

Ints Bruņenieks

ORCID 0000-0001-9322-0835

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

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

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – ķirurģija

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

Rīga, 2020

SATURS

DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI	4
IEVADS	5
1. LITERATŪRAS APSKATS	9
1.1. Taisnās zarnas morfoloģija	9
1.2. Taisnās zarnas normālā fizioloģija un defekācijas akts	14
1.3. Hronisku aizcietējumu veidi un to patogēnēze un patofizioloģija	16
1.4. Hronisku aizcietējumu diagnostika, pacientu morfoloģiskās un funkcionālās izmeklēšanas metodes	18
1.5. Hronisku aizcietējumu ārstēšanas metodes	24
1.5.1. Konservatīvās ārstēšanas metodes	24
1.5.2. Aizcietējumu ķirurģiskās ārstēšanas metodes	27
1.6. Morfoloģiskās izmaiņas resnās zarnas sienā pacientiem ar hroniskiem aizcietējumiem ..	32
1.7. Resnās zarnas sienas biomehāniskās īpatnības	34
2. MATERIĀLS UN METODES	36
2.1. Pētījumu veids, pacientu raksturojums, demogrāfiskie dati un atlases principi	36
2.2. Pētījuma uzbūve	37
2.2.1. Pacientu ODS smaguma noteikšanas anketēšana ar ODS Longo skalu pirms operatīvās terapijas, kā arī agrīnā un vēlīnā periodā pēc <i>Contour Transtar</i> operācijām ..	37
2.2.2. Pētāmās un kontroles grupu izveides kritēriji un nosacījumi biomehānisko un	38
morfoloģisko īpašību noteikšanai	38
2.2.3. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas materiāla sagatavošana un uzglabāšana	39
2.2.4. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas graužoša sprieguma, graužošas deformācijas un pieskares elastības moduļa noteikšana	40
2.2.5. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas morfoloģiskā analīze	42
2.3. Darba ētiskie aspekti	43
2.4. Datu statistiskās apstrādes metodes	43
3. REZULTĀTI	45
3.1. Pacientu sūdzību vērtējums ar Longo skalu pirms operācijas un pēc <i>Contour Transtar</i> operācijas	45
3.2. Taisnās zarnas sienas biomehāniskās īpašības pacientiem ar ODS un kontroles grupā. ..	46
3.3. Taisnās zarnas sienas morfoloģiskā atradne pacientiem ar ODS un kontroles grupā	50
4. DISKUSIJA	61
4.1. <i>Contour Transtar</i> (CoTr) operāciju rezultātu izvērtējums ar ODS Longo skalu	61
4.2. Taisnās zarnas priekšējās un mugurējās sienas biomehānisko un morfoloģisko īpašību salīdzinājums pacientu un kontroles grupā	65
4.3. Primārās un sekundārās izmaiņas taisnās zarnas sienā pacientiem ar ODS	68
4.4. ODS profilaktiskie pasākumi	70
4.5. ODS ārstēšanas nākotnes iespējas	70
SECINĀJUMI	72
REKOMENDĀCIJAS	73
AUTORA PUBLIKĀCIJAS	74
ZIŅOJUMI KONGRESOS UN STENDA REFERĀTI	75
DARBĀ IZMANTOTO ATTĒLU SARAKSTS	77
DARBĀ IZMANTOTO TABULU SARAKSTS	80

LITERATŪRAS SARAKSTS	81
PIELIKUMI	96

DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

Biofīdbeks - 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 mīkstināša diēta, laksatīvi, 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). Pastāv ļoti daudz dažādu ķirurģisko metožu ODS ārstēšanai. 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 pārliecinošu pamatojumu un patofizioloģisko skaidrojumu. Kopumā izpratne par rektocēles rašanās patofizioloģisko mehānismu ir samērā vāja.

Pētījuma mērķis bija noteikt ODS pacientu patofizioloģiskās primārās un sekundārās izmaiņas taisnās zarnas sienā.

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 novitāte

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 mazinvazīvo 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 slokojuma 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.

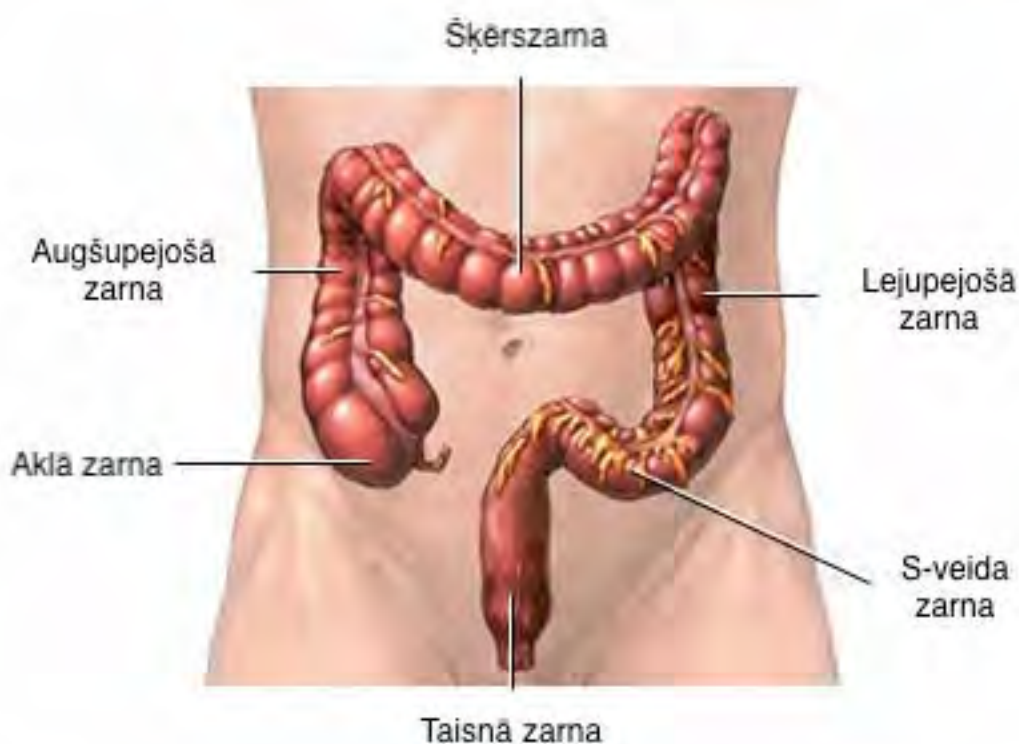
5. Digitālā kamera DC 300F – paraugu morfoloģiskās analīzes mikroskopisko attēlu fotografēšana.

6. *Contour Transtar* griezējšuvēja operācijas komplekts.

1. LITERATŪRAS APSKATS

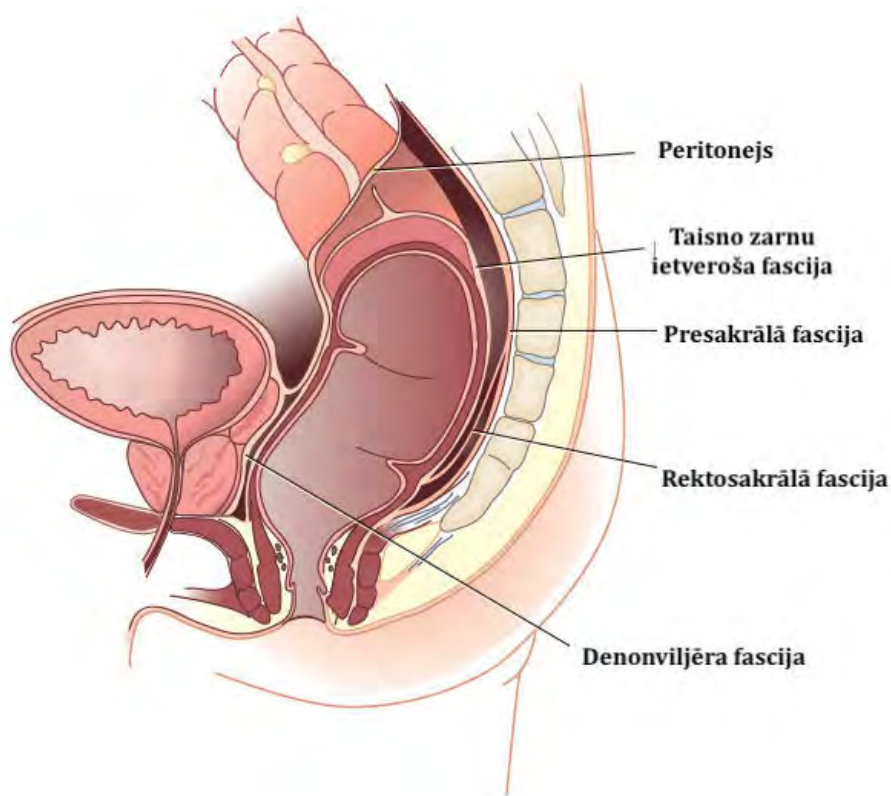
1.1. Taisnās zarnas morfoloģija

Taisnā zarna ir muskuļots cauruļveida orgāns, kas ir zarnu trakta noslēdzošais segments (1.1. attēls). Taisnā zarna pieaugušajiem ir apmēram 12 - 20 cm gara. Tā sākas no rektosigmoidālā leņķa, veidojas kā S-veida zarnas tiešs turpinājums un beidzas ar anālo kanālu, kas noslēdzas ar anālo atveri. Taisnās zarnas lūmenā ir divi vai trīs izliekumi, kurus veido zemgļotādas krokas, kuras sauc arī par Hjūstona krokām. Peritonejs klāj taisnās zarnas priekšējās sienas proksimālās 2/3, bet no sāniem tikai augšējo trešdaļu.



1.1. att. Cilvēka resnā zarna
(www.myinterestingfacts.com/the-large-intestine-facts/)

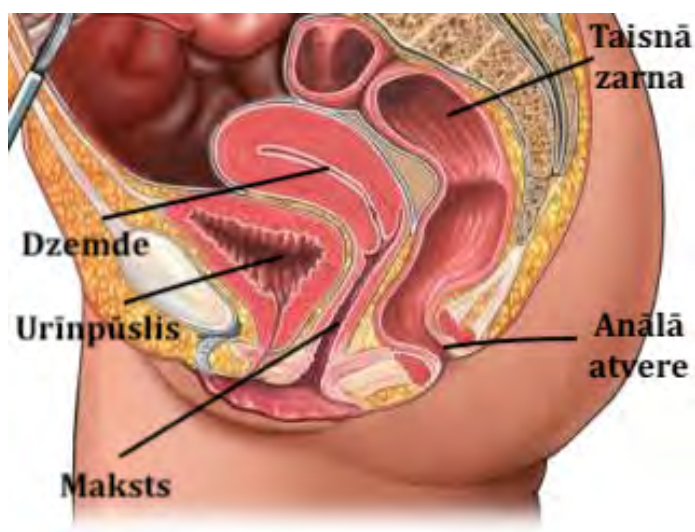
Apakšējā taisnās zarnas trešdaļa atrodas ekstraperitoneāli. Šo taisnās zarnas daļu ieskauj *fascia endopelvica* jeb Denonviljēra (*Denonvilliers C.-P.* 1808-1872) fascija. Šīs fascijas sānu daļas dēvē arī par taisnās zarnas sānu balstu. Taisnā zarna mugurpusē ir fiksēta pie spēcīga Denonviljēra fascijas veidojuma, kas sākas no krusta kaula priekšējās virsmas apmēram S4 līmenī. Šo fiksējošo aparātu kopumā sauc par Valdeijera (*Waldeyer H. W. G.* 1836-1921) fasciju (1.2. attēls) (Barleben and Mills, 2010).



1.2. att. **Taisnās zarnas fascijas**

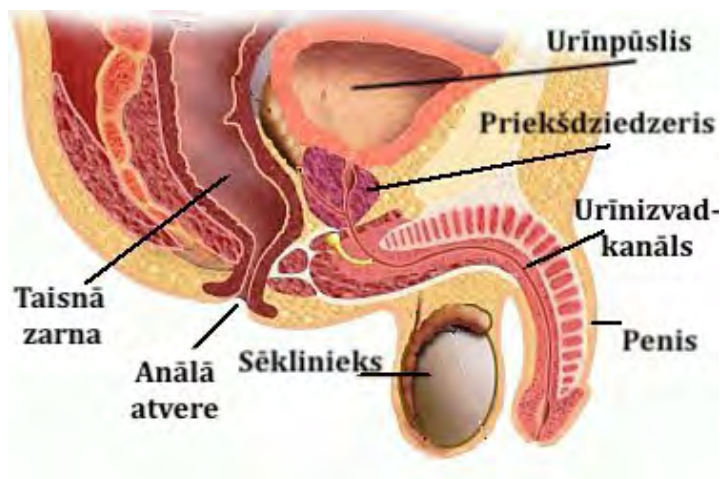
(Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*, ed 2, St Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 10.)

Taisnās zarnas mugurpusē atrodas krusta kauls un astes kauls. Taisnās zarnas priekšpusē sievietēm atrodas dzemde un maksts, bet vīriešiem urīnpūslis, sēklas pūslīši un priekšdziedzeris (1.3. attēls un 1.4. attēls).



1.3. att. **Taisnās zarnas topogrāfija sievietei**

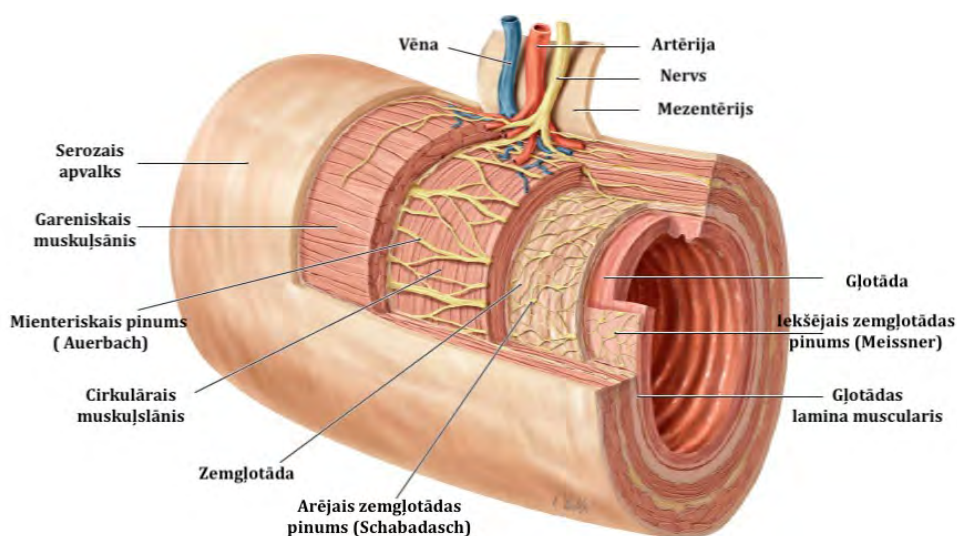
(<https://ebSCO.smartimagebase.com/perforated-bowel/view-item?ItemID=22029>)



1.4. att. **Taisnās zarnas topogrāfija vīrietim**
(<http://www.encognitive.com/node/10486>)

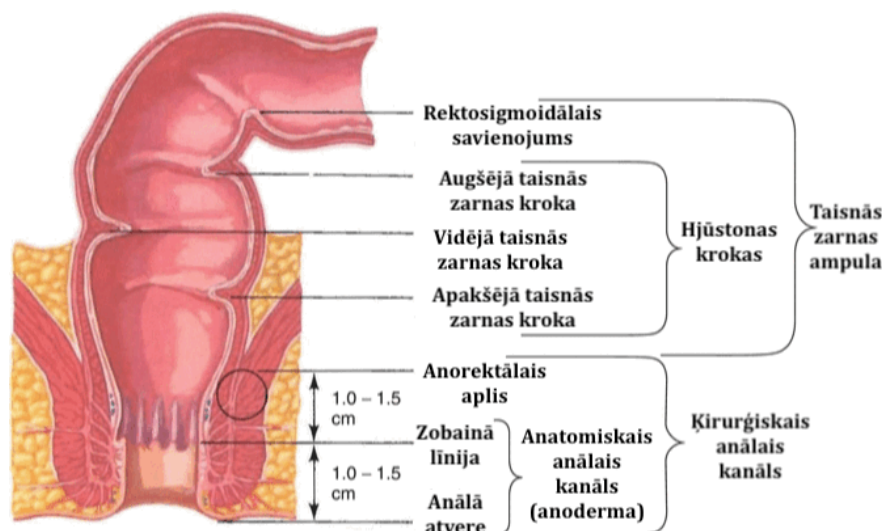
Taisnajā zarnā ir izteikts, biezs muskuļslānis, kas sastāv no iekšējā cirkulārā un ārējā gareniskā muskuļslāņa, kas var nodrošināt peristaltiku. Taisnās zarnas epitēlijā ir daudz gļotas sekretējošas kausveida šūnas, kuras ieziež fēces, un absorbējošas šūnas, kuras no fēcēm uzsūc ūdeni un uzkrāj to tuvumā esošos tubulāros dziedzeros, būtiski palielinot virsmas laukumu.

Taisnās zarnas neirālo regulāciju nodrošina simpātiskā, parasimpātiskā inervācija un zarnu nervu sistēma. Simpatomimētiskā motorā aktivitāte nodrošina slēdzējmuskulatūras aktivizēšanos un pārējās muskulatūras inhibēšanu. Parasimpātisko inervāciju nodrošina sakrālā nerva pinums un *n. vagus*, un parasti tā nodrošina taisnās zarnas gludās muskulatūras aktivizēšanos. Zarnu nervu sistēma ir sarežģīts un augstu organizēts neironu sakopojums, kas sastāv pamatā no diviem lieliem nervu pinumiem. Zemgļotādas (*Meissner*) pinums primāri regulē gļotādas funkciju, bet mienteriskais (*Auerbach*) pinums atrodas starp iekšējo un ārējo muskuļslāni un atbild par motoro aktivitāti (1.5. attēls).



1.5. att. **Resnās zarnas sienas uzbūve**
(<https://anatomyclass01.us/longitudinal-muscle-layer/longitudinal-muscle-layer-structure-and-regulation-of-the-gastrointestinal-tract/>)

Visa gremošanas trakta garumā līdz pat iekšējām sfinkterim zarnas sienā atrodas arī *Cajal* šūnas. Pamatā tās atrodas zemgļotādā, starp muskuļslāņiem un pašā muskuļslānī. Tās ir zarnu ritma devējšūnas (*pacemaker*) un spēlē būtisku lomu zarnu darbības nodrošināšanā. Tās ģenerē lēno viļņu aktivitāti un nodrošina nervu impulsu pārvadi no nerviem uz gludajām muskuļšūnām (Takaki, 2003). Anālais kanāls ir taisnās zarnas distālā daļa. Pieaugušiem cilvēkiem tas ir no 2,5 līdz 5 cm garš. Anālais kanāls sākas *m. levator ani* līmenī un beidzas ar anālo atveri (1.6. attēls).

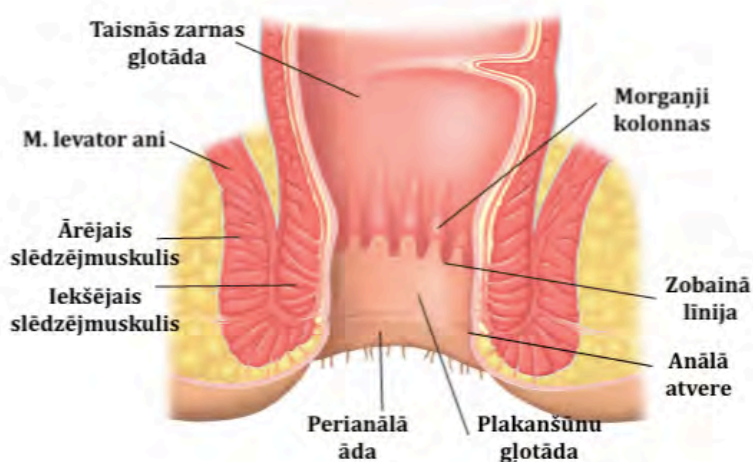


1.6.att. Taisnās zarnas ampula un anālais kanāls

(<https://abdominalkey.com/surgical-anatomy-of-the-colon-rectum-and-anus/>)

Anālo kanālu ietver iekšējais un ārējais slēdzējmuskulis. Iekšējais anālais slēdzējmuskulis ir taisnās zarnas iekšējā cirkulārā gludās muskulatūras slāņa turpinājums (Goligher, Leacock and Brossy, 1955). Iekšējo sfinkteri augšējā daļā ietver *m. levator ani*, tad distālāk ārējā muskuļa virspusējā daļa un visbeidzot ārējā šķērsvītrotā anālā slēdzējmuskuļa zemādas daļa (1.7. attēls). Ārējā slēdzējmuskuļa augšējā daļā var sataustīt *m. puborectalis*, kas palīdz veidot anorektālo riņķi (Barleben and Mills, 2010; Parks, 1958). Taisnās zarnas gareniskais muskuļslānis turpinās arī anālajā kanālā kā gareniskas muskuļšķiedras starpsfinkteru telpā starp iekšējo un ārējo slēdzējmuskuli. Šajā starpsfinkteru telpā atrodas arī anālie dziedzeri.

Gareniskais muskuļslānis sastāv no taisnās zarnas ārējā slāņa gludajām muskuļšķiedrām un *m. levator ani*, *puborectalis* un *pubococcygeus* šķērsvītrotās muskulatūras. Kaudālāk no šī slāņa veidojas šķiedras, kuras, veidojot septas, caur ārējo slēdzējmuskuli piefiksējas pie ādas anālā kanāla distālā daļā un blakus esošās starpenes ādai. Tādējādi veidojas anālās ādas sakrokotājmuskulis, kas veido perianālās ādas radiālo krokojumu.



1.7. att. **Anālais kanāls**

(http://www.aboutcancer.com/anal_anatomy_utd_0309.htm)

Ārējais slēdzējmuskulis ir gribai pakļautā šķērsvītrotā muskulatūra. Pastāv dažādi viedokļi par tā struktūru. Visplašāk tiek uzskatīts, ka ārējam slēdzējmuskulim ir trīs daļas: dziļā, virspusējā un zemādas. Dziļā un zemādas daļa veido cirkulārus muskuļu gredzenus ap zarnu, dziļā daļa saplūst ar *m. puborectalis*, bet virspusējās daļas šķiedras elipsveidīgi piefiksējas pie starpenes diafragmas priekšpusē un astes kaula mugurpusē (Thompson, 1899). Citi autori uzskata, ka ārējais slēdzējmuskulis ir kā vienots muskulis pat kopā ar *m. puborectalis* (Goligher, Leacock and Brossy, 1955). Pastāv arī divdaļīgais ārējā slēdzējmuskuļa modelis, kur runa ir par dziļo un virspusējo muskuļa daļu (Oh and Kark, 1972). Noteiktās vietās ārējais slēdzējmuskulis nav izteikti saredzams un, iespējams, patiesībā runa ir par gludās un šķērsvītrotās muskulatūras cieši integrētu anālā sfinktera kompleksu.

Anālā kanāla izmeklējumos ar magnētisko rezonansi un transrektālo ultrasonoskopiju konstatēja, ka sievietēm anālais sfinkters priekšējā sienā ir īsāks nekā mugurējā, bet sānu sienās tas ir izteikti garāks. Toties vīriešu anālais sfinksters ir viendabīga cilindra formā. Taču tas visdrīzāk norāda uz to, ka sievietēm ir īsāks, nevis citādākas konfigurācijas ārējais slēdzējmuskulis (Williams *et al.*, 2000).

Anālā kanāla epitēlijs tiek iedalīts trīs sekcijās. Kanāla proksimālā daļa (*m. puborectalis* kraniālais gals līdz zobainās līnijas kraniālai daļai) ir izklāta ar vienkāršo cilindrisko epitēliju. Proksimālās daļas epitēlijs ir tieši tāds pats kā dziļākās taisnās zarnas daļās, tomēr tajā ir īsākas un neregulārākas kriptas un izteikti vairāk gludo muskuļšķiedru zarnas muskuļslānī. Šis epitēlijs zemākās anālā kanāla daļās pamazām pāriet daudzslāņainajā plakanšūnu epitēlijā un veido pārejas zonu tieši pirms zobainās (dentālās) līnijas (Goligher, Leacock and Brossy, 1955). Pārejas zonas epitēlija garums (starp nepārtrauktu cilindrisku gļotepitēliju kraniāli un

nepārtrauktu plakanšūnu epitēliju kaudāli) ir apmēram 3 līdz 11 mm. Auglim un jaundzimušajam šajā vietā ir redzama krasa robeža, bet pieaugušajiem šī robeža nav tik skaidri redzama, un daudzslāņaino plakanšūnu epitēliju reizēm var atrast pat uz Morgaņji kolonnām. Pārejas zonas epitēlijs izdala mucīnu un tajā var būt plakanšūnu epitēlija pazīmes, bet zemgļotādā te atrodas anālie dziedzeri un endokrīnās šūnas. Distālāk no dentālās līnijas līdz pat anālai atverei zarnu klāj nepārragotais plakanšūnu epitēlijs. Šajā epitēlijā nav ne dziedzeru, ne matu folikulu. Anālā kanāla plakanšūnu epitēlijs pamazām pie anālās atveres pāriet perianālā ādā (ar pārragošanos, matu folikuliem un apokrīniem dziedzeriem).

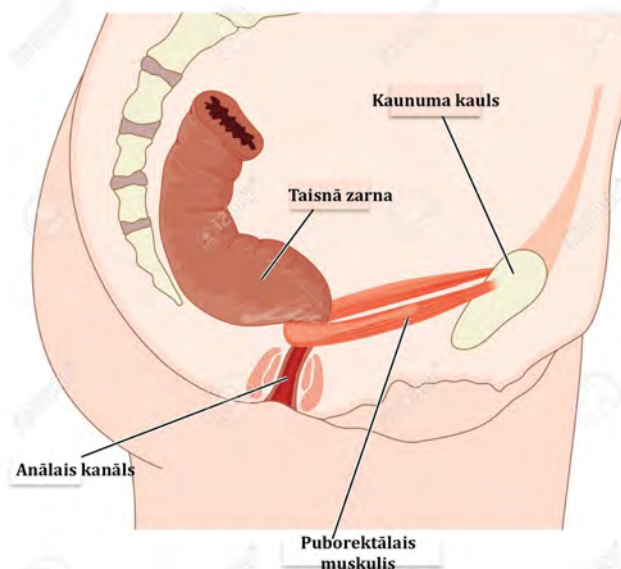
Dentālā līnija atrodas pārejas zonā un ir redzama anālo kroku kaudālā galā, kur tā veido cirkulāru līniju. Anālā gļotāda veidojas starp piecām līdz desmit anālām kolonnām (Morgaņji kolonnas) kraniālāk no zobainās līnijas. Kolonnas atdala anālās krokas, kas ir ļoti labi redzamas bērniem (Hollinshead, 1962). Anālie dziedzeri atveras anālās kriptās dentālās līnijas līmenī. Anālie dziedzeri nav atrodami zem dentālās līnijas.

Anālās gļotādas dziļumā ir subepitēliālie audi, kurus veido saistaudi un gludā muskulatūra. Anālā kanāla normālas struktūras subepitēliālajā slānī ir anālie (asinsvadu) spilventiņi jeb hemoroidālie mezgli, kuri veicina anālās atveres hermētisku slēgšanos. Anālie spilventiņi sastāv no saistaudiem, asinsvadiem un gludās muskulatūras. Dzīves laikā tie palielinās un tiem ir liela nozīme kontinences nodrošināšanā.

1.2. Taisnās zarnas normālā fizioloģija un defekācijas akts

Taisnās zarnas galvenās funkcijas ir fēču uzkrāšana, ūdens absorbcija, fēču ieziešana un fēču izvadīšana tam atbilstošā laikā un vietā.

Pēc defekācijas un lielāko daļu pārējā laika taisnajā zarnā fēču masas praktiski nav. Kad fēču masas S-veida zarnā sasniedz kritisko masu, peristaltika ar spēku tās ievirza taisnajā zarnā. Rektosigmoidālā savienojuma leņķis nodrošina jau vairāk vai mazāk noformētu fēču frakcionētu nokļūšanu taisnajā zarnā. Šeit no fēcēm vēl tiek absorbēts ūdens, kas uzkrājas gļotādas tubulārajos dziedzeros. No epitēlija kausveida šūnām izdalītās gļotas nodrošina fēču ieziešanu labākai slīdamībai (Goligher, Leacock and Brossy, 1955). Miera stāvoklī *m.puborectalis* un iekšējais anālais slēdzējmuskulis ir maksimāli sasprindzināti (Liu *et al.*, 2006). *M.puborectalis* nodrošina spiedienu anālā kanāla proksimālajā daļā, bet iekšējais anālais slēdzējmuskulis – anālā kanāla distālajā daļā. Iekšējais anālais slēdzējmuskulis nodrošina 60-85 % no anālā spiediena miera stāvoklī (1.8. attēls) (Lestar, Penninckx and Kerremans, 1989).



1.8. att. Puborektālā muskuļa loma sfinktera darbībā

(https://fr.123rf.com/photo_46940875_le-rectum-et-de-l-anus-montrant-le-muscle-pubo-rectal-une-partie-du-levator-ani-utilis%C3%A9s-pour-le-co.html)

Pasīvās inkontinences gadījumos, kad pacients pats neizjūt nesaturēšanas epizodi, pamatā ir iekšējā anālā slēdzējmuskuļa disfunkcija. Simpātiskā nervu sistēma izraisa iekšējā anālā slēdzējmuskuļa sasprindzinājumu, bet parasimpātiskā – relaksāciju. Iekšējais anālais slēdzējmuskulis pastāvīgi ir toniskā kontrakcijā, bet, kad taisnajā zarnā uzkrājas noteikts daudzums fēču, zarnas siena iestiepjas un izraisa inhibējošu rektoanālu refleksu, kā rezultātā iekšējais anālais slēdzējmuskulis atslābinās, bet ārējais anālais slēdzējmuskulis sasprindzinās.

Fēču daudzums, kas rada pirmās apzinātās sajūtas, izraisa inhibējošo rektoanālo refleksu (Kaur, Gardiner and Duthie, 2002). Taisnās zarnas sienai iestiepjoties, afrentie signāli izplatās pa mienterisko tīklu un izraisa lejupejošās zarnas, sigmveida zarnas un taisnās zarnas peristaltiku. Mienteriskā tīkla inhibējošie signāli izraisa iekšējā slēdzējmuskuļa atslabināšanos, tā rezultātā taisnās zarnas saturs nonāk anālā kanālā kontaktā ar pārejas zonas gļotādu, kuras receptori nodrošina spēju atšķirt biezu saturu no šķidra un gāzveida, tas ir, atbild par kontinenci. Šī procesa laikā refleksi arī nodrošina ārējā slēdzējmuskuļa kontrahēšanos. Sfinktera tonusa atjaunošanās ātrums atšķiras anālā kanāla distālajā un proksimālajā daļā, kam arī varētu būt nozīme kontinences nodrošināšanā (Schizas, Emmanuel and Williams, 2011).

Efektīvu defekācijas aktu nodrošina parasimpātiskais defekācijas reflekss. Parasimpātiskajā refleksā ir iesaistīti muguras smadzeņu sakrālie segmenti. Nervgalu kairinājuma signāli taisnās zarnas sienā tiek aizvadīti uz muguras smadzenēm. No muguras smadzenēm pa parasimpātisko nervu šķiedrām un iegurnā nerviem tiek stimulētas lejupejošā zarna, sigmveida zarna un taisnās zarna, kas izraisa pastiprinātu zarnu peristaltiku un iekšējā slēdzējmuskuļa atslabināšanos. Saskaņota simpātiskās un parasimpātiskās nervu sistēmas

darbība reizēm kreisās puses resno zarnu var efektīvi iztukšot ar vienu peristaltikas vilni. Dažkārt pacientiem pēc muguras smadzeņu traumas šis reflekss ir saglabājies un tiek novērots kā patvaļīga zarnu trakta iztukšošanās.

Gribai pakļauta defekācijas aizturēšana tiek nodrošināta ar puborektālā un ārējā slēdzējmuskuļa kontrakciju, tādā veidā defekācija tiek aizturēta līdz daudz ērtākam brīdim. Gribai pakļauta defekācija tiek uzsākta ar puborektālā un ārējā slēdzējmuskuļa atslābināšanos un vēdera sienas muskulatūras sasprindzināšanos.

Defekācijas refleksa svarīga sastāvdaļa ir arī gastrokoliskais reflekss. Kuņģa sieniņas iestiepšanās izraisa taisnās zarnas kontrakcijas un arī defekācijas vēlmi. Precīzs darbības mehānisms nav skaidrs, bet pastāv aizdomas par gastrīna iedarbību uz resno zarnu. Bērnu vecumā gastrokoliskais reflekss ir dominējošs, tāpēc defekācija parasti ir drīz pēc ēšanas, bet pieaugušajiem defekācijas laiku nosaka arī kulturālie faktori un individuālās īpatnības (Bassotti *et al.*, 1999).

Normālas defekācijas biežums var atšķirties starp indivīdiem no 3 reizēm dienā līdz vienai reizei 3 dienās (Connell *et al.*, 1965).

1.3. Hronisku aizcietējumu veidi un to patoģenēze un patofizioloģija

Hroniski aizcietējumi var būt kā simptoms dažādām ar zarnu darbību un defekāciju saistītām un nesaistītām saslimšanām. Ja neņem vērā aizcietējumus saistībā ar medikamentu lietošanu un sistēmiskām saslimšanām, kas palēnina zarnu darbības ātrumu, tad hroniskus aizcietējumus var iedalīt sekojošās kategorijās (1.1. tabula):

1. Normāla tranzīta aizcietējumi;
2. Lēna tranzīta aizcietējumi;
3. Obstruktīvās defekācijas traucējumi;
4. Lēna tranzīta aizcietējumu un iegurņa diafragmas disfunkcijas kombinācija.

Normāla tranzīta aizcietējumi ikdienas ārstu praksē ir sastopami visbiežāk. Smagu aizcietējumu gadījumā, kad pacientiem jāapmeklē proktoloģijas speciālisti, normāla tranzīta aizcietējumi ir sastopami daudz retāk. Amerikāņu retrospektīvā analīzē grūti ārstējamu aizcietējumu grupā konstatēja 42% lēna tranzīta aizcietējumus, 12% dissinēģiska defekācija, bet 25% bija abi tipi un 20% – neviena no aizcietējumu formām (Shahid *et al.*, 2012).

Hronisku aizcietējumu iedalījums un patofizioloģija

Normāla tranzīta aizcietējumi		• Apgrūtinātas defekācijas sajūta
Lēna tranzīta aizcietējumi		• Samazināts augstas amplitūdas kontrakciju skaits, ātrums un amplitūda • Samazināta resnās zarnas aktivitāte gastrokoliskā refleksa un rīta mošanās refleksa gadījumā • Intersticiālo <i>Cajal</i> šūnu trūkums • Enterisko un holīnērgisko neironu trūkums
Obstruktīvās defekācijas sindroms	Strukturālas izmaiņas	• Rektāls prolaps • Taisnās zarnas gļotādas invaginācija • Taisnās zarnas solitāra čūla • Rektocēle • Enterocēle • Starpenes noslīdējuma sindroms
	Dissinērgiska defekācija	• Samazināta taisnās zarnas pildījuma sajūta • Sašaurināts anorektālais leņķis • Traucēta anālā sfinktera atslābināšanās • Paradoksāla anālā sfinktera kontrakcija • Nepietiekošs intrabdominālais spiediens • Koordinēšanas traucējumi starp vēdera muskulatūru, iegurņa diafragmu un anoerektālo muskulatūru
Lēns zarnu tranzīts un obstruktīvas defekācijas sindroms		• Visu augstākminēto mehānismu kombinācija

Atsevišķi retrospektīvi analizējot pacientus ar aizcietējumiem gastroenterologa praksē, 37% bija obstruktīvi defekācijas traucējumi, 27% lēna tranzīta aizcietējumi un 8% anisms. Pacientiem ar iegurņa diafragmas traucējumiem papildus lēna zarnu tranzīta pazīmes bija 55% gadījumu (Surrenti *et al.*, 1995).

Normāla zarnu tranzīta aizcietējumu gadījumā zarnu motilitāte nav traucēta, bet pacientiem ir tikai aizcietējuma sajūta. Pacienti vēdera pūšanos arī izjūt kā aizcietējumus (Lembo and Camilleri, 2003). Šādiem pacientiem salīdzinoši daudz biežāk novēro depresiju (Grotz *et al.*, 1994).

Lēna zarnu tranzīta gadījumā zarnu satura kustība ir palēnināta atsevišķās resnās zarnas daļās vai pat visā resnās zarnas garumā (Stivland *et al.*, 1991). Bojātajās zarnas daļās ir samazināts augstas amplitūdas kontrakciju skaits, kontrakciju amplitūda un kaudālās virzības ātrums (Bassotti *et al.*, 2003; Herve *et al.*, 2004; Rao *et al.*, 2004). Šādiem pacientiem ir samazināti arī gastrokoliskais un rīta mošanās zarnu aktivitātes refleksi (Rao *et al.*, 2004).

Reizēm taisnās zarnas sienas nekoordinētas periodiskas motorās aktivitātes ar palielinātu amplitūdu un ilgumu var radīt lēna zarnu tranzīta klīniku (Rao *et al.*, 2001).

Lēna zarnu tranzīta aizcietējumu incidence ar vecumu būtiski palielinās. Viens no šo fizioloģisko izmaiņu iemesliem ir intersticiālo *Cajal* šūnu samazināšanās zarnas sienā (Gomez-Pinilla *et al.*, 2011). Pētījumā konstatēja, ka ar gadiem *Cajal* šūnu skaits zarnas sienā cilvēkiem samazinājās vidēji par 13 % dekādē. Vēl ar vecumu saistīts iemesls varētu būt resnās zarnas parasimpātiskās inervācijas pasliktināšanās saistībā ar izmaiņām zarnu holīnerģiskajās sinapsēs (Phillips and Powley, 2007).

Obstruktīvā defekācijas sindroma gadījumā ir traucēta zarnu satura izvadīšanas mehānika. Šādas izmaiņas var radīt anatomiskas un funkcionālas anorektālas izmaiņas: rektāls prolaps, taisnās zarnas gļotādas invaginācija, taisnās zarnas solitāra čūla, rektocēle, enterocēle un starpenes noslīdējuma sindroms (Rao and Go, 2009). ODS gadījumā var būt traucējumi vienā vai vairākos defekācijas procesa etapos predefekācijas vai izvadīšanas fāzes laikā. Predefekācijas laikā var būt traucēta taisnās zarnas iestiepšanās sajūta, kas normā stimulē taisnās zarnas kontrakcijas un rada vēdera izejas vajadzības sajūtu (Baldi *et al.*, 1982; De Medici *et al.*, 1989; Rao, Welcher and Leistikow, 1998). Izvadīšanas fāzes laikā var būt traucēta pareiza iegurņa diafragmas atslābināšanās sakarā ar sašaurinātu anorektālo leņķi, anālā sfinktera atslābināšanās traucējumiem un/vai anālā sfinktera paradoksālu kontrakciju (Karlsson *et al.*, 1998; Landmann and Wexner, 2008; Lunniss *et al.*, 2009; Rao, 2009). Papildus tam var būt arī izmaiņas vēdera muskulatūras koordinācijā, iegurņa diafragmas, anorektālo muskuļu aktivitātes traucējumi un nepietiekoša intraabdominālā spiediena nodrošināšana (Lunniss *et al.*, 2009; Rao, 2009).

1.4. Hronisku aizcietējumu diagnostika, pacientu morfoloģiskās un funkcionālās izmeklēšanas metodes

Pacientiem ar hroniskiem aizcietējumiem sastopami ļoti daudzi un dažādi simptomi. Pacienti var sūdzēties par cietu, neregulāru vēdera izeju, pastiprinātu spiešanos, nepietiekošas iztukšošanās sajūtu (Rao *et al.*, 2004), var būt arī vēdera pūšanās, sāpes vēderā, slikta dūša un vārgums (Preston and Lennard-Jones, 1986). Dažkārt pacientu pamatsūdzības var būt saistītas ar aizcietējumu sarežģījumiem: anālas sāpes un asiņošana hemoroīdu un/vai anālas fissūras dēļ (Leung *et al.*, 2011).

Katrā gadījumā nav viena unikāla specifiska simptoma ar augstu precizitāti hronisku aizcietējumu diagnozes un apakštipa noteikšanai. Daži autori apraksta, ka lēnam zarnu tranzītam raksturīga neregulāra vēdera izeja, bet obstruktīvās defekācijas sindromam tipiska

nepilnīgas iztukšošanās sajūta un manuāla taisnās zarnas atbrīvošana no fēcēm (Koch *et al.*, 1997).

Hronisku aizcietējumu diagnostikā problēmas rada precīzas aizcietējumu definīcijas noteikšana. Dažkārt hroniskus aizcietējumus pacienti, ārsti un zinātnieki definē dažādi. Precīzas aizcietējumu diagnozes noteikšanai ir izstrādāti t. s. Romas III kritēriji (1.2. tabula) (Thompson *et al.*, 1999), kur apkopoti hronisku aizcietējumu simptomi. Veicot pacienta aptauju, ir būtiski konstatēt, ka šīs sūdzības pacientam kopumā ir vismaz 3 mēnešus pēdējo 6 mēnešu laikā.

Ievācot pacienta anamnēzi par aizcietējumu simptomātiku, var izmantot arī speciāli sagatavotas vērtējuma tabulas. Papildus Romas III kritērijiem iespējams izmantot Longo ODS aizcietējumu izvērtējuma tabulu (1.3. tabula) (Ribaric *et al.*, 2014). Longo ODS skala ir ikdienas praksē visplašāk izmantotā aizcietējumu izvērtējuma skala. 20. gadsimta deviņdesmitajos gados itāļu ķirurgs Antonio Longo ieviesa terminu “obstruktīvās defekācijas sindroms”. A. Longo ieviesa ne tikai ODS ārstēšanas metodoloģiju un speciālus instrumentus, bet arī uz ODS skalu balstītus radikālas ārstēšanas kritērijus. Vēlāk jau A. Longo ODS skalu papildināja ar papildu parametriem pacienta dzīves kvalitātes izvērtēšanai. Tomēr primārā ODS skala joprojām ir kā mēraukla jaunu ķirurģisku metožu efektivitātes noteikšanai ODS ķirurģijas gadījumā (Sharma, 2012).

Ievācot pacienta anamnēzi, papildus jautājumiem par aizcietējumiem jāpievērš uzmanība arī sūdzību ilgumam, zarnu trakta asiņošanas pazīmēm, ģimenes onkoloģiskajai anamnēzei, kā arī jāizslēdz kairinātās zarnas sindroma iespējamība.

1.2. tabula

Romas III kritēriji hronisku aizcietējumu diagnostikai

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Pacientam ir divi vai vairāk no sekojošiem simptomiem:<ul style="list-style-type: none">• Vēdera izeja mazāk kā 3 reizes nedēļā;• Spiešanās vairāk nekā 25% defekācijas reizēs;• Cietas fēces vairāk nekā 25% defekācijas reizēs;• Anorektālas obstrukcijas vai blokādes sajūta vairāk nekā 25% defekācijas reizēs;• Nepilnīgas iztukšošanās sajūta vairāk nekā 25% defekācijas reizēs;• Manuāla taisnās zarnas iztukšošana vairāk nekā 25% defekācijas reizēs;2. Mīksta vēdera izeja bez laksatīviem nav panākama.3. Nav datu par kairinātās zarnas sindromu ar aizcietējumu dominanci. |
|--|

Longo ODS aizcietējumu 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 fēces)	nav, viegla	0	vidēja	1	intensīva	2				
- ilgums (normālas fēces)			īsu laiku	1	ilgstoši	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 aktiv	2	25-50% no aktiv	4	>50% no aktiv	6		
Laksatīvi	nekad	0	<25% no defek	1	25-50% no defek	3	> 50% no defek	5	Vienmēr	7
Klizmas		0		1		3		5		7
Digitācija		0		1		3		5		7

Standartgadījumos pacientiem nav nepieciešams veikt laboratoriskus izmeklējumus. Tie ir vajadzīgi, ja pastāv aizdomas par aizcietējumiem saistībā ar sistēmiskām slimībām, kā hipotireodismu, cukura diabētu un hiperkalciēmiju.

Hronisku aizcietējumu gadījumā, ja nav gastrointestinālas asiņošanas vai citas aizdomas par malignitāti, endoskopiskas izmeklēšanas metodes nav nepieciešamas (Bharucha and Wald, 2010; Qureshi *et al.*, 2005). **Kolonoskopija vai fleksiblā sigmoidoskopija** būtu indicējama pacientiem pēc 50 gadu vecuma, kā arī pacientiem ar rezistentiem aizcietējumiem pirms ķirurģiskām operācijām (Qureshi *et al.*, 2005)

Lai noteiktu iekšējā un ārējā slēdzējmuskuļa funkcionalitāti miera stāvoklī un defekācijas laikā, kā arī rektālo sajūtu līmeni, pacientiem nepieciešams veikt **anorektālo manometriju** (Rao and Singh, 2010). Anālo manometriju būtu vēlams veikt pieredzes bagātās laboratorijās ar augsta līmeņa speciālistiem. Anālās manometrijas ierīce sastāv no zondes, spiediena fiksēšanas aparātūras, monitora un datu uzglabāšanas ierīces (Rao *et al.*, 2002). Parasti tiek izmantotas ūdens balona zondes, kas ir lētākas un vienkāršākas lietošanā, taču arvien biežāk tiek izmantotas cietvielas zondes ar blīvi izvietotiem spiediena sensoriem. Lai noteiktu anālā spiediena veidu un topogrāfiskās izmaiņas, ir iespējams izmantot augstas izšķirtspējas 3-D manometriju ar līdz pat 256 sensoriem (Rao, 2010).

Anālo manometriju būtu vēlams veikt hronisku aizcietējumu pacientiem, kuriem nav bijusi efektīva konservatīva terapija (ar laksatīviem vai empīrisku medikamentozu terapiju) (American Gastroenterological *et al.*, 2013).

Anorektālo manometriju izmanto arī rektoanālā inhibīcijas refleksa (RAIR) noteikšanai. RAIR sekmē anālā atlieku spiediena samazināšanos, ko izraisa taisnās zarnas izplešanās un nodrošina mienteriskais nervu tīkls. RAIR defektu var izraisīt Šagasa (*Chagas*) vai Hiršsprunga (*Hirschsprung*) slimība (Rao and Singh, 2010).

Resnās zarnas manometriju ir iespējams veikt pieaugušajiem refraktāras konservatīvas terapijas gadījumā. Šādas izmeklēšanas metodes ir pieejamas tikai specializētos centros. Iekārtas ir līdzīgas anorektālās manometrijas aparatūrai, tikai mērīts tiek resnās un taisnās zarnas intraluminālais spiediens, un iespējams izvērtēt resnās zarnas motoro aktivitāti. Šī aparatūra kombinācijā ar barostatu var sniegt informāciju par resnās zarnas tonusu, relaksāciju un jutīgumu. Resnās zarnas manometrijas laikā var noteikt resnās zarnas neiropātiju, miopātiju (1.4. tabula) vai normālu resnās zarnas funkciju, plānojot kolektomijas apjomu smagu aizcietējumu gadījumā (Rao and Singh, 2010). Ļoti būtiski ir atšķirt resnās zarnas neiropātiju no miopātijas, jo neiropātija var būt rezistenta pat uz ļoti agresīvas medikamentozās terapijas fona (Rao *et al.*, 2001).

1.4. tabula

Resnās zarnas neiropātijas un miopātijas kritēriji resnās zarnas manometrijā

Resnās zarnas neiropātija	Divu rādītāju neesamība no sekojošiem trim: • Plašas augstas amplitūdas kontrakcijas • Ēšanas inducēts kuņģa-resnās zarnas reflekss • Pamošanās reflekss
Resnās zarnas miopātija	Reakcijas apjoms ir mazāks nekā divas standartdeviācijas no normāla apjoma divās no trim sekojošām fizioloģiskajām reakcijām: • Plašas augstas amplitūdas kontrakcijas • Ēšanas inducēts kuņģa-resnās zarnas reflekss • Pamošanās reflekss

Normālā defekogrāfija ir iegurņa diafragmas dinamisks izmeklējums, kura laikā var diagnosticēt taisnās zarnas prolapsu, enterocēli, rektocēli, cistocēli, iegurņa pamatnes noslīdējumu un efektīvu defekāciju (1.9. attēls).



1.9. att. **Normālā defekogrāfija: rektocēle taisnās zarnas priekšējā sienā**
(<https://www.guwsmedical.info/clinical-radiology/problems-with-defecation.html>)

Izmeklējuma laikā pacientam taisnajā zarnā tiek ievadīta bārija klizma un pēc tam tiek noteikta un izvērtēta taisnās zarnas dinamiskā anatomija un iegurņa diafragmas kustības miera režīmā, pacientam klepojot, aizturot vēdera izeju un mēģinot izspiest bāriju (Bharucha, 2006). Izmeklējuma laikā tiek noteikti un aprēķināti vairāki anorektālās funkcijas parametri: anorektālais lenķis, starpenes noslīdējuma pakāpe, anālais diametrs, puborektālais iespiedums un taisnās zarnas saturs (Barnett, Hasler and Camilleri, 1999). Defekogrāfija var sniegt lielu apjomu detalizētas informācijas par iegurņa diafragmas anatomiju un fizioloģiju, kas var papildināt citu izmeklējumu rezultātus.

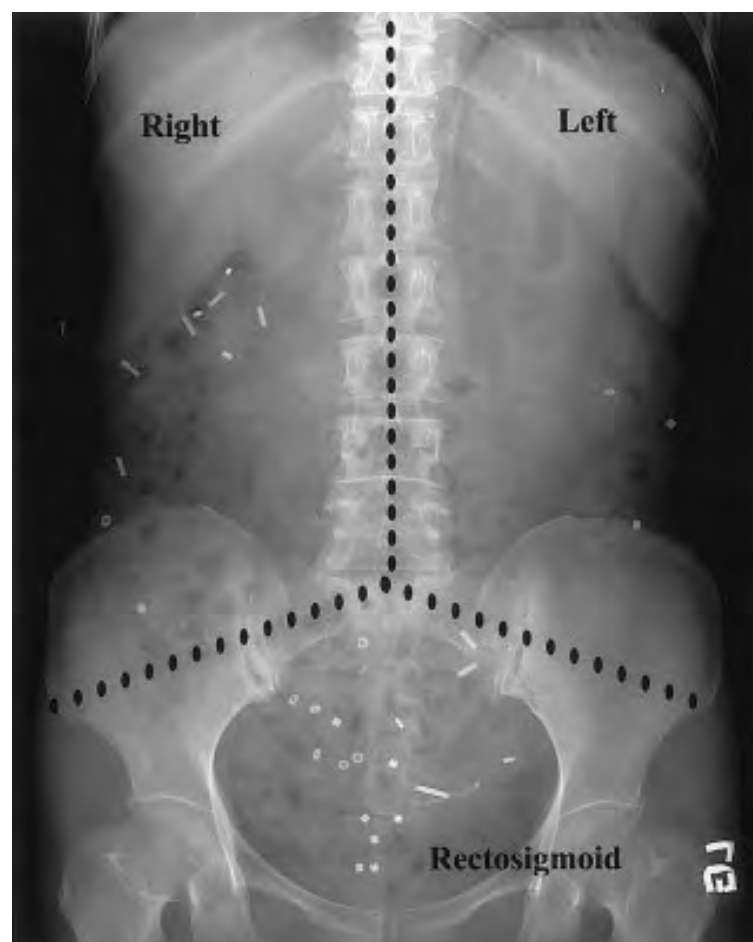
Dinamiskās iegurņa magnētiskās rezonanses izmeklēšana ir vienīgā diagnostiskā metode, kuras laikā bez starojuma iespējams noteikt vispārēju iegurņa orgānu anatomiju un to funkcionalitāti (Fletcher *et al.*, 2003). Tās laikā iespējams vizualizēt arī urīnpūsli, dzimumorgānus un resnās zarnas un apkārtējo orgānu savstarpējo novietojumu. Līdzīgi kā normālās defekogrāfijas laikā MRI spēj konstatēt taisnās zarnas prolapsu, enterocēli, rektocēli un cistocēli. MRI laikā iespējams detalizētāk izvērtēt iekšējā un ārējā sfinktera anatomiju, it īpaši augšējās slēdzējmuskuļa daļas. Tas var būt diezgan būtiski, izmeklējot pacientus ar fēču inkontinenci. MRI defekogrāfiju pacienti vieglāk tolerē salīdzinājumā ar normālo defekogrāfiju. Taču, salīdzinoši, MRI defekogrāfija ir mazāk jūtīga, diagnosticējot rektocēli un taisnās zarnas invagināciju. Tas varētu būt saistīts arī ar to, ka normālās defekogrāfijas izmeklējums tiek veikts normālas defekācijas pozas laikā, bet MRI izmeklējums fizioloģiski “nepareizā” defekācijas pozā – guļus (van Iersel *et al.*, 2017; Zafar *et al.*, 2017).

Resnās zarnas tranzīta laiks objektīvi parāda fēču kustības ātrumu pa resno zarnu. Praktiski tiek izmantotas trīs diagnostikas metodes: Zicmarka (*Sitzmarks*) marķieri, resnās zarnas scintigrāfija un bezvadu kapsulas. Šīs izmeklēšanas metodes parasti izmanto, lai noteiktu lēnu zarnu tranzītu vai atsevišķu zarnu segmentu palēninātu tranzītu (Diamant *et al.*, 1999). Resnās zarnas tranzīta laiks ir vienkārša, lēta un ļoti lietderīga diagnostikas metode.

Sitzmarks metode ir visplašāk izmantotā zarnu tranzīta diagnostikas metode. Pacientam ir jāapēd kapsula ar 24 plastmasas marķieriem (1.10. attēls) un pēc 5 dienām tiek veikta vēdera dobuma rtg caurskate. Ja zarnu traktā ir palicis vairāk par 20% marķieru, tas norāda uz lēnu zarnu tranzītu (Bharucha, 2006). Precīzākai bojātā zarnu segmenta noteikšanai resnā un taisnā zarna tiek iedalīta trīs segmentos – labajā, kreisajā un rektosigmoidālajā. Atkarībā no marķieru maksimālās uzkrāšanās vietas var spriest arī par aizcietējumu veidu un tālāko taktiku (1.11. attēls) (Bouchoucha *et al.*, 2015). Dissinērgiska defekācija var simulēt lēnu zarnu tranzīta laiku, tāpēc pirms zarnu tranzīta izmeklējuma nepieciešams izslēgt dissinērgiskas defekācijas varbūtību.



1.10. att. **Resnās zarnas tranzīta laika noteikšanas Sitzmark marķieri kapsulās**
http://www.ucl.ac.uk/medicalschoo/urrent-students/learning-resources/Virtual-consulting-room-demo/medicine/gastroenterology/pic_protocols/protocols/colonic_transit/colonic_transit.htm



1.11. att. **Resnās zarnas tranzīta laika izmeklējums: lēns zarnu tranzīts**

Pilnvērtīgai hronisku aizcietējumu pacientu izmeklēšanai un pareizās ārstēšanas stratēģijas veikšanai nepieciešams veikt gan defekogrāfiju, gan zarnu tranzīta laika izmeklējumus (Cosentino *et al.*, 2014).

Resnās zarnas scintigrāfijas laikā pacients perorāli lieto radioizotopu kapsulas, kuras izšķīst tievo zarnu distālā daļā. Atkarībā no izotopa veida ar dažādiem intervāliem tiek mērīta starojuma intensitāte līdz pat 96 h. Par lēnu zarnu tranzītu liecina radioizotopu uzkrāšanās dažādos resnās zarnas segmentos.

Kā neradioaktīvu alternatīvu zarnu trakta izmeklēšanai var izmantot **bezvadu motilitātes kapsulas**, kuras, virzoties caur zarnu traktu, pieraksta un reģistrē zarnu lūmena vides temperatūras, pH un spiediena rādītājus (Saad and Hasler, 2011). Izmeklējuma rezultātā iespējams iegūt datus gan par kuņģa un tievo zarnu funkciju, gan arī par resno zarnu tranzīta traucējumiem. Izmeklējuma laikā pacients pieraksta pamošanās laiku, ēšanas reizes, vēdera izejas laiku, šie dati pēc tam tiek ievadīti kapsulas datu pierakstā un ņemti vērā, analizējot iegūtos datus. Ārējo datu pieraksta ierīci pacients ārstam atdod pēc 3 dienām. Par kapsulas izvadīšanu liecina straujš temperatūras kritums pierakstā vai signāla zudums (Saad and Hasler, 2011). Resnās zarnas tranzīta laiku fiksē no kapsulas nonākšanas aklajā zarnā līdz izvadīšanai. Par palielinātu tranzīta laiku runā, ja kapsulas laiks resnajās zarnās ir lielāks par 56 h. No pieraksta rezultātiem var spriest arī par citām resnās zarnas funkcionālām īpašībām: pēcmaltītes un pēcpamošanās zarnu peristaltiku un atbilstošajiem refleksiem (Keller *et al.*, 2018; Surjanhata *et al.*, 2018).

1.5. Hronisku aizcietējumu ārstēšanas metodes

1.5.1. Konservatīvās ārstēšanas metodes

Hronisku aizcietējumu terapija vienmēr tiek uzsākta ar konservatīvām ārstēšanas metodēm. Ja pacientam nav sastopami onkoloģijas trauksmes simptomi, konservatīvās ārstēšanas metodes būtu diezgan pamatotas un mērķtiecīgas. Pacientam jāpārskata regulāri lietotie medikamenti un vajadzētu atteikties no aizcietējumus provocējošiem medikamentiem (antiholīnerģiskiem un narkotiskiem līdzekļiem).

Diezgan bieži aizcietējumu iemesls ir nepietiekams dienā uzņemtā šķidruma daudzums. Vidēji dienā uzturā uzņemamais šķidruma daudzums ir 30 ml/kg svara. Ja ir lielākas fiziskās aktivitātes, tad šķidrums būtu nepieciešams pat lielākos daudzumos. Taču jāatgādina, ka atsevišķos gadījumos pacientiem bez dehidratācijas pazīmēm palielināta šķidruma daudzuma uzņemšana simptomus var arī pasliktināt (Muller-Lissner *et al.*, 2005). Arī pacienta ikdienas fizisko aktivitāšu palielināšana var veicināt zarnu peristaltiku un samazināt gan aizcietējumu simptomātiku, gan vēdera izejas aiztures sajūtas (Rao, 2009).

Diezgan būtiska konservatīvās terapijas sastāvdaļa ir diētas izmaiņas. Viens no hronisku aizcietējumu diētas stūrakmeņiem ir palielināts šķiedrvielu daudzums uzturā. Šķiedrvielas gremošanas traktā netiek sagremotas, bet, nonākot resnajā zarnā, piesaista lielāku ūdens daudzumu fēcēs un tādējādi veicina bakteriālo fermentāciju (Emmanuel, 2011). Pacienti ar normāliem zarnu tranzīta un anorektālo izmeklējumu rezultātiem uzrāda ļoti labus rezultātus pēc šķiedrvielu palielināšanas uzturā. Pacienti ar lēnu zarnu tranzītu un iegurņa diafragmas

disfunkciju pēc šķiedrvielu diētas uzrāda tikai 20 un 37 % efektivitāti attiecīgajās grupās. Autori šķiedrvielu diētu piedāvā kā diferenciālās diagnostikas metodi pirms invazīvākām izmeklēšanas metodēm, kuras nozīmē tikai tad, ja diēta nedod vēlamo efektu (Voderholzer *et al.*, 1997). Neefektīva šķiedrvielu diēta varētu liecināt par lēnu zarnu tranzīta laiku. Lēna zarnu tranzīta gadījumā šķiedrvielu diēta var pat palielināt zarnu pūšanās simptomātiku (Muller-Lissner *et al.*, 2005). Katrā gadījumā šķiedrvielu diēta ir hronisku aizcietējumu ārstēšanas pirmās rindas pasākums, kas veicina biežāku vēdera izeju un lielāku fekāliju apjomu vēdera izejas laikā (Ashraf *et al.*, 1995; Graham, Moser and Estes, 1982). Vēdera pūšanās simptomātiku varētu samazināt šķiedrvielu daudzuma pakāpeniska palielināšana.

Neefektīvas šķiedrvielu diētas gadījumā būtu nepieciešams uzsākt medikamentozu terapiju. Kā pirmās rindas medikamenti ir osmotiskie laksatīvi, kuri no zarnām neuzsūcas, bet piesaista zarnu saturam ūdeni. Lai pilnvērtīgi izvērtētu to efektivitāti, medikamenti jālieto regulāri vairākas dienas. Pacientiem ar nieru slimībām un dehidratācijas risku, lietojot šādus laksatīvus, jāievēro piesardzība (Camilleri *et al.*, 2017).

Turpmākās medikamentozās terapijas nozīmēšanai ir būtiski veikt papildu izmeklējumus, un ārstam jābūt patiesai izpratnei par aizcietējumu patofizioloģisko mehānismu. Lēna zarnu tranzīta pacientiem uzlabojumu dos stimulējošie laksatīvi, kas pastiprina zarnu peristaltiku. Kā stimulējošie laksatīvi minami antrakvinoni (sennas preparāti), difenilmetāna atvasinājumi (bisakodils) un minerāleļļas. Nav pierādījumu, ka šie preparāti varētu radīt pierašanu vai zarnu nervu pinuma bojājumus. Resnās zarnas melanoze ir tikai labdabīga atradne pēc ilgstošas antrakvinona lietošanas (Muller-Lissner *et al.*, 2005).

Jaunākie zarnu stimulējošie medikamenti darbojas kā serotonīna receptoru agonisti un hlorīda jonu kanāla aktivatori (Menees, Saad and Chey, 2012; Tack *et al.*, 2012).

Ja ir aizdomas par dissinēģiskiem defekācijas traucējumiem, terapija būtu jāturpina ar biofīdbeka procedūrām. Biofīdbeka terapija ļauj precīzāk koordinēt vēdera, taisnās zarnas un anālās muskulatūras darbību defekācijas laikā un uzlabo taisnās zarnas iztukšošanās sajūtas. Procedūras laikā pacientam veic taisnās zarnas un anālā kanāla spiediena monitoringu un viņam ir mērķtiecīgi jāveic anālā sfinktera atslābināšana, kā arī vēdera un taisnās zarnas muskulatūras sasprindzināšana, lai no taisnās zarnas izspiestu ar gaisu vai šķidrumu pildītu balonu. Pareizas koordinēšanās un darbības efektivitāti pacients vizuāli var kontrolēt monitorā ar dažādu grafiku un animāciju palīdzību (1.12. attēls) (Rao and Go, 2009). Taču biofīdbeka procedūras pārlicinoši labus rezultātus uzrāda tikai dissinēģiskas defekācijas gadījumā, izolētu lēna tranzīta aizcietējuma gadījumā šāda veida procedūras izrādījušās praktiski neefektīvas (Chiarioni, Salandini and Whitehead, 2005).



1.12. att. **Biofīdbeka procedūras veikšana ar pacienta darbību vizualizāciju monitorā**
 (https://my.clevelandclinic.org/ccf/media/files/Digestive_Disease/woc-spring-symposium-2013/biofeedback-for-pelvic-floor-muscle-reeducation.pdf)

Konservatīvas terapijas efektivitāti var palielināt arī dažādi starpenes un iegurņa muskulatūru nostiprinoši vingrinājumi, kurus parasti arī rekomendē dissinēģisku aizcietējumu gadījumā (Fabrizio, Alimi and Kumar, 2017; Sharma and Rao, 2017). Šajos gadījumos pacientam tiek rekomendēta ārstnieciskā vingrošana, aerobika, pilates, skriešana u.c.

Kā viens no vēdera izeju veicinošiem fizioloģiskiem vingrinājumiem tiek ieteikts apmeklēt tualeti laikus. Pacienti tiek iesākti apmeklēt tualeti divas reizes dienā, vēlāmākais laiks ir 30 minūtes pēc ēšanas vai pamošanās, kas ir fizioloģiski aktīvākais resnās zarnas laiks. Katra apmeklējuma laikā pacientam būtu jāspiežas ar vidēju piepūli (5-6 reizes) ne ilgāk par 5 minūtēm.

Hronisku aizcietējumu ārstēšanai tiek pētīti un ieviesti arvien jauni preparāti ar jauniem darbības mehānismiem, kurus tomēr visbiežāk izmanto lēna zarnu tranzīta gadījumos. Pēdējā laikā tiek piedāvāti probiotiķu preparāti ar bifidobaktēriju un laktobaciļu celmiem, kuri pētījumos pierādījuši efektivitāti aizcietējumu terapijā (Koebnick *et al.*, 2003; Marteau *et al.*, 2002).

Lai samazinātu hronisku aizcietējumu simptomātiku un uzlabotu pacienta dzīves kvalitāti, nepieciešamas dažādu konservatīvās ārstēšanas metožu kombinācijas un variācijas.

Dissinēģisku aizcietējumu gadījumā konservatīvas terapijas efektivitāte ir tuvu 80%, un tikai nelielai daļai pēc ilgstoši neefektīvas konservatīvas terapijas ir nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās (Podzemny, Pescatori and Pescatori, 2015).

1.5.2. Aizcietējumu ķirurģiskās ārstēšanas metodes

Ķirurģiskas ārstēšanas metodes ir pēdējā izvēle hronisku aizcietējumu terapijas gadījumā. Lēna zarnu tranzīta terapijā kā efektīvākā ķirurģiskās ārstēšanas metode ir subtotāla kolektomija ar ileorektālas anastomozes izveidošanu (Staller, 2018). Mazāk invazīvas ķirurģiskās metodes lēna zarnu tranzīta pacientiem ir segmentāras kolektomijas, laparoskopiskas ileostomijas izveidošana, cekstomas izveidošana antegrādas klizmas veikšanai un sakrālā nerva stimulācija, taču tās ir arī ar daudz mazāku efektivitāti (Wong and Lubowski, 2007).

Rektocēles gadījumos (1.13. attēls) pie neefektīvas konservatīvas terapijas tiek piedāvātas dažādas operatīvās metodes atkarībā no rektocēles tipa (1.5. tabula).

Perfekta ķirurģiskā rezultāta sasniegšanai ir nepieciešama precīza pacientu selekcija. Ķirurģiskas indikācijas rektocēles korekcijai ir ODS simptomātika. Rektocēles I tipa gadījumā tiek rekomendētas ķirurģiskas manipulācijas ar endorektālu pieeju *Sullivan-Sarles* modifikācijā. Operācijas laikā endorektāli tiek izveidots taisnās zarnas priekšējās sienas gļotādas lēveris, atpreparēts iekšējais sfinkters līdz rektocēles augšai. Ar vairākām šuvēm tiek izveidota iekšējā muskuļa duplikatūra un defekts slēgts ar gļotādas lēveri (Sarles *et al.*, 1989; Sullivan, Leaverton and Hardwick, 1968). Vēl kā rektocēles operācija ar transanālu pieeju tiek piedāvāta priekšējā *Delormes* operācija, īpaši gadījumos ar gļotādas prolapsu (Lieberman, Hughes and Dippolito, 2000) vai rektālu invagināciju (Trompetto *et al.*, 2006).



1.13. att. **Rektocēles iespīšanās maksts dobumā**
(<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17597-vaginal-prolapse>)

Rektocēles klasifikācija

I tips	Pirkstveida rektocēle vai vienkārša rektovaginālās sienas trūce.
II tips	Plašs vaļīgs rektovaginālās sienas maisveida izspīlējums. Taisnās zarnas priekšējās sienas prolaps. Dziļš Duglasa dobums. Bieži kopā ar enterocēli.
III tips	Rektocēle kopā ar taisnās zarnas invagināciju un/vai prolapsu un bieži kopā ar enterocēli.

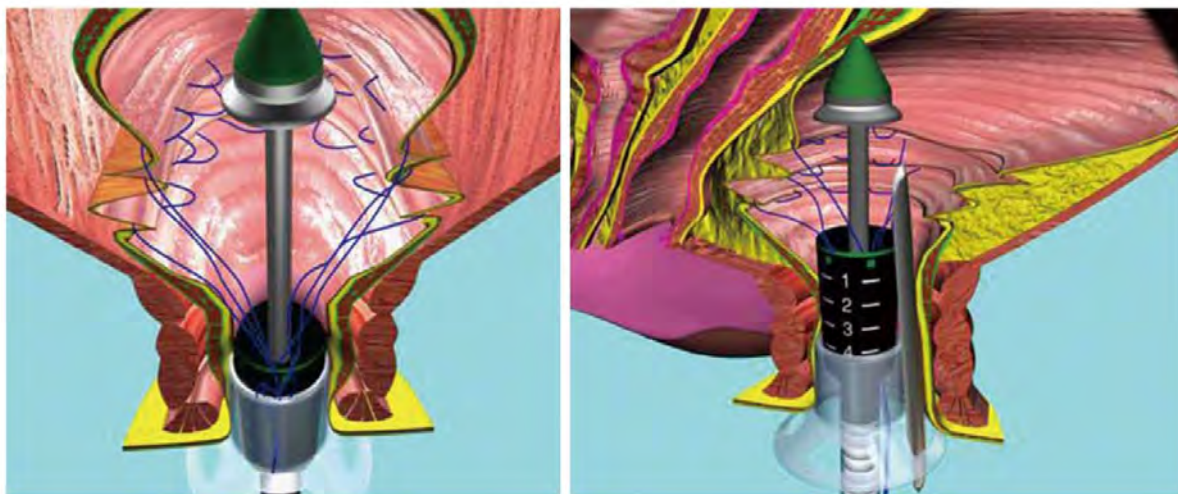
Plaši izplatītas ir transanālās operācijas ar mehāniskajiem griezējšuvējiem. Populārākā no tām ir STARR operācija, kuras laikā tiek rezecēta izmainītā taisnās zarnas daļa ar rektocēli un sienas invaginācijām. Metodi ieviesis itāļu ķirurgs Antonio Longo 20. gadsimta deviņdesmitajos gados. Tajā laikā A.Longo piedāvāja obstruktīvā defekācijas sindroma definīciju kā hronisku aizcietējumu apakšstipu pacientiem, kuriem defekācijas laikā ir izteikta spiešanās vēlme, bet nespēja to efektīvi realizēt.



1.14. att. **PPH-01 griezējšuvēja komplekts hemoroidālo un taisnās zarnas prolapsa operāciju veikšanai**

(<http://www.prostata.ru/clinic/Proctology/cabinet/pph01.html>)

STARR operācijas laikā tiek izmantoti divi PPH-01 griezējšuvēji (1.14. attēls), ar kuru palīdzību divos piegājienos tiek rezecēta bojātā taisnās zarnas siena (1.15. attēls) (Boccasanta *et al.*, 2004; Naldini *et al.*, 2011).



1.15. att. STARR operācija, izmantojot divus PPH-01 griezējšuvējus
(Naldini *et al.*, 2011)

Pacienti pēc operācijas novēro būtisku hronisku aizcietējumu simptomātikas uzlabošanos bez kontinences traucējumiem, un pēcoperācijas defekogrāfijās vairs nenovēro ne invaginācijas, ne rektocēli (Altomare *et al.*, 2002). Tomēr mēdz būt arī smagas pēcoperācijas komplikācijas kā asiņošana, inkontinence, stenoze, izteiktas anālas sāpes, rektovaginālas un enterālas fistulas (Bassi, Rademacher and Savoia, 2006; Dodi *et al.*, 2003). Kā STARR operācijas modifikācija ir *Contour Transtar* operācija, kuras laikā izmainītās zarnas sienas rezekcijai tiek izmantoti vairāki pusloka griezējšuvēji (1.16. attēls) (Mari *et al.*, 2017). Operācijas laikā defektīvajā zarnas sienas daļā tiek uzlikta izpletņveida šuve. Defektīvā siena ar rektoceli un taisnās zarnas sienas invagināciju tiek iestiepta zarnas lūmenā un ar pusloka griezējšuvēja palīdzību vairākos piegājienos tiek veikta pilna zarnas sienas biezuma rezekcija (1.17. un 1.18. attēls). Šādā veidā iespējams veikt arī izteikti lielas zarnas sienas invaginācijas rezekciju salīdzinājumā ar sākotnējo STARR procedūru (Naldini *et al.*, 2011). *Contour Transtar* operācijas pētījumos ir uzrādījušas labu efektivitāti un drošību ODS pacientu ārstēšanā (Giarratano *et al.*, 2019; Ribaric *et al.*, 2014).

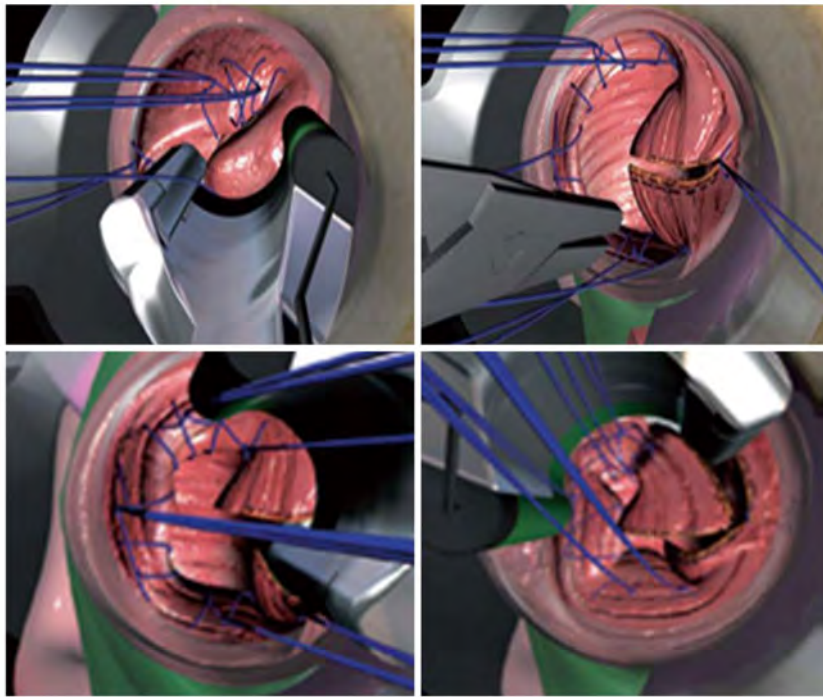


1.16. att. **Contour Transtar pusloka griezējšuvējs ar vairākām skaviņu magazīnām**
 (<https://www.ethicon.com/emea/products/surgical-stapling/curved-cutter-stapler/contour-curved-cutter-stapler>)

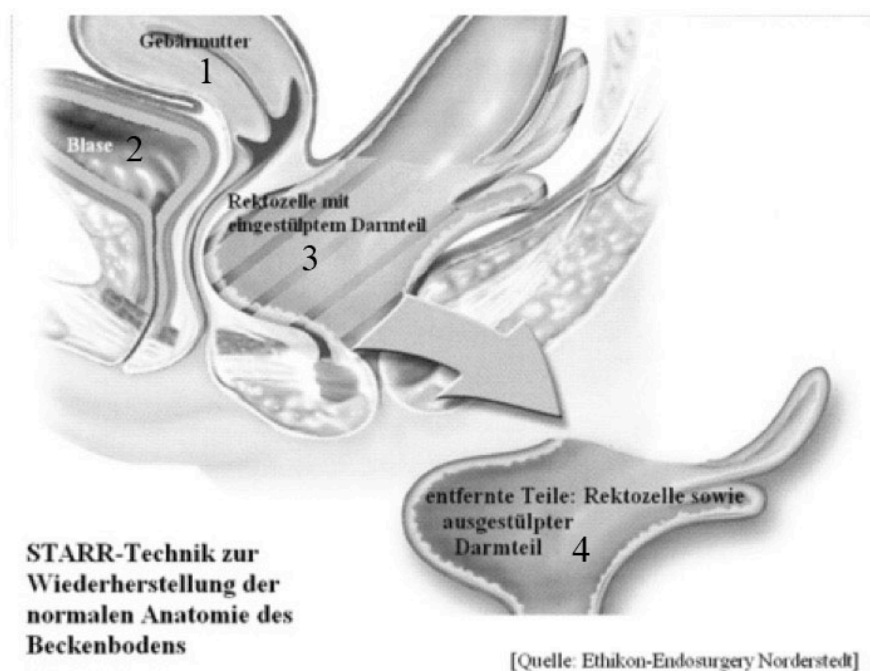
II tipa rektocēles parasti tiek ārstētas ar starpenes vai transvaginālu pieeju, izmantojot sintētiskus materiālus, lai nostiprinātu defektu. Starpenes pieejā tiek atpreparētas *m. levator ani* mediālās malas un viduslīnijā malas tiek satuvinātas un izveidota muskuļu duplikatūra. Dažkārt defekta slēgšanai tiek izmantoti arī tīkliņi (Parker and Phillips, 1993). Šī metode ir pateicīga, ja papildus operācijas laikā jāveic arī sfinktera rekonstrukcija un sašūšana.

Transvaginālu pieeju ar plašu mugurējo kolpomiorafiju parasti izmanto ginekoloģijas praksē. Prospektīvā pētījumā ar 30 pacientēm tika salīdzināti rezultāti pēc transanālām un transvaginālām pieejām rektocēles korekcijai. Būtiski labākus pēcoperācijas rezultātus un mazāk recidīvus uzrādīja pacientes pēc transvaginālas operācijas (Nieminen *et al.*, 2004).

III tipa rektocēles (1.19. attēls) gadījumā jau ir nepieciešamas operācijas ar abdominālu vai kombinētu abdominoperineālu pieeju. Abdominālā operācijas daļa var būt gan vaļēja, gan laparoskopiska, un operācijas laikā var būt izmantots sintētiskais materiāls defekta slēgšanai. Operācijas laikā tiek veikta rektomektomija, lai likvidētu taisnās zarnas prolapsu, rektocēles likvidēšanai var tikt veikta arī duglasorafija (Brieger, Korda and Houghton, 1996).



1.17. att. Contour Transtar operācija ar pusloka griežējšuvēju
(Naldini *et al.*, 2011)



1.18. att. Rektocēles un rektoanālas invaginācijas transanāla steiplerrezekcija
ar *Contour Transtar* griežējšuvēju
1 – dzemde; 2 – urīnpūslis; 3 – taisnās zarnas fragments ar rektocēli;
4 – rezecētā taisnās zarnas daļa ar rektocēli un invagināciju
(<http://www.proctology.de/obstipation.html>)



1.19. att. **Rektocēle ar izteiktu zarnas sienas intrarektālu invagināciju**
(http://ilkinismayilov.az/data/proktologiya/xroniki_konstipasiya.html)

Kopumā katrai ķirurģiskai metodei ir savi plusi un mīnusi (Riss and Stift, 2015). Pacientam pirms operācijas būtu jāveic virkne dažādu izmeklējumu, lai precizētu problēmas iemeslu un veidu, lai vieglāk būtu noteikt pareizās indikācijas precīzākajai un efektīvākajai operācijai. Bieži gadās, ka, izvērtējot indikācijas operācijai, tiek pieņemti nepareizi lēmumi, un, lai gan anatomiskās izmaiņas tiek likvidētas, pacienta simptomātika neizmainās un pēcoperācijas rezultāti ir neapmierinoši (Janssen and van Dijke, 1994; Murthy *et al.*, 1996; Picciariello *et al.*, 2019). Dažkārt ķirurģiskas ODS ārstēšanas metodes sākotnēji uzrāda pozitīvus rezultātus, bet ilgtermiņā tomēr novēro pakāpenisku simptomātikas pasliktināšanos (Schiano di Visconte *et al.*, 2018). Būtiska nozīme pozitīva rezultāta sasniegšanai ir izglītotam, profesionālam un pieredzējušam personālam (Guttadauro *et al.*, 2018).

1.6. Morfoloģiskās izmaiņas resnās zarnas sienā pacientiem ar hroniskiem aizcietējumiem

Pēdējos gados pieaudzis pētījumu skaits, kuros kolēģi cenšas izskaidrot taisnās zarnas funkcionālo slimību patomorfoloģiskos aspektus un iemeslus. Taču gandrīz katra pētījuma slēdzienā tiek secināts, ka nepieciešami vēl tālāki pētījumi slimības patomorfoloģisko iemeslu noskaidrošanai. Defekācijas akts ir sarežģīts un komplikēts process, kura nodrošināšanā piedalās visa taisnā zarna, kā arī iegurņa un starpenes muskulatūra un saites. Novirzes šī procesa koordinēšanā var radīt veselības problēmas (Bharucha and Rao, 2014).

Iekaisīgu zarnu slimību gadījumā morfoloģiskos izmeklējumos konstatē palielinātu kolagēna un samazinātu elastīgo šķiedru daudzumu, kā arī samazinātu neironu blīvumu zarnas sienā, palielinātu muskuļslāņa gangliju glijas daudzumu, samazinātu ICC daudzumu, palielinātu neirālās substances P ekspresija (Ippolito *et al.*, 2015).

Pētnieku uzmanības centrā arvien biežāk nonāk zarnu trakta intersticiālās *Cajal* šūnas (ICC), lai gan tās ir atklātas jau 1889. gadā un izpratne par to nozīmi gadu gaitā ir pat mainījusies (Faussonne-Pellegrini, 2005). ICC izvietojums zarnu sienas slāņos, to blīvums un funkcija kuņģa zarnu trakta garumā ir atšķirīga (Komuro, 2006; Takaki, Suzuki and Nakayama, 2010). Kopumā ICC šūnas piedalās zarnu trakta gludās muskulatūras tonusa un kontraktilitātes regulēšanā. Intersticiālo šūnu samazināšanās saistās ar zarnas motorās darbības traucējumiem (Sanders, Ward and Koh, 2014). Suņiem taisnās zarnas sienā proksimālā daļā muskuļu šķiedras izvietojas plānā slānī ar mazizteiktām septām un ICC izvietojas blīvā tīklojumā starp zemgļotādu un muskuļslāni, bet iekšējā anālā sfinktera rajonā muskuļu šķiedras veido izteiktas atsevišķas muskuļu mikrošķiedras ar izteiktām atdalošām septām un ICC izvietojas muskuļslāņa iekšienē gar muskuļu šķiedrām (Horiguchi, Keef and Ward, 2003).

Pētījumos ar pērtiķiem (*Macaca fascicularis*) konstatēta vēl detalizētāka taisnās zarnas sienas morfoloģijas aina. Anālā sfinktera rajonā pie katras muskuļu mikrošķiedras ir zvaigžņveida ICC (ICC-IAS). Taisnā zarnā zvaigžņveida ICC atrodas uz muskuļslāņa robežas ar zemgļotādu, bet intramuskulāri ir vārpstveida ICC (ICC-IM). Anālā sfinktera rajonā ICC nav ne virs muskuļslāņa, ne zemgļotādā. Taisnās zarnas sienā uz muskuļslāņa virsmas ir pinums, ko veido slāpekļerģiskās un adrenergiskās nervu šķiedras, bet to nav iekšējā anālā sfinktera rajonā. Intramuskulāras neironu šķiedras ir atrodamas abos reģionos, bet tās ir cieši saistītas ar taisnās zarnas ICC-IM. Kopumā taisnās zarnas morfoloģija ir līdzīga pārējā zarnu trakta morfoloģijai, bet ICC-IAS ir unikālas. Tā kā tās nesasaistās ar apkārtējām nervu šķiedrām, tad jādomā, ka tās nepiedalās neiromuskulāro impulsu pārvadīšanā un ir *pacemaker* šūnas. Tā kā pie katras muskuļu mikrošķiedras ir ICC-IAS, var pieļaut, ka šis muskulis ir daudzvienību tipa muskulis (Cobine *et al.*, 2010).

ICC šūnu daudzuma un kvalitātes regulācija, iespējams, ir ģenētiski pārmantota. Pētījumos ar iedzimtu homozigotu megakolonu trušiem pierādīts samazināts ICC daudzums bojātajos zarnu segmentos, un tās ir defektīvas, salīdzinot ar tā paša gēna heterozigotiem trušiem (Fontanesi *et al.*, 2014). Arī pacientiem ar Čagasi megakolonu ICC daudzums ir mazāks, salīdzinot ar zarnas sienu pacientiem ar zarnu audzēju (Alonso Araujo *et al.*, 2012).

Megakolona gadījumā ir samazināts ne tikai ICC daudzums un šūnu funkcija, bet arī novērojama pilnīga mienteriskā pinuma aganglioze vai dažādas pakāpes hipoganglioze. Lēna zarnu tranzīta aizcietējumu gadījumā arī novēro ICC daudzuma samazināšanos gandrīz visos

sienas slāņos un mienteriskā pinuma gangliju blīvuma un gangliju lieluma samazināšanos, salīdzinot ar kontroles grupu (Wang *et al.*, 2008; Wedel *et al.*, 2002). Čūlainā kolīta gadījumā novēro samazinātu HuC/D(+) neironu un S100β(+) glijas šūnu blīvumu un palielinātu glijas šūnu/neironu attiecību, kā arī ICC samazināšanos visos slāņos (Bernardini *et al.*, 2012). Zarnu divertikulozes gadījumā resnās zarnas sienā ir būtiski samazināts ICC, visu subtipu un glijas šūnu daudzums salīdzinot ar kontroles grupu, taču mienteriskā un zemgļotādas pinumu neironu daudzums ir neizmainīts (Bassotti *et al.*, 2005).

Efektīvas neablatīvas radiofrekvences terapijas rezultātā pie fēču inkontinences taisnās zarnas sienā novēro būtisku ICC samazināšanos (Herman *et al.*, 2015).

Mazāk publikāciju ir par morfoloģiskām izmaiņām ODS gadījumā. Pacienti ar ODS novēro būtisku ICC samazināšanos zemgļotādā un muskuļslānī, kā arī samazinātu glijas šūnu daudzumu zemgļotādas un muskuļslāņa nervu pinumos. Zarnu neironu daudzums būtiski neatšķiras no kontroles grupas. ODS pacientiem ir samazināts estrogēnu β receptoru daudzums uz zarnu neironu un glijas šūnu virsmas (Bassotti *et al.*, 2012; Bassotti *et al.*, 2007). ODS slimniecēm maksts mugurējā sienā novēro palielinātu nervu šķiedru daudzumu, un tas korelē ar starpenes noslīdējuma pakāpi, bet ne ar rektocēles pakāpi (Altman, Zhang and Falconer, 2006).

Pacienti ar ODS pēc STARR operācijām konstatēja, ka ODS recidīva risks ir lielāks pacientēm, kurām pēcoperācijas materiālā konstatēja samazinātu ICC šūnu daudzumu. Līdz ar to ODS pacientiem samazināts ICC šūnu daudzums taisnās zarnas sienā vērtējams kā slikts prognostisks rādītājs ODS operācijas rezultātam (Lin *et al.*, 2018)

ODS un hronisku aizcietējumu incidence pieaug ar vecumu. To cenšas izskaidrot ar neurodeģenerāciju, vecumam palielinoties. Valda uzskats, ka parkinsonisms bojā ne tikai smadzenes, bet arī veicina neurodeģenerāciju zarnu nervu sistēmā. Rezultātā novēro zarnu darbības traucējumus un aizcietējumus (Wiskur and Greenwood-Van Meerveld, 2010).

1.7. Resnās zarnas sienas biomehāniskās īpatnības

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. Pētījumā izmantoja materiālu no sieviešu dzimuma līķiem, kuriem anamnēzē nebija datu par rekonstruktīvām starpenes operācijām un taisnās zarnas prolapsu, t.i. normas variants. Pētījumā savstarpēji tika salīdzinātas mazā iegurņa orgānu biomehāniskās īpašības (Rubod *et al.*, 2012). Pētījumā materiāls tika iegūts no 5 sieviešu dzimtes līķiem bez

prolapsa pazīmēm. Pētāmos materiāla paraugus ievietoja uniaksiālā (vienvirziena) stiepes stendā un pēc pieaugošas stiepes slodzes ieguva spriedzes-deformācijas līkni. Biomehāniskās īpašības starp materiāliem no vagīnas, taisnās zarnas un urīnpūšļa statistiski ticami atšķīrās. Salīdzinot audu materiālu biomehāniskās īpašības, izrādījās, ka vagīnas audi ir visstingrākie un vismazāk deformējamie. Savukārt taisnās zarnas audi izrādījās stingrāki par urīnpūšļa audiem. Vagīnas priekšējā un mugurējā siena izrādījās ar dažādu stingrības pakāpi. Kopsavilkumā autori secina, ka vagīnai ir noteicošā loma iegurņa orgānu fiksācijā.

Ir pētījumi, kuros izvērtētas taisnās zarnas biomehāniskās īpašības *in vivo* ar pretestības planimetrijas palīdzību (Dall *et al.*, 1993). Pētījuma laikā 17 brīvprātīgajiem (9 vīrieši un 8 sievietes) *in vivo* ar anālās manometrijas palīdzību tika mērīta balona šķērsgriezuma laukuma un spiediena attiecība, kas tika izteikta kā spriedzes-deformācijas līkne. Iegūtā līkne bija lineāra rakstura un īpaši neatšķīrās starp sievietēm un vīriešiem. Taču šajā gadījumā var izvērtēt taisnās zarnas un iegurņa muskulatūras-saišu aparāta biomehānisko īpašību kopumu, bet ne taisnās zarnas biomehāniskās īpašības atsevišķi. Pēc autoru ieskatiem, šī metode varētu būt ērta kā anālā kanāla fizioloģisko procesu un taisnās zarnas biomehānisko īpašību izvērtēšanai *in vivo*.

Pētījumā par vēdera dobuma orgānu (barības vads, kuņģis, tievās un resnā zarna) biomehāniskajām īpašībām autori secināja, ka operācijas un autopsijas materiālam pie vienādiem uzglabāšanas apstākļiem biomehānisko pētījumu rezultāti neatšķiras. Mehānisko izturību gremošanas trakta orgānu sienai pamatā nosaka muskuļu un zemgļotādas slānis, bet gļotādai un serozai šajā gadījumā nav būtiskas nozīmes (Egorov *et al.*, 2002).

Biomehāniskās īpašības atsevišķi ir pētītas sieviešu iegurņa saitēm. Pētījumā materiāls tika ņemts no 13 sieviešu līķiem bez iegurņa orgānu prolapsa pazīmēm. Materiāls tika ievietots uniaksiālā stiepes stendā un pēc pilnīgas pārraušanas tika iegūta nelineāra spriedzes-deformācijas līkne. Pētījumā tika iekļautas dzemdes labā un kreisā platā saite, apaļā saite un uterosakrālā saite. Biomehāniski visstingrākā izrādījās uterosakrālā saite, bet visvājākā dzemdes platā saite (Rivaux *et al.*, 2013).

Uz šo brīdi nav publikāciju, kurās būtu pētītas ODS pacientu taisnās zarnas biomehāniskās īpašības kopā ar morfoloģiskajām izmaiņām zarnas sienā. Šāda kompleksa ODS pacientu zarnas sienas izpēte ļautu labāk izprast ODS etiopatogēnētisko mehānismu un ļautu izstrādāt jaunas mērķtiecīgākas ārstēšanas un profilakses metodes.

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. 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 patientēm 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 (2.1. tabula).

Patientēm pirms operācijas tika veikta aptauja ar ODS Longo izvērtējuma skalas palīdzību. Par operācijas rezultāta stabilitāti ilgtermiņā varēja spriest pēc patientu aptaujas 12, 24 un 36 mēnešus pēc operācijas. Patientu aptauja pēc operācijas tika veikta pēcoperācijas kontroles vizīšu laikā vai arī telefoniski.

Pētījuma sākumposmā pēc nejaušības principa daļai patientu 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.

Kontroles grupa tika izveidota no sieviešu līķiem atbilstošā vecuma grupā bez gastrointestinālām saslimšanām anamnēzē un bez iegurņa orgānu prolapsa pazīmēm (2.2. tabula). No piederīgo radiniekiem pirms iesaistīšanās pētījumā tika saņemta informētā

piekrišana. Autopsijas materiāls tika iegūts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centrā.

2.1. 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	Fibrokolonoskopija < 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%)

2.2. tabula

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%)

2.2. Pētījuma uzbūve

2.2.1. 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

rekotcēle un/vai rektoanāla invaginācija, kā arī atsevišķos gadījumos enterocēle, *m. puborectalis* sindroms un rektāla dilatācija.

Visas pacientes bija sievietes (n = 88), vidējais vecums $51,77 \pm 12,54$ gadi. Pirms operācijas pacientes 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 līdz 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 (2.3. tabula).

2.3. 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 fēces)	nav, viegla	0	vidēja		1	intensīva		2			
- ilgums (normālas fēces)			īsu laiku		1	ilgstoši		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	nekad	0	<25% no defek	1	25-50% no defek	3	> 50% no defek	5	Vienmēr	7	
Klīzmas		0		1		3		5		7	
Digitācija		0		1		3		5		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.

2.2.2. 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 papildus 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 saslīmšanas. 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.

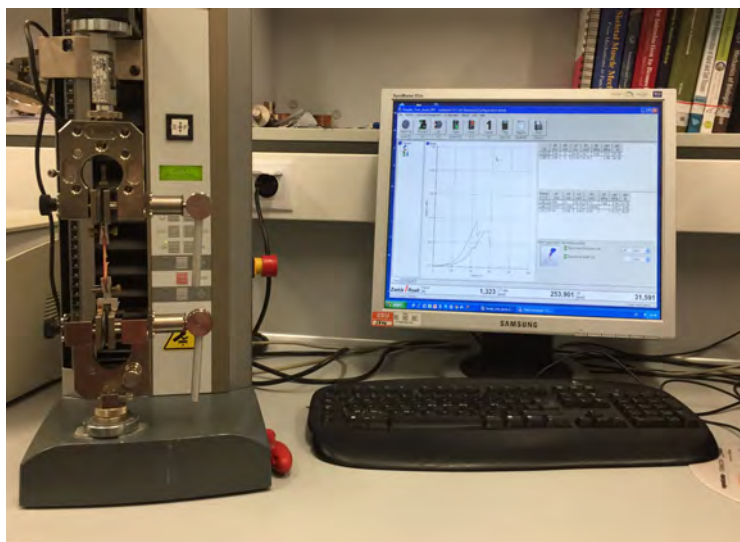
2.2.3. ODS pacienšu un kontroles grupas taisnās zarnas sienas materiāla sagatavošana un uzglabāšana

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 plānojamais 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 līdz 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 pieeja 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 gastrintestinālā 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

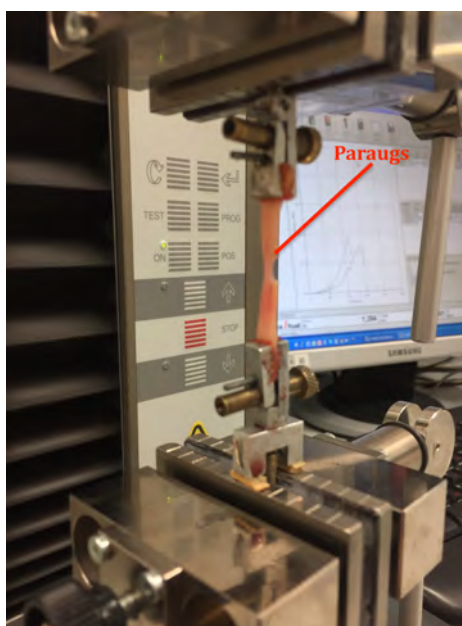
vienādiem mehānisko īpašību rezultātiem (Chan and Titze, 2003; Egorov *et al.*, 2002; Howes, 2013).

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

Biomehāniskās īpašības tika noteiktas vienass slogojuma stendā *Zwick/Roell* BDO-FB0.5TS, kas aprīkots ar $50,0 \pm 0,1$ N spēka tenzodevēju. Stends tika izmantots kopā ar datora *testXpert* programmatūru, kas paredzēta testēšanas ierīces vadīšanai un datu apstrādei (2.1. attēls).



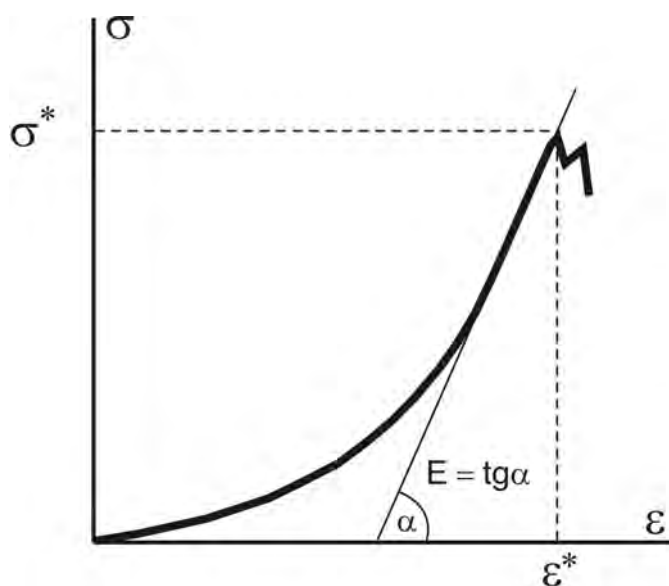
2.1. att. Vienass slogojuma stends *Zwick/Roell* BDO-FB0.5TS



2.2. 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 (2.2. attēls).

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 (2.3. attēls) kurš veidojas starp koordinātu asi un pieskares līkni tās lineārajā daļā (Barber *et al.*, 2001).



2.3. att. **Sprieguma–deformācijas līkne un galvenie nosakāmie mehāniskie parametri**
 σ^* - graužošais spriegums, ε^* - graužošā deformācija un E - pieskares elastības modulis

Vienass noslogojuma stendā 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 (2.4. attēls), uz koordinātu ass attēlojot deformācijas izmaiņas (%), bet uz ordinātu ass sprieguma izmaiņas (MPa).

Paraugu deformācija deformēšanās procesā tika aprēķināta kā:

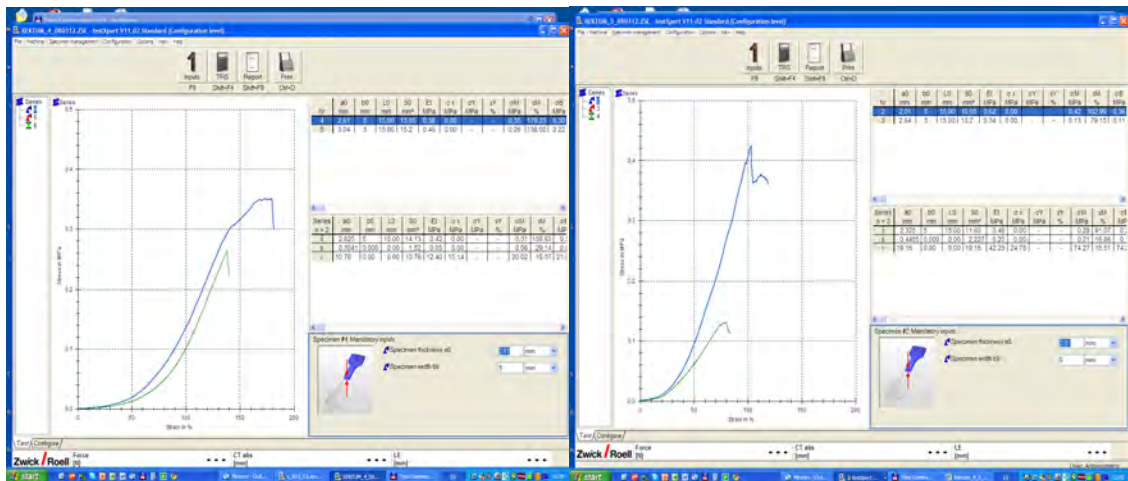
$$\varepsilon = ((l - l_0) / l_0) \times 100 \%$$

kur l – parauga garums pie 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 šķērsriezuma laukums, kas aprēķināts ar nosacījumu par parauga nedeformējamību (Carew, Vaishnav and Patel, 1968).



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

2.2.5. 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 anticilvēka α -gludās muskulatūras aktīns (α -SMA, 1:100), kurš uzrāda gludās muskulatūras šūnas (Skalli *et al.*, 1986); peļu anticilvēku S100 (1:100), kurš uzrāda nervu sistēmas glijas un Schwann šūnas (Nakajima *et al.*, 1982), trušu anticilvēka 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 atkrāsoti ar *Mayer* hemotoksilīnu, nomazgāti, uzstādīti un noklāti ar segstiklīnu. 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, histokīmijas un imunohistokīmijas 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.

2.3. 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).

2.4. 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., Sandjago, 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

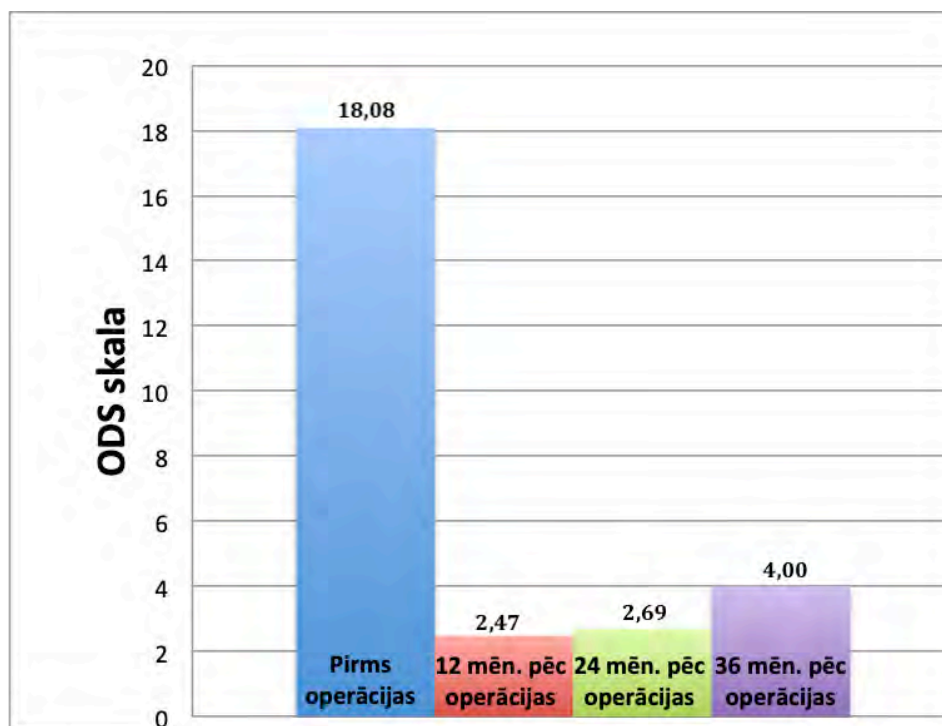
(*Kruskal-Wallis* tests), un kā *post-hoc* testu pēc tam pielietojot divpakāpju paaugstinošo *Benjamini, Krieger* un *Yekutieli* metodi.

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 % ($p < 0,05$).

3. REZULTĀTI

3.1. 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 (3.1. 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 $4,00 \pm 3,55$ ($p < 0,01$).



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

Ārī izvērtējot atsevišķās grupās pacientus ar papildu atradni defekogrāfijas izmeklējumos, tika konstatēta būtiska uzlabošanās. Pacientu grupā ar papildu enterocēli ($n = 14$) ODS vērtējums pirms operācijas bija 17, bet 36 mēnešus pēc operācijas ODS vērtējums bija 3 ($p < 0,01$). Pacientu grupā ar papildu *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 (3.1. tabula).

3.1. tabula

Pacientu sūdzību sadalījums pēc ODS anketas datiem

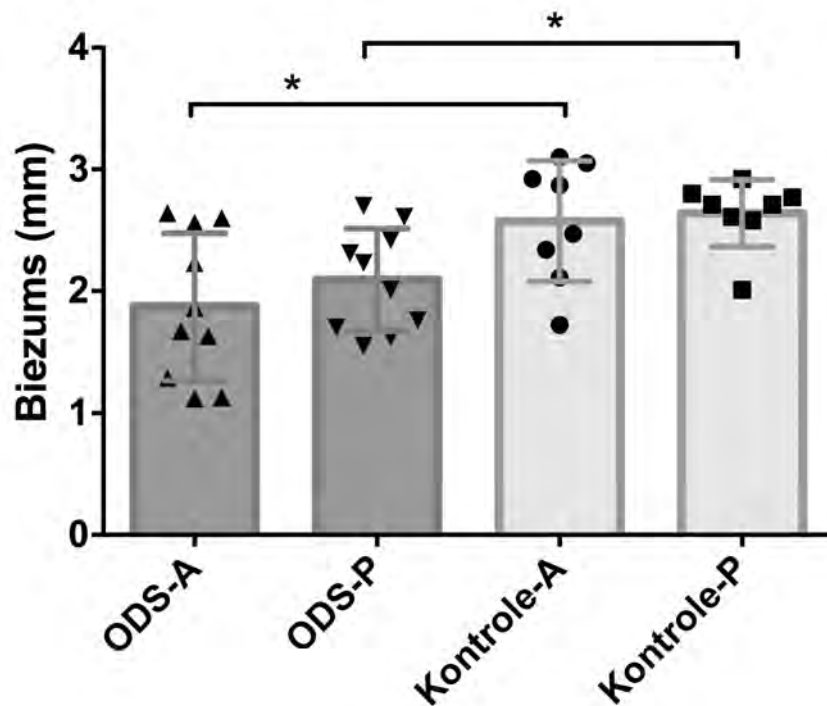
ODS pacientu sūdzības	Pirms operācijas, n (%)	3 gadi pēc operācijas, n (%)
Defekācijas biežums	66 (75)	10 (11,3)
Spiešanās intensitāte	73 (82,9)	12 (13,6)
Spiešanās ilgums	80 (90,9)	15 (17,0)
Nepilnīgas iztukšošanās sajūta	78 (88,6)	12 (13,6)
Sāpes un diskomforts defekācijas laikā	81 (92)	15 (17,0)
Ikdienas 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.

3.2. 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 (3.2. attēls).

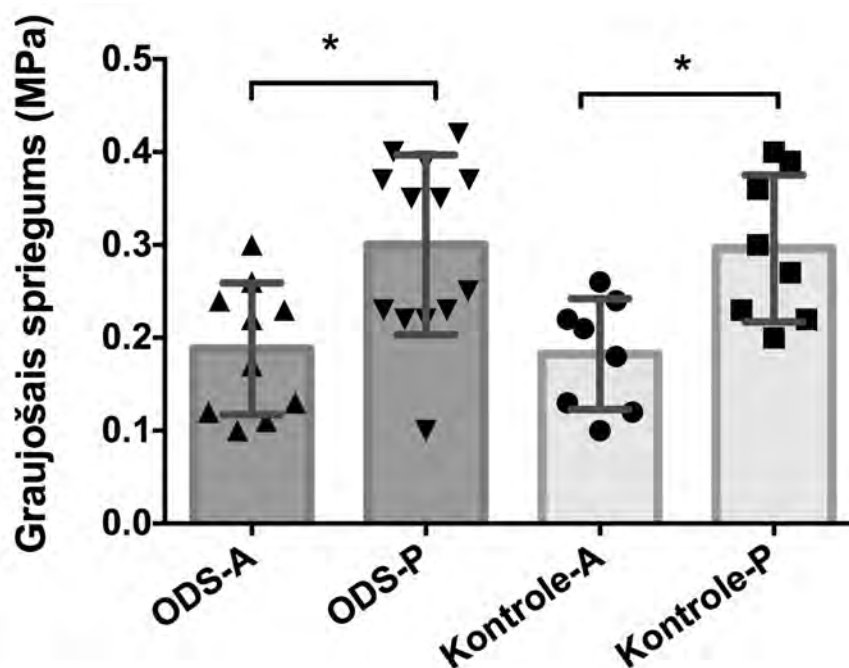


3.2. att. Cilvēka taisnās zarnas priekšējās (A) un mugurējās (P) sienas muskuļslāņa biezums ODS un kontroles grupās
(* – divu lielumu statistiski ticama atšķirība ar $p < 0,05$)

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 sienas 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 graužoais spriegums mugurējā sienā σ^*_P ir lielāks nekā priekšējā sienā σ^*_A gan kontroles grupā, gan patoloģijas grupā (3.3. attēls). Kontroles grupā graužoais 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 graužoais spriegums priekšējā un mugurējā sienā bija $Md = 0,195$ MPa (0,117; 0,245) un $Md = 0,305$ MPa (0,225; 0,38) attiecīgi ($p < 0,018$).

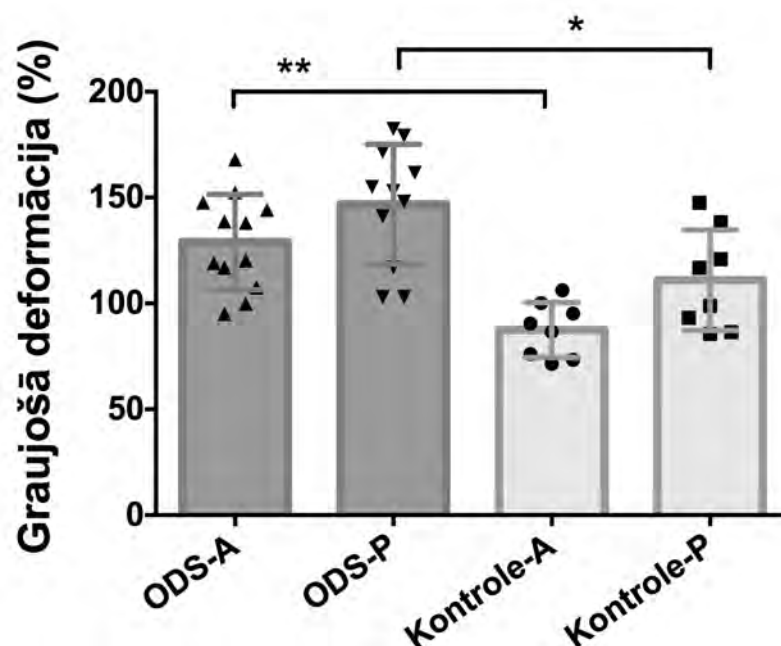


3.3. att. **Gaujošais spriegums cilvēka taisnās zarnas priekšējā (A) un mugurējā (P) sienā ODS un kontroles grupās**
 (* – statistiski ticama divu lielumu atšķirība $p < 0,05$)

Gaujošais spriegums σ^*_A taisnās zarnas priekšējā sienā ODS un kontroles grupā savā starpā statistiski ticami neatšķirās ($p > 0,05$). Tāpat nav statistiski ticamas atšķirības ($p > 0,05$) starp gaujošo spriegumu σ^*_P taisnās zarnas mugurējā sienā iepriekš minētajās grupās.

Gaujošā deformācija cilvēka taisnās zarnas priekšējā sienā ir mazāka (3.4. attēls) nekā taisnās zarnas mugurējā sienā gan patoloģijas, gan kontroles grupā. ODS grupā gaujošā 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 gaujošā deformācija statistiski ticami ir lielāka nekā kontroles grupā. ODS grupā gaujošā deformācija priekšējā sienā ϵ^*_A statistiski ticami ir lielāka nekā kontroles grupā ($p = 0,001$). Gaujošā deformācija taisnās zarnas mugurējā sienā ϵ^*_P ODS grupā ir lielāka nekā ϵ^*_P mugurējā sienā kontroles grupā ($p = 0,02$).

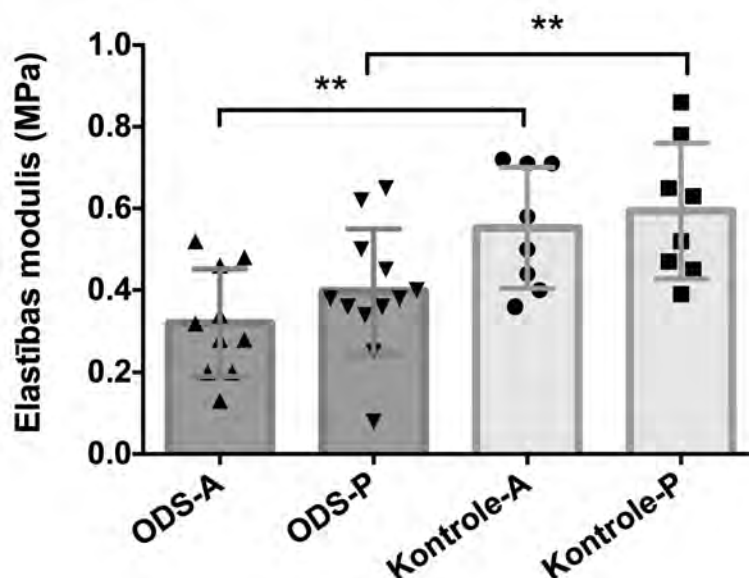


3.4. att. Graujošā deformācija cilvēka taisnās zarnas priekšējā (P) un mugurējā (M) sienā patoloģijas un kontroles grupās

(* – 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 (3.5. attēls), kurš raksturo zarnas sieniņas stingrumu, ODS grupā ir būtiski mazāks nekā kontroles grupā ($p < 0,05$).



3.5. 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 $p < 0,01$)

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

Rezultātā mēs secinājām, 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.

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

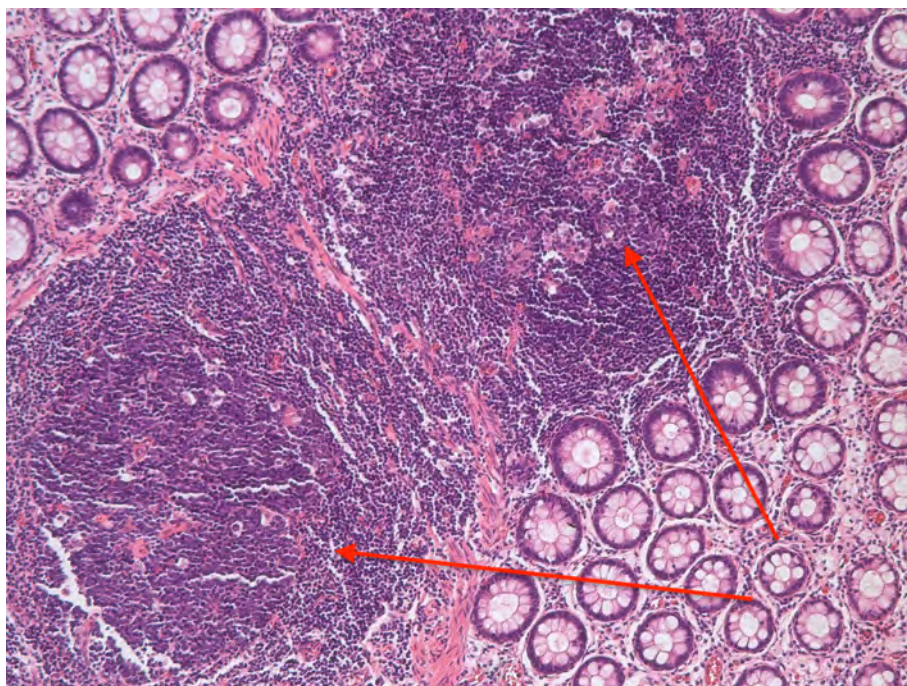
Gan pacientiem ar ODS, gan kontroles grupā morfoloģiskajā izmeklēšanā tika analizēti visi taisnās zarnas sienas slāņi, kad vien tas bija iespējams, jo dažkārt visi slāņi nebija novērojami sakarā ar taisnās zarnas sienas arhitektonikas izmaiņām.

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

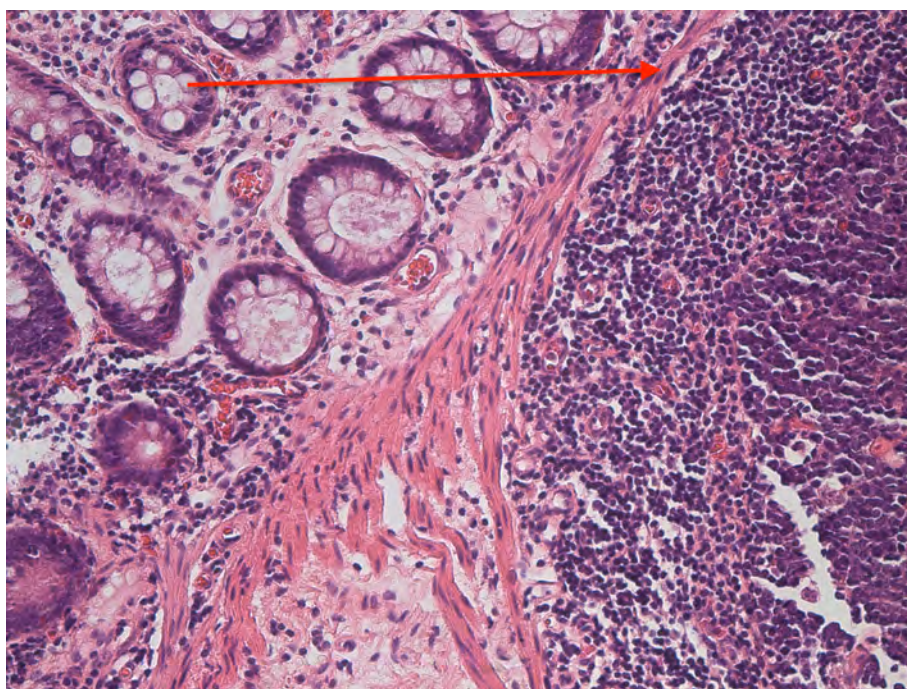
Kontroles grupā visos preparātos mikroskopiskajā analīzē novēroja fokālu limfoplazmatisku iniltrāciju, taču pacientu grupā 11 gadījumos bija fokāla, bet divos — difūza limfoplazmatiska infiltrācija. Limfātiskie folikuli tika atrasti 4 no 13 pacientu paraugiem (30,8 %), savukārt kontroles grupā tos neatklāja nevienam (3.6. attēls).

Limfātisko folikulu hiperplāzija bija tik izteikta, ka varēja novērot taisnās zarnas sienas arhitektonikas izmaiņas ar *lamina muscularis* samazināšanos (3.7. att.) un pat pilnīgu destrukciju (3.8., 3.9. un 3.10. 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.

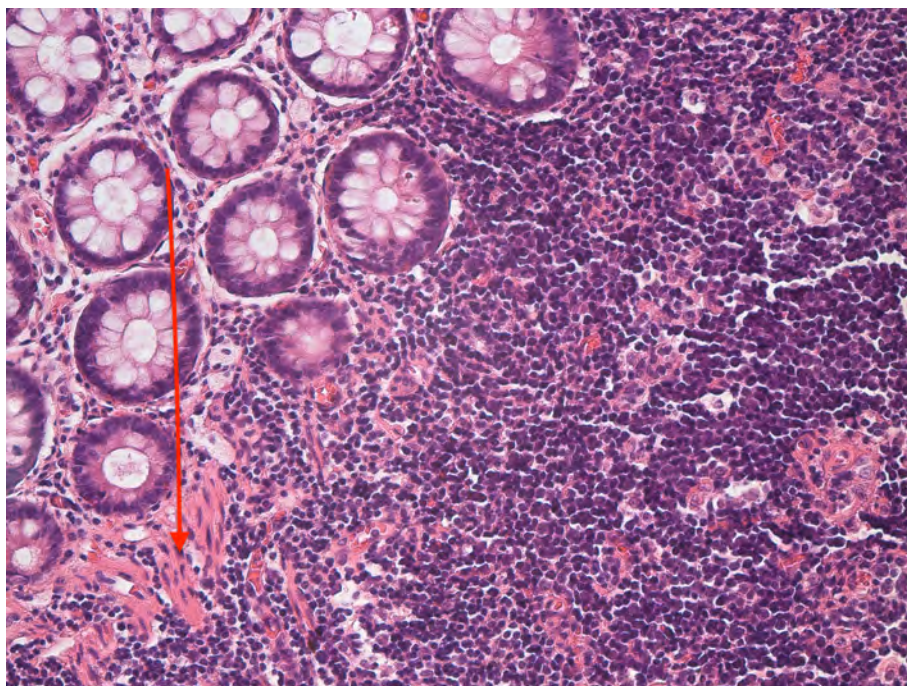
Mitotiskā aktivitāte statistiski ticami augstāka ($p = 0,001$) bija pacientu grupā ($Md = 1,0$ ($1,0; 1,0$)) nekā kontroles grupā ($Md = 0,0$ ($0,0; 0,75$)) (3.11. attēls.). Tas liecina par pastiprinātu reģenerācijas procesu taisnās zarnas sienā.



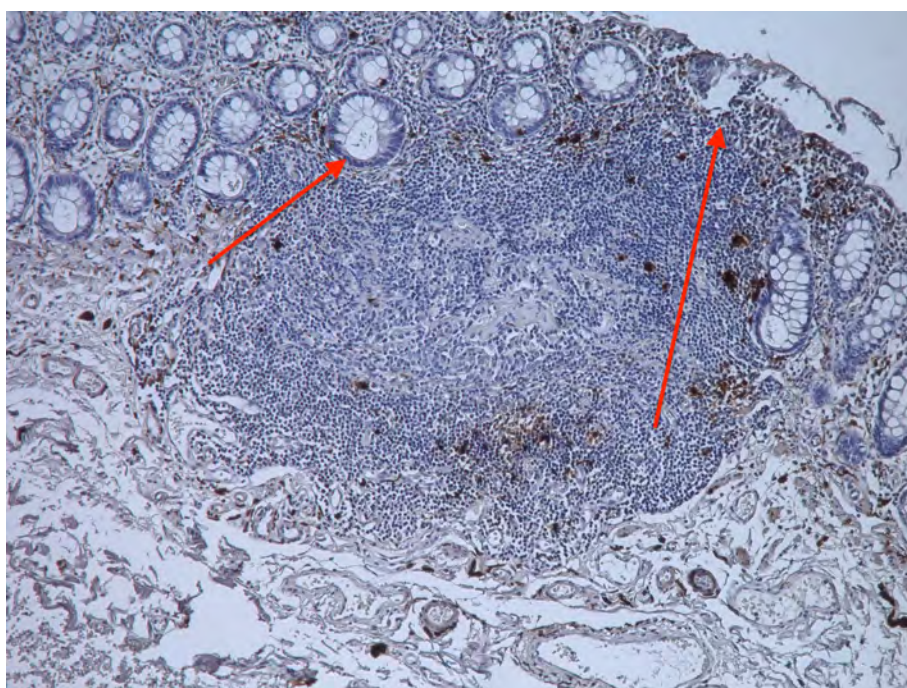
3.6. att. Limfātiskie folikuli (bultiņas) taisnās zarnas sienas *lamina propria* ar muskuļšķiedru nospiešanu pacientu grupā. H&E, $\times 100$



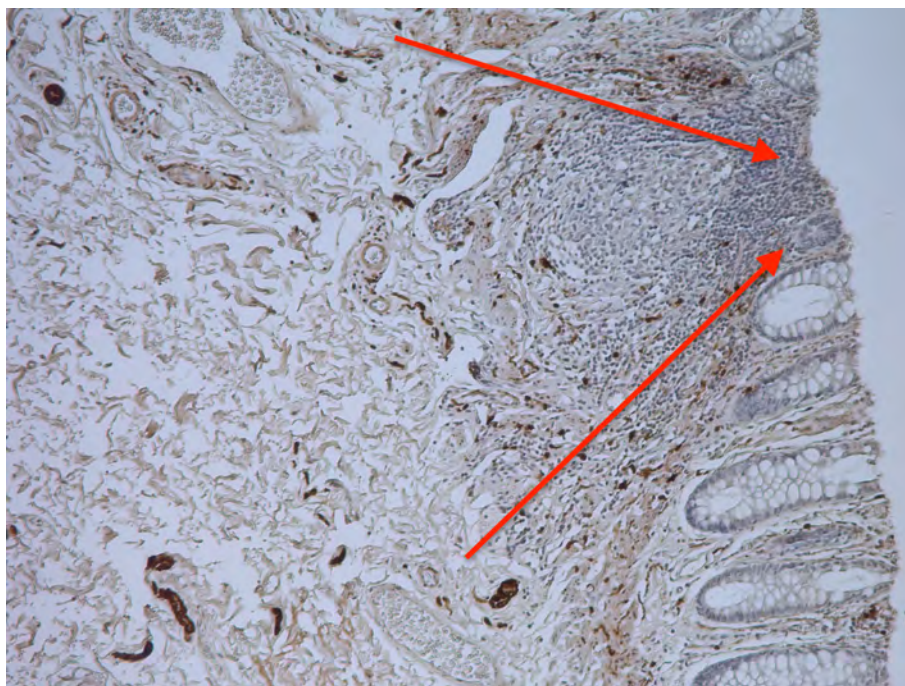
3.7. att. Limfātisko folikuli hiperplāzija taisnās zarnā ar zarnas sienas arhitektonikas izmaiņām un *lamina muscularis* biezuma samazināšanos (bultiņa) pacientu grupā. H&E, $\times 200$



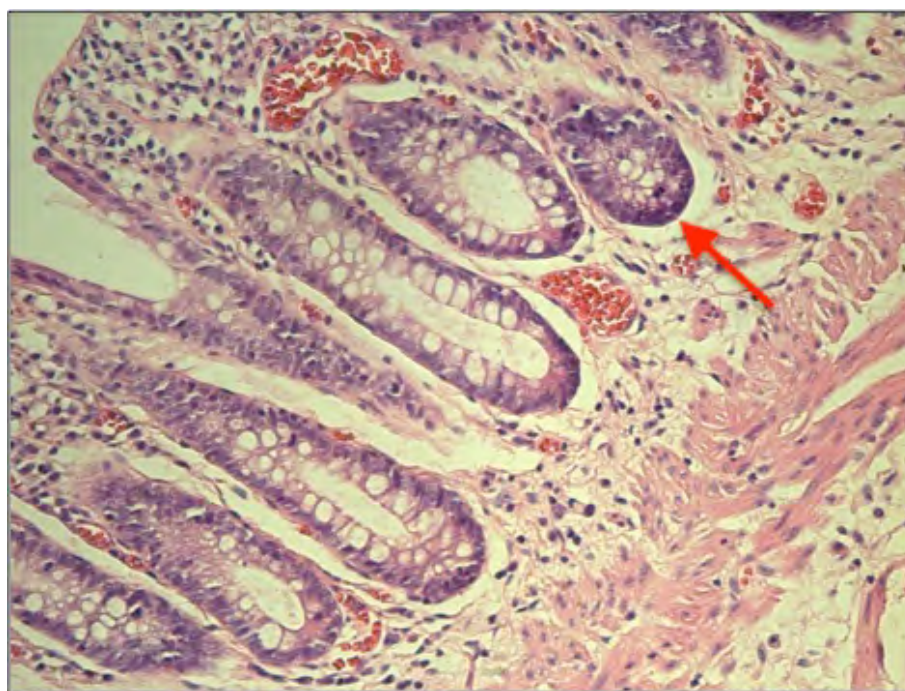
3.8. att. Limfātisko folikulu izteikta hiperplāzija ar taisnās zarnas sienas arhitektonikas izmaiņām pacientu grupā. Pilnībā ir izzudusi *lamina muscularis*, saglabājušās tikai atsevišķas muskuļšķiedras (bultiņa). H&E, $\times 200$



3.9. att. Limfātisko folikulu hiperplāzija taisnās zarnas sienā pacientu grupā ar gļotādas kriptu nospiešanu un destrukciju (bultiņas). S-100, $\times 100$



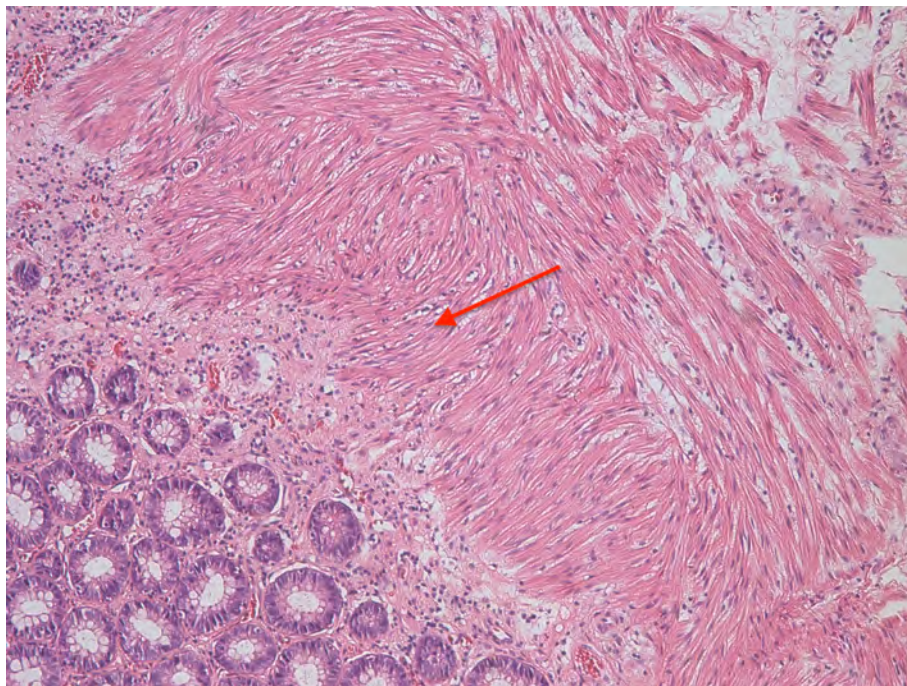
3.10. att. Limfātiskā folikula hiperplāzija taisnās zarnas sienā pacientu grupā no zemglotādas līdz pat zarnas lūmenam ar glotādas kriptu nospiešanu un destrukciju (bultiņas). S-100, $\times 100$



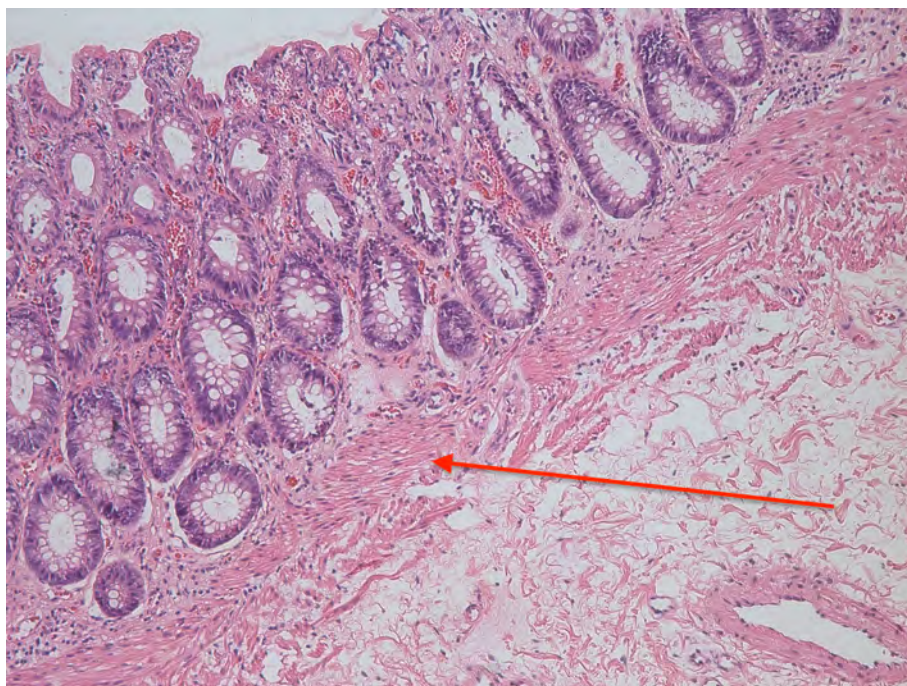
3.11. att. Pastiprināta mitotiskā aktivitāte taisnās zarnas priekšējās sienas kriptās pacientu grupā. H&E, $\times 200$

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 (3.12. un 3.13. 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 sienas gļotādas apvalka *lamina muscularis* un muskuļapvalka miocīti, kā arī perikriptālie miofibroblasti tika iezīmēti ar anti- α -SMA antivielu (3.14. attēls).



3.12. att. Sabiezināta *lamina muscularis mucosae* (bultiņa) ar pastiprinātu šķiedru dezorganizāciju. H&E, $\times 100$



3.13. att. Sabiezināta *lamina muscularis* (bultiņa) gļotādā un zemgļotādā. H&E, $\times 100$



3.14. att. ODS pacienta taisnās zarnas priekšējā sienā redzama sabiezēta gļotādas *lamina muscularis* (bultiņa), gļotādas perikriptālie miofibroblasti un pozitīvas asinsvadu gultnes. α -SMA imunohistoķīmiskā krāsošana, $\times 100$

Tika izvērtēti zarnas sieniņas 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) (3.15. 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.

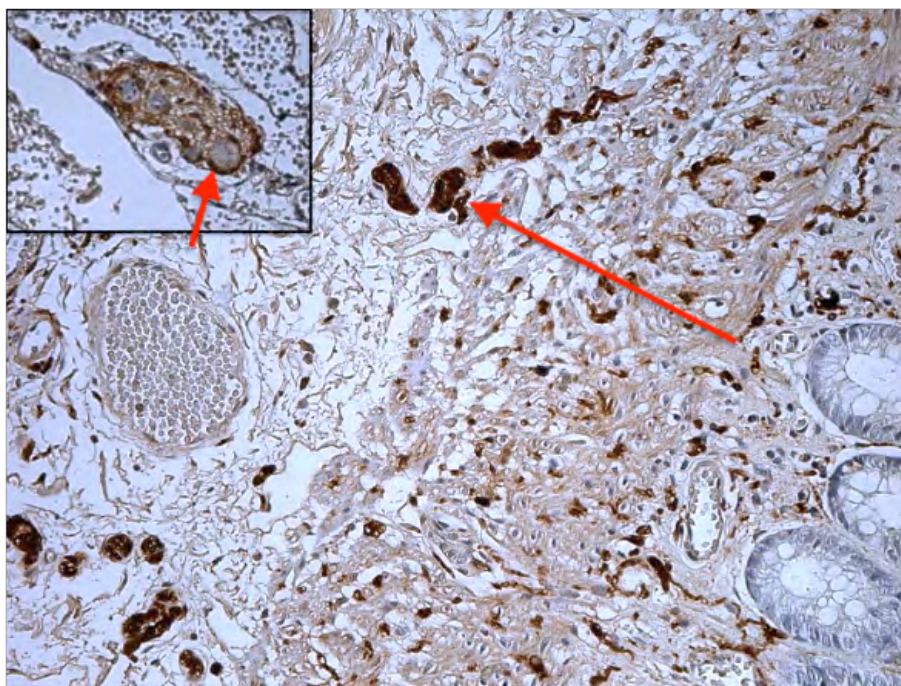


3.15. att. Taisnās zarnas mugurējā siena pacientam ar ODS , kurā redzams retikulāro šķiedru smalks, melns tīklojums gļotādā apkārt kriptām, un izteiktākas zemgļotādas retikulārās šķiedras ar haotisku tīklojuma rakstu un iesniegšanos gļotādas *lamina muscularis*. Reticulin-Nuclear Fast Red krāsojums, × 200

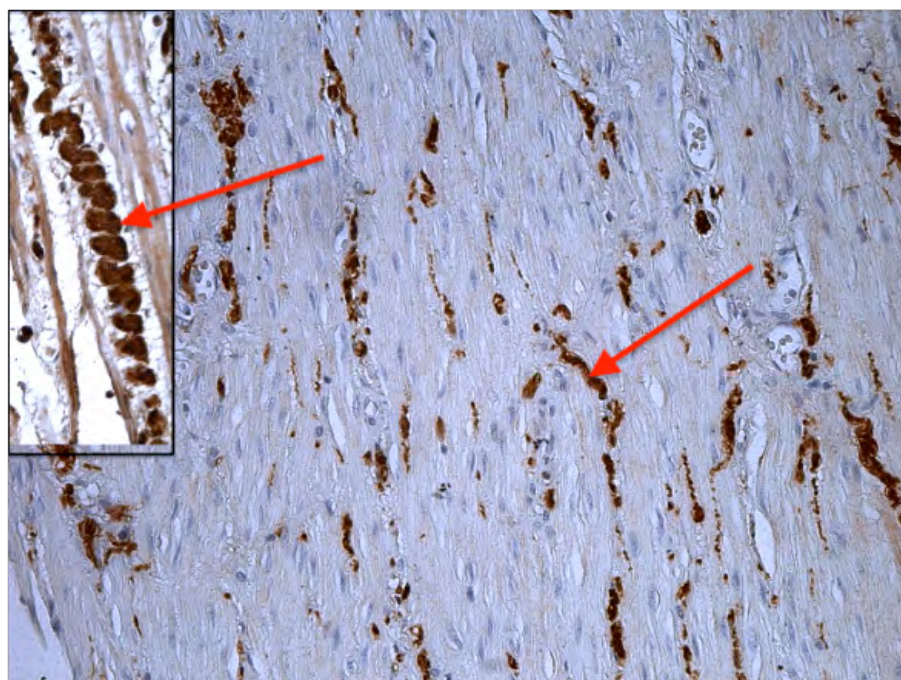
Pacientu un kontroles grupā S100 pozitīvas glijas šūnas bija difūzi izkliedētas visā gļotādas slānī, bet zemgļotādas slānī tās redzamas zemgļotādas apvalka nervu šķiedru kūlīšos. Bieži tās pat ietvēra nervu pinumu neironus (3.16. attēls).

Taisnās zarnas muskuļslānī bija redzamas gan taisnās, gan viļņainās S100 pozitīvās nervu šķiedras (3.17. attēls). Zarnu sieniņas 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), $p < 0,001$).



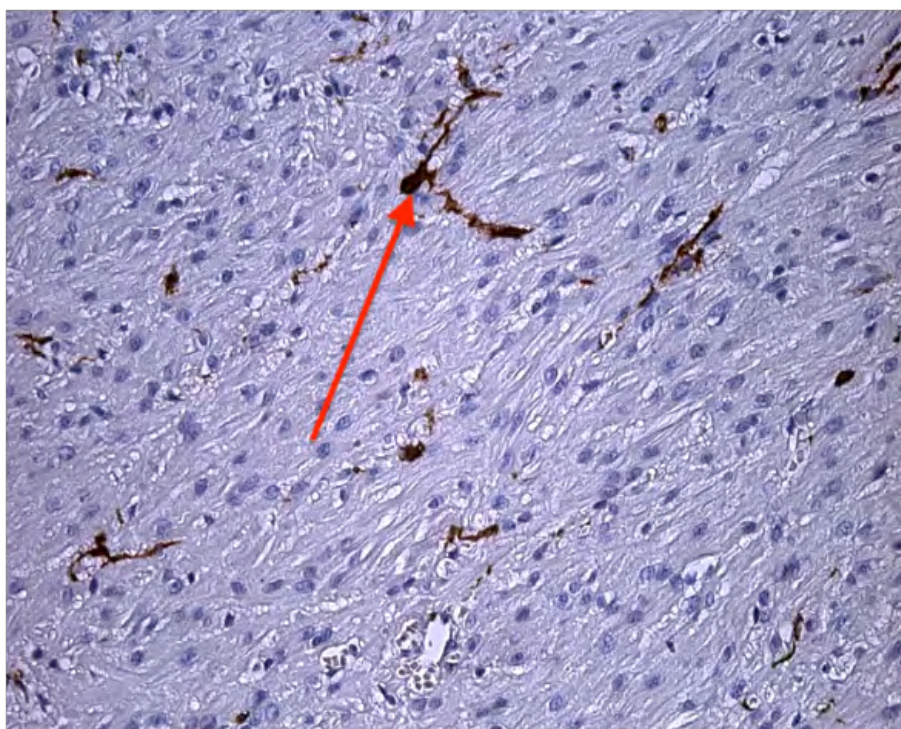
3.16. att. ODS pacienta priekšējā sienā ar S100 pozitīvām smalkām nervu šķiedrām, kuras šķērso *lamina muscularis* un turpinās kā spēcīgi izteikti zemgļotādas kūlīši. Lodziņā: Zemgļotādas nervu pinums ar neiekrāsotiem neironiem, kurus aptver S100 pozitīvas glijas šūnas. S100 imūnhistoķīmiskā krāsošana: $\times 200$; $\times 250$ (lodziņā)



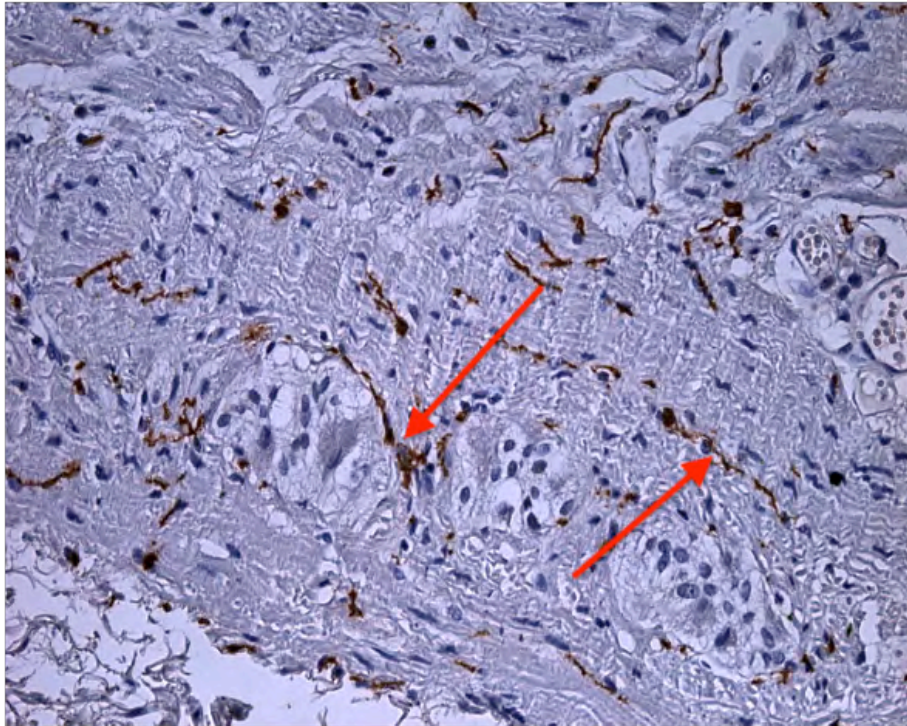
3.17. att. ODS pacienta priekšējās sienas muskuļslānis ar S100 pozitīvām izteiktām gan taisnām gan viļņotām (lodziņā) nervu šķiedrām. S100 imūnhistoķīmiskā krāsošana, $\times 200$ (abiem attēliem)

Lai iegūtu detalizētāku ainu par zarnas sieniņas inervāciju, tika pētītas arī zarnas sieniņas *Cajal* šūnas. ICC bija redzamas kā izteikti sazarotas šūnas ar gariem tieviem izaugumiem (3.18. attēls), kuri nodrošināja ciešus kontaktus ar asinsvadu sieniņu un nervu pinumiem (3.19. 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.

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 $p = 0,918$; $p = 0,440$; $p = 0,621$).



3.18. att. ODS pacienta taisnās zarnas priekšējā siena ar CD117 pozitīvi ICC-IM sazarotiem izaugumiem. CD117 imūnhistoķīmiskā krāsošana, $\times 250$



3.19. 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, $\times 250$

Morfoloģisko rezultātu apkopojums

Morfoloģiskā atradne		Norma		ODS		P
		Priekšējā siena	Mugurējā siena	Priekšējā siena	Mugurējā siena	
Limfātiskie folikuli		-	-	+	+	
Kriptu epitēliju mitotiskā aktivitāte		-	-	+	+	0,001
Alfa SMA ekspresija		+	+	+	+	
Ģlotādas muskuļplātnītes biezums un dezorganizētība		1,00	1,00	2,00	2,00	0,046
Kolagēna blīvums	Perikriptāli	3,00	3,00	2,00	1,50	< 0,001
	Zemģlotādā	3,00	3,00	1,00	1,00	< 0,001
	Inter-muskulāri	3,00	3,00	1,00	1,00	< 0,001
Retikulārās šķiedras	Perikriptāli	+	2,00	+	1,00	
	Zemģlotādā	+	+	+	+	
	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.

4. DISKUSIJA

4.1. *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 (4.1. 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.

4.1. 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: 1. Spiešanās > 25% defekāciju 2. Spirveida vai cietas fēces > 25% defekāciju 3. Nepilnīgas iztukšošanās sajūta > 25% defekāciju 4. Anorektālas obstrukcijas/blokādes sajūta > 25% defekāciju 5. Manuāla palīdzība > 25% defekāciju (digitāla evakuācija, iegurņa diafragmas piepacelšana); un/vai 6. < 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 (4.2. 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.

Klīvlendas 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 nekā vienu reizi nedēļā	3
Mazāk nekā 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 nekā 30	4
Asistēšana: palīdzības veids	
Bez palīdzības	0
Stimulējoši laksatīvi	1
Digitālā palīdzība vai klizmas	2
Izgāšanās: neveiksmīgs vēdera izejas mēģinājums 24 h laikā	
Nekad	0
1–3	1
3–6	2
6–9	3
Vairāk nekā 9	4
Slimības vēsture: aizcietējumu ilgums (gados)	
0	0
1–5	1
5–10	2
10–20	3
Vairāk nekā 20	4

Literatūrā tiek piedāvātas arī citas aizcietējumu izvērtēšanas skalas (4.3. 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 no 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.

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 jutās pacienti 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).

Aizcietējumu izvērtējuma skalu salīdzinājums

Aizcietējumu izvērtējuma skolas	Autori	Jautājumu skaits	Mērķauditorija	Max punktu skaits	Punktu vērtība vienā pozīcijā	Punktu summa aizcietējumu diagnozei
Aizcietējumu izvērtējumu skala, Constipation assessment scale (CAS)	McShane McLane	8	Onkoslīdnieki, 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 izvērtējumu skala – dzīves kvalitātes anketa		28	Pacientu dzīves kvalitātes izvērtēšanai	96		nav
Vizuālās skolas analoga anketa		5		40	1-5, 0-10	
Garrigues anketa		21	Novērtēt aizcietējumu iespējamību		4	
Ķīnas aizcietējumu anketa		6	Funkcionāli aizcietējumi, izplatīta Austrumu valstīs			
Knowles Eccersley Scott 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

Līdzīgā starptautiskā pētījumā gada laikā tika apkopoti dati no 22 Eiropas koloproktoloģijas centriem ($n = 100$) par vidēja termiņa *Contour Transtar* operācijas efektivitāti. ODS skalas 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 vienetape 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.

4.2. 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 atrodamī 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 graužošais spriegums un graužoša 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, graužoša deformācija jeb deformējamība ir lielāka un pieskares elastības modulis jeb audu stingums bija mazāks. Savukārt graužošais 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 stingumu 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 sigmoidveida zarnai (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 (Banzazadeh *et al.*, 2013). Pētījumos par ICC skaitu pacientiem ar taisnās zarnas prolapsu arī konstatēja ICC šūnu skaita pieaugumu (Sileri *et al.*, 2016). Tādējādi tomēr jādoma, ka ICC skaitam ir būtiska nozīme ODS etiopatogēnēzē.

Mūsu pētījumā, izvērtējot ICC šūnu skaitu taisnās zarnas gan priekšējā, gan aizmugurējā sienā, tas bija iztiekti 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).

4.3. 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 priekšpusē 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: grauļošā deformācija un pieskares elastības modulis, saistāmas ar primārām izmaiņām zarnas sienā. Šīs izmaiņas

apstiprina arī morfoloģiskie izmeklējumi, kuros mēs konstatējam 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 patfizioloģiskā 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.

4.4. 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 blakuslietām (lasīšanu, telefona un planšetes lietošanu), vēlams pēc tualetes apmeklējuma lietot bidē nevis tualetes papīru (Emmanuel, 2011).

Muskuatūras un saišu nostiprināšanai ieteicamas dažādas fiziskās aktivitātes. Mērķtiecīgākas ir tieši uz iegurņa muskuatūru 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 muskuatūras 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.

4.5. 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 pieeju transvaginālas un transanālas, turklāt katrā operāciju grupā iespējamās 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 sarežģījumu 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, ODS gadījumā pievēršot uzmanību kompensatoro mehānismu attīstībai, 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 mazinvasīvas metodes ODS pacientu ārstēšanā, iespējams panākt, ka ķirurģisko operāciju skaits varētu samazināties zem 20%.

SECINĀJUMI

1. Pacienti 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. Pacienti ar ODS un izolētu rektocēli patoģenētiski pietiekoša būtu taisnās zarnas priekšējās sienas pusmēnessveida rezekcija.
4. Pacienti ar ODS pēc *Contour Transtar* operācijām stabili izdodas likvidēt aizcietējumu simptomātiku arī ar *m. puborectalis* sindroma un enterocēles atradni defekogrāfijā.
5. Pacienti ar ODS gadījumā indikācijas operācijai būtu jānosaka, ja Longo ODS skalas vērtējums ir > 15 .
6. Pacienti 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 palīglīdzeklis ikdienas ārsta praksē, konsultējot pacientus ar HA un izvērtējot ārstēšanas efektivitāti
2. Pacienti ar ODS un izolētu rektocēli patoģenētiski pietiekoša būtu taisnās zarnas priekšējās sienas pusmēness 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. Bruneniece 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. Bruņenieks 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. Bruņenieks 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. Bruneniece 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., Bruneniece 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. Bruneniekš 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. Bruneniekš 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. Bruņenieks 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. Bruneniek 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. Bruneniek 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. Bruneniek 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

DARBĀ IZMANTOTO ATTĒLU SARAKSTS

- 1.1. attēls. Cilvēka resnā zarna.
- 1.2. attēls. Taisnās zarnas fascijas.
- 1.3. attēls. Taisnās zarnas topogrāfija sievietei.
- 1.4. attēls. Taisnās zarnas topogrāfija vīrietim.
- 1.5. attēls. Resnās zarnas sienas uzbūve.
- 1.6. attēls. Taisnās zarnas ampula un anālais kanāls.
- 1.7. attēls. Anālais kanāls.
- 1.8. attēls. Puborektālā muskuļa loma sfinktera darbībā.
- 1.9. attēls. Normālā defekogrāfija: rektocēle taisnās zarnas priekšējā sienā.
- 1.10. attēls. Resnās zarnas tranzīta laika noteikšanas *Sitzmark* marķieri kapsulās.
- 1.11. attēls. Resnās zarnas tranzīta laika izmeklējums: lēns zarnu tranzīts.
- 1.12. attēls. Biofīdbeka procedūras veikšana ar pacienta darbību vizualizāciju monitorā.
- 1.13. attēls. Rektocēles iespiešanās maksts dobumā.
- 1.14. attēls. PPH-01 griežējšuvēja komplekts hemoroidālo un taisnās zarnas prolapsa operāciju veikšanai
- 1.15. attēls. STARR operācija, izmantojot divus PPH-01 griežējšuvējus.
- 1.16. attēls. *Contour Transtar* pusloka griežējšuvējs ar vairākām skaviņu magazīnām.
- 1.17. attēls. *Contour Transtar* operācija ar pusloka griežējšuvēju.
- 1.18. attēls. Rektocēles un rektoanālās invaginācijas transanāla steiplerrezekcija ar *Contour Transtar* griežējšuvēju: 1-dzemde; 2-urīnpūslis; 3-taisnās zarnas fragments ar rektocēli; 4-rezecētā taisnās zarnas daļa ar rektocēli un invagināciju.
- 1.19. attēls. Rektocēle ar izteiktu zarnas sienas intrarektālu invagināciju.
- 2.1. attēls. Vienass slogojuma stands *Zwick/Roell* BDO-FB0.5TS
- 2.2. attēls. Pētāmais paraugs vienass slogojuma stendā.
- 2.3. attēls. Sprieguma – deformācijas līkne un galvenie nosakāmie mehāniskie parametri.
- 2.4. attēls. Sprieguma - deformācijas līkne taisnās zarnas priekšējai un mugurējai sienai.
- 3.1. attēls. ODS skalas vērtējums pacientiem pirms operācijas un 12, 24 un 36 mēnešus pēc operācijas.
- 3.2. attēls. Cilvēka taisnās zarnas priekšējās (A) un mugurējās (P) sienas muskuļslāņa biezums ODS un kontroles grupās.
- 3.3. attēls. Graujošais spriegums cilvēka taisnās zarnas priekšējā (A) un mugurējā (P) sienā ODS un kontroles grupās (* - statistiski ticama divu lielumu atšķirība $p < 0,05$).

- 3.4. attēls. Graujošā 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 $p<0,01$).
- 3.5. attēls. 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 $p<0,01$).
- 3.6. attēls. Limfātiskie folikuli taisnās zarnas sienas *lamina propria* ar muskuļšķiedru nospiešanu pacientu grupā. H&E, x100.
- 3.7. att. Limfātisko folikulu hiperplāzija taisnās zarnas sienā ar zarnas sienu arhitektonikas izmaiņām un *lamina muscularis* biezuma samazināšanos pacientu grupā. H&E, x200.
- 3.8. attēls. Limfātisko folikulu izteikta hiperplāzija ar taisnās zarnas sienas arhitektonikas izmaiņām pacientu grupā. Pilnībā ir izzudusi *lamina muscularis*, saglabājušās tikai atsevišķas muskuļšķiedras. H&E, x200.
- 3.9. attēls. Limfātisko folikulu hiperplāzija taisnās zarnas sienā ar gļotādas kriptu nospiešanu un destrukciju pacientu grupā. S-100, x100.
- 3.10. attēls. Limfātiskā folikula hiperplāzija no zemgļotādas līdz pat zarnas lūmenam ar gļotādas kriptu nospiešanu un destrukciju pacientu grupā. S-100, x100.
- 3.11. attēls. Pastiprināta mitotiskā aktivitāte taisnās zarnas priekšējās sienas kriptās pacientu grupā. H&E, x200.
- 3.12. attēls. Sabiezināta *lamina muscularis mucosae* ar pastiprinātu šķiedru dezorganizāciju. H&E, x100.
- 3.13. attēls. Sabiezināta *lamina muscularis* gļotādā un zemgļotādā. H&E, x100.
- 3.14. attēls. ODS pacienta taisnās zarnas priekšējā sienā redzama sabiezēta gļotādas *lamina muscularis*, gļotādas perikriptālie miofibroblasti un pozitīvas asinsvadu gultnes. α -SMA imunohistoķīmiskā krāsošana, x100.
- 3.15. attēls. 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.
- 3.16. attēls. ODS pacienta priekšējā siena ar S100 pozitīvām smalkām nervu šķiedrām, kuras šķērso *lamina muscularis* un turpinās kā spēcīgi izteikti zemgļotādas kūlīši. Lodziņā: zemgļotādas nervu pinums ar neiekrāsotiem neironiem, kurus aptver S100 pozitīvas glijas šūnas. S100 imūnhistoķīmiskā krāsošana: x200; x250 (lodziņā).

- 3.17. attēls. ODS pacienta priekšējās sienas muskuļslānis ar S100 pozitīvām izteiktām gan taisnām, gan viļņotām (lodziņā) nervu šķiedrām . S100 imūnhistoķīmiskā krāsošana, x200 (abiem attēliem).
- 3.18. attēls. ODS pacienta taisnās zarnas priekšējā siena ar CD117 pozitīvi ICC-IM sazarotiem izaugumiem. CD117 imūnhistoķīmiskā krāsošana, x250.
- 3.19. attēls. 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.

DARBĀ IZMANTOTO TABULU SARAKSTS

- 1.1. Hronisku aizcietējumu iedalījums un patofizioloģija.
- 1.2. Romas III kritēriji hronisku aizcietējumu diagnostikai.
- 1.3. Longo ODS aizcietējumu izvērtējuma tabula.
- 1.4. Resnās zarnas neiropātijas un miopātijas kritēriji resnās zarnas manometrijā.
- 1.5. Rektocēles klasifikācija.
- 2.1. Pētījumā iekļautās operētās pacientes.
- 2.2. Taisnās zarnas biomehānisko un morfoloģisko īpašību pētījuma grupas.
- 2.3. Longo ODS izvērtējuma tabula.
- 3.1. Pacientu sūdzību sadalījums pa simptomiem pēc ODS anketas datiem.
- 3.2. Morfoloģisko rezultātu apkopojums.
- 4.1. Romas II kritēriji aizcietējumu diagnostikā.
- 4.2. Klīvlendas aizcietējumu skala (CCSS) (min vērtība – 0 , max – 30).(Emmanuel, 2011)
- 4.3. Aizcietējumu izvērtējuma skalu salīdzinājums.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Al-Shboul O. A. 2013. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 19(1):3-15.
2. Alonso Araujo S. E., Dumarco R. B., Rawet V., Seid V. E., Bocchini S. F., Nahas S. C., et al. 2012. Reduced population of interstitial cells of Cajal in Chagasic megacolon. *Hepato-gastroenterology*. 59(119):2147-50.
3. Altman D., Mellgren A., Blomgren B., Lopez A., Zetterstrom J., Nordenstam J., et al. 2004. Clinical and histological safety assessment of rectocele repair using collagen mesh. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 83(10):995-1000.
4. Altman D., Zhang A., Falconer C. 2006. Innervation of the rectovaginal wall in patients with rectocele compared to healthy controls. *Neurourology and urodynamics*. 25(7):776-81.
5. Altomare D. F., Rinaldi M., Veglia A., Petrolino M., De Fazio M., Sallustio P. 2002. Combined perineal and endorectal repair of rectocele by circular stapler: a novel surgical technique. *Diseases of the colon and rectum*. 45(11):1549-52.
6. American Gastroenterological A., Bharucha A. E., Dorn S. D., Lembo A., Pressman A. 2013. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 144(1):211-7.
7. Ashraf W., Park F., Lof J., Quigley E. M. 1995. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 9(6):639-47.
8. Baldi F., Ferrarini F., Corinaldesi R., Balestra R., Cassan M., Fenati G. P., et al. 1982. Function of the internal anal sphincter and rectal sensitivity in idiopathic constipation. *Digestion*. 24(1):14-22.
9. Bananzadeh A., Geramizadeh B., Moslemi S., Ghahramani L., Safarpour A., Hosseini S. V., et al. 2013. Sporadic Congenital Hyperplasia of Interstitial Cell of Cajal of Rectum as a Cause of Chronic Constipation. *Annals of Colorectal Research*.
10. Barber J. E., Kasper F. K., Ratliff N. B., Cosgrove D. M., Griffin B. P., Vesely I. 2001. Mechanical properties of myxomatous mitral valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 122(5):955-62.
11. Barleben A., Mills S. 2010. Anorectal anatomy and physiology. *The Surgical clinics of North America*. 90(1):1-15, Table of Contents.

12. Barnett J. L., Hasler W. L., Camilleri M. 1999. American Gastroenterological Association medical position statement on anorectal testing techniques. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 116(3):732-60.
13. Bassi R., Rademacher J., Savoia A. 2006. Rectovaginal fistula after STARR procedure complicated by haematoma of the posterior vaginal wall: report of a case. *Techniques in coloproctology*. 10(4):361-3.
14. Bassotti G., Battaglia E., Bellone G., Dughera L., Fisogni S., Zambelli C., et al. 2005. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *Journal of clinical pathology*. 58(9):973-7.
15. Bassotti G., Blandizzi C. 2014. Understanding and treating refractory constipation. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 5(2):77-85.
16. Bassotti G., Chistolini F., Nzepa F. S., Morelli A. 2003. Colonic propulsive impairment in intractable slow-transit constipation. *Archives of surgery*. 138(12):1302-4.
17. Bassotti G., Iantorno G., Fiorella S., Bustos-Fernandez L., Bilder C. R. 1999. Colonic motility in man: features in normal subjects and in patients with chronic idiopathic constipation. *The American journal of gastroenterology*. 94(7):1760-70.
18. Bassotti G., Villanacci V., Bellomi A., Fante R., Cadei M., Vicenzi L., et al. 2012. An assessment of enteric nervous system and estroprogestinic receptors in obstructed defecation associated with rectal intussusception. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 24(3):e155-61.
19. Bassotti G., Villanacci V., Nascimbeni R., Asteria C. R., Fisogni S., Nesi G., et al. 2007. Colonic neuropathological aspects in patients with intractable constipation due to obstructed defecation. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 20(3):367-74.
20. Bernardini N., Segnani C., Ippolito C., De Giorgio R., Colucci R., Fausone-Pellegrini M. S., et al. 2012. Immunohistochemical analysis of myenteric ganglia and interstitial cells of Cajal in ulcerative colitis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 16(2):318-27.
21. Bharucha A. E. 2006. Update of tests of colon and rectal structure and function. *Journal of clinical gastroenterology*. 40(2):96-103.
22. Bharucha A. E., Rao S. S. 2014. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology*. 146(1):37-45 e2.
23. Bharucha A. E., Wald A. M. 2010. [Anorectal disorders]. *Revista de gastroenterologia de Mexico*. 75(4):497-507.
24. Bitar K., Greenwood-Van Meerveld B., Saad R., Wiley J. W. 2011. Aging and gastrointestinal neuromuscular function: insights from within and outside the gut.

25. Boccasanta P., Venturi M., Stuto A., Bottini C., Caviglia A., Carriero A., et al. 2004. Stapled transanal rectal resection for outlet obstruction: a prospective, multicenter trial. *Diseases of the colon and rectum.* 47(8):1285-96; discussion 96-7.
26. Bouchoucha M., Devroede G., Bon C., Raynaud J. J., Bejou B., Benamouzig R. 2015. How many segments are necessary to characterize delayed colonic transit time? *International journal of colorectal disease.* 30(10):1381-9.
27. Bourgouin S., Bege T., Masson C., Arnoux P. J., Mancini J., Garcia S., et al. 2012. Biomechanical characterisation of fresh and cadaverous human small intestine: applications for abdominal trauma. *Medical & biological engineering & computing.* 50(12):1279-88.
28. Brieger G. M., Korda A. R., Houghton C. R. 1996. Abdomino perineal repair of pulsion enterocele. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 22(2):151-6.
29. Caetano A. C., Dias S., Santa-Cruz A., Rolanda C. 2018. Renzi Score for Obstructed Defecation Syndrome - Validation of the Portuguese Version According to the Cosmin Checklist. *Arquivos de gastroenterologia.* 55(1):55-60.
30. Camilleri M., Ford A. C., Mawe G. M., Dinning P. G., Rao S. S., Chey W. D., et al. 2017. Chronic constipation. *Nature reviews Disease primers.* 3:17095.
31. Carew T. E., Vaishnav R. N., Patel D. J. 1968. Compressibility of the arterial wall. *Circ Res.* 23(1):61-8.
32. Chan R. W., Titze I. R. 2003. Effect of postmortem changes and freezing on the viscoelastic properties of vocal fold tissues. *Annals of biomedical engineering.* 31(4):482-91.
33. Chiarioni G., Salandini L., Whitehead W. E. 2005. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology.* 129(1):86-97.
34. Choung R. S., Locke G. R., 3rd, Schleck C. D., Zinsmeister A. R., Talley N. J. 2007. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 26(11-12):1521-8.
35. Chow M. J., Zhang Y. 2011. Changes in the mechanical and biochemical properties of aortic tissue due to cold storage. *The Journal of surgical research.* 171(2):434-42.
36. Cobine C. A., Hennig G. W., Bayguinov Y. R., Hatton W. J., Ward S. M., Keef K. D. 2010. Interstitial cells of Cajal in the cynomolgus monkey rectoanal region and their relationship to sympathetic and nitrergic nerves. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology.* 298(5):G643-56.

37. Connell A. M., Hilton C., Irvine G., Lennard-Jones J. E., Misiewicz J. J. 1965. Variation of bowel habit in two population samples. *British medical journal*. 2(5470):1095-9.
38. Cosentino M., Beati C., Fornari S., Capalbo E., Peli M., Lovisatti M., et al. 2014. Defaecography and colonic transit time for the evaluation of female patients with obstructed defaecation. *La Radiologia medica*. 119(11):813-9.
39. Dall F. H., Jorgensen C. S., Houe D., Gregersen H., Djurhuus J. C. 1993. Biomechanical wall properties of the human rectum. A study with impedance planimetry. *Gut*. 34(11):1581-6.
40. De Medici A., Badiali D., Corazziari E., Bausano G., Anzini F. 1989. Rectal sensitivity in chronic constipation. *Digestive diseases and sciences*. 34(5):747-53.
41. Diamant N. E., Kamm M. A., Wald A., Whitehead W. E. 1999. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology*. 116(3):735-60.
42. Dodi G., Pietroletti R., Milito G., Binda G., Pescatori M. 2003. Bleeding, incontinence, pain and constipation after STARR transanal double stapling rectotomy for obstructed defecation. *Techniques in coloproctology*. 7(3):148-53.
43. Egorov V. I., Schastlivtsev I. V., Prut E. V., Baranov A. O., Turusov R. A. 2002. Mechanical properties of the human gastrointestinal tract. *Journal of biomechanics*. 35(10):1417-25.
44. Emmanuel A. 2011. Current management strategies and therapeutic targets in chronic constipation. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 4(1):37-48.
45. Evans F. G. 1973. *Mechanical properties of bone*. Springfield, Ill.,: Thomas. xiii, 322 p.
46. Fabrizio A. C., Alimi Y., Kumar A. S. 2017. Methods of Evaluation of Anorectal Causes of Obstructed Defecation. *Clinics in colon and rectal surgery*. 30(1):46-56.
47. Faussonne-Pellegrini M. S. 2005. Interstitial cells of Cajal: once negligible players, now blazing protagonists. *Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia*. 110(1):11-31.
48. Ferdinande K., Dorreman Y., Roelens K., Ceelen W., De Looze D. 2018. 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*.
49. Fletcher J. G., Busse R. F., Riederer S. J., Hough D., Gluecker T., Harper C. M., et al. 2003. Magnetic resonance imaging of anatomic and dynamic defects of the pelvic floor in defecatory disorders. *The American journal of gastroenterology*. 98(2):399-411.

50. Fontanesi L., Vargiolu M., Scotti E., Latorre R., Faussone Pellegrini M. S., Mazzoni M., et al. 2014. The KIT gene is associated with the english spotting coat color locus and congenital megacolon in Checkered Giant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PloS one*. 9(4):e93750.
51. Fukuda H., Fukai K. 1982. Convergence of visceral afferents on candidate units for the pontine defecation reflex center of the dog. *The Japanese journal of physiology*. 32(6):1007-10.
52. Giarratano G., Toscana C., Toscana E., Shalaby M., Sileri P. 2019. Stapled transanal rectal resection for the treatment of rectocele associated with obstructed defecation syndrome: a large series of 262 consecutive patients. *Techniques in coloproctology*. 23(3):231-7.
53. Goligher J. C., Leacock A. G., Brossy J. J. 1955. The surgical anatomy of the anal canal. *The British journal of surgery*. 43(177):51-61.
54. Gomez-Pinilla P. J., Gibbons S. J., Sarr M. G., Kendrick M. L., Shen K. R., Cima R. R., et al. 2011. 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*. 23(1):36-44.
55. Graham D. Y., Moser S. E., Estes M. K. 1982. The effect of bran on bowel function in constipation. *The American journal of gastroenterology*. 77(9):599-603.
56. Grotz R. L., Pemberton J. H., Talley N. J., Rath D. M., Zinsmeister A. R. 1994. Discriminant value of psychological distress, symptom profiles, and segmental colonic dysfunction in outpatients with severe idiopathic constipation. *Gut*. 35(6):798-802.
57. Gulbransen B. D., Sharkey K. A. 2012. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 9(11):625-32.
58. Guttadauro A., Chiarelli M., Maternini M., Baini M., Pecora N., Gabrielli F. 2018. Value and limits of stapled transanal rectal repair for obstructed defecation syndrome: 10 years-experience with 450 cases. *Asian J Surg*. 41(6):573-7.
59. Hagger R., Gharaie S., Finlayson C., Kumar D. 1998. Distribution of the interstitial cells of Cajal in the human anorectum. *Journal of the autonomic nervous system*. 73(2-3):75-9.
60. Hagger R., Gharaie S., Finlayson C., Kumar D. 1998. Regional and transmural density of interstitial cells of Cajal in human colon and rectum. *The American journal of physiology*. 275(6 Pt 1):G1309-16.
61. Herman R. M., Berho M., Murawski M., Nowakowski M., Rys J., Schwarz T., et al. 2015. 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*. 17(5):433-40.

62. Herve S., Savoye G., Behbahani A., Leroi A. M., Denis P., Ducrotte P. 2004. Results of 24-h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 16(4):397-402.
63. Hicks C. W., Weinstein M., Wakamatsu M., Pulliam S., Savitt L., Bordeianou L. 2013. 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*. 15(8):993-9.
64. Higgins P. D., Johanson J. F. 2004. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 99(4):750-9.
65. Hollinshead W. H. 1962. Embryology and anatomy of the anal canal and rectum. *Diseases of the colon and rectum*. 5:18-22.
66. Horiguchi K., Keef K. D., Ward S. M. 2003. Distribution of interstitial cells of Cajal in tunica muscularis of the canine rectoanal region. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 284(5):G756-67.
67. Horisawa M., Watanabe Y., Torihashi S. 1998. Distribution of c-Kit immunopositive cells in normal human colon and in Hirschsprung's disease. *Journal of pediatric surgery*. 33(8):1209-14.
68. 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.
69. <http://www.proctology.de/obstipation.html>. (sk.05.06.2015.) [
70. Hunt R. H., Dhaliwal S., Tougas G., Pedro C., Labbe J. F., Paul H., et al. 2007. 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*. 21(1):31-7.
71. Iino S., Horiguchi K. 2006. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta histochemica et cytochemica*. 39(6):145-53.
72. Ippolito C., Segnani C., Errede M., Virgintino D., Colucci R., Fornai M., et al. 2015. An integrated assessment of histopathological changes of the enteric neuromuscular compartment in experimental colitis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 19(2):485-500.
73. Janssen L. W., van Dijke C. F. 1994. Selection criteria for anterior rectal wall repair in symptomatic rectocele and anterior rectal wall prolapse. *Diseases of the colon and rectum*. 37(11):1100-7.

74. Karlbom U., Edebol Eeg-Olofsson K., Graf W., Nilsson S., Pahlman L. 1998. Paradoxical puborectalis contraction is associated with impaired rectal evacuation. *International journal of colorectal disease*. 13(3):141-7.
75. Kaur G., Gardiner A., Duthie G. S. 2002. Rectoanal reflex parameters in incontinence and constipation. *Diseases of the colon and rectum*. 45(7):928-33.
76. Keller J., Bassotti G., Clarke J., Dinning P., Fox M., Grover M., et al. 2018. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 15(5):291-308.
77. Knowles C. H., De Giorgio R., Kapur R. P., Bruder E., Farrugia G., Geboes K., et al. 2010. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut*. 59(7):882-7.
78. Koch A., Voderholzer W. A., Klauser A. G., Muller-Lissner S. 1997. Symptoms in chronic constipation. *Diseases of the colon and rectum*. 40(8):902-6.
79. Koebnick C., Wagner I., Leitzmann P., Stern U., Zunft H. J. 2003. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 17(11):655-9.
80. Koloski N. A., Talley N. J., Boyce P. M. 2003. Does psychological distress modulate functional gastrointestinal symptoms and health care seeking? A prospective, community Cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 98(4):789-97.
81. Komuro T. 2006. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *The Journal of physiology*. 576(Pt 3):653-8.
82. Korsak K., Dolatshad N. F., Silva A. T., Saffrey M. J. 2012. Ageing of enteric neurons: oxidative stress, neurotrophic factors and antioxidant enzymes. *Chemistry Central journal*. 6(1):80.
83. Kwon T. R., Kim J. H., Seok J., Kim J. M., Bak D. H., Choi M. J., et al. 2018. Fractional CO₂ laser treatment for vaginal laxity: A preclinical study. *Lasers in surgery and medicine*.
84. Landmann R. G., Wexner S. D. 2008. Paradoxical puborectalis contraction and increased perineal descent. *Clinics in colon and rectal surgery*. 21(2):138-45.
85. Lembo A., Camilleri M. 2003. Chronic constipation. *The New England journal of medicine*. 349(14):1360-8.
86. Lestar B., Penninckx F., Kerremans R. 1989. The composition of anal basal pressure. An in vivo and in vitro study in man. *International journal of colorectal disease*. 4(2):118-22.

87. Leung L., Riutta T., Kotecha J., Rosser W. 2011. Chronic constipation: an evidence-based review. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 24(4):436-51.
88. Liberman H., Hughes C., Dippolito A. 2000. Evaluation and outcome of the delorme procedure in the treatment of rectal outlet obstruction. *Diseases of the colon and rectum*. 43(2):188-92.
89. Lin H. C., Chen H. X., Huang L., Zhu Y. X., Zhou Q., Li J., et al. 2018. 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)*. 6(4):270-6.
90. Liu J., Guaderrama N., Nager C. W., Pretorius D. H., Master S., Mittal R. K. 2006. Functional correlates of anal canal anatomy: puborectalis muscle and anal canal pressure. *The American journal of gastroenterology*. 101(5):1092-7.
91. Lunniss P. J., Gladman M. A., Benninga M. A., Rao S. S. 2009. Pathophysiology of evacuation disorders. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 21 Suppl 2:31-40.
92. Lyford G. L., He C. L., Soffer E., Hull T. L., Strong S. A., Senagore A. J., et al. 2002. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut*. 51(4):496-501.
93. MacLennan A. H., Taylor A. W., Wilson D. H., Wilson D. 2000. 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*. 107(12):1460-70.
94. Mari F. S., Pezzatini M., Gasparrini M., Antonio B. 2017. STARR with Contour Transtar for Obstructed Defecation Syndrome: Long-Term Results. *World journal of surgery*. 41(11):2906-11.
95. Marteau P., Cuillerier E., Meance S., Gerhardt M. F., Myara A., Bouvier M., et al. 2002. Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 16(3):587-93.
96. Martin B. C., Barghout V., Cerulli A. 2006. Direct medical costs of constipation in the United States. *Managed care interface*. 19(12):43-9.
97. McGavin M. D. 2014. Factors affecting visibility of a target tissue in histologic sections. *Veterinary pathology*. 51(1):9-27.
98. Menees S., Saad R., Chey W. D. 2012. Agents that act lumenally to treat diarrhoea and constipation. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 9(11):661-74.

99. Muller-Lissner S. A., Kamm M. A., Scarpignato C., Wald A. 2005. Myths and misconceptions about chronic constipation. *The American journal of gastroenterology*. 100(1):232-42.
100. Murthy V. K., Orkin B. A., Smith L. E., Glassman L. M. 1996. Excellent outcome using selective criteria for rectocele repair. *Diseases of the colon and rectum*. 39(4):374-8.
101. Nakajima T., Watanabe S., Sato Y., Kameya T., Hirota T., Shimosato Y. 1982. An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. *The American journal of surgical pathology*. 6(8):715-27.
102. Naldini G., Cerullo G., Menconi C., Martellucci J., Orlandi S., Romano N., et al. 2011. Resected specimen evaluation, anorectal manometry, endoanal ultrasonography and clinical follow-up after STARR procedures. *World journal of gastroenterology : WJG*. 17(19):2411-6.
103. Nieminen K., Hiltunen K. M., Laitinen J., Oksala J., Heinonen P. K. 2004. Transanal or vaginal approach to rectocele repair: a prospective, randomized pilot study. *Diseases of the colon and rectum*. 47(10):1636-42.
104. O'Leary S. A., Doyle B. J., McGloughlin T. M. 2014. The impact of long term freezing on the mechanical properties of porcine aortic tissue. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 37:165-73.
105. Oh C., Kark A. E. 1972. Anatomy of the external anal sphincter. *The British journal of surgery*. 59(9):717-23.
106. Palit S., Bhan C., Lunniss P. J., Boyle D. J., Gladman M. A., Knowles C. H., et al. 2014. Evacuation proctography: a reappraisal of normal variability. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 16(7):538-46.
107. Parker M. C., Phillips R. K. 1993. Repair of rectocele using Marlex mesh. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 75(3):193-4.
108. Parks A. G. 1958. Modern concepts of the anatomy of the ano-rectal region. *Postgraduate medical journal*. 34(393):360-6.
109. Phillips R. J., Powley T. L. 2007. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 136(1-2):1-19.
110. Picciariello A., Papagni V., Martines G., De Fazio M., Digennaro R., Altomare D. F. 2019. Post-operative clinical, manometric, and defecographic findings in patients undergoing unsuccessful STARR operation for obstructed defecation. *International journal of colorectal disease*. 34(5):837-42.
111. Podzemny V., Pescatori L. C., Pescatori M. 2015. Management of obstructed defecation. *World journal of gastroenterology : WJG*. 21(4):1053-60.

112. Preston D. M., Lennard-Jones J. E. 1986. Severe chronic constipation of young women: 'idiopathic slow transit constipation'. *Gut*. 27(1):41-8.
113. Qureshi W., Adler D. G., Davila R. E., Egan J., Hirota W. K., Jacobson B. C., et al. 2005. ASGE guideline: guideline on the use of endoscopy in the management of constipation. *Gastrointestinal endoscopy*. 62(2):199-201.
114. Rantis P. C., Jr., Vernava A. M., 3rd, Daniel G. L., Longo W. E. 1997. Chronic constipation--is the work-up worth the cost? *Diseases of the colon and rectum*. 40(3):280-6.
115. Rao S. S. 2010. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 8(11):910-9.
116. Rao S. S. 2009. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 19(1):117-39, vii.
117. Rao S. S. 2001. Dyssynergic defecation. *Gastroenterology clinics of North America*. 30(1):97-114.
118. Rao S. S., Azpiroz F., Diamant N., Enck P., Tougas G., Wald A. 2002. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 14(5):553-9.
119. Rao S. S., Go J. T. 2009. Treating pelvic floor disorders of defecation: management or cure? *Current gastroenterology reports*. 11(4):278-87.
120. Rao S. S., Sadeghi P., Batterson K., Beaty J. 2001. Altered periodic rectal motor activity: a mechanism for slow transit constipation. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 13(6):591-8.
121. Rao S. S., Sadeghi P., Beaty J., Kavlock R. 2004. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. *The American journal of gastroenterology*. 99(12):2405-16.
122. Rao S. S., Sadeghi P., Beaty J., Kavlock R., Ackerson K. 2001. Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 280(4):G629-39.
123. Rao S. S., Singh S. 2010. Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *Journal of clinical gastroenterology*. 44(9):597-609.
124. Rao S. S., Tuteja A. K., Vellema T., Kempf J., Stessman M. 2004. Dyssynergic defecation: demographics, symptoms, stool patterns, and quality of life. *Journal of clinical gastroenterology*. 38(8):680-5.

125. Rao S. S., Welcher K. D., Leistikow J. S. 1998. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *The American journal of gastroenterology*. 93(7):1042-50.
126. Rashid A., Khuroo S. 2014. Obstructed Defecation Syndrome: A Treatise on Its Functional Variant. *Internal Medicine*. S1.
127. Renzi A., Brillantino A., Di Sarno G., d'Aniello F. 2013. Five-item score for obstructed defecation syndrome: study of validation. *Surgical innovation*. 20(2):119-25.
128. Ribaric G., D'Hoore A., Schiffhorst G., Hempel E., Group T. R. S. 2014. 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*. 29(5):611-22.
129. Riss S., Stift A. 2015. Surgery for obstructed defecation syndrome - is there an ideal technique. *World journal of gastroenterology : WJG*. 21(1):1-5.
130. Rivaux G., Rubod C., Dedet B., Brieu M., Gabriel B., Cosson M. 2013. Comparative analysis of pelvic ligaments: a biomechanics study. *International urogynecology journal*. 24(1):135-9.
131. Roberts J. A., Waters L., Ro J. Y., Zhai Q. J. 2014. 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*. 7(2):792-6.
132. Rosen J., Brown J. D., De S., Sinanan M., Hannaford B. 2008. Biomechanical properties of abdominal organs in vivo and postmortem under compression loads. *Journal of biomechanical engineering*. 130(2):021020.
133. Rubod C., Brieu M., Cosson M., Rivaux G., Clay J. C., de Landsheere L., et al. 2012. Biomechanical properties of human pelvic organs. *Urology*. 79(4):968 e17-22.
134. Saad R. J., Hasler W. L. 2011. A technical review and clinical assessment of the wireless motility capsule. *Gastroenterology & hepatology*. 7(12):795-804.
135. Saffrey M. J. 2014. Aging of the mammalian gastrointestinal tract: a complex organ system. *Age*. 36(3):9603.
136. Saffrey M. J. 2013. Cellular changes in the enteric nervous system during ageing. *Developmental biology*. 382(1):344-55.
137. Sanders K. M., Ward S. M., Koh S. D. 2014. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiological reviews*. 94(3):859-907.
138. Sandler R. S., Jordan M. C., Shelton B. J. 1990. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *American journal of public health*. 80(2):185-9.

139. Sarles J. C., Arnaud A., Selezneff I., Olivier S. 1989. Endo-rectal repair of rectocele. *International journal of colorectal disease*. 4(3):167-71.
140. Schiano di Visconte M., Nicoli F., Pasquali A., Bellio G. 2018. Clinical outcomes of stapled transanal rectal resection for obstructed defaecation syndrome at 10-year follow-up. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 20(7):614-22.
141. Schizas A. M., Emmanuel A. V., Williams A. B. 2011. Vector volume manometry--methods and normal values. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 23(9):886-e393.
142. Schwandner O., Furst A., German S. R. S. G. 2010. 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*. 395(5):505-13.
143. Shafik A., El-Sibai O., Ahmed I., Shafik A. A. 2004. Identification of interstitial cells of Cajal in the human rectum. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 9:2848-51.
144. Shahid S., Ramzan Z., Maurer A. H., Parkman H. P., Fisher R. S. 2012. Chronic idiopathic constipation: more than a simple colonic transit disorder. *Journal of clinical gastroenterology*. 46(2):150-4.
145. Sharma A. 2012. Scoring Systems in Evaluation of Constipation and Obstructed Defecation Syndrome (ODS). *Journal of International Medical Sciences Academy*. 25(1):57-9.
146. Sharma A., Rao S. 2017. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handbook of experimental pharmacology*. 239:59-74.
147. Shin G. H., Toto E. L., Schey R. 2015. Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *The American journal of gastroenterology*. 110(4):521-9; quiz 30.
148. Shorvon P. J., McHugh S., Diamant N. E., Somers S., Stevenson G. W. 1989. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut*. 30(12):1737-49.
149. Sileri P., Franceschilli L., Smolarek S., Colombo D., Giorgi F., Missori G., et al. 2016. Interstitial cells of Cajal increased in patients with rectal prolapse. *International journal of colorectal disease*. 31(5):1069-70.
150. Skalli O., Ropraz P., Trzeciak A., Benzoni G., Gillesse D., Gabbiani G. 1986. A monoclonal antibody against alpha-smooth muscle actin: a new probe for smooth muscle differentiation. *The Journal of cell biology*. 103(6 Pt 2):2787-96.
151. Staller K. 2018. Refractory Constipation: What is the Clinician to Do? *Journal of clinical gastroenterology*. 52(6):490-501.

152. Stemper B. D., Yoganandan N., Stineman M. R., Gennarelli T. A., Baisden J. L., Pintar F. A. 2007. Mechanics of fresh, refrigerated, and frozen arterial tissue. *The Journal of surgical research*. 139(2):236-42.
153. Stivland T., Camilleri M., Vassallo M., Proano M., Rath D., Brown M., et al. 1991. Scintigraphic measurement of regional gut transit in idiopathic constipation. *Gastroenterology*. 101(1):107-15.
154. Stuto A., Renzi A., Carriero A., Gabrielli F., Gianfreda V., Villani R. D., et al. 2011. Stapled trans-anal rectal resection (STARR) in the surgical treatment of the obstructed defecation syndrome: results of STARR Italian Registry. *Surgical innovation*. 18(3):248-53.
155. Sullivan E. S., Leaverton G. H., Hardwick C. E. 1968. Transrectal perineal repair: an adjunct to improved function after anorectal surgery. *Diseases of the colon and rectum*. 11(2):106-14.
156. Surjanhata B., Barshop K., Staller K., Semler J., Guay L., Kuo B. 2018. Colonic motor response to wakening is blunted in slow transit constipation as detected by wireless motility capsule. *Clinical and translational gastroenterology*. 9(4):144.
157. Surrenti E., Rath D. M., Pemberton J. H., Camilleri M. 1995. Audit of constipation in a tertiary referral gastroenterology practice. *The American journal of gastroenterology*. 90(9):1471-5.
158. Tack J., Camilleri M., Chang L., Chey W. D., Galligan J. J., Lacy B. E., et al. 2012. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 35(7):745-67.
159. Takaki M. 2003. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *Journal of smooth muscle research = Nihon Heikatsukin Gakkai kikanishi*. 39(5):137-61.
160. Takaki M., Suzuki H., Nakayama S. 2010. Recent advances in studies of spontaneous activity in smooth muscle: ubiquitous pacemaker cells. *Progress in biophysics and molecular biology*. 102(2-3):129-35.
161. Thompson P. 1899. On the Levator Ani, or Ischio-Anal Muscle of Ungulates, with Special Reference to its Morphology. *Journal of anatomy and physiology*. 33(Pt 3):423-33.
162. Thompson W. G., Longstreth G. F., Drossman D. A., Heaton K. W., Irvine E. J., Muller-Lissner S. A. 1999. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 45 Suppl 2:II43-7.
163. Trompetto M., Clerico G., Realis Luc A., Marino F., Giani I., Ganio E. 2006. Transanal Delorme procedure for treatment of rectocele associated with rectal intussusception. *Techniques in coloproctology*. 10(4):389.

164. van Iersel J. J., Formijne Jonkers H. A., Verheijen P. M., Broeders I. A., Heggelman B. G., Sreetharan V., et al. 2017. Comparison of dynamic magnetic resonance defaecography with rectal contrast and conventional defaecography for posterior pelvic floor compartment prolapse. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 19(1):O46-O53.
165. Varma J. S. 1992. Autonomic influences on colorectal motility and pelvic surgery. *World journal of surgery*. 16(5):811-9.
166. Voderholzer W. A., Schatke W., Muhldorfer B. E., Klauser A. G., Birkner B., Muller-Lissner S. A. 1997. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *The American journal of gastroenterology*. 92(1):95-8.
167. Wang L. M., McNally M., Hyland J., Sheahan K. 2008. Assessing interstitial cells of Cajal in slow transit constipation using CD117 is a useful diagnostic test. *The American journal of surgical pathology*. 32(7):980-5.
168. Wedel T., Spiegler J., Soellner S., Roblick U. J., Schiedeck T. H., Bruch H. P., et al. 2002. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology*. 123(5):1459-67.
169. Williams A. B., Cheetham M. J., Bartram C. I., Halligan S., Kamm M. A., Nicholls R. J., et al. 2000. Gender differences in the longitudinal pressure profile of the anal canal related to anatomical structure as demonstrated on three-dimensional anal endosonography. *The British journal of surgery*. 87(12):1674-9.
170. Wiskur B., Greenwood-Van Meerveld B. 2010. The aging colon: the role of enteric neurodegeneration in constipation. *Current gastroenterology reports*. 12(6):507-12.
171. Wong S. W., Lubowski D. Z. 2007. Slow-transit constipation: evaluation and treatment. *ANZ journal of surgery*. 77(5):320-8.
172. Yamada H., Evans F. G. 1970. *Strength of biological materials*. Baltimore,: Williams & Wilkins. x, 297 p. p.
173. Yu Y., Zhang B., Ding J., Zhuo G., Ni G., Zhu J., et al. 2017. [Long-term efficacy of stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 20(12):1360-4.
174. Yun H. Y., Sung R., Kim Y. C., Choi W., Kim H. S., Kim H., et al. 2010. 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*. 14(5):317-24.
175. Zafar A., Seretis C., Feretis M., Karandikar S., Williams S. C., Goldstein M., et al. 2017. Comparative study of magnetic resonance defaecography and evacuation proctography in the evaluation of obstructed defaecation. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 19(6):O204-O9.

176. Zerbinati N., Serati M., Origoni M., Candiani M., Iannitti T., Salvatore S., et al. 2015. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers in medical science*. 30(1):429-36.
177. Zhang B., Ding J. H., Zhao Y. J., Zhang M., Yin S. H., Feng Y. Y., et al. 2013. Midterm outcome of stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome: a single-institution experience in China. *World journal of gastroenterology : WJG*. 19(38):6472-8.

PIELIKUMI

Ētikas komitejas atļauja

NEATKARĪGĀ ZĀĻU UN FARMACEITISKO PRODUKTU KLĪNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMITEJA

A. Briāna iela 2, Rīga LV - 1001, Latvija
tālr. 7272814, fakss: 7313988

Nr. 09.09.11./495

Par promocijas darbu „Obstruktīvā defekācijas sindroma (ODS) dažādu ķirurģisko metožu klīniskais un biomehāniskais salīdzinājums (Transanāla Rektum Steiplerrezekcija vs. Iekšējā Delorme operācija). ODS biomehāniskais un morfoloģiskais pamatojums.”

Neatkarīgā Zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes ētikas komiteja informē, ka ir izvērtējusi un sniedz pozitīvu atzinumu par promocijas darbu „Obstruktīvā defekācijas sindroma (ODS) dažādu ķirurģisko metožu klīniskais un biomehāniskais salīdzinājums (Transanāla Rektum Steiplerrezekcija vs. Iekšējā Delorme operācija). ODS biomehāniskais un morfoloģiskais pamatojums.” Saņemtie dokumenti: iesniegums, pētījuma protokols, informētās pacienta piekrišanas forma un pacientu aptaujas anketa.

09.09.11.

Neatkarīgās Zāļu un farmaceitisko produktu
klīniskās izpētes ētikas komitejas priekšsēdētājs,
profesors



I. Mikažāns

Pacienta piekrišanas veidlapa

Parakstot šo piekrišanas veidlapu, Jūs apstiprināt, ka esat izlasījis/-usi un sapratis/-usi visu zemāk esošo informāciju un brīvprātīgi piekrītat piedalīties Inta Bruņenieka doktorantūras promocijas darba „Obstruktīvā defekācijas sindroma (ODS) dažādu ķirurģisko metožu klīniskais un biomehāniskais salīdzinājums (Contour Starr vs. Iekšējā Delorme operācija). ODS biomehāniskais un morfoloģiskais pamatojums.” datu bāzes veidošanā.

Pirms plānotās taisnās zarnas operācijas Jums vajadzēs aizpildīt anketu par sūdzībām, kas saistītas ar vēdera izeju un dzīves kvalitāti. Šādu pat anketu Jums vajadzēs aizpildīt 1, 3, 6 un 12 mēnešus pēc operācijas.

Pēc operācijas iegūtais materiāls tiks izmantots biomehāniskiem un morfoloģiskiem pētījumiem. Operācijas laikā papildus materiāls netiks ņemts, un nekādā ziņā iesaistīšanās pētījumā Jums nemainīs operācijas taktiku.

Pētījuma laikā iegūtie dati būs konfidenciāli un netiks izpausti trešajām personām. Pētījuma rezultāti var tikt publicēti zinātniskā literatūrā un kongresos, neizpaužot personu identificējošu informāciju.

Pacienta vārds, uzvārds drukātiem burtiem.

Pacienta paraksts. Datums.

Es, apakšā parakstījies, esmu pilnībā izskaidrojis nepieciešamo informāciju par pacienta iesaistīšanos pētījumā un ar to saistītajiem riskiem.

Ārsta vārds un uzvārds

Ārsta paraksts. Datums.

Longo ODS izvērtējuma anketa

Pacienta vārds, uzvārds

Sl.v.Nr.

Personas kods

Pacienta tel. Nr.

Ārstējošais ārsts

Op.datums.

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 fēces)	nav, viegla	0	vidēja	1	intensīva	2		
- ilgums (normālas fēces)			īsu laiku	1	ilgstošī	2		
Nepilnīgas iztukššanās 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	1	25-50% no aktīv	2	>50% no aktīv	3
Laksatīvi		0	1	25-50% no defek	3	5	Vienmēr	7
Klizmas	nekad	0	<25% no defek	1	3	5		7
Digitācija		0	1		3	5		7

Aizpildīšanas datums: _____