

Ints Bruņenieks

ORCID 0000-0001-9322-0835

Taisnās zarnas sienas klīniskās, biomehāniskās
un morfoloģiskās īpatnības pacientiem ar
obstruktīvās defekācijas sindromu

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

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – ķirurģija

Rīga, 2020

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Ķirurģijas katedrā.

Ķirurģiskās operācijas veiktas P. Stradiņa KUS Ambulatorās ķirurģijas centrā un RAKUS Gaīlezera klīnikas Proktoloģijas nodaļā.

Biomehāniskie eksperimenti veikti Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Biomehānikas laboratorijā.

Morfoloģiskā izmeklēšana un analīze veikta Rīgas Stradiņa universitātes Morfoloģijas katedrā.

Darba zinātniskie vadītāji:

*Dr. med. **Aigars Martinsons***, Rīgas Stradiņa universitāte,
Ķirurģijas katedra, Latvija

*Dr. habil. sc. ing., LZA. kor. loc. **Vladimirs Kasjanovs***,
RSU Biomehānikas zinātniskā laboratorija, Latvija

Darba zinātniskā konsultante:

*Dr. habil. med. profesore **Valērija Groma***,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

*Dr. med. profesors **Arnis Eņģelis***, Rīgas Stradiņa universitāte,
Bērnu ķirurģijas katedra, Latvija

*Dr. med. docents **Paulius Žeromskas***,
Klaipēdas universitāts slimnīca, Lietuva

*Dr. habil. sc. phys. profesors, LZA akad. **Jurijs Dehtjars***,
Rīgas Tehniskā universitāte, Latvija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2020. gada 26. jūnijā plkst. 12.00
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā,
Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

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

Promocijas padomes sekretārs:

*Dr. med. docents **Andrejs Vanags***

SATURS

DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI	5
IEVADS	6
Pētījuma mērķis.....	8
Darba uzdevumi	9
Darba hipotēzes	9
Darba praktiskā un zinātniskā novitāte	10
Darba bāzes	11
Izmantotā aparatūra	11
1. MATERIĀLS UN METODES	12
1.1. Pētījumu veids, pacientu raksturojums, demogrāfiskie dati un atlases principi	12
1.2. Pētījuma uzbūve	14
1.2.1. Pacientu ODS smaguma noteikšanas anketēšana ar ODS Longo skalū pirms operatīvās terapijas, kā arī agrīnā un vēlīnā periodā pēc Contour Transtar operācijām	14
1.2.2. Pētāmās un kontroles grupu izveides kritēriji un nosacījumi biomehānisko un morfoloģisko īpašību noteikšanai	15
1.2.3. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas materiāla sagatavošana un uzglabāšana.....	17
1.2.4. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas graužoā sprieguma, graužoās deformācijas un pieskares elastības moduļa noteikšana	17
1.2.5. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas morfoloģiskā analīze.....	20
1.3. Darba ētiskie aspekti	22

1.4. Datu statistiskās apstrādes metodes.....	22
2. REZULTĀTI	24
2.1. Pacientu sūdzību vērtējums ar Longo skalū pirms operācijas un pēc Contour Transtar operācijas.....	24
2.2. Taisnās zarnas sienas biomehāniskās īpašības pacientiem ar ODS un kontroles grupā	26
2.3. Taisnās zarnas sienas morfoloģiskā atradne pacientiem ar ODS un kontroles grupā	30
3. DISKUSIJA.....	42
3.1. Contour Transtar (CoTr) operāciju rezultātu izvērtējums ar ODS Longo skalū	42
3.2. Taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas biomehānisko un morfoloģisko īpašību salīdzinājums pacientu un kontroles grupā.	48
3.3. Primārās un sekundārās izmaiņas taisnās zarnas sienā pacientiem ar ODS	52
3.4. ODS profilaktiskie pasākumi	55
3.5. ODS ārstēšanas nākotnes iespējas	56
SECINĀJUMI	58
REKOMENDĀCIJAS.....	60
AUTORA PUBLIKĀCIJAS	61
ZIŅOJUMI KONGRESOS UN STENDA REFERĀTI.....	62
LITERATŪRAS SARAKSTS	64
PATEICĪBAS	72

DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

Biofidbeks - bioatgriezeniskās saites terapija

CCSS – Klīvlendas aizcietējumu skala (*Cleveland constipation scorins system*)

CoTr – *Contour Transtar*

h – stundas

HA – hroniski aizcietējumi

HE – hematoksilīns-eozīns

ICC – intersticiālās *Cajal* šūnas (angļu valodā: *Interstitial Cajal cells*)

ICC-IAS – iekšējā anālā sfinktera intersticiālās *Cajal* šūnas

ICC-IM – intramuskulās (muskulslāņa) intersticiālās *Cajal* šūnas

ICC-MY – mienteriskās (starp muskulslāņiem) *Cajal* šūnas

ICC-SM – zemgļotādas *Cajal* šūnas

KUS – Klīniskā universitātes slimnīca

MPa - megapaskāli

MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums

ODS – obstruktīvās defekācijas sindroms

RAKUS – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

Rtg – rentgenizmeklējums

SSS – smago simptomu skala (angļu valodā: *severe symptoms score*)

STARR – transanāla taisnās zarnas rezekcija ar griezējšuvēju (angļu valodā: *stapled transanal rectum resection*)

IEVADS

Obstruktīvās defekācijas sindroms (ODS) ir taisnās zarnas evakuācijas jeb iztukšošanās grūtības vismaz 3 mēnešus pēdējo 6 mēnešu laikā, kā rezultātā nepieciešama intensīva spiešanās defekācijas procesa laikā, kas izraisa hroniskus aizcietējumus (Podzemny, Pescatori and Pescatori, 2015).

Viens no galvenajiem obstruktīvā defekācijas sindroma simptomiem ir hroniski aizcietējumi (HA). Populācijā vidēji 17% cilvēku novēro hroniskus aizcietējumus, turklāt to biežums starp dzimumiem būtiski neatšķiras. Taču pēc 70 gadu vecuma HA sastopami 20,6% vīriešu un 25% sieviešu (Choung *et al.*, 2007). Apmēram pusei no HA slimniekiem ir obstruktīvās defekācijas sindroms (Rao, 2001).

Populācijā kopumā aizcietējumi ir bieži sastopama problēma. Piemēram, Ziemeļamerikā aizcietējumu simptomātika konstatēta 12–19% pieaugušo un ar vecumu sastopamība pieaug. Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, HA sastop biežāk – 2,2 : 1 (Higgins and Johanson, 2004). Apmēram 2,5 miljoni pacientu ASV ik gadu apmeklē ārstu saistībā ar aizcietējumu simptomātiku, kas ir ievērojams finansiālais slogs veselības sistēmai. (Sandler, Jordan and Shelton, 1990). Viena ambulatora pacienta diagnostisko procedūru vidējās izmaksas ASV saistībā ar aizcietējumiem ir aptuveni 2752 dolāri (Rantis *et al.*, 1997), bet stacionāra apstākļos, protams, pat vēl vairāk (Martin, Barghout and Cerulli, 2006).

Hronisku aizcietējumu diagnostika un ārstēšana rada ne tikai finansiālus izdevumus, bet arī samazina pacientu darba produktivitāti. Aptaujājot 1000 kanādiešus ar vairāk nekā trīs mēnešu ilgu zarnu trakta simptomātiku, tika konstatēts, ka 30% pacientu atzīmēja samazinātu darba produktivitāti, 13,2% bija spiesti izmantot darba nespējas lapas saistībā ar aizcietējumiem, bet gandrīz 10% aizcietējumu dēļ kavēja darbu vai bija spiesti pamest darbavietu (Hunt *et al.*, 2007).

Savstarpēji saistīta ir arī aizcietējumu fizioloģiskā un psiholoģiskā ietekme. HA var būt kā sekas ilgstošai emocionālai slodzei un var saasināties stresa rezultātā. Pētījumos pierādīts, ka pacientiem ar funkcionāliem zarnu darbības traucējumiem, salīdzinot ar kontroles grupu, ir lielāks psiholoģisko traucējumu risks, un pat 40-50% šādu pacientu ir pierādāmas psihiatriskas diagnozes (Koloski, Talley and Boyce, 2003).

Hroniski aizcietējumi ir multifaktoriāla patoloģija. HA var iedalīt 3 lielās grupās: lēna tranzīta aizcietējumi, normāla tranzīta aizcietējumi un defekācijas traucējumi (Lembo and Camilleri, 2003). Defekācijas traucējumu iemesls var būt funkcionālas un anatomiskas iegurņa diafragmas problēmas. Funkcionālu traucējumu terapijas pamatā ir konservatīva ārstēšana, savukārt anatomisko izmaiņu terapijā lielāka loma ir ķirurģiskām ārstēšanas metodēm (Riss and Stift, 2015).

Biežākais ODS anatomisko izmaiņu iemesls ir rektocēle un rektoanāla invaginācija. ODS terapijā izmanto konservatīvas un ķirurģiskas ārstēšanas metodes. Pirmais solis hronisku aizcietējumu ārstēšanā ir konservatīva terapija: vēdera izeju mīkstināšana, laksoņi, biofīdbeka terapija, ārstnieciskā fizikultūra, fizioprocedūras, elektrostimulācija u.c. Tikai 20% pacientu konservatīva terapija nav sekmīga, un šādos gadījumos ir nepieciešama ķirurģiska terapija (Podzemny, Pescatori and Pescatori, 2015). ODS ārstēšanai pastāv ļoti daudz dažādu ķirurģisko metožu. Nepastāv unikāla metode visiem pacientiem, un konkrētam pacientam nederēs jebkura metode. Pastāv ķirurģiskās ārstēšanas metodes ar dažādu pieeju: transabdomināla (atvērta, laparoskopiska) pieeja, transperineāla pieeja, transanāla, transvagināla pieeja. Savukārt, katras pieejas laikā var veikt rezekcijas tipa operācijas vai arī plastiskās operācijas ar dažāda veida sietiņu implantāciju vai bez implantācijas. Katrai ķirurģiskās ārstēšanas metodei ir savas priekšrocības un arī trūkumi (Riss and Stift, 2015). Pirms operācijas ir jāveic ļoti precīza pacientu selekcija. Pareizs pacientu izmeklēšanas plāns un rezultātu izvērtēšana ar specifiskiem kritērijiem var dot

ļoti labus klīniskos pēcoperācijas rezultātus (Janssen and van Dijke, 1994; Murthy *et al.*, 1996). Joprojām nav skaidrs ODS rašanās morfoloģiskais iemesls un patoloģiski fizioloģiskais mehānisms, kā arī operatīvo ārstēšanas metožu biomehāniskais pamatojums. Starptautiskās publikācijās atrodami dati par sieviešu mazā iegurņa orgānu (urīnpūslis, maksts un taisnā zarna) biomehāniskajām īpašībām, taču šajā gadījumā pētījums veikts sievietēm bez taisnās zarnas patoloģijas (Rubod *et al.*, 2012). Ir arī rezultāti par taisnās zarnas biomehāniskajām īpašībām *in vivo* ar pretestības planimetrijas palīdzību, bet šajā gadījumā runa ir tikai par taisnās zarnas un iegurņa muskulatūras un saišu biomehānisko īpašību kopsummu, bet ne taisnās zarnas biomehāniskajām īpašībām atsevišķi (Dall *et al.*, 1993).

Viena no galvenajām ODS klīniskajām izpausmēm ir rektocēle, kas veidojas kā taisnās zarnas sienas priekšējās sienas izspīlējums maksts virzienā. Rektocēle novērojama ne tikai ODS gadījumā, bet arī klīniski veselām sievietēm bez defekācijas traucējumiem (Shorvon *et al.*, 1989). Neliela rektocēle līdz 2,5 cm dziļumam konstatējama līdz pat 93% sieviešu (Palit *et al.*, 2014). Pastāv aizdomas, ka rektocēle ir ODS sekas, bet tiešais cēlonis joprojām nav skaidrs (Hicks *et al.*, 2013).

Starptautiskās publikācijās līdz pētnieciskā darba uzsākšanai nebija atrodami dati par ODS pēcoperācijas materiāla biomehānisko izpēti un operāciju pārliedzošu pamatojumu un patofizioloģisko skaidrojumu. Kopumā izpratne par rektocēles rašanās patofizioloģisko mehānismu ir samērā vāja.

Pētījuma mērķis

Pētījuma mērķis bija noteikt patoloģiski izmainītās taisnās zarnas sienas (obstruktīvās defekācijas sindroms) morfoloģiskās izmaiņas un biomehāniskās īpašības vienass pieaugošas slodzes stendā un iegūtos rezultātus salīdzināt ar taisnās zarnas sienas morfoloģiskajām un biomehāniskajām īpašībām kontroles grupā.

Rezultātā varētu precīzāk izprast ODS pacientu patofizioloģiskās primārās un sekundārās izmaiņas taisnās zarnas sienā.

Darba uzdevumi

Atbilstoši pētījuma mērķim mūsu darba uzdevumi bija:

- apkopot datus par HA klīnisko simptomātiku obstruktīvā defekācijas sindroma pacientiem pirms plānotās *Contour Transtar* operācijas, kā arī 12, 24 un 36 mēnešus pēc operācijas;
- izvērtēt rezekcijas tipa operāciju efektivitāti obstruktīvā defekācijas sindroma pacientiem ar papildus defekogrāfijas atradni – enterocēli, *m. puborectalis* sindromu;
- noteikt graužošo spriegumu, graužošo deformāciju un pieskares elastības moduli paraugiem no taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas pacientiem ar ODS un pacientiem no kontroles grupas;
- veikt morfoloģisko izmeklēšanu (konvencionālo histopatoloģiju, histoķīmiju un imunohistoķīmiju) paraugiem no taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas pacientiem ar ODS un pacientiem no kontroles grupas;
- izvērtēt biomehānisko īpašību un morfoloģisko izmaiņu rezultātus starp pacientu un kontroles grupu, kā arī salīdzinot starp priekšējo un mugurējo taisnās zarnas sienu grupas ietvaros;
- balstoties uz pētījuma rezultātiem, rekomendēt jaunas ODS profilakses un ārstēšanas metodes.

Darba hipotēzes

1. Agrīnie un vēlīnie pēcoperācijas rezultāti pacientiem ar obstruktīvo defekācijas sindromu ir pārliecinoši labāki un stabili ilgtermiņā, salīdzinot ar pirmsoperācijas rezultātiem, un neatkarīgi no atradnes defekogrāfijā.

2. Pacientiem ar ODS taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas biomehāniskās un morfoloģiskās īpašības ir vienādas, salīdzinot savā starpā, bet atšķiras no kontroles grupas.

3. Pacientiem ar obstruktīvo defekācijas sindromu pastāv saistība starp taisnās zarnas sienas morfoloģiskajām izmaiņām un biomehāniskajām īpašībām. Biomehānisko īpašību izmaiņas ir izskaidrojamas ar morfoloģiskajām izmaiņām taisnās zarnas sienā.

Darba praktiskā un zinātniskā novītāte

Tā kā publiski nav pieejami pārliecinoši dati par rektocēles un ODS rašanās patofizioloģisko mehānismu, tad darba rezultātā mēs plānojam iegūt pārliecinošākus datus un pierādījumus par rektocēles rašanās iemesliem un patofizioloģisko mehānismu. Darba gaitā iespējams iegūt datus par rektocēles rašanās primāro, iedzimto vai sekundāro raksturu. Pētījuma rezultāti varētu būt par pamatu jaunu ķirurģisko vai mazinvasīvo ārstēšanas metožu izstrādei. Rezultāti par ODS slimnieku taisnās zarnas biomehāniskajām un morfoloģiskajām izmaiņām varētu pamatot rezekcijas vai rekonstrukcijas tipa operāciju mērķtiecību. Izejot no šiem datiem, varētu arī izstrādāt mērķtiecīgākus profilaktiskos pasākumus ODS pacientiem.

Līdz pētījuma sākumam nebija atrodamas starptautiskas publikācijas par taisnās zarnas biomehāniskajām un morfoloģiskajām izmaiņām taisnās zarnas sienā pacientiem ar ODS. Darba izstrādes laikā bija atrodamas atsevišķas publikācijas gan par taisnās zarnas morfoloģiskajām izmaiņām, gan biomehāniskajām īpašībām pacientiem ar ODS, taču nekur netika meklētas un atrastas kopsakarības starp šīm atradnēm. Līdz šim arī netika pētītas un savstarpēji salīdzinātas taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas īpašības pacientiem ar ODS.

Darba bāzes

1. P. Stradiņa KUS Ķirurģijas klīnikas Ambulatorās ķirurģijas centrs – taisnās zarnas transanālas steiplerrezekcijas (*Contour Transtar* operācijas).
2. Rīgas Austrumu KUS klīnika “Gaiļezers” - taisnās zarnas transanālas steiplerrezekcijas (*Contour Transtar* operācijas).
3. Rīgas Austrumu KUS Patoloģijas centrs – taisnās zarnas paraugu paņemšana kontroles grupai.
4. Rīgas Stradiņa universitātes Biomehānikas laboratorija – taisnās zarnas sienas paraugu biomehāniskā analīze.
5. Rīgas Stradiņa universitātes Morfoloģijas katedra - taisnās zarnas sienas paraugu morfoloģiskā analīze.

Izmantotā aparatūra

1. Vienass slogojuma stends *Zwick/Roell BDO-FB0.5TS* ar datora *testXpert* programmatūru – biomehāniskā analīze.
2. Katetometrs MK-6 (LOMO, Sanktpēterburga, Krievija) – paraugu biezuma noteikšana.
3. *Leitz DMRB* plaša lauka mikroskops – morfoloģiskā analīze.
4. *HiDef Detection™ HRP Polymer system* – imūnkompleksu vizualizācija.
5. Digitālā kamera DC 300F – paraugu morfoloģiskās analīzes mikroskopisko attēlu fotografēšana.
6. *Contour Transtar* griezējšuvēja operācijas komplekts.

1. MATERIĀLS UN METODES

1.1. Pētījumu veids, pacientu raksturojums, demogrāfiskie dati un atlases principi

Zinātniskais darbs tika izstrādāts laika posmā no 2010. gada oktobra līdz 2017. gada decembrim. Lai realizētu darba mērķus, prospektīvi tika veikti divi neatkarīgi pētījumi. Darba gaitā tika izstrādātas jaunas praktiskās rekomendācijas un, balstoties uz darba rezultātiem, var izstrādāt jaunu ārstēšanas metožu virzienus.

Pētījums tika izstrādāts, iesaistot vairākas ārstniecības iestādes. Pētījuma ētiskos aspektus izvērtēja un atļauju izsniedza Latvijas Neatkarīgā zāļu un farmaceitisko produktu klīnikās izpētes ētikas komiteja (1. pielikums). Tā kā statistiski biežāk problēma ir novērojama sievietēm (Bassotti and Blandizzi, 2014; Higgins and Johanson, 2004), tad pētījumā tika iesaistītas tikai sievietes, kurām pēc medicīniskām indikācijām bija plānots veikt *Contour Transtar* operāciju P. Stradiņa KUS slimnīcas Ķirurģijas klīnikas Ambulatorās ķirurģijas centrā vai Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikā “Gaiļezers”. Pirms iekļaušanas pētījumā visas patientes tika iepazīstinātas ar pētījuma mērķiem, gaitu un pacientu pienākumiem. Par iesaistīšanos pētījumā visas patientes parakstīja informētās piekrišanas veidlapu (2. pielikums). Visām pacientēm pirms operācijas defekogrāfijā bija pierādīta rektocēle un/vai intrarektāla invaginācija, ilgstoši bija veikts konservatīvās terapijas kurss ar neapmierinošiem rezultātiem, kas arī tika traktēts kā indikācijas operatīvai terapijai (1.1. tabula).

Pacientēm pirms operācijas tika veikta aptauja ar ODS Longo izvērtējuma skalas palīdzību. Par operācijas rezultāta stabilitāti ilgtermiņā varēja spriest pēc pacienšu aptaujas 12, 24 un 36 mēnešus pēc operācijas. Pacienšu

aptauja pēc operācijas tika veikta pēcoperācijas kontroles vizīšu laikā vai arī telefoniski.

Pētījuma sākumposmā pēc nejaušības principa daļai pacienšu pēc viņu brīvas piekrišanas taisnās zarnas pēcoperācijas materiāls tika sagatavots biomehāniskai un morfoloģiskai izpētei. Pētāmais materiāls salīdzināšanai tika paņemts no taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas. Materiāla biomehāniskā izpēte tika veikta Rīgas Stradiņa Universitātes Biomehānikas laboratorijā.

Materiāla morfoloģiskā izpēte tika veikta Rīgas Stradiņa universitātes Morfoloģijas katedrā. Morfoloģisko analīzi un vērtējumu neatkarīgi veica divi morfoloģi.

1.1. tabula

Pētījumā iekļauto pacienšu raksturojums

Pacienšu skaits	N = 88
Pacienšu dzimums	Sievietes (100 %)
Vidējais vecums	51,77 ± 12,54 gadi
ODS diagnostika	Defekogrāfija un zarnu tranzīta laiks (100%)
Papildu diagnostika	Fibroskopija < 3 gadi pirms operācijas (100%)
Konservatīvās terapijas ilgums	> 12 mēneši
Vidējais ODS skalas vērtējums pirms operācijas (max 40 punkti)	18,08 ± 7,09 punkti
Stacionārs	N = 40 (45%) P. Stradiņa KUS N = 48 (55%) RAKUS
Rektocēles biežums	N = 88 (100%)
Vidējais rektocēles dziļums (cm)	4,92 ± 0,64 cm
Rektocēle ar atlieku saturu	N = 74 (84%)
Rektoanālas invaginācijas biežums	N = 34 (38%)

**Taisnās zarnas biomehānisko un morfoloģisko īpašību pētāmo grupu
salīdzinājums**

Parametrs	Pacientu (ODS) grupa	Kontroles grupa
Grupas lielums (pacientu skaits)	N = 13	N = 8
Vidējais vecums (gadi)	46,83 ± 14,14	52,6 ± 9,6
Dzimums	Sievietes (100%)	Sievietes (100%)

Kontroles grupa tika izveidota no sieviešu līkiem atbilstošā vecuma grupā bez gastrointestinālām saslimšanām anamnēzē un bez iegurņa orgānu prolapsa pazīmēm (1.2. tabula). No piederīgo radiniekiem pirms iesaistīšanās pētījumā tika saņemta informētā piekrišana. Autopsijas materiāls tika iegūts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centrā.

1.2. Pētījuma uzbūve

1.2.1. Pacientu ODS smaguma noteikšanas anketēšana ar ODS Longo skalu pirms operatīvās terapijas, kā arī agrīnā un vēlīnā periodā pēc *Contour Transtar* operācijām

Prospektīvā pētījumā tika iesaistītas sievietes, kurām tika veikta *Contour Transtar* operācija P. Stradiņa KUS Ambulatorās ķirurģijas centrā un Rīgas Austrumu KUS Proktoloģijas nodaļā sakarā ar obstruktīvu defekācijas sindromu laika posmā no 2010. gada janvāra līdz 2014. gada septembrim. Pacientēm pirms operācijas defekogrāfijā pierādīta rektocēle un/vai rektoanāla invaginācija, kā arī atsevišķos gadījumos enterocēle, *m.puborectalis* sindroms un rektāla dilatācija.

Visas patientes bija sievietes (n = 88), vidējais vecums 51,77 ± 12,54 gadi. Pirms operācijas patientes izgāja konservatīvās ārstēšanās kursu, operācija

veikta pēc medicīniskām indikācijām. Pacientes pirms operācijas informētas par piedalīšanos pētījumā, par ko parakstījušas informētās piekrišanas veidlapu.

Pacientes aizpildīja ODS Longo izvērtējuma tabulu, kur pacientes sūdzības un dzīves kvalitāte tika novērtētas ar dažādu ballu skaitu kopsummā no 0-40 (3. pielikums). Pacientēm vajadzēja atbildēt uz jautājumiem par vēdera izejas biežumu, nepieciešamību spiesties pie vēdera izejas, nepilnīgas iztukšošanās sajūtu, ikdienas aktivitāšu ierobežojumu, nepieciešamību lietot laksatīvus, klizmas, digitāciju (1.3. tabula).

1.3. tabula

Longo ODS izvērtējuma tabula

Defekācijas biežums	1-2 def/ 1-2 dienās	0	2 def/ nedēļā vai 3 def vai mēģinājumi/dienā	1	1 def/ nedēļā vai 4 x vai mēģ/d	2	< 1 def/ ned vai > 4x vai mēģ/d	3
Spiešanās - intensitāte (normālas feces)	nav, viegla	0	vidēja	1	intensīva	2		
Ilgums (normālas feces)			īsu laiku	1	ilgstoti	2		
Nepilnīgas iztukšošanās sajūta	nekad	0	< 1x / ned	1	2x/ ned	2	> 2x/ ned	3
Sāpes/diskomforts rektumā/starpenē	nekad	0	< 1x/ ned	1	2x/ ned	2	> 2x/ ned	3
Ikdienas aktivitātes samazinājums nedēļā	nekad	0	< 25 % no aktīv	2	25-50% no aktīv	4	> 50% no aktīv	6
Laksatīvi		0		1	3	5		7
Klizmas	nekad	0	< 25% no defek	1	25-50% no defek	3	> 50% no defek	5
Digitācija		0		1	3	5	Vienmēr	7

Pacientes šādu vērtējuma tabulu aizpildīja pirms operācijas, 12 mēnešus, 24 mēnešus un 36 mēnešus pēc operācijas. Pēcoperācijas aptaujas tika veiktas regulārās kontroles vizītes laikā vai arī telefoniski. Tika salīdzināti ODS skalas rezultāti pirms operācijas un konkrētu laiku pēc operācijas. Tāpat tika salīdzināti rezultāti pacientiem ar papildu atradni defekogrāfijā 36 mēnešus pēc operācijas.

1.2.2. Pētāmās un kontroles grupu izveides kritēriji un nosacījumi biomehānisko un morfoloģisko īpašību noteikšanai

Paraugi taisnās zarnas biomehānisko un morfoloģisko īpašību noteikšanai tika paņemti no operācijas materiāla pēc *Contour Transtar* operācijām.

Operācijas pēc medicīniskām indikācijām sakarā ar neefektīvu konservatīvu terapiju pacientēm tika veiktas P. Stradiņa KUS Ambulatorās ķirurģijas centrā vai Rīgas Austrumu KUS proktoloģijas nodaļā laika posmā no 2011. gada janvāra līdz 2014. gada septembrim. Pirms operācijas pacientes tika iepazīstinātas ar pētījuma detaļām un parakstīja informētās piekrišanas veidlapas. Pacientēm operācijas laikā netika veiktas nekādas papildu manipulācijas pētāmā parauga iegūšanai. Paraugi pētnieciskajam darbam tika paņemti pēc operācijas no rezecētā zarnas fragmenta priekšējās un mugurējās sienas. Materiāls morfoloģiskai analīzei tika fiksēts 10 % formalīna šķīdumā, bet paraugi biomehānisko īpašību pētīšanai tika ievietoti fizioloģiskā šķīdumā un sasaldēti.

Kontroles grupai paraugi tika ņemti no sieviešu dzimuma pacientu autopsijas materiāla Rīgas Austrumu KUS Patoloģijas centrā. Šīm pacientēm anamnēzē nebija fiksētas gastrointestinālas saslimšanas. Pacientu piederīgie tika informēti par audu izmantošanu pētniecībā un parakstīja informētās piekrišanas veidlapas. Paraugi pētījumam tika paņemti no taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas 6 cm dziļumā no *linea dentata*. Pētījuma paraugi morfoloģiskai un biomehāniskai izmeklēšanai tika sagatavoti, kā aprakstīts iepriekš.

Pētījumos par mīksto un cieto audu biomehāniskajām īpašībām statistiski ticamu rezultātu iegūšanai minimālais paraugu skaits ir ne mazāks par 6 (Evans, 1973; Yamada and Evans, 1970).

Pacientēm ODS grupā ($n = 13$), vidējais vecums $46,83 \pm 14,14$ gadi, iepriekš defekogrāfijā bija pierādīta rektocēle un/vai rektoanāla invaginācija. Kontroles grupā ($n = 8$) visas bija sievietes, vidējais vecums $52,6 \pm 9,6$ gadi.

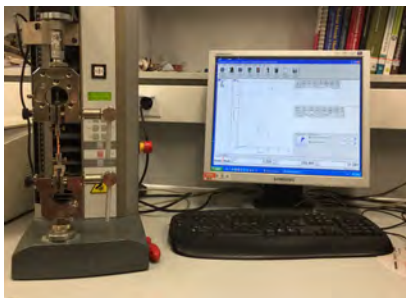
1.2.3. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas materiāla sagatavošana un uzglabāšana

No taisnās zarnas pēcoperācijas materiāla tika pagatavoti vismaz 40-50 mm gari un tieši 5,0 mm plati taisnās zarnas sienas muskuļslāņa paraugi (Egorov *et al.*, 2002), izgriežot tos ar speciālu spiedogu, kas sastāv no divām paralēlām žiletēm. Paraugu plānojamaais stiepšanas virziens bija zarnas sieniņas šķērsvirzienā. Līdz biomehānisko pētījumu veikšanai pēcoperācijas materiāls un audu paraugi tika sasaldēti fizioloģiskā šķīdumā $t = -20 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uzglabāšanas laiks bija no 3-5 dienām līdz eksperimentu veikšanai. Eksperimenti, kurus veica ar dažādiem mīkstajiem bioloģiskajiem audiem (sirds vārstuļi, asinsvadi), kas bija sasaldēti un glabāti zemās temperatūrās, pierādīja, ka šāda materiāla uzglabāšana neietekmē biomateriāla mehāniskās īpašības, un šāda pieceja rekomendējama arī ilgstoši uzglabājot mīksto audu paraugus (Chow and Zhang, 2011; O'Leary, Doyle and McGloughlin, 2014; Stemper *et al.*, 2007). Turklāt, izvērtējot publikācijas par strukturālām izmaiņām gastrointestinālā trakta paraugos *in vivo* un pēc nāves (Bourgouin *et al.*, 2012; Rosen *et al.*, 2008), mēs konstatējām, ka pie atbilstošiem uzglabāšanas apstākļiem bija iespējams atkārtot eksperimentu sērijas ar vienādiem mehānisko īpašību rezultātiem (Chan and Titze, 2003; Egorov *et al.*, 2002; Howes, 2013).

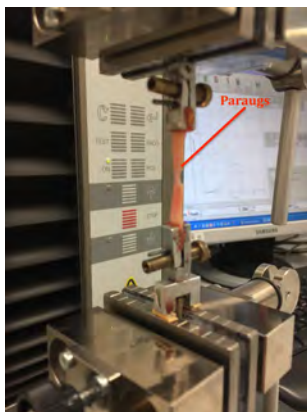
1.2.4. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas graužošā sprieguma, graužošās deformācijas un pieskares elastības moduļa noteikšana

Biomehāniskās īpašības tika noteiktas vienass sloojuma stendā Zwick/Roell BDO-FB0.5TS, kas aprīkots ar $50,0 \pm 0,1\text{ N}$ spēka tenzodevēju.

Stends tika izmantots kopā ar datora *testXpert* programmatūru, kas paredzēta testēšanas ierīces vadīšanai un datu apstrādei (1.1. attēls).

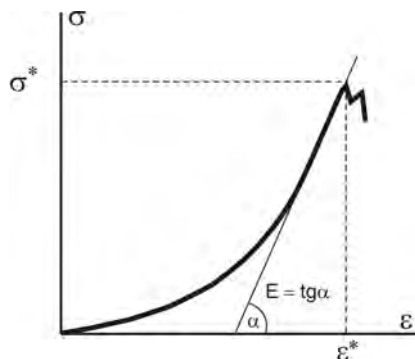


1.1. att. Vienass slogojuma stends *Zwick/Roell BDO-FB0.5TS*



1.2. att. Pētāmais paraugs vienass slogojuma stendā

Visiem paraugiem pirms biomehānisko īpašību pārbaudes tika mērīts preparāta biezums ar katetometru MK-6 (LOMO, Sanktpēterburga, Krievija). Mērījuma precizitāte $\pm 0,01$ mm. Paraugi tika deformēti ar ātrumu 5 mm/min līdz pat parauga pārplīšanai (1.2. attēls).

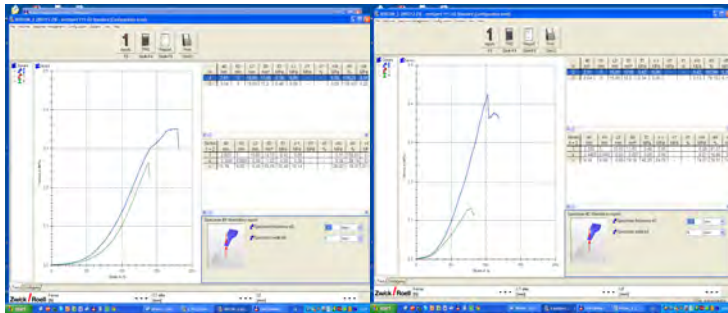


1.3. att. **Sprieguma–deformācijas līkne un galvenie nosakāmie mehāniskie parametri**

σ^* - graužošais spriegums, ε^* - graužošā deformācija un E - pieskares elastības modulis

Eksperimenta rezultātā katram paraugam noteica graužošo (maksimālo) deformāciju (ε^*) un graužošo (maksimālo) spriegumu (σ^*). Paraugu stingums (stīvums) tika izteikts kā pieskares elastības modulis (E) un noteikts sprieguma - deformācijas līknes lineārajā daļā kā tangenss leņķim (1.3. attēls) kurš veidojas starp koordinātu asi un pieskares līkni tās lineārajā daļā (Barber *et al.*, 2001).

Vienass noslogojuma standā iegūtie dati tika apstrādāti ar *testXpert* programmatūru. Ar šīs programmatūras palīdzību tika noteikti paraugu graužošais spriegums, graužošā deformācija, kā arī pieskares elastības modulis to sprieguma deformācijas līknes lineārajā daļā. Datorprogramma mērījumu rezultātus atspoguļoja tabulas veidā un grafiski kā sprieguma-deformācijas līkni (1.4. attēls), uz koordinātu ass attēlojot deformācijas izmaiņas (%), bet uz ordinātu ass sprieguma izmaiņas (MPa).



1.4. att. **Sprieguma-deformācijas līkne taisnās zarnas priekšējai un mugurējai sienai**

Paraugu deformācija deformēšanās procesā tika aprēķināta kā:

$$\varepsilon = ((l - l_0) / l_0) \times 100 \%$$

kur l – parauga garums pēc noteiktas noslogojuma pakāpes, l_0 – parauga garums izejas stāvoklī.

Spriegums, kas radās preparātā tā noslogojuma rezultātā, tika aprēķināts kā:

$$\sigma = F/A$$

kur F – ass spēks, A – faktiskais parauga šķēsgriezuma laukums, kas aprēķināts ar nosacījumu par parauga nesaspiežamību (Carew, Vaishnav and Patel, 1968).

1.2.5. **ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas morfoloģiskā analīze**

Visi pētījuma paraugi pirms izmeklēšanas tika fiksēti 10% formalīna šķīdumā, ieguldīti parafīna blokos, sagriezti ar mikrotoma palīdzību un krāsoti ar dažādām metodēm. Sākotnēji visiem paraugiem tika veikta rutīnas hematoksilīna un eozīna (HE) krāsošana un taisnās zarnas standartstruktūru izvērtēšana. Lai noteiktu taisnās zarnas sienas kolagēno un muskulāro

komponentu sastopamību un izplatību, tika izmantota *Masson trichrome* krāsošanas metode, bet retikulārām šķiedrām *Reticulin-Nuclear Fast Red* krāsošanas metode. Imūnhistoķīmiskā krāsošanas metode tika veikta ar sekojošām primāri monoklonālām antivielām: peļu anti-cilvēka α -gludās muskulatūras aktīns (α -SMA, 1:100), kurš uzrāda gludās muskulatūras šūnas (Skalli *et al.*, 1986); peļu anti-cilvēku S100 (1:100), kurš uzrāda nervu sistēmas glijas un *Schwann* šūnas (Nakajima *et al.*, 1982), trušu anti-cilvēka CD117, c-kit (1:300), kurš atpazīst ICC receptoru tirozīnkināzi (Al-Shboul, 2013). Primāro antivielu palielinājums un reakcijas produktu vizualizāciju veica ar *HiDef Detection™ HRP Polymer system* un 3,3'-diaminobenzidīna (DAB) tetrahidrohlorīda substrāta komplektu.

Griezumi tika atrāsoti ar *Mayer* hemotoksilīnu, nomazgāti, uzstādīti un noklāti ar segstikliņu. Imūnhistoķīmiskās pārbaudes ietvēra arī primāro antivielu iztrūkuma pārbaudi. Melanomas un gastrointestinālā stromālā audzēja preparāti tika lietoti kā pozitīva kontrole atbilstoši S100 un CD117. Iekšējā asinsvadu krāsošana tika izmantota aktīva kontrolei. Griezumi tika fotografēti Leitz DMRB plaša lauka mikroskopā ar digitālo kameru DC 300F.

Konvencionālās histopatoloģijas, histoķīmijas un imunohistoķīmijas izmeklējumus un analīzi veica divi neatkarīgi pētnieki. Saistaudu šķiedru blīvums *Masson trichrome* krāsojumā tika izvērtēts kā: 0 – nav, 1 - minimāli biezs, 2 – vidēji biezs, 3 – ievērojami biezs, 4 – ļoti biezs (Altman *et al.*, 2004), bet retikulīna krāsojumā: 0 – iztrūkums, 1 – zems, 2 – intensīvs, detalizēti izdalot perikriptāli, zemgļotādā un intermuskulāri.

Muskuļu šūnu α -SMA imūnpozitivitātes līmenis tika izvērtēts semikvantitatīvi un sašķirots kā: negatīvs - ≤ 5 , vāji – 6-20, vidēji – 21-50, izteikts $>51\%$ pēc iepriekš aprakstītās krāsošanas metodikas (Roberts *et al.*, 2014). Krāsojot ar S100, aprēķinājām zemgļotādas (SP) un mienteriskā tīkla (MP) S100-pozitīvo šūnu skaitu, krāsojuma intensitāte tika izteikta semikvantitatīvi, izmantojot sekojošu izvērtējuma skalu: 0 – bez krāsojuma; 1 – zems; 2 – vidējs;

un 3 – intensīvs krāsojums. Imūnkrāsojuma pakāpe tika izteikta kā pozitīvi krāsoto lauku procents no 0 līdz 100%, pēc tam reizināts ar intensitāti un noteikta kā ekspresija. Tas tika veikts 10 pareizi nokrāsotos un orientētos mikroskopiskajos laukos katrā interesējošā reģionā. ICC tika izvērtēts muskuļslānī pie zemgļotādas, intermuskulārā slānī un pilnībā cirkulāro un garenisko muskuļšķiedru slānī pēc *Hagger et al.* (*Hagger et al.*, 1998; *Yun et al.*, 2010) rekomendācijām, izvērtējot 10 dažādus mikroskopiskos laukus.

1.3. Darba ētiskie aspekti

Pētījums veikts, ievērojot ētikas normas, kas tiek noteiktas biomedicīnisku pētījumu veikšanai. Pētnieciskais darbs veikts, balstoties uz 1964. gada Helsinku deklarāciju (*Declaration of Helsinki*, 1967) un Neatkarīgās zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes ētikas komisijas izsniegto atļauju (1. pielikums).

Pacienti pirms iesaistīšanās pētījumā mutiski un rakstiski tika iepazīstināti ar pētījuma norisi, kā arī aizpildīja un parakstīja informētās piekrišanas veidlapu (2. pielikums).

1.4. Datu statistiskās apstrādes metodes

Visu datu statistiskā apstrāde, aprēķināšana un grafiskais attēlojums tika veikts ar speciālas programmatūras *GraphPad PRISM version 6.0e* (*GraphPad Software Inc.*, Sandjego, Kalifornija, ASV) palīdzību. Dispersijas homogenitāti pārbaudījām ar *Brown-Forsythe* un *Bartlett* testu palīdzību. Nevienmērīga sadalījuma gadījumā dažādu grupu skaitlisko mainīgo vērtību vidējās vērtības tika salīdzinātas, izmantojot neparametrisko kritēriju ANOVA testu (*Kruskal-*

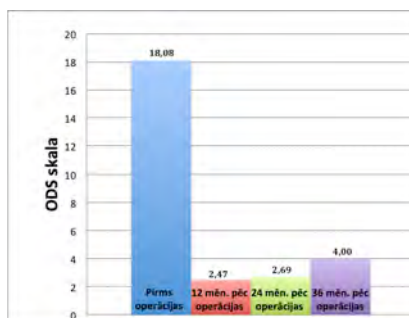
Walis tests), un kā *post-hoc* testu pēc tam pielietojot divpakāpju paaugstinošo *Benjamini*, *Krieger* un *Yekutieli* metodi.

Visi rezultāti tika izteikti ka mediānas (Md) ar starpkvartiļu diapazonu (IQR). Divi lielumi uzskatīti par statistiski nozīmīgi atšķirīgiem, ja starpības ticamības līmenis starp tiem ir lielāks kā 95 % ($p < 0.05$).

2. REZULTĀTI

2.1. Pacientu sūdzību vērtējums ar Longo skalu pirms operācijas un pēc *Contour Transtar* operācijas

Apkopojot ODS skalas izvērtējuma rezultātus, tika novērota statistiski ticama ($p<0,01$) pacientu stāvokļa uzlabošanās (2.1. attēls). Pirms operācijas ODS vērtējums pacientiem vidēji bija $18,08 \pm 7,09$ punkti. 12 mēnešus pēc operācijas pacientu ODS vērtējums bija $2,47 \pm 2,01$. 24 mēnešus pēc operācijas vērtējums bija $2,69 \pm 2,32$ ($p<0,01$). 36 mēnešus pēc operācijas ODS vērtējums bija $4,00 \pm 3,55$ ($p<0,01$).



2.1. att. ODS skalas vērtējums punktos pacientiem pirms operācijas un 12, 24 un 36 mēnešus pēc operācijas ($p<0,01$)

Arī izvērtējot atsevišķās grupās pacientus ar papildu atradni defekogrāfijas izmeklējumos, tika konstatēta būtiska uzlabošanās. Pacientu grupā ar papildus enterocēli ($n=14$) ODS vērtējums pirms operācijas bija 17, bet 36 mēnešus pēc operācijas ODS vērtējums bija 3 ($p<0,01$). Pacientu grupā ar papildus *m.puborectalis* sindromu ($n=10$) ODS vērtējums pirms operācijas bija 24, bet 36 mēnešus pēc operācijas 3 ($p<0,01$).

Vienai pacientei papildus tika konstatēta arī taisnās zarnas dilatācija. Pirms operācijas ODS vērtējums bija 23, bet 36 mēnešus pēc operācijas vērtējums bija 22, lai gan paciente atzīmēja būtisku subjektīvo sūdzību uzlabošanos.

Analizējot anketu par atsevišķiem jautājumiem, centāties noteikt, kurš no simptomiem ir noteicošais slimības smagumā un kuri visbiežāk paliek kā atlieku simptomi pēc terapijas (2.1. tabula).

2.1. tabula

Pacientu sūdzību sadalījums pēc ODS anketas datiem

ODS pacientu sūdzības	Pirms operācijas, n (%)	3 gadi pēc operācijas, n (%)
Defekācijas biežums	66 (75)	10 (11,3)
Spiešanās intensitāte	73 (82,9)	12 (13,6)
Spiešanās ilgums	80 (90,9)	15 (17,0)
Nepilnīgas iztukšošanās sajūta	78 (88,6)	12 (13,6)
Sāpes un diskomforts defekācijas laikā	81 (92)	15 (17,0)
Ikdienas aktivitāšu samazinājums	76 (86,3)	12 (13,6)
Laksatīvu lietošana	44 (50,0) no tiem 22 (25,0) ikdienā	10 (11,3) no tiem 1 (1,1) ikdienā
Klizmas	34 (38,6) no tiem 17 (19,3) ikdienā	10 (11,3) no tiem 0 (0) ikdienā
Digitācija	37 (42,0) no tiem 17 (19,3) ikdienā	3 (3,4) visiem ikdienā

Vispārējie slimības simptomi pirms operācijas sadalījās diezgan vienmērīgi, neizceļot nevienu īpaši. Pēc operācijas atlieku sūdzībās arī šis sadalījums bija līdzīgs 11,3-17,0%. Turklāt atlieku sūdzībās simptomātika bija ne ar maksimālajām vērtībām.

Analizējot tabulas smagās sūdzības: laksatīvu, klizmu un digitācijas pielietošanu, kuras ikdienas lietošanas gadījumā tiek novērtētas ar maksimālo

ballu skaitu - 7, pirmsoperācijas anketās tās ir sastopamas retāk – apmēram pusei pacientu, bet pusei no tiem novēro izteiktās formas, tas ir, šo palīg līdzekļu ikdienas lietošanu. Pēcoperācijas kontrolēs šie palīg līdzekļi tiek lietoti daudz retāk – 11,3%, un smagās formas ir novērojamas diezgan reti (1-3,4%), kad visdrīzāk var runāt par ārstēšanas taktikas nepareizu izvēli.

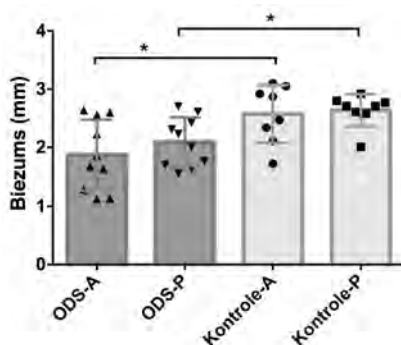
2.2. Taisnās zarnas sienas biomehāniskās īpašības pacientiem ar ODS un kontroles grupā

Eksperimentālo rezultātu analīze parādīja, ka taisnās zarnas muskuļslāņa biezums kontroles grupā statistiski ticami ir lielāks nekā patoloģijas grupā (2.2. attēls).

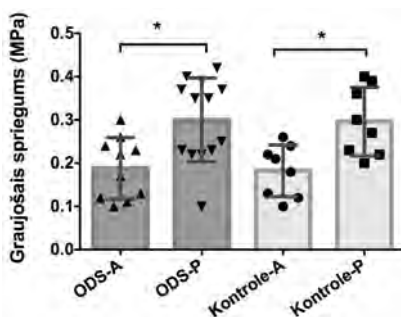
Taisnās zarnas priekšējās sienas muskuļslāņa biezums kontroles grupā bija $Md=2,89$ mm (2,28; 3,06), un tas būtiski atšķīrās ($p=0,016$) no zarnas sieniņas muskuļslāņa biezuma ODS grupā ($Md=1,77$ mm (1,25; 2,57)). Taisnās zarnas mugurējās sienas muskuļslāņa biezums kontroles grupā ($Md=2,71$ mm (2,46; 2,78)) arī statistiski ticami atšķīrās ($p=0,015$) no taisnās zarnas muskuļslāņa biezuma patoloģijas grupā ($Md=2,12$ mm (1,68; 2,46)). Taisnās zarnas sienas muskuļslānis priekšējā un mugurējā sienā savstarpēji ne kontroles grupā, ne patoloģijas grupā neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības.

Biomehānisko eksperimentu rezultātā novērota cilvēka taisnās zarnas sienas muskuļslāņa nelineāra sakarība starp spriegumu un deformāciju. Tika konstatēts, ka graužošais spriegums mugurējā sienā σ^*_P ir lielāks nekā priekšējā sienā σ^*_A gan kontroles grupā, gan patoloģijas grupā (2.3. attēls). Kontroles grupā graužošais spriegums priekšējā un mugurējā sienā atbilstoši bija $Md=0,195$ MPa (0,127; 0,225) un $Md=0,285$ MPa (0,227; 0,392) ($p=0,011$).

ODS grupā graužošais spriegums priekšējā un mugurējā sienā bija $Md=0.195$ MPa (0,117; 0,245) un $Md=0.305$ MPa (0,225; 0,38) attiecīgi ($p<0,018$).



2.2. att. Cilvēka taisnās zarnas priekšējās (A) un mugurējās (P) sienas muskuļslāņa biezums ODS un kontroles grupās
(* - divu lielumu statistiski ticama atšķirība ar $p<0,05$)



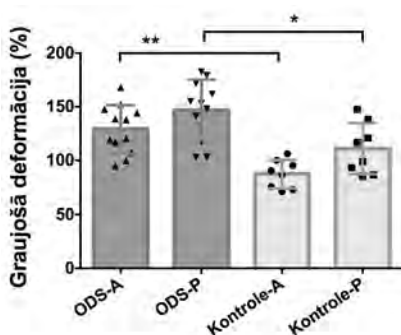
2.3. att. Gaužošais spriegums cilvēka taisnās zarnas priekšējā (A) un mugurējā (P) sienā ODS un kontroles grupās
(* - statistiski ticama divu lielumu atšķirība $p<0,05$)

Gaužošais spriegums σ^*_{A} taisnās zarnas priekšējā sienā ODS un kontroles grupā savā starpā statistiski ticami neatšķīrās ($p>0,05$). Tāpat nav

statistiski ticamas atšķirības ($p>0,05$) starp graužošo spriegumu σ^*_P taisnās zarnas mugurējā sienā iepriekš minētajās grupās.

Graužošā deformācija cilvēka taisnās zarnas priekšējā sienā ir mazāka (2.4. attēls) nekā taisnās zarnas mugurējā sienā gan patoloģijas, gan kontroles grupā. ODS grupā graužošā deformācija priekšējā sienā $Md=129,2\%$ (109,9; 146,9) un mugurējā sienā $Md=153,1\%$ (117,0; 171,6) savstarpēji statistiski ticami neatšķirās ($p>0,05$). Tāpat tās savstarpēji neatšķirās ($p>0,05$) arī kontroles grupas priekšējā ($Md=88,55\%$ (75,42; 96,45)) un mugurējā sienā ($Md=109,9\%$ (91,55; 140,7)).

ODS grupā taisnās zarnas sienas graužošā deformācija statistiski ticami ir lielāka nekā kontroles grupā. ODS grupā graužošā deformācija priekšējā sienā ϵ^*_A statistiski ticami ir lielāka nekā kontroles grupā ($p=0,001$). Graužošā deformācija taisnās zarnas mugurējā sienā ϵ^*_P ODS grupā ir lielāka nekā ϵ^*_P mugurējā sienā kontroles grupā ($p=0,02$).



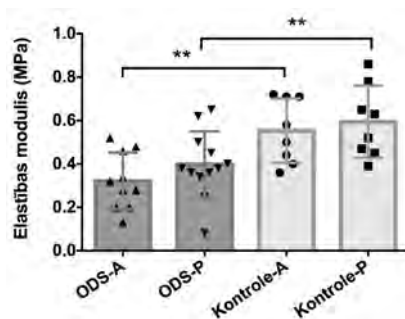
2.4. att. Graužošā deformācija cilvēka taisnās zarnas priekšējā (P) un mugurējā (M) sienā patoloģijas un kontroles grupās

(* - statistiski ticama divu vērtību atšķirība ar $p<0,05$; ** - statistiski ticama divu vērtību atšķirība ar $p<0,01$)

Cilvēka taisnās zarnas siena patoloģijas gadījumā ir mazāk stingra, salīdzinot ar kontroles grupu, kur nav patoloģisku izmaiņu. Taisnās zarnas

pieskares elastības modulis (2.5. attēls), kurš raksturo zarnas sieniņas stingrumu, ODS grupā ir būtiski mazāks nekā kontroles grupā ($p<0,05$).

Pieskares elastības modulis taisnās zarnas priekšējā sienā ($Md=0,31$ MPa (0,2; 0,465)) statistiski ticami ($p=0,001$) bija zemāks patoloģijas grupā, salīdzinot ar kontroles grupu ($Md=0,605$ MPa (0,43; 0,712)). Tāpat arī taisnās zarnas mugurējā sienā elastības modulis ODS grupā ($Md=0,38$ MPa (0,345; 0,487)) bija statistiski ticami zemāks ($p=0,009$), salīdzinot ar kontroles grupu ($Md=0,585$ MPa (0,465; 0,8)).



2.5. att. Cilvēka taisnās zarnas priekšējās (P) un mugurējās (M) sienas elastības modulis patoloģijas un kontroles grupās

(* - statistiski ticama divu lielumu atšķirība ar $p<0,05$; ** - statistiski ticama divu vērtību atšķirība ar $p<0,01$)

Rezultātā mēs secinājam, ka cilvēka taisnās zarnas siena ODS gadījumā kļūst plānāka, mazāk stinga un padevīgāka, salīdzinot ar taisnās zarnas sienu kontroles grupā. Šādu izmaiņu iemeslu vajadzētu izvērtēt saistībā ar patoloģiski izmainītās zarnas sienas strukturālām izmaiņām. Tādēļ, izvērtējot ODS patoģenēzi, pētījuma biomehānisko īpašību rezultāti būtu jāinterpretē kopā ar morfoloģiskās analīzes rezultātiem.

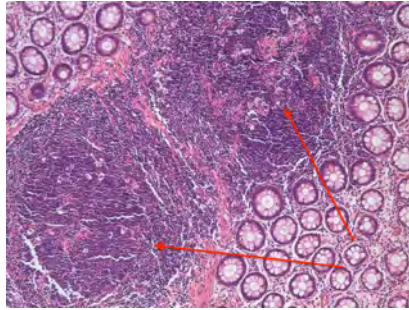
2.3. Taisnās zarnas sienas morfoloģiskā atradne pacientiem ar ODS un kontroles grupā

Gan pacientiem ar ODS, gan kontroles grupā morfoloģiskajā izmeklēšanā tika analizēti visi taisnās zarnas sienas slāņi, kad vien tas bija iespējams, jo dažkārt visi slāņi nebija novērojami sakarā ar taisnās zarnas sienas arhitektonikas izmaiņām.

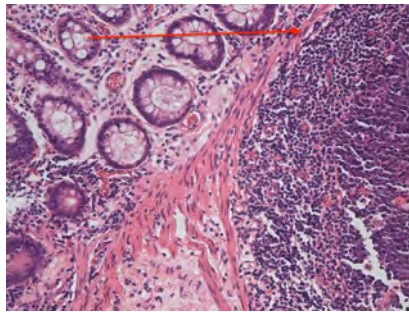
Pārskatos ar HE krāsošanas metodi tika izvērtētas taisnās zarnas pamatstruktūras un noteikts, kuriem taisnās zarnas sienas elementiem būtu pievēršama lielāka un rūpīgāka uzmanība. Imūnhistokīmiskā izmeklēšana, savukārt, jau tika veikta, lai precizētu rutīnas krāsošanā atklātās izmaiņas, precizētu muskuļšūnu lokalizāciju un nervu sistēmas elementus.

Kontroles grupā visos preparātos mikroskopiskajā analīzē novēroja fokālu limfoplazmatisku infiltrāciju, taču pacientu grupā 11 gadījumos bija fokāla, bet divos — difūza limfoplazmatiska infiltrācija. Limfātiskie folikuli tika atrasti 4 no 13 pacientu paraugiem (30,8 %), savukārt kontroles grupā tos neatklāja nevienam (2.6. attēls).

Limfātisko folikulu hiperplāzija bija tik izteikta, ka varēja novērot taisnās zarnas sienas arhitektonikas izmaiņas ar *lamina muscularis* samazināšanos (2.7. att.) un pat pilnīgu destrukciju (2.8., 2.9. un 2.10. att). Pacientu grupai taisnās zarnas gļotādā tika novērota izteiktāka gļotādas kriptu redukcija. Sakarā ar limfātisko folikulu hiperplāziju varēja novērot kriptu nospiešanu, to samazināšanos un pat destrukciju.

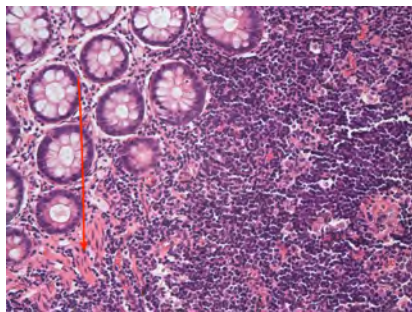


2.6. att. **Limfātiskie folikuli (bultiņas) taisnās zarnas sienas *lamina propria* ar muskuļšķiedru nospiešanu pacientu grupā. H&E, x100**

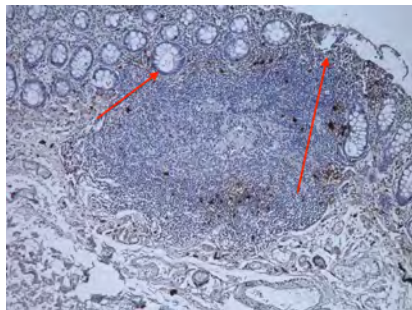


2.7. att. **Limfātisko folikuli hiperplāzija taisnās zarnas sienā ar zarnas sieniņas arhitektonikas izmaiņām un *lamina muscularis* biezuma samazināšanos (bultiņa) pacientu grupā. H&E, x200**

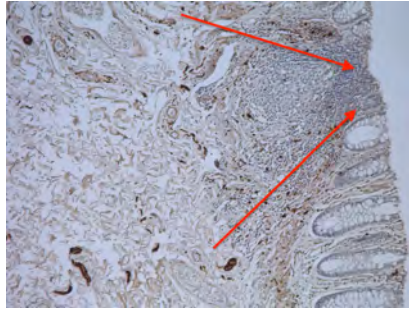
Mitotiskā aktivitāte statistiski ticami augstāka ($p=0,001$) bija pacientu grupā ($Md=1,0(1,0; 1,0)$) nekā kontroles grupā ($Md=0,0 (0,0; 0,75)$) (2.11. attēls.). Tas liecina par pastiprinātu reģenerācijas procesu taisnās zarnas sienā.



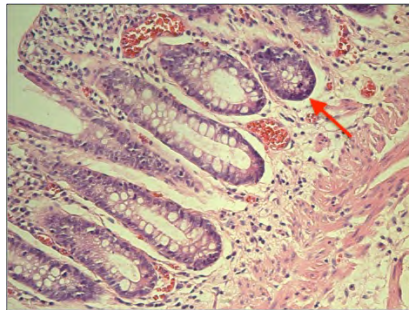
2.8. att. Limfātisko folikulu izteikta hiperplāzija ar taisnās zarnas sienas arhitektonikas izmaiņām pacientu grupā. Pilnībā ir izzudusi *lamina muscularis*, saglabājušās tikai atsevišķas muskuļšķiedras (bultiņa). H&E, x200



2.9. att. Limfātisko folikulu hiperplāzija taisnās zarnas sienā pacientu grupā ar gļotādas kriptu nospiešanu un destrukciju (bultiņas). S-100, x100



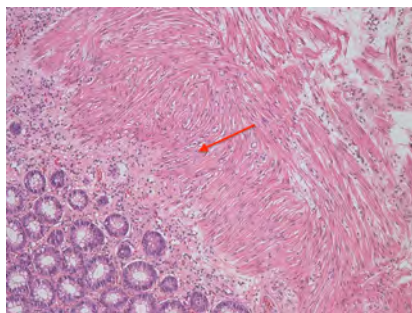
2.10. att. **Limfātiskā folikula hiperplāzija taisnās zarnas sienā pacientu grupā no zemgļotādas līdz pat zarnas lūmenam ar gļotādas kriptu nospiešanu un destrukciju (bultiņas). S-100, x100**



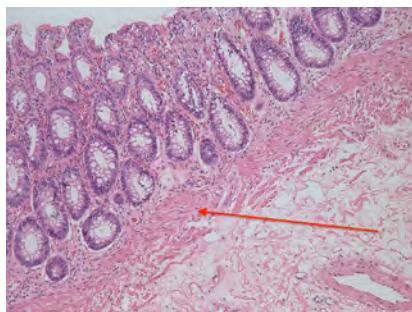
2.11. att. **Pastiprināta mitotiskā aktivitāte taisnās zarnas priekšējās sienas kriptās pacientu grupā. H&E, x200**

Analizējot paraugus ar anti-SMA, ticama atšķirība starp grupām netika novērota, jo visos paraugos novēroja izteiktu aktīva imūnekspresiju. Mēs konstatējām, ka *lamina muscularis* biezums un dezorganizācija (2.12. un 2.13. attēls) ir statistiski ticami lielāka ($p=0,046$) pacientu grupā ($Md=2,0$ (1,0; 2,5)) nekā kontroles grupā ($Md=1,0$ (1,0; 1,0)). Precīzākai patoloģijas izvērtēšanai zarnas sieniņas gļotādas apvalka *lamina muscularis* un muskuļapvalka miocīti,

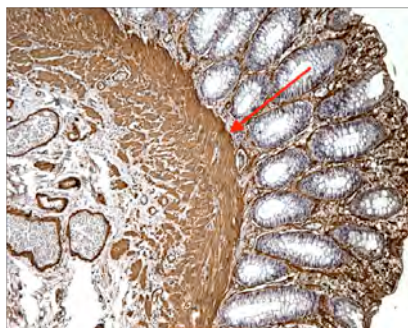
kā arī perikriptālie miofibroblasti tika iezīmēti ar anti- α -SMA antivielu (2.14. attēls).



2.12. att. **Sabiezināta *lamina muscularis mucosae* (bultiņa) ar pastiprinātu šķiedru dezorganizāciju. H&E, x100**



2.13. att. **Sabiezināta *lamina muscularis* (bultiņa) gļotādā un zemgļotādā. H&E, x100**



2.14. att. ODS pacienta taisnās zarnas priekšējā sienā redzama sabiezēta gļotādas lamina muscularis (bultiņa), gļotādas perikriptālie miofibroblasti un pozitīvas asinsvadu gultnes. α -SMA imunohistoķīmiskā krāsošana, x100

Tika izvērtēti zarnas sienīgas saistaudi, īpašu vērību pievēršot gļotādas un zemgļotādas saistaudiem. Kontroles grupā priekšējā sienā statistiski ticami ($p < 0,001$) bija augstāks kolagēna blīvums, salīdzinot ar ODS grupu (Md=3,00 (3,00; 4,00) vs. Md=2,00 (1,00; 2,00); Md=3,00 (2,25; 4,00) vs. Md=1,00 (0,00; 1,00); Md=3,00 (3,00; 4,00) vs. Md=1,00 (0,00; 1,00) gan ap kriptām un gļotādas dziedzeriem, gan zemgļotādā, gan muskuļslānī. Tieši tāds pats rezultāts, izvērtējot paraugus, tajās pašās lokalizācijās tika konstatēts arī mugurējā sienā Md=3,00 (3,00; 3,00) vs. Md=1,50 (1,00; 2,00); Md=3,00 (2,25; 4,00) vs. Md=1,00 (0,00; 1,00); Md=3,00 (3,00; 4,00) vs. Md=1,00 (0,00; 1,00). Kolagēna šķiedru blīvums gan ap kriptām un gļotādas dziedzeriem, gan zemgļotādā, gan muskuļslānī, izvērtējot tos ar *Wilcoxon* testu, neatšķīrās kontroles un pacientu grupu ietvaros, salīdzinot priekšējo un mugurējo sienu katras atsevišķas grupas ietvaros.

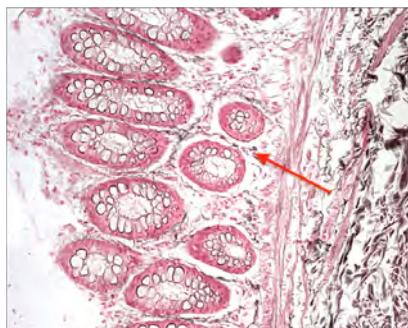
ODS grupā gļotādas perikriptālais retikulārais tīklojums bija smalks, savukārt zemgļotādā tas bija ar izteikti iekrāsotām šķiedrām (reakcijas intensitāte bija intensīvāka), kuras pat iesniedzās starp gļotādas lamina muscularis komponentiem (atsevišķas muskuļšķiedras bija atdalījušās no plātnītes) (2.15.

attēls). Pretstatā aprēķinātajam kolagēno šķiedru skaitam, retikulāro šķiedru skaits neatšķīrās tikai priekšējā sienā, ja salīdzināja ODS grupu ar kontroles grupu. Toties mugurējā sienā retikulāro šķiedru blīvums perikriptāli bija statistiski ticami ($p < 0,001$) lielāks kontroles grupā salīdzinot ar ODS grupu ($Md = 2,00$ (1,00; 2,00) vs. $Md = 1,00$ (0,00; 1,00)). Tajā pat laikā zemgļotādas un intermuskulārā lokalizācijā neatklājās nekādas atšķirības.

Pacientu un kontroles grupā S100 pozitīvas glijas šūnas bija difūzi izkliedētas visā gļotādas slānī, bet zemgļotādas slānī tās redzamas zemgļotādas apvalka nervu šķiedru kūlīšos. Bieži tās pat ietvēra nervu pinumu neironus (2.16. attēls).

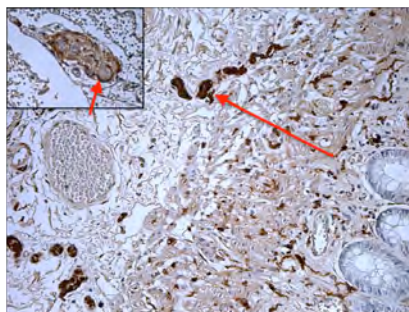
Taisnās zarnas muskuļslānī bija redzamas gan taisnās, gan viļņainās S100 pozitīvās nervu šķiedras (2.17. attēls). Zarnu sienīgas glijas šūnu kvantitatīvā analīze parādīja, ka S100-MP pozitīvās šūnas zarnas priekšējā sienā statistiski ticami ($p = 0,005$) vairāk bija ODS grupā, salīdzinot ar kontroles grupu – $Md = 45,00$ (34,00; 59,00) vs. $Md = 29,50$ (24,25; 36,50).

Arī S100-SP pozitīvās šūnas taisnās zarnas priekšējā sienā patoloģijas grupā bija statistiski ticami ($p = 0,002$) vairāk nekā kontroles grupā ($Md = 17,00$ (10,00; 30,00) vs. $Md = 8,50$ (7,75; 10,50)). Taču salīdzinot abu grupu mugurējās sienas, S100-MP un S100-SP pozitīvo šūnu skaits statistiski ticami ($p = 0,057$ un $p = 0,105$) neatšķīrās. Jāatzīmē S100 ekspresijas daudzveidība jeb heterogenitāte - ODS grupā priekšējā sienā tā bija statistiski ticami pazemināta ($Md = 0,150$ (0,027; 0,200)), salīdzinot ar kontroles grupu ($Md = 0,675$ (0,300; 1,012), $p < 0,001$), bet mugurējā sienā paaugstināta ($Md = 0,600$ (0,400; 0,900) vs. $Md = 0,225$ (0,150; 0,375), $p < 0,001$).

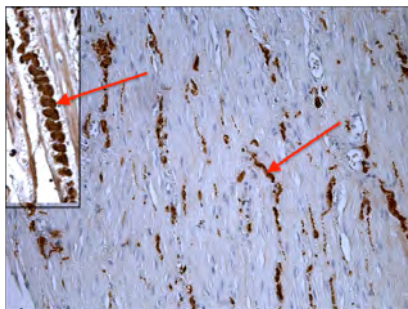


2.15. att. Taisnās zarnas mugurējā siena pacientam ar ODS , kurā redzams retikulāro šķiedru smalks, melns tīklojums gļotādā apkārt kriptām, un izteiktākas zemgļotādas retikulārās šķiedras ar haotisku tīklojuma rakstu un iesniegšanos gļotādas *lamina muscularis*. Reticulin-Nuclear Fast Red krāsojums, x200

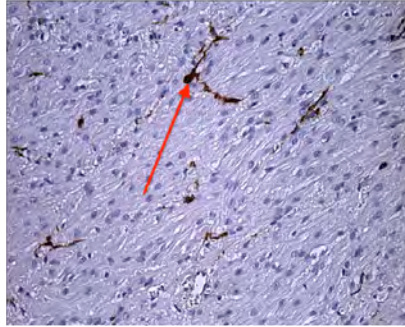
Lai iegūtu detalizētāku ainu par zarnas sieniņas invāziju, tika pētītas arī zarnas sieniņas *Cajal* šūnas. ICC bija redzamas kā izteikti sazarotas šūnas ar gariem tieviem izaugumiem (2.18. attēls), kuri nodrošināja ciešus kontaktus ar asinsvadu sieniņu un nervu pinumiem (2.19. attēls). ICC skaits visā muskuļapvalkā un mienteriskajā daļā taisnās zarnas priekšējā sienā statistiski ticami lielāks bija ODS grupā, salīdzinot ar kontroles grupu - Md=13,00 (10,00; 19,25) vs. Md=5,00 (4,00; 6,00), $p<0,001$; Md=13,00 (9,00; 17,00) vs. Md=5,00 (4,75; 6,25), $p<0,001$; un Md=3,00 (2,00; 4,00) vs. Md=1,50 (1,00; 2,25), $p=0,029$, atbilstoši ICC-IM, ICC-MY un ICC-SM taisnās zarnas priekšējā sienā. Mikroskopiski analizējot mugurējo sienu (veicot statistisku analīzi), mēs ieguvām tāds pašus rezultātus: ICC-IM (Md=11,00 (10,00; 13,00) vs. Md=5,00 (4,00; 6,75), $p<0,001$), ICC-MY (Md=9,00 (8,00; 10,00) vs. Md=5,00 (4,00; 5,00), $p<0,001$), un ICC-SM (Md=3,00 (2,00; 4,00) vs. Md=1,00 (0,75; 2,00), $p=0,002$) atbilstoši ODS un kontroles grupā.



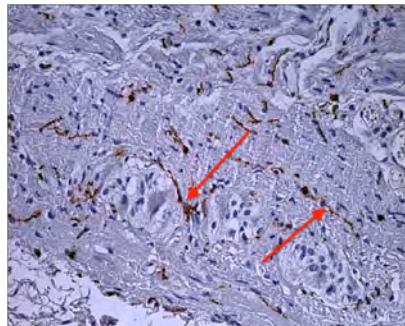
2.16. att. ODS pacienta priekšējā siena ar S100 pozitīvām smalkām nervu šķiedrām, kuras šķērso *lamina muscularis* un turpinās kā spēcīgi izteikti zemglotādas kūļi. Lodziņā: zemglotādas nervu pinums ar neiekrāsotiem neironiem, kurus aptver S100 pozitīvas glijas šūnas. S100 imūnhistoķīmiskā krāsošana: x200; x250 (lodziņā)



2.17. att. ODS pacienta priekšējās sienas muskuļslānis ar S100 pozitīvām izteiktām gan taisnām, gan viļņotām (lodziņā) nervu šķiedrām. S100 imūnhistoķīmiskā krāsošana, x200 (abiem attēliem)



2.18. att. ODS pacienta taisnās zarnas priekšējā siena ar CD117 pozitīvi ICC-IM sazarotiem izaugumiem. CD117 imūnhistoķīmiskā krāsošana, x250



2.19. att. ODS pacienta taisnās zarnas mugurējā siena ar CD117-pozitīvām ICC-IM un ICC-MY, kuras veido garus, slaidus izaugumus paralēli gludās muskulatūras šūnām un aptver mienteriskā tīkla CD117-negatīvas struktūras. CD117 imūnhistoķīmiskā krāsošana, x250

Ir vērts atzīmēt, ka, izvērtējot CD117 un S100 skaitu katrā grupā atsevišķi, izrādījās, ka ODS grupā ICC-IM, ICC-MY un S100-SP pozitīvās šūnas statistiski ticami vairāk bija priekšējā sienā, salīdzinot ar mugurējo sienu (atbilstoši

$p < 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,010$). Tajā pašā laikā ICC-SM, S100 pozitīvo šūnu skaits un S100 ekspresijas intensitāte neuzrādīja nekādas atšķirības starp priekšējo un mugurējo sienu (atbilstoši $p = 0,918$; $p = 0,440$; $p = 0,621$).

Morfoloģisko rezultātu apkopojums

Morfoloģiskā atradne		Norma		ODS		p
		Priekš. siena	Mug. siena	Priekš. siena	Mug. siena	
Limfātiskie folikuli		-	-	+	+	
Kriptu epitēlijsūnu mitotiskā aktivitāte		-	-	+	+	0,001
Alfa SMA ekspresija		+	+	+	+	
Gļotādas muskuļplātnītes biezums un dezorganizētība		1,00	1,00	2,00	2,00	0,046
Kolag. blīvums	Perikriptāli	3,00	3,00	2,00	1,50	<0,001
	Zemgļotādā	3,00	3,00	1,00	1,00	<0,001
	Inter-muskulāri	3,00	3,00	1,00	1,00	<0,001
Retiku-lārās šķiedras	Perikriptāli	+	2,00	+	1,00	
	Zemgļotādā	+	+	+	+	
	Inter-muskulāri	+	+	+	+	
S100 – MP ekspresija		29,50	+	45,00	+	0,005
S100 – SP ekspresija		8,50	+	17,00	+	0,002
S100 ekspresija		0,675	0,225	0,15	0,6	
ICC - IM		5,00	5,00	13,00	11,00	<0,001
ICC - MY		5,00	5,00	13,00	9,00	<0,001
ICC - SM		1,50	1,00	3,00	3,00	0,029

+ - bez statistiski ticamas atšķirības starp pētāmām grupām.

3. DISKUSIJA

3.1. *Contour Transtar* (CoTr) operāciju rezultātu izvērtējums ar ODS Longo skalu

Aizcietējumu izvērtēšanai un diagnostikai tiek izmantotas dažādas simptomu vērtēšanas skalas. Pasaulē visizplatītākā ir Romas II kritēriju tabula (3.1. tabula), taču pēc tās nav iespējams noteikt slimības smaguma pakāpi. Tāpēc tiek piedāvātas dažādas sarežģītākas aizcietējumu vērtēšanas skalas. Arī pati Romas kritēriju skala pamazām tiek pilnveidota, un nu jau tiek izmantotas Romas III un Romas IV kritēriju skalas. Izvērtējot aizcietējumus, nevajadzētu aizmirst arī par kairinātās zarnas sindroma aizcietējumu klīnisko variantu. Precīzākai aizcietējumu izvērtēšanai tiek piedāvātas arī Klīvlendas aizcietējumu skala (*Cleveland constipation scoring system* – CCSS), smago simptomu skala (*Severe symptoms score* – SSS), kā arī Longo ODS skala.

3.1. tabula

Romas II kritēriji aizcietējumu diagnostikā

Viena gada laikā periodiski ar pārtraukumiem, bet vismaz 12 nedēļas (3 mēneši) ir vismaz 2 vai vairāki no šādiem simptomiem:

- Spiešanās >25% defekāciju
- Spirveida vai cietas fēces > 25% defekāciju
- Nepilnīgas iztukšošanās sajūta >25% defekāciju
- Anorektālas obstrukcijas/blokādes sajūta >25% defekāciju
- Manuāla palīdzība >25% defekāciju (digitāla evakuācija, iegurnā diafragmas piepacelšana); un/vai <3 defekācijas nedēļā.

Pacientam nenovēro mīkstu vēdera izeju un nav kairinātās zarnas sindroma pazīmes.

Klīvlendas aizcietējumu subjektīvā skala sastāv no vairāk nekā 100 jautājumiem par hroniskiem aizcietējumiem raksturīgiem simptomiem. Taču ikdienas praksē parasti tiek izmantots vienkāršots variants ar 8 jautājumiem par aizcietējumiem (3.2. tabula). Dažkārt šo skalu pēc autora sauc arī par Veksnera

(*Wexner*) vai Agačana (*Agachan*) skalu (Sharma, 2012). Kā kritērijs operatīvai ārstēšanai tiek uzskatīts CCSS >15.

Smago simptomu skalā (SSS test) pacientam tiek uzdoti 9 jautājumi par dažādiem aizcietējumu simptomiem, kuri katrs tiek novērtēts no 0 līdz 4 ballēm. Pacients tiek iztaujāts par laksatīvu/klizmu nepieciešamību, neveiksmīgiem vēdera izejas mēģinājumiem, retām vēdera izejām, sāpēm pie vēdera izejas, asiņošanu pie vēdera izejas, nepilnīgu vēdera izeju, ilgstošu spiešanos vēdera izejas laikā, inkontinenci/mitrošanos, grūtībām aizturēt vēdera izeju.

Literatūrā tiek piedāvātas arī citas aizcietējumu izvērtēšanas skalas (3.3. tabula), kuras balstās uz aizcietējumu simptomātiku un/vai dzīves kvalitāti. Pēdējā laikā visbiežāk izmantotā vērtējuma skala ir Longo ODS skala. To izveidojis Antonio Longo pēc 1990-to gadu beigās ieviestās ODS definīcijas un vēlākos gados STARR operācijas attīstīšanas. Pēc ODS skalas pacienta sūdzības var tikt novērtētas 0-40 ballēm, taču daži autori piedāvā arī vienkāršotākus modificētus ODS skalas variantus (Caetano *et al.*, 2018; Renzi *et al.*, 2013; Sharma, 2012).

Visbiežāk aizcietējuma skalas tiek izmantotas, lai izvērtētu operācijas rezultātus un efektivitāti. Diezgan lielas diskusijas ir par griešanas līniju, tas ir skalas vērtējumu, pie kura indicēta operatīva terapija. Tā pie CCSS tās ir >15 ballēm (50% no maksimuma), bet pie ODS tiek piedāvātas 7-9 balles (20% no maksimuma). Šķiet, ka absolūti precīzi noteikt griešanas punktu ir pagrūti, indikācijas operācijai būtu jānosaka, izvērtējot vairākus faktorus, kad jebkura aizcietējumu vērtējuma skala ir tikai viens no faktoriem. Papildus skalas vērtējumam jāņem vērā arī izmeklējumu rezultāti, konkrētā anatomiskā atradne, pacienta objektīvais un subjektīvais stāvoklis, dzīves kvalitāte un konservatīvās terapijas efektivitāte.

Klivlendas aizcietējumu skala (CCSS) (min vērtība – 0 , max – 30)

Vēdera izejas biežums	
1-2 reizes 1-2 dienās	0
2 reizes nedēļā	1
Vienreiz nedēļā	2
Mazāk kā vienu reizi nedēļā	3
Mazāk kā vienu reizi mēnesī	4
Grūtības: sāpīgi vēdera izejas mēģinājumi	
Nekad	0
Reti	1
Dažreiz	2
Parasti	3
Vienmēr	4
Pabeigtība: nepilnīgas iztukšošanās sajūta	
Nekad	0
Reti	1
Dažreiz	2
Parasti	3
Vienmēr	4
Sāpes: sāpes vēderā	
Nekad	0
Reti	1
Dažreiz	2
Parasti	3
Vienmēr	4
Laiks: tualetē vienā reizē pavadītās minūtes	
Mazāk par 5	0
5-10	1
10-20	2
20-30	3
Vairāk kā 30	4
Asistēšana: palīdzības veids	
Bez palīdzības	0
Stimulējoši laksatīvi	1
Digitālā palīdzība vai klizmas	2

Klīvlendas aizcietējumu skala (CCSS) (min vērtība – 0 , max – 30)

Izgāšanās: neveiksmīgs vēdera izejas mēģinājums 24 h laikā	
Nekad	0
1-3	1
3-6	2
6-9	3
Vairāk kā 9	4
Slimības vēsture: aizcietējumu ilgums (gados)	
0	0
1-5	1
5-10	2
10-20	3
Vairāk kā 20	4

Izvērtējot pēcoperācijas rezultātus, mēs nonākam pie divām galējībām: precīzāks operācijas efektivitātes mērījums vai vienkāršāka lietošana ārstam/pacientam. Zinātniskos pētījumos ar akadēmisku pieeju vairāk tiek izmantots CCSS skalas paplašinātais variants. Ikdienas praksē tomēr CCSS pilnais variants nav ērts, tāpēc parasti tiek izmantotas citas izvērtējuma skalas. Pētījumos pierādījies, ka biežāk lietotās izvērtējuma skalas (CCSS, SSS, Longo ODS) ir vienlīdz efektīvas pēcoperāciju rezultātu noteikšanai (Yu *et al.*, 2017).

Tā kā mūsu pētījumā pacientiem tika veiktas *Contour Transtar* operācijas, mēs kā vērtējuma skalu izvēlējāmies Longo ODS skalu, kuru pielāgojām Latvijas vajadzībām. Tā kā pacienti pirms operācijas bija veikuši apjomīgu konservatīvās terapijas kursu ar laksatīviem, fizioterapiju un biofīdbeka procedūrām, tad pacientu vērtējums pirms operācijas bija samērā augsts - $18,08 \pm 7,09$ punkti. Pēcoperācijas periodā gan īstermiņā (12 mēneši), gan ilgtermiņā (36 mēneši) tika novēroti stabili labi rezultāti - atbilstoši $2,47 \pm 2,01$ un $4,00 \pm 3,55$. Subjektīvi labāk pacienti jutās ar izteikti lielāku punktu skaitu pirms operācijas. Pacienti ar zemāku vērtējumu pirms operācijas bez statistiski ticamas atšķirības pēc operācijas jutās subjektīvi ne tik apmierināti, lai

gan skaitliskā izteiksmē aizcietējumu vērtējumā bija redzams uzlabojums. Pēc mūsu pieredzes tomēr indikācijas operācijai būtu nosakāmas, ja Longo ODS skalas vērtējums ir >15 ballēm (38% no maksimālā).

3.3. tabula

Aizcietējumu izvērtējuma skalu salīdzinājums

Aizcietējumu izvērtējuma skalas	Autori	Jaut. sk.	Mērķ-auditorija	Max pntk sk	Punktu vērtība vienā pozīcijā	Punktu summa aizcietējumu diagnozei
Aizcietējumu izvērtējuma skala, Constipation assessment scale (CAS)	McShane McLane	8	Onko-slimnieki, grūtnieces	16	0-2	>1
Wexner (Klīvlendas) aizcietējumu skala (CCSS)	Wexner, Agachan	8		30	0-4	>15
Smago simptomu skala (SSS)		9	Lielos klīniskos pētījumos	36	0-4	
Pacientu aizcietējumu izvērtējuma skala		12	Pacientiem pašnovērtējumam	48	0-4	nav
Pacientu aizcietējumu izvērtējuma skala – dzīves kvalitātes anketa		28	Pacientu dzīves kvalitātes izvērtēšanai	96		nav

Aizcietējumu izvērtējuma skalu salīdzinājums

Garrigues anketa		21	Novērtēt aizcietējumu iespējamību		4	
Ķīnas aizcietējumu anketa		6	Funkcionāli aizcietējumi, izplatīta Austrumu valstīs			
<i>Knowles Eccersley Scott</i> simptomu skala		11	Aizcietējumu diagnostika, iespējams diferencēt dažādus aizcietējumu apakštipus.	39	0-4	>11
Longo ODS izvērtējuma skala	A.Longo	8	Obstruktīvā defekācijas sindroma diagnostikai, tālākās stratēģijas noteikšanai	40	0-7	>9
Vizuālās skolas analoga anketa		5		40	1-5, 0-10	

Līdzīgā starptautiskā pētījumā gada laikā tika apkopoti dati no 22 Eiropas koloproktoloģijas centriem (n=100) par vidēja termiņa *Contour Transtar* operācijas efektivitāti. ODS skolas vidējais vērtējums pirms operācijas un 12 mēnešus pēc operācijas bija 15 vs. 4; $p<0,01$ (Ribaric *et al.*, 2014), kas būtiski neatšķiras no mūsu datiem. Līdzvērtīgi labus rezultātus uzrādīja autori arī citos pētījumos no ODS reģistra Vācijā: n=379, 11,14 vs. 6,45; $p<0,01$ (Schwandner, Furst and German, 2010), Itālijā: n=2171, 16,7 vs. 5,0; $p<0,01$ (Stuto *et al.*, 2011) un Ķīnā: n=75, 18,39 vs. 8,55; $p<0,01$ (Zhang *et al.*, 2013).

Lai gan *Contour Transtar* operācijas indikācijas nav *m.puborectalis* sindroms un enterocēle, tomēr arī šajos gadījumos operācija uzrādīja pozitīvus ilgtermiņa rezultātus. Visticamāk, ka *m.puborectalis* sindroms un enterocēle ir bijusi kā blakusatradne un nevis pamatslimības cēlonis. Tomēr, sastādot operācijas plānu, var ņemt vērā, ka vienetapa operācija var palīdzēt likvidēt arī blakusatradni un uzlabot pacienta dzīves kvalitāti.

Pacientu sūdzības par aizcietējumiem ir jāuztver kā kompleksa problēma, kur iemesls var būt vienkārša anatomiska patoloģija, kuru var likvidēt ar operācijas palīdzību, bet var būt arī multifaktoriāla etioloģija, kur nepieciešama multidisciplināra pieeja ar dažādu ārstēšanas metožu izmantošanu.

Longo ODS skala ir ērts un vienkāršs tests, lai izvērtētu aizcietējumu pacienta slimības smagumu, izvērtētu operācijas nepieciešamību un arī varētu spriest par operācijas efektivitāti īstermiņā un ilgtermiņā. To var arī izmantot, lai vienkārši izvērtētu ne tikai operatīvas terapijas rezultātu, bet arī konservatīvas terapijas rezultātu pirms operācijas. Longo ODS skalas jautājumus iespējams ietvert ārsta sarunā ar pacientu, kas tikai uzlabos komunikāciju ar pacientu un ļaus ārstam iemantot pacienta uzticēšanos.

3.2. Taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas biomehānisko un morfoloģisko īpašību salīdzinājums pacientu un kontroles grupā

Obstruktīva defekācijas sindroma iemesls ir gan funkcionāla, gan mehāniska rakstura. Taisnās zarnas funkciju pasliktināšanās pakāpeniski var radīt morfoloģiskas izmaiņas sienā, kas pakāpeniski izveidojas par mehānisku bloku fēču kustībā un manifestējas kā ODS (Rashid and Khuroo, 2014). ODS bieži tiek uzskatīta kā iegurņa diafragmas muskulatūras disfunkcija. Ir publikācijas par parasimpātiskās inervācijas deficītu un regulācijas centru disfunkciju atsevišķu aizcietējumu gadījumā (Fukuda and Fukai, 1982; Varma,

1992). Pēdējā laikā publicētie dati par eksperimentāla kolīta izpēti ir nostiprinājuši mūsu zināšanas par biomehānisko un histopatoloģisko pētījumu saistību slimības patofizioloģijā. Taču joprojām publicētajā literatūrā nav datu par ODS pacientu taisnās zarnas sienas kombinētiem biomehāniskiem un morfoloģiskiem pētījumiem.

Mēs pētījumā veicām kombinētu ODS pacientu taisnās zarnas sienas audu biomehānisku un morfoloģisku izmeklēšanu un salīdzinājām ar kontroles grupu. Mēs konstatējām, ka šīs abas izmeklēšanas metodes ir pietiekoši informatīvas, bet pēc analīzes arī plaši aprakstošas metodes.

Pētījuma veikšanas laikā literatūrā nebija atrodami dati par taisnās zarnas biomehāniskajiem un morfoloģiskajiem pētījumiem pacientiem ar ODS. No iepriekšējiem pētījumiem ir zināms, ka resnās zarnas biomehāniskās īpašības nosaka zarnas muskuļslānis un zemgļotāda, bet serozai un gļotādai nav nozīmes (Egorov *et al.*, 2002). Citā publikācijā mēs uzzinām, ka veselu cilvēku taisnās zarnas sienas graužoais spriegums un graužošā deformācija ir mazāka nekā maksts sienai, bet lielāka nekā urīnpūslim (Rubod *et al.*, 2012). Taču nevienā no publikācijām nebija salīdzinātas taisnās zarnas priekšējā un mugurējā siena.

Analizējot mūsu pētījuma biomehāniskos rezultātus, konstatējām, ka pacientiem ar ODS salīdzinājumā ar kontroles grupu taisnās zarnas siena ir plānāka, graužošā deformācija jeb deformējamība ir lielāka un pieskares elastības modulis jeb audu stingums bija mazāks. Savukārt graužoais spriegums jeb izturība starp salīdzināmām grupām neatšķiras. Abu grupu ietvaros atšķirību konstatējām, tikai salīdzinot taisnās zarnas priekšējo un mugurējo sienu.

Kopumā no taisnās zarnas biomehāniskās atradnes varam secināt, ka patoloģijas grupā pacientiem nav biomehānisku atšķirību, salīdzinot priekšējo un mugurējo sienu, bet, salīdzinot ar kontroles grupu, taisnās zarnas sienā ir izzudis kāds stingrumu nodrošinošs elements.

Morfoloģiskajās analīzēs, analizējot kolagēna šķiedru daudzumu taisnās zarnas sienā, mēs guvām apstiprinājumu biomehāniskajai atradnei. Turklāt, tā kā

morfoloģiskajā atradnē pēc rūpīgas izmeklēšanas un precīzas statistiskās apstrādes kontroles grupā taisnās zarnas priekšējā sienā bija lielāks kolagēna šķiedru blīvums kā ODS grupā, tad varētu domāt, ka saistaudu zudums būtu saistāms ar priekšējās sienas lielāku iestiepumu. Salīdzinot divas histioķīmiskās krāsošanas metodes kolagēna blīvuma noteikšanai, konstatējām, ka *Masson* krāsošanas metode, kura vairāk norāda uz visu kolagēna elementu blīvumu, ir precīzāka situācijas noteikšanai, nekā *Reticulin-Nuclear Fast Red* metode, kura izdala tikai kolagēnu III, kurš veido tīklojumu, fiksē sienas sastāvdaļas un cieši aptver miocītus. Šādus pieņēmumus par tehniku mēs izvirzījām, balstoties uz Makgeivina histotehniskajām vadlīnijām (McGavin, 2014). Nepašaubāmi, saistaudu arhitektonikas zudums un pavājināšanās taisnās zarnas sienā ODS pacientiem rada tālāku situācijas pasliktināšanos. No šī skatu punkta mēs arī varētu izskaidrot izteikto iekaisuma šūnu proliferāciju gļotādas kriptās un limfoīdo folikulu infiltrāciju gļotādā, kā arī gļotādas *lamina muscularis* adaptīva biezuma palielināšanos ar miocītu dezorganizāciju, ko novēroja pacientu grupā, salīdzinot ar kontroles grupu. Šajā gadījumā var izskaidrot tiešu sakarību starp taisnās zarnas stinguma samazināšanos un histopatoloģisko atradni.

Šobrīd ir atrodamas daudzas publikācijas par ICC šūnu funkciju un lomu gastrointestinālā trakta fizioloģijā. Pamatā uzskata, ka ICC pārvada pievadošos signālus no zarnu motorajiem neironiem, ģenerē ritmisku iekšējo elektrisko aktivitāti gludajā muskulatūrā un ir motori sensorā spēja (Al-Shboul, 2013). Turklāt resnās zarnas ICC ir daudz izteiktāka nozīme *muscularis externa* barošanā nekā šīm pašām šūnām kuņģī un tievajās zarnās (Iino and Horiguchi, 2006). Lēna zarnu tranzīta pacientiem tiek novērota ICC samazināšanās zarnas sienā visā resnās zarnas garumā, sākot no aklās zarnas, gan augšupejošā zarnā, šķērszarnā un līdz pat sigmoidzarnai (Lyford *et al.*, 2002). Tomēr pastāv daudzas diskusijas par ICC daudzuma nozīmi dažādos cilvēka resnās zarnas reģionos un, runājot par ICC nozīmi konkrētas patoloģijas etioloģijā, ICC skaitu vajadzētu izvērtēt izolētos zarnas rajonos, nevis visā resnajā zarnā kopumā

(Horisawa, Watanabe and Torihashi, 1998). Vizualizējot ICC ar CD117 pozitīvu reakciju, tās parasti ir vārpstveida, bet nedaudz biežāk tās ir ar izaugumiem *muscularis externa* zarnas priekšējā sienā. Šādus novērojumus ir izteikuši un pierādījuši citi autori (Hagger *et al.*, 1998).

Ir vērts atzīmēt, ka publikāciju par ICC lomu un izmaiņām cilvēka taisnajā zarnā ir diezgan maz. Agrīnos pētījumu rezultātos taisnās zarnas ICC tiek pieminētas kā elektriskās aktivitātes regulatori zarnas sienā (Shafik *et al.*, 2004). Citi autori pētījumos par ICC skaita izmaiņām cilvēka taisnajā zarnā uzskata, ka par aizcietējumiem var liecināt gan palielināts, gan samazināts ICC skaits taisnās zarnas sienā (Banzadeh *et al.*, 2013). Pētījumos par ICC skaitu pacientiem ar taisnās zarnas prolapsu arī konstatēja ICC šūnu skaita pieaugumu (Sileri *et al.*, 2016). Tādējādi tomēr jādomā, ka ICC skaitam ir būtiska nozīme ODS etiopatogēnēzē.

Mūsu pētījumā, izvērtējot ICC šūnu skaitu taisnās zarnas gan priekšējā, gan aizmugurējā sienā, tas bija izteikti lielāks pacientu grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu. Neskatoties uz to, ka mūsu pētāmo grupu veidoja pacienti 50-60 gadu vecumā un šis pētījuma mērķis nebija noteikt ICC un glijas šūnu izmaiņas novecojot zarnas sienai, tomēr ir jāņem vērā, ka dzīvnieku zarnu modeļos pierādīta zarnas neirodeģenerācijas procesu loma aizcietējumu etioloģijā (Wiskur and Greenwood-Van Meerveld, 2010). Tāpat der atzīmēt, ka ar vecumu ICC zarnu traktā skaitam ir tendence samazināties (Gomez-Pinilla *et al.*, 2011). Tā kā zarnu nervu sistēma sastāv no daudziem šūnu veidiem, tad parādās zināmas grūtības katras patoloģijās gadījumā uzskaitīt katram šūnu veidam raksturīgās skaitliskās izmaiņas (Saffrey, 2014). Dažos pētījumos autori ziņo ka zarnu trakta šūnu novecošanās procesus nosaka diēta un zarnu mikrobioms (Saffrey, 2013). Turpretī citi autori vairāk atbalsta hipotēzi par to, ka zarnu nervu sistēmas novecošanās procesos svarīga loma ir traucējumiem parakrīno neirotrofisko signālu pārvadē (Korsak *et al.*, 2012).

Mūsu pētījumā, veicot precīzu uzskaiti, konstatējām S100 ekspresijas nevienmērīgu sadalījumu starp cilvēka taisnās zarnas priekšējo un mugurējo sienu. Šie rezultāti daļēji sakrīt ar citām publikācijām, kur cilvēkiem vecums ir ar dažādu ietekmi uz dažādām zarnu nervu sistēmas neironu subpopulācijām un parādās kā reģionālas un sugai specifiskas atšķirības (Bitar *et al.*, 2011). Izvērtējot neiromuskulāro aparātu kopumā, mēs konstatējām, ka CD117 un S100 pozitīvas struktūras statistiski ticami biežāk ir atrodamas taisnās zarnas priekšējā sienā. Izvērtējot zarnu glijas šūnas, tās visvairāk konstatējamas mieneteriskajā nervu tīklā, it īpaši ODS pacientu priekšējā sienā. Turpretī S100 ekspresija ODS pacientiem priekšējā sienā bija statistiski ticami mazāka salīdzinājumā ar kontroles grupu. Tas norāda par gliālās nervu sistēmas un ICC kompleksa ciešo sadarbību. Ir vērts arī atzīmēt, ka dažos pētījumos par jaunākajiem zarnu glijas šūnu darbības aspektiem pierādīts, ka glijas šūnas aktivizējas ar sinapšu palīdzību un pašas par sevi veicina sinaptisko pārvadi (Gulbransen and Sharkey, 2012). Apzinoties mūsu pētījuma trūkumus, savus secinājumus balstījām, ICC skaitu vērtējot kompleksi ar zarnu glijas šūnām, tā kā līdzīga veida rezultātu vērtējums bija pierādīts jau iepriekš (Knowles *et al.*, 2010).

3.3. Primārās un sekundārās izmaiņas taisnās zarnas sienā pacientiem ar ODS

Mūsu pētījumā tika konstatētas statistiski ticamas biomehānisko un morfoloģisko īpašību atšķirības taisnās zarnas sienā, salīdzinot ar kontroles grupu. Sākotnēji ir grūti saprast, kuras ir primārās un kuras ir sekundārās izmaiņas zarnas sienā.

Taču te varētu nākt palīgā loģisku secinājumu virkne. Tās izmaiņas, kas ir novērojamas patoloģijas grupā gan priekšējā, gan mugurējā sienā, ir primāras izmaiņas. Šīs izmaiņas neietekmē taisnās zarnas blakusesošie orgāni un to

stāvoklis. Taisnās zarnas priekšējā siena nosacīti ir vājā vieta. No mugurpuses zarnu balsta krustu un astes kauls, bet no priekšpuses sievietēm to fiksē maksts mugurējā siena, *m. levator ani* un starpsienas saistaudi. Kā viens no rektocēli veicinošiem faktoriem tiek uzskatītas grūtniecība un dzemdības, kad tiek izstaipīts iegurņa saišu un muskulatūras aparāts (MacLennan *et al.*, 2000). Līdz ar to biomehānisko īpašību izmaiņas zarnas sienā, kuras ir radušās gan priekšējā, gan mugurējā sienā, neskatoties uz blakusesošo orgānu dažādo stabilitāti, ir jāuzskata par primārām izmaiņām. Turpretī tās izmaiņas, kuras tiek konstatētas pētāmās grupas izolēti zarnas priekšējā sienā, salīdzinot ar mugurējo sienu, bet nav novērojamas kontroles grupā, varētu uzskatīt par sekundārām izmaiņām vai kompensējošu organisma reakciju.

No iepriekšminētā secinām, ka biomehāniskās izmaiņas: graužoša deformācija un pieskares elastības modulis, saistāmas ar primārām izmaiņām zarnas sienā. Šīs izmaiņas apstiprina arī morfoloģiskie izmeklējumi, kuros mēs konstatējām samazinātu kolagēno struktūru blīvumu gan priekšējā, gan mugurējā sienā.

Kā sekundārās (kompensatorās) izmaiņas mēs varētu definēt palielinātu ICC skaitu ODS pacientu taisnās zarnas priekšējās sienas mienteriskā tīklojumā un intermuskulāri. Šajā gadījumā šūnas visdrīzāk darbojas kā *pacemaker* šūnas, lai kompensētu samazināto taisnās zarnas stingrību un palielinātu zarnas gludās muskulatūras miocītu tonusu. Pētījumos ar dzīvnieku modeļiem pēc taisnās zarnas apstrādes ar neablatīvu radiofrekvenci, salīdzinājumā ar kontroles grupu, novēroja kolagēna I tipa daudzuma palielināšanos un statistiski ticamu ICC samazināšanos (Herman *et al.*, 2015). Iespējams, ka šajā gadījumā stabilizējoties audu arhitektonikai, samazinās arī ICC. Salīdzinot ICC šūnu skaitu operācijas materiālā pacientiem ar dažādu pēcoperācijas rezultātu, konstatējām, ka pacientiem ar pēcoperācijas recidīvu un sliktāku pēcoperācijas rezultātu novēro salīdzinoši mazāku ICC skaitu taisnās zarnas sienā (Lin *et al.*, 2018). Preoperatīvi samazinātu ICC šūnu skaitu taisnās zarnas sienā varētu uzskatīt kā prognostiski

sliktu rādītāju pozitīvam operācijas rezultātam. Savukārt pats par sevi ICC šūnu daudzums ir ģenētiski atkarīgs no iedzimtības (Fontanesi *et al.*, 2014).

Tā kā pētījumos par iegurņa orgānu biomehāniskajām īpašībām ir pierādīts, ka maksts siena salīdzinājumā ar taisno zarnu ir stingrāka un mazāk deformējama (Rubod *et al.*, 2012), tomēr jāatzīst arī maksts sienas un apkārtējo iegurņa audu loma ODS attīstībā.

Kopsavilkumā, runājot par ODS etiopatogēnēzi, mēs varētu teikt, ka ODS iemesls ir kolagēna defekts vai deficīts taisnās zarnas sienā, kas citu ārēju faktoru ietekmē rezultējas ar ODS manifestāciju, bet ICC palielinātais daudzums ir kompensatora mehānisms, nevis etioloģiskais faktors.

Tā kā ODS patoloģiski etioloģiskais mehānisms ir multifaktoriāls ar primārām un sekundārām izmaiņām zarnas sienā, tad grūti arī nodefinēt precīzāko ķirurģisko metodi. Pēc šādas rezultātu interpretācijas var teikt, ka mērķtiecīgas ir gan rezekcijas tipa, gan rekonstruktīvā tipa operācijas. Rezekcijas tipa operāciju rezultātā tiek likvidēts morfoloģiski izmainītais zarnas segments. Savukārt ar rekonstruktīvo operāciju palīdzību, neskatoties uz primārajām morfoloģiskajām izmaiņām taisnās zarnas sienā, tiek samazināta iespēja attīstīties sekundārām izmaiņām zarnā un likvidēta slimības simptomātikas attīstība. Katra no šīm operāciju veidu grupām iedarbojas uz savu ODS patofizioloģiskā mehānisma etapu.

Tā kā ODS simptomātika izpaužas tikai jau pie sekundārām izmaiņām taisnās zarnas priekšējā sienā, tad mērķtiecīgāka ir selektīva taisnās zarnas priekšējās sienas rezekcija, kas ir saistīta ar mazāku traumu un mazāku komplikāciju un sarežģītumu risku.

3.4. ODS profilaktiskie pasākumi

Zināmā mērā par ODS profilaktiskajiem pasākumiem ir uzskatāms viss konservatīvās terapijas klāsts. Viss pasākumu klāsts, kas attālina ķirurģisku iejaukšanos un uzlabo pacienta dzīves kvalitāti, ir definējams kā profilaktiskie līdzekļi.

Pacientiem, kuriem parādās kādas ODS pazīmes, ir jāievēro atbilstoša šķiedrvielām bagāta diēta, lai veicinātu vieglāku un mīkstāku vēdera izeju. Uzturā jālieto pietiekoši daudz šķidruma – vismaz 30 ml/kg svara. Regulāras ēdienreizes un pareizā laika izvēle tualetes apmeklējumam (30 min pēc pamošanās vai ēšanas) veicinās efektīvāku vēdera izeju ar minimālu piepūli. Pacientiem rekomendējama un uzsverama arī pareiza tualetes kultūra: pareiza poza uz poda defekācijas laikā, tualetes apmeklējums ne ilgāk par 5 minūtēm, tualetes apmeklējuma laikā nenodarboties ar blakus lietām (lasīšanu, telefona un planšetes lietošanu), vēlams pēc tualetes apmeklējuma lietot bidē nevis tualetes papīru (Emmanuel, 2011).

Muskuļatūras un saišu nostiprināšanai ieteicamas dažādas fiziskās aktivitātes. Mērķtiecīgākas ir tieši uz iegurņa muskuļatūru un saitēm vērstas aktivitātes: aerobika, pilates, ārstnieciskā vingrošana, intīmais fitness, skriešana un soļošana (Fabrizio, Alimi and Kumar, 2017; Rao, 2009; Sharma and Rao, 2017).

Kā būtisks ODS profilaktisks pasākums ir jāatzīmē profesionāla dzemdību procesa vadīšana. Pārlietu straujas dzemdības varētu bojāt iegurņa saišu un muskuļatūras aparātu, kas vēlāk būtiski novājina starpsienu starp maksti un taisno zarnu, kas rezultējas ar hroniskiem aizcietējumiem (Ferdinande *et al.*, 2018; Shin, Toto and Schey, 2015).

Vispārēja uztura un fizisko aktivitāšu režīma ievērošana būtiski uzlabos pacientu dzīves kvalitāti un samazinās ķirurģiskās iejaukšanās risku.

3.5. ODS ārstēšanas nākotnes iespējas

Pašreiz kā galējās ODS ārstēšanas metodes tiek izmantotas dažādas ķirurģiskas manipulācijas. Piedāvāto operāciju klāsts ir diezgan plašs: transabdominālas, laparoskopiskas, ar starpenes pieceju transvaginālas un transanālas, turklāt katrā operāciju grupā iespējamas rezekcijas tipa operācijas un plastiskās operācijas ar un bez sintētisku prostētisku materiālu izmantošanas. Rezultāti atkarīgi no patoloģijas lieluma, apjoma, pavadošām slimībām un ārstējošā ārsta pieredzes (Guttadauro *et al.*, 2018; Riss and Stift, 2015). Taču bieži, neskatoties uz perfekti veiktu operāciju, reālie rezultāti un pacienta dzīves kvalitātes uzlabošanās nav tik labi, kā gaidīts (Janssen and van Dijke, 1994; Murthy *et al.*, 1996; Picciariello *et al.*, 2019). Tā kā sekundārās izmaiņas novērojamas tikai taisnās zarnas priekšējā sienā, tad patoģenētiski pietiekoša ir selektīva taisnās zarnas priekšējās sienas rezekcija. Tā rezultātā pacientam ir mazāka trauma, mazāks komplikāciju un sarežģītumu risks. Arī no ekonomiskā skatu punkta šādas operācijas gadījumā nepieciešams mazāks steiplera magazīnu skaits.

Mūsdienu medicīnas tendencēs ir virzība uz vairāk konservatīvu terapiju, profilaksi un mazinvasīvām operācijām. Turpmāko nākotnes pētījumu platforma ir jaunu mazinvasīvu metožu attīstīšana ODS problēmas likvidēšanai. Balstoties uz mūsu pētījuma rezultātiem, viena no ODS profilakses un likvidēšanas metodēm ir kolagēna daudzuma palielināšana un remodelēšana taisnās zarnas sienā. Pētījumā ar dzīvnieku modeļiem ar neablatīvu radiofrekvences metodi ir izdevies taisnās zarnas sienas audos palielināt kolagēna daudzumu (Herman *et al.*, 2015). Kā, piemēram, arī ginekoloģijā izmantotā lāzermetode slodzes urīna inkontinences un menopauzes genitourinārā sindroma ārstēšanā maina kolagēna struktūru maksts sienā. Lāzerterapijas rezultātā notiek maksts sienas kolagēna

daudzuma palielināšanās un remodelēšanās, kas veicina maksts sienas nostiprināšanos un simptomātikas mazināšanos (Kwon *et al.*, 2018; Zerbinati *et al.*, 2015). Līdzīgā veidā regulāri periodiski apstrādājot taisnās zarnas sienu, iespējams uzlabot taisnās zarnas sienas biomehāniskās īpašības un likvidēt slimības progresu jau sākumstadijās.

Savukārt, pievēršot kompensatoro mehānismu attīstībai ODS gadījumā, kā terapeitiski profilaktiskie pasākumi ir neiromuskulārās impulsu pārvades uzlabošana zarnās. Te ir vieta variācijām par tibiālā vai sakrālā nerva stimulāciju un biofīdbeka procedūrām. Palielinot un uzlabojot neirālo impulsu pārvadi zarnās, iespējams panākt labāku zarnu tonusu un slimības regresu un pacienta dzīves kvalitātes uzlabošanos. Attīstot jaunas profilaktiskas un mazināšanas metodes ODS pacientu ārstēšanā, iespējams panākt, ka ķirurģisko operāciju skaits varētu samazināties zem 20%.

SECINĀJUMI

1. Pacientiem ar ODS pēc *Contour Transtar* veiktajām operācijām aizcietējumu simptomātika likvidējās un dzīves kvalitāte saglabājās līdz pētījuma kontroles beigām (36 mēneši).
2. ODS skala ir ērts palīg līdzeklis ikdienas ārsta praksē, konsultējot pacientus ar hroniskiem aizcietējumiem un izvērtējot ārstēšanas efektivitāti gan pēc konservatīvas, gan ķirurģiskas terapijas.
3. Pacientiem ar ODS un izolētu rektocēli patoģenētiski pietiekoša būtu taisnās zarnas priekšējās sienas pusbēršanas rezekcija.
4. Pacientiem ar ODS pēc *Contour Transtar* operācijām stabili izdodas likvidēt aizcietējumu simptomātiku arī ar *m. puborectalis* sindroma un enterocēles atradni defekogrāfijā.
5. Pacientiem ODS gadījumā indikācijas operācijai būtu jānosaka, ja Longo ODS skolas vērtējums ir > 15 .
6. Pacientiem ar ODS ir palielināta taisnās zarnas deformējamība un samazināts stingums gan priekšējā, gan mugurējā sienā, un tas varētu būt primārais iemesls rektocēles un taisnās zarnas sienas invaginācijas attīstībai.
7. ODS pacientiem taisnās zarnas graužošais spriegums gan taisnās zarnas priekšējā, gan mugurējā sienā neatšķiras no kontroles grupas, līdz ar to taisnās zarnas sienas stiprums nav mazāks, salīdzinot ar kontroles grupu. Gan ODS pacientiem, gan kontroles grupā taisnās zarnas priekšējā siena anatomiskās topogrāfijas dēļ ir vājāka, salīdzinot ar mugurējo sienu.
8. Obstruktīvā defekācijas sindroma pacientiem pastāv kopsakarība starp taisnās zarnas sienas biomehāniskajām īpašībām un morfoloģiskajām izmaiņām taisnās zarnas sienā. Pacientu grupā taisnās zarnas salīdzinoši lielāka deformējamība un mazāks stingums izskaidrojams ar samazinātu kolagēno šķiedru daudzumu zarnas sienā. Pacientu grupā ir palielināts

neirālās regulācijas elementu daudzums: glijas un ICC šūnas. Īpaši palielināts šo elementu daudzums ir pacientu taisnās zarnas priekšējā sienā, kas varētu būt sekundāras kompensatoras izmaiņas kolagēno šķiedru daudzuma samazināšanās rezultātā.

REKOMENDĀCIJAS

1. ODS skala ir ērts palīg līdzeklis ikdienas ārsta praksē, konsultējot pacientus ar HA un izvērtējot ārstēšanas efektivitāti
2. Pacientiem ar ODS un izolētu rektocēli patoģenētiski pietiekoša būtu taisnās zarnas priekšējās sienas pusbēršana rezekcija
3. Jaunu ODS ārstēšanas metožu izstrādei jābūt mērķētai uz pastiprinātu kolagēna sintēzes veicināšanu un kolagēna struktūru remodelēšanu taisnās zarnas sienā, jo īpaši priekšējā sienā.
4. Mērķtiecīga un patoģenētiski pamatota ir arī neiroģenās stimulācijas metožu attīstīšana.

AUTORA PUBLIKĀCIJAS

1. Brunenicks I., Pekarska K., Kasyanov V., Groma V. Biomechanical and morphological peculiarities of the rectum in patients with obstructed defecation syndrome. *Romanian Journal of Morphology & Embryology* 2017, 58(4):1193–1200. Starptautiski citējams izdevums.
2. Bruņenicks I., Dūrena I., Provais G., Martinsons A. Vēlīno rezultātu izvērtējums pacientiem ar obstruktīvo defekācijas sindromu pēc transanālas steiplerrezekcijas, izmantojot Contour Transtar griezējšuvēju. RSU Zinātniskie raksti 2016: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija, Rīga, 2016, lpp. 162-168.
3. Bruņenicks I., Martinsons A., Dūrena I., Provais G., Kasjanovs V. Taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas biomehāniskās īpašības pacientiem ar obstruktīvo defekācijas sindromu. RSU Zinātniskie raksti 2016: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija, Rīga, 2016, lpp. 154-161.
4. Brunenicks I., Martinsons A., Melbarde-Gorkusa I., Snipe K., Kusmane A., Provais G., Kasyanov V. Biomechanical grounds of obstructive defecation syndrome. *Colorectal Disease* 16(3):37, 2014-*Abstracts of the 9th Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology (ESCP)* (Barcelona, Spain, Sept. 24-26, 2014). Starptautiski citējams izdevums.
5. Martinsons A., Narbutis Z., Brunenicks I., Pavars M., Lebedkovs S., Gardovskis J. A comparison of quality of life and postoperative results from combined PPH and conventional haemorrhoidectomy in different cases of haemorrhoidal disease. *Colorectal Disease* 9(5):423-9, July 2007. Starptautiski citējams izdevums.

ZIŅOJUMI KONGRESOS UN STENDA REFERĀTI

1. Bruneniekš I., Martinsons A., Snipe K., Kusmane A., Melbarde-Gorkusa I., Sedleniece I. First long term results after Contour Transtar operations: influence of different defecography findings" Colorectal Disease 13(6):46, Abstracts of the 6th Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology (ESCP) 21-24 September 2011 Copenhagen, Denmark.
2. Bruņenieks I., Martinsons A., Kasjanovs V. Obstruktīvā defekācijas sindroma biomehāniskais pamatojums. RSU zinātniskā konference 2012.gada 29. un 30. martā, Rīga.
3. Bruneniekš I., Melbarde-Gorkusa I., Snipe K., Kasyanov V., Kusmane A., Martinsons A. Long term results after Contour Transtar operations: influence of different defecography findings. Colorectal Disease 14(2):28, Abstracts of the 7th Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology (ESCP) 26-28 September 2012 Vienna, Austria.
4. Bruneniekš I., Martinsons A., Melbarde-Gorkusa I., Snipe K., Kusmane A., Kasyanov V. Biomechanical investigation of obstructive defecation syndrom. Colorectal Disease 14(2):28, Abstracts of the 7th Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology (ESCP) 26-28 September 2012 Vienna, Austria
5. Bruneniekš I. Отдаленные результаты STARR операций на прямой кишке. Новые технологии в колоректальной хирургии. 11. декабря 2012. г. Минск. Белоруссия
6. Bruņenieks I., Martinsons A., Kasjanovs V. Obstruktīvā defekācijas sindroma biomehāniskais pamatojums. RSU zinātniskā konference, 2013. gada 21. un 22. martā, Rīga, Latvija.
7. Bruneniekš I., Melbarde-Gorkusa I., Kasyanov V. , Snipe K., Kusmane A., Provais G. , Martinsons A. Long term results after Contour Transstar

- operations. ESCP 8th Scientific and Annual General Meeting 25-27 September 2013, Belgrade, Serbia.
8. Brunenicks I., Martinsons A., I. Melbarde-Gorkusa, Snipe K., Kusmane A., Provais G. , Kasyanovs V. Biomechanical grounds of obstructive defecation syndrom. ESCP 8th Scientific and Annual General Meeting 25-27 September 2013, Belgrade, Serbia.
 9. Brunenicks I., Martinsons A., Melbarde-Gorkusa I. Snipe K., Kusmane A., Provais G., Kasyanovs V. Biomechanical grounds of obstructive defecation syndrom. Colorectal Disease 16(3):37, Abstracts of the 9th Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology (ESCP) 24-26 September 2014, Barcelona, Spain
 10. Bruņenicks I., Martinsons I., Dūrena I., Provais G., Kasjanovs V. Obstruktīva defekācijas sindroma biomehāniskais pamatojums. RSU zinātniskā konference 2015.gada 26. un 27. martā, Rīga, Latvija.
 11. Brunenicks I., Melbarde-Gorkusa I., Kasyanov V., Snippe K., Kusmane A., Durena I., Martinsons A. Treatment of obstructed defecation syndrome in Latvia. Abstracts of the 8th Congress of the Baltic Association of Surgeons. 10-12 September 2015, p55-56, Tallin, Estonia.
 12. Brunenicks I., Pekarska K., Skuja S., Groma V. Morphology of rectum in patients with rectocele. The 8th morphology scientific conference:interdisciplinary nature of contemporary morphology. 12-14th November 2015, Vilnius, Lithuania
 13. Brunenicks I., Kasyanov V., Pekarska K., Groma V., Martinsons A. Biomechanical and morphological peculiarities of the rectum in patients with obstructed defecation syndrome. 9th Congress of the Baltic Association of Surgeons. May 2018 Klaipeda Lithuania

LITERATŪRAS SARAĶSTS

1. Al-Shboul O. A. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2013;19(1):3-15.
2. Altman D., Mellgren A., Blomgren B., Lopez A., Zetterstrom J., Nordenstam J., et al. Clinical and histological safety assessment of rectocele repair using collagen mesh. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(10):995-1000.
3. Bananzadeh A., Geramizadeh B., Moslemi S., Ghahramani L., Safarpour A., Hosseini S. V., et al. Sporadic Congenital Hyperplasia of Interstitial Cell of Cajal of Rectum as a Cause of Chronic Constipation. *Annals of Colorectal Research*. 2013.
4. Barber J. E., Kasper F. K., Ratliff N. B., Cosgrove D. M., Griffin B. P., Vesely I. Mechanical properties of myxomatous mitral valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;122(5):955-62.
5. Bassotti G., Blandizzi C. Understanding and treating refractory constipation. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2014;5(2):77-85.
6. Bitar K., Greenwood-Van Meerveld B., Saad R., Wiley J. W. Aging and gastrointestinal neuromuscular function: insights from within and outside the gut. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2011;23(6):490-501.
7. Bourgouin S., Bege T., Masson C., Arnoux P. J., Mancini J., Garcia S., et al. Biomechanical characterisation of fresh and cadaverous human small intestine: applications for abdominal trauma. *Medical & biological engineering & computing*. 2012;50(12):1279-88.
8. Caetano A. C., Dias S., Santa-Cruz A., Rolanda C. Renzi Score for Obstructed Defecation Syndrome - Validation of the Portuguese Version According to the Cosmin Checklist. *Arquivos de gastroenterologia*. 2018;55(1):55-60.
9. Carew T. E., Vaishnav R. N., Patel D. J. Compressibility of the arterial wall. *Circ Res*. 1968;23(1):61-8.

10. Chan R. W., Titze I. R. Effect of postmortem changes and freezing on the viscoelastic properties of vocal fold tissues. *Annals of biomedical engineering*. 2003;31(4):482-91.
11. Choung R. S., Locke G. R., 3rd, Schleck C. D., Zinsmeister A. R., Talley N. J. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(11-12):1521-8.
12. Chow M. J., Zhang Y. Changes in the mechanical and biochemical properties of aortic tissue due to cold storage. *The Journal of surgical research*. 2011;171(2):434-42.
13. Dall F. H., Jorgensen C. S., Houe D., Gregersen H., Djurhuus J. C. Biomechanical wall properties of the human rectum. A study with impedance planimetry. *Gut*. 1993;34(11):1581-6.
14. Egorov V. I., Schastlivtsev I. V., Prut E. V., Baranov A. O., Turusov R. A. Mechanical properties of the human gastrointestinal tract. *Journal of biomechanics*. 2002;35(10):1417-25.
15. Emmanuel A. Current management strategies and therapeutic targets in chronic constipation. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2011;4(1):37-48.
16. Evans F. G. *Mechanical properties of bone*. Springfield, Ill.,: Thomas; 1973. xiii, 322 p. p.
17. Fabrizio A. C., Alimi Y., Kumar A. S. Methods of Evaluation of Anorectal Causes of Obstructed Defecation. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2017;30(1):46-56.
18. Ferdinande K., Dorreman Y., Roelens K., Ceelen W., De Looze D. Anorectal symptoms during pregnancy and postpartum: a prospective cohort study. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2018.
19. Fontanesi L., Vargiolu M., Scotti E., Latorre R., Faussone Pellegrini M. S., Mazzoni M., et al. The KIT gene is associated with the english spotting coat color locus and congenital megacolon in Checkered Giant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PloS one*. 2014;9(4):e93750.

20. Fukuda H., Fukai K. Convergence of visceral afferents on candidate units for the pontine defecation reflex center of the dog. *The Japanese journal of physiology*. 1982;32(6):1007-10.
21. Gomez-Pinilla P. J., Gibbons S. J., Sarr M. G., Kendrick M. L., Shen K. R., Cima R. R., et al. Changes in interstitial cells of cajal with age in the human stomach and colon. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2011;23(1):36-44.
22. Gulbransen B. D., Sharkey K. A. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(11):625-32.
23. Guttadauro A., Chiarelli M., Maternini M., Bains M., Pecora N., Gabrielli F. Value and limits of stapled transanal rectal repair for obstructed defecation syndrome: 10 years-experience with 450 cases. *Asian J Surg*. 2018;41(6):573-7.
24. Hager R., Gharaie S., Finlayson C., Kumar D. Distribution of the interstitial cells of Cajal in the human anorectum. *Journal of the autonomic nervous system*. 1998;73(2-3):75-9.
25. Hager R., Gharaie S., Finlayson C., Kumar D. Regional and transmural density of interstitial cells of Cajal in human colon and rectum. *The American journal of physiology*. 1998;275(6 Pt 1):G1309-16.
26. Herman R. M., Berho M., Murawski M., Nowakowski M., Rys J., Schwarz T., et al. Defining the histopathological changes induced by nonablative radiofrequency treatment of faecal incontinence - a blinded assessment in an animal model. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2015;17(5):433-40.
27. Hicks C. W., Weinstein M., Wakamatsu M., Pulliam S., Savitt L., Bordeianou L. Are rectoceles the cause or the result of obstructed defaecation syndrome? A prospective anorectal physiology study. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(8):993-9.
28. Higgins P. D., Johanson J. F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(4):750-9.

29. Horisawa M., Watanabe Y., Torihashi S. Distribution of c-Kit immunopositive cells in normal human colon and in Hirschsprung's disease. *Journal of pediatric surgery*. 1998;33(8):1209-14.
30. Howes M. Dynamic material properties of the post-mortem human colon. International Research Council on the Biomechanics of Injury (IRCOBI) 11–13 September 2013; Gothenburg, Sweden 2013. p. 123-32.
31. Hunt R. H., Dhaliwal S., Tougas G., Pedro C., Labbe J. F., Paul H., et al. Prevalence, impact and attitudes toward lower gastrointestinal dysmotility and sensory symptoms, and their treatment in Canada: A descriptive study. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2007;21(1):31-7.
32. Iino S., Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta histochemica et cytochemica*. 2006;39(6):145-53.
33. Janssen L. W., van Dijke C. F. Selection criteria for anterior rectal wall repair in symptomatic rectocele and anterior rectal wall prolapse. *Diseases of the colon and rectum*. 1994;37(11):1100-7.
34. Knowles C. H., De Giorgio R., Kapur R. P., Bruder E., Farrugia G., Geboes K., et al. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut*. 2010;59(7):882-7.
35. Koloski N. A., Talley N. J., Boyce P. M. Does psychological distress modulate functional gastrointestinal symptoms and health care seeking? A prospective, community Cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(4):789-97.
36. Korsak K., Dolatshad N. F., Silva A. T., Saffrey M. J. Ageing of enteric neurons: oxidative stress, neurotrophic factors and antioxidant enzymes. *Chemistry Central journal*. 2012;6(1):80.
37. Kwon T. R., Kim J. H., Seok J., Kim J. M., Bak D. H., Choi M. J., et al. Fractional CO₂ laser treatment for vaginal laxity: A preclinical study. *Lasers in surgery and medicine*. 2018.
38. Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation. *The New England journal of medicine*. 2003;349(14):1360-8.

39. Lin H. C., Chen H. X., Huang L., Zhu Y. X., Zhou Q., Li J., et al. Prognostic and predictive value of interstitial cells of Cajal populations following stapled transanal rectal resection (STARR) in patients with obstructed defecation syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;6(4):270-6.
40. Lyford G. L., He C. L., Soffer E., Hull T. L., Strong S. A., Senagore A. J., et al. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut*. 2002;51(4):496-501.
41. MacLennan A. H., Taylor A. W., Wilson D. H., Wilson D. The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000;107(12):1460-70.
42. Martin B. C., Barghout V., Cerulli A. Direct medical costs of constipation in the United States. *Managed care interface*. 2006;19(12):43-9.
43. McGavin M. D. Factors affecting visibility of a target tissue in histologic sections. *Veterinary pathology*. 2014;51(1):9-27.
44. Murthy V. K., Orkin B. A., Smith L. E., Glassman L. M. Excellent outcome using selective criteria for rectocele repair. *Diseases of the colon and rectum*. 1996;39(4):374-8.
45. Nakajima T., Watanabe S., Sato Y., Kameya T., Hirota T., Shimosato Y. An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. *The American journal of surgical pathology*. 1982;6(8):715-27.
46. O'Leary S. A., Doyle B. J., McGloughlin T. M. The impact of long term freezing on the mechanical properties of porcine aortic tissue. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2014;37:165-73.
47. Palit S., Bhan C., Lunniss P. J., Boyle D. J., Gladman M. A., Knowles C. H., et al. Evacuation proctography: a reappraisal of normal variability. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014;16(7):538-46.
48. Picciariello A., Papagni V., Martinez G., De Fazio M., Digennaro R., Altomare D. F. Post-operative clinical, manometric, and defecographic findings in patients undergoing unsuccessful STARR operation for obstructed defecation. *International journal of colorectal disease*. 2019;34(5):837-42.

49. Podzemny V., Pescatori L. C., Pescatori M. Management of obstructed defecation. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015;21(4):1053-60.
50. Rantis P. C., Jr., Vernava A. M., 3rd, Daniel G. L., Longo W. E. Chronic constipation- is the work-up worth the cost? *Diseases of the colon and rectum*. 1997;40(3):280-6.
51. Rao S. S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2009;19(1):117-39, vii.
52. Rao S. S. Dyssynergic defecation. *Gastroenterology clinics of North America*. 2001;30(1):97-114.
53. Rashid A., Khuroo S. Obstructed Defecation Syndrome: A Treatise on Its Functional Variant. *Internal Medicine*. 2014;S1.
54. Renzi A., Brillantino A., Di Sarno G., d'Aniello F. Five-item score for obstructed defecation syndrome: study of validation. *Surgical innovation*. 2013;20(2):119-25.
55. Ribaric G., D'Hoore A., Schiffhorst G., Hempel E., Group T. R. S. STARR with CONTOUR(R) TRANSTAR device for obstructed defecation syndrome: one-year real-world outcomes of the European TRANSTAR registry. *International journal of colorectal disease*. 2014;29(5):611-22.
56. Riss S., Stift A. Surgery for obstructed defecation syndrome - is there an ideal technique. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015;21(1):1-5.
57. Roberts J. A., Waters L., Ro J. Y., Zhai Q. J. Smoothelin and caldesmon are reliable markers for distinguishing muscularis propria from desmoplasia: a critical distinction for accurate staging colorectal adenocarcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(2):792-6.
58. Rosen J., Brown J. D., De S., Sinanan M., Hannaford B. Biomechanical properties of abdominal organs in vivo and postmortem under compression loads. *Journal of biomechanical engineering*. 2008;130(2):021020.
59. Rubod C., Brieu M., Cosson M., Rivaux G., Clay J. C., de Landsheere L., et al. Biomechanical properties of human pelvic organs. *Urology*. 2012;79(4):968 e17-22.

60. Saffrey M. J. Aging of the mammalian gastrointestinal tract: a complex organ system. *Age*. 2014;36(3):9603.
61. Saffrey M. J. Cellular changes in the enteric nervous system during ageing. *Developmental biology*. 2013;382(1):344-55.
62. Sandler R. S., Jordan M. C., Shelton B. J. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *American journal of public health*. 1990;80(2):185-9.
63. Schwandner O., Furst A., German S. R. S. G. Assessing the safety, effectiveness, and quality of life after the STARR procedure for obstructed defecation: results of the German STARR registry. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2010;395(5):505-13.
64. Shafik A., El-Sibai O., Ahmed I., Shafik A. A. Identification of interstitial cells of Cajal in the human rectum. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2004;9:2848-51.
65. Sharma A. Scoring Systems in Evaluation of Constipation and Obstructed Defecation Syndrome (ODS). *Journal of International Medical Sciences Academy*. 2012;25(1):57-9.
66. Sharma A., Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handbook of experimental pharmacology*. 2017;239:59-74.
67. Shin G. H., Toto E. L., Schey R. Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(4):521-9; quiz 30.
68. Shorvon P. J., McHugh S., Diamant N. E., Somers S., Stevenson G. W. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut*. 1989;30(12):1737-49.
69. Sileri P., Franceschilli L., Smolarek S., Colombo D., Giorgi F., Missori G., et al. Interstitial cells of Cajal increased in patients with rectal prolapse. *International journal of colorectal disease*. 2016;31(5):1069-70.
70. Skalli O., Ropraz P., Trzeciak A., Benzonana G., Gillesen D., Gabbiani G. A monoclonal antibody against alpha-smooth muscle actin: a new probe for smooth muscle differentiation. *The Journal of cell biology*. 1986;103(6 Pt 2):2787-96.

71. Stemper B. D., Yoganandan N., Stineman M. R., Gennarelli T. A., Baisden J. L., Pintar F. A. Mechanics of fresh, refrigerated, and frozen arterial tissue. *The Journal of surgical research*. 2007;139(2):236-42.
72. Stuto A., Renzi A., Carriero A., Gabrielli F., Gianfreda V., Villani R. D., et al. Stapled trans-anal rectal resection (STARR) in the surgical treatment of the obstructed defecation syndrome: results of STARR Italian Registry. *Surgical innovation*. 2011;18(3):248-53.
73. Varma J. S. Autonomic influences on colorectal motility and pelvic surgery. *World journal of surgery*. 1992;16(5):811-9.
74. Wiskur B., Greenwood-Van Meerveld B. The aging colon: the role of enteric neurodegeneration in constipation. *Current gastroenterology reports*. 2010;12(6):507-12.
75. Yamada H., Evans F. G. *Strength of biological materials*. Baltimore,: Williams & Wilkins; 1970. x, 297 p. p.
76. Yu Y., Zhang B., Ding J., Zhuo G., Ni G., Zhu J., et al. [Long-term efficacy of stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2017;20(12):1360-4.
77. Yun H. Y., Sung R., Kim Y. C., Choi W., Kim H. S., Kim H., et al. Regional Distribution of Interstitial Cells of Cajal (ICC) in Human Stomach. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2010;14(5):317-24.
78. Zerbinati N., Serati M., Origoni M., Candiani M., Iannitti T., Salvatore S., et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers in medical science*. 2015;30(1):429-36.
79. Zhang B., Ding J. H., Zhao Y. J., Zhang M., Yin S. H., Feng Y. Y., et al. Midterm outcome of stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome: a single-institution experience in China. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(38):6472-8.

PATEICĪBAS

No visas sirds pateicos saviem promocijas darba vadītājiem: Dr. med. Aigaram Martinsonam par darba ideju, padomiem un man veltīto laiku; Dr. habil. sc. ing. Vladimiram Kasjanovam par ticību man, izcilo pedagoģisko pieeju, motivācijas spēju, neatlaidību un nebeidzamo enerģijas un pozitīvisma avotu. Bez jums es to nepaveiktu!

Bezgalīgas pateicības Dr. habil. med., profesorei Valentīnai Gromai par palīdzību promocijas darba morfoloģijas sadaļas izpildē un pilnveidošanā. Paldies Dr. Katrīnai Pekarskai par morfoloģijas rezultātu apkopošanu. Paldies arī citiem RSU Morfoloģijas katedras darbiniekiem, par kuriem es tikai nojaušu pēc viņu izdarītā apjomīgā darba.

Paldies kolēģiem Dr. Aijai Kusmanei un Dr. Kasparam Snippem par veiktajām operācijām, iesaistīšanos mana darba izpildē un koleģiāli draudzīgiem padomiem darba rezultātu apstrādē un gala prezentāciju izveidošanā.

Paldies Dr. Jurijam Nazarovam par iespēju iegūt materiālu kontroles grupas izveidei.

Paldies recenzentiem Dr. med., profesoram Arnim Enģelim, Dr. med., docentam Paulius Žeromskas un Dr. habil. sc. phys., profesoram Jurijam Dehtjaram par kritiku un padomiem mana promocijas darba pilnveidošanai.

Paldies Līgai Stirnai par pareizo komatu un garumzīmju salikšanu un neuzmanības kļūdu izķeršanu.

Paldies Pandai par literārā spožuma devumu medicīniskajam tekstam pēdējos darba tapšanas soļos.

Paldies darba kolēģiem un virsmāsai Solveigai Rollei par sapratni un iespēju izlīdzēt, kad studiju dēļ nespēju pildīt savus darba pienākumus.

Paldies draugiem par sapratni un spēju palīdzēt pat muļķīgu prasību gadījumā, paldies Ingai Lotišai par bultiņām, paldies komandai “Štepselētāju

atgriešanās” par draudzīgu atbalstu un relaksējošu atmosfēru darba tapšanas starplaikos.

Paldies manai ģimenei: sievai Gundegai Bruņenieci par izpratni, iekļūtību un mīlestību, bērniem Līvai, Elzai un Jēkabam par dzīvesprieku un motivāciju, mammai Vēsmai par gatavību vienmēr uzklausīt un sniegt vērtīgus nemedicīniskus padomus, māšai Gundegai Provais par gatavību palīdzēt jebkurā situācijā.