

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 darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

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

Rīga, 2020

ANOTĀCIJA

Ievads. Paplašināta spektra beta-laktamāzes (ESBL) producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas (ESBL-E) ir visbiežāk sastopamie multi-rezistentie mikroorganismi (MRM) iekaisīgo zarnu slimību (IZS) pacientu zarnu traktā. 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. Ņemot vērā, ka *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju palielināts īpatsvars zarnu mikrobiotas sastāvā tiek saistīts ar IZS – čūlainā kolīta (ČK) un Krona slimības (KS) – attīstību, ESBL-E esamības gadījumā IZS pacientu zarnu traktā varētu tikt novērota lielāka IZS klīniskā aktivitāte.

Mērķis. Pētījuma mērķis bija noteikt atšķirības IZS klīniskajā aktivitātē iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem ar un bez ESBL-E pacientu zarnu traktā. Pētījuma pamatā ir hipotēze, ka iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā ir vērojama augstāka IZS klīniskā aktivitāte.

Materiāli un metodes. Šķērsriezuma pētījums, kas veikts divos terciārās medicīnas centros Rīgā, Latvijā, laika posmā no 2015. līdz 2017. gadam, iekļaujot iepriekš hospitalizētu ČK un KS pacientu slimības klīniskās aktivitātes rādītājus un informāciju par ESBL-E šo pacientu zarnu traktā. 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, savukārt KS klīniskā aktivitāte un izplatība novērtēta pēc Krona slimības aktivitātes indeksa (CDAI), *Harvey-Bradshaw* indeksa (HBI) un Montreālas klasifikācijas atbilstoši Eiropas Krona un Kolīta organizācijas (ECCO) vadlīnijām. No pacientiem tika iegūts rektālās iztriepes biomateriāls, no kura izolētas ESBL-E un noteikti baktēriju ESBL produkciju noteicošie plazmīdu gēni (*bla*CTX-M, *bla*TEM un *bla*SHV) atbilstoši Eiropas Antibakteriālās jutības noteikšanas komisijas (EUCAST) vadlīnijām. ČK un KS klīniskās aktivitātes rādītāji salīdzināti gadījumos ar un bez ESBL-E iepriekš hospitalizēto IZS pacientu zarnu traktā.

Rezultāti. Pētījumā analizēti 177 iepriekš hospitalizēti IZS pacienti – 122 (69%) ČK un 55 (31%) KS pacienti. ESBL-E šo pacientu zarnu traktā konstatētas 19 (11%) gadījumos – 13 (11%) ČK un 6 (11%) KS pacientiem. *E. coli* bija visbiežāk konstatētā ESBL-E, kas visbiežāk saturēja *bla*CTX-M baktēriju plazmīdu gēnu gan ČK, gan KS gadījumā. Iepriekš hospitalizētiem gan ČK, gan KS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā, salīdzinot ar pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā, tika konstatēta lielāka slimības klīniskā aktivitāte pēc pilnās *Mayo score* punktu sistēmas (Mdn = 5, IQR = 6 vs. Mdn = 3, IQR = 2 punkti; p = 0,016), adaptētā

Truelove and Witt's indeksa (mērena vs. viegla slimība; $p < 0,0001$) un Montreālas klasifikācijas (vidēji smaga slimība vs. klīniskā remisija; $p = 0,001$) ČK pacientiem un CDAI (vidēji smaga slimība vs. remisija; $p = 0,028$; Mdn = 219, IQR = 281,71 vs. Mdn = 103,99, IQR = 119,01 punkti; $p = 0,023$) un HBI (mērena slimība vs. remisija; $p = 0,008$; Mdn = 7, IQR = 8 vs. Mdn = 3, IQR = 5 punkti; $p = 0,01$) KS pacientiem. ČK pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā tika konstatēta plašāka slimības izplatība (ekstensīvs kolīts (E3) vs. proktīts (E1); $p = 0,042$) resnajā zarnā.

Secinājumi. Augstāka IZS klīniskā slimības aktivitāte tika konstatēta iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem, kuru zarnu traktā konstatētas ESBL-E. Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai noteiktu ESBL-E saistību ar IZS klīnisko aktivitāti.

ABSTRACT

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ACTIVITY IN PREVIOUSLY HOSPITALISED PATIENTS WITH EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING *ENTEROBACTERIACEAE* PRESENCE IN THE GUT

Background. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) are the most commonly found multi-drug resistant bacteria in the gut of inflammatory bowel disease (IBD) patients. Previously hospitalized IBD patients are more likely to repeatedly come into contact with the medical system and promote further spread of ESBL-E if they are found in the patient's gut. Considering that increased proportion of *Enterobacteriaceae* in the gut microbiota is associated with the development of IBD – ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), a higher IBD clinical disease activity could be observed in case of ESBL-E presence in the gut.

Aim and objectives. The aim of the study was to determine the differences in IBD clinical disease activity in previously hospitalized UC and CD patients with and without ESBL-E presence in their gut. The study is based on the hypothesis that higher clinical disease activity is observed in previously hospitalized IBD patients with ESBL-E in their gut.

Materials and methods. A cross-sectional study was carried out in two tertiary medical centers in Riga, Latvia between 2015 and 2017. This study included information on IBD clinical disease activity in previously hospitalized UC and CD patients and information about presence of ESBL-E in their gut. UC and CD patients were analysed separately, because of the differences in the principles of determining the clinical disease activity and differences in the clinical scores between the two diseases. UC clinical disease activity and extent was evaluated according to the full and partial Mayo score, adapted Truelove and Witt's index and Montreal classification and CD clinical disease activity and extent was evaluated according to Crohn's disease activity index (CDAI), Harvey-Bradshaw index (HBI) and Montreal classification, according to the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guidelines. Rectal swabs with fecal biomaterial were collected from the patients, ESBL-E were isolated, and bacterial plasmid genes responsible for ESBL production (*bla*CTX-M, *bla*TEM and *bla*SHV) were detected, according to the European Committee on Antibicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines. Clinical disease activity in previously hospitalised UC and CD patients was compared in cases with and without ESBL-E presence in patient's gut.

Results. A total of 177 previously hospitalised IBD patients – 122 (69%) UC and 55 (31%) CD patients were analysed in the study. ESBL-E presence in previously hospitalised IBD patient's gut was found in 19 (11%) cases – 13 (11%) UC and 6 (11%) CD cases. *E. coli*, was the most frequently found ESBL producing strain, most frequently containing *bla*CTX-M

bacterial plasmid gene in both previously hospitalised UC and CD patients. Previously hospitalised UC and CD patients with ESBL-E presence in their gut had more severe IBD clinical disease activity compared to patients without ESBL-E presence in their gut, according to full Mayo score (Mdn = 5, IQR = 6 vs. Mdn = 3, IQR = 2 points; $p = 0.016$), adapted Truelove and Witt's index (moderate vs. mild disease; $p < 0.0001$) and Montreal classification (moderate disease vs. clinical remission; $p = 0.001$) in UC patients and CDAI (moderate disease vs. remission; $p = 0.028$; Mdn = 219, IQR = 281.71 vs. Mdn = 103.99, IQR = 119.01 points; $p = 0.023$) and HBI (moderate disease vs. remission; $p = 0.008$; Mdn = 7, IQR = 8 vs. Mdn = 3, IQR = 5 points; $p = 0.01$) in CD patients. Previously hospitalised UC patients with ESBL-E presence in their gut, comparing to patients without ESBL-E presence in their gut had more extensive disease according to the Montreal classification (extensive (E3) vs. proctitis (E1); $p = 0.042$).

Conclusions. Higher IBD clinical disease activity was observed in previously hospitalised UC and CD patients with ESBL-E presence in their gut. Further studies are needed to examine the association between ESBL-E presence in the gut and IBD activity.

SATURS

ANOTĀCIJA.....	2
ABSTRACT	4
SATURS	6
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	8
IEVADS	10
1. DARBA HIPOTĒZE, MĒRĶIS UN UZDEVUMI	12
2. LITERATŪRAS APSKATS.....	13
2.1. IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU DEFINĪCIJA	13
2.2. IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU ĀRPUSZARNU IZPAUSMES.....	13
2.3. IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU EPIDEMIOLOĢIJA.....	14
2.4. IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU KLASIFIKĀCIJA UN KLĪNISKĀS SLIMĪBAS AKTIVITĀTES NOTEIKŠANA.....	14
2.5. IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU ETIOLOĢIJA UN PATOĢENĒZE, RISKĀ UN SAUDZĒJOŠIE FAKTORI SLIMĪBAS ATTĪSTĪBAI UN SLIMĪBAS AKTIVITĀTEI.	23
2.6. ANTIBIOTIKU LIETOŠANA IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU GADĪJUMĀ	24
2.7. PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀZES UN TO NOTEIKTĀ ANTIBAKTERIĀLĀ REZISTENCE.....	25
2.8. PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀZES PRODUCĒJOŠĀS BAKTĒRIJAS.....	26
2.9. PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀŽU REZISTENCES MEHĀNISMI.....	26
2.10. PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀŽU KLASIFIKĀCIJA.....	27
2.11. PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀZES PRODUCĒJOŠU ENTEROBACTERIACEAE DZIMTAS BAKTĒRIJU EPIDEMIOLOĢISKIE DATI.....	28
2.12. PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀZES PRODUCĒJOŠU ENTEROBACTERIACEAE DZIMTAS BAKTĒRIJU NOTEIKŠANA	29
2.13. PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀZES PRODUCĒJOŠU ENTEROBACTERIACEAE DZIMTAS BAKTĒRIJU SAISTĪBA AR IEKAISĪGAJĀM ZARNU SLIMĪBĀM	31
3. MATERIĀLS UN METODES.....	35
3.1. PĒTĪJUMA DIZAINS UN NORISE.....	35
3.2. PĒTNIECISKAJĀ PROJEKTĀ IESAISTĪTIE CENTRI.....	35
3.3. PĒTNIECISKĀ PROJEKTA ĀVALSTU SADARBĪBAS PARTNERI	35
3.4. MĒRĶA POPULĀCIJA UN PACIENTU ATLASE.....	36
3.5. PACIENTU IESLĒGŠANAS UN IZSLĒGŠANAS KRITĒRIJI DALĪBAI PĒTĪJUMĀ	37
3.6. PACIENTU IZVĒRTĒŠANA, UZRUNĀŠANA UN PIEDĀVĀŠANA PIEDALĪTIES PĒTĪJUMĀ.....	37
3.7. PACIENTU GRUPĒŠANA UN SALĪDZINĀMĀS GRUPAS.....	38
3.8. DATU IEGŪŠANAS METODES UN DATU AVOTI (PĒTĪJUMA VIZĪTES NORISE).....	38
3.9. DATU ANALĪZEI IZMANTOJAMIE MAINĪGIE UN PARAMETRI	39
3.10. ANKETĀS IEKĻAUTO DATU INTERPRETĀCIJA UN ANALĪZE.....	39
3.11. DATU STATISTISKĀS APSTRĀDES METODES.....	41
3.12. ĒTIKAS PRINCIPU IEVĒROŠANA.....	42
4. REZULTĀTI.....	43
4.1. PĒTĀMO IEPRIEKŠ HOSPITALIZĒTO IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU PACIENTU RAKSTUROJUMS	43
4.2. IEPRIEKŠ HOSPITALIZĒTO IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU PACIENTU ZARNU TRAKTĀ ESOŠO PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀŽU PRODUCĒJOŠO ENTEROBACTERIACEAE DZIMTAS BAKTĒRIJU RAKSTUROJUMS	51

4.3. IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU KLĪNISKĀS AKTIVITĀTES UN IZPLATĪBAS SALĪDZINĀJUMS IEPRIEKŠ HOSPITALIZĒTIEM PACIENTIEM AR UN BEZ PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA- LAKTAMĀZES PRODUCĒJOŠU ENTEROBACTERIACEAE DZIMTAS BAKTĒRIJU PACIENTU ZARNU TRAKTĀ.....	52
4.4. PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀZES PRODUCĒJOŠO ENTEROBACTERIACEAE DZIMTAS BAKTĒRIJU UN ESBL PRODUKCIJU NOTEICOŠO BAKTĒRIJU PLAZMĪDU GĒNU SAISTĪBA AR IEPRIEKŠ HOSPITALIZĒTO IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU PACIENTU KLĪNISKO AKTIVITĀTI UN IZPLATĪBU	60
5. DISKUSIJA.....	62
5.1. LĪDZ ŠIM VEIKTIE PĒTĪJUMI PAR PAPLAŠINĀTA SPEKTRA BETA-LAKTAMĀZI PRODUCĒJOŠAJĀM ENTEROBACTERIACEAE DZIMTAS BAKTĒRIJĀM IEKAISĪGO ZARNU SLIMĪBU PACIENTIEM.....	62
5.2. PĒTĀMO PARAMETRU ATBILSTĪBA IEPRIEKŠ VEIKTO PĒTĪJUMU DATIEM	63
5.3. ATŠĶIRĪBAS IZS KLĪNISKAJĀ AKTIVITĀTĒ IEPRIEKŠ HOSPITALIZĒTIEM ČK UN KS PACIENTIEM AR UN BEZ ESBL-E ZARNU TRAKTĀ	66
5.4. PĒTĪJUMA IEROBEŽOJUMI.....	68
5.5. IESPĒJAMIE IZS KLĪNISKĀS AKTIVITĀTES ATŠĶIRĪBAS IEMESLI IEPRIEKŠ HOSPITALIZĒTIEM ČK UN KS PACIENTIEM AR UN BEZ ESBL-E ZARNU TRAKTĀ UN PĒTĪJUMA TURPMĀKĀS ATTĪSTĪBAS VIRZIENI	70
6. SECINĀJUMI	73
7. PRAKTISKAS REKOMENDĀCIJAS UN IETEIKUMI	74
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	75
PUBLIKĀCIJAS PAR PROMOCIJAS DARBA TĒMU.....	82
PATEICĪBAS.....	86
PIELIKUMI	87

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

- ACG – Amerikas Gastroenteroloģijas koledža (*The American College of Gastroenterology*)
- ACPGBI – Lielbritānijas un Īrijas Koloproktoloģijas asociācija (*Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*)
- AIEC – adherentā invazīvā *E. coli*
- ASCA – anti-*Saccharomyces cerevisiae* antivielas (ASCA).
- ASV – Amerikas Savienotās Valstis
- 5-ASA – 5-aminosalicilskābes grupas medikamenti
- CDAI – Krona slimības aktivitātes indekss (*Crohn's disease activity index*)
- CDC – Slimību kontroles un profilakses centri (*Centers for Disease Control and Prevention*)
- CLSI – Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (*Clinical and Laboratory Standards Institute*)
- CMV – citomegalovīruss
- CRO – C reaktīvais olbaltums
- ČK – čūlainais jeb ulcerozais kolīts
- DNS – dezoksiribonukleīnskābe
- EARS-Net – Eiropas Antimikrobiālās rezistences novērošanas tīkls (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*)
- ECCO – Eiropas Krona un kolīta organizācija (*European Crohn's and Colitis Organization*)
- ECDC – Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs (*European Centre for Disease Prevention and Control*)
- 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
- IBD – inflammatory bowel diseases
- IZS – iekaisīgās zarnu slimības
- KS – Krona slimība (*Crohn's disease*)
- ķMI – ķermeņa masas indekss
- MRM – multirezistentie mikroorganismi
- MRSA – meticilīnrezistentais *Staphylococcus aureus*

PĶR – polimerāzes ķēdes reakcija (*polymerase chain reaction*)

PSKUS – Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

RAKUS – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

RSU – Rīgas Stradiņa universitāte

SSK-10 – Starptautiskais slimību klasifikators, 10. versija

TNF – tumora nekrozes faktors

VRE – vankomicīna rezistentais enterokoks

WMA – Pasaules Medicīnas asociācijas (*World Medical Association*)

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). IZS etioloģijā un patoģenēzē nozīme ir vairāku faktoru mijiedarbībai – ārējās vides faktoriem, zarnu mikrobiotai, ģenētiskiem faktoriem, zarnu barjerfunkcijai un imūnsistēmai (Lichtenstein et al., 2018; Magro et al., 2017). Ar IZS slimo 3,1 miljons cilvēku ASV un šo slimību incidence un prevalence pasaulē turpina pieaugt (Benchimol et al., 2011; Molodecky et al., 2012; CDC, 2015). Ar IZS visbiežāk slimo jauni cilvēki, ekonomiski aktīvā vecumā un aktīva slimības gaita saistās ar sliktu prognozi – samazinātu dzīves kvalitāti, samazinātām darba spējām, komplikāciju attīstību, turpmāku saslimstību, biežāku hospitalizāciju, nepieciešamību pēc medikamentiem, medikamentu radītām blaknēm, augstākām izmaksām, onkoloģiskiem riskiem un mirstību (Baert et al., 2010; D’Haens et al., 2008; Gomollón et al., 2017; Walch et al., 2010). Lai novērstu IZS negatīvo prognozi, svarīgi ir mazināt slimības klīnisko aktivitāti, tiecoties uz IZS remisiju.

Saistībā ar biežo saskari ar medicīnas sistēmu, hospitalizāciju, imūnmodulējošo medikamentu lietošanu, antibakteriālās terapijas saņemšanu un pašu IZS patoģenēzi, IZS pacientiem ir lielākas iespējas tikt kolonizētiem ar multi-rezistentiem mikroorganismiem (MRM), t. sk. paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām (ESBL-E), kas ir biežākais IZS pacientiem sastopamais 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 metilcīnrezistentais *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). 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; Lynch et al., 2013; Martinez-Martinez et al., 2017).

Iepriekš veiktos pētījumos ESBL-E IZS pacientiem ir apskatītas no epidemioloģiskā viedokļa (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013; Li et al., 2015). Tajos analizēta ESBL-E prevalence un riska faktori 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, 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 aktivitātes indeksus atbilstoši ECCO vadlīnijām un nosakot ESBL-E pacientu zarnu traktā atbilstoši 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. 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; Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). ČK un KS pacienti analizēti atsevišķi, jo tās ir atšķirīgas slimības un atšķirīgi ir principi un punktu sistēmas, pēc kurām tiek noteikta klīniskā slimības aktivitāte.

Šī pētījuma rezultāti papildina iepriekš veikto pētījumu rezultātus (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013; Li et al., 2015), kā arī sniedz jaunas atziņas, norādot uz atšķirībām IZS klīniskās aktivitātes rādītājos iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem ar un bez ESBL-E pacientu zarnu traktā. Pētījumā tika atklāts, ka iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem, kuru zarnu traktā konstatētas ESBL-E, novēro augstāku IZS klīnisko aktivitāti. Tomēr nepieciešami papildu 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

Iekaisīgas zarnu slimības (IZS) apvieno vairākas slimības, kuru gadījumā vērojams hronisks kuņģa-zarnu trakta iekaisums. Ar šo terminu visbiežāk saprot divas IZS formas – čūlaino kolītu un Krona slimību. Tomēr retos gadījumos sastopamas arī citas IZS formas – neklasificēta IZS (*inflammatory bowel disease (IBD) unclassified*), nenoteikts kolīts (*indeterminate colitis*), diversijas kolīts (*diversion colitis*), mikroskopisks (kolagenozs vai limfocītisks) kolīts un Bečeta slimība (*Behcet's disease*). (Crohn's and Colitis foundation, 2014; O'Brian & Downward, 2017)

2.1.1. Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts (ČK) ir hronisks iekaisuma process, kam raksturīgs nepārtraukts gļotādas iekaisums resnajā zarnā, parasti bez granulomām biopsiju materiālā. Tas nepārtrauktā veidā skar taisno zarnu un, sniedzoties proksimāli, dažādā apmērā skar resnās zarnas posmus. Slimībai raksturīga recidivējoša un remitējoša gaita. (Magro et al., 2017)

2.1.2. Krona slimība (*Crohn's disease*)

Krona slimība (KS) ir hroniska, iekaisīga, multisistēmiska slimība, kurai raksturīgs fokāls, asimetrisks, transmūrāls un bieži granulomatozs iekaisums. Tā pārsvarā skar gremošanas traktu, visbiežāk distālo *ileum* (tievās zarnas beigu daļu) un/vai resno zarnu (Lichtenstein et al., 2018).

2.2. Iekaisīgo zarnu slimību ārpuszarnu izpausmes

IZS gadījumā novērojami ne tikai simptomi, kas saistīti ar iekaisuma procesu kuņģa-zarnu traktā, bet arī slimības ārpuszarnu izpausmes un ar IZS saistītās slimības: anēmija, perifērā un aksiālā (spondiloartrīts) artropātija, metabolā kaulu slimība (osteoporoze un kaulu lūzumi), nodozā eritēma un gangrenozā pioderma, Svīta sindroms (*Sweet's syndrome*), uveīts un episklerīts, kā arī hepatobiliārās slimības – primārs sklerožējošs holangīts, aknu steatoze, hronisks hepatīts, aknu ciroze, holangiokarcinoma, žultsakmeņu veidošanās, kā arī kolorektālais vēzis (Magro et al., 2017).

2.3. Iekaisīgo zarnu slimību epidemioloģija

ASV ar ČK un KS slimo 3,1 miljons cilvēku un šo slimību incidence un prevalence pasaulē lēni, bet stabili turpina pieaugt kopš 1990. gada (Benchimol et al., 2011; Molodecky et al., 2012; CDC, 2015).

ČK visbiežāk manifestējas starp 10 un 40 gadu vecumu, bet to var diagnosticēt jebkurā vecumā. Tas vienādi bieži sastopams sievietēm un vīriešiem (Magro et al., 2017). ČK visbiežāk sastopams Eiropā, Ziemeļamerikā un Okeānijā, kur tā prevalence pārsniedz 0,3% robežu. Pēdējo 30 gadu laikā vērojams incidences pieaugums nesen industrializētos reģionos (Āfrikā, Āzijā, Dienvidamerikā), tajā pat laikā vērojama incidences stabilizācija vai kritums jau industrializētos reģionos. (Ng et al., 2017)

KS visbiežāk manifestējas 10–30 gadu vecumā un nedaudz biežāk skar sievietes (Bernstein et al., 2010; Lichtenstein et al., 2018). Reģioni ar augstāko KS incidenci ir Austrālija, Kanāda un Ziemeļeiropa (Lichtenstein et al., 2018). KS prevalence ir lielāka attīstītos reģionos un skar augstākus sociāli ekonomiskos slāņus (Bernstein et al., 2010).

2.4. Iekaisīgo zarnu slimību klasifikācija un klīniskās slimības aktivitātes noteikšana

2.4.1. Čūlainais kolīts

ČK tiek iedalīts pēc: 1) slimības izplatības apjoma, 2) slimības aktivitātes, 3) pacienta vecuma slimības sākumā, kā arī 4) blakus esošas saslimšanas ar primāru sklerozējošu holangītu. Šādam iedalījumam ir praktiska – klīniska – nozīme. Šāds iedalījums nosaka slimības prognozi, pielietotās ārstēšanas veidu un paredz stratificētu pacientu novērošanu sakarā ar atšķirīgu kolorektālā vēža risku. (Magro et al., 2017)

Klīniskajā praksē visbiežāk lietotās un Eiropas Krona un kolīta organizācijas (*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)) vadlīniju (Magro et al., 2017) rekomendētās klasifikācijas, punktu sistēmas un indeksi ČK iedalīšanai ir Montreālas klasifikācija, pilnā *Mayo score* punktu sistēma, daļējā *Mayo score* punktu sistēma un adaptētais *Truelove and Witt's* indekss (skat. 1. pielikumu). Ikdienas klīniskajā praksē šos visus trīs rīkus izmanto vienlaicīgi, lai ČK raksturotu pēc iespējas precīzāk.

2.4.1.1. Klasifikācija pēc slimības izplatības apjoma

Slimības izplatības apjoms ietekmē ārstēšanā pielietotā medikamenta izvēli, sniedzot priekšroku perorāliem (sistēmiskiem) un/vai topiskiem (lokāliem) medikamentiem. Tāpat slimības apjoms nosaka pacienta kolorektālā vēža skrīninga sākumu un biežumu. Slimības

izplatības apjomu nosaka maksimālā iekaisuma makroskopiskā izplatība, kas konstatēta kolonoskopijas laikā un atbilstoši Montreālas klasifikācijai to klasificē kā proktītu, kreisā puses kolītu vai totālu (ekstensīvu) kolītu. (Magro et al., 2017) (skat. 1. pielikumu)

2.4.1.2. Klasifikācija pēc slimības aktivitātes

Slimības aktivitāte ietekmē ārstēšanā pielietoto medikamentu izvēli un medikamenta ievades veidu, kā arī liecina par slimības prognozi. Pastāv atšķirība starp slimības bioloģisko aktivitāti kādā konkrētā laikā punktā (remisija, viegla, vidēji smaga vai smaga slimība) un slimības smagumu, ko definē kā atbildi uz ārstēšanu (atbilde uz 5-amninosalicilskābes (5-ASA) vai steroīdu terapiju, steroīdu refraktāra slimība, atkarība no bioloģiskajiem medikamentiem, ķirurģiskās iejaukšanās nepieciešamība) vai ČK komplikāciju rašanos. (Magro et al., 2017) Tādēļ arī šajā darbā autors turpmāk izvēlas lietot terminu slimības aktivitāte, nevis slimības smagums, lai atdalītu šos jēdzienus. Slimības smagums iepriekš minētajā aspektā nav precīzi definēts un ir vairāk vai mazāk subjektīvs lielums, savukārt slimības aktivitāti nosaka precīzi definētas ČK klasifikācijas, punktu sistēmas un indeksi – Montreālas klasifikācija, pilnā un daļējā *Mayo score* punktu sistēma, adaptētais *Truelove and Witt's* indekss.

ČK slimības aktivitāte tiek iedalīta kā remisija, viegla, vidēji smaga vai smaga. *Truelove un Witt's* kritēriji (Dignass et al., 2012), kas pirmo reizi aprakstīti 1955. gadā (Edwards & Truelove, 1963) un apkopoti adaptētajā *Truelove and Witt's* indeksā, tiek pielietoti vēl joprojām, lai kopā ar sigmoidoskopijas datiem apstiprinātu aktīvu kolītu. Šie kritēriji ir atzīti par standartu, kas ļauj ārstam noteikt ambulatora ČK pacienta smagu kolīta aktivitāti, lai izvērtētu nepieciešamību pēc pacienta stacionēšanas un intensīvas medikamentozas terapijas uzsākšanas. (Higgins et al., 2005) Tāpat *Truelove and Witt's* kritēriji nosaka ČK prognozi – ārstēšanai smaga ČK gadījumā, kas definēts pēc *Truelove un Witt's* kritērijiem, padodas tikai 70% pacientu (Dignass et al., 2012). *Truelove un Witt's* kritēriju izmantošanu akūta smaga kolīta diagnostikā rekomendē Amerikas Gastroenteroloģijas koledža (*The American College of Gastroenterology* (ACG)) (Kornbluth et al., 2004) un Lielbritānijas un Īrijas Koloproktoloģijas asociācija (*Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* (ACPGBI)) (Brown et al., 2008) un ECCO (Dignass et al., 2012).

Vidēji smagu ČK aktivitāti nepieciešams atšķirt no vieglas ČK aktivitātes, jo atšķirīgi ir pielietotie medikamenti un ārstēšanas efekts. Viegļākais veids, kā klīniski atšķirt vidēji aktīvu ČK no viegla ČK, ir izmantot gļotādas ievainojamības kritēriju – asiņošana, kas rodas taisnās zarnas gļotādā fleksiblās sigmoidoskopijas laikā pēc vieglas pieskaršanās ar endoskopu. Tāpat, saistība ar atšķirīgo prognozi un kolorektālā vēža skrīningu, svarīgi atšķirt vai pacients atrodas

remisijā vai pacientam ir aktīva slimība. Pēc ECCO vadlīnijām remisija tiek definēta kā vēdera izejas biežums, kas mazāks vai vienāds ar 3 reizēm dienā, bez rektālas asiņošanas un tai raksturīgs normāls gļotādas izskats endoskopijas laikā. (Dignass et al., 2012) Akūta iekaisuma infiltrāta neesamība resnās zarnas histoloģiskajā izmeklējumā paredz mierīgu turpmāko slimības gaitu, savukārt kolorektālā vēža skrīnings tiek rekomendēts IZS pacientiem ar 8–10 gadus ilgu aktīvu resnās zarnas iekaisumu (Magro et al., 2017).

2.4.1.3. Klasifikācija pēc pacienta vecuma slimības sākumā

Daži pētījumi liecina, ka ČK pacientu stratifikācija pēc pacienta vecuma slimības sākuma brīdī saistās ar atšķirīgiem slimības iznākumiem. ČK, kas sācies agrākā vecumā, noritēs smagāk. Ziņots, ka pacientiem, kas jaunāki par 16 gadiem ČK diagnosticēšanas brīdī, slimības sākotnējā gaita ir agresīvāka, savukārt pacientiem, kam ČK diagnosticēts vēlākā vecumā (pēc 40 gadu vecuma), konstatēts zemāks kolektomijas risks. (Barreiro-De Acosta et al., 2010; Dignass et al., 2012) Pacientiem, kam ČK sācies ātrāk, ir arī lielāks kolorektālā vēža risks, kas tieši saistāms ar slimības ilgumu. Tāpat pastāv arī pierādījumi tam, ka ČK, kas diagnosticēts agrā vecumā, ir atšķirīga etioloģija un prognoze. Tas tiek ņemts vērā Montreālas klasifikācijas pediatriiskajā modifikācijā. (Dignass et al., 2012) ČK pēc pacienta vecuma slimības sākšanās brīdī iedala atbilstoši Montreālas klasifikācijai – A1: < 16 gadi; A2: 16–40 gadi un A3: > 40 gadi (Dignass et al., 2012). Tomēr praksē šo ČK iedalījumu pēc vecuma lieto daudz retāk nekā KS gadījumā.

2.4.1.4. Klasifikācija pēc saslimšanas ar primāru sklerozējošu holangītu

Iedalījums pēc blakus saslimšanas ar primāru sklerozējošu holangītu ir svarīgs, jo tas palielina nepieciešamību pēc skrīninga endoskopijas, sakarā ar augstāku kolorektālā vēža risku (Magro et al., 2017).

2.4.1.5. ECCO vadlīnijās rekomendētās, biežāk izmantotās čūlainā kolīta klīniskās aktivitātes noteikšanas punktu sistēmas

Pilnā *Mayo score* punktu sistēma

Pilnā *Mayo score* punktu sistēma ČK aktivitātes noteikšanai ir visbiežāk pielietotā punktu sistēma ČK klīniskajos pētījumos un ikdienas praksē (MD Calc, Mayo score; Paine, 2014).

Pilno *Mayo score* punktu sistēmu sākotnēji izstrādāja *Schroeder et al.* 1987. gadā klīniskajam pētījumam, kas izvērtēja pH atkarīga 5-ASA grupas medikamenta (*Asacol*) efektivitāti ČK gadījumā Meijo (*Mayo*) klīnikā (MD Calc, Mayo Score; Schroeder et al., 1987; Sutherland et al., 1987). Šī punktu sistēma tika izveidota, lai standartizētu ČK pacientu simptomu smagumu, kas īpaši noder, pēc laika novērtējot slimības atbildi uz ārstēšanu (MD Calc, Mayo Score; Sutherland et al., 1987). Pilnajai *Mayo score* punktu sistēmai līdzīgs ir ČK slimības aktivitātes indekss (*Disease activity index – DAI*), ko izstrādājis *Sutherland et al.* Abas punktu sistēmas izstrādātas 1987. gadā, lai objektīvi novērtētu 5-ASA grupas medikamentu efektu ČK gadījumā. Abas šīs punktu sistēmas sastāv no 4 kategorijām, un starp tām pastāv tikai nelielas atšķirības. (MD Calc, Mayo Score; Sutherland et al., 1987)

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). Tās punktu skaits variē robežās no 0 līdz 12, kur augstāks punktu skaits norāda uz aktīvāku slimību. Tā sastāv no 4 apakškategorijām: 1) vēdera izejas biežuma, 2) asins piejaukuma vēdera izejai, 3) endoskopiskās atradnes un 4) ārsta novērtējuma. Katra apakškategorija dod punktus no 0 (norma vai neaktīva slimība) līdz 3 (smaga slimība), kurus saskaitot iegūst pilnās *Mayo score* punktu sistēmas summu. (ECCO, 2016; IG-IBD Scores, Mayo Score) (skat. 1. pielikumu)

Izvērtējot pilnās *Mayo score* punktu sistēmas apakškategorijas, jāņem vērā, ka:

1) Vēdera izejas biežuma izvērtēšanā katrs pacients kalpo pats sev par kontroli, lai noteiktu novirzes no vēdera izejas biežuma normas. Datus sniedz pats pacients.

2) Asins piejaukums vēdera izejai tiek vērtēts vizuāli – smagākajai dienas asiņošanas epizodei. ‘‘Pārsvarā asinis’’ tiek piemērots gadījumos, kad vairāk kā 50% vēdera izeju gadījumā tiek novērotas redzamas asinis un vairāk kā viena vēdera izeja ir ar asinīm vien. Datus sniedz pats pacients.

3) Endoskopiskais apakšpunktu skaits tiek noteikts pēc vislielākajiem bojājumiem, kas redzēti endoskopijas laikā, izvērtējot vismaz taisno zarnu un s-veida zarnu, bet vislabāk arī lejupejošo resno zarnu. *Mayo 0* – lieto gan normālas (slimības neskartas) gļotādas, gan arī dzīstošu bojājumu (rētošanās vai pseidopolipi) aprakstīšanai. Pseidopolipu un/vai gļotādas savienojumu (tiltiņu) gadījumā, lai noteiktu punktu skaitu, būtu jāņem vērā tikai plakanā gļotāda, uz kuras tie atrodas (hiperēmija un erozijas, ja tās lokalizējas tikai uz pseidopolipa, nav ņemamas vērā). *Mayo 1* – raksturojas ar vieglu iekaisumu, samazinātu (bet ne pilnībā izzudušu) gļotādas asinsvadu zīmējumu, fokālu hiperēmiju un tūsku, gļotādas ievainojamību kontakta gadījumā un vismaz vienu eroziju vai gļotādas plīsumu, kas lielāks par 5 mm. *Mayo 2* – raksturojas ar vismaz 2 erozijām, var būt, bet var arī nebūt difūza eritēma un asinsvadu zīmējuma iztrūkums. *Mayo 3* tiek lietots gadījumos, kad ir vismaz viena čūla vai kādā segmentā

novērojama spontāna asiņošana. Dziļas čūlas, kam ir liela prognostiska nozīme, būtu jāvērtē atsevišķi. (IG-IBD Scores, Mayo Score)

4) Ārsta kopējais slimības aktivitātes novērtējums ņem vērā trīs iepriekš minētos kritērijus, pacienta ikdienas sūdzības par vēdera diskomfortu, kopējo pašsajūtu un citus novērojumus, tādus kā fizikālās izmeklēšanas rezultāti (IZS ārpuszarnu izpausmes un komplikācijas, drudzis un tahikardija) un pacienta funkcionālo stāvokli. Šo pilnās *Mayo score* punktu sistēmas apakšskategoriju nereti kritizē par tās subjektīvo dabu. (MD Calc, Mayo Score; Sutherland et al., 1987)

Ja kopējais punktu skaits ir 2, bet tas tiek iegūts ar tikai viena apakšpunkta palīdzību, kas = 2 un pārējie trīs apakšpunkti = 0, pilnās *Mayo score* punktu sistēmas skaits ir 2 punkti (viegla slimības aktivitāte).

Pilnā *Mayo score* punktu sistēma var tikt izmantota gan sākotnējā ČK pacienta izvērtēšanā, gan pacienta novērošanā, lai izvērtētu atbildi uz saņemto ČK ārstēšanu vai spriestu par ČK progresēšanu laika gaitā. Tā būtu jālieto arī gadījumos, kad tiek apsvēta terapijas maiņa – kāda medikamenta pievienošana vai lietošanas pārtraukšana. Tomēr jāņem vērā, ka pilnā *Mayo score* punktu sistēma netiek lietota ČK diagnozes apstiprināšanai, bet gan gadījumos, kad ČK jau diagnosticēts. Tāpat šo punktu sistēmu neizmanto, lai noteiktu pacienta stacionēšanas vai ķirurģiskās ārstēšanas nepieciešamību.

Interesanti, ka neraugoties uz pilnās *Mayo score* punktu sistēmas plašo pielietojumu tā vēl līdz šim nav validēta, tomēr zināms, ka tā cieši korelē ar ČK pacientu dzīves kvalitātes rādītājiem (Irvine et al., 1994; MD Calc, Mayo Score). Eksistē vairākas citas validētas punktu sistēmas (MD Calc, Mayo Score), taču tās, salīdzinājumā ar pilno *Mayo score* punktu sistēmu, nav tik plaši pielietotas ikdienas praksē un klīniskajos pētījumos (IG-IBD Scores, Mayo Score; ECCO, Mayo Score).

Daļējā *Mayo score* punktu sistēma

Daļējo *Mayo score* punktu sistēmu parasti izmanto ikdienas klīniskajā praksē, ja nav pieejams endoskopiskā izmeklējuma (kolonoskopijas) apraksts. Tā sastāv no 3 apakšpunktu summas, neietverot endoskopisko gļotādas izskata raksturojumu. Daļējā *Mayo score* punktu sistēma variē no 0 līdz 9, kur augstāks punktu skaits norāda uz smagāku slimības aktivitāti. Punktu sadalījums 3 kategorijās ir identiska pilnajai *Mayo score* punktu sistēmai. (Skat. nodaļu Pilnā *Mayo score* punktu sistēma) (Alberta Health Services, Partial Mayo Score 2016) (skat. 1. pielikumu)

Adaptētais *Truelove and Witt's* indekss

Vairāki aktivitātes indeksi definē ČK remisiju, vieglu un vidēji smagu aktivitāti, savukārt pacientiem ar aktīvu ČK, smaga slimības aktivitāte tiek definēta pēc *Truelove and Witt's* kritērijiem un šāds stāvoklis pieprasa pacienta hospitalizāciju (ECCO, 2016).

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

Čūlainā kolīta Montreālas klasifikācija

Montreālas klasifikācija iedala ČK pēc tā makroskopiskās izplatības un slimības aktivitātes (ECCO, 2016; ECCO, *Montreal Classification*) (skat. 1. pielikumu). Montreālas klasifikācijas slimības aktivitātes iedalījums pamatā ir balstīts uz *Truelove and Witt's* kritērijiem.

Eksistē arī Montreālas klasifikācijas definēts ČK iedalījums pēc vecuma slimības sākšanās brīdī: A1 <16 gadi; A2 16–40 gadi un A3 > 40 gadi (A. Dignass et al., 2012), tomēr to ikdienas klīniskajā praksē ČK gadījumā izmanto reti.

2.4.2. Krons slimība

Slimības klasifikācija KS gadījumā ir svarīgs solis, lai identificētu KS atšķirīgās pazīmes un izpausmes un katram gadījumam pielietotu atbilstošāko ārstēšanas veidu. KS tiek klasificēta pēc 1) slimības fenotipa, kas ietver vecumu slimības sākšanās brīdī, iekaisuma lokalizāciju un slimības klīnisko uzvedību un 2) slimības aktivitātes.

Klīniskajā praksē biežāk pielietotās klasifikācijas un indeksi KS gadījumā ir Montreālas klasifikācija, Krons slimības aktivitātes indekss (*Crohn's disease activity index (CDAI)*) un *Harvey-Bradshaw* indekss (HBI) (skat. 2. pielikumu). Parasti Montreālas klasifikāciju lieto kopā ar kādu no aktivitātes indeksiem. Klīniskajos pētījumos KS aktivitātes noteikšanai lieto CDAI, savukārt ikdienas praksē HBI vai CDAI.

2.4.2.1. Klasifikācija pēc slimības fenotipa

Nemot vērā, ka šobrīd pastāv pamatota tendence uzsākt KS ārstēšanu arvien agrāk un agresīvāk, svarīgi, lai KS diagnosticēšanas brīdī būtu iespēja paredzēt slimības turpmāko gaitu. Tas nepieciešams, lai terapijas līmeni pielāgotu paredzamajam slimības smagumam un pacientu

nepakļautu liekam riskam, kas saistās ar šo agrīno un agresīvo ārstēšanu. KS gaita var tikt paredzēta, izmantojot klīniskos rādītājus un/vai endoskopisko atradi KS diagnosticēšanas brīdī. Šie rādītāji un atrade būtu jāņem vērā, izvēloties turpmāko terapijas stratēģiju. Arvien vairāk pierādījumi liecina, ka agrīna un ilgstoša imūnsupresīva terapija KS gadījumā ar imūnmodulatoriem un/vai bioloģiskajiem medikamentiem tiek saistīta ar palielinātu gļotādas sadzīšanas varbūtību, agrīnu, no steroīdiem brīvu, saglabātu remisiju un samazinātu nepieciešamību pēc ķirurģiskas iejaukšanās un hospitalizācijas. (Gomollón et al., 2017) Tomēr, ņemot vērā imūnperesīvās terapijas riskus, tikai pacientiem ar smagas slimības vai komplikāciju predispozīciju būtu jāapsver agrīna intensīva terapija ar šiem medikamentiem.

Montreālas versija senāk plaši lietotajai Vīnes klasifikācijai tiek uzskatīta par starptautisko standartu KS iedalīšanai fenotipos. Tā apraksta vecumu slimības diagnosticēšanas brīdī (A – *age*), slimības lokalizāciju (L – *location*), kā arī slimības klīnisko uzvedību (B – *behaviour*) jebkurā slimības brīdī. Perianālās fistulas un abscesi tiek uzskatīti par slimības modifikatoru, ko norāda ‘p’ (perianāls) un tas tiek pievienots slimības klīniskās uzvedības (B) rādītājam (skat. 2. pielikumu). Ja slimības lokalizācija (L) var palikt nemainīga pēc diagnozes noteikšanas, tad KS klīniskā uzvedība (B) laika gaitā var mainīties. Arvien biežāk tiek ziņoti gadījumi, kad slimība no ne-penetrējošas, ne-strikturējošas klīniskās uzvedības formas progresē uz strikturējošu vai penetrējošu klīnisko uzvedības formu. (Gomollón et al., 2017)

Ņemot vērā KS hroniski progresējošo un destruktīvo dabu, iepriekš izmantotās klasifikācijas (t. sk. Vīnes klasifikācija) ir pārāk rigīdas. Montreālas klasifikācijas pārākums pār Vīnes klasifikāciju izpaužas tajā, ka tā spēj noteikt agrīnas pārmaiņas KS fenotipā, kas saistītas ar nozīmīgu ķirurģiskās iejaukšanās nepieciešamību nākotnē. Montreālas klasifikācijas hierarhiskā daba ļauj iekļaut strikturējošu un fistulizējošu slimības formu kā atsevišķu fenotipu. Tomēr arī Montreālas klasifikācija KS gadījumā nav perfekta un tiek meklēti arvien jauni veidi, kā pēc iespējas veiksmīgāk slimību klasificēt. Tā piemēram, zarnās akumulējošos bojājumus vēl labāk nākotnē varētu aprakstīt longitudinālā Lemana bojājuma punktu sistēma (*Lemann Damage Score*), kas ir izveidota un validēta prospektīvos pētījumos (Gomollón et al., 2017).

KS klasifikācija pēc fenotipa ir nepieciešama, jo pētījumi liecina, ka perianālie bojājumi un/vai slimības lokalizācija tievajā un resnajā zarnā vienlaicīgi un/vai mazs pacienta vecums slimības diagnosticēšanas brīdī, kopā ar nepieciešamību ārstēt pirmo slimības paasinājumu ar steroīdiem ir saistīts ar augstu smagas slimības gaitas attīstības risku pirmo 5 gadu laikā pēc slimības diagnosticēšanas. Kad pacientam tiek konstatēti divi vai vairāk no iepriekš minētajiem kritērijiem, būtu jāapsver agrīna ārstēšana ar tiopurīnu grupas un/vai bioloģisko medikamentu grupas preparātiem. Tāpat arī endoskopiski konstatētai gļotādas sadzīšanai ir ietekme uz KS gaitu – palielinātiem no steroīdiem brīvas remisijas rādītājiem 4 gadus pēc terapijas uzsākšanas

(Baert et al., 2010), ilgāku laiku līdz recidīvam pēc terapijas izbeigšanas (Louis et al., 2012), zemāku hospitalizācijas un ķirurģiskās iejaukšanās nepieciešamību. No otras puses gļotādas sadzīšanas iztrūkums var tikt izmantots kā paredzošs faktors komplikētai slimības gaitai (Gomollón et al., 2017).

2.4.2.2. Klasifikācija pēc slimības aktivitātes

Lai ārsti savā starpā labāk saprastos, gan ikdienas klīniskajā praksē, gan klīniskajos pētījumos KS aktivitāte tiek iedalīta remisijā, vieglā, vidēji smagā un smagā aktivitātē. Visbiežāk KS klasifikācijai pēc slimības aktivitātes tiek izmantots CDAI (Gomollón et al., 2017). Klīniskajos pētījumos parasti tiek iekļauti pacienti ar $CDAI > 220$, par remisiju tiek uzskatīts $CDAI < 150$, savukārt atbilde uz terapiju tiek vērtēta kā CDAI punktu samazinājums ≥ 100 punktiem (Silverberg et al., 2005). Klīniskajā praksē bieži tiek lietots arī HBI, jo tas ir vienkāršāk aprēķināms un tā aprēķināšanai nav nepieciešami laboratorie rādītāji.

2.4.2.3. ECCO vadlīnijās rekomendētās, biežāk izmantotās Krona klīniskās slimības aktivitātes noteikšanas punktu sistēmas

Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI)

CDAI aprēķinam tiek lietoti dažādi kalkulatori, tādēļ aprēķinātais punktu skaits var būtiski atšķirties atkarībā no lietotā kalkulatora un tā algoritma. Visbiežāk tam pamatā ir dažādo laboratoriju dažādās hematokrīta normas, kā arī dažādās standarta jeb ideālā svara aprēķināšanas formulas. Šajā pētījumā izmantots ECCO vadlīnijās un resursos norādītais CDAI kalkulators (ECCO, CDAI).

Neraugoties uz CDAI nepilnībām un to, ka tas nav validēts, tas pasaulē šobrīd tiek lietots kā standarts KS aktivitātes novērtēšanai gan klīniskajos pētījumos, gan ikdienas praksē (Jørgensen et al., 2005). CDAI izmanto pieaugušajiem ar jau diagnosticētu KS. CDAI ļauj kvantificēt KS aktivitāti, salīdzināt to dažādiem pacientiem, kā arī novērot pacienta slimību dinamiku, izvērtēt atbildi uz ārstēšanu.

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) (skat. 2. pielikumu)

CDAI kopējais punktu skaits iedala KS aktivitāti remisijā, vieglā, vidēji smagā un smagā (IG-IBD Scores, CDAI) (skat. 2. pielikumu).

Šajā pētījumā izmantotā CDAI standarta svars kilogramos aprēķināts pēc Kija (*Keys*) formulas. Skat. 2.1. un 2.2. formulas.

Standarta svars vīriešiem = (augums m)² x 22,1 (2.1. formula)

Standarta svars sievietēm = (augums m)² x 20,8 (2.2. formula)

Gadījumos ar izteiktu negatīvu vērtību kalkulators šo parametru pieņem kā maksimāli –10 punktus (IG-IBD Scores, CDAI).

Harvey-Bradshaw indekss (HBI)

HBI tika izveidots 1980. gadā kā vienkāršota CDAI versija, lai vieglāk veiktu sistemātisku klīnisko datu apkopojumu pacientiem ar KS (Harvey & Bradshaw, 1980; ECCO, HBI). 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 (skat. 2. pielikumu).

Izvērtējot HBI komponentes, vērā jāņem sekojoša informācija:

1) Atbildot uz jautājumu par vispārējo pašsajūtu, jādomā par pacienta pašsajūtu un vājumu, skalā jāatzīmē sliktākā dienas sajūta. Pacientam jāsalīdzina sevi ar citiem cilvēkiem viņa vecumā. Kā piemēri vispārējai pašsajūtai minami: (0) Kopumā laba – kopējais veselības stāvoklis pacientam nesagādā problēmas. Pacients jūtas ļoti labi vai lieliski un veselība ir kontrolēta. (1) Nedaudz sliktāka – pacients ar visu tiek galā, bet jūtas nedaudz sliktāk vai ne normāli. Kaut kas kopumā liedz pacientam teikt, ka viss ir lieliski. Pacients jūtas labi, bet ne lieliski. Pacients var strādāt, socializēties un funkcionēt savā ikdienā. (2) Slikta – simptomi pacientu satrauc. Pacients šad un tad kavē darbu, skolu vai sociālas aktivitātes. Ir apkaunojoši momenti saistībā ar fēču inkontinenci. Pacientam ir diareja, vēdersāpes, nogurums, vājums – kopumā pacients jūtas slikti, bet joprojām spēj funkcionēt. Pacients ikdienā dara savus normālos darbus, bet tas sagādā grūtības. (3) Ļoti slikta – pacients tiek cauri daļai dienas, bet nespēj paveikt savus ikdienas darbus. Pacients nespēj vakarā apmeklēt sociālus pasākumus. Dažreiz pacients dodas no darba prom ātrāk. Pacients jūtas diezgan slikti un nedara daudz aktivitātes – tikai tās, kas ir absolūti nepieciešamas. Pacienta simptomi ievērojami traucē viņa dzīvi. Pacients nedodas ārpus mājas vai ir noraizējies un nobijies, kad to dara. Pacients daudz kavē skolu vai darbu. Fēču inkontinence notiek vairākas reizes nedēļā. (4) Neciešama – pacients nespēj funkcionēt. Pacients netiek galā ar ikdienas pamatfunkcijām un gandrīz visu laiku atrodas gultā. Šis ir sliktākais stāvoklis, kāds pacientam savas dzīves laikā ir bijis. Pacients nestrādā. (Alberta Health Services, Harvey Bradshaw Index, 2016)

2) Atbildot uz jautājumu par vēdersāpēm, jādomā par krampjveida vēdersāpēm un diskomfortu vēderā. Sāpes ne vienmēr ir pastāvīgas. Kā piemēri minami: (1) Viegla – pacients jūt vēdersāpes, bet tās netraucē pacienta dzīvi. Pacients spēj turpināt savas aktivitātes – darbu un hobijs. Pacients dzird vēdera burkšķēšanu un jūt krampjus. (2) Mērenas – pacients jūt sāpes vēderā, un to saistībā ar tām nepieciešams mainīt aktivitātes, lai sāpes mazinātu. Piemēram, atgulties, lai atpūstos, atcelt pasākumus līdz vēlākam laikam, lietot pretsāpju līdzekļus. Sāpes traucē ikdienas dzīvei un aktivitātēm. Pacienti dažreiz nākas izlaist darba dienas vai brīvā laika aktivitātes. (3) Spēcīgas – pacienta vēdersāpes liek pārtraukt visas aktivitātes. Pacients bieži atrodas gultā saistībā ar sāpēm, pacients kavē darbu un atceļ visas aktivitātes. (Alberta Health Services, Harvey Bradshaw Index, 2016)

Kopējo HBI punktu skaitu iegūst, summējot visu 5 parametru punktu skaitu. Pēc HBI KS aktivitāte iedalās kā remisija, viegla, vidēji smaga un smaga aktivitāte. Jo augstāks punktu skaits, jo smagāks KS klīniskā aktivitāte. (Alberta Health Services, Harvey Bradshaw Index, 2016) (skat. 2. pielikumu)

Krona slimības Montreālas klasifikācija

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

2.5. Iekaisīgo zarnu slimību etioloģija un patoģenēze, riska un saudzējošie faktori slimības attīstībai un slimības aktivitātei.

IZS etioloģijā un patoģenēzē nozīme ir vairāku faktoru mijiedarbībai – ārējās vides faktoriem, zarnu mikrobiotai, ģenētiskiem faktoriem, zarnu barjerfunkcijai un imūnsistēmai.

Līdz šim identificēti ap 200 gēnu lokusi, kas nosaka iespēju saslimt ar IZS, tomēr tie spēj izskaidrot tikai 20% saslimšanas gadījumu. Turklāt tikai daži riska gēni nosaka būtisku pārmantošanās risku, lielākā daļa no tiem risku palielina tikai nedaudz. (Hammer et al., 2016; Jostins et al., 2012) Liela daļa ģenētisko pētījumu ir veidoti pamatojoties uz pacientu migrāciju. Vecākiem emigrējot no reģiona ar zemu IZS prevalenci uz reģionu ar augstu IZS prevalenci, paši vecāki ar IZS nenaslimst, bet lielākas iespējas saslimt ar IZS rodas viņu bērniem, kas dzimuši jaunajā mītnes zemē. (Hammer et al., 2017) Tas norāda uz vides faktoru nozīmīgo lomu IZS etioloģijā un patoģenēzē.

Visbiežāk pierādītie nelabvēlīgie vides faktori IZS attīstībai ir perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana, iepriekšēja kuņģa-zarnu trakta infekcija, diēta ar augstu ogļhidrātu un tauku

saturu, pilsētvīdē, gaisa piesārņojums, antibiotiku un neselektīvo nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) lietošana. Smēķēšana vairākkārt pierādīta kā riska faktors KS attīstībai, savukārt kā aizsargājošs faktors ČK gadījumā. (Magro et al., 2017) Aizsargājošie faktori no IZS attīstības, gan ČK, gan KS gadījumā ir pietiekoši augsts D vitamīna līmenis, diēta ar augstu šķiedrvielu saturu, *H. pylori* infekcija un helminti kuņģa-zarnu traktā (Ponder & Long, 2013). Aizsargājošs faktors ČK gadījumā ir arī bērnībā veikta apendektomija vai bērnībā pierādīts apendicīts (Magro et al., 2017). Minētie nelabvēlīgie ārējās vides faktori epiģenētiski modificē gan cilvēka ģenētisko materiālu, gan zarnu mikrobiotu. Savukārt šie abi faktori tālāk ietekmē zarnu barjeru un tās funkciju, lokālo un sistēmisko imunitāti.

Arvien vairāk pierādījumi norāda uz zarnu mikrobiotas nozīmīgo lomu IZS rašanās un attīstības mehānismā. Par to liecina vairāki pētījumi, kuros novērota iekaisuma rašanās zarnā fēcū gadījumā (Rutgeerts et al., 1991). Diēta un fēcū sastāvs ietekmē zarnu mikrobiotu, savukārt zarnu mikrobiota IZS gadījumā mijiedarbojas ar zarnu sieniņu, radot iekaisumu tajā. Tādēļ IZS iekaisumam visbiežāk predisponēti ir tie anatomiskie reģioni, kur fizioloģiski raksturīga fēcū stāze – taisnā zarna un terminālais ileums. Ir arī vairāki netieši novērojumi, kas varētu liecināt par disbiozes saistību ar IZS rašanos un attīstību. Ir pierādīts, ka fēcū novirzīšana (*fecal diversion*) ķirurģiskās iejaukšanās gadījumā ir efektīva KS ārstēšanā (Rutgeerts et al., 1991), savukārt pēc saskares ar fēcēm neo-terminālajā ileumā atkal parādās iekaisums (D'Haens et al., 1998). Tāpat ir novērota antibiotiku pozitīva ietekme atsevišķos IZS gadījumos (Feller et al., 2010; Sartor, 2004; Selby et al., 2007; Thia et al., 2009). Ar zarnu mikrobiotas ietekmi uz zarnu sieniņu saistāma arī anti-*Saccharomyces cerevisiae* antivielu (ASCA) veidošanās KS gadījumā (Henckaerts et al., 2007). Par zarnu mikrobiotas būtisko nozīmi IZS etioloģijā un patogēnēzē liecina arī klīnisko pētījumu rezultāti. Pētījumā kurā analizēta pacientu atbilde uz anti-tumora nekrozes faktora alfa (anti-TNF) medikamentu terapiju KS gadījumā, CDAI, kalprotektīna un zarnu mikrobiotas kompozīcijas noteikšanai bija 93% paredzošā vērtība. Savukārt zarnu mikrobiota viena pati par sevi šajā pētījumā izrādījās labākais kritērijs terapijas efekta paredzēšanai (86,5%), salīdzinājumā ar CDAI (58%) un pat kalprotektīnu (62,5%), kas šobrīd ir vadlīniju noteikti, standarta kritēriji KS aktivitātes izvērtēšanai. (Doherty et al., 2018)

2.6. Antibiotiku lietošana iekaisīgo zarnu slimību gadījumā

Atbilstoši vadlīnijām antibiotikas ČK gadījumā būtu lietojamas tikai gadījumos, kad pastāv aizdomas par infekciju (kā piemēram pirmā paasinājuma laikā, kas sācies pēkšņi un ilgst īsu periodu, pēc nesenas stacionēšanas slimnīcā vai ceļojuma uz amebiāzei endēmisku rajonu), vai tieši pirms ķirurģiskas iejaukšanās (Magro et al., 2017). Kontrolēti pētījumi, kuros lietoti

perorāli vai intravenozi antibakteriālie līdzekļi – metronidazols, tobramicīns, ciprofloksacīns vai vaknomicīns akūta ČK gadījumā nav pierādījuši konsekventus ieguvumus papildus konvencionālai ČK terapijai (Harbord et al., 2017). Antibiotikas (ciprofloksacīns un metronidazols) ir pētītas arī kā ČK uzturošās terapijas medikamenti (Gilat, 1989; Podolsky, 1998). Lai gan šie medikamenti uzrādījuši efektivitāti, tomēr secināts, ka pētījumu rezultāti ir nepietiekoši, lai antibiotikas tiktu rekomendētas remisijas uzturēšanai ČK gadījumā (Harbord et al., 2017).

Antibiotikas KS gadījumā tiek rekomendētas perianālu KS izpausmju un septisku komplikāciju (abscesu) gadījumā. Lai gan rezultāti no vairākiem klīniskajiem pētījumiem liecina, ka metronidazols, ciprofloksacīns un šo antibiotiku kombinācija varētu dot efektu KS gadījumā, tomēr pārliecinošs pārākums pār placebo citos gadījumos nav demonstrēts. (Colombel et al., 1999; Gomollón et al., 2017; Khan et al., 2011; Nitzan et al., 2016; Ursing et al., 1982) Viens klīniskais pētījums demonstrēja, ka rifaksimīns devā 800 mg/dienā bija pārāks par placebo remisijas sasniegšanā vieglas un vidēji smagas KS gadījumā (Gomollón et al., 2017), tomēr zemākas (400 mg) vai augstākas (1200 mg) devas nebija efektīvas, turklāt citi pētījumi, kas to apstiprinātu līdz šim brīdim nav veikti. Ir pierādīts, ka ciprofloksacīns ievērojami paaugstina adalimumaba efektivitāti perianālu fistulu dziedēšanā (Dewint et al., 2014) un citi sistemātiskā pārskata un metaanalīzes dati apstiprina tā lietderību perianālo slimību gadījumā (Gomollón et al., 2017; Su et al., 2015). Kopumā antibiotikas tiek uzskatītas par piemērotām septisku komplikāciju gadījumā, kā arī gadījumos, kad novērojami baktēriju pāraugšanas simptomi un perianālās KS izpausmes (Gomollón et al., 2017; Khan et al., 2011).

2.7. Paplašināta spektra beta-laktamāzes un to noteiktā antibakteriālā rezistence

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 mikroorganosma 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)

ESBL nosaka rezistenci pret penicilīniem (izņemot temocilīnu), cefalosporīniem, t. sk. oksimino-cefalosporīniem, kuru sastāvā ir oksimino-beta laktāma struktūra, (cefuroksīms, ceftazidīms, cefotaksīms, ceftiraksons un cefepīms) un monobaktāmiem (aztreonams). ESBL nehidrolizē (nešķeļ) un līdz ar to nenosaka rezistenci pret cefamicīniem (piemēram, cefoksitīnu un cefotetanu) vai karbapenēmiem (piemēram, imipenēmu, meropenēmu, doripenēmu un ertapenēmu). ESBL darbību parasti inhibē beta-laktamāzes inhibitori, tādi kā klavulānskābe,

sulbaktāms, vaborbaktāms un tazobaktāms. (El Salabi et al., 2013; Jacoby et al., 2005; Martinez-Martinez et al., 2017)

ESBL var noteikt baktēriju rezistenci arī pret citām antibiotikām, visbiežāk pret sulfonamīdiem, trimetoprimu-sulfametoksazolu, fluorhinuloniem, tetraciklīniem un aminoglikozīdiem. Lai gan ESBL definīcija to neparedz, nereti tiek aprakstīta arī ESBL noteikta rezistence uz karbapenēmiem, kam pamatā gan ir nedaudz atšķirīgs mehānisms. Arvien biežāk pasaulē tiek aprakstīti ESBL producējošas *E. coli* gadījumi, kas rezistenti uz IZS terapijā bieži lietoto ciprofloksacīnu. (El Salabi et al., 2013; Jacoby et al., 2005)

2.8. Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošās baktērijas

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. Citas klīniski nozīmīgas ESBL producējošas *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju sugas ietver *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella* un *Serratia* ģintis. (Jacoby et al., 2005; Oteo et al., 2010)

2.9. Paplašināta spektra beta-laktamāžu rezistences mehānismi

ESBL produkciju nosaka gēni. Visbiežāk šie gēni atrodas baktēriju plazmīdās – mobilos ģenētiskos elementos, kas lokalizēti ārpus baktēriju hromosomālajām dezoksiribonukleīnskābes (DNS) struktūrām. Ar plazmīdām baktērijas viegli spēj apmainīties, tādējādi iegūstot un nododot tālāk ESBL gēnos iekodēto antibakteriālo rezistenci, konjugācijas, transdukcijas vai transformācijas ceļā. (El Salabi et al., 2013; Jacoby et al., 2005; Lynch et al., 2013) Citi mobilie baktēriju rezistenci noteicošie ģenētiskie elementi, kas var saturēt ESBL gēnus ir transposoni, insercijas sekvenses un integroni. Tie nereti nosaka baktēriju rezistenci papildus arī uz citām antibiotiku klasēm. (El Salabi et al., 2013; Jacoby et al., 2005; Lynch et al., 2013)

Līdz šim brīdim klīniski vissvarīgākās ESBL grupas ir CTX-M enzīmi, kas parādījušies šī gadsimta pašos sākuma gados, kam seko no TEM un SHV atvasinātās ESBL. Šie enzīmi ir iekodēti attiecīgos plazmīdu gēnos *bla*CTX-M, *bla*TEM un *bla*SHV. (Martinez-Martinez et al., 2017)

Lielākā daļa ESBL enzīmi ir iegūti horizontālās pārneses ceļā un reti sastopama to rašanās *de novo* (Martinez-Martinez et al., 2017). Iegūtās ESBL ekspresijas dažādos līmeņos, tādēļ ievērojami atšķiras to bioķīmiskās pazīmes – aktivitāte pret konkrētām antibiotikām. Ekspresijas līmenis, enzīma īpašības un citi rezistences mehānismi (citas beta-laktamāzes, aktīva izplūde, izmainīta caurlaidība) rezultējas ar lielu ESBL producējošajiem izolātiem novērojamo rezistences fenotipu dažādību. (Martinez-Martinez et al., 2017)

To, ka ESBL producējošās baktērijas var būt rezistentas arī uz citu grupu antibiotikām, nosaka līdzīgi rezistences mehānismi, kas var būt iekodēti gan baktēriju plazmīdās, gan hromosomu DNS (Jacoby et al., 2005).

2.10. Paplašināta spektra beta-laktamāžu klasifikācija

ESBL sastāda lielāko un nozīmīgāko enzīmu grupu beta-laktamāžu vidū. Visbiežāk izmantotā beta-laktamāžu klasifikācija ir Amblera (*Ambler*) klasifikācija, kaut bieži izmanto arī Buša-Jakobi-Madeiros (*Bush-Jacoby-Medeiros*) veidoto. Amblera klasifikācija iedala beta-laktamāzes četrās klasēs (A–D), atkarībā no to molekulārās struktūras. (ECDC, 2014) Buša-Jakobi-Madeiros klasifikācija iedala beta-laktamāzes pēc to funkcijas. A klases beta-laktamāzes satur serīnu to aktīvajā centrā un viena otrai cieši līdzinās. (Bush et al., 1995, 2010) CTX-M, TEM un SHV ESBL varianti ir A klases beta-laktamāzes un tālāk tiek iedalītas funkcionālajās grupās, izmantojot Buša-Jakobi-Madeiros klasifikāciju. A klasē esošās ESBL hidrolizē penicilīnus, oksiamino-cefalosporīnus un monobaktāmus, bet šīs klases beta-laktamāžu darbību inhibē beta-laktamāžu inhibitori (klavulānskābe, sulbaktāms un tazobaktāms) un diazabiciklooktatonī (avibaktāms). (Martinez-Martinez et al., 2017; CDC, 2018)

Baktēriju visbiežāk producētie enzīmi ir CTX-M, TEM un SHV (Public Health England, 2013). Citi novēroti ESBL tipi ir OXA, PER un VEB, tomēr tie sastopami ievērojami retāk (ECDC, 2014).

CTX-M enzīmi ir radniecīgi *Kluyvera* ģints baktēriju (*Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju) beta-laktamāzēm. Lielākā daļa no tām izrāda lielāku hidrolītisko aktivitāti pret cefotaksīmu salīdzinājumā ar ceftazidīmu. Vairākas no tām hidrolizē arī cefepīmu. (Dynamed, 2018)

TEM enzīmi ir cēlušies no TEM-1 un TEM-2 beta-laktamāzēm, kas hidrolizē penicilīnus un agrīno paaudžu cefalosporīnus un pauž lielāku hidrolītisko aktivitāti pret ceftazidīmu un aztreonamu, salīdzinājumā ar cefotaksīmu (Dynamed, 2018).

SHV enzīmi ir cēlušies no SHV-1 beta-laktamāzēm, kas hidrolizē penicilīnus un agrīno paaudžu cefalosporīnus un tiek saistīti ar baktēriju rezistenci pret ceftazidīmu, cefotaksīmu un aztreonamu (Dynamed, 2018).

OXA enzīmi hidrolizē kloksacilīnu, oksacilīnu, paplašināta spektra cefalosporīnus (kā piemēram, cefepīmu) un karbapenēmus. Lielākā daļa šo enzīmu ir atrodami *Acinetobacter* ģints baktērijās un *Pseudomonas aeruginosa*, bet dažas arī *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijās. Tādā gadījumā tiek runāts par rezistenci pret karbapenēmiem un karbapenēmu rezistentām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām, kas ir tēma ārpus ESBL jomas. (Dynamed, 2018)

Mūsdienās tiek aprakstīti arvien jauni ESBL enzīmu veidi, kas arvien vairāk sarežģīt ESBL klasifikāciju (Dynamed, 2018).

2.11. Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju epidemioloģiskie dati

ESBL-E izraisītu infekciju un rektālas nēsāšanas (kolonizācijas) prevalence un incidence atšķiras dažādos pasaules reģionos. Tā atkarīga no vairākiem faktoriem, kas iekļauj baktēriju sugas, ģeogrāfisko atrašanās vietu, slimnīcu/nodaļu, pacientu grupu un infekcijas veidu. Dažādos pētījumos ir aprakstītas lielas atšķirības. (ECDC, 2014) Zināms arī tas, ka ESBL-E izraisītas infekcijas tiek uzskatītas par globālu epidēmiju, kas skar gan attīstītās, gan attīstības valstis (Dynamed, 2018).

Eiropas Antimikrobiālās rezistences novērošanas tīkla (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network – EARS-Net*) dati no 2015. gada rāda, ka invazīvie *K. pneumoniae* izolāti, kas nav jutīgi uz trešās paaudzes cefalosporīniem sastāda vairāk kā 25% vai pat 50% daudzās Eiropas valstīs. Savukārt Grieķijā un Itālijā, kur ir augsta KPC tipa karbapenēmāzes producējošo izolātu proporcija, ņemot vērā vietējos ESBL izmeklējumu rezultātus, tika uzskatīts, ka lielākā *K. pneumoniae* izolātu daļa ir ESBL producētāji. (Martinez-Martinez et al., 2017; ECDC, 2015) ESBL-E izraisītas urīnceļu infekcijas pasaulē sastopamas 14% gadījumu, ar lielāko prevalenci Āfrikā, Dienvidaustrumāzijā un Dienvidamerikā. ESBL-E konstatētas 1,5–22,8% izolātu, kas paņemti no urīnceļiem pacientiem ar *Enterobacteraceae* dzimtas baktēriju izraisītu infekcija vai nēsāšana Āfrikā (Dynamed, 2018). Kā piemērs minamas arī *E. coli*, kas producē CTX-M beta-laktamāzes, kas novērojamas visā pasaulē un kļuvušas par nozīmīgiem nazokomiālās un sadzīvē iegūtas infekcijas avotiem (Lynch et al., 2013). TEM un SHV ESBL varianti ir biežāks sastopamie ESBL varianti Ziemeļamerikā, tomēr arī CTX-M varianti tiek bieži ziņoti, biežāk sadzīvē iegūto infekciju gadījumā. Savukārt CTX-M-15 Eiropas, Āzijas un Dienvidamerikas valstīs ir biežākais ESBL veids un nozīmes ziņā aizvietojis TEM un SHV variantus. Zināms arī, ka CTX-M-15 ir visbiežāk sastopamais ESBL

veids pacientiem ar *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju izraisītu bakterēmiju ASV. (Dynamed, 2018)

ESBL-E prevalence ASV intensīvās terapijas nodaļās 2011. gadā bija 17,4% *E. coli* un 18,6% *Klebsiella* ģints baktērijās, savukārt vēl augstāki rādītāji novēroti Eiropā – 20,3% *E. coli* un 41,8% *Klebsiella* ģints baktērijās (Dynamed, 2018). Savukārt līdz pat vienai trešdaļai ESBL producējošu *E. coli* izraisītu infekciju ASV ir iegūtas sadzīvē, nevis veselības aprūpes iestādē. Zināms, ka sadzīvē iegūto urīnceļu infekciju gadījumā, kas tika pierādītas ar baktēriju kultūras uzsējumiem, ASV 2016.–2017. gadā 5,9% gadījumu sastādīja ESBL-E. Citā pētījumā, kas veikts ASV 2013.–2014. gadā no visiem sadzīvē iegūto *E. coli* izraisīto pielonefrītu gadījumiem 6,4% veidoja tieši ESBL producējošas *E. coli*. (Dynamed, 2018)

ESBL-E rektālās nēsāšanas (kolonizācijas) prevalence pasaulē ir apmēram 14% un svārstās no 2% līdz 46% dažādos pasaules reģionos (Dynamed, 2018). ESBL-E rektālās nēsāšanas (kolonizācijas) rādītāji, piemēram, Zviedrijā, ir šādi: 10% – vecāku cilvēku vidū, 11% – cilvēkiem, kas atrodas pansionātā, 8,7% – cilvēkiem, kas dzīvo paši savās mājās (Blom et al., 2016). Ievērojami palielināta ESBL-E rektālās nēsāšanas (kolonizācijas) prevalence novērojama cilvēkiem, kas ceļojuši uz Āziju, Āfriku un Centrālameriku. Kādā prospektīvā kohortu pētījumā konstatēts, ka vidēji 34,3% cilvēku, kas ceļojuši, atgriežoties mājās konstatēta ESBL-E nēsāšana, t. sk. 75,2% cilvēku, kas ceļojuši uz Dienvidāziju, 48,8% cilvēku, kas ceļojuši uz Centrāl- un Austrumāziju, 42,9% cilvēku, kas ceļojuši uz Rietumāziju, 42% cilvēku, kas ceļojuši uz Ziemeļāfriku, 37% cilvēku, kas ceļojuši uz Dienvidaustrumāziju, 27,9% cilvēku, kas ceļojuši uz Karību jūras valstīm un Centrālameriku, 27,8% cilvēku, kas ceļojuši uz Vidus- un Austrumāfriku, 18,9% cilvēku, kas ceļojuši uz Rietumāfriku un 18,3% cilvēku, kas ceļojuši uz Dienvidāfriku. (Dynamed, 2018)

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

Vairākos reģionos ESBL-E noteikšana un raksturošana tiek rekomendēta vai ir obligāta infekciju kontroles un sabiedrības veselības nolūkos (Martinez-Martinez et al., 2017). Eiropā ESBL-E diagnosticē, vadoties pēc Eiropas Antimikrobiālās jutības noteikšanas komitejas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – EUCAST) vadlīnijām (Martinez-Martinez et al., 2017), pēc līdzīgiem principiem darbojas arī ASV vadlīnijas, ko definē Klīnisko un laboratorijas standartu institūta (*Clinical and Laboratory Standards Institute* – CLSI) 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). Pēc EUCAST un CLSI vadlīnijām skrīninga robežvērtība cefotaksīmam, ceftriaksonam, ceftazidīmam un cefpodoksīmam ir > 1 mg/L (Martinez-Martinez et al., 2017; CLSI, 2011). Tālāk seko ESBL-E apstiprināšana. ESBL-E skrīningam un apstiprināšanai izmanto tādus testus kā disku kombinācijas testu, dubulto disku sinerģijas testu un E-tesu, kuri paredz, ka ESBL-E būs palielināts jutīgums uz beta-laktamāzes inhibitoru – klavulānskābi. Automatizētie testi, tādi kā *Vitek 2* (bioMérieux, Francija) un *Phoenix* (BD Diagnostics, ASV), ļauj gan noteikt ESBL-E pacienta paraugā (skrīnings), gan apstiprināt ESBL producējošo baktēriju tīrkultūru. Arī hromogēnās barotnes, tādas kā *hromID ESBL* (bioMérieux, Francija), *Brilliance ESBL* (Oxoid, Apvienotā Karaliste) un *CHROMagar ESBL* (CHROMagar, Francija) apvieno ESBL noteikšanu (skrīningu) ar baktēriju identifikāciju. Antibiotiku veids, kas tiek izmantots, lai noteiktu ESBL aktivitāti ir atkarīgs no ESBL varianta: cefpodoksīms ir ticams substrāts lielākajai daļai TEM un SHV ESBL, savukārt ceftazidīma un cefotaksīma kombinācija ir nepieciešama, lai noteiktu CTX-M un dažas TEM ESBL. (ECDC, 2014)

ESBL-E noteikšana var būt sarežģīta saistībā ar vairākiem iemesliem – sākot ar klīniskajiem un infekciju kontroles ierobežojumiem, beidzot ar laboratorijas ierobežojumiem. Klīniskās un infekciju kontroles problēmas visbiežāk ietver slimnīcu vai nacionālo infekcijas kontroles protokolu trūkumu, kas rekomendētu aktīvu ESBL-E skrīningu; nepilnīgu izvērtēšanu, kuri pacientu biomateriāli būtu aktīvi jāskrīnē; kā arī resursu trūkumu, lai tiktu realizēta laicīga infekciju kontroles pasākumu ieviešana, gadījumos, kad pastāv aizdomas par ESBL-E vai tās jau ir apstiprinātas. Lai savlaicīgi pielietotu nepieciešamās infekciju kontroles metodes, kā arī uzlabotu terapeitiskos rezultātus, ir svarīgi, lai vietējā mikrobioloģijas laboratorija spētu laicīgi un precīzi noteikt ESBL-E biomateriāla parauga savākšanas tuvumā. Tāpat ir svarīgi, lai vietējā un/vai references laboratorija ātri varētu apstiprināt ESBL-E pacienta biomateriālā. Gan skrīninga, gan klīniskajos paraugos dramatisks specifiskuma samazināšanās un līdz ar to kļūdas ESBL-E diagnostikā var rasties, analizējot baktēriju celmus ar augstu AmpC beta-laktamāžu produkcijas līmeni. (ECDC, 2014) AmpC parasti ir baktēriju hromosomās iekodēti enzīmi, kas tāpat kā ESBL nosaka rezistenci pret vairākām beta-laktāma antibiotikām, bet papildus tam arī rezistenci pret beta-laktamāzes inhibitoru (piemēram, klavulānskābes) un beta-laktāmu antibiotiku kombinācijām. Kaut novērojama fenotipiska līdzība, rezistences mehānisms un enzīmu struktūra šai beta-laktamāžu grupai ir atšķirīga. (Dynamed, 2018) Augsts AmpC produkcijas līmenis var rezultēties viltus pozitīvos rezultātos saistībā ar AmpC pārāk lielu ekspresiju, nevis saistība ar ESBL produkciju. Nākotnē paredzams, ka ātru un precīzu ESBL notikšanu pacientiem uzņemšanas brīdī varētu veikt ar metodēm, kas balstītas uz sekvenēšanu un PĶR. (ECDC, 2014)

Nosūtot pacienta paraugu uz laboratoriju, gadījumos, kad pastāv klīniskas aizdomas par ESBL-E, nepieciešams atzīmēt vai pacients lieto antibiotikas, to nosaukumu, devu un uzsākšanas datumu. Nepieciešams atzīmēt arī to (ja zināms), ka pacients ir kolonizēts ar ESBL-E vai viņam iepriekš bijusi ESBL-E izraisīta infekcija. Atkārtota ESBL-E noteikšana pēc ārstēšanas saņemšanas nav nepieciešama, ja novērojama klīniska uzlabošanās un nav aizdomu par infekcijas atkārtanos. (NHS, 2017)

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

Iekaisīgo zarnu slimību pacientiem ir lielāka iespēja tikt kolonizētiem ar multi-rezistentiem mikroorganismiem (MRM). Saistībā ar izmaiņām imūnsistēmā, biežās saskares ar medicīnas aprūpes iestādēm, ilgstošās hospitalizācijas, regulāras imūnomodulējošo medikamentu un antibiotiku lietošanas, kuņģa-zarnu trakta operatīvas terapijas, invazīvu medicīnu iekārtu, īpaši centrālu venozu katetru lietošanas, IZS pacienti ir pakļauti daudz lielākam riskam kļūt kolonizētiem vai saslimt ar MRM ierosinātu infekciju – gan atrodoties slimnīcā, gan ambulatoros apstākļos. (Leung et al., 2012) Ir ziņojumi par to, ka IZS pacientu zarnu trakts daudz biežāk tiek kolonizēts vai pacienti biežāk piedzīvo infekciju ar meticilīnrezistentu *Staphylococcus aureus* (MRSA), ESBL-E vai vankomicīna rezistentu enterokoku (VRE), salīdzinot ar pacientiem bez IZS (Vaisman et al., 2013).

Iepriekš ziņots, ka IZS pacientiem ir biežāka saskare ar medicīnas aprūpes iestādēm un to darbiniekiem, nekā vispārējai populācijai (Vaisman et al., 2013). Zināms, ka IZS pacientiem ir gandrīz divas reizes lielākas iespējas nonākt kontaktā ar veselības aprūpes iestādēm un to darbiniekiem, t. sk. slimnīcām, klīnikām, uzņemšanas nodaļām un medicīnas personāla mājas vizītēm (Leung et al., 2012). IZS pacientiem, salīdzinājumā ar pacientiem bez IZS, 12 mēnešu laikā ir lielāka varbūtība nonākt slimnīcā (37% pret 19%), nonākt uzņemšanas nodaļā (46% pret 32%) vai būt inficētiem ar kādu ādas infekciju (18% pret 12%) (Leung et al., 2012). Zināms arī tas, ka pacientiem ar IZS, īpaši pacientiem ar KS, ir vairāk nekā divas reizes lielāka nepieciešamība pēc hospitalizācijas salīdzinājumā ar vispārējo populāciju, ar vidējo hospitalizācijas rādītāju – vienu reizi katrus 2,5 personālgadus (Leung et al., 2012).

Biežo saskari ar medicīnas aprūpes iestādēm nosaka arī slimības aktivitāte. Kādā populāciju pētījumā Kopenhāgenas apgabalā tika konstatēts, ka 90% pacientu pēc IZS diagnosticēšanas piedzīvo vēl vismaz vienu slimības paasinājumu, kura laikā nepieciešams medicīnas iestādes apmeklējums (Magro et al., 2017). Aktīva slimība pirmajos divos gados pēc diagnozes noteikšanas norāda uz palielinātu slimības aktivitāti arī turpmākajos piecos gados. Tāpat mazāks laiks līdz pirmajam paasinājumam pēc IZS diagnosticēšanas norāda uz lielāku

paasinājumu skaitu nākošo desmit gadu periodā. Turklāt zināms, ka 5% gadījumu IZS raksturīga pastāvīga gaita bez remisijām. (Magro et al., 2017) Pacientiem, kas jau nonākuši slimnīcā, rehospitalizācija nākamā gada laikā būs nepieciešama gandrīz 20% gadījumu (Leung et al., 2012). Kādā citā pētījumā ziņots, ka 83% pacientu ar KS tiek hospitalizēti pirmajā gadā pēc KS diagnozes noteikšanas un papildus 20% tiek hospitalizēti atkārtoti katru gadu, nākošo 4 gadu periodā. Zināms arī, ka IZS pacientiem ir lielākas iespējas pārciest nozīmīgu operāciju agrīnā slimības gaitā. 38% KS pacientu nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās pirmo 10 gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas. (Vaisman et al., 2013)

Tāpat iepriekš ziņots, ka antibiotiku lietošana uzņemšanas brīdī, gan primāras IZS ārstēšanas nolūkos, gan IZS infekciozo komplikāciju ārstēšanai pacientiem ar IZS ir biežāka, nekā pacientiem bez IZS (Vaisman et al., 2013). Kaut arī to nerekomendē IZS ārstēšanas vadlīnijas, kāda metaanalīze pat atbalstīta antibiotiku lietošanu primārai IZS ārstēšanai (Khan et al., 2011). Savukārt citi avoti rekomendē antibiotiku lietošanu pēc iespējas ātrāk, kad diagnosticētas IZS septiskas komplikācijas (piemēram, intraabdomināls abscess) un tiek lēsts, ka antibiotiku terapija viena pati (pat bez ķirurģiskas iejaukšanās un abscesa drenāžas) var uzlabot klīnisko situāciju (Li et al., 2015). Antibiotiku lietošanu IZS infekciozu komplikāciju gadījumā, īpaši KS gadījumā, paredz un rekomendē arī vadlīnijas un vairāki konsensuāli dokumenti. Ar antibiotikām gada laikā tiek ārstēti apmēram 15% IZS pacienti. IZS pacienti, biežāk nekā pacienti bez IZS, ir pakļauti ārstēšanai ar antibiotikām: 3 mēnešu laikā (34% pret 25%) un gada laikā (56% pret 33%). Īpaši bieži IZS pacienti, pretstatā pacientiem bez IZS, tiek ārstēti ar fluorhinolonu (27% pret 1%) un nitroimidazola (19% pret 3%) grupas antibiotikām. Ņemot vērā, ka antibiotiku lietošana ir nozīmīgs riska faktors zarnu trakta kolonizācijai ar MRM un tās tiek bieži pielietotas IZS pacientu ārstēšanā, pastāv pamatotas bažas par IZS pacientu paaugstināto kolonizācijas un sekojošas infekcijas risku ar MRSA, ESBL-E un VRE. (Leung et al., 2012) Turklāt jāņem vērā, ka ESBL-E IZS gadījumā ir saistītas arī ar vēl plašāku antibakteriālās rezistences spektru, t. sk. arī pret ciprofloksacīnu – izvēlēs antibakteriālo līdzekli IZS infekciozu komplikāciju ārstēšanā. Saistībā ar minētajiem iemesliem ESBL-E ir nozīmīga problēma tieši IZS pacientu populācijā (Dignass et al., 2012; Leung et al., 2012; Li et al., 2015; Vaisman et al., 2013).

Pret nozīmīgām MRM izraisītām infekcijām un kolonizāciju IZS pacientus uzņemīgus padara arī biežā imūnpresīvo medikamentu lietošana (Vaisman et al., 2013). Salīdzinājumā ar pacientiem bez IZS, ir ziņota biežāka IZS pacientu imūnsupresija (41% pret 5%) saistībā ar lietotajiem medikamentiem. Zināms, ka apmēram divām trešdaļām IZS pacientu nepieciešama ārstēšana ar kortikosteroīdiem, 14–20% pacientu tiek ārstēti ar imūnmodulatoriem un 5% pacientu lieto bioloģiskos medikamentus. (Leung et al., 2012)

Zināms arī tas, ka IZS pacienti biežāk nekā pacienti bez IZS dzīvo kopā ar citiem cilvēkiem (87% pret 66%) un biežāk dalās ar personīgajām mantām (59% pret 46%) (Leung et al., 2012), kas savukārt varētu kalpot kā potenciāls MRM, t. sk. ESBL-E, pārnešes ceļš.

ESBL-E ir biežāk sastopamais 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). Pētījumā ar ambulatoriem IZS pacientiem MRSA bija sastopams 1,6%, VRE – 0%, savukārt ESBL-E – 11,1% gadījumu (Leung et al., 2012). Pētījumā ar stacionāra IZS pacientiem MRSA bija sastopams 1%, VRE – 0,2%, savukārt ESBL – 4,1% gadījumu (Vaisman et al., 2013).

ESBL-E ir liela epidemioloģiska un klīniska nozīme IZS pacientu populācijā. 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). Protams, ir arī atsevišķi pētījumi, kas ziņo līdzīgus ESBL-E kolonizācijas prevalences rādītājus hospitalizētiem IZS pacientiem un pacientiem bez IZS attiecīgi 11,1% pret 9% un 4,1% pret 5,5%, savukārt šādi dati novēroti vien atsevišķās populācijās ar zemu antibiotiku lietošanas tendenci un zemu ESBL-E prevalence (Vaisman et al., 2013). Tomēr kopumā analizējot IZS ambulatoros un stacionāra pacientus, kolonizācija ar ESBL-E, bet ne citiem MRM, biežāk tika novērota tieši IZS pacientiem (Vaisman et al., 2013).

Divi visbiežāk pētījumos reproducētie riska faktori IZS pacientu kolonizācijai un infekcijai ar ESBL-E ir hospitalizācija pēdējo 12 mēnešu laikā un antibiotiku, īpaši vankomicīna un cefalosporīnu, lietošana pēdējo 3 mēnešu laikā (Leung et al., 2012; Li et al., 2015; Vaisman et al., 2013). Zināms, ka vairāk kā viena ceturtdaļa IZS pacientu tiek hospitalizēti saistībā ar infekcijām, t. sk. infekcijām, ko izraisa MRM un šīs infekcijas ir saistītas ar 4 reizes augstākiem mirstības rādītājiem. Šie statistiskie rādītāji kļūst arvien nozīmīgāki, jo hospitalizēto IZS pacientu skaits turpina pieaugt. Pacientiem, kas uzņemšanas brīdī ir kolonizēti ar MRM ir lielāks risks MRM radītas infekcijas attīstībai. Pētījumos ziņots, ka IZS pacientiem, kas pirms stacionēšanas kolonizēti ar MRM, vidējais laika periods līdz infekcijas sākumam ir īsāks, nekā pacientiem, kas ar MRM nav kolonizēti. MRSA gadījumā tās ir attiecīgi 12 un 20 dienas, savukārt ESBL-E gadījumā šis laiks ir gandrīz divas reizes īsāks – attiecīgi 7 un 16 dienas. Tāpat zināms, ka laiks līdz zarnu trakta kolonizācijai IZS pacientiem ar ESBL-E ir gandrīz 6 reizes īsāks nekā citu MRM gadījumā. Pacientiem ar MRSA tās ir 35 dienas, savukārt pacientiem ar ESBL 6,5 dienas. (Vaisman et al., 2013) Tas vēl vairāk uzsver infekciju kontroles lielo nozīmi ESBL-E gadījumā, nepieciešamību noteikt pacientu kolonizācijas stāvokli uzņemšanas brīdī, lai savlaicīgi pielietotu atbilstošos infekciju kontroles pasākumus un

nepieciešamību pēc iespējas ātrāk pacientus izrakstīt no stacionāra turpmākai ambulatorai terapijai.

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

3. MATERIĀLS UN METODES

3.1. Pētījuma dizains un norise

Šķērsgriezuma pētījums, kurā tika salīdzināta IZS klīniskā aktivitāte iepriekš hospitalizētiem IZS (ČK un KS) pacientiem ar uz bez ESBL-E zarnu traktā, norisinājās Rīgā, Latvijā, laika posmā no 2015. gada 1. septembra līdz 2017. gada 31. decembrim.

Pētījuma laikā tika:

- iegūta informācija par iepriekš hospitalizētiem ČK un KS pacientiem no RAKUS un PSKUS medicīniskā arhīva,
- pacienti tika telefoniski uzrunāti un viņiem tika piedāvāta dalība pētījumā,
- pētījuma vīzītes laikā tika veikta:
 - o pacientu anketēšana,
 - o fēču biomateriāla iegūšana,
- ESBL-E kultivēšana un identificēšana fēču paraugos,
- ESBL gēnu identifikācija izolētajos ESBL-E celmos.

3.2. Pētnieciskajā projektā iesaistītie centri

- Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS):
 - o Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnika,
 - o Laboratorās medicīnas centrs, Mikrobioloģijas laboratorija.
- Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS):
 - o Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un uztura terapijas centrs.
- Rīgas Stradiņa universitātes (RSU):
 - o Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija.

3.3. Pētnieciskā projekta āvalstu sadarbības partneri

- Prof. Rami Eliakim – *Department of Gastroenterology, Sackler School of Medicine, Sheba Medical Center, Tel-Aviv University, Israel*

3.4. Mērķa populācija un pacientu atlase

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; Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). ČK un KS pacienti analizēti atsevišķi, jo neraugoties uz IZS apvienojošo nosaukumu, tās ir atšķirīgas slimības un atšķirīgi ir principi un punktu sistēmas, pēc kurām tiek noteikta slimības klīniskā aktivitāte.

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 centros – RAKUS vai PSKUS.

Informācija par pacientiem tika iegūta no RAKUS un PSKUS Medicīniskā arhīva. Minētajā laika periodā RAKUS un PSKUS kopā konstatētas 1547 pacientu stacionēšanas epizodes ar SSK-10 kodiem K50–K52 (neinfekciozi enterīti un kolīti), kas ietver sekojošas diagnozes: K50 – Krona (*Crohn*) slimība, K51 – čūlains (ulcerozs) kolīts, K52.3 – neskaidras dabas kolīts, K52.8 – cita veida precizēti neinfekciozi gastroenterīti un kolīti, kas ietver mikroskopisko kolītu t. sk. kolagēnozo vai limfocītisko kolītu.

Šajā laika periodā ar iepriekš minētajām diagnozēm (K50–K52) RAKUS bijušas 864 pacientu stacionēšanas epizodes, savukārt PSKUS – 683 pacientu stacionēšanas epizodes (skat. 3. un 4. pielikumu).

Šajā laika periodā ar pētāmajām diagnozēm – K50 (Krona (*Crohn*) slimība) un K51 (čūlains (ulcerozs) kolīts) RAKUS un PSKUS kopā bijušas 1427 pacientu stacionēšanas epizodes. No tām 760 – RAKUS un 667 – PSKUS. Ar diagnozi K50 (Krona (*Crohn*) slimība) abos stacionāros kopā bijušas 568 pacientu stacionēšanas epizodes, savukārt ar diagnozi K51 (čūlains (ulcerozs) kolīts) abos stacionāros kopā bijušas 859 pacientu stacionēšanas epizodes.

No iepriekš minētajām 1427 stacionēšanas epizodēm identificēti 803 unikāli pacienti. Vairums no šiem pacientiem (544 pacienti) ar pētāmajām diagnozēm K50 (Krona (*Crohn*) slimība) un K51 (čūlains (ulcerozs) kolīts) abos stacionāros minētajā laika periodā bijuši hospitalizēti tikai vienu reizi, savukārt 259 pacienti hospitalizēti vairāk nekā vienu reizi (skat. 3. un 4. pielikumu).

3.5. Pacientu ieslēgšanas un izslēgšanas kritēriji dalībai pētījumā

Ieslēgšanas kritēriji

1. Pacientam ir 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, pacients ierodas uz pētījuma vizīti.

Izslēgšanas kritēriji

1. Pacientam nav apstiprināta K50 (Krona (*Crohn*) slimības) vai K51 (čūlaina (ulceroza) 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 izraisītas infekcijas.
5. Ar pacientu nav iespējams sazināties (zvanot 3 dienas pēc kārtas, pacients neatbild uz telefona zvanu, 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.

3.6. Pacientu izvērtēšana, uzrunāšana un piedāvāšana piedalīties pētījumā

803 unikālie IZS pacienti tika izvērtēti atbilstoši ieslēgšanas kritērijiem. Ieslēgšanas kritērijiem atbilda un dalība pētījumā tika piedāvāta 458 pacientiem, no kuriem dalībai pētījumā piekrita 387 pacienti (84,5% pacientu, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem). Pacienti dalība pētījumā tika piedāvāta telefona zvana veidā. Pacienti tika sazvanioti un dalība pētījumā piedāvāta vienu reizi. Pacienti, kuri neatbildēja uz telefona zvanu ar pirmo reizi, tika zvanīti vēl 2 reizes (3 sekojošas dienas pēc kārtas). Ja ar pacientu sazināties neizdevās – pacients tika izslēgts no pētījuma. Pacienti, kas neieradās uz pētījuma vizīti tika sazvanioti vienu reizi, lai piedāvātu laiku atkārtotai vizītei, ja tas neizdevās – pacients tika izslēgts no pētījuma. Pacienti, kas piekrita dalībai pētījumā tika izvērtēti atbilstoši pārējiem izslēgšanas kritērijiem (1–4).

Pētījuma ieslēgšanas un izslēgšanas kritērijiem atbilda un pētījumā tika iekļauti 177 pacienti – 122 ČK pacienti un 55 KS pacienti. (skat. 3. un 4. pielikumu)

3.7. Pacientu grupēšana un salīdzināmās grupas

Savā starpā tika salīdzināta IZS klīniskā aktivitāte IZS (ČK un KS) pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā (pētāmā grupa) un bez ESBL-E zarnu traktā (salīdzināmā grupa).

3.8. Datu iegūšanas metodes un datu avoti (pētījuma vizītes norise)

Pētījuma vizītes norisinājās RAKUS Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnikā. Pētījuma vizītes laikā pacienti tika informēti par pētījuma norisi un parakstīja informētās piekrišanas veidlapu dalībai biomedicīnas pētījumā (skat. 5. pielikumu).

Pacienti tika individuāli intervēti un objektīvi izmeklēti atbilstoši IZS pacientu anketas jautājumiem (skat. 6. pielikumu), iekļaujot informāciju par anamnēzes, laboratorajiem un endoskopiskajiem rādītājiem, kas saistās ar IZS klīnisko aktivitāti un izplatību. Pacientu intervijas un objektīvo izmeklēšanu veica pētnieks ar ārsta izglītību. Pētījumā tika izmantoti pacienta sniegtie pēdējā mēneša laikā veikto laboratoro rādītāju rezultāti un endoskopisko izmeklējumu dati.

Pētījuma vizītes laikā, ievadot transportbarotnes kociņu 2–3 cm taisnajā zarnā un izvairoties no kociņa saskares ar apkārtējo vidi), tika paņemts taisnās zarnas iztriepes materiāls *Amies* (*Oxoid*, *Basingstoke*, Apvienotā Karaliste) transportbarotnē, kas tuvāko 24 stundu laikā tika nogādāta uz RAKUS Laboratorās medicīnas centra Mikrobioloģijas laboratoriju ESBL-E kultivēšanai un identifikācijai.

Izdalītie ESBL-E celmi tika ievietoti *Cryobank* sistēmās (*Copan*, *Murieta*, *California*, ASV), sasaldēti -20 °C temperatūrā un uzglabāti RAKUS Laboratorās medicīnas centra Mikrobioloģijas laboratorijā. Reizi 6 mēnešos, ievērojot atbilstošu temperatūru, paraugi tika transportēti uz RSU Molekulārās ģenētikas zinātnisko laboratoriju baktēriju plazmīdu gēnu CTX-M, TEM un SHV noteikšanai.

3.9. Datu analīzei izmantojamie mainīgie un parametri

- IZS (ČK un KS) klīnisko aktivitāti raksturojošie anamnēzes, laboratorie un endoskopiskie dati;
- ESBL producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju sugas;
- ESBL produkciju noteicošo baktēriju plazmīdu gēni CTX-M, TEM un SHV.

3.10. Anketās iekļauto datu interpretācija un analīze

Demogrāfiskie dati

Pacienti sniedza ziņas par savu dzimumu, vecumu.

Iekaisīgo zarnu slimību klīniskā aktivitāte

Atbilstoši ECCO vadlīniju rekomendācijām, ČK klīniskās slimības aktivitātes izvērtēšanai, tika lietoti: pilnā *Mayo score* punktu sistēma, daļējā *Mayo score* punktu sistēma, Montreālas klasifikācija un adaptētais *Truelove and Witt's* indekss, savukārt KS klīniskās aktivitātes izvērtēšanai Krona slimības aktivitātes indekss (*Crohn's disease activity index* – CDAI), *Harvey-Bradshaw* indekss (HBI) un Montreālas klasifikācija (ECCO, 2016) (Skat. 1. un 2. pielikumu). Sīkāk šie klīniskās aktivitātes indeksi un punktu sistēmas aprakstītas literatūras apskatā (skat. 2.4.1.5. un 2.4.2.3. sadaļas).

Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju kultivēšana un identifikācija

Pētījuma vizītes laikā, ievadot transportbarotnes kociņu 2–3 cm taisnajā zarnā un izvairoties no kociņa saskarē ar apkārtējo vidi, tika paņemts taisnās zarnas iztriepes biomateriāls *Amies* (*Oxoid*, *Basingstoke*, Apvienotā Karaliste) transportbarotnē, kas tuvāko 24 h laikā tika nogādāta uz RAKUS Laboratorās medicīnas centra Mikrobioloģijas laboratoriju ESBL-E kultivēšanai un identifikācijai.

ESBL-E mikrobioloģiskā izmeklēšana sastāvēja no 3 fāzēm: 1) selektīva ESBL-E kultivēšana, 2) baktēriju sugu izolēšana un identifikācija, 3) baktēriju antibakteriālās jutības noteikšana.

1) Primārajai fēču biomateriāla kultivēšanai tika izmantotas *Brilliance* ESBL (*Oxoid*, *Basingstoke*, Apvienotā Karaliste) selektīvās skrīninga barotnes. Fēču biomateriāls tika uzsēts un kultivēts 24–48 h termostatā 37 °C temperatūrā.

2) ESBL-E producējošas baktēriju kolonijas tika uzsētas uz Millera – Hiltona (*Mueller – Hinton*) barotnēm, izolētas tīrkultūru veidā un identificētas, izmantojot *Vitek 2 Compact system* (*bioMerieux, Marcy l'Etoile, Francija*).

3) Izolēto un identificēto baktēriju antibakteriālās jutības noteikšana tika veikta atbilstoši EUCAST vadlīnijām (Martinez-Martinez et al., 2017), ar disku difūzijas metodi (*Oxoid, Basingstoke, Apvienotā Karaliste*), nosakot baktēriju jutību uz cefpodoksīmu, ceftazidīmu un cefotaksīmu. ESBL produkcija tika apstiprināta izmantojot sinerģijas testu – ESBL un AmpC inhibējošus diskus (*Rosco, Taastrup, Dānija*), kas saturēja klavulānskābi un kloksacilīnu.

Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju rezistenci noteicošo gēnu identifikācija

Izdalītie ESBL-E celmi tika ievietoti *Cryobank* sistēmās (*Copan, Murieta, California, ASV*), sasaldēti -20 °C temperatūrā un uzglabāti RAKUS Laboratorās medicīnas centra Mikrobioloģijas laboratorijā. Reizi 6 mēnešos, ievērojot atbilstošu temperatūru, paraugi tika transportēti uz RSU Molekulārās ģenētikas zinātnisko laboratoriju baktēriju plazmīdu gēnu CTX-M, TEM un SHV noteikšanai.

Baktērijas, kas tika iegūtas no ESBL-E kolonijām tika audzētas 2 ml *LB* (*Lysogenic broth*) (*BD, Franklin Lakes, New Jersey, ASV*) barotnē un inkubētas termostatā 37 °C temperatūrā 12–16 h. Plazmīdu DNS tika izolētas, izmantojot *E.Z.N.A. Plasmid Mini Kit I* (*Omega Bio-Tek, Norcross, Georgia, ASV*) reaģentu komplektu, atbilstoši ražotāja norādītajam protokolam. Papildus izdalīšanas procesā tika pielietotas kolonnas un centrifūgas. Plazmīdu koncentrācijas noteikšanai tika izmantots *UV/VIS* spektrofotometrs (*Nanodrop 2000*).

*bla*CTX-M, *bla*TEM un *bla*SHV baktēriju plasmīdu gēnu noteikšana tika veikta ar PĶR – tiešās sekvenēšanas metodi, izmantojot *Big Dye Terminator kit v.3.1.*, *Eppendorff Master Cycler* un *Biometra TP Professional* amplifikatorus un *ABI Prism 310* ģenētisko analizatoru. Gēnu noteikšanai tika izmantoti gēnu specifiskie praimeri (skat. 7. pielikumu), kas iepriekš aprakstīti literatūrā (Edelstein et al., 2003; Martinez-Martinez et al., 2017).

Agarozes gēla elektroforēze tika veikta horizontālajā elektroforēzes iekārtā, 10 mikrolitrus PĶR produktu ievietojot 2% agarozes gēlā un iekrāsojot ar etīdija bromīdu.

3.11. Datu statistiskās apstrādes metodes

3.11.1. Statistiskās jaudas aprēķini

Uzsākot pētījumu tika aprēķināts nepieciešamais pētāmās izlases lielums, lai iegūtu nepieciešamo statistisko jaudu pēc *OpenEpi* (OpenEpi).

Lai atrastu klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu atšķirību slimības klīniskajā aktivitātē čūlainā kolīta pacientiem ar un bez EZBL-E zarnu traktā, ar 80% statistisko jaudu, 95% ticamības intervālu un statistisko ticamību 0,05, ČK pacientu grupā ar ESBL-E zarnu traktā pacientu skaitam bija jābūt vismaz 9, savukārt ČK pacientu grupā bez ESBL-E zarnu traktā pacientu skaitam bija jābūt vismaz 81. Tā kā literatūrā iepriekš nebija pētījumi, kas aprakstītu atšķirības čūlainā kolīta slimības klīniskajā aktivitātē pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā, pētāmās un kontroles grupas vidējās vērtības un atbilstošās standartdeviācijas, veicot pētāmās izlases lieluma aprēķinu, tika ņemtas no autora iepriekš veikta pētījuma, kurā analizēti 65 čūlainā kolīta pacienti. (Skuja et al., 2018) Pārbaudot statistiskās jaudas aprēķinu pētījuma beigās, konstatēta 94% statistiskā jauda, kas vērtējama kā pietiekama.

Līdzīgi pētāmās izlases lielums pirms pētījuma un statistiskā jauda pētījuma beigās tika aprēķinātas arī KS pacientiem. Lai atrastu klīniski nozīmīgu statistiski ticamu atšķirību slimības klīniskajā aktivitātē, KS pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā, ar 80% statistisko jaudu, 95% ticamības intervālu un statistisko ticamību 0,05, KS pacientu grupā ar ESBL-E zarnu traktā pacientu skaitam bija jābūt vismaz 5, savukārt KS pacientu grupā bez ESBL-E zarnu traktā pacientu skaitam bija jābūt vismaz 45. Tā kā literatūrā iepriekš nebija pētījumi, kas aprakstītu atšķirības KS klīniskajā aktivitātē pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā, abu grupu vidējās vērtības un atbilstošās standartdeviācijas, veicot pētāmās izlases lieluma aprēķinu, tika ņemtas no autora iepriekš veikta, nepublicēta pētījuma, kurā analizēti 36 KS pacienti. Šajā pētījumā ESBL-E zarnu traktā tika novērotas 4 KS pacientiem. Pārbaudot statistiskās jaudas aprēķinu pētījuma beigās, konstatēta 92% statistiskā jauda, kas vērtējama kā pietiekama.

3.11.2. Pielietotās statistiskās analīzes metodes

Tika izveidota datu bāze atbilstoši pētījuma anketai (skat. 6. pielikumu) un datu statistiskā apstrāde veikta izmantojot *IBM SPSS Statistics 25.0* versiju.

Tika pielietotas aprakstošās statistiskās metodes. Skaitliskajiem mainīgajiem tika noteiktas vidējās vērtības, standartdeviācija, mediāna, starpkvartiļu izkliede, minimālās un

maksimālās vērtības. Kategoriskajiem mainīgajiem tika noteikti absolūtie un procentuālie biežumi.

Lai noteiktu, vai dati ir normāli sadalīti jeb parametriski, tika izmantots Šapīro–Vilka (*Shapiro–Wilk*) tests. Lai salīdzinātu izlašu vidējos lielumus parametriskiem datiem (datiem, kas atbilda normālsadalījumam), tika izmantots neatkarīgo izlašu t-tests (*Independent sample t-test*). Lai salīdzinātu izlašu vidējos lielumus neparametriskiem datiem (datiem, kas neatbilda normālsadalījumam), tika izmantots Manna–Vitnija U tests (*Mann–Whitney U test*). Kategorisko mainīgo biežumu atšķirības izlasēm tika noteiktas, atbilstoši datu veidam izmantojot hī-kvadrāta (*Chi-square*) testus – Fišera precīzo testu (*Fisher's exact test*) un varbūtības koeficientu (*Likelihood ratio*). Krāmera V (*Cramer's V*) tika izmantots, lai raksturotu saistības stiprumu.

Ticamība tika noteikta 5% līmenī un par statistiski ticamiem pieņemti p, kas bija $< 0,05$.

3.12. Ētikas principu ievērošana

Pētījums tika veikts atbilstoši Pasaules Medicīnas asociācijas (*World Medical Association* – WMA) Helsinku Deklarācijai (WMA, 2018). Pētījuma veikšanai tika saņemta RSU un RAKUS Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas atļaujas (skat. 8. un 9. pielikumu). Pētījuma dalībnieki pirms pētījuma veikšanas parakstīja informētas piekrišanas veidlapu dalībai biomedicīnas pētījumā (skat. 5. pielikumu).

4. REZULTĀTI

ESBL-E zarnu traktā tika noteiktas 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 tika konstatētas 13 (11%) ČK pacientu un 6 (11%) KS pacientu zarnu traktā.

4.1. Pētāmo iepriekš hospitalizēto iekaisīgo zarnu slimību pacientu raksturojums

4.1.1. Demogrāfiskie dati

ČK un KS pacientu demogrāfiskie rādītāji atrodami 4.1. tabulā.

4.1. tabula

Čūlainā kolīta un Krona slimības pacientu demogrāfiskie rādītāji

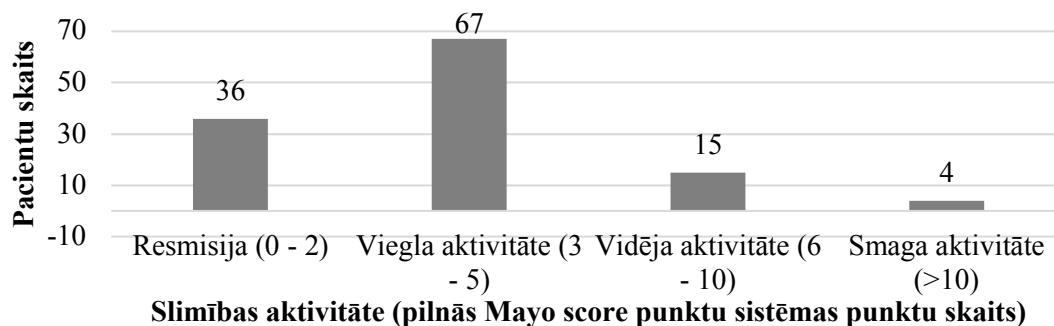
	Čūlainā kolīta pacienti (N = 122)	Krona slimības pacienti (N = 55)
Sievietes, pacientu skaits (%)	58 (48%)	24 (44%)
Vecums, gadi		
Vidēji (SD)	44,14 (SD = 15,25)	38,11 (SD = 15,25)
Min	18	19
Max	79	77

4.1.2. Iekaisīgo zarnu slimību aktivitāte un izplatība

4.1.2.1. Čūlais kolīts

Pilnā Mayo score punktu sistēma

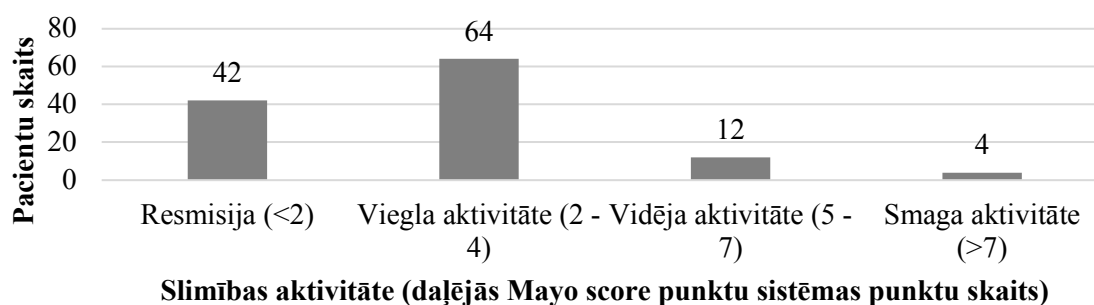
Lielākajai daļai (n = 67, 55%) ČK pacientu tika novērota viegla slimības aktivitāte pēc pilnās Mayo score punktu sistēmas (pilnās Mayo score punktu sistēmas 3–5 punkti). Skat. 4.1. attēlu. Pilnās Mayo score punktu sistēmas punktu skaits svārstījās no 0 līdz 12 punktiem, Mdn = 3, IQR = 2, kas atbilst vieglai aktivitātei.



4.1. att. Čūlainā kolīta klīniskās slimības aktivitātes novērtējums pēc pilnās *Mayo score* punktu sistēmas

Daļējā *Mayo score* punktu sistēma

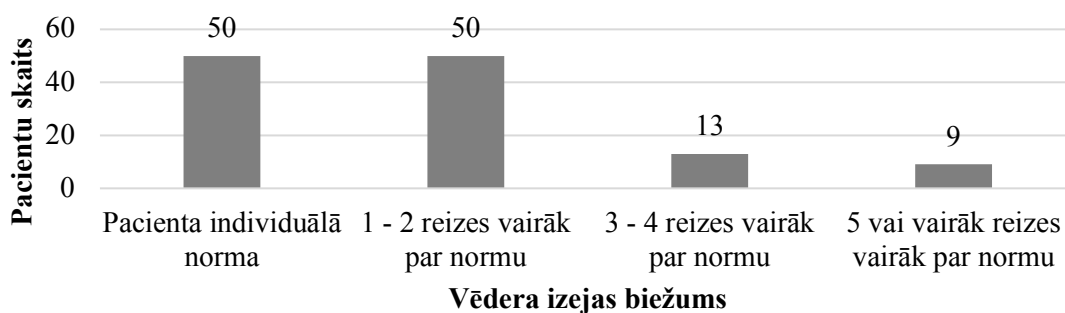
Lielākajai daļai ($n = 64$, 53%) ČK pacientu slimības aktivitāte pēc daļējās *Mayo score* punktu sistēmas tika novērota kā viegla (daļējās *Mayo score* punktu sistēmas punktu skaits 2–4 punkti). Skat. 4.2. attēlu. Daļējās *Mayo score* punktu sistēmas punktu skaits svārstījās no 0 līdz 9 punktiem, $Mdn = 2$, $IQR = 2$, kas atbilst vieglai aktivitātei.



4.2. att. Čūlainā kolīta klīniskās slimības aktivitātes novērtējums pēc daļējās *Mayo score* punktu sistēmas

Pilnās un daļējās *Mayo score* punktu sistēmas komponentes

Lielākajai daļai ($n = 50$, 41%) ČK pacientu bija normāls vēdera izejas biežums vai tas 1–2 reizes pārsniedza normu 50 (41%). Skat. 4.3. attēlu.



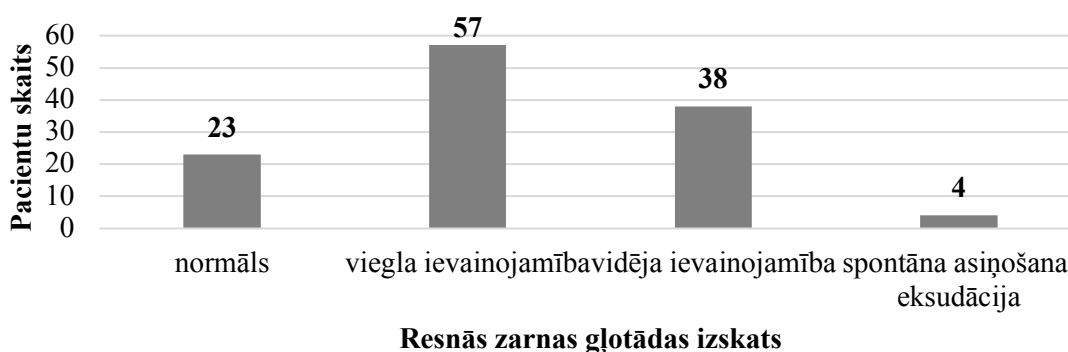
4.3. att. Vēdera izejas biežums čūlainā kolīta pacientiem

Lielākajai daļai (n = 92, 76%) ČK pacientu netika novērots asins piejaukums vēdera izejai. Skat. 4.4. attēlu.



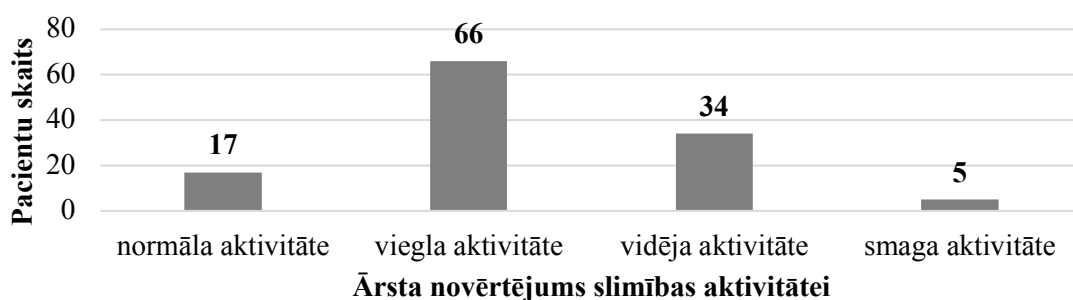
4.4. att. Asins piejaukums vēdera izejai čūlainā kolīta pacientiem

Lielākajai daļai (n = 57, 47%) ČK pacientu kolonoskopijas izmeklējuma laikā tika novērota viegla resnās zarnas gļotādas ievainojamība. Skat. 4.5. attēlu.



4.5. att. Resnās zarnas gļotādas izskats kolonoskopijas izmeklējuma laikā čūlainā kolīta pacientiem

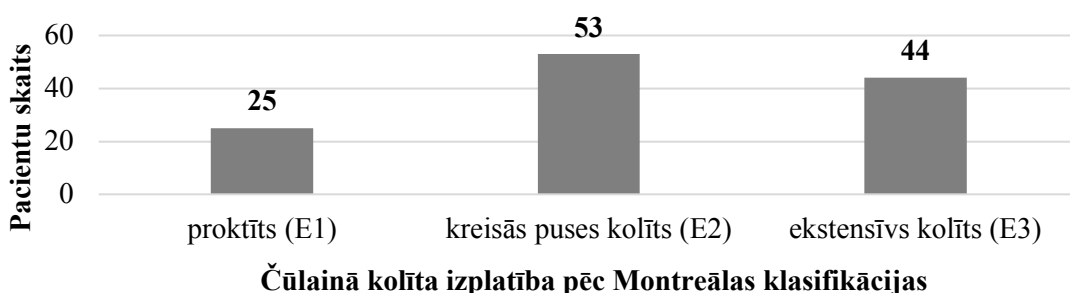
Lielākajai daļai (n = 66, 54%) ČK pacientu slimības aktivitāti ārsts novērtēja kā vieglu. Skat. 4.6. attēlu.



4.6. att. Ārsta novērtējums klīniskajai slimības aktivitātei čūlainā kolīta pacientiem

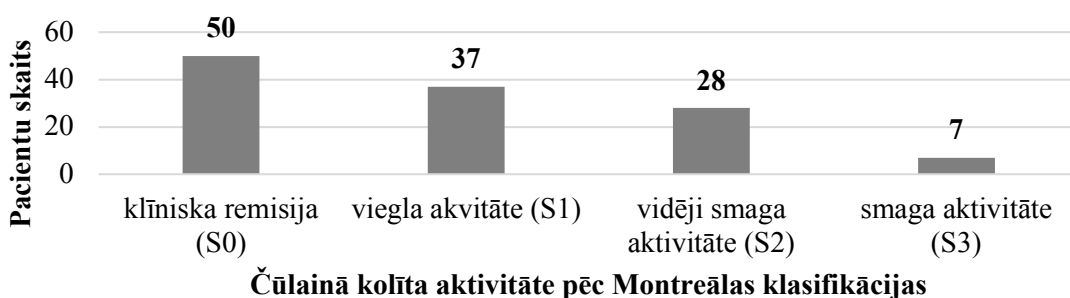
Montreālas klasifikācija

Lielākajai daļai ($n = 53$, 43%) ČK pacientu pēc Montreālas klasifikācijas bija novērojams kreisās puses kolīts (E2). Skat. 4.7. attēlu.



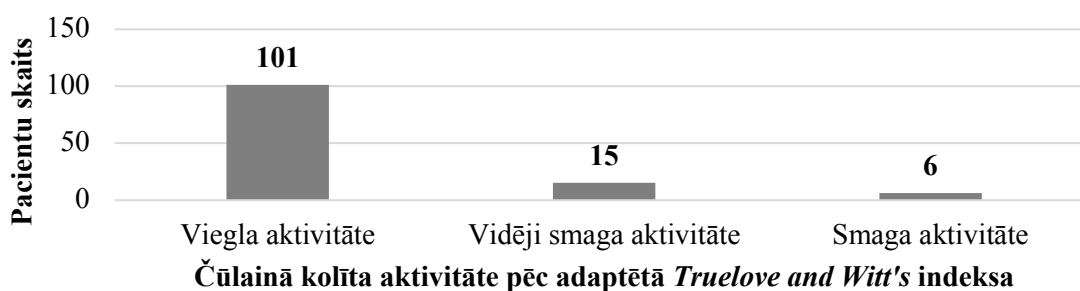
4.7. att. Čūlainā kolīta izplatības raksturojums pēc Montreālas klasifikācijas

Lielākajai daļai ($n = 50$, 41%) ČK pacientu pēc Montreālas klasifikācijas bija novērojama klīniskā remisija (S0). Skat. 4.8. attēlu.



4.8. att. Čūlainā kolīta klīniskās slimības aktivitātes raksturojums pēc Montreālas klasifikācijas
Adaptētais *Truelove and Witt's* indekss

Lielākai daļai ($n = 101$, 83%) ČK pacientu pēc adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa tika novērota viegla slimības aktivitāte. Skat. 4.9. attēlu.

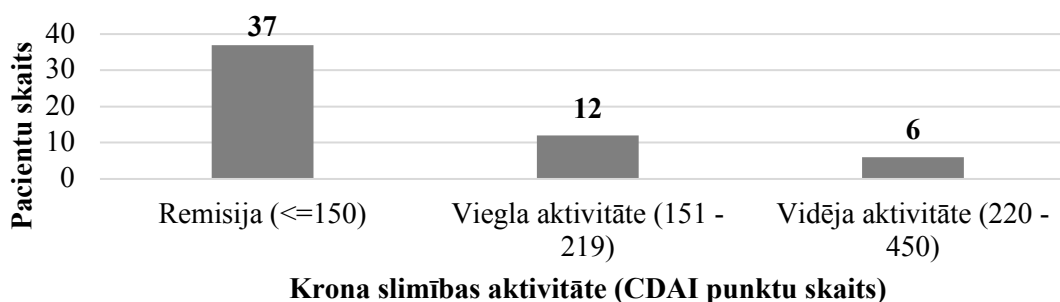


4.9. att. Čūlainā kolīta klīniskā slimības aktivitāte pēc adaptētā Truelove and Witt's indeksa

4.1.2.2. Krona slimība

Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI)

Lielākā daļa ($n = 37$, 67%) KS pacientu pēc CDAI bija remisijā ($\text{CDAI} \leq 150$). Skat. 4.10. attēlu. Nevienam pacientam netika novērota smaga slimības aktivitāte ($\text{CDAI} > 450$). CDAI punktu skaits svārstījās no 0 līdz 596,16 punktiem, $\text{Mdn} = 106,5$, $\text{IQR} = 119,89$.



4.10. att. Krona slimības klīniskā aktivitāte pēc CDAI

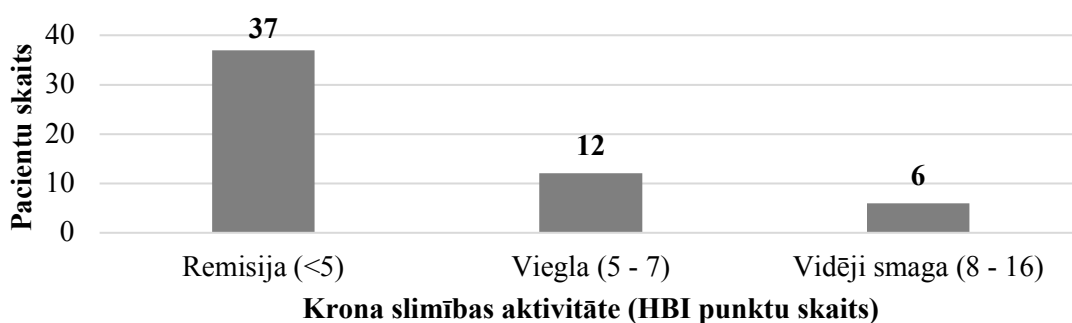
Krona slimības aktivitātes indeksa (CDAI) komponentes

Šķidro vēdera izeju skaits KS pacientiem pēdējo 7 dienu laikā variēja no 0 līdz 70 reizēm, $\text{Mdn} = 4$, $\text{IQR} = 21$. Vēdersāpju intensitāte pēdējo 7 dienu laikā punktu skalā svārstījās no 0 līdz 21 punktiem, $\text{Mdn} = 0$, $\text{IQR} = 10$. KS pacientu pašsajūta pēdējo 7 dienu laikā punktu skalā svārstījās no 0 līdz 28 punktiem, $\text{Mdn} = 0$, $\text{IQR} = 7$. Ārpuszarnu komplikāciju jeb ārpuszarnu izpausmju skaits svārstījās no 0 līdz 4 komplikācijām/izpausmēm, $\text{Mdn} = 0$, $\text{IQR} = 1$. Lielākā daļa KS pacientu 50 (91%) pētījuma veikšanas laikā nelietoja pret-diarejas līdzekļus. Lielākajai daļai pacientu ($N = 48$) nebija palpatori sataustāma masa vēdera dobumā, 6 pacientiem tā bija šaubīga, bet tikai 1 pacientam masa vēdera dobumā bija pārliecinoši sapalpējama. KS pacientu hematokrīta līmenis svārstījās no 26,1 līdz 49%, $\text{Mdn} = 40$, $\text{IQR} = 3,3$. Starpība starp ideālo pacienta hematokrīta līmeni un reālo pacienta hematokrīta līmeni

svārstījās robežās no -2 līdz 20,9%, Mdn = 5,1, IQR = 4, savukrāt starpība starp ideālo pacienta svaru un reālo pacienta svaru svārstījās no -72,68 līdz 44,76 kg, Mdn = 2,21, IQR = 24,98.

Harvey-Bradshaw indekss (HBI)

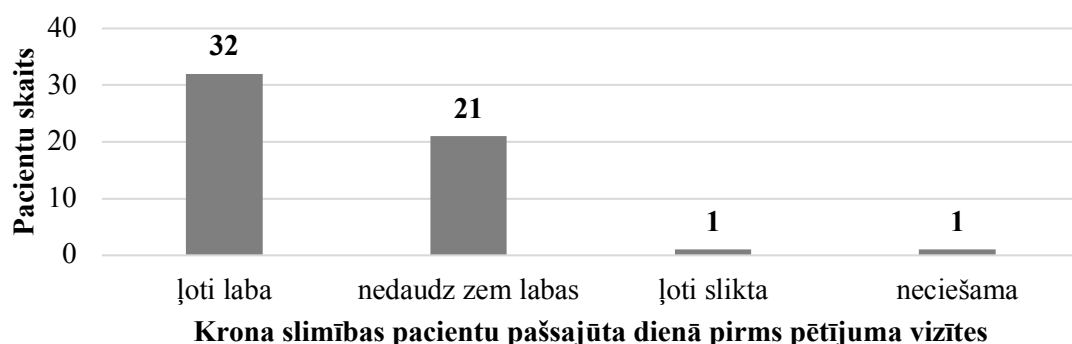
Lielākajai daļai (n = 37, 67%) KS pacientu vērtējot slimības aktivitāti pēc HBI, tika novērota KS remisija (HBI punktu skaits < 5). Skat. 4.11. attēlu. Nevienam pacientam netika novērota smaga slimības aktivitāte (HBI > 16). HBI punktu skaits variēja no 0 līdz 14, Mdn = 3, IQR = 5.



4.11. att. Krona slimības klīniskā aktivitāte pēc HBI

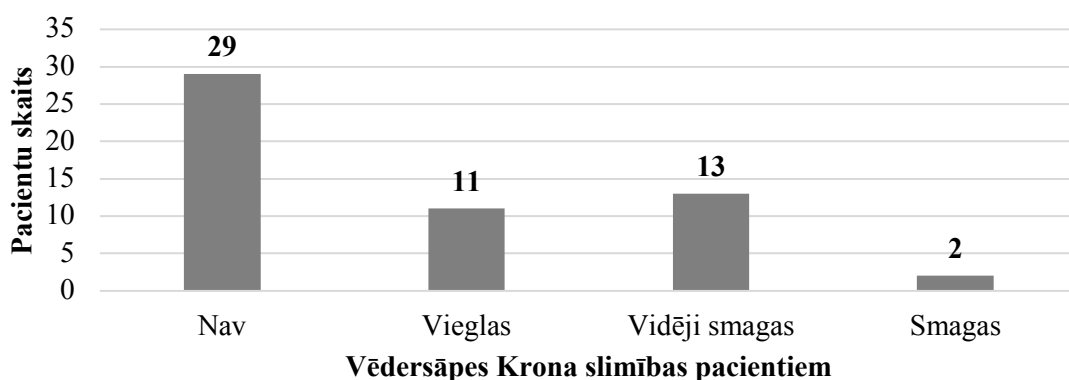
Harvey-Bradshaw indeksa (HBI) komponentes

Lielākajai daļai (n = 32, 58%) KS pacientu dienā pirms pētījuma vizītes pašsajūta bija ļoti laba. Skat. 4.12. attēlu. Nevienam pacientam netika novērota slikta pašsajūta.



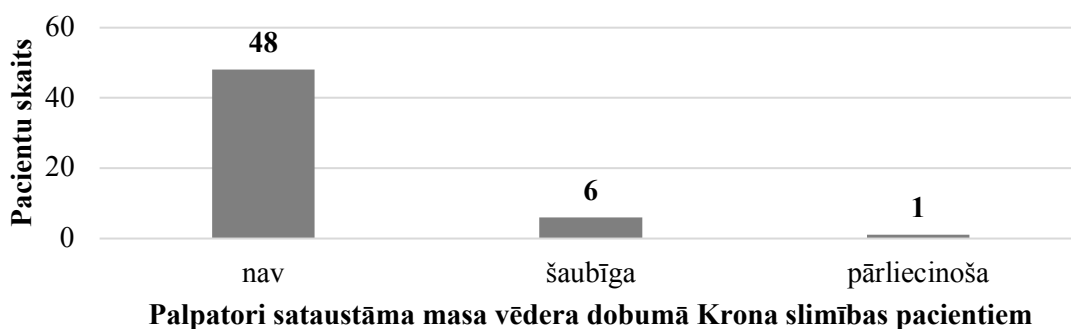
4.12. att. Krona slimības pacientu pašsajūta pēc HBI

Lielākajai daļai (n = 29, 53%) KS pacientu dienā pirms pētījuma vizītes nebija vēdersāpes. Skat. 4.13. attēlu.



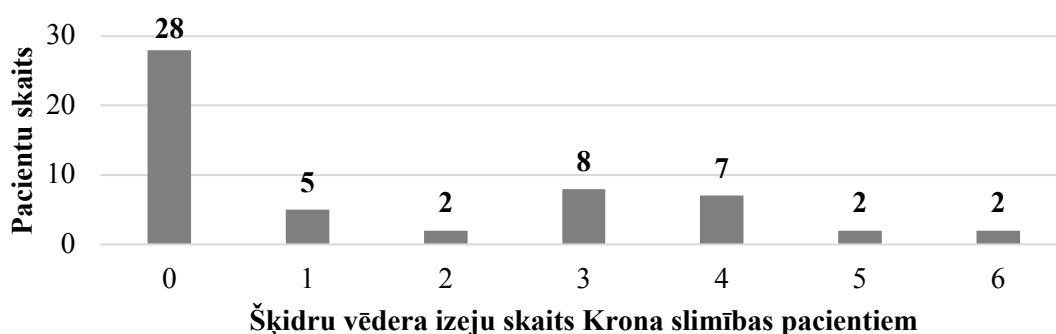
4.13. att. Vēdersāpes Kroma slimības pacientiem pēc HBI

Lielākajai daļai (n = 48, 87%) KS pacientu pētījuma vizītes laikā nebija palpatori sataustāma masa vēdera dobumā. Skat. 4.14. attēlu.



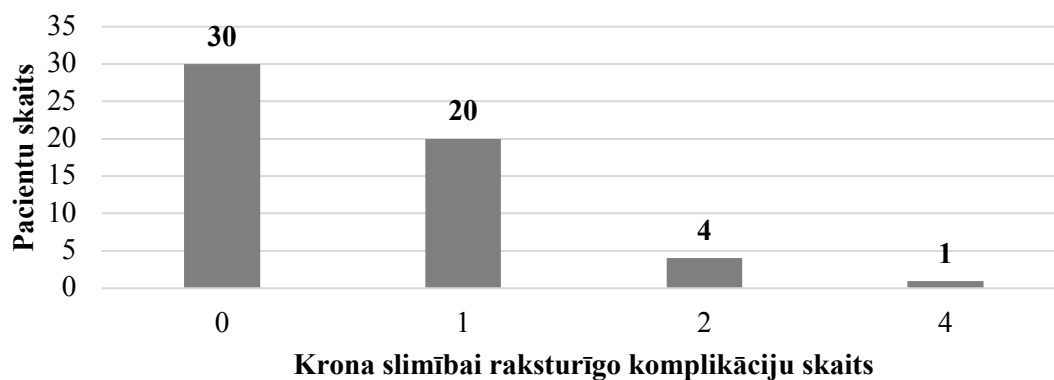
4.14. att. Palpatori sataustāma masa vēdera dobumā Kroma slimības pacientiem pēc HBI

Lielākajai daļai (n = 28, 51%) KS pacientu dienā pirms pētījuma vizītes nebija šķidra vēdera izeja. Skat. 4.15. attēlu.



4.15. att. Šķidru vēdera izeju skaits Kroma slimības pacientiem pēc HBI

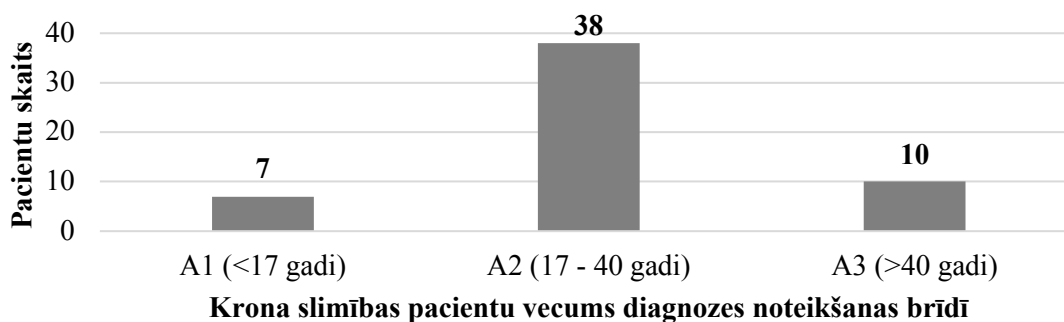
Lielākajai daļai (n = 30, 55%) KS pacientu pētījuma vizītes dienā nebija novērojamas KS raksturīgās komplikācijas. Skat. 4.16. attēlu.



4.16. att. Krona slimībai raksturīgo komplikāciju skaits pēc HBI

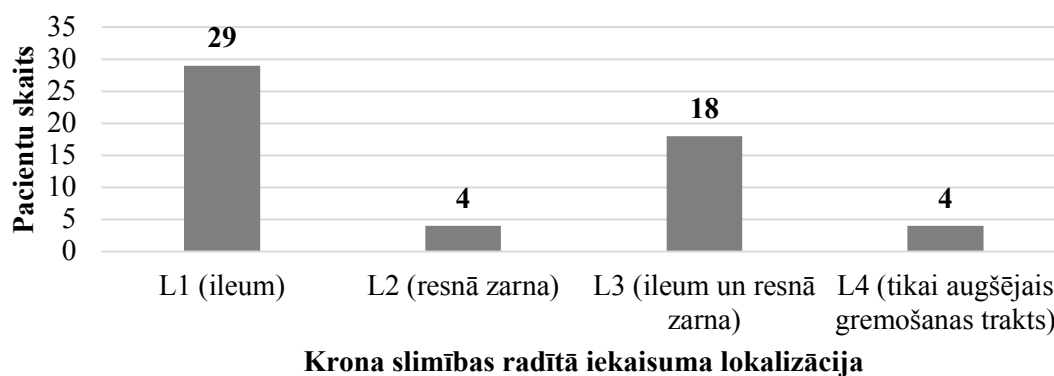
Montreālas klasifikācija

Lielākajai daļai ($n = 38$, 69%) KS pacientu KS diagnoze tika noteikta vecumā no 17–40 gadiem (A2). Skat. 4.17. attēlu.



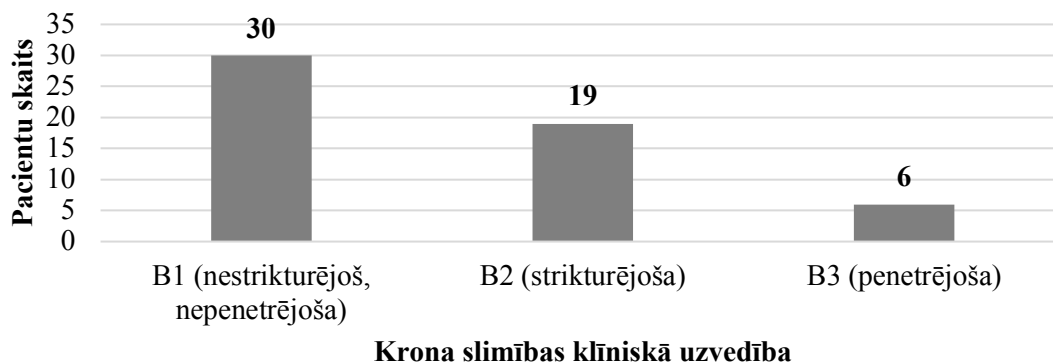
4.17. att. Krona slimības pacientu vecums diagnozes noteikšanas brīdī atbilstoši Montreālas klasifikācijai

Lielākajai daļai ($n = 29$, 53%) KS pacientu KS radītais iekaisums atrodas terminālajā ileumā un norobežoti aklās zarnas daļā (L1). Skat. 4.18. attēlu.



4.18. att. Krona slimības radītā iekaisuma lokalizācija atbilstoši Montreālas klasifikācijai

Lielākajai daļai (n = 30, 55%) KS pacientu KS noritēja bez striktūru un penetrāciju veidošanas (B1). Vienā gadījumā slimība bija gan strikturējoša (B2), gan penetrējoša (B3), savukārt 4 KS pacientiem tika piemērots perianālās slimības modifikators (p). Skat. 4.19. attēlu.

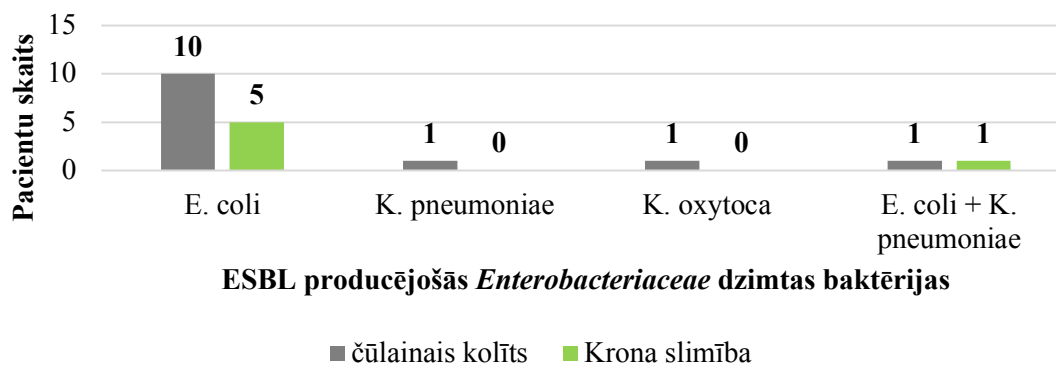


4.19. att. Krona slimības klīniskā uzvedība atbilstoši Montreālas klasifikācijai

4.2. Iepriekš hospitalizēto iekaisīgo zarnu slimību pacientu zarnu traktā esošo paplašināta spektra beta-laktamāžu producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju raksturojums

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

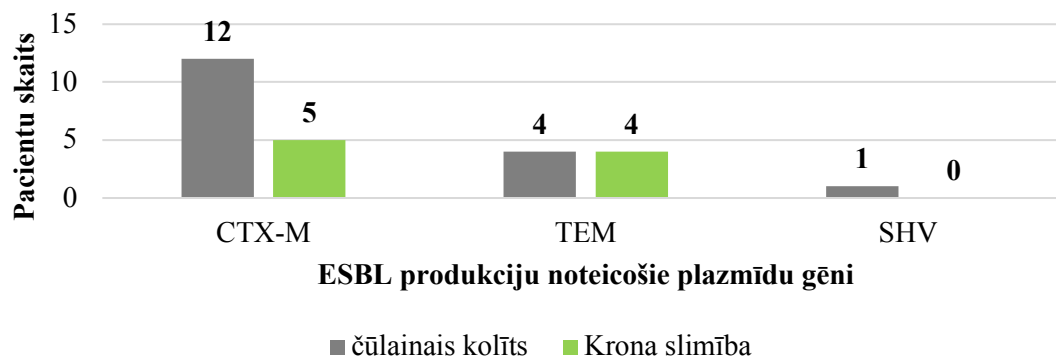
Gan ČK, gan KS gadījumā visbiežāk (attiecīgi 77% un 83%) pacientu zarnu traktā tika konstatētas ESBL producējošās *E. coli* (skat. 4.20. attēlu).



4.20. att. Iekaisīgo zarnu slimību pacientu zarnu traktā konstatētās ESBL producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas

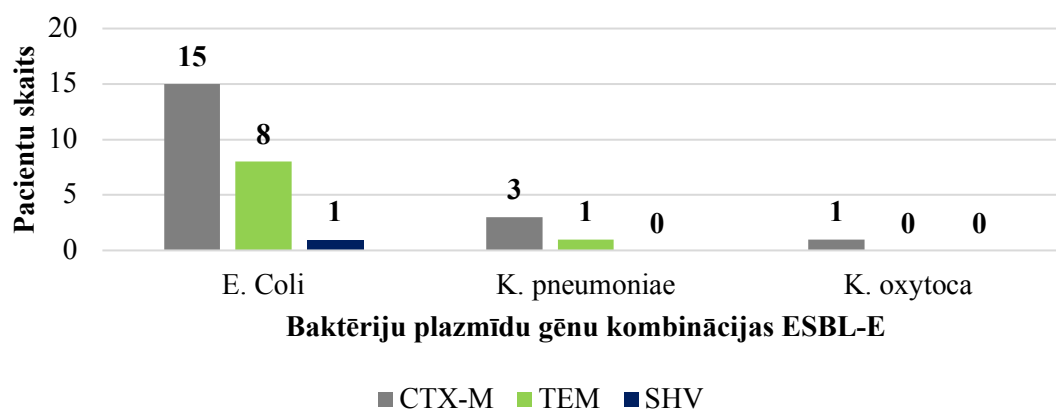
4.2.2. Paplašināta spektra beta-laktamāzes produkciju noteicošie plazmīdu gēni

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. 4.21. attēlu.



4.21. 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. 4.22. attēlu.



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

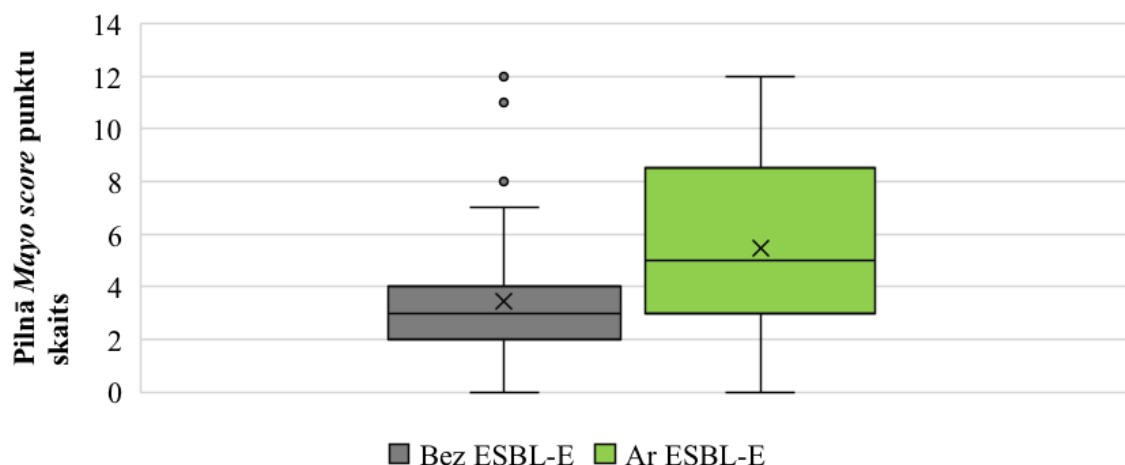
4.3. Iekaisīgo zarnu slimību klīniskās aktivitātes un izplatības salīdzinājums iepriekš hospitalizētiem pacientiem ar un bez paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju pacientu zarnu traktā

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. 4.23. attēlu).



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

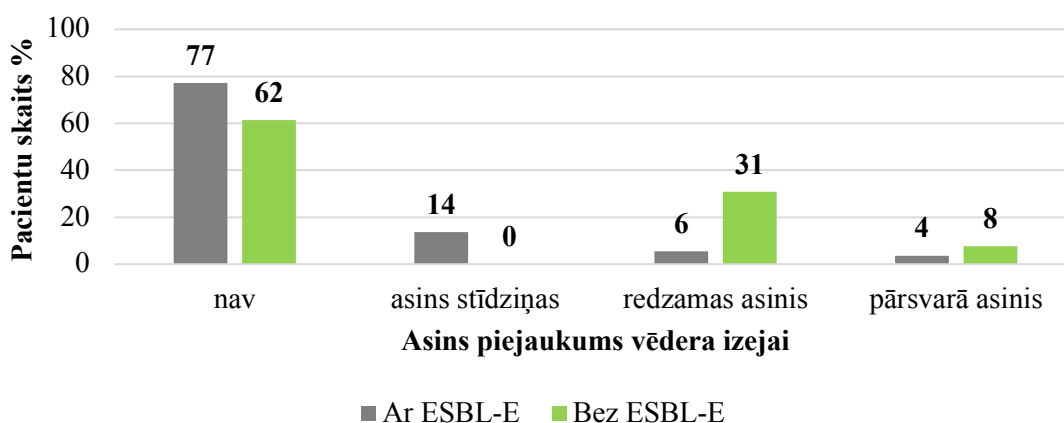
Daļējā *Mayo score* punktu sistēma

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 ($U = 482$, $p = 0,052$).

Pilnās un daļējās *Mayo score* punktu sistēmas komponentes

Netika novērotas statistiski ticamas atšķirības vēdera izeju skaitā starp ČK pacientiem ar (Mdn = 1, IQR = 3) un bez (Mdn = 1, IQR = 3) ESBL-E pacientu zarnu traktā ($U = 586$, $p = 0,27$).

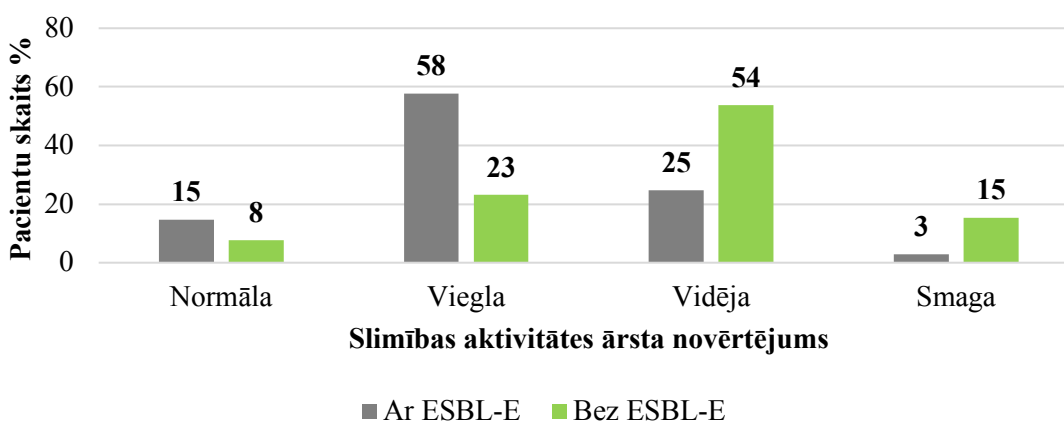
ESBL-E esamībai zarnu traktā bija liels efekts uz asins piejaukumu vēdera izejai ČK pacientiem. X^2 (3, $N = 122$) = 9,96; $p = 0,019$; $\phi_c = 0,31$. Skat. 4.24. attēlu. Redzams asins piejaukums vēdera izejai un pārsvarā asinis vēdera izejas laikā lielākoties tika novērotas ČK pacientiem ar ESBL-E pacientu zarnu traktā, savukārt vēdera izeja bez asins piejaukuma vai asinis stīdziņas vēdera izejas laikā pārsvarā tika novērotas ČK pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā.



4.24. att. Asins piejaukums vēdera izejai ČK pacientiem ar (N = 13) un bez (N = 109) ESBL-E zarnu traktā (p = 0,019)

ČK pacientiem, kuru zarnu traktā tika konstatētas ESBL-E, endoskopijas laikā tika novērots sliktāks gļotādas izskats – bija novērojama vidēja gļotādas ievainojamība (Mdn = 2, IQR = 1), turpretim ČK pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā bija novērojama viegla gļotādas ievainojamība (Mdn = 1, IQR = 1) (U = 471, p = 0,034).

Turklāt ESBL-E esamībai zarnu traktā bija liels efekts uz slimības aktivitātes ārstu novērtējumu ČK pacientiem. X^2 (3, N = 122) = 9,46; p = 0,024; ϕ_c = 0,3. Skat. 4.25. attēlu. Vidēja un smaga slimības aktivitāte pārsvarā tika novērota ČK pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā, savukārt viegla un normāla slimības aktivitāte pārsvarā tikai novērota ČK pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā.

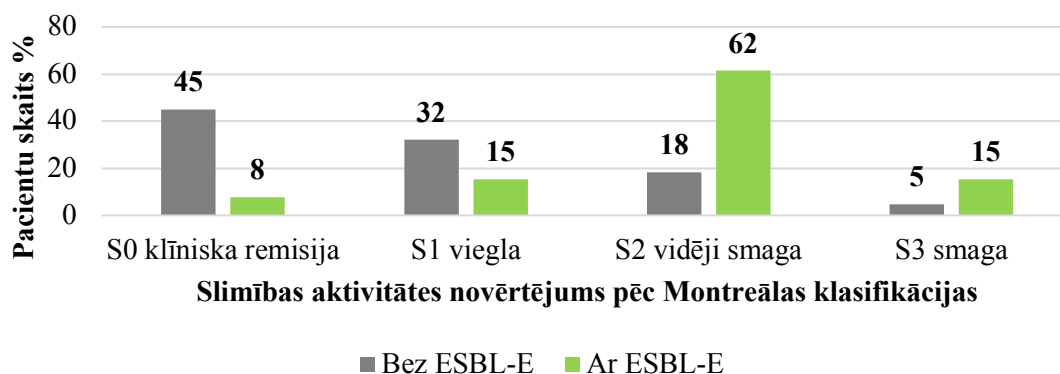


4.25. att. Klīniskā slimības aktivitātes ārstu novērtējums ČK pacientiem ar (N = 13) un bez (N = 109) ESBL-E zarnu traktā (p = 0,024)

Montreālas klasifikācija

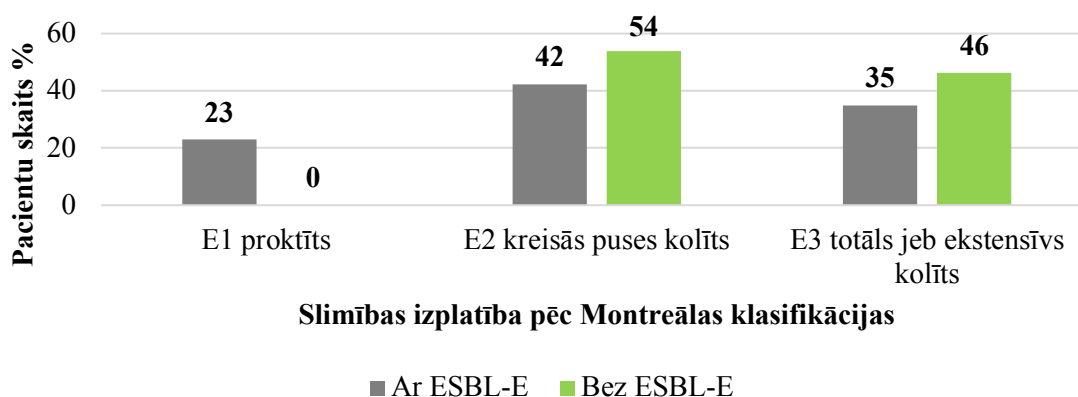
ESBL-E esamībai zarnu traktā bija liels efekts uz ČK pacientu slimības aktivitāti, kas vērtēta pēc Montreālas klasifikācijas X^2 (3, N = 122) = 15,54; p = 0,001; ϕ_c = 0,37. (skat. 4.26.

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.



4.26. att. Klīniskās 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 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. 4.27. 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).

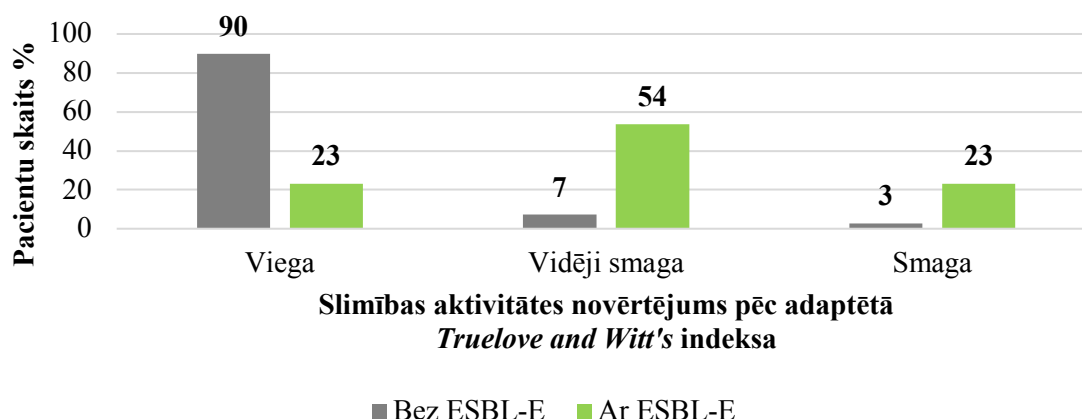


4.27. att. Slimības izplatība pēc Montreālas klasifikācijas ČK pacientiem ar (N = 13) un bez (N = 109) ESBL-E zarnu traktā (p = 0,042)

Adaptētais Truelove and Witt's indekss

ESBL-E esamībai 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. 4.28. 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.

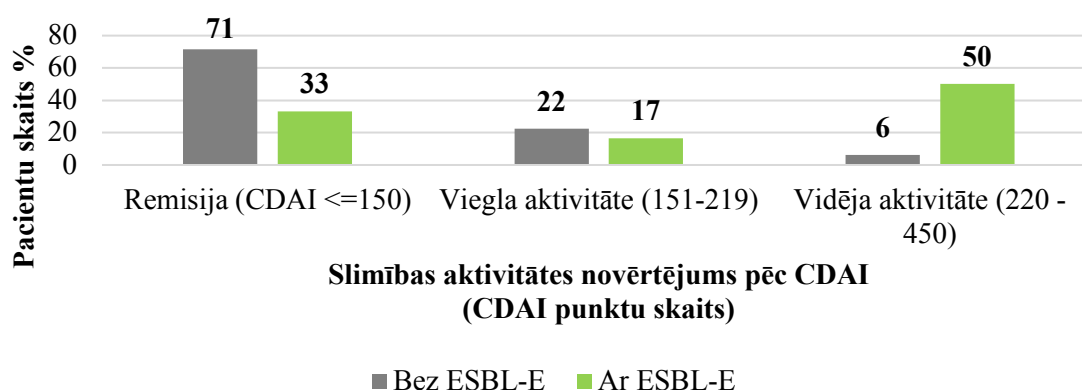


4.28. att. Klīniskās slimības aktivitātes novērtējums pēc adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa ČK pacientiem ar ($N = 13$) un bez ($N = 109$) ESBL-E zarnu traktā ($p < 0,0001$)

4.3.2. Krona slimība

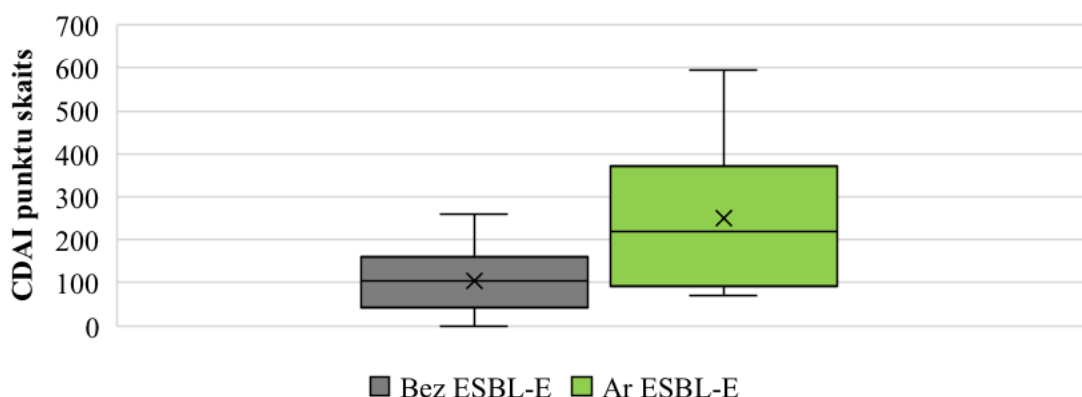
Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI)

KS pacientu gadījumā ESBL-E esamībai 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. 4.29. 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 klīniskā slimības aktivitāte ($CDAI > 450$).



4.29. att. Klīniskās 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. 4.30. attēlu.



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

Krona slimības aktivitātes indeksa (CAI) komponentes

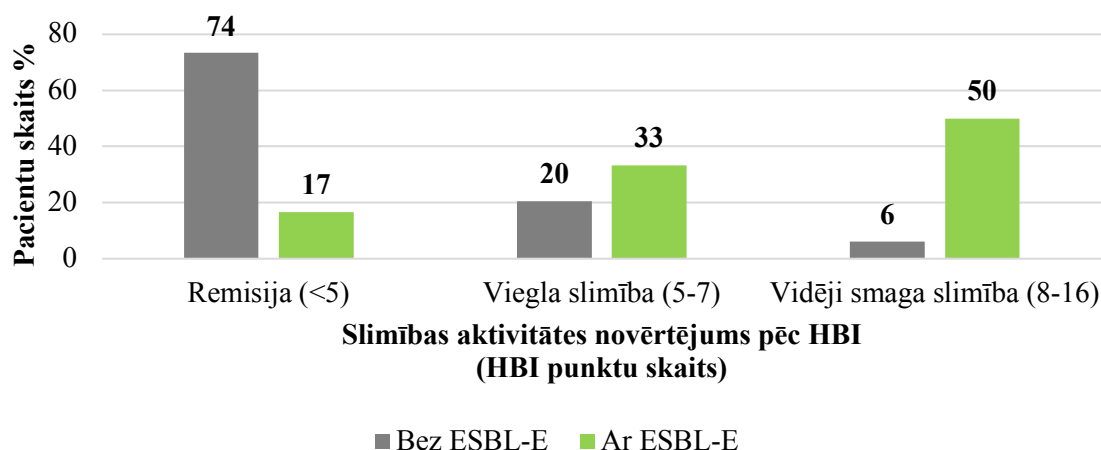
Statistiski ticamas atšķirības starp KS pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā tika novērotas tikai vispārējās pašsajūtas punktu skaitā un pret-diarejas līdzekļu lietošanas punktu skaitā. Citas statistiski ticamas atšķirības CAI komponentēs starp abām grupām netika novērotas.

Vispārējā pašsajūta, subjektīvi novērtējot no 0 (labi) līdz 4 (neciešami) katru dienu pēdējo 7 dienu laikā pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā bija mazāka (Mdn = 0, IQR = 7), salīdzinot ar pacientiem, kuru zarnu traktā tika konstatētas ESBL-E (Mdn = 7, IQR = 7) ($U = 71,5$, $p = 0,039$).

Pacienti ar ESBL-E zarnu traktā pret-diarejas līdzekļus pēdējo 7 dienu laikā lietoja vairāk ($N = 3$, 50%), salīdzinot ar pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā ($N = 2$, 4,1%), $X^2(1, N = 55) = 8,48$; $p = 0,004$. ESBL-E esamībai zarnu traktā bija liels efekts uz pacientu pret-diarejas līdzekļu lietošanas tendenci ($\phi_c = 0,5$).

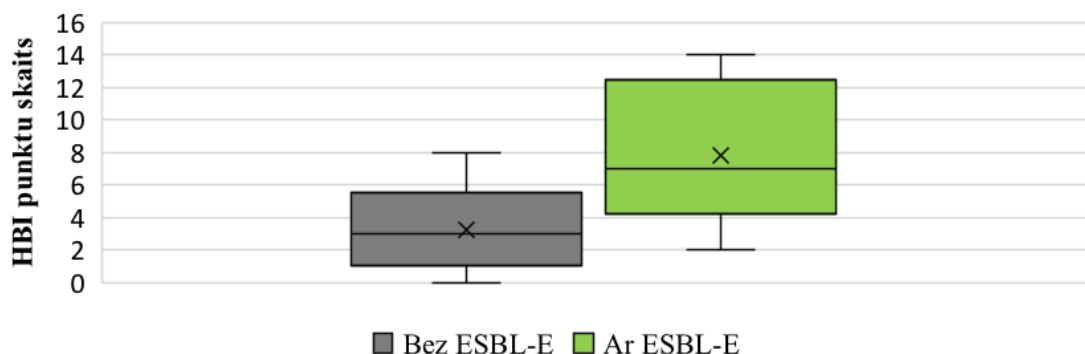
Harvey-Bradshaw indekss (HBI)

KS pacientu gadījumā ESBL-E esamībai 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. 4.31. 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.



4.31. att. Klīniskās 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. 4.32. attēlu.



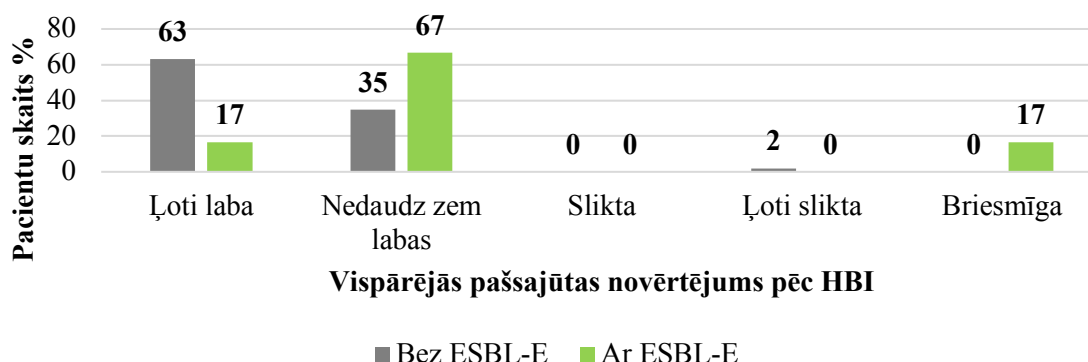
4.32. att. HBI punktu skaits KS pacientiem ar (N = 6) un bez (N = 49) ESBL-E zarnu traktā ($p = 0,01$)

Harvey-Bradshaw indeksa (HBI) komponentes

Statistiski ticamas atšķirības tika novērotas vispārējās pašsajūtas, palpatori sataustāmas masas vēdera dobumā un komplikāciju komponentēs starp KS pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā. Citās HBI komponentēs netika novērotas statistiski ticamas atšķirības starp KS pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā.

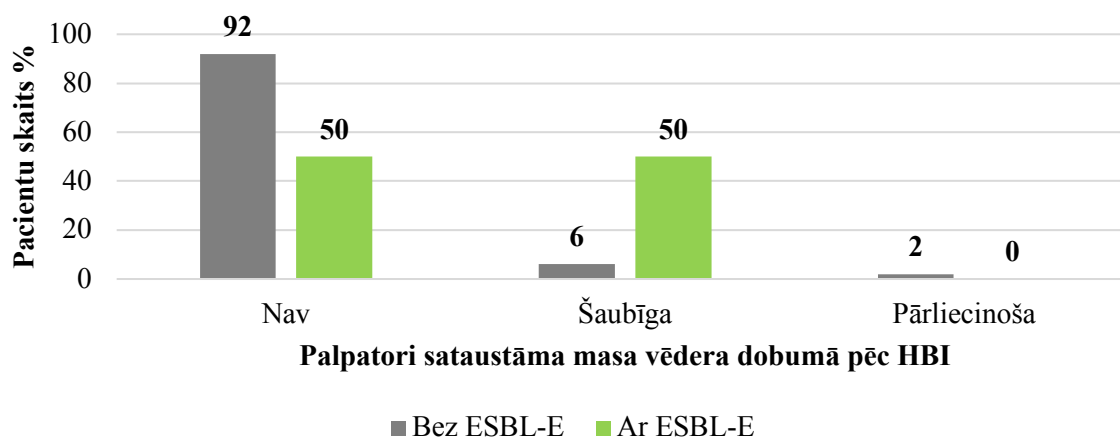
KS pacientu gadījumā ESBL-E esamībai zarnu traktā bija liels efekts uz pacienta pašsajūtu dienā pirms pētījuma vizītes, kas vērtēta pēc HBI. $X^2 (3, N = 55) = 8,56$; $p = 0,036$; $\phi_c = 0,46$. Skat. 4.33. attēlu. KS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā pašsajūta pārsvarā bija

nedaudz zem labas vai briesmīga, savukārt KS pacienti bez ESBL-E zarnu traktā pārsvarā jutās ļoti labi.



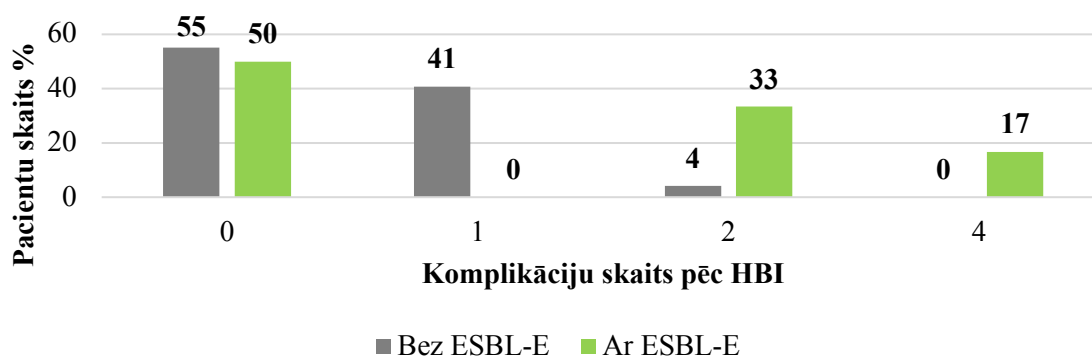
4.33. att. **Vispārējās pašsajūtas novērtējums pēc HBI KS pacientiem ar (N = 6) un bez (N = 49) ESBL-E zarnu traktā (p = 0,036)**

KS pacientu gadījumā ESBL-E esamībai zarnu traktā bija liels efekts uz palpatori sataustāmas masas vēdera dobumā, kas vērtēta pēc HBI. $X^2(2, N = 55) = 7,15; p = 0,028; \phi_C = 0,44$. Skat. 4.34. attēlu. Šaubīga palpatori sataustāma masa vēdera dobumā tika novērota lielākoties KS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā, savukārt tā netika novērota lielākoties KS pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā.



4.34. att. **Palpatori sataustāma masa vēdera dobumā pēc HBI KS pacientiem ar (N = 6) un bez (N = 49) ESBL-E zarnu traktā (p = 0,028)**

KS pacientiem ar 2 vai 4 KS komplikācijām zarnu traktā bija ESBL-E, savukārt KS pacientiem ar nevienu vai 1 KS komplikāciju zarnu traktā nebija ESBL-E. ESBL-E esamībai zarnu traktā bija liels efekts uz komplikāciju skaitu. $X^2(3, N = 55) = 12,86; p = 0,005; \phi_C = 0,56$. Skat. 4.35. attēlu.



4.35. att. Komplikāciju skaits pēc HBI KS pacientiem ar (N = 6) un bez (N = 49) ESBL-E zarnu traktā ($p = 0,005$)

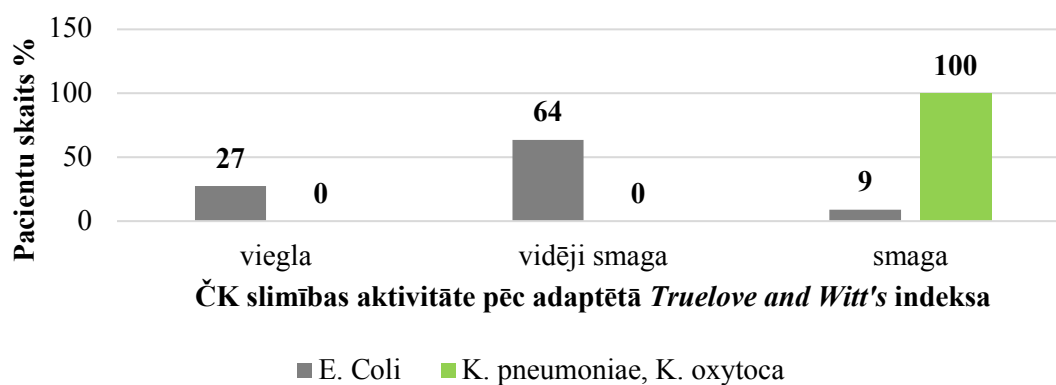
Montreālas klasifikācija

Statistiski ticamas atšķirības starp KS pacientiem ar 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 ($p = 0,49$).

4.4. Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju un ESBL produkciju noteicošo baktēriju plazmīdu gēnu saistība ar iepriekš hospitalizēto iekaisīgo zarnu slimību pacientu klīnisko aktivitāti un izplatību

4.4.1 Paplašināta spektra beta-laktamāzes producējošās *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijas

Ne ČK, ne KS gadījumā netika novērota ESBL producējošo baktēriju sugu saistība ar IZS aktivitāti un izplatību, izņemot saistību starp *Truelove and Witt's* indeksu ČK gadījumā. ČK pacientiem, kuru zarnu traktā konstatēja *E. coli*, bija vērojama galvenokārt vidēji smaga vai viegla slimības aktivitāte, pretstatā pacientiem, kuru zarnu traktā konstatēja *K. pneumoniae* vai *K. oxytoca*, kuru gadījumā bija vērojama smaga slimības aktivitāte. Baktēriju sugai bija liels efekts uz slimības aktivitāti, kas vērtēta pēc *Truelove and Witt's* indeksa. $X^2(2, N = 13) = 7,34$; $p = 0,025$; $\phi_C = 0,78$. Skat. 4.36. attēlu.



4.36. att. ČK klīniskā slimības aktivitāte pēc adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa atkarībā no ESBL-E sugas ($p = 0,025$)

4.4.2. Paplašināta spektra beta-laktamāžu produkciju noteicošie plazmīdu gēni

Ne ČK, ne KS gadījumā netika novērota saistība starp IZS aktivitāti un ESBL produkciju noteicošo gēnu veidu un skaitu.

5. DISKUSIJA

5.1. Līdz šim veiktie pētījumi par paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošajām *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām iekaisīgo zarnu slimību pacientiem

Līdz šim veikti trīs pētījumi (Leung et al., 2012; Li et al., 2015; Vaisman et al., 2013), kuros aprakstīta ESBL-E esamība IZS pacientu zarnu traktā. Viens no tiem izvērtē ESBL-E prevalenci un riska faktorus zarnu trakta kolonizācijai ar ESBL-E ambulatoro IZS pacientu populācijā (Leung et al., 2012), otrs izvērtē ESBL-E prevalenci, incidenci un riska faktorus zarnu trakta kolonizācijai ar ESBL-E stacionāro IZS pacientu populācijā (Vaisman et al., 2013), savukārt trešais apraksta ESBL-E prevalenci un riska faktorus ESBL-E infekcijai KS intraabdominālu abscesu gadījumā (Li et al., 2015). Visi pētījumi veikti relatīvi nesen – laika posmā no 2012. līdz 2015. gadam.

Iepriekš minētie autori pētījuši ESBL-E prevalenci, incidenci, riska faktorus zarnu trakta kolonizācijai ar ESBL-E un ESBL-E 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. Šī informācija varētu būt nozīmīga no epidemioloģiskā viedokļa, jo ESBL-E prevalence, incidence, ESBL-E sugas un ESBL produkciju noteicošie baktēriju plazmīdu gēni atšķiras ne vien dažādos pasaules reģionos, bet arī dažādām pacientu grupām (Martinez-Martinez et al., 2017; Dynamed ESBL). Šī informācija tiek izmantota, lai raksturotu lokālo antibakteriālo rezistenci konkrētu slimību (IZS) grupā – lai pēc iespējas ātrāk un efektīvāk būtu iespējams infekciju ierobežot vai infekcijas gadījumā pēc iespējas ātrāk un precīzāk nozīmētu iniciālo (empīrisku) antibakteriālo terapiju, kas būtiski samazinātu turpmāko saslimstību, stacionēšanas ilgumu, izmaksas, mirstību un turpmāko antibakteriālās rezistences attīstību (ECDC, 2014).

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 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, ka pētījumā

izmantotā iepriekš hospitalizēto IZS pacientu atlase neļauj pētījuma rezultātus vispārināt uz visu IZS pacientu populāciju gan Latvijas, gan Eiropas kontekstā. Tā kā šajā pētījumā nav apskatīti ambulatorie IZS pacienti, kas nekad iepriekš nav bijuši hospitalizēti un hospitalizētie IZS pacienti, kam nereti raksturīga smaga IZS klīniskās aktivitāte, jāņem vērā, ka šajā pētījumā izmantotā IZS pacientu atlase (iepriekš hospitalizēti pacienti, kas pētījuma vizītes laikā ir ambulatori) varētu neatainot patieso Latvijas un Eiropas IZS pacientu struktūru un sadalījumu. Tāpat, interpretējot pētījuma rezultātus, vērā jāņem arī citi pētījuma ierobežojumi (skat. 5.4. sadaļu).

5.2. Pētāmo parametru atbilstība iepriekš veikto pētījumu datiem

Šajā pētījumā izmantotā iepriekš hospitalizēto IZS pacientu izlase pēc galvenajiem to raksturojošajiem parametriem – ČK un KS pacientu skaita un to attiecības, dzimuma, vecuma un IZS izplatības kuņģa-zarnu traktā – līdzinās citos IZS pētījumos un epidemioloģiskajā literatūrā aprakstīto IZS pacientu kohortām. Arī analizējot ESBL-E sastopamības biežumu iepriekš hospitalizēto IZS pacientu zarnu traktā, ESBL-E sugas un ESBL produkciju noteicošos baktēriju plazmīdu gēnus, šī pētījuma rezultāti ir līdzīgi pasaules, t. sk. Eiropas, ESBL-E raksturojošajiem datiem.

Atsaucoties uz ČK un KS prevalences datiem, zināms, ka ČK ir sastopams līdz pat 4 reizēm biežāk nekā KS. Ņemot vērā ASV un citu rietumvalstu prevalences datus, zināms, ka ČK sastopams vidēji 205–240 gadījumos uz 100 000 iedzīvotāju (Talley et al., 2011; Dynamed UC, 2019), savukārt KS – vidēji 50 gadījumos uz 100 000 iedzīvotāju (Dynamed UC, 2019; Lichtenstein et al., 2009). Lai gan Latvijā IZS prevalence varētu būt apmēram par pusi mazāka (vidēji 80 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju) (Krustins et al., 2014), arī šajā pētījumā aplūkoto iepriekš hospitalizēto ČK pacientu skaits ir lielāks, salīdzinot ar aplūkoto iepriekš hospitalizēto KS pacientu skaitu. Kanādas pētījumā, kurā tika aplūkota IZS pacientu zarnu trakta kolonizācija ar ESBL-E, ČK un KS pacientu attiecība pētāmajā kohortā bija attiecīgi 54% un 46% (Vaisman et al., 2013), savukārt šajā pētījumā attiecīgi 69% un 31%. Līdz šim nav aprakstīta biežāka ESBL-E sastopamība pacientu zarnu traktā izolēti ČK vai KS pacientu grupā. Šajā pētījumā ESBL-E iepriekš hospitalizēto IZS pacientu zarnu traktā tika konstatētas vienādi bieži gan ČK, gan KS gadījumā – 11% gadījumu.

Līdzīgs literatūras datiem ir arī šajā pētījumā novērotais iepriekš hospitalizēto IZS pacientu dzimuma sadalījums – ČK gadījumā 48% sievietes, KS gadījumā 44% sievietes. Eiropā veiktā epidemioloģiskajā pētījumā sieviešu īpatsvars ČK gadījumā arī ziņots 48% (Höie et al., 2007), savukārt Kanādas un ASV pētījumos, kas apraksta IZS pacientu zarnu trakta

kolonizāciju ar ESBL-E sieviešu īpatsvars pētītajās IZS pacientu kohortās variē no 49 līdz 52% (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). Kopumā vairāki pētījumi liecina, ka sieviešu īpatsvars ČK pacientu populācijā ir ap 50% (Grucela & Steinhagen, 2009; Dynamed UC, 2019), savukārt KS pacientu populācijā nedaudz virs 50% (Bernstein et al., 2010; Dynamed UC, 2019). Pacientu dzimumam nav iepriekš aprakstītas ietekmes uz ESBL-E esamību pacientu zarnu traktā. Arī šajā pētījumā iepriekš hospitalizēto IZS pacientu dzimumam nav ietekmes uz ESBL-E esamību pacientu zarnu traktā – ESBL-E iepriekš hospitalizēto IZS pacientu zarnu traktā atrodamas vienādi bieži gan sievietēm, gan vīriešiem.

Literatūras datiem atbilst arī šajā pētījumā iekļauto iepriekš hospitalizēto IZS pacientu vecums – 44 gadi ČK gadījumā un 38 gadi KS gadījumā. Kanādas un ASV pētījumos, kas apraksta IZS pacientu zarnu trakta kolonizāciju ar ESBL-E novērotais vidējais IZS pacientu vecums variēja no 38 līdz 39 gadiem (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). Lai gan vecums ir vērtējams kā riska faktors zarnu trakta kolonizācijai ar ESBL-E un ESBL-E izraisītu infekciju biežākai attīstībai (ECDC, 2014), šajā pētījumā iepriekš hospitalizēto IZS pacientu vecumam nebija ietekmes uz ESBL-E esamību pacientu zarnu traktā.

Līdzīga literatūras datiem ir arī IZS iekaisuma izplatība jeb lokalizācija kuņģa-zarnu traktā iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem. ČK gadījumā proktīts dažādos pētījumos, atkarībā no apskatītās pacientu populācijas, sastopams 8–30 % gadījumu (šajā pētījumā 21%), kreisās puses kolīts 45–55% (šajā pētījumā 43%) un totāls jeb ekstensīvs kolīts 25–51% (šajā pētījumā 36%) (Vaisman et al., 2013). KS gadījumā tievās un resnās zarnas vienlaicīga iesaiste aprakstīta 31–49% gadījumu (šajā pētījumā 33%), tievās zarnas iesaiste 24–42% gadījumu (šajā pētījumā 53%), resnās zarnas iesaiste 23–26% gadījumu (šajā pētījumā 7% gadījumu), savukārt augšējā kuņģa-zarnu trakta iesaiste literatūrā aprakstīta 5% gadījumu (šajā pētījumā 7%) (Li et al., 2015; Vaisman et al., 2013). Līdzīgs iepriekš aprakstītajiem datiem bija arī novērotais KS klīniskais raksturs. Iekaisīga rakstura slimība literatūrā aprakstīta 12–95% gadījumu (šajā pētījumā 55%), strikturējoša 2–26% (šajā pētījumā 35%), penetrējoša 1–32% (šajā pētījumā 11%), savukārt perianāla 8–22% gadījumu (šajā pētījumā 7%) (Vaisman et al., 2013; Yu & Rodriguez, 2017). Salīdzinot šos rezultātus, jāņem vērā šajā pētījumā izmantotā KS pacientu izlase, kas ir samērā neliela un heterogēna. Šajā pētījumā iepriekš hospitalizētiem ČK pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā tika novērota plašāka iekaisuma izplatība resnajā zarnā, salīdzinot ar iepriekš hospitalizētiem ČK pacientiem bez ESBL-E zarnu traktā. Līdz šim nav aprakstīta IZS izplatības jeb lokalizācijas kuņģa-zarnu traktā vai KS klīniskā rakstura ietekme uz ESBL-E esamību IZS pacientu zarnu traktā. Interpretējot pētījuma rezultātus, jāņem vērā, ka endoskopijas un histoloģiskie dati netika iegūti primāri. Tika izmantota medicīniskā

dokumentācija ar pēdējā mēneša laikā veikto izmeklējumu datiem, kas veikti dažādās medicīnas iestādēs. Šie faktori varētu ietekmēt IZS iekaisuma izplatības datu precizitāti.

Kā jau minēts iepriekš, ESBL-E sastopamības biežums IZS pacientu zarnu traktā Eiropā iepriekš nav aprakstīts un orientējošai salīdzināšanai iespējams izmantot tikai Kanādas, ASV un Ķīnas datus (Leung et al., 2012; Li et al., 2015; Vaisman et al., 2013). 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). Atšķirību ESBL-E prevalencē starp IZS pacientiem un vispārējo populāciju apstiprina arī citi iepriekš veiktie pētījumi, kas liecina, ka IZS pacientu populācijā ESBL-E sastopamība ir augstāka, nekā vispārējā populācijā (Leung et al., 2012; Vaisman et al., 2013). Tomēr, salīdzinot rezultātus, jāņem vērā, ka šajā pētījumā apskatīti iepriekš vismaz vienu reizi hospitalizēti IZS, kas, kā minēts iepriekš, korekti neatspoguļo visus Latvijas un Eiropas IZS pacientus, jo neiekļauj ambulatorus, nekad iepriekš nehospitalizētus un IZS pacientus ar smagu klīnisko aktivitāti, kas ārstējas stacionārā. Tātad šajā pētījumā izmantotā IZS pacientu izlase 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. Tas šī pētījuma rezultātos varētu norādīt uz augstāku ESBL-E sastopamības biežumu IZS pacientu zarnu traktā, nekā tas varētu būt patiesībā. Analizējot šo jautājumu, varētu atsaukties uz Kanādas pētījumu, kura autori apgalvo, ka ESBL-E prevalence hospitāliem un ambulatoriem pacientiem ir vienāda (Leung et al., 2012), tomēr šis fakts noteikti būtu jāņem vērā, gan interpretējot šī pētījuma rezultātus, gan veicot turpmākus pētījumus. Tāpat jāņem vērā, ka lai korekti izteiktos par ESBL-E aktualitāti tieši IZS pacientu populācijā, būtu nepieciešama vispārējās populācijas kontroles grupa pētījuma veikšanas reģionā.

Analizējot ESBL-E sugas un ESBL produkciju noteicošos baktēriju plazmīdu gēnus, 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 gēns, ir biežāk sastopamais ESBL veids gan Eiropā, gan pasaule (Shaikh et al., 2015). Līdz šim ESBL produkciju noteicošie baktēriju plazmīdu gēni IZS pacientu populācijā literatūrā nav aprakstīti. IZS pacientu populācijā aprakstītas vien ESBL-E sugas. Kanādā veiktajā pētījumā IZS ambulatorajiem pacientiem 82% ESBL-E bija *E. coli*, 9% *K. pneumoniae*, 9% *Proteus mirabilis* (Leung et al.,

2012), Ķīnā veiktajā pētījumā no spontānajiem intrabdominālajiem abscesiem 57,7% gadījumu tikai izdalītas ESBL producējošas *E. coli*, 19,6% *K. pneumoniae* un 18,6% *Enterococcus faecium*). Savukārt šajā pētījumā 84% gadījumu ESBL producēja *E. coli*, 11% gadījumu – *K. pneumoniae* un 5% gadījumu – *K. oxytoca*. 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.

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 pacientu zarnu traktā klīniskā aktivitāte bija augstāka pēc vairākām vadlīnijās rekomendētajām, klīniskajā praksē un klīniskajos pētījumos pielietotajām punktu skalām, indeksiem un klasifikācijām. ČK gadījumā – pēc pilnās *Mayo score* punktu sistēmas, adaptētā *Truelove and Witt's* indeksa un Montreālas klasifikācijas, savukārt KS gadījumā – pēc CDAI un HBI. Tas varētu tikt izmantots kā arguments, kas pastiprina pētījumā iegūto rezultātu ticamību, tomēr jāņem vērā, ka klīniskās slimības aktivitātes izvērtēšanas indeksos, punktu sistēmās un klasifikācijās tiek ņemti vērā līdzīgi principi un iekļauti līdzīgi vērtēšanas parametri (skat. 1. un 2. pielikumu). Papildus ČK gadījumā pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā tika novērota plašāka iekaisuma izplatība resnajā zarnā pēc Montreālas klasifikācijas. ČK pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā IZS klīniskā aktivitāte bija vidēji smaga, savukārt bez ESBL-E zarnu traktā – viegla. KS pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā IZS klīniskā aktivitāte bija vidēji smaga, savukārt bez ESBL-E zarnu traktā bija vērojama klīniska remisija. 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. (Gomollón et al., 2017; Magro et al., 2017) Jo augstāka ir IZS klīniskā aktivitāte, jo sliktāki ir prognostiskie rādītāji (Gomollón et al., 2017; Magro et al., 2017). Tādēļ atrastās atšķirības varētu būt arī ar potenciālu klīnisku nozīmi. Protams arī šajā gadījumā, interpretējot pētījumā iegūtos rezultātus, ir jāņem vērā gan izmantotā pacientu atlase, gan arī citi pētījuma ierobežojumi (skat. 5.4. sadaļu).

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.

Literatūrā atrodami dati, ka gan ESBL-E kolonizācija, gan ESBL-E radīta infekcija biežāk ir sastopama smagi slimiem pacientiem un pacientiem ar hroniskām slimībām, ar tām gan pārsvarā saprotot tādas slimības kā cukura diabēts, hroniska sirds mazspēja, hroniska nieru slimība, smagas traumas un apdegumi. (Nakai et al., 2016) Hroniskas kuņģa-zarnu trakta slimības, t. sk. IZS šajā sarakstā gan nav minētas. Kanādas un ASV pētījumos 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), tomēr atšķirības IZS klīniskajā aktivitātē pacientiem ar un bez ESBL-E zarnu traktā šajos pētījumos nav analizētas. Kohortas aprakstā vien minēts IZS raksturs (iekaisuma, strikturējošs, penetrējošs), iekaisuma lokalizācija un izplatība, bet šie faktori tālāk nav analizēti saistībā ar MRM t. sk. ESBL-E kolonizāciju un infekciju. Pētījums, kurš netieši varētu norādīt uz ESBL-E potenciālo ietekmi uz IZS iekaisumu esot pacientu zarnu traktā un līdz ar to arī klīnisko slimības aktivitāti ir *McLaughlin et al.* 2010. gadā veiktais pētījums, kur analizēta ESBL-E un *C. difficile* prevalence un riska faktori IZS pacientiem pēc veiktas atjaunojošas proktokolektomijas ar atkārtotu un refraktāru zarnas somiņas iekaisumu (*pouchitis*). Pētījumā konstatēts, ka ESBL-E esamība zarnā ir saistīta ne tikai ar zarnas somiņas iekaisumu, bet arī ar pirmszarnas somiņas ileītu. (McLaughlin et al., 2010)

Tāpat ir veikti pētījumi par zarnu trakta kolonizāciju ar ESBL-E vispārējā populācijā, kur iepriekš esoša zarnu slimība ir atrasta kā riska faktors zarnu trakta kolonizācijai ar ESBL-E (Arcilla et al., 2017).

Viens no iespējamajiem skaidrojumiem ESBL-E esamībai to IZS pacientu zarnu traktā, kuru klīniskā aktivitāte ir augstākā, ir pārmaiņas zarnu mikrobiotā – visu zarnās mītošu baktēriju, vīrusu un sēnīšu sastāvā. Zarnu mikrobiotas patoloģiskām pārmaiņām – 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 klīnisko aktivitāti.

Tomēr šis pētījums ir tikai pirmais solis, lai veiktu tālākus pētījumus un noteiktu ESBL-E saistību ar IZS aktivitāti. Nepieciešams atkārtot šī pētījuma rezultātus, iekļaujot arī ambulatoros IZS pacientus, kas nekad nav bijuši stacionēti un hospitalizētus pacientus ar smagu

IZS klīnisko aktivitāti – pacientu atlasī veidot tā, lai varētu izteikties par visu IZS pacientu populāciju. Nepieciešams izvēlēties objektīvākus IZS aktivitātes novērtēšanas parametrus, ņemt vērā un koriģējot citus šī pētījuma ierobežojumus (skat. 5.4. sadaļu).

5.4. Pētījuma ierobežojumi

5.4.1. Pacientu atlase

Lai gan iepriekš hospitalizēto IZS pacientu atlase šajā pētījumā izvēlēta ar nolūku, jāņem vērā, ka interpretējot šī pētījuma rezultātus, atrastās sakarības nevar attiecināt uz visu IZS pacientu populāciju, jo nav iekļauta būtiska IZS pacientu grupa – ambulatorie, nekad iepriekš nehospitalizētie IZS pacienti un stacionēti pacienti, kam nereti raksturīga smaga IZS klīniskā aktivitāte. Turklāt iepriekš hospitalizētie pacienti atlasīti no diviem lielākajiem Latvijas stacionāriem – RAKUS un PSKUS, tādēļ pacientu atlasī varētu ietekmēt arī tieši šo stacionāru pacientu hospitalizācijas tendences. Savukārt ESBL-E sastopamības biežumu, ESBL-E sugas un ESBL produkciju noteicošo baktēriju plazmīdu gēnu sastopamības biežumu varētu ietekmēt šo stacionāru infekcijas kontroles prakse. Tāpat ņemot vērā informācijas ierobežoto apjomu nav veikta hospitalizācijas epizožu analīze – nav zināmas hospitalizācijas indikācijas, hospitalizācijas reizē veiktās medicīniskās manipulācijas, saņemtā terapija, nav zināms vai IZS ir bijusi kā hospitalizācijas pamatdiagnoze vai blakusdiagnoze, vai IZS bijis kā sationēšanas iemesls, nav zināms vai pacients ārstējies stacionārā ilgstoši vai atradies dienas stacionārā. Šie dati varēt ietekmēt ESBL-E sastopamības biežumu, baktēriju sugu un gēnu sastāvu, jo atšķirīgām hospitalizācijām varētu būt atšķirīgs ESBL-E sastopamības risks.

Tāpat jāņem vērā arī pacientu sadalījumu grupās ar un bez ESBL-E, kur pacientu skaits ar ESBL zarnu traktā ir ievērojami mazāks, salīdzinājumā ar pacientu skaitu bez ESBL zarnu traktā, gan ČK, gan KS grupās. Īpaši šeit jāņem vērā pēc pacientu skaita mazā un heterogēnā KS pacientu grupa. Lai gan, analizējot pētījuma rezultātus, izmantotas atbilstošas datu statistiskās analīzes metodes un pietiekama ir arī aprēķinātā statistiskā jauda, jāņem vērā, ka korektāk būtu pacientus grupās ar ESBL-E un bez ESBL-E zarnu traktā dalīt atbilstoši arī citiem nozīmīgiem faktoriem, kas varētu ietekmēt IZS aktivitāti: vecumam, dzimumam, pielietotajai ārstēšanai, IZS gaitai un raksturam, fēču mikrobiotas sastāvam u.c. Šis fakts varētu ietekmēt spēju atktārtot šī pētījuma rezultātus.

Lai korekti spriestu pat ESBL-E sastopamības biežumu un nozīmīgumu tieši IZS pacientu grupā, būtu nepieciešama kontroles grupa. Par kontroles grupu varētu būt gan vispārējā populācija, gan citu hronisku un autoimūnu pacientu grupas. Ņemot vērā augstākas IZS aktivitātes rādītājus pacientiem ar disbiozi (*Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju palielināts

skaits zarnu mikrobiotā (Imhann et al., 2016; Nagy-Szakal et al., 2017; Ochoa-Repáraz et al., 2017), par kontroles grupu varētu tikt izmantoti pacienti ar paaugstinātu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju īpatsvaru zarnu mikrobiotā.

Tā kā pētījumā analizētie iepriekš hospitalizētie IZS pacienti pētījuma vizītes laikā bija ambulatori, lielākajā daļā gadījumu IZS klīniskā aktivitāte pētāmajiem pacientiem bija viegla un vidēji smaga. Tas no analīzes izslēdz nozīmīgu IZS pacientu daļu – pacientus ar smagu klīnisko slimības aktivitāti. Arī šis fakts neļauj pētījuma rezultātus attiecināt uz visu IZS pacientu populāciju, bet tikai uz īpašu IZS pacientu grupu – iepriekš hospitalizētiem IZS pacientiem, ar pārsvarā vieglu un vidēji smagu IZS klīnisko aktivitāti.

5.4.2. Analizēto datu objektivitāte

Interpretējot pētījuma rezultātus, noteikti jāņem vērā arī slimības aktivitātes noteikšanā izmantoto klīnisko slimības aktivitātes indeksu, punktu skalu un klasifikāciju ierobežotā objektivitāte. 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) Kritizēta tiek gan indeksu atsevišķo sastāvdaļu subjektivitāte, gan indeksu kompozītā daba – tie vienlaicīgi ietver subjektīvu simptomu izvērtēšanu un objektīvus rādītājus, un līdz ar to apgrūtina objektīvas slimības aktivitātes noteikšanu (Schroeder et al., 1987; Sutherland et al., 1987; Walsh et al., 2016; MD Calc, Mayo score). Turpmākos pētījumos būtu jāizmanto objektīvāki IZS aktivitātes kritēriji.

Tāpat jāņem vērā, ka 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.

5.4.3. Potenciālie jāucējfaktori

Šajā pētījumā netika analizēti potenciālie jāucējfaktori, kas varētu ietekmēt IZS klīnisko aktivitāti, kā arī ESBL-E esamību pacientu 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 iespējamajiem iemesliem, kādēļ pacientiem ar ESBL-E zarnu traktā IZS klīniskā 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 pētījuma turpmākās attīstības virzieni

Nemot vērā iepriekš minēto pētījumu pierādījumu bāzi (skat. 5.3. sadaļu), ESBL-E esamība pētīto IZS pacientu zarnu traktā varētu šķist pašsaprotama. Laikā, kad tik daudzas 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 (Gomollón et al., 2017; Magro et al., 2017; Rahier et al., 2014):

Tā kā IZS vidēji smaga un smaga aktivitāte nereti izpaužas ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru, paaugstinātiem iekaisuma rādītājiem, slimības paasinājuma laikā vadlīnijas rekomendē izslēgt zarnu infekcijas slimības – t. sk. *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Campylobacter spp.*, *C. difficile*, *E. coli* O157:H7, *E. coli* O104:H4 zarnu tuberkulozi u.c. (Gomollón et al., 2017; Magro et al., 2017). Papildus šiem ierosinātajiem smaga, uz steroīdu terapiju refraktāra, ČK gadījuma jāizslēdz arī retāku infekciozo aģentu, piemēram, CMV, reaktivācija (Magro et al., 2017). Nemot vērā šīs sakarības, iespējams, vidēji smagas un smagas IZS klīniskās aktivitātes gadījumā ESBL-E esamība pacientu zarnu traktā būtu interpretējama nevis kā kolonizācija, bet kā ESBL-E izraisīta zarnu infekcija. Šajā aspektā interesanta un hipotētiski līdzīga ir CMV infekcija, kas kā potenciāla IZS diferenciāldiagnoze raksturīga vien smagos IZS gadījumos. Vadlīnijas CMV zarnu traktā iesaka noteikt gadījumos, kad IZS paasinājums nepadodas ārstēšanai. Ja atrasta – šī infekcija ir jāārstē un tas uzlabo pacienta IZS klīnisko gaitu – samazina slimības aktivitāti. (Magro et al., 2017) Līdzīgu lomu varētu spēlēt arī ESBL-E pacientu zarnu traktā vidēji smagas un smagas IZS klīniskās aktivitātes gadījumā. Tomēr, lai izteiktos par ESBL-E lomu IZS iekaisuma aktivitātes gadījumā jeb saistību starp ESBL-E pacientu zarnu traktā un IZS aktivitāti, ir nepieciešami papildus pētījumi.

Zināms arī tas, ka konkrēto patogēno baktēriju palielinātam skaitam visticamāk pamatā ir disbiotiskas zarnu mikrobiotas pārmaiņas, kas rada labvēlīgus apstākļus ESBL-E augšanai un vairošanās procesiem. Tam pamatā ir t.s. iejaukšanās jeb interferences sacensība (*interference competition*). (Amarasekare, 2002; Case & Gilpin, 1974) Normāla (vesela) jeb eubiotiska zarnu mikrobiota neļauj savairoties patogēniem, jo komensiālie mikroorganismi gan patērē barības vielas, gan aizņem vietu zarnu lūmenā tā, ka patogēnajiem mikroorganismiem nepietiek nedz barības vielas, nedz vietas, lai augtu un vairotos. Šo fenomenu dēvē arī par kolonizācijas rezistenci un disbiotisks zarnu mikrobiotas stāvoklis to izjauc. Šādi attīstās arī *C. difficile*

izraisītais kolīts. (Stecher, 2015) Tādēļ liela loma turpmākajos pētījumus būtu jāveltī arī zarnu mikrobiotas analīzei un zarnu mikrobiotas sastāvs būtu jāņem vērā kā potenciāls jaučējfaktors ESBL-E saistībai ar IZS klīnisko aktivitāti. Turklāt jāņem vērā, ka atšķirīgs varētu būt mikrobiotas sastāvs fēcēs un mikrobiotas sastāvs endoskopisko izmeklējumu laikā iegūtājās gļotādas biopsijās jeb tā sauktā ar zarnu gļotādu saistītā mikrobiota. (Assa et al., 2016; L. Chen et al., 2014; Hansen et al., 2012)

Tāpat zināms, ka visbiežāk aprakstītā patogēnā *Enterobacteriace* dzimtas baktēriju suga, kas veicina augstāku IZS slimība aktivitāti ir *E. coli*, īpaši adherentā invazīvā *E. coli* (AIEC). AIEC ir īpaša ar savām adhēzijas spējām un piesaisti zarnu sienīgas šūnām caur *FimH* un šūnu adhēzijas molekulu 6 un savu spēju izvairīties no autofāģijas procesa, tai nonākot makrofāgos. (Palmela et al., 2018) Turpmāk analizējot *Enterobacteriace* dzimtas baktēriju saistību ar IZS aktivitāti, būtu jāņem vērā un jānosaka ne tikai baktēriju sugas (piemēram. *E. coli*), bet arī baktēriju serotipi ar īpašām virulences īpašībām.

Veicot turpmākus pētījumus, noteikti jāņem vērā arī iepriekš minētie pētījuma ierobežojumi (skat. 5.4. sadaļu). Lai precīzāk izteiktos par IZS aktivitāti, būtu jāizmanto pēc iespējas objektīvāki slimības aktivitāti raksturojošie rādītāji, kā piemēram, fekālais kalprotektīns, centrāli nolasīti endoskopijas dati, standartizēti iegūti laboratoro un morfoloģisko analīžu rezultāti vai magnētiskās rezonanses enterogrāfijas dati KS gadījumā. Lai izteiktos par ESBL-E nozīmi IZS pacientu grupā, nepieciešama kontroles grupa. Lai analizētu ESBL-E saistību ar IZS aktivitāti, nepieciešama slimības aktivitātes izvērtēšana dinamikā (vismaz IZS paasinājumā un remisijā), kontrolējot iespējamus jaučējfaktorus, kas varētu ietekmēt IZS aktivitāti: pacientu dzimumu un vecumu, antropometriskos rādītājus, IZS raksturu, lietotos medikamentus, zarnu mikrobiotu u.c. Būtu jāveic intervence ar mērķi samazināt ESBL-E pacientu zarnu traktā, kas varētu izpausties kā disbiozes korekcija vai ESBL-E eradikācija, paralēli pētot spontānas dekolonizācijas iespējas. Lai izteiktos par visu IZS pacientu populāciju, analīzē papildus būtu jāiekļauj gan ambulatorie, gan stacionārie IZS pacienti, pacienti ar smagu IZS klīnisko aktivitāti. Turpmākajos pētījumos jāsaprot, vai ESBL-E esamība IZS pacientu zarnu traktā ir iemesls ne vien smagākai slimības aktivitātei, bet arī smagākai slimības gaitai – biežākai stacionēšanai, intensīvākai medikamentu lietošanai, nepieciešamībai pēc IZS ķirurģiskas ārstēšanas.

Tomēr pat ja 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. Zināms, ka kolonizācija ar ESBL-E ir iemesls ātrākai infekcijas attīstībai, kas saistās ar lielākām medikamentu

izmaksām, turpmāku antibakteriālās rezistences attīstību, saslimstību, ilgāku hospitalizācijas laiku un mirstību. (ECDC, 2014) 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. Jo, kā jau minēts, IZS pacientiem, īpaši pacientiem ar augstāku IZS klīnisko aktivitāti, ir tendence vairākkārt saskarties ar medicīnas sistēmu un izplatīt ESBL-E tajā (ECDC, 2014). Tomēr arī šis fakts ir jāpēta padziļinātāk un jāņem vērā, ka ESBL-E nēsāšana rada potenciālus pārneses draudus arī citiem sabiedrības, t. sk. sadzīves (mājinieku) un veselības aprūpes kontaktiem (Lohr et al., 2013; ECDC, 2014). 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 nepieciešams, – kādas ir veiksmīgākās un izmaksu efektīvākās stratēģijas, lai no ESBL-E 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. Amarasekare, P. (2002). Interference competition and species coexistence. *Proceedings. Biological Sciences*, 269(1509), 2541–2550. <https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2181>
2. 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)
3. Assa, A., Butcher, J., Li, J., Elkadri, A., Sherman, P. M., Muise, A. M., ... Mack, D. (2016). Mucosa-Associated Ileal Microbiota in New-Onset Pediatric Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(7), 1533–1539. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000776>
4. Baert, F., Moortgat, L., Van Assche, G., Caenepeel, P., Vergauwe, P., De Vos, M., North-Holland Gut Club. (2010). Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 138(2), 463–468. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.056>
5. Barreiro-De Acosta, M., Magro, F., Carpio, D., Lago, P., Echarri, A., Cotter, J., Fernandes, V. (2010). Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(7), 1227–1238. <https://doi.org/10.1002/ibd.21170>
6. Benchimol, E. I., Fortinsky, K. J., Gozdyra, P., Van den Heuvel, M., Van Limbergen, J., & Griffiths, A. M. (2011). Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(1), 423–439. <https://doi.org/10.1002/ibd.21349>
7. Bernstein, C. N., Fried, M., Krabshuis, J. H., Cohen, H., Eliakim, R., Fedail, S., Watermeyer, G. (2010). World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(1), 112–124. <https://doi.org/10.1002/ibd.21048>
8. Blom, A., Ahl, J., Månsson, F., Resman, F., & Tham, J. (2016). The prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a nursing home setting compared with elderly living at home: a cross-sectional comparison. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1430-5>
9. Brown, S. R., Haboubi, N., Hampton, J., George, B., Travis, S. P. L., & ACPGBI. (2008). The Management of Acute Severe Colitis: ACPGBI Position Statement. *Colorectal Disease*, 10, 8–29. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01682>
10. Buelow, E., Bello González, T. d. j., Fuentes, S., de Steenhuijsen Pijters, 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>
11. Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969–976. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
12. Bush, K., Jacoby, G. A., & Medeiros, A. A. (1995). A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(6), 1211–1233. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574506>
13. Case, T. J., & Gilpin, M. E. (1974). Interference competition and niche theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 71(8), 3073–3077. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4528606>
14. Chen, L., Wang, W., Zhou, R., Ng, S. C., Li, J., Huang, M., Xia, B. (2014). Characteristics of Fecal and Mucosa-Associated Microbiota in Chinese Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Medicine*, 93(8), e51. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000051>
15. Colombel, J.-F., Lemann, M., Cassagnou, M., Bouhnik, Y., Duclos, B., Dupas, J.-L., Mary, J.-Y. (1999). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(3), 674–678. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.935_q.x

16. D'Haens, G., Baert, F., van Assche, G., Caenepeel, P., Vergauwe, P., Tuynman, H., North-Holland Gut Club. (2008). Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet*, 371(9613), 660–667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60304-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60304-9)
17. D'Haens, G. R., Geboes, K., Peeters, M., Baert, F., Penninckx, F., & Rutgeerts, P. (1998). Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*, 114(2), 262–267. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70476-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70476-7)
18. Dewint, P., Hansen, B. E., Verhey, E., Oldenburg, B., Hommes, D. W., Pierik, M., van der Woude, C. J. (2014). Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*, 63(2), 292–299. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304488>
19. 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>
20. Doherty, M. K., Ding, T., Koumpouras, C., Telesco, S. E., Monast, C., Das, A., Schloss, P. D. (2018). Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients. *MBio*, 9(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.02120-17>
21. Edelstein, M., Pimkin, M., Palagin, I., Edelstein, I., & Stratchounski, L. (2003). Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(12), 3724–3732. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14638473>
22. Edwards, F.C., & Truelove, S. C. (1963). The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*, 4, 299–315. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14084741>
23. 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>
24. Feller, M., Huwiler, K., Schoepfer, A., Shang, A., Furrer, H., & Egger, M. (2010). Long-Term Antibiotic Treatment for Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases*, 50(4), 473–480. <https://doi.org/10.1086/649923>
25. Gilat, T. (1989). A Comparison of Metronidazole and Sulfasalazine in the Maintenance of Remission in Patients with Ulcerative Colitis.
26. Gomollón, F., Dignass, A., Annesse, 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>
27. Grucela, A., & Steinhagen, R. M. (2009). Current Surgical Management of Ulcerative Colitis. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 76(6), 606–612. <https://doi.org/10.1002/msj.20152>
28. 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>
29. Hammer, T., Lophaven, S. N., Nielsen, K. R., von Euler-Chelpin, M., Weihe, P., Munkholm, P., Lynge, E. (2017). Inflammatory bowel diseases in Faroese-born Danish residents and their offspring: further evidence of the dominant role of environmental factors in IBD development. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(8), 1107–1114. <https://doi.org/10.1111/apt.13975>
30. Hammer, T., Nielsen, K. R., Munkholm, P., Burisch, J., & Lynge, E. (2016). The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data. *Journal of Crohn's & Colitis*, 10(8), 934–942. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw050>
31. Hansen, R., Russell, R. K., Reiff, C., Louis, P., McIntosh, F., Berry, S. H., ... Hold, G. L. (2012). Microbiota of De-Novo Pediatric IBD: Increased *Faecalibacterium Prausnitzii* and Reduced Bacterial Diversity in Crohn's But Not in Ulcerative Colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(12), 1913–1922. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.335>
32. Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., Katsanos, K., Kopylov, U., Carbonnel, F. (2017). ECCO Guideline / Consensus Paper Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis . Part 2: Current Management, 1–24.

<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>

33. 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>
34. Henckaerts, L., Pierik, M., Joossens, M., Ferrante, M., Rutgeerts, P., & Vermeire, S. (2007). Mutations in pattern recognition receptor genes modulate seroreactivity to microbial antigens in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 56(11), 1536–1542. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.125468>
35. Higgins, P. D. R., Schwartz, M., Mapili, J., Krokos, I., Leung, J., & Zimmermann, E. M. (2005). Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut*, 54(6), 782–788. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.056358>
36. Höie, O., Schouten, L. J., Wolters, F. L., Solberg, I. C., Riis, L., Mouzas, I. A., European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). (2007). Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis. *Gut*, 56(4), 497–503. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.101519>
37. Irvine, E. J., Feagan, B., Rochon, J., Archambault, A., Fedorak, R. N., Groll, A., McDonald, J. W. (1994). Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology*, 106(2), 287–296. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299896>
38. 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/NEJMra041359>
39. Jørgensen, L. G. M., Fredholm, L., Hyltoft Petersen, P., Hey, H., Munkholm, P., & Brandslund, I. (2005). How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease (IBD)? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 43(4), 403–411. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.073>
40. Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119–124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
41. Karanika, S., Karantanos, 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>
42. Khan, K. J., Ullman, T. A., Ford, A. C., Abreu, M. T., Abadir, A., Marshall, J. K., Moayyedi, P. (2011). Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(4), 661–673. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.72>
43. Kornbluth, A., Sachar, D. B., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2004). Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American Journal of Gastroenterology*, 99(7), 1371–1385. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40036>
44. Krustins, E., & Pokrotnieks, J. (2014). IBD prevalence in Baltic states or just a guessing game? *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(8), 902. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.015>
45. 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>
46. 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>
47. Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., & Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. (2009). Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(2), 465–483. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.168>
48. 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>
49. Lohr, I. H., Rettedal, S., Natas, O. B., Naseer, U., Oymar, K., & Sundsfjord, A. (2013). Long-

- term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(5), 1043–1048. <https://doi.org/10.1093/jac/dks502>
50. Louis, E., Mary, J., Vernier–Massouille, G., Grimaud, J., Bouhnik, Y., Laharie, D., Groupe D'études Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. (2012). Maintenance of Remission Among Patients With Crohn's Disease on Antimetabolite Therapy After Infliximab Therapy Is Stopped. *Gastroenterology*, 142(1), 63–70.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.034>
 51. 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>
 52. 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>
 53. 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
 54. 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>
 55. Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Kaplan, G. G. (2012). Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*, 142(1), 46–54.e42. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
 56. 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>
 57. 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>
 58. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
 59. Nitzan, O., Elias, M., Peretz, A., & Saliba, W. (2016). Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), 1078–1087. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1078>
 60. 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>
 61. 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>
 62. Paine, E. R. (2014). Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology Report*, 2(3), 161–168. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou028>
 63. 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>
 64. Podolsky, D. K. (1998). Ciprofloxacin as a Treatment for Ulcerative Colitis—Not Yet, (November), 1289–1291
 65. Ponder, A., & Long, M. D. (2013). A clinical review of recent findings in the epidemiology of

- inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology*, 5, 237–247. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S33961>
66. 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>
 67. 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>
 68. Sartor, R. B. (2004). Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*, 126(6), 1620–1633. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15168372>
 69. Schroeder, K. W., Tremaine, W. J., & Ilstrup, D. M. (1987). Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 317(26), 1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>
 70. Selby, W., Pavli, P., Crotty, B., Florin, T., Radford-Smith, G., Gibson, P., Antibiotics in Crohn's Disease Study Group. (2007). Two-Year Combination Antibiotic Therapy With Clarithromycin, Rifabutin, and Clofazimine for Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 132(7), 2313–2319. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.031>
 71. 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>
 72. Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D. R., Bernstein, C. N., Brant, S. R., Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 19 Suppl A, 5A–36A. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151544>
 73. Skuja, V., Derovs, A., Pekarska, K., Rudzite, D., Lavrinovica, E., Piekuse, L., Eliakim, R. (2018). Gut colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae may increase disease activity in biologic-naïve outpatients with ulcerative colitis: An interim analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30(1). <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000989>
 74. 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>
 75. Stecher, B. (2015). The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection. In *Metabolism and Bacterial Pathogenesis* (Vol. 3, pp. 297–320). American Society of Microbiology. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MBP-0008-2014>
 76. Su, J. W., Ma, J. J., & Zhang, H. J. (2015). Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*, 16(2), 58–66. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12216>
 77. 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>
 78. Talley, N. J., Abreu, M. T., Achkar, J.-P., Bernstein, C. N., Dubinsky, M. C., Hanauer, S. B., American College of Gastroenterology IBD Task Force. (2011). An Evidence-Based Systematic Review on Medical Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(S1), S2–S25. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.58>
 79. Thia, K. T., Mahadevan, U., Feagan, B. G., Wong, C., Cockeram, A., Bitton, A., Sandborn, W. J. (2009). Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(1), 17–24. <https://doi.org/10.1002/ibd.20608>

80. Ursing, B., Alm, T., Bárány, F., Bergelin, I., Ganrot-Norlin, K., Hoevels, J., Rosén, A. (1982). A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology*, 83(3), 550–562. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6124474>
81. 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>
82. Walch, A., Meshkat, M., Vogelsang, H., Novacek, G., Dejaco, C., Angelberger, S., Reinisch, W. (2010). Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(4), 398–404. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.01.001>
83. 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>
84. Yu, Y. R., & Rodriguez, J. R. (2017). Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in Pediatric Surgery*, 26(6), 349–355. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003>

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, 2015. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention. Iegūts no: <https://www.cdc.gov/ibd/IBD-epidemiology.htm> [sk.19.03.2019.]
5. CDC, 2018. Iegūts no: <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html> [sk.19.03.2019.]
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement M 100-S21. Wayne, PA, USA: CLSI; 2011. Iegūts no: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=50f0395de39d5e8368000022&assetKey=AS%3A272179910905873%401441904155623> [sk.19.03.2019.]
7. CLSI, 2013. Iegūts no: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=55d77c2f614325f5d38b461b&assetKey=AS:273836702928896@1442299165694> [sk.19.03.2019.]
8. 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.]
9. Dynamed ESBL. Extended spectrum beta-lactamases (ESBLs). International Committee of Medical Journal Editors: DynaMed Plus Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 904751. Iegūts no: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=904751> [sk.19.03.2019.]
10. Dynamed UC, 2019. Iegūts no: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114507/Ulcerative-colitis#Other-complications> [sk.19.03.2019.]
11. 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.]
12. 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.]
 13. ECCO, 2016. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/diseaseinfo/classification-0> [sk.19.03.2019.]
 14. ECCO, CDAl. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resource/cdai> [sk.19.03.2019.]
 15. ECCO, HBI. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resource/hb-index> [sk.19.03.2019.]
 16. ECCO, Mayo Score. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resources?title=mayo+score> [sk.19.03.2019.]
 17. ECCO, Montreal Classification. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resource/montreal-classification> [sk.19.03.2019.]
 18. ECCO, Truelove & Witts Score. Iegūts no: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/resources?title=truelove> [sk.19.03.2019.]
 19. IG-IBD Scores, CDAl. Iegūts no: <https://www.igibdscores.it/en/info-cdai.html> [sk.19.03.2019.]
 20. IG-IBD Scores, Mayo Score. Iegūts no: <https://www.igibdscores.it/en/info-mayo-full.html> [sk.19.03.2019.]
 21. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Gevers D, Fu J, Visschedijk MC, et al. Gene-microbiome 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.]
 22. MD Calc, Mayo score. Iegūts no: <https://www.mdcalc.com/mayo-score-disease-activity-index-dai-ulcerative-colitis#next-steps> [sk.19.03.2019.]
 23. NHS, 2017. Management of Patients with Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Producing Coliform. Iegūts no:
<https://www.nottinghamshirehealthcare.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n984.pdf&ver=774> [sk.19.03.2019.]
 24. O'Brian & Downward, 2017. Iegūts no: <https://inflammatoryboweldisease.net/types-of-ibd/> [sk.20.03.2019.]
 25. OpenEpi. Iegūts no: <http://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm> [sk.19.03.2019.]
 26. Public Health England, 2013. Iegūts no: <https://www.gov.uk/government/publications/extended-spectrum-beta-lactamases-esbls-treatment-prevention-surveillance/extended-spectrum-beta-lactamases-esbls-faqs> [sk.19.03.2019.]
 27. 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 spektra 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. Zalizko, **V. Skuja**, A. Derovs, A. Lejnieks. Antibakteriālā terapija čūlainā kolīta un Krona slimības pacientiem: sešu gadu pieredze divās 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: provizorisks 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. Kalcenaua, A. Krumina, A. Lejnieks, 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. Kalcenaua, A. Krumina, A. Lejnieks, 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. Kalcenaua, A. Krumina, A. Lejnieks, 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. Kalcenaua, A. Krumina, A. Lejnieks, 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.**, Lejnieks 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. Zalznko, **V. Skuja**, A. Derovs, A. Lejnieks. 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. Abstract 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. Abstract 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 University 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. 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. 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. Lejnieks. 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. Lejnieks. 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. Lejnieks. 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. Lejnieks. 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. Lejnieks. Antibakteriālās terapijas lietošana čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumos: Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas pieredze. RSU zinātniskā conference 2016, 133. lpp, 2016
34. **V. Skuja**, H. Dauvarte, A. Krūmiņa, A. Derovs, A. Lejnieks. Pacientu ar čūlaino kolītu un Krona slimību hospitalizācijas biežuma un ilguma analīze Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā. RSU zinātniskā conference 2016, 142. lpp, 2016
35. **V. Skuja**, D. Rudzīte, A. Krūmiņa, A. Lejnieks. 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. Lejnieks. Antibakteriālās terapijas lietošana čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumos: Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas pieredze. RSU zinātniskā conference 2016, 133. lpp, 2016
2. **V. Skuja**, H. Dauvarte, A. Krūmiņa, A. Derovs, A. Lejnieks. 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 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

PATEICĪBAS

Vēlos pateikties visiem, kas manu darbu pie promocijas darba izstrādes ir padarījuši vieglāku un patīkamāku. Vēlos pateikties savai ģimenei, kolēģiem un zinātniskā darba vadītājiem par atbalstu, sapratni, uzticību, padomiem un praktisku palīdzību. Paldies manai **omītei Mirdzai** un **mammai Anitai** par manu skološanu un audzināšanu, darba spējām, neatlaidību un mērķtiecību. Paldies manam **vīram Rihardam** par sapratni, atbalstu un palīdzību ikdienā. Paldies manai **meitai Martai** un **dēlam Albertam**, kuri pacietīgi uzauguši kopā ar šo pētījumu un disertāciju. Paldies mana **vīra mammai Antrai** un **auklītei Mārai** par bērnu pieskatīšanu un atbalstu.

Liels paldies manai slimnīcas un universitātes ‘’akadēmiskajai ģimenei’’, maniem zinātniskā darba vadītājiem un skolotājiem – **prof. Aivaram Lejniekam** un **prof. Angelikai Krūmiņai**. Paldies par iespēju kopā strādāt, mācīties un noskaņoties tālākiem darbiem. Liels paldies arī mana darba recenzentiem par rūpīgajiem aizrādījumiem un iespējai augt un mācīties.

Lielu paldies saku saviem mīļajiem kolēģiem, ar kuriem kopā esam strādājuši pie šī zinātniskā projekta un kuri man ļoti daudz ir palīdzējuši. Liels paldies **Katrīnai Pekarskai**, ar kuru kopā šo projektu uzsākām. Bez viņas palīdzības šis projekts nebūtu iedomājams. Liels paldies par palīdzību manai draudzenei un kolēģei **Zanei Straumei**. Liels paldies manām Latvijas Jauno gastroenterologu biedrības kolēģēm – **Helēnai Dauvartei**, **Justīnei Māliņai**, **Laumai Zdanovskai**, **Elīnai Vašukai** un **Polīnai Zaļizko**. Liels paldies sirsnīgajām un vienmēr atsaucīgajām RAKUS Mikrobioloģijas nodaļas kolēģēm – **Dacei Rudzītei** un **Elvīrai Lavrinovičai**, RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskās laboratorijas kolēģēm **Lindai Piekusei** un **Ingai Kempai**, RSU Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas laboratorijas kolēģēm **Jelēnai Eglītei** un **Elvīrai Haginai**, RAKUS Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnikas vadītājam **asoc. prof. Aleksejam Derovam**, nodaļas medicīnas māsām, virsmāsai **Jelēnai Siļavinai**, manam skolotājam PSKUS Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un uztura terapijas centra vadītājam **prof. Jurim Pokrotniekam** un *Sheba Medical Center* profesoram **Rami Eliakim**. Tāpat liels paldies RSU Medicīnas fakultātes studentiem un jaunajiem ārstiem – **Unai Caunei**, **Laumai Putniņai**, **Evijai Tropiņai**, **Anastasijai Oščepkovai**, **Danai Kigitovičai**, **Agatei Kalcenauai**, *Amanda Rosberg*, *Philip Oppelt*, *Freya Bossmeyer* un *Jacqueline Sundstrom*. Bez Jūsu visu palīdzības un atbalsta šis darbs nebūtu iedomājams.

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 čūlains kolīts)	Iekaisums sniedzas tikai distāli no resnās zarnas liesas leņķa
E3	Plašs/ektensīvs/totāls čūlains kolīts (pankolīts)	Iekaisums sniedzas proksimāli no resnās zarnas liesas leņķa

(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 $37,5^{\circ}\text{C}$, hemoglobīns mazāks par $10,5\text{ g}/100\text{ ml}$ 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. Ģlotādas izskats endoskopijas izmeklējuma laikā	1. Normāla vai neaktīva slimība (0) – normāla ģlotāda vai neaktīva slimība 2. Viegla slimība (1) – eritēma, samazināts asinsvadu zīmējums, viegla ģlotādas ievainojamība 3. Vidēja slimība (2) – ievērojama eritēma, iztrūkst asinsvadu zīmējums, vidēja ģlotādas vienainojamība, 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; IG-IBD Scores, Mayo Score; Magro et al., 2017 MD Calc, Mayo Score; Sutherland et al., 1987)

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; IG-IBD Scores, Mayo Score; Magro et al., 2017 MD Calc, Mayo Score; Sutherland et al., 1987)

Daļējās *Mayo score* punktu sistēmas interpretācija

Punktu skaits	Interpretācija
< 2	Remisija
2–4	Viegla aktivitāte
5–7	Vidēja aktivitāte
> 7	Smaga aktivitāte

(MD Calc, Mayo Score; Sutherland et al., 1987)

Adaptētais *Truelove and Witt's* indekss pacientiem ar čūlaino kolītu

Aktivitāte	Asināinas 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.

(Gomollón et al., 2017; ECCO, Montreal Classification)

Krona slimības aktivitātes indeksa (CAI) 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) Viegla (1) Mērena (2) Spēcīga (3)	Summa x5
C. Kopējā pašsajūta	Iepriekšējo 7 dienu vērtējumu summa: Kopumā laba (0) Nedaudz sliktāka (1) Sliktā (2) Ļoti sliktā (3) Neciešama (4)	Summa x7
D. Āpus-zarnu izpausmes	Nav (0) Artrīts/artralģija (1) Irits/uveīts (1) <i>Erythema nodosum</i> (1) <i>Pyoderma gangrenosum</i> (1) Aftozs stomatīts (1) Anālas fisūras/fistulas/abscesi (1) Drudzis > 37,8 °C (1)	Punktu skaits x20
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)	Vērtība x6

	Sievietēm (42 – hematokrīts)	
H. Svars	Pacienta pašreizējais svars Ideālais (standarta) svars sievietēm Ideālais (standarta) svars vīriešiem	100 x (1 – (pašreizējais/ standarta))

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

Krona slimības aktivitātes iedalījums pēc Krona slimība aktivitātes indeksa (CAI)

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	Vidēji smaga	Smaga
CDAI 150 - 220	CDAI 220 - 450	CDAI > 450
Ambulators pacients, ēd, dzer, svara zudums < 10%. Nav obstrukcijas pazīmju, drudža, dehidratācijas, palpējamās abdominālās masas/veidojumi vai jutīgums. CRO parasti palielināts virs normas augšējās robežas.	Intermitējoša vemšana vai svara zudums > 10%. Neefektīva viegla slimības ārstēšana vai jutīga abdomināla masa. Nav acīmredzamas obstrukcijas pazīmes. CRO palielināts virs normas augšējās robežas.	Kaheksija (KMI < 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), Mērena (2), Spēcīga (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 fisūras (1), Abscess (1), Jaunas fistulas 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)

Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums

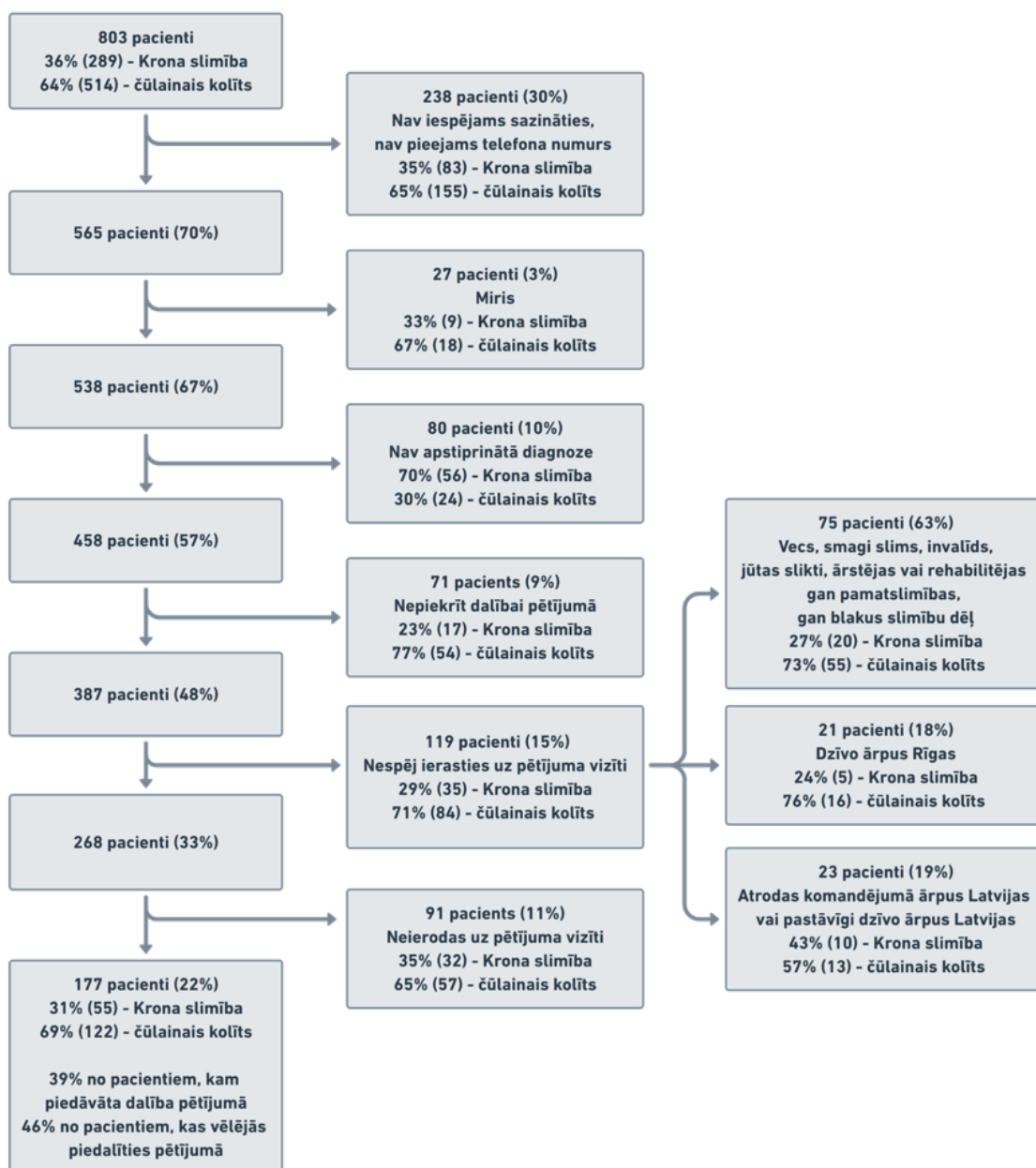
**Pacientu skaits RAKUS un PSKUS
ar diagnozēm K50–K52 (neinfekciozi enterīti un kolīti)**

Kods	Slimības nosaukums	RAKUS	PSKUS
K50	Krona (<i>Crohn</i>) slimība	247	321
K51	Čūlainais (ulcerozs) kolīts	513	346
K52.3	Neskaidras dabas kolīts	93	15
K52.8	Mikroskopiskais kolīts (kolagēnozaiss vai limfocītiskais kolīts)	11	1

**Čūlainā kolīta un Krona slimības unikālo pacientu skaits atbilstoši stacionēšanas reižu skaitam
RAKUS un PSKUS**

Pacientu stacionēšanas reižu skaits RAKUS un PSKUS laika periodā no 2010. gada 1. janvāra līdz 2016. gada 31. decembrim	Unikālo pacientu skaits abos stacionāros ar diagnozēm K50 Krona (<i>Crohn</i>) slimība un K51 čūlainais (ulcerozs) kolīts
1x	544
2x	133
3x	46
4x	36
5x	12
6x	11
7x	8
8x	4
9x	2
10x	2
11x	1
13x	1
14x	1
20x	1
25x	1

Pacientu izvērtēšana un iekļaušana pētījumā



Informētas piekrišanas veidlapa daļībai biomedicīnas pētījumā

Cienītā kundze!/Godātais kungs!

Mēs uzaicinām Jūs piedalīties pētījumā “**Iekaisīgo zarnu slimību klīniskās gaitas analīze saistībā ar paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošo *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju fenotipisko, genotipisko un antibakteriālās jutības profilu**”, ko veic RSU Doktorantūras nodaļas doktorante un RAKUS internās medicīnas rezidente dr. Vita Skuja. Vēlamies Jūs iepazīstināt ar pētījuma mērķi, norisi un saturu. Pirms šī dokumenta parakstīšanas rūpīgi izlasiet visu informāciju! Pirms dokumenta parakstīšanas Jums ir tiesības uzdot jautājumus par pētījumu un saņemt uz tiem atbildes.

Pētījuma mērķis:

Noteikt iekaisīgo zarnu slimību (IZS) pacientu iespējamos riska faktorus paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju iegūšanai un noteikt vai IZS pacienti ir kolonizēti/inficēti ar šo baktēriju. Noteikt vai pastāv saistība starp *Enterobacteriaceae* dzimtas baktērijām zarnu traktā un IZS aktivitāti. Kā arī noteikt baktēriju fenotipisko un genotipisko profilu.

Pētījuma norise:

Pētījuma ietvaros pacienti tiks intervēti un atbildēs uz iepriekš sagatavotas aptaujas jautājumiem par stacionēšanu, IZS, tās norisi, veiktajiem izmeklējumiem, ārstēšanu un dzīves kvalitāti. No katra pacienta tiks noņemtas asinis divos stobriņos (10 ml) un noteikti iekaisuma un pretiekaisuma marķieri. Tiks iegūtas fekālijas transportbarotnē un, izmantojot bakterioloģiskās analīzes metodes, atklāti paplašināta spektra beta-laktamāzi producējoši *Enterobacteriaceae* dzimtas mikroorganismi un noteikta to antibakteriālā jutība. No paraugiem tiks izdalītas baktērijas, kuru plazmīdu DNS struktūrā, izmantojot ģenētiskās analīzes metodes, noteikti TEM, SHV un CTX-M gēni. Dati tiks apkopoti un statistiski apstrādāti, lai gūtu pētījuma rezultātus.

Ieguvumi:

Pētījuma rezultāti ļaus ārstam ikdienas praksē ātrāk un precīzāk izvēlēties empīrisko antibakteriālo terapiju IZS pacientiem, kuri ir kolonizēti/inficēti ar paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju. Tas uzlabos pacienta ārstēšanas rezultātus un samazinās nepieciešamību pēc dažādiem ārstniecībai atvērētiem līdzekļiem. Pacienti uzreiz saņems vispiemērotāko terapiju, kas saīsinās ārstēšanās ilgumu un risku slimībai pāriet smagākā formā.

Iespējamie riski:

Pētījuma pacienti var tikt pakļauti riskam sakarā ar asins noņemšanas procedūru, kuras laikā pacienti var izjust sāpes, diskomfortu vai hematomu izveidošanos. Pārējā pētījuma materiāla iegūšana (aptauja, fekāliju uzdevums) nerada papildus risku vai kaitējumu pacienta veselībai, bet var būt saistīta ar diskomfortu.

Konfidencialitāte:

Iegūtie pacientu dati un analīžu rezultāti tiks kodēti, izmantojot šifru sistēmu un apstrādāti anonīmā veidā. Sensitīvie pacientu personas dati – vārds, uzvārds, personas kods un dati par pacientu dzīves vietu ir konfidenciāla informācija un klasificējama kā “ārsta noslēpums”, kas netiks izpausts. Uzsākot pētījumu, visi pētījumā iesaistītie pētnieki ir informēti un parakstījušies par konfidencialitātes ievērošanu un datu neizpaušanu trešajām personām par pētījumā iesaistītajiem pacientiem un ar pacientiem saistītajiem medicīniskajiem gadījumiem.

Brīvprātīga piedalīšanās:

Piedalīšanās šajā pētījumā ir brīvprātīga. Jums ir tiesības atteikties piedalīties pētījumā vai pārtraukt dalību pētījumā jebkurā laikā. Jūsu atteikšanās piedalīties pētījumā vai dalības pārtraukšana neradīs nekādu nevēlamu ietekmi uz Jums sniegtās veselības aprūpes kvalitāti.

Ja jums ir jebkādi jautājumi par šo pētījumu, lūdzu, sazinieties ar dr. Vītu Skuju, Hipokrāta iela 2, Rīga, RAKUS stacionārs 'Gaiļezers', vita@skuja.lv, +371 26867352.

Šis dokuments ir sastādīts divos eksemplāros, no kuriem viens atrodas pie pētījuma veicēja, bet otrs – pie pētāmās personas. Es ar savu parakstu apliecinu, ka esmu iepazinies/usies ar šī dokumenta saturu. Es saprotu, ka mana dalība šajā pētījumā ir brīvprātīga, un atteikšanās piedalīties neizraisīs nekādas nelabvēlīgas sekas. Man ir tiesības pārtraukt dalību pētījumā jebkurā laikā, par to brīdinot pētījuma veicēju.

Pētījuma dalībnieks – vārds, uzvārds, datums, paraksts:

Pētnieks – vārds, uzvārds, datums, paraksts:

Pētījuma anketas

Čūlainais kolīts

1. **Personas dati:** 1) Pacienta kods, 2) Vārds, 3) Uzvārds, 4) Personas kods, 5) Tel. nr. 6) E-pasts 7) Adrese
2. **Pacienta kods:**
3. **Demogrāfiskie dati:** 1) Dzimums: a) Vīrietis, b) Sieviete 2) Vecums
4. **Slimības aktivitāte**
 - 4.1. **Pilnā Mayo score:** (summa)
 - 4.2. **Daļējais Mayo score:** (summa)
 - 4.3. **Pilnā un daļējā Mayo score komponentes:**
 - 4.3.1. Vēdera izejas biežums: 1) Norma (0), 2) 1–2 reizes/dienā > normu (1), 3) 3–4 reizes/dienā > normu (2), 4) >4 reizes/dienā > normu (3)
 - 4.3.2. Asins piejaukums vēdera izejai: 1) Nav (0), 2) Asins stīdziņas (1), 3) Redzamas asinis (2), 4) Pārsvarā asinis (3)
 - 4.3.3. Gļotādas izskats kolonoskopijas izmeklējuma laikā: 1) Normāla (0), 2) Viegla ievainojamība (1), 3) Vidēja ievainojamība (2), 4) Spontāna asiņošana, eksudācija (3)
 - 4.3.4. Ārsta novērtējums slimības aktivitātei: 1) Normāla (0), 2) Viegla (1), 3) Mērena (2), 4) Smaga (3)
 - 4.4. **Montrealas klasifikācija**
 - 4.4.1. Čūlainā kolīta izplatība: 1) E1 proktīts, 2) E2 kreisās puses kolīts, 3) E3 totāls kolīts
 - 4.4.2. Čūlainā kolīta aktivitāte: 1) S0 Klīniska remisija, 2) S1 Viegla, 3) S2 Vidēji smaga, 4) S3 Smaga
 - 4.5. **Truelove and Witt's indekss:** 1) Viegla aktivitāte, 2) Vidēji smaga aktivitāte, 3) Smaga aktivitāte
 - 4.6. **Truelove and Witt's indeksa un Montreālas klasifikācijas aktivitātes komponentes:**
 - 1) Vēdera izeju skaits dienā: (x), 2) Asiņainu vēdera izeju skaits dienā: (x), 3) Pulss: (x/min), 4) Ķermeņa temperatūra: (°C), 5) Hemoglobīns: (g/dL), 6) EGĀ: (mm/h), 7) CRO: (mg/L)
5. **Vai pacienta zarnu trakts ir kolonizēts ar ESBL producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju?** 1) jā, 2) nē **Ja atbilde ir “jā”:** 1) ESBL producējošās baktērijas suga: 2) Konstatētie baktēriju plazmīdu gēni, kuri nosaka ESBL producēšanu: a) CTX-M, b) TEM c) SHV

Krona slimība

Personas dati: 1) Pacienta kods, 2) Vārds, 3) Uzvārds, 4) Personas kods, 5) Tel. nr. 6) E-pasts 7) Adrese

1. Pacienta kods:

2. Demogrāfiskie dati: 1) Dzimums: a) Vīrietis, b) Sieviete 2) Vecums

3. Slimības aktivitāte

4. Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI): (summa)

5. CDAI klasifikācija: 1) Remisija (CDAI <150), 2) Viegla (CDAI 150–220), 3) Vidēja (CDAI 220–450), 4) Smaga (CDAI >450)

6. Harvey-Bradshaw indekss (HBI): (summa)

7. HBI klasifikācija: 1) Remisija (HBI <5), 2) Viegla slimība (HBI 5–7), 3) Vidēji smaga slimība (HBI 8–16), 4) Smaga slimība (HBI >16)

8. CDAI un HBI komponentes: 1) Šķidro vēdera izeju skaits vakar: 2) Šķidro vai mīksto vēdera izeju skaits (7 dienu summa): x2, 3) Vēdersāpes vakar: Nav (0), Vieglas (1), Mērenas (2), Spēcīgas (3), 4) Vēdera sāpes (7 dienu novērtējumu summa): x5 Nav (0), Vieglas (1), Mērenas (2), Spēcīgas (3), 5) Vispārējā pašsajūta vakar: Ļoti laba (0), Nedaudz sliktāka (1), Slikta (2), Ļoti slikta (3), Neciešama (4) 6) Pašsajūta kopumā (7 dienu novērtējumu summa): x7 Kopumā laba (0), Nedaudz sliktāka (1), Slikta (2), Ļoti slikta (3), Neciešama (4) 7) Ekstraintestinālās komplikācijas (komplikācijas uzskaitītas): x20 Nav (0), Artrīts/artralģija (1) (HBI-1), Irīts/uveīts (1) (HBI-1), *Erythema nodosum* (1) (HBI-1), *Pyoderma gangrenosum* (1) (HBI-1), Aftozs stomatīts (1) (HBI-1), Anālas fisūras/fistulas/abscesi (1) (HBI-1-jaunas 1-1), Drudzis > 37.8 °C (1), 8) Pret-diarejas līdzekļi (pēdējo 7 dienu laikā) x30 Nē (0), Jā (1), 9) Abdomināla masa x10 Nav (0), Apšaubāma (2), Noteikta (5), 10) Abdomināla masa HBI: Nav (0), Apšaubāma (1), Pārliecinoša (2), Pārliecinoša un sāpīga (3), 10) Hematokrīts (sagaidāmais–novērotais hematokrīts) x6 a) Vīriešiem: 47 novērots, b) Sievietēm: 42 novērots, 11) Ķermeņa svars (ideālā/esošā proporcija) x1 [1-(Ideālais/esošais)] x100

9. Montrealas klasifikācija: 1) Diagnosticēšanas vecums: A1 <16 gadiem, A2 17–40 gadi, A3 >40 gadiem 2) Lokalizācija: L1 *ileum*, L2 resnā zarna, L3 *ileum* un resnā zarnu, L4 tikai augšējais gremošanas trakts, 3) Slimības klīniskā uzvedība: B1 neveido striktūras, penetrācijas, B2 veido striktūras, B3 veido penetrācijas, 4) Perianālas slimības modifikators (p): Jā, Nē

10. Vai pacienta zarnu trakts ir kolonizēts ar ESBL producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju? 1) jā, 2) nē **Ja atbilde ir “jā”:** 1) ESBL producējošās baktērijas suga: 2) Konstatētie baktēriju plazmīdu gēni, kuri nosaka ESBL producēšanu: a) CTX-M, b) TEM c) SHV

CTX-M, TEM un SHV gēnu specifiskie praimeru

Gēna nosaukums	Praimeru sekvence	Atkausēšanas temperatūra °C
CTX-M	TTT GCG ATG TGC AGT ACC AGT AA	51
	CGA TAT CGT TGG TGG TGC CAT A	
TEM	5'-ATA AAA TTC TTG AAG ACG AAA-3'	68
	5'-GAC AGT TAC CAA TGC TTA ATC A-3'	
SHV	5'-CGC CGG GTT ATT CTT ATT TGT CGC-3'	58
	5'-TCT TTC CGA TGC CGC CGC CAG TCA-3'	

(Edelstein et al., 2003; Martinez-Martinez et al., 2017)

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS NR. 8 / 10.09.2015.

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67061596

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc.prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc.prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
8. Docente Iveta Jankovska	Dr.med.	
9. Docents Kristaps Cīrcenis	Dr.med.	

Pieteikuma iesniedzējs: Vita Skuja, 2. studiju gada rezidente
Tālākizglītības fakultāte

Pētījuma nosaukums: „Iekaisīgo zarnu slimību klīniskās gaitas analīze saistībā ar paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošo Enterobacteriaceae dzimtas baktēriju fenotipisko, genotipisko un antibakteriālās jutības profilu”

Iesniegšanas datums: 09.09.2015.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot ar pacientiem, bez kāda apdraudējuma veselībai un dzīvībai, klīniski-analītisku darbu (asins un fekāliju paraugu ņemšanu un analīzes...), pacientu medicīniskās dokumentācijas (medicīnas vēstures) izpēti un pacientu anonīmu aptauju-anketēšanu, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (pacientu) datu aizsardzība, brīvprātīga informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām.

Izskaidrošanas formulārs: ir

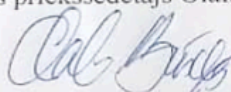
Pieņemšana piedalīties pētījumā: ir

Komitejas lēmums: piekrist pētījumam

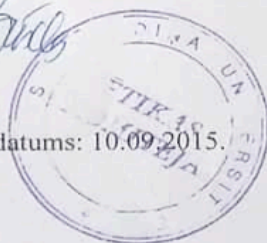
Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 10.09.2015.



Operating in accordance with ICH – GCP regulations

No.102/2015
11.05.15.
Rīga

Rīga East Clinical University Hospital Support Fund
Medical and Biomedical Research Ethics Committee

APPROVAL NOTICE

Project title: Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: genotype and antimicrobial susceptibility profile analysis.

Applicant: Vita Skuja

Educational institution: Rīga Stradins University

Study program: Residency

The above project has been:

approved ___ **approved with comments X**; dissaproved ___
on the basis of the information contained in the application and its attachments.

Comments: *The research project should not start until Ethics Committee approval has been given and this should be reflected in the preferred start date.*

Rīga East Clinical University Hospital Support Fund
Medical and Biomedical Research Ethics Committee
Head of Ethics Committee: Roberts Stašinskis

