., Glupczynski, Y., Nordmann, P., Skov Simonsen, G. (2017). *EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance*. Retrieved from http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf
 16. McLaughlin, S. D., Clark, S. K., Roberts, C. H., Perry-Woodford, Z. L., Tekkis, P. P., Ciclitira, P. J., & Nicholls, R. J. (2010). Extended spectrum beta-lactamase-producing bacteria and Clostridium difficile in patients with pouchitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 32(5), 664–669. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04401>
 17. Nagy-Szakal, D., Williams, B. L., Mishra, N., Che, X., Lee, B., Bateman, L., Lipkin, W. I. (2017). Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*, 5(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0261-y>
 18. Nakai, H., Hagihara, M., Kato, H., Hirai, J., Nishiyama, N., Koizumi, Y., Mikamo, H. (2016). Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22(5), 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.02.004>
 19. Ochoa-Repáraz, J., Magori, K., & Kasper, L. H. (2017). The chicken or the egg dilemma: intestinal dysbiosis in multiple sclerosis. *Annals of Translational Medicine*, 5(6), 145. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.01.18>
 20. Oteo, J., Pérez-Vázquez, M., & Campos, J. (2010). Extended-spectrum β -lactamase producing Escherichia coli: changing epidemiology and clinical impact. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23(4), 320–326. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283398dc1>
 21. Palmela, C., Chevarin, C., Xu, Z., Torres, J., Sevrin, G., Hirten, R., Colombel, J.-F. (2018). Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. *Gut*, 67(3), 574–587. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314903>
 22. Rahier, J. F., Magro, F., Abreu, C., Armuzzi, A., Ben-Horin, S., Chowers, Y., European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2014). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(6), 443–468. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
 23. Rutgeerts, P., Goboos, K., Peeters, M., Hiele, M., Penninckx, F., Aerts, R., Vantrappen, G. (1991). Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet (London, England)*, 338(8770), 771–774. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1681159>

24. Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S. M. D., & Kamal, M. A. (2015). Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22(1), 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.08.002>
25. Spekhorst, L. M., Visschedijk, M. C., Alberts, R., Festen, E. A., van der Wouden, E.-J., Dijkstra, G., Dutch Initiative on Crohn and Colitis, D. I. on C. and C. (2014). Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 20(41), 15374–15381. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15374>
26. Sutherland, L. R., Martin, F., Greer, S., Robinson, M., Greenberger, N., Saibil, F., Borgen, L. (1987). 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*, 92(6), 1894–1898. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3569765>
27. Vaisman, A., Pivovarov, K., McGeer, A., Willey, B., Borgundvaag, B., Porter, V., Nguyen, G. C. (2013). Prevalence and incidence of antimicrobial-resistant organisms among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses et de La Microbiologie Medicale*, 24(4), e117-21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489571>
28. Walsh, A. J., Bryant, R. V., & Travis, S. P. L. (2016). Current best practice for disease activity assessment in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(10), 567–579. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.128>

Interneta resursi

1. Alberta Health Services, Harvey Bradshaw Index, 2016. Iegūts no: http://www.ibdclinic.ca/media/uploads/harvey_bradshaw_index_09_2016.pdf [sk.19.03.2019.]
2. Alberta Health Services, Partial Mayo Score 2016. Iegūts no: <http://www.ibdclinic.ca/resources/partial-mayo-scoring-index/> [sk.19.03.2019.]
3. CDC, 2010. Laboratory Detection of Extended-Spectrum β-Lactamases (ESBLs). Iegūts no: https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/lab_esbl.html [sk.19.03.2019.]
4. CDC, 2018. Iegūts no: <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html> [sk.19.03.2019.]
5. CLSI, 2013. Iegūts no: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=55d77c2f614325f5d38b461b&assetKey=AS:273836702928896@1442299165694> [sk.19.03.2019.]
6. Crohn's and Colitis foundation. (2014). The Facts about IBD. Iegūts no: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/2019-02/Updated%20IBD%20Factbook.pdf> [sk.19.03.2019.]
7. ECDC, 2014. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm: ECDC; 2014. Technical report commissioned by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and coordinated by Anna-Pelagia Magiorakos. December 2014 ISBN 978-92-9193-613-7 doi 10.2900/850536; Iegūts no: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/ESBL-systematic-review-effectiveness-infection-control-measures.pdf> [sk.19.03.2019.]
8. ECDC, 2015. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial

- resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015; ISSN 2363-2666, ISBN 978-92-9193-729-5, doi 10.2900/23549; Iegūts no: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf> [sk.19.03.2019.]
9. ECCO, 2016. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/diseaseinfo/classification-0> [sk.19.03.2019.]
 10. ECCO, CDAl. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resource/cdai> [sk.19.03.2019.]
 11. ECCO, HBI. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resource/hb-index> [sk.19.03.2019.]
 12. ECCO, Mayo Score. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resources?title=mayo+score> [sk.19.03.2019.]
 13. ECCO, Montreal Classification. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resource/montreal-classification> [sk.19.03.2019.]
 14. ECCO, Truelove & Witts Score. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resources?title=truelove> [sk.19.03.2019.]
 15. IG-IBD Scores, CDAl. Iegūts no: <https://www.igibdscores.it/en/info-cdai.html> [sk.19.03.2019.]
 16. IG-IBD Scores, Mayo Score. Iegūts no: <https://www.igibdscores.it/en/info-mayo-full.html> [sk.19.03.2019.]
 17. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Gevers D, Fu J, Visschedijk MC, et al. Genemicrobiome interactions underlying the onset and the clinical phenotypes of inflammatory bowel disease; 2016. Iegūts no: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2016/item/op009-gene-microbiome-interactions-underlying-the-onset-and-the-clinical-phenotypes-of-inflammatory-bowel-disease.html> [sk.19.03.2019.]
 18. MD Calc, Mayo score. Iegūts no: <https://www.mdcalc.com/mayo-score-disease-activity-index-dai-ulcerative-colitis#next-steps> [sk.19.03.2019.]
 19. O'Brian & Downward, 2017. Iegūts no: <https://inflammatoryboweldisease.net/types-of-ibd/> [sk.20.03.2019.]
 20. OpenEpi. Iegūts no: <http://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm> [sk.19.03.2019.]
 21. World Medical Association (WMA), 2018. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Iegūts no: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> [sk.19.03.2019.]

PUBLIKĀCIJAS PAR PROMOCIJAS DARBA TĒMU

Raksti starptautiski recenzējamos izdevumos

1. **V. Skuja**, A. Derovs, K. Pekarska, D. Rudzīte, E. Lavrinoviča, L. Piekuse, I. Kempa, Z. Straume, E. Eglīte, A. Krūmiņa, A. Lejnieks, R. Eliakim. Gut colonization with ESBL producing *Enterobacteriaceae* may increase disease activity in biologic-naïve out-patients with ulcerative colitis: an interim analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Volume 30 (1), January, 2018, 92-100. ISSN:0954-691X; Online ISSN: 1473-5687 (PubMed)
2. **V. Skuja**, K. Pekarska, U. Caune, L. Piekuse, I. Kempa, D. Rudzīte, D. Kigitoviča, A. Derovs, L. Vīksna, A. Lejnieks, A. Krūmiņa. Risk factors that determine less favorable hospitalization course and outcome in patients with ESBL producing *Enterobacteriaceae* infection: preliminary results. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B*, Vol. 70 (2016), No. 4 (703), pp. 252 – 255. DOI: 10.1515/prolas-2016-0025 (Scopus, EBSCO)
3. H. Dauvarte, E. Vašuka, K. Pekarska, **V. Skuja**. Antibacterial therapy trends in patients with Ulcerative Colitis in Riga East Clinical University Hospital. *Proceedings of the 59th International Scientific Conference of Daugavpils University, Part A “Natural Sciences”*, 2017 (EBSCO)
4. **V. Skuja**, K. Pekarska, Z. Straume, H. Dauvarte, D. Rudzīte, E. Lavrinoviča, L. Piekuse, E. Vašuka, L. Dobelniece, P. Zalizko, A. Derovs, A. Lejnieks, A. Krūmiņa. Current use of antibacterial agents may act as a risk factor for gut colonization with ESBL producing *Enterobacteriaceae* in Ulcerative Colitis patients. *Proceedings of the 59th International Scientific Conference of Daugavpils University, Part A “Natural Sciences”*, 2017 (EBSCO)
5. **V. Skuja**, K. Pekarska, A. Derovs, L. Vīksna, L. Piekuse, I. Kempa, U. Caune, D. Rudzīte, A. Lejnieks, A. Krūmiņa. Higher CTX-M, TEM and SHV extended-spectrum beta-lactamase plasmid gene combination frequency in ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* comparing to ESBL producing *Escherichia coli*. *CBU International Conference Proceedings 2016*, 732 – 739., 2016 (Web of Sciences)

Raksti Latvijas zinātniskos izdevumos

1. K. Pekarska, Z. Straume, D. Rudzīte, E. Lavrinoviča, A. Krūmiņa, A. Lejnieks, A. Derovs, **V. Skuja**. Riska faktori gastrointestinālā trakta kolonizācijai ar paplašināta spectra beta laktamāzi producējošām Enterobaktērijām ambulatoriem čūlainā kolīta pacientiem. *RSU Zinātniskie raksti 2017*. Rīga, RSU, 2018, ISSN 1407-9453, ISBN 978-9934-563-20-1, 27 – 38. lpp
2. H. Dauvarte, E. Vašuka, L. Dobelniece, P. Zaļizko, **V. Skuja**, A. Derovs, A. Lejnieks. Antibakteriālā terapija čūlainā kolīta un Krona slimības pacientiem: sešu gadu pieredze divas Latvijas universitātes slimnīcās. *RSU Zinātniskie raksti 2017*. Rīga, RSU, 2018, ISSN 1407-9453, ISBN 978-9934-563-20-1, 98. – 105. lpp
3. **V. Skuja**, A. Krūmiņa, K. Pekarska, Z. Straume, D. Rudzīte, E. Lavrinoviča, L. Piekuse, I. Kempa, A. Derovs, A. Lejnieks. Čūlainā kolīta klīniskās aktivitātes smaguma saistība ar multirezistentu paplašināta spektra beta laktamāzi producējošo

Enterobacteriaceae dzimtas baktēriju kolonizāciju zarnu traktā: provizoriskie pētījuma dati. 82 – 93. RSU Zinātniskie raksti 2016

4. H. Dauvarte, E. Vašuka, **V. Skuja**, K. Pekarska, A. Derovs, A. Krūmiņa, A. Lejnieks. Antibakteriālās terapijas spektrs pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību: Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas pieredze. 49 – 54. RSU Zinātniskie raksti 2016.

5. **V. Skuja**, L. Vīksna, D. Kigitoviča, A. Derovs, K. Pekarska, U. Caune, L. Piekuse, I. Kempa, D. Rudzīte, A. Lejnieks, A. Krūmiņa. Digestive system diseases as the most common disease group among patients with extended-spectrum beta-lactamase producing bacterial infection. RSU Collection of Scientific Papers 2015, 5. – 16., 2015

Starptautisko konferenču un kongresu tēzes

1. **V. Skuja**, A. Rosberg, J. Malina – Bambite, L. Putnina, E. Tropina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, A. Oscepkova, A. Krumina, A. Derovs, A. Lejnieks. Gut colonization with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteria might be associated with Ciprofloxacin resistance in inflammatory bowel disease out-patients: preliminary study results. 26th UEG Week 2018, Vienna, Austria.

2. **V. Skuja**, A. Rosberg, J. Malina – Bambite, L. Putnina, E. Tropina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, A. Oscepkova, A. Krumina, A. Derovs, A. Lejnieks. Ciprofloxacin resistance is higher in ulcerative colitis patients with more severe disease activity and more exacerbations in the past year: preliminary study results. 26th UEG Week 2018, Vienna, Austria.

3. **V. Skuja**, P. Oppelt, J. Malina – Bambite, L. Putnina, E. Tropina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, E. Hagina, J. Eglite, A. Oscepkova, A. Krumina, A. Derovs, A. Lejnieks. Longer disease course is associated with reduced systemic anti-inflammatory response in ulcerative colitis patients. 26th UEG Week 2018, Vienna, Austria.

4. **V. Skuja**, F. Bossmeyer, J. Malina – Bambite, L. Putnina, E. Tropina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, A. Oscepkova, A. Krumina, A. Derovs, A. Lejnieks. Factors associated with gut colonization and decolonization with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteria in ulcerative colitis patients: preliminary study results. 26th UEG Week 2018, Vienna, Austria.

5. **V. Skuja**, A. Rosberg, J. Malina – Bambite, L. Putnina, E. Tropina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, A. Oscepkova, A. Krumina, A. Derovs, A. Lejnieks. Gut colonization with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteria might be associated with Ciprofloxacin resistance in inflammatory bowel disease out-patients: preliminary study results. European Helicobacter and Microbiota Study Group XXXIst International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer 2018, Kaunas, Lithuania.

6. **V. Skuja**, A. Rosberg, J. Malina – Bambite, L. Putnina, E. Tropina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, A. Oscepkova, A. Krumina, A. Derovs, A. Lejnieks. Ciprofloxacin resistance is higher in ulcerative colitis patients with more severe disease activity and more exacerbations in the past year: preliminary study results. European Helicobacter and Microbiota Study Group XXXIst International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer 2018, Kaunas, Lithuania.

7. **V. Skuja**, F. Bossmeyer, J. Malina – Bambite, L. Putnina, E. Tropina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, A. Oscepkova, A. Krumina, A. Derovs, A. Lejnieks. Factors

associated with gut colonization and decolonization with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteria in ulcerative colitis patients: preliminary study results. European Helicobacter and Microbiota Study Group XXXIst International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer 2018, Kaunas, Lithuania.

8. V. Skuja, K. Pekarska, H. Dauvarte, E. Vasuka, L. Dobelniece, J. Malina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, L. Piekuse, A. Kalcenau, A. Krumina, A. Lejniaks, A. Derovs. Antibiotic and steroid use may act as risk factors for gut colonization with Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteria in out-patients with Ulcerative Colitis: preliminary study results. Advances in IBD 2017, Orlando, Florida, USA.

9. V. Skuja, K. Pekarska, H. Dauvarte, E. Vasuka, L. Dobelniece, J. Malina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, L. Piekuse, A. Kalcenau, A. Krumina, A. Lejniaks, A. Derovs. Gut colonization with Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteria may worsen the Health Related Quality of Life in Ulcerative Colitis out-patients: preliminary study results. Advances in IBD 2017, Orlando, Florida, USA.

10. V. Skuja, K. Pekarska, H. Dauvarte, E. Vasuka, L. Dobelniece, J. Malina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, L. Piekuse, A. Kalcenau, A. Krumina, A. Lejniaks, A. Derovs. Gut colonization with Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteria may increase disease activity in Inflammatory Bowel Disease outpatients: preliminary study results. 25th UEG Week 2017, Barcelona, Spain.

11. V. Skuja, K. Pekarska, H. Dauvarte, E. Vasuka, L. Dobelniece, J. Malina, D. Rudzite, E. Lavrinovica, L. Piekuse, A. Kalcenau, A. Krumina, A. Lejniaks, A. Derovs. Prevalence of Ciprofloxacin resistance in Inflammatory Bowel Disease patients with gut colonization with Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteria according to bacterial plasmid genes. 25th UEG Week 2017, Barcelona, Spain.

12. Dauvarte H., Vašuka E., **Skuja V.**, Lejniaks A., Derovs A. Antibacterial therapy trends in inflammatory bowel diseases: Two largest hospital review in Latvia. Научно практический журнал “Гастроэнтерология Санкт-Петербурга”; Nr 1/2017, ISSN 1727-7906

13. H. Dauvarte, E. Vašuka, L. Dobelniece, P. Zaliznko, **V. Skuja**, A. Derovs, A. Lejniaks. The use of Antibacterial therapy in Inflammatory Bowel Diseases: six year analysis of two largest hospitals in Latvia. RSU International Student Conference. Health and Social Sciences. Abstarct book. Health Sciences, 5. April, 2017. 37. lpp. RSU, Riga, Latvia, 2017

14. K. Pekarska, Z. Straume, D. Rudzite, **V. Skuja**. Risk factors for gut colonization with ESBL producing Enterobacteriaceae in ambulatory Ulcerative Colitis patients: preliminary study results. RSU International Student Conference. Health and Social Sciences. Abstarct book. Health Sciences, 5. April, 2017. 39. lpp. RSU, Riga, Latvia, 2017

15. H. Dauvarte, E. Vašuka, K. Pekarska, **V. Skuja**. Antibacterial therapy trends in patients with Ulcerative Colitis in Riga East Clinical Univerisity Hospital. Abstracts of the 59th International Scientific Conference of Daugavpils University, 2017. 35. lpp

16. H. Dauvarte, E. Vašuka, L. Dobelniece, K. Pekarska, **V. Skuja**. Antibiotic usage in Crohn’s Disease in Riga East Clinical University Hospital. Abstracts of the 59th International Scientific Conference of Daugavpils University, 2017 35. lpp

17. **V. Skuja**, K. Pekarska, Z. Straume, H. Dauvarte, D. Rudzite, E. Lavrinoviča, L. Piekuse, E. Vašuka, L. Dobelniece, P. Zalizko, A. Derovs, A. Lejniaks, A. Krūmiņa.

Current use of antibacterial agents may act as a risk factor for gut colonization with ESBL producing Enterobacteriaceae in Ulcerative Colitis patients. Abstracts of the 59th International Scientific Conference of Daugavpils University, 2017 47. lpp

18. V. Skuja, K. Pekarska, Z. Straume, H. Dauvarte, D. Rudzite, E. Lavrinovica, L. Piekuse, I. Kempa, E. Goida, L. Dobelniece, P. Zalizko, A. Derovs, A. Lejnieks, A. Krumina. Ciprofloxacin resistance in ESBL producing Enterobacteriaceae colonizing the gut in IBD patients. Abstract Accepted at 12th Congress of ECCO – Inflammatory Bowel Diseases 2017, February 15-18, 2017 in Barcelona, Spain, 2017

19. V. Skuja, K. Pekarska, D. Rudzite, E. Lavrinovica, Z. Straume, A. Derovs, A. Lejnieks, A. Krumina. Younger ulcerative colitis patients with earlier disease onset more often might have gut colonization with ESBL producing *Enterobacteriaceae*. AIBD 2016 – Advances in Inflammatory Bowel Diseases – Crohn's and Colitis Foundation of America's Clinical & Research Conference, Orlando, Florida, USA December 8 – 10, 2016

20. V. Skuja, K. Pekarska, Z. Straume, D. Rudzite, E. Lavrinovica, A. Derovs, A. Lejnieks, A. Krumina. Higher Disease Severity in Ulcerative Colitis Patients with Gut Colonization with ESBL Producing *Enterobacteriaceae*: Preliminary Study Results. EGHS – World Gastroenterology Organization International Congress Gastro 2016, 17 – 19 November, 2016 Abu Dhabi, UAE, 2016 71. lpp

21. V. Skuja, K. Pekarska, Z. Straume, D. Rudzite, E. Lavrinovica, L. Piekuse, A. Derovs, A. Lejnieks, A. Krumina. Ciprofloxacin Resistance in Ulcerative Colitis Patients with Gut Colonization with ESBL Producing *Enterobacteriaceae*: Preliminary Study Results. EGHS – World Gastroenterology Organization International Congress Gastro 2016, 17 – 19 November, 2016 Abu Dhabi, UAE, 2016 72. lpp

22. V. Skuja, K. Pekarska, Z. Straume, D. Rudzite, E. Lavrinovica, L. Piekuse, A. Derovs, A. Lejnieks, A. Krumina. Younger Ulcerative Colitis Patients with Earlier Disease Onset More Often Might have Gut Colonization With ESBL Producing *Enterobacteriaceae*: Preliminary Study Data. EGHS –World Gastroenterology Organization International Congress Gastro 2016, 17 – 19 November, 2016 Abu Dhabi, UAE, 2016 73. lpp

23. V. Skuja, K. Pekarska, Z. Straume, E. Goida, H. Dauvarte, D. Rudzite, E. Lavrinovica, A. Derovs, A. Lejnieks, A. Krumina. Higher disease severity in ulcerative colitis patients with ESBL producing *Enterobacteriaceae* gut colonization: preliminary study results. 24th United European Gastroenterology Week, Vienna 2016. UEG Journal, Abstract Issue, October 2016: Volume 4: Supplement 1 ISSN 2050-6406 (Print): ISSN 20150-6414 (Online), 2016

24. V. Skuja, K. Pekarska, Z. Straume, E. Goida, H. Dauvarte, D. Rudzite, E. Lavrinovica, L. Piekuse, A. Derovs, A. Lejnieks, A. Krumina. Ciprofloxacin resistance in inflammatory bowel disease patients with ESBL producing *Enterobacteriaceae* colonization. 24th United European Gastroenterology Week, Vienna 2016. UEG Journal, Abstract Issue, October 2016: Volume 4: Supplement 1 ISSN 2050-6406 (Print): ISSN 20150-6414 (Online), 2016

25. K. Pekarska, H. Dauvarte, V. Skuja, A. Derovs. Antibiotic Susceptibility and Treatment of Most Commonly Isolated ESBL Producing Bacteria from Blood: A single center study. 12th Warsaw international medical congress for young scientists 2016, 123. lpp, 2016

26. K. Pekarska, H. Dauvarte, **V. Skuja**, A. Derovs. ESBL Producing Bacteria Infection More Common in Patients with Digestive System Diseases: A single center study. 12th Warsaw international medical congress for young scientists 2016, 148. lpp, 2016
27. H. Dauvarte, **V. Skuja**, A. Derovs, A. Lejnicks. Antibacterial therapy trends in inflammatory bowel disease: Riga East Clinical University Hospital review. RSU International Student Conference "Health and Social Sciences" 2016, pg 51, 2016
28. H. Dauvarte, **V. Skuja**, A. Derovs, A. Lejnicks. Inflammatory bowel disease hospitalization trends in Riga East Clinical university hospital. RSU International Student Conference "Health and Social Sciences" 2016, pg 52, 2016
29. K. Pekarska, **V. Skuja**, A. Derovs. Antibiotic Susceptibility and Treatment of Most Commonly Isolated ESBL Producing Bacteria from Urine: Single Center Experience. RSU International Student Conference "Health and Social Sciences" 2016, pg 137, 2016
30. K. Pekarska, S. Uguzova, **V. Skuja**, A. Derovs. Antibiotic Susceptibility and Treatment of Most Commonly Isolated ESBL Producing Bacteria from Abdominal Cavity: Single Center Experience. RSU International Student Conference "Health and Social Sciences" 2016, pg 138, 2016.
31. **V. Skuja**, U. Caune, K. Pekarska, L. Piekuse, I. Kempa, D. Kigitoviča, D. Rudzīte, A. Derovs, A. Krūmiņa, A. Lejnicks. Digestive system diseases – a possible risk factor for worse hospitalization course in patients with ESBL producing bacteria infection. RSU Collection of Scientific Papers 2015, Abstracts from VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation, pg 14, 2015
32. **V. Skuja**, U. Caune, K. Pekarska, L. Piekuse, I. Kempa, D. Kigitoviča, D. Rudzīte, A. Derovs, A. Krūmiņa, A. Lejnicks. Digestive system diseases – the most common disease group among patients infected with ESBL producing bacteria. RSU Collection of Scientific Papers 2015, Abstracts from VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation, pg 13, 2015
33. **V. Skuja**, H. Dauvarte, A. Krūmiņa, A. Derovs, A. Lejnicks. Antibakteriālās terapijas lietošana čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumos: Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas pieredze. RSU zinātniskā konference 2016, 133. lpp, 2016
34. **V. Skuja**, H. Dauvarte, A. Krūmiņa, A. Derovs, A. Lejnicks. Pacientu ar čūlaino kolītu un Krona slimību hospitalizācijas biežuma un ilguma analīze Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā. RSU zinātniskā konference 2016, 142. lpp, 2016
35. **V. Skuja**, D. Rudzīte, A. Krūmiņa, A. Lejnicks. Paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošu Enterobacteriaceae dzimtas baktēriju antibakteriālās jūtības analīze. Mutiskais ziņojums Rīgas Stradiņa universitātes zinātniskajā konferencē, Rīgā, Latvijā 2015. gada 26. – 27. martā. Tēzes. Rīga: RSU, 2015. 195. lpp.

Latvijas zinātnisko konferenču tēzes

1. **V. Skuja**, H. Dauvarte, A. Krūmiņa, A. Derovs, A. Lejnicks. Antibakteriālās terapijas lietošana čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumos: Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas pieredze. RSU zinātniskā konference 2016, 133. lpp, 2016
2. **V. Skuja**, H. Dauvarte, A. Krūmiņa, A. Derovs, A. Lejnicks. Pacientu ar čūlaino kolītu un Krona slimību hospitalizācijas biežuma un ilguma analīze Rīgas

Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā. RSU zinātniskā conference 2016, 142. lpp, 2016

Ar promocijas darbu saistītie saņemtie apbalvojumi

1. 25th United European Gastroenterology Week – National Scholar Award 2018 – Barcelona, Spain, October 2017
2. RSU Gada doktorants 2017 – Rīga, Latvija, 2017. gada aprīlis
3. 24th United European Gastroenterology Week – National Scholar Award 2017 – Vienna, Austria, October 2016

PIELIKUMI

Čūlainā kolīta klasifikācijas

Čūlainā kolīta izplatības iedalījums pēc Montreālas klasifikācijas

	Izplatība	Raksturojums
E1	Čūlains proktīts	Iekaisums skar tikai taisno zarnu (iekaisums atrodas distāli no rektosigmoidālā savienojuma)
E2	Kreisās puses čūlains kolīts (distāls čūlainais kolīts)	Iekaisums sniedzas tikai distāli no resnās zarnas liesas lenķa
E3	Plašs/ektensīvs/totāls čūlains kolīts (pankolīts)	Iekaisums sniedzas proksimāli no resnās zarnas liesas lenķa

(ECCO, 2016; ECCO, Montreal Classification; A. Dignass et al., 2012)

Čūlainā kolīta aktivitātes iedalījums pēc Montreālas klasifikācijas

	Aktivitātes smagums	Raksturojums
S0	Klīniska remisija	Asimptomātisks
S1	Viegls čūlains kolīts	Vēdera izeja ≤ 4 reizes/dienā (ar vai bez asins piejaukuma), nav sistēmisko simptomu un normāli iekaisuma marķieri (EGĀ)
S2	Vidēji smags čūlains kolīts	Vēdera izejas biežums >4 reizes/dienā, bet ar minimāliem sistēmiskiem simptomiem
S3	Smags čūlains kolīts	Vēdera izeja biežums ir vismaz 6 reizes/dienā ar asins piejaukumu, pulss vismaz 90 reizes/minūtē, temperatūra vismaz 37,5 °C, hemoglobīns mazāks par 10,5 g/100ml un EGĀ vismaz 30 mm/h.

(ECCO, 2016; ECCO, Montreal Classification; A. Dignass et al., 2012)

Pilnās Mayo score punktu sistēmas komponentes un punktu skaits

Parametrs	Klīniskais novērtējums (punktu skaits)
1. Vēdera izejas biežums (dienā)	1. Norma (0) 2. 1–2 reizes/dienā > normu (1) 3. 3–4 reizes/dienā > normu (2) 4. > 4 reizes/dienā > normu (3)
2. Asins piejaukums vēdera izejai (vērtējot smagāko dienas asiņošanas epizodi)	1. Nav (0) 2. Asins stīdziņas (1) 3. Redzamas asinis (2) 4. Pārsvarā asinis (3)
3. Gļotādas izskats endoskopijas izmeklējumā laikā	1. Normāla vai neaktīva slimība (0) – normāla gļotāda vai neaktīva slimība 2. Viegla slimība (1) – eritēma, samazināts asinsvadu zīmējums, viegla gļotādas ievainojamība

	3. Vidēja slimība (2) – ievērojama eritēma, iztrūkst asinsvadu zīmējums, vidēja gļotādas ievainojamība, erozijas, 4. Smaga slimība (3) – spontāna asiņošana, eksudācija, čūlas
4. Ārsta novērtējums slimības aktivitātei	1. Normāla (0) 2. Viegla (1) 3. Mērena (2) 4. Smaga (3)

(ECCO, 2016; ECCO, Montreal Classification; A. Dignass et al., 2012)

Pilnās Mayo score punktu sistēmas interpretācija

Punktu skaits	Interpretācija
0–2	remisija (ja neviena atsevišķa parametra gadījumā apakšpunktu skaits nav liekāks par 1)
3–5	viegla aktivitāte
6–10	vidēja aktivitāte
> 10	smaga aktivitāte

(ECCO, 2016; ECCO, Montreal Classification; A. Dignass et al., 2012)

Daļējās Mayo score punktu sistēmas interpretācija

Punktu skaits	Interpretācija
<2	remisija
2–4	viegla aktivitāte
5–7	vidēja aktivitāte
> 7	smaga aktivitāte

(ECCO, 2016; ECCO, Montreal Classification; A. Dignass et al., 2012)

Adaptētais Truelove and Witt's indekss pacientiem ar čūlaino kolītu

Aktivitāte	Asinainas vēdera izejas dienā	Pulss	Ķermeņa temperatūra	Hgb	EGĀ (vai CRO)	CRO (vai EGĀ)
Viegla aktivitāte	< 4	< 90 reizes/min	< 37,5 °C	> 11,5 g/dl	< 20 mm/h	Norma
Mērena aktivitāte	4 vai vairāk, ja:	≤ 90 reizes/min	≤ 37,8 °C	≥ 10,5 g/dl	≤ 30 mm/h	≤ 30 mg/l
Smaga aktivitāte	≥ 6 un:	> 90 reizes/min vai	> 37,8 °C vai	< 10,5 g/dl vai	> 30 mm/h vai	> 30 mg/l

(ECCO, Truelove & Witt's Score; ECCO, 2016)

Krona slimības klasifikācijas

Montreālas klasifikācija pacientiem ar Krona slimību

Vecums diagnosticēšanas brīdī	A1	< 16 gadiem
	A2	17–40 gadi
	A3	> 40 gadiem
Lokalizācija	L1	<i>ileum</i>
	L2	resnā zarna
	L3	<i>ileum</i> un resnā zarnu
	L4*	tikai augšējais gremošanas trakts*
Slimības klīniskā uzvedība	B1	neveido striktūras, penetrācijas
	B2	veido striktūras
	B3	veido penetrācijas
	p	Tiek pievienots B1-B3, ja pacientam ir perianālā Krona slimība

*L4 var būt arī kā modifikators, kas var tikt pievienots L1-L3, ja pacientam ir arī augšējā gremošanas trakta Krona slimība.

(ECCO, Truelove & Witt's Score; ECCO, 2016)

Krona slimības aktivitātes indeksa (CDAI) kritēriji un aprēķins

Kritērijs	Raksturojums	Koeficients un aprēķins
A. Šķidrās vēdera izejas	Šķidro vai mīksto vēdera izeju skaits (iepriekšējo 7 dienu novērtējumu summa)	Summa x2
B. Vēdera sāpes	Iepriekšējo 7 dienu novērtējumu summa: Nav (0) Vieglas (1) Mērenas (2) Spēcīgas (3)	Summa x5
C. Kopējā pašsajūta	Iepriekšējo 7 dienu vērtējumu summa: Kopumā laba (0) Nedaudz sliktāka (1) Slikta (2) Ļoti sliktā (3) Neciešama (4)	Summa x7
D. Ārpuszarnu izpausmes	Nav (0) Artrīts/artralģija (1) Irīts/uveīts (1) <i>Erythema nodosum</i> (1) <i>Pyoderma gangrenosum</i> (1)	Punktu skaits x20

	Aftozs stomatīts (1) Anālas fisūras/fistulas/abscesi (1) Drudzis > 37,8 °C (1)	
E. Pret-diarejas līdzekļu lietošana	Diarejas simptomātiskai mazināšanai Nē (0) Jā (1)	Vērtība x30
F. Vēdera dobuma masa	Vēdera dobuma palpācijas laikā Nav (0) Apšaubāma (2) Noteikta (5)	Vērtība x10
G. Hematokrīts	No nesena hematoloģiska izmeklējuma Vīriešiem (47 – hematokrīts) Sievietēm (42 – hematokrīts)	Vērtība x6
H. Svars	Pacienta pašreizējais svars Ideālais (standarta) svars sievietēm Ideālais (standarta) svars vīriešiem	100 x (1 – (pašreizējais/s tandarta))

(ECCO, CDAI; IG-IBD Scores, CDAI)

Krona slimības aktivitātes iedalījums pēc CDAI

Punktu skaits	Interpretācija
≤ 150	remisija
151–219	viegla aktivitāte
220–450	vidēji smaga aktivitāte
> 450	smaga aktivitāte

(ECCO, CDAI; IG-IBD Scores, CDAI)

Krona slimības aktivitātes raksturojums pēc CDAI

Viegla (150-220)	Vidēji smaga (220-450)	Smaga (> 450)
Ambulators pacients, ēd, dzer, svara zudums < 10%. Nav obstrukcijas pazīmju, drudzis, dehidratācijas, palpējamās abdominālās masas vai jutīgums. CRO parasti palielināts virs normas augšējās robežas.	Intermitējoša vemšana vai svara zudums > 10%. Neefektīva vieglas slimības ārstēšana vai jutīga abdomināla masa. Nav acīmredzamas obstrukcijas pazīmes. CRO palielināts virs normas augšējās robežas.	Kaheksija (ķermeņa masas indekss < 18 kg/m ²) vai pierādījumi par obstrukciju vai abscesu. Persistējoši simptomi, neskatoties uz intensīvu ārstēšanu. Palielināts CRO.

(ECCO, CDAI; IG-IBD Scores, CDAI)

Harvey-Bradshaw indeksa (HBI) parametri un aprēķins

Parametrs	Punktu skaits
1. Pacienta vispārējā pašsajūta (iepriekšējā dienā)	Ļoti laba (0), Nedaudz sliktāka (1), Sliktā (2), Ļoti sliktā (3), Neciešama (4)
2. Vēdera sāpes (iepriekšējā dienā)	Nav (0), Viegla (1), Mērenas (2), Spēcīgas (3)
3. Šķidru vai mīkstu vēdera izeju skaits (iepriekšējā dienā)	Skaits, parasti svārstās no 1–25
4. Vēdera dobuma masa	Nav (0), Apšaubāma (1), Pārliecinoša (2), Pārliecinoša un sāpīga (3)
5. Komplikācijas	Nav (0), Artralģija (1), Uveīts (1), <i>Erythema nodosum</i> (1), <i>Pyoderma gangrenosum</i> (1), Aftoza čūla (1), Anālas fīstūras (1), Abscess (1), Jaunas fīstulas parādīšanās (1)

(Harvey & Bradshaw, 1980; ECCO, HBI; Alberta Health Services, Harvey Bradshaw Index, 2016)

Krona slimības aktivitātes iedalījums pēc Harvey-Bradshaw indeksa (HBI)

Punktu skaits	Interpretācija
< 5	remisija
5–7	viegla aktivitāte
8–16	vidēja aktivitāte
> 16	smaga aktivitāte

(Harvey & Bradshaw, 1980; ECCO, HBI; Alberta Health Services, Harvey Bradshaw Index, 2016)