

Inese Fišere

ORCID 0000-0003-4545-1481

III un IV pakāpes
prolabējošas hemoroidālās
slimības klīniskās gaitas un
ķirurģiskās ārstēšanas
interpretācija, izmantojot
morfoloģijas un bioinformātikas
datu analīzi

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

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – ķirurģija

Promocijas darba vadītāji:

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

Dr. med. asociētais profesors **Andris Gardovskis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Rīga, 2026



Promocijas darbs veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes
Doktorantūras studiju granta atbalstu

Anotācija

Hemoroidālā slimība (HS) ir multifaktoriāla anorektāla patoloģija, kam raksturīga anālo spilventiņu palielināšanās un prolaps ar asiņošanu un funkcionāliem traucējumiem. Neskatoties uz augsto izplatību, īpaši attīstītajās valstīs, III–IV pakāpes prolabējošas HS patoģenēze joprojām nav pilnībā izprasta. Pašreizējās klasifikācijas, kas galvenokārt balstītas uz Goligera klasifikāciju, nepietiekami integrē demogrāfiskos, etiopatogēniskos, morfoloģiskos un funkcionālos faktorus, kas ietekmē slimības progresēšanu un ārstēšanas iznākumus.

Šajā starpdisciplinārajā pētījumā analizēta III un IV pakāpes prolabējošas HS klīniskā gaita, ķirurģiskā ārstēšana un rezecēto anorektālo audu morfoloģija, integrējot klīniskos, histopatoloģiskos, histoķīmiskos, imūnhistoķīmiskos un bioinformātiskos datus.

Rezultāti liecina, ka morfoloģiskās izmaiņas taisnajā zarnā abiem dzimumiem kopumā ir līdzīgas, taču atšķiras atkarībā no vecuma. Pacienti ar 0 asinsgrupu konstatētas specifiskas klīniskas un strukturālas īpatnības – samazināts kolagēna blīvums, izmainīta I/III tipa kolagēna attiecība un izplatītākas paplašinātas zemgļotādas vēnas. Sievietēm ar 0 asinsgrupu raksturīga zemāka iekaisuma aktivitāte, savukārt vīriešiem klīniski biežāk novērojama asiņošana. Ķirurģisko rezultātu analīze apliecina, ka izšķiroša nozīme ir precīzai pacientu atlasei un adekvātam ekscidējamo audu apjomam. Lai gan hemoroidopeksija nodrošina vieglāku agrīno pēcoperācijas periodu, radiāla hemoroidektomija ir racionālāka metode ilgtermiņā ar augstāku pacientu apmierinātību. Būtiska darba novitāte ir intersticiālo Kahala šūnu (IKŠ) izvērtēšana – šūnu, kurām ir nozīmīga loma kuņģa-zarnu trakta motilitātes un iekšējā anālā sfinktera funkcijas regulācijā. Samazināts IKŠ blīvums korelē ar asinsvadu dilatāciju un lielākiem mezgliem, savukārt augstāks IKŠ blīvums saistīts ar intensīvākām pēcoperācijas sāpēm. Progresējošas slimības stadijās konstatēta apgriezta saistība starp IKŠ skaitu un ANO1 ekspresiju. Promocijas darbā pirmo reizi izstrādāti un validēti uz dziļo neironu tīklu (DNT) balstīti modeļi, kas apmācīti imūnhistoķīmisko attēlu analīzei, lai kvantitatīvi noteiktu IKŠ sadalījumu rezecētajos audos. Mākslīgā intelekta modeļu integrācija ar klīniskajiem parametriem uzlabo ķirurģisko iznākumu prognozēšanu un sniedz jaunu skatījumu uz prolabējošas HS patoģenēzi.

Pētījums ir pirmais Latvijā, kas visaptveroši apvieno klīnisko, morfoloģisko un mākslīgā intelekta analīzi III–IV pakāpes HS gadījumā, paplašinot izpratni par slimības patoģenēzi un veicinot individualizētu ārstēšanas pieeju.

Atslēgvārdi: hemoroidālā slimība, klīniskā gaita, rezekcijas tipa operācijas, prolabējoši anorektālie audi, AB0 asinsgrupas, intersticiālās Kahala šūnas, mašīnmācīšanās

Abstract

Interpretation of the Clinical Course and Surgical Treatment of Grade III and IV Prolapsing Haemorrhoidal Disease Using Morphological and Bioinformatic Data Analysis

Haemorrhoidal disease (HD) is a multifactorial anorectal disorder characterised by the enlargement and prolapse of the anal cushions, accompanied by bleeding and functional disturbances. Despite its high prevalence, particularly in developed countries, the pathogenesis of stage III–IV prolapsing HD remains incompletely understood. Current classifications, which are largely based on the Goligher's system, do not adequately consider the demographic, etiopathogenetic, morphological and functional factors that influence disease progression and treatment outcomes.

This interdisciplinary study analyses the clinical course, surgical management and morphological characteristics of resected anorectal tissues in patients with stage III and IV prolapsing HD, integrating clinical, histopathological, histochemical, immunohistochemical and bioinformatic data. The results demonstrate that while morphological alterations are generally similar in both genders, they vary according to age. Patients with blood group 0 exhibit specific clinical and structural features, including reduced collagen density, an altered type I/III collagen ratio and more frequent dilatation of submucosal veins. Women with blood group 0 show lower inflammatory activity, whereas men more frequently present with bleeding as the predominant clinical manifestation. Analysis of surgical outcomes confirms that precise patient selection and an adequate extent of excision are decisive factors for successful treatment. While haemorrhoidopexy ensures a milder early postoperative course, excisional surgical approaches provide more stable long-term results. A significant innovation of this work is the evaluation of interstitial cells of Cajal (ICC), which play a crucial role in gastrointestinal motility and regulation of the internal anal sphincter. Reduced ICC density correlates with vascular dilatation and larger nodules, whereas higher ICC density is associated with more intense postoperative pain. In advanced stages of the disease, an inverse relationship between ICC quantity and ANO1 expression was observed. For the first time in this field, deep neural network (DNN)-based models were developed and validated for the quantitative assessment of ICC distribution in immunohistochemically stained resected tissues. Integration of artificial intelligence-driven morphological analysis with clinical parameters improves the prediction of surgical outcomes and provides new insights into the pathogenesis of advanced prolapsing HD.

This study is the first in Latvia to comprehensively integrate clinical, morphological, and artificial intelligence-based analysis in stage III–IV haemorrhoidal disease, expanding the understanding of its pathogenesis and supporting the development of individualised treatment strategies.

Keywords: hemorrhoidal disease, clinical manifestations, resection-type surgeries, prolapsed anorectal tissue, ABO blood groups, interstitial cells of Cajal, machine learning

Satura rādītājs

Anotācija	3
Abstract	4
Darbā izmantotie saīsinājumi	8
Ievads	10
Darba aktualitāte.....	10
Darba mērķis.....	12
Darba uzdevumi.....	13
Darba hipotēzes	13
Darba novitāte.....	13
Darba praktiskā vērtība.....	14
Darba ētiskie aspekti.....	14
1. Literatūras apskats	15
1.1. Hemoroidālās slimības izpētes vēsture	15
1.2. HS definīcija, klasifikācija un riska faktori	15
1.3. HS sastopamība un klīniskās izpausmes.....	18
1.4. HS invazīvā ārstēšana, iespējamās komplikācijas un pēcoperācijas periods.....	19
1.5. Anālā kanāla makroanatomija, mikroanatomija, un patofizioloģija.....	23
1.6. IKŠ un Ca ²⁺ -atkarīgo hlorīda kanālu loma kuņģa-zarnu trakta elektriskās un kontraktīlās aktivitātes regulācijā.....	27
1.7. Hemoroidālās slimības patoģenēzes mūsdienu koncepcijas.....	30
1.7.1. Anālo spilventiņu noslīdēšanas nozīme HS attīstībā.....	31
1.7.2. Asinsvadu sienīņu strukturālās izmaiņas hemoroidālos mezglos.....	31
1.7.3. Taisnās zarnas integritāte un funkcionālā veseluma nozīme HS attīstībā	32
1.7.4. Paaugstināta spiediena uz anorektālo asinsvadu pinumu nozīme HS attīstībā	33
1.8. Asinsgrupas un to saistība ar HS.....	34
1.9. Ķirurģiskās metodes un invazīvās manipulācijas prolabējošas HS ārstēšanā.....	35
1.9.1. Ekscīzijas tipa operācijas hemoroidālās slimības ārstēšanā, izmantojot mūsdienu tehnoloģijas	38
1.9.2. Neekscīzijas tipa invazīvas metodes HS ārstēšanai.....	41
1.10. Mākslīgā intelekta perspektīvas medicīnā un ķirurģijā.....	44
2. Materiāli un metodes	46
2.1. Pētījuma dizains	46
2.1.1. Pētījuma retrospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums	46
2.1.2. Pētījuma prospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums	47
2.2. Ķirurģiskās ārstēšanas tehniku apraksts.....	47
2.2.1. Vaļēja Miligana–Morgana hemoroidektomija (MMH).....	47
2.2.2. Ekscīzijas veida hemoroidektomija, izmantojot ierīci <i>LigaSure</i> (LH).....	48
2.2.3. Hemoroidepeksija ar cirkulāro steipleri (PPH)	48
2.3. Histopatoloģijas, histokīmijas un imūnhistokīmijas metodes.....	49
2.3.1. Operācijas materiāla iegūšana un sagatavošana morfoloģijas pētījumiem	49
2.3.2. Hemoroidālo mezglu audu histopatoloģiskā un histokīmiskā izmeklēšana	49
2.3.3. Hemoroidālo mezglu audu imūnhistokīmiskā izmeklēšana	50
2.4. Datu statistiskā apstrāde.....	51
2.5. Mākslīgā intelekta modelis un algoritmi.....	52
3. Rezultāti.....	53
3.1. Prolabējošās HS klīniskais pacientu raksturojums.....	53
3.2. <i>LigaSure</i> grupas pacientu pēcoperācijas perioda rādītāju analīze	58

3.3. Histopatoloģiskā stratifikācija un audu paraugu novērtēšana, kas lokalizēti virs un zem zobainās līnijas, atkarībā no izmantotās ķirurģiskās metodes	61
3.4. Anorektālo audu strukturālās izmaiņas pacientiem ar prolabējošu HS.....	63
3.5. Kategorisko mainīgo sadalījums un savstarpējās attiecības HS pacientu grupās: aluvālo diagrammu analīze	74
3.6. Daudzfaktoru HS veicinošo faktoru analīze	75
3.7. Iespējamās patofizioloģiskās terapijas iespējas pacientiem ar prolabējošu HS	77
3.8. IKŠ daudzums un blīvums hemoroidālo audu paraugos.....	77
Diskusija.....	78
Secinājumi.....	98
Priekšlikumi	99
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	101
Literatūras un avotu saraksts	102
Pateicības.....	116
Pielikumi	118
1. pielikums	119
2. pielikums	122
3. pielikums	123

Darbā izmantotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums latviešu valodā	Skaidrojums angļu valodā
95 %TI	95 % ticamības intervāls	95 % confidence interval (95 %CI)
AЕAF	Asinsvadu endotēlija augšanas faktors	Vascular endothelial growth factor (VEGF)
AI	Anāla inkontinence	Anal incontinence (AI)
ANO1	Anoaktamīns-1	Anoactimin-1 (ANO1)
ĀAS	Ārējais anālais sfinkteris	External anal sphincter (EAS)
CD 105	Endoglīns	Endoglin (CD105)
CD 34	Transmembrānas proteīns	Transmembrane glycoprotein (CD 34)
DM	Dziļā mašīnmācīšanās	Deep machine learning (DM)
DNT	Dziļo neironu tīkls	Deep neural network (DNN)
EM	Elektronmikroskopija	Electron microscopy (EM)
EMG	Elektromiogrāfija	Electromyography (EMG)
FFPI	Formalīnā fiksētie un parafīnā ieguldītie	Formalin- Fixed Paraffin- Embedded (FFPE)
FI	Fēču inkontinence	Faecal incontinence (FI)
FP	Hemoroidektomija Fērgusona un Pārksa modifikācijā	Ferguson and Parks' haemorrhoidectomy (FP)
H&E	Hematoksilīns un eozīns	Haemotoxilin and eosin (H&E)
HA	Hroniski aizcietējumi	Chronic constipation (CC)
HS	Hemoroidālā slimība	Haemorrhoidal disease(HD)
HSCR	Hiršprunga slimība	Hirschsprung' s disease(HSCR)
IA	Izredžu attiecība	Odds ratio (OR)
IAS	Iekšējais anālais sfinkteris	Internal anal sphincter (IAS)
IHĶ	Imūnhistoķīmija	Immunohistochemistry (IHC)
IKŠ	Intersticiālās Kahala(Cajal) šūnas	Interstitial cells of Cajal (ICC)
IL	Citokīni, iekaisuma mediatori	Pro-inflammatory cytokine (IL)
KIT (CD 117/ c-KIT)	III tipa receptoru tirozīna kināze	Type III receptor tyrosine kinase (KIT)
KZT	Kuņģa zarnu trakts	Gastrointestinal tract (GIT)
ĶMI	Ķermeņa masas indekss	Body mass index(BMI)
LH	Hemoroidektomija ar LigaSure	LigaSure haemorrhoidectomy (LH)
MANOVA	Daudzfaktoru dispersiju analīze	Multivariate analysis of variance (MANOVA)
MI	Mākslīgais intelekts	Artificial intelligence (AI)
MM	Mašīnmācīšanās	Machine learning (ML)

MMH	Hemoroidektomija <i>Miligan- Morgan</i> modifikācijā	Miligan- Morgan haemorrhoidectomy (MMH)
MMP	Matricas metaloproteīnāze	<i>Matrix metalloproteinase (MMP)</i>
MPO	Mieloperoxidāze	<i>Myeloperoxidase (MPO)</i>
NMT	Neiromuskulārā transmisija	<i>Neuromuscular transmission (NMT)</i>
NO	Slāpekļa oksīds	<i>Nitric oxide (NO)</i>
NOS	Slāpekļa oksīda sintāze	<i>Nitric oxide synthase (NOS)</i>
NSPL	Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NAID)</i>
NŽSL	Ar neitrofilu želatīnāzi saistītais lipokalīns	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)</i>
ODS	Obstruktīvās defekācijas sindroms	<i>Obstructive defecation syndrome (ODS)</i>
PPH	Cirkulāra steiplera hemoroidopeksija (<i>Longo</i> modifikācija)	<i>Circular stapler haemorrhoidopexy (Longo modification) (PPH)</i>
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca	<i>Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (PSCUH)</i>
RR	Relatīvais risks	<i>Relative risk (RR)</i>
SEM	Skenējošā elektronu mikroskopija	<i>Scanning electron microscopy (SEM)</i>
SN	Standartnovirze	<i>Standard deviation (SD)</i>
TEM	Caurstarojošā elektronu mikroskopija	<i>Transmission electron microscopy (TEM)</i>
TGF β	Transformējošais augšanas faktors β	<i>Transforming growth factor β (TGF-β)</i>
TMEM	Transmembrānas proteīns	<i>Transmembrane protein (TMEM)</i>
TNF- α	Tumora nekrozes faktors α	<i>Tumor necrosis factor α (TNFα)</i>
VAS	Vizuālo analoģu skala	<i>Visual Analogue Scale (VAS)</i>
VPA	Visa preperāta attēli	<i>Whole slide images (WSI)</i>
VPHA	Vēlīna pēchemoroidektomijas operācijas asiņošana	<i>Delayed post-haemorrhoidectomy bleeding (DPHB)</i>

Ievads

Darba aktualitāte

Hemoroidālā slimība (HS) ir unikāli veidotās anālā kanāla sieniņas zemgļotādas spilventiņu patoloģiska palielināšanās ar prolapsu un/ vai asiņošanu. Mūsdienās kolorektālie ķirurgi izmanto vairākas HS klasifikācijas, kuru pamatā ir Goligera klasifikācija, kas neatspoguļo iespējamus etioloģiskos faktoros, prolabēšanās simptomus, enteropatogēnēzi, vecuma un dzimuma atšķirības (Rubini et al., 2019). Klīniski svarīga ir trešā pakāpe, kad hemoroidālie audi prolabē zem zobainās līnijas, radot klīniskos simptomus un nopietnas funkcionālas sūdzības, kad prolapsa repozīcija vairs nav spontāna (Mott et al., 2018; Gardner et al., 2020). Ceturtās pakāpes HS gadījumā prolabējošo hemoroidālo audu repozīcija nav iespējama pat manuāli, ir hronisks iekaisums ar audu macerāciju, gļotādas atrofiju un izčūlojumiem (Garg, 2017; Lohsiriwat, 2018; Margetis, 2019).

HS ir ļoti izplatīta, īpaši attīstītās valstīs ar augstu sociālekonomisko stāvokli un sastopama arvien jaunākiem cilvēkiem. Patiesā incidence nav zināma, bet dažādos avotos ziņo par 4–40 % populācijā (Lohsiriwat et al., 2015) Pētījumos tiek ziņots, ka HS izplatība ir pat 88 %, atkarībā no HS klasifikācijas varianta (Y.S. Hong et al., 2022; M. Kumar Jayaswal et al., 2022). Aptuveni 50 % cilvēku pasaulē pēc 50 gadu vecuma ir sūdzības, kas saistītas ar HS (Sahin et al., 2020; Sadeghi et al., 2021).

Neskatoties uz daudzajiem pētījumiem un uzkrātajām zināšanām par HS etioloģiju un patogēnēzi pēdējā desmitgadē, nav līdz galam saprotami mehānismi, kas ir atbildīgi par prolabējošās slimības attīstību. Pastāvēja uzskats, ka HS rodas no nepareizi noslogotu asinsvadu noslīdēšanas anālajos spilvenos (Li et al., 2015; Lohsiriwat, 2018; Erol et al., 2020; Fontem et al., 2020). Tomēr, ja anālo spilventiņu noslīdējums izskaidro hemoroidālo mezglu prolapsu, tas nespēj izskaidrot atkārtotu asiņošanu pacientiem ar neprolabējošiem mezgliem. Tas varētu būt sekundāri, saistaudu destruktīvo izmaiņu dēļ, saistībā ar vecumu (Sardinas et al., 2016), tomēr šī teorija neizskaidro prolabējošu mezglu esamību jauniem pacientiem (< 45 gadiem) bez saistaudu vai autoimūnām saslimšanām, iepriekšējām operācijām, grūtniecībām utt. Pieļaujams, ka tā ir Treica (*Treitz*) muskuļa kapacitātes izsīkšana šiem pacientiem (Guttadauro et al., 2018).

Iepriekš veiktajos pētījumos demonstrēts, ka metaloproteināzēm un to inhibitoriem ir nozīme prolabēto audu pārbūvē (Serra et al., 2016). Ir atrasta korelācija ar proteolītisko enzīmu ietekmi, radot iekaisuma reakciju, mikroangiopātiju, asinsvadu dilatāciju un saistaudu progresējošu vājumu (Bergan et al., 2006), tomēr marķieri, kas spētu noteikt predispozīciju, nav atrasti. Tāpat pētīts ir kolagēna sastāvs, kura izmaiņas saistās ar prolabējošiem mezgliem (Nasseri et al., 2015). Samazināts I tipa kolagēna daudzums un palielināts III tipa kolagēna

daudzums HS gadījumā audos atrodams salīdzinājumā ar veseliem audiem un jaundzimušo audiem (Sardinas et al., 2016). Pētījumos demonstrēta samazināta kolagēna proteīna sintēze HS III un IV pakāpes gadījumā (Nasseri et al., 2015). Tomēr šajos pētījumos netiek atrasta saistība nedz ar pacienta vecumu, nedz dzimumu. Pretrunīgi ir pētījumi, kuros tiek atrasta saistība starp palielinātu III tipa kolagēna daudzumu audos un vecumu (Sardinas et al., 2016). Nav arī noskaidrots, vai izmaiņas proteīna kolagēna proteīna sintēzē rodas eksogēno vai endogēno faktoru ietekmes rezultātā (Sandler et al., 2019).

Ir pētījumi, kas ataino izmaiņas asinsvadu sienīnā kā hiperplāziju, patoloģisku lūmena dilatāciju varikozām vēnām, hiperperfūziju, tomēr strukturālas izmaiņas HS gadījumā nav pilnībā izpētītas (Margetis, 2019). Citu autoru pētījumos traucējumi venozā attecē tiek saistīti ar sinusoīdu pārslodzi (Kuivaniemi et al., 2019). Venozā mazspēja anālajā kanālā, saistībā ar reflusu vai hipertensiju mazajā iegurnī, tiek konstatēta aptuveni trešdaļai sieviešu ar HS III/IV pakāpi (Holdstock et al., 2015). Kā viens no venozo mazspēju izraisošiem faktoriem tiek izvirzīta CD105 pārprodukcija asinsvadu gultnē (Lohsiriwat, 2018). Ir noskaidroti vairāki vazodilatējoši faktori HS gadījumā, izmaiņas asinsvadu endotelīna receptoros un TGF- β klātbūtne (Li et al., 2015; Lohsiriwat et al., 2017). Endotelīna B receptori sastopami 3 reizes vairāk nekā endotelīna A receptori HS gadījumā (Lohsiriwat et al., 2017). HS pakāpei ir pierādīta korelācija ar asinsvada diametru (Aigener et al., 2006). Pētījumos demonstrēts, ka nozīmīgi palielinoties *a. rectalis superior* termināliem zariem, palielinās asins apgāde hemoroidāliem mezgliem, salīdzinot ar veseliem pacientiem, ko saista ar HS pakāpi (Tian et al., 2018). Iespējams, HS attīstās sekundāri, jo izmantojot *a. rectalis superior* embolizāciju pie HS III pakāpes, nerodas išēmiskas izmaiņas resnās zarnas sienīnā (Tradi et al., 2019).

Papildus asinsvadu un saistaudu struktūrām, KZT nozīmīgu lomu motilitātes un sfinkteru funkcijas regulēšanā spēlē intersticiālās Kahala šūnas (IKŠ). Tās ir specializētas šūnas, kas izvietotas zarnu trakta muskuļu slānī un cieši saistītas ar enterālajiem neironiem, veicinot koordinētu gludās muskulatūras darbību. IKŠ atbild par bioelektrisko ritmu veidošanu, kas nodrošina peristaltiku un atslābšanas refleksus taisnajā zarnā, tostarp iekšējā anālajā sfinkterī (IAS). To blīvums un struktūra ir atšķirīga dažādos audu slāņos, un pat nelielas izmaiņas šūnu skaitā vai arhitektūrā var ietekmēt motilitāti, veicinot defekācijas traucējumus vai veidojot priekšnosacījumus HS progresēšanai. Turklāt IKŠ ir jutīgas pret iekaisuma mediatoriem, piemēram, TNF- α , IL-1 β un IL-6, kas norāda uz to potenciālu mijiedarbībā starp lokālu iekaisumu un motilitātes traucējumiem (Kaji et al., 2023; Mah et al., 2020). Līdz ar to IKŠ sniedz svarīgu skatījumu uz motorikas un sfinkteru regulāciju, papildinot izpratni par audu struktūru izmaiņu ietekmi uz simptomu attīstību. Modernās mikroskopijas un automatizētās attēlu analīzes metodes ļauj detalizētāk novērtēt šūnu tīkla organizāciju un funkcionalitāti,

piedāvājot iespējas gan jaunu marķieru identifikācijai, gan precīzākai individuālas terapijas plānošanai, īpaši pacientiem ar progresējošu HS III–IV pakāpi (Ward et al., 2000; Zhang et al., 2016). Šāda starpdisciplināra pieeja apvieno morfoloģiskos un funkcionālos aspektus, kā arī potenciāli veicina mākslīgā intelekta pielietojumu HS analīzē un ārstēšanā.

Tāpat arī saistība ar asiņošanu no KZT un asinsgrupām ir pētīta augšējā KZT (Bayan et al., 2009; B.M et al., 2018; Zheng et al., 2021). Lai gan daži pierādījumi liecina par saistību starp AB0 asinsgrupu un asiņošanu no hemoroīdiem, visbiežāk to apstiprina pacientiem ar 0 asinsgrupu un visretāk B un AB asinsgrupas pacientiem (Dahlen et al., 2021; Matkovic et al., 2021). Pašreizējā izpratne par saistību starp hemoroīdu attīstību un dažādām AB0 asinsgrupām ir nepilnīga.

HS ir multifaktoriāla slimība, kuras patofizioloģiskie cēloņi nav līdz galam izziņāti. Šī slimība negatīvi ietekmē dzīves kvalitāti. Ķirurģiskās ārstēšanas vadlīnijas, kas balstītas uz Goligera klasifikāciju, ilgtermiņā nenodrošina pilnīgu izārstēšanos. Ķirurģiskai terapijai ir salīdzinoši daudz komplikāciju, kā arī bieži var novērot arī slimības recidīvus. Starptautiskās koloproktologu biedrības intensīvi strādā, lai uzlabotu HS klasifikāciju un izstrādātu jaunas vadlīnijas, kas, savukārt, palielinātu iespējamību ārstēt pacientu ne tikai simptomātiski, bet arī etioloģiski, ņemot vērā blakusslimības, vecumu un dzimumu (Rubini et al., 2019). Turklāt, paplašinoties zināšanām un padziļinoties izpratnei par slimības attīstību un norisi, ir kļuvis skaidrs, ka ir nepieciešami marķieri, kas ļautu uzlabot pirmsoperācijas novērtēšanu un precīzāk noteikt pacienta prognozi (Beksac et al., 2018). Tas, savukārt, ļautu atlasīt pacientus, kuriem būtu indicēta invazīvā ārstēšana, lai izvairītos no komplikācijām un slimības recidīva. Ķirurģisko datu zinātne ir jauna joma, kuras mērķis ir “uzlabot intervences veselības aprūpes kvalitāti un vērtību, iegūstot, organizējot, analizējot un modelējot datus” (Maier-Hein et al., 2017), īpaši izmantojot uz MI balstītas metodes. Tiek prognozēts, ka MI sasniegumi ietekmēs ķirurģiju, tomēr specifisko īpašību un sarežģītības dēļ, šajā jomā process norit lēni. MI ar labiem panākumiem darbojas objektu atpazīšanas, runas atpazīšanas un dabiskās valodas apstrādes jomā (Esteve et al., 2019). Tas sniedz lielu atbalstu radiologiem kolorektālā, olnīcu, krūts un aizkuņģa dziedzera vēža attēlu diagnostikā (Yao et al., 2024), tomēr ķirurģisko datu analīze tiek veikta reti, jo apmācībai ir nepieciešams liels anotēto datu apjoms. Aktuāla ir starpdisciplināra HS klīniskā un morfoloģiskā izpēte, kompleksi izmantojot vairākas pētījumu metodes un MI.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir visaptveroši analizēt III un IV pakāpes prolabējošas HS klīnisko gaitu, izmantotās ķirurģiskās ārstēšanas metodes un to iznākumus, integrējot morfoloģijas, bioinformātikas un MI metodes datu analīzē.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Ievākt un analizēt pacientu, kuriem ir III un IV pakāpes prolabējoša HS anamnēzes un klīniskos datus, raksturojot slimības klīniskās īpatnības; novērtēt dažādu ķirurģisko ārstēšanas metožu efektivitāti, analizējot to saistību ar klīniskajiem simptomiem un pēcoperācijas perioda norisi.
2. Izvērtēt iespējamās korelācijas starp HS klīnisko ainu, pacienta demogrāfiskajiem un klīniskajiem rādītājiem, morfoloģisko atradni un ABO asinsgrupas tipu, izmantojot bioinformātikas datu analīzes metodes.
3. Lai izprastu anālā kanāla gļotādas prolapsa attīstībai raksturīgās morfoloģiskās novirzes, veikt rezecēto hemoroidālo audu detalizētu izpēti ar histopatoloģijas, histoķīmijas un imūnhistoķīmijas metodēm ar mērķi novērtēt saistaudu struktūru, asinsvadu izmaiņas un iekaisuma pazīmes.
4. Izmantojot IHĶ metodes, noteikt elektriski aktīvās IKŠ, kas koordinē gludo muskuļu kontrakcijas un peristaltiku, kā arī ANO1 (ar Ca^{2+} aktivētā Cl^{-} kanāla proteīna) ekspresiju un tā nozīmi HS patoģenēzē. Vienlaikus, izmantojot DNT modeļus, kas apmācīti IHĶ attēlu analīzei, noteikt IKŠ klātbūtni un daudzumu rezecētajos anālā kanāla audos pacientiem ar HS, interpretējot šo šūnu lomu zarnu motilitātes regulēšanā un paplašinot izpratni par slimības patofizioloģiskajiem procesiem.

Darba hipotēzes

1. Neatkarīgi no dzimuma pacientiem ar III un IV pakāpes prolabējošu HS taisnās zarnas sieniņas morfoloģiskās īpašības ir līdzīgas, taču pastāv atšķirības starp dažādām vecuma grupām, un slimības incidence pieaug proporcionāli pacienta vecumam.
2. Pacientiem ar 0 asinsgrupu HS izpaužas ar atšķirīgām morfoloģiskām pazīmēm, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir citas asinsgrupas.
3. IKŠ blīvums anorektālajos audos ir saistīts ar HS smaguma pakāpi.

Darba novitāte

Šis pētījums ir inovatīvs, jo tas risina nozīmīgu zināšanu trūkumu Latvijā par simptomātiskas HS izplatību, klīniskajām īpašībām un ārstēšanu. Atšķirībā no iepriekšējiem pētījumiem, tas apvieno detalizētu klīnisko, histoloģisko un morfometrisko analīzi, sniedzot visaptverošu ieskatu HS. Turklāt pētījumā tiek izmantoti jauni kvantitatīvie audu novērtēšanas rīki un integrēta MI pieeja (DNT modeļi) IKŠ analīzē.

Līdz šim literatūrā nav veikta anorektālo audu kompleksa analīze, kas būtu stratificēta pēc bojājuma lokalizācijas un atbilstošās ķirurģiskās tehnikas. Šajā promocijas darbā pirmo reizi Latvijā apkopoti un analizēti pacientu ar III un IV pakāpes prolabējošu HS klīniskie, morfoloģiskie un bioinformātikas dati, tostarp veikta deviņu mēnešu pēcoperācijas novērošana. Pētījumā pirmo reizi izvērtētas iespējamās saiknes starp HS klīniskajām izpausmēm, izmantotajām ķirurģiskajām metodēm un pacientu AB0 asinsgrupām, kā arī analizēta prolabēto un rezecēto anorektālo audu struktūra. Kompleksi apvienojot klīniskos, morfoloģiskos un bioinformātikas datus, darbs sniedz jaunu skatījumu uz HS patoģenēzes un ārstēšanas izpratni, īpaši izgaismojot klīnisko simptomu, ķirurģisko pieeju un anorektālo audu strukturālo pārmaiņu savstarpējās sakarības.

Darba praktiskā vērtība

Šis pētījums ir pirmais, kurā izstrādāts un validēts uz DNT balstīts MI modelis IHĶ reakciju rezultātu novērtēšanai audos, kas iegūti no pacientiem ar III/IV pakāpes HS pēc rezecējoša tipa operācijas ar nesen aprobēto ierīci *LigaSure*. Šāda modeļa izstrāde, kā arī ķirurgu apmācība un aprobācija IHĶ reakcijas rezultātu interpretācijai joprojām ir izaicinājums. Šis ir pirmais pētījums ārpus onkoloģijas sfēras, kas vēl vairāk izceļ šī pētījuma pievienoto vērtību.

Darba ētiskie aspekti

Pētnieciskais darbs tika veikts saskaņā ar 1964. gada Helsinku deklarāciju. Katrs pētījuma prospektīvās daļas dalībnieks saņēma informētās piekrišanas veidlapu (1. pielikums), kuru aizpildīja un parakstīja. Visas pētījuma sadaļas tika veiktas saskaņā ar ētikas principiem, saglabājot pacienta anonimitāti un konfidencialitāti. Pētījumam tika saņemta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas un Rīgas Stradiņa universitātes Institucionālās ētikas komitejas atļauja (lēmums Nr. 22-2/264/2021.). (2. pielikums)

1. Literatūras apskats

1.1. Hemoroidālās slimības izpētes vēsture

Hemoroīdi kā anatomiskas struktūras ir aprakstīti jau senatnē – vēl pirms mūsu ēras (Nasseri et al., 2015). Senākās rakstiskās liecības par hemoroidālās slimības (HS) ārstēšanu un pat konkrēta pagatavojama ziedes recepte ir atrasta Ēģiptē; tā datēta ar 1700. gadu p. m. ē. (Agbo, 2011). Jau 460. gadā p. m. ē. Hipokrāts ārstējis ar metodi, kas līdzinās mūsdienu gumijas ligatūru aplikācijai (Ellesmore et al., 2002). Savukārt romiešu ārsts Celzs (*Celsus*), kurš darbojās laikposmā no 25. gada p. m. ē. līdz 14. gadam m. ē., aprakstījis hemoroidālo mezglu ligēšanu un ekscīzijas tipa operācijas, kā arī to iespējamās komplikācijas. Savukārt Indijas “Sushruta Samhita” – sens sanskrita teksts, kas datēts ar 4. vai 5. gadsimtu p. m. ē. – apraksta ārstnieciskās procedūras, kas ir salīdzināmas ar Hipokrāta traktātā minētajām, taču piedāvā inovācijas ķirurģiskajā tehnikā, īpašu uzsvāru liekot uz pēcoperācijas brūču aprūpi (Ellesmore et al., 2002; Agbo, 2011).

Līdz 13. gadsimtam ķirurģiskajā ārstēšanā tika panākts ievērojams progress, ko sekmēja izcilākie Eiropas ķirurgi, tostarp Lanfranks no Milānas (*Lanfranc of Milan*), Gijs de Šoljaks (*Guy de Chauliac*), Anrī de Mondevils (*Henri de Mondeville*) un Džons no Ardernas (*John of Arderne*) (Agbo, 2011). 1871. gadā ASV Mitčels (*Mitchell*) pirmo reizi izmantoja karbolskābi injicēšanai hemoroidālajos mezglos, kas varētu imitēt mūsdienu skleroterapiju. Svētā Marka slimnīcas dibinātājs Frederiks Salmons (*Frederick Salmon*) 1888. gadā pilnveidoja ķirurģisko ārstēšanu: viņš atdalīja patoloģisko hemoroidālo pinumu no muskuļaudiem un ligēja hemoroidālā mezgla kājiņu (Shampo, 1998; Ellesmore et al., 2002). Mūsdienās tiek izmantotas šīs metodes modifikācijas – Miligana–Morgana (*Milligan–Morgan*) un Fērgusona (*Ferguson*) tehnika. Savukārt 20. gadsimta beigās Viljamss (*Williams*) hemoroidektomijai sāka izmantot koagulāciju, bet Barons (*Barron*) ieviesa gumijas ligatūru aplikācijas. Līdz ar to sākās specifiska klīniski pamatotu metožu pilnveidošana, izmantojot mūsdienās jau plaši zināmas metodes.

1.2. HS definīcija, klasifikācija un riska faktori

HS ir definēta kā anālo spilventiņu – normālu anatomisku struktūru, ko veido irdenie saistaudi, gludie muskuļi un asinsvadi – simptomātiska palielināšanās un dislokācija (distāla protrūzija). Hemoroīdi ir normālas anatomiskas struktūras, kas palīdz nodrošināt kontinenci (Gardner et al., 2020; Sharma et al., 2020; Sari, 2022). Jāatzīmē, ka atsevišķos pētījumos hemoroidālie mezgli to komplicētās asinsvadu struktūras un specifiskās asinsapgādes dēļ tiek definēti kā corpus cavernosum recti (Panneau et al., 2022). Literatūrā tie nereti tiek dēvēti arī

par varikozām vēnām, pietūkušiem un iekaisušiem asinsvadiem vai audu translokāciju taisnajā zarnā utt.

Nepieciešamību pēc jaunas HS klasifikācijas, kas identificē etioloģiju un patoģenēzi, klīniskos simptomus un dzimumam raksturīgas pazīmes, uzsver gan klīnicisti, gan pētnieki (Rubini et al., 2019). Lai gan mūsdienās koloproktologi izmanto vairākas HS klasifikācijas, lielākā daļa no tām faktiski ir Goligera klasifikācijas modifikācijas (1.1. tabula).

Klīnisko simptomu izpausmes HS gadījumā izteikti variē – no niezes līdz izčūlojumiem un gļotādas atrofijai –, un tās ir cieši saistītas ar HS pakāpi (Lohsiriwat, 2015). Slimības I pakāpes gadījumā hemoroīdi parādās kā normālas vai tuvu normālām struktūras ar izteiktu apasiņošanu, iespējamu asiņošanu, bet neprolabē (Lunnis et al., 2004; Hassan et al., 2016; Garg, 2017; Kreger et al., 2018; Lohsiriwat, 2018; Mott et al., 2018; Margetis, 2019; Rubini et al., 2019; Gardner et al., 2020). Dažu simptomu parādīšanās, hemoroidālo audu prolabēšanās iestiepumā ar spontānu to redukciju ir raksturīga II pakāpei (Lunnis et al., 2004; Hassan et al., 2016; Garg, 2017; Lohsiriwat, 2018; Mott et al., 2018; Margetis, 2019; Rubini et al., 2019; Gardner et al., 2020) (1.4. attēls). Savukārt III pakāpes gadījumā parādās nieze, mitrošanās sajūta un tūska; hemoroidālie audi prolabē zem zobainās līnijas iestiepuma laikā, kad jau nepieciešama manuāla repozīcija (Lunnis et al., 2004; Hassan et al., 2016; Garg, 2017; Lohsiriwat, 2018; Mott et al., 2018; Margetis, 2019; Rubini et al., 2019; Gardner et al., 2020). Visbeidzot, slimībai progresējot līdz IV pakāpei, prolabētie hemoroidālie audi ir redzami un vairs nav manuāli reponējami. Hronisks iekaisums pakāpeniski mijas ar macerāciju un gļotādas atrofiju; audi kļūst irdeni, viegli traumējami, un veidojas izčūlojumi (Lunnis et al., 2004; Hassan et al., 2016; Garg, 2017; Lohsiriwat, 2018; Mott et al., 2018; Margetis, 2019; Rubini et al., 2019; Gardner et al., 2020).

Konstatētais saslimstības biežums gados jaunu cilvēku vidū ir veicinājis diskusijas par vairākiem savstarpēji pretrunīgi interpretējamiem slimības attīstības riska faktoriem. Uzskata, ka biežākie HS riska faktori ir: grūtniecība, aizcietējumi vai hroniska caureja, iekšējais taisnās zarnas prolaps, aptaukošanās, depresija, ilgstošs fizisks sasprindzinājums, diēta ar zemu šķiedrvielu saturu, pikantu ēdienu un alkohola lietošana, hronisks klepus, pārmērīgi spēka vingrinājumi, smagumu celšana, ilgstoša stāvēšana, ģimenes anamnēze utt. (Aigner et al., 2009; Serra et al., 2015; Maternini et al., 2018; Labidi et al., 2019; De Marco et al., 2021).

Visplašāk pētītie HS riska faktori ir hroniski aizcietējumi un lēna zarnu trakta darbība (Aigner et al., 2009; Maternini et al., 2018). Turpretim ir pierādīts, ka grūtniecība un liekais svars nav primāri saistīti ar HS attīstību, savukārt augsts šķiedrvielu patēriņš uzturā un regulāras fiziskās aktivitātes būtiski samazina HS attīstības risku (Peery et al., 2015). Serra ar līdzautoriem (2015) pētījuma dati liecina, ka zems šķiedrvielu patēriņš (< 12 g dienā)

kombinācijā ar nepietiekamu hidratāciju (< 2 l dienā) ievērojami palielina HS attīstības risku (Serra et al., 2015). Dažus gadus vēlāk pierādīts, ka pietiekams, ar šķiedrvielām bagāts uzturs samazina HS simptomātiku un asiņošanas risku par 50 % (Zheng et al., 2021). Dzimumspecifisko riska faktoru analīze liecina, ka sievietēm HS attīstība visbiežāk saistīta ar grūtniecību, atkārtotām dzemdībām, aizcietējumiem, hronisku venozo mazspēju un paaugstinātu ĶMI, savukārt vīriešiem – ar aizcietējumiem, paaugstinātu ĶMI un hronisku venozo mazspēju (Godeberge et al., 2020). Turklāt HS attīstības risks pastāv arī palielinātas prostatas un urīnizvadkanāla striktūras gadījumā.

Tiek uzskatīts, ka novecošana, pārmērīga smagumu celšana, sasprindzinājums defekācijas laikā un ilgstoša sēdēšana veicina anālo spilventiņu patoloģisku lejupvērstu pārvietošanos, kas HS gadījumā izraisa sekundāru vēnu dilatāciju (Sun et al., 2016; Mott et al., 2018; Kibret et al., 2021; Said et al., 2022). Jāatzīmē, ka patofizioloģiskie pētījumi uzsver paaugstinātu intraabdominālo spiedienu kā nozīmīgu riska faktoru (Lohsiriwat, 2015; Lee et al., 2019; Sadeghi et al., 2021; Said et al., 2022) līdztekus hiperperfūzijai, neovaskularizācijai (Lee et al., 2019; De Marco et al., 2021), iekaisuma mediatoru pārmērīgai ekspresijai (Alonso-Burgos, 2021) un disbiozei (Borgia et al., 2018). Histopatoloģiskās izmaiņas ietver saistaudu elastības zudumu, samazinātu kolagēna šķiedru daudzumu un izmainītu kolagēna tipu attiecību (Lee et al., 2019; Mehić et al., 2020; Lin et al., 2021; Said et al., 2022). Minēto faktoru kopums veicina perivaskulāro saistaudu vājināšanos un asinsvadu dilatāciju, kā rezultātā veidojas patoloģiski palielināti hemoroidālie mezgli.

Jāatzīmē, ka pētījumos ir pierādīta arī saistība starp HS un sekojošu koronārās sirds slimības attīstības risku. Gūti pierādījumi, ka pacientiem ar HS koronārās sirds slimības attīstības risks ir 1,27 reizes lielāks nekā pacientiem bez HS (Chang et al., 2017). Turklāt aptuveni 25 % pacientu ar HS ir konstatēts paaugstināts perifērās arteriopātijas un aterosklerozes attīstības risks (Hu et al., 2017). Neskatoties uz daudzajiem pētījumiem par HS epidemioloģiju, riska faktori, kas veicina slimības attīstību, kā arī ārstēšanas metožu ietekme uz patoģenētiskajiem mehānismiem un slimības klīniskās ainās gaitu, joprojām nav pilnībā izzināti.

1.1. tabula

Goligera klasifikācija

Stadija	Definīcija
I	Asiņošana, bez prolapsa.
II	Spontāni prolabējoši anālie spilventiņi, bet, slodzei beidzoties, spontāni reducējas.
III	Anālie spilventiņi prolabē pie slodzes vai spiešanās, redukcijai nepieciešama manuāla repozīcija.
IV	Pastāvīgs prolapss, nereponējams, tai skaitā – trombozes, inkarcerācijas, nekroze.

1.3. HS sastopamība un klīniskās izpausmes

HS ir viena no biežāk sastopamajām anorektālajām saslimšanām (Kibret et al., 2021; De Marco et al., 2021; Pata et al., 2021). HS patiesā incidence nav zināma; dažādos pētījumos minētā prevalence svārstās no 4 % līdz 40 % (Lohsiriwat, 2015). Endoskopiskās fibrokolonoskopijas laikā HS tiek konstatēta 38,9–44,7 % gadījumu, savukārt atsevišķos literatūras avotos norādīta tās sastopamība pieaugušo populācijā līdz pat 55 % (Gardner et al., 2020; Yuan et al., 2022; Alhamdany et al., 2022; Durgun et al., 2023; Wei et al., 2023). Tiek lēsts, ka atkarībā no definīcijas HS izplatība var tikt konstatēta pat 88 % populācijā (Hong et al., 2022; Jayaswal et al., 2022).

Aptuveni 50 % iedzīvotāju pēc 50 gadu vecuma ir sūdzības, kas saistītas ar HS (Sahin et al., 2020; Sadeghi et al., 2021). Saslimstība abiem dzimumiem ir līdzīga, un visbiežāk tā skar personas vecumā no 45 līdz 65 gadiem (Davis et al., 2018; Rørvik et al., 2019; Salgueiro et al., 2020; Sadeghi et al., 2021). Literatūrā aprakstīts, ka ārējo trombozēto hemoroidālo mezglu gadījumi biežāk sastopami pacientiem līdz 45 gadu vecumam un pārsvarā sievietēm (Maternini et al., 2018; Sahin et al., 2020). Jāatzīmē, ka Latvijā līdz šim nav apkopoti vienoti statistikas dati par ambulatorajā praksē diagnosticēto HS pakāpju biežumu un III–IV pakāpes HS ārstēšanā izmantotās invazīvās terapijas apjomu.

HS raksturo plašs simptomu un klīnisko izpausmju spektrs (Lohsiriwat, 2015; Gardner et al., 2020): sāpes, nieze, dedzināšana, lokāls pietūkums, sāpīgi/nesāpīgi perianāli veidojumi, periodiska asiņošana no taisnās zarnas, mitrošanās, gļotu izdalīšanās, fēču smērēšanās, FI, audu prolaps (anālās gļotādas vai izolētu mezglu izkrišana), defekācijas traucējumi, svešķermeņa un pilnuma sajūta, kā arī lokāls kairinājums un apgrūtināta perianālā higiēna. Tomēr kopumā aptuveni 40 % indivīdu HS norit asimptomātiski (Nasseri et al., 2015; Sun et al., 2016; Mott et al., 2018; Salgueiro et al., 2020; Kibret et al., 2021). Iekšējo hemoroīdu izraisītas HS gadījumā visbiežāk novērotie simptomi ir asiņošana un audu prolapsa sajūta defekācijas vai fiziskas slodzes laikā (Sun et al., 2016; Gallo et al., 2020); turklāt hemoroidālie mezgli var arī inkarcerēties, tomēr visbiežāk ziņotās pacientu subjektīvās sūdzības ir dishēzija (grūtības vai sāpes zarnu iztukšošanas laikā), aizcietējumi un caureja (Serra et al., 2015; Percalli et al., 2019; Salgueiro et al., 2020). Literatūras dati liecina, ka ārējie hemoroīdi laika gaitā var trombozēties un sarukt, veidojot perianālās ādas krokas (angl. *skintags*) (Lohsiriwat, 2015; Gardner et al., 2020). Ārstēšana ir indicēta tikai pacientiem ar simptomātisku slimības gaitu (Gallardo et al., 2017; Haksal et al., 2017; Nagaty et al., 2022; Tahir et al., 2023).

1.4. HS invazīvā ārstēšana, iespējamās komplikācijas un pēcoperācijas periods

Literatūrā tiek norādīts, ka ķirurģiska terapija ir rekomendējama augstas pakāpes HS gadījumā (III un IV), tāpat pēc neveiksmīgām neoperatīvām ārstēšanas metodēm vai HS komplikāciju gadījumā (Lohsiriwat 2015; Sun et al., 2016; Mott et al., 2018; L.MR et al., 2018; Holzgang et al., 2020; Sadeghi et al., 2021). Literatūras dati liecina, ka mūsdienās ķirurģiska hemoroidektomija nepieciešama vien 5–10 % pacientu (Lohsiriwat 2015; Percalli et al., 2019; Sahin et al., 2020; A. A.Kibret et al., 2021), turpretim 1990. gada epidemioloģiskajā pētījumā šis rādītājs bija 10–20 % (Johanson et al., 1990). Neķirurģisko ārstēšanas metožu gadījumā recidīvu biežums piecu gadu laikā svārstās no 10 līdz 50 %, savukārt rezecējoša tipa ķirurģiskās iejaukšanās gadījumā tas ir zemāks par 5 % (Alhamdany et al., 2022). Hemoroidektomija tiek uzskatīta par “zelta standartu” III un IV pakāpes HS pacientu ārstēšanā, nodrošinot zemāko recidivēšanās biežumu (Kendirci et al., 2018; Lee et al., 2019; Gardner et al., 2020; Chen et al., 2021; Elnaim et al., 2021; Alhamdany et al., 2022; Wei et al., 2023; Bibi et al., 2023). Rezecējoša tipa operācijās, kur hemoroidālie mezgli tiek izgriezti, tiek noņemts gan prolabējošais sīnuss, gan hipertrofētie saistaudi, saglabājot anodermu un iekšējo anālo sfinkteri (IAS), kas nodrošina labākus ilgtermiņa rezultātus (Margetis 2019; Gardner et al., 2020; Alhamdany et al., 2022). Miligana–Morgana vaļējā hemoroidektomija (aprakstīta 1937. gadā) galvenokārt tiek veikta Eiropā, bet Fērgusona un Pārksa slēgtā tehniku (aprakstīta 1971. gadā) biežāk izmanto Ziemeļamerikā (Yeo, 2014). Abas metodes ir populāras, izmaksu ziņā efektīvas un ar labiem ilgtermiņa rezultātiem, tomēr tām piemīt arī trūkumi: garāks operācijas laiks, ilgstoša brūču dzīšana, iespējama kontinences pavājināšanās pēc gļotādas rezekcijas, asiņošana, izteiktas pēcoperācijas sāpes un vēlīna atgriešanās pie ikdienas aktivitātēm (Yeo, 2014; Haksal et al., 2017; Gallardo et al., 2017; Kendirci et al., 2018; Lee et al., 2019; Elnaim et al., 2021; Nagaty, 2022; Yuan et al., 2022; Jin et al., 2023; Tahir et al., 2023; Amir et al., 2023; Sun et al., 2024).

Zināms, ka augstāka HS pakāpe, ilgāks ķirurģiskās terapijas laiks un izteiktākas pēcoperācijas sāpes palielina jebkuru komplikāciju attīstības risku (Yeo, 2014; Gallardo et al., 2016; Chen et al., 2021). Visnopietnākā pēcoperācijas komplikācija ir FI sfinktera bojājuma dēļ. Lai gan anālā sfinktera audi ir atrodamī aptuveni 15 % hemoroidektomijas histoloģisko materiālu paraugos, operācija var izraisīt kontinences izmaiņas arī bez tiešas sfinktera traumas (Gardner et al., 2020; Jin et al., 2023). Pēc ekscīzijas tipa hemoroidektomijām pacientiem rodas lineāras brūces, kuru klīniskās izpausmes un pacientu sūdzības ir līdzīgas anālo plaisu simptomātikai, kas provocē IAS hipertonusu. Sāpju mazināšanai pēc hemoroidektomijas efektīvi izmanto laterālo sfinkterotomiju, botulīna toksīna injekcijas un lokālu metronidazola vai diltiazēma aplicēšanu (Huang et al., 2018; Lohsiriwat et al., 2022; Jin et al., 2023).

Kā alternatīva ekscīzijas tipa hemoroidektomijai ir izstrādātas mazāk invazīvas procedūras, piemēram, cirkulārā hemoroidopeksija ar mehānisko griezējšuvēju (PPH). Hemoroidektomija, izmantojot *LigaSure* ierīci vai harmonisko skalpeli. Tomēr konvencionālu ekscīzijas tipa hemoroidektomiju joprojām pielieto komplikētas HS gadījumos (Ewald et al., 2016; Alonso-Burgos, 2021; Said et al., 2022; Sturiale et al., 2023). Cirkulārās hemoroidopeksijas laikā (Longo tehnika- PPH) prolabētie hemoroīdu audi tiek pārvietoti – novietoti kraniāli un fiksēti (Sun et al., 2016; Salgueiro et al., 2020; Said et al., 2022). Šai pieejai ir racionāls un patofizioloģisks pamatojums, jo tā samazina hemoroidālo audu prolapsu un arteriālo asiņu piegādi hemoroidālajam kompleksam, vienlaikus saglabājot anodermu un IAS, kas nodrošina mazāku pēcoperācijas sāpju intensitāti un ātrāku atveseļošanos (Kraemer et al., 2016; Jayaswal et al., 2022).

PPH novērš gļotādas prolabēšanos, tomēr tehnikas nepareizas izpildes gadījumos pastāv risks nevajadzīgi traumēt anorektālos audus (Porrett et al., 2015; Gallo et al., 2020). Klīniskie pētījumi liecina, ka augstāk veidota cirkulārā šuve nodrošina labākus funkcionālos rezultātus, samazinot IAS šķiedru un anālās pārejas zonas audu iekļaušanas risku tajā (Plocek et al., 2006; Hong et al., 2013; Eberspacher et al., 2021).

Hemoroidektomijas laikā tiek izmantotas dažādas ķirurģiskās metodes, lai uzlabotu pēcoperācijas rezultātus un samazinātu komplikāciju risku. Literatūras dati liecina, ka vecums kā izolēts faktors nav saistīts ar pēcoperācijas komplikāciju biežumu (Yamamoto et al., 2020). Elnaim et al., 2021; Alhamdany et al., 2022; Durgun et al., 2023; Amir et al., 2023). Sāpju sindroma dēļ pacientu agrīna atgriešanās pie ikdienas aktivitātēm parasti iespējama 2–4 nedēļas pēc ķirurģiskās ārstēšanas. Pētījumos pierādīts, ka jaunāks pacienta vecums, kā arī taisnās zarnas tamponēšana agrīnā pēcoperācijas periodā ir saistīti ar paaugstinātu sāpju intensitāti (Mallmann et al., 2023).

Jāatzīmē, ka viens no būtiskākajiem sāpju iemesliem ir IAS bojājums nekorektas audu disekcijas rezultātā (Gardner et al., 2020; Alhamdany et al., 2022; Bibi et al., 2023). Atsevišķi autori norāda, ka pēcoperācijas sāpes var būt saistītas ar ķirurģiskas infekcijas attīstību anālajā apvidū, tādēļ sāpju mazināšanai tiek rekomendēta lokāla metronidazola lietošana (Milito et al., 2009). Pētījumos pierādīts, ka mūsdienīgu ķirurģisko tehnoloģiju, piemēram, *LigaSure* un harmoniskā skalpeļa, izmantošana bipolārās koagulācijas vietā samazina papildu audu traumu un ierobežo rētaudu veidošanos (Milito et al., 2009; Elnaim et al., 2021; Cheng et al., 2022; Alhamdany et al., 2022; Durgun et al., 2023; Tahir et al., 2023; Amir et al., 2023).

Pašreizējā klīniskajā praksē pēchemoroidektomijas sāpes tiek mazinātas, lietojot narkotiskos pretsāpju līdzekļus un nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL). NSPL inhibē trombocītu ciklooksigenāzi, tādējādi bloķējot tromboksāna A2 sintēzi. Tas veicina sistēmiskas

asiņošanas tendenci, pasliktina no tromboksāna atkarīgo trombocītu agregāciju un tā pagarina pēcooperācijas ložas asiņošanas ilgumu (Paternoster et al., 2022). Citas biežāk sastopamās agrīnās komplikācijas ir urīna aizture, drudzis, brūču infekcija un perianālo vēnu tromboze (Milito et al., 2009; Kendirci et al., 2018; Nagaty et al., 2022). Literatūrā aprakstītā vēlīnā asiņošana pēc hemoroidektomijas ir reta, taču klīniski nozīmīga komplikācija; tās ziņotā sastopamība svārstās aptuveni no 0,9 līdz 10 %, un kā iespējamie riska faktori pētījumos minēti vīriešu dzimums un cieta fēču konsistence (Cheng et al., 2022; Sun et al., 2024). Citos pētījumos kā visbiežākā pēcooperācijas komplikācija novēroti aizcietējumi, kam seko urīna retence, anālā kanāla stenoze, FI un brūču infekcijas (Chen et al., 2021; Cheng et al., 2022; Durgun et al., 2023). Savukārt vēlīnās komplikācijas ietver anālās plaisas, anālā kanāla stenozi un FI, kas kopumā sastopamas aptuveni 6 % gadījumu (Teksoz et al., 2011; Chen et al., 2021; Cheng et al., 2022; Alhamdany et al., 2022). Pacientiem ar saistaudu slimībām vai autoimūnām saslimšanām ir konstatēta augstāka anālās stenozes prevalence (Haksal et al., 2017; Cheng et al., 2022; Wei et al., 2023; Durgun et al., 2023). Statistiski ticami pierādīts, ka pacientiem ar HS pirms operācijas raksturīgs paaugstināts anālais miera spiediens, sliktāka taisnās zarnas funkcija un izteiktāks starpenes noslīdējums. Pēc invazīvas ārstēšanas šie rādītāji normalizējas vai pietuvojas normas robežām (Margetis, 2019; Jin et al., 2023).

Latvijas slimnīcās īstenotie labas klīniskās prakses principi paredz patohistoloģisku izmeklēšanu visam operācijas laikā ekscidētajam bioloģiskajam materiālam, tostarp hemoroidektomijas laikā iegūtajiem audiem. Turpretī Francijā, balstoties uz Koloproktoloģijas biedrības vadlīnijām, šāda izmeklēšana rutīnas praksē netiek rekomendēta. Šī pieeja pamatota ar pētījumu datiem, kas liecina, ka makroskopiski normālos hemoroidektomijas paraugos neoplāzijas tiek konstatētas tikai 3,2 % gadījumu (Lemarchand et al., 2004; Bauer et al., 2015; Navale et al., 2022). Visbiežāk novērotās histoloģiskās izmaiņas rezecētajos audos ietver patoloģisku vēnu dilatāciju, asinsvadu trombozi, deģeneratīvus procesus kolagēna šķiedrās, kā arī anālo spilventiņu fiksējošā aparāta un zemgļotādas gludo muskuļšķiedru fragmentāciju. Paplašinātas arteriolas lokalizējas gļotādas saistaudos tieši zem iekaisušā, traumētā un prolabējošā mezgla epitēlija, kas defekācijas laikā viegli erodējas (Margetis, 2019). Jau 2006. gadā pierādīts, ka hemoroidālo audu gļotādas kavernozi asinsvadi ir bojāti – plīsuši un destruēti (Wang et al., 2006). Papildus minētajām izmaiņām hemoroidālajos paraugos ar asinsvadu trombozi, izčūlojumiem un išēmiju konstatēta izteikta iekaisuma reakcija, kas skar gan asinsvadu sienas, gan apkārtējos saistaudus (Lohsiriwat, 2015; Rubbini et al., 2019). Audu deģenerāciju veicina MMPs – cinka atkarīgas proteināzes, kas ir viens no spēcīgākajiem fermentiem, kas spēj noārdīt ekstracelulāros proteīnus, piemēram, kolagēnu, elastīnu un fibronektīnu.

Konstatēts, ka MMP-9 ekspresija hemoroidālajos audos ir izteikta, un to saista ar elastīgo šķiedru degradāciju (Han et al., 2005; Aigner et al., 2009; Rubbini et al., 2019). MMP-2 un MMP-9 aktivācija notiek trombīna, plazmīna un citu proteināžu ietekmē, kas savukārt izraisa kapilāro gultņu traucējumus un veicina TGF- β aktivitāti (Liu et al., 2012). Rietumvalstu iedzīvotāju hemoroidālajos audos konstatēts paaugstināts ar neitrofilo želatināzi saistītā lipokalīna (N β SL) un citu matricas metaloproteināžu (MMP) imūnreaktivitātes līmenis (Serra et al., 2016). Turklāt pacientiem ar augstas pakāpes HS serumā novērots būtiski paaugstināts visu MMP līmenis salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir zemākas pakāpes HS (Kisli et al., 2013; Lohsiriwat, 2015). Pētījumos atklāts, ka CD105, kas ir TGF- β saistīšanās vieta uz šūnas virsmas, ekspresija ir izteikta vairāk nekā pusē hemoroidālo audu paraugu salīdzinājumā ar paraugiem no normālas anorektālās gļotādas. Asinsvadu blīvums hemoroidālajos audos palielinās, īpaši trombozes gadījumos, un HS pacientiem novērota paaugstināta ar angiogēnēzi saistīto proteīnu, piemēram, AEF ekspresija salīdzinājumā ar veselās anorektālās gļotādas paraugiem (Han et al., 2005; Li et al., 2015; Lohsiriwat, 2017).

Pētījumā, kas vērtēja anēmijas ietekmi uz hemoroidālo mezglu morfoloģiju, statistiski ticami pierādīts, ka nepareizi veidots asinsvadu tīklojums hemoroidālajos mezglos biežāk novērots pacientiem ar smagu vai vidēji smagu anēmiju, salīdzinot ar vieglas anēmijas grupu (Wang et al., 2023). Šajā kontekstā 2023. gadā veiktā pētījumā par žurku iekšējiem hemoroīdiem konstatēts, ka AEF un CD34 pozitīvo šūnu skaits no slimības brīvajā kontroles grupā bija ievērojami mazāks nekā pētāmajā grupā (Han et al., 2005; Ke et al., 2023). Pētījumos par hemoroīdu – anālā spilventiņa morfoloģiju un hemodinamiku konstatēta patoloģiska dilatācija augšējās rektālās artērijas terminālajos zaros, pat pēc hemoroidālo mezglu ķirurģiskas noņemšanas. Šie dati apstiprina saistību starp hipervaskularizāciju un HS attīstību (Aigner et al., 2006; Aigner et al., 2009).

Izmeklējot normālos anorektālo audu biopsijas vai paraugus, anālajā pārejas zonā starp asinsvadu pinumiem tika identificēta sfinkteram līdzīga struktūra (Lohsiriwat, 2009). Savukārt hemoroidālo audu paraugos konstatēti ievērojami paplašināti plānsienu asinsvadi zemgļotādas apvalkā. Lohsiriwats (*Lohsiriwat*) secināja, ka gludās muskulatūras sfinkteris arteriovenozajā pinumā fizioloģiski palīdz samazināt arteriālo ieplūdi, nodrošinot efektīvu venozo asiņu drenāžu (Lohsiriwat, 2017). Nesamērība starp endotēlija izdalītajiem relaksējošajiem faktoriem, piemēram, slāpekļa oksīdu, prostaciklīnu un endotēlija atvasināto hiperpolarizējošo faktoru, un vazokonstrikciju veicinošajiem faktoriem, piemēram, reaktīvajiem skābekļa radikāļiem un endotelīnu, izraisa dažādus asinsvadu funkcijas traucējumus (Stankevicius et al., 2003). Hemoroidālos mezglos NOS – enzīms, kas sintezē slāpekļa oksīdu no L-arginīna – ir ievērojami palielināta (Han et al., 2005; Kisli et al., 2013). Tāpat hemoroidālajos

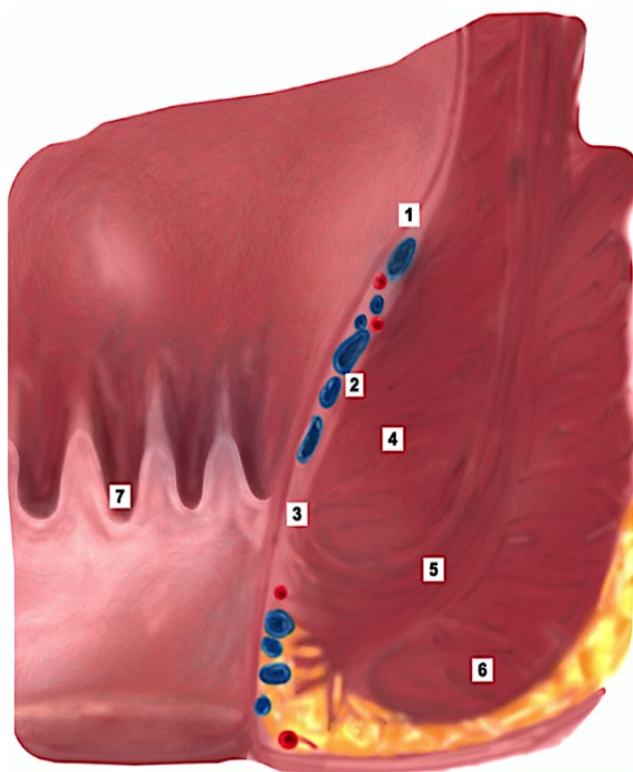
mezglos novērojama III tipa kolagēna pārmērīga izstrāde, kā arī gludo muskuļu fragmentācija, plīsumi un dezorganizācija, ko apstiprina Džana (*Zhang*) 2009. gadā veiktie patomorfoloģiskie pētījumi (*Zhang et al.*, 2009).

1.5. Anālā kanāla makroanatomija, mikroanatomija, un patofizioloģija

Anālais kanāls ir resnās zarnas distālais gals, kas atrodas starpenē starp labo un kreiso išioanālo bedri (*Guo et al.*, 2007; *Luis et al.*, 2018). Anālais kanāls ir aptuveni 2,5–4 cm garš, un to apņem anālo sfinkteru komplekss (1.1. attēls). IAS veido cirkulāri novietotas gludās muskulatūras šūnas, un tās apņem augšējās divas trešdaļas no anālā kanāla garuma; šīs muskulatūras darbība ir patvaļīga. Savukārt ārējais anālais sfinkteris (ĀAS) ir voluntārs muskulis, kas apņem apakšējās divas trešdaļas no anālā kanāla, daļēji pārklājot IAS (*Hassan et al.*, 2016; *Stewart et al.*, 2018; *Nakashima et al.*, 2020). Zemgļotādas slānis ir nelīdzens. Anālajai gļotādai ir pacēlumi, kas pazīstami kā anālie spilventiņi, un tos veido irdenie saistaudi, kuros atrodas gan asinsvadi, gan limfvadi, kas kopā veido tīklojumu – hemoroidālos pinumus (*Aigner et al.*, 2009; *Lohsiriwat*, 2018).

Anālo spilventiņu galvenā funkcija ir kontinences nodrošināšana miera stāvoklī un iestiepuma saglabāšana defekācijas laikā. Tie aizpilda spraugas anālā sfinktera gredzenā (*Margetis*, 2019). Defekācijas laikā ĀAS muskuļu šķiedras atslābinās un ļauj slīdēt anālajiem spilventiņiem. Anālos spilventiņus balsta elastīgie saistaudi un gludā muskulatūra, kas veido anatomisku kompleksu – gļotādas uzkarinātājsaiti un Treica muskuli (*Hassan et al.*, 2016; *Zoulamoglou et al.*, 2017; *Lohsiriwat*, 2018; *Margetis*, 2019; *Ahmed et al.*, 2020; *Nakashima et al.*, 2020). Šīs struktūras anatomiski ir saistītas ar anālā kanāla garenisko muskuli, kura šķiedras caurauž iekšējo sfinkteri un fiksē gļotādu balstot apkārtējos asinsvadu pinumus (1.1. attēls). Šīs fibromuskulārās struktūras darbojas kā enkurs, nodrošinot asinsvadu stabilitāti un palīdzot novērst taisnās zarnas prolapsu (*Sundel et al.*, 2019). Katrā anālajā spilventiņā atrodas anorektālais asinsvadu pinums, ko veido tiešs arteriovenoza savienojums starp augšējo, vidējo vai apakšējo taisnās zarnas artēriju terminālajiem zariem un tiem funkcionāli piesaistītajiem vēnu zariem; fizioloģiskos apstākļos anālie spilventiņi netiek uzskatīti par patoloģiskiem izvīzījumiem (*Erden*, 2018; *Lohsiriwat*, 2018). Vizuāli tie atgādina neizlīdzināmas krokas, kas parādās anālā kanāla slēgšanās laikā un izzūd, kad kanāls defekācijas laikā paplašinās. Anorektālajā asinsvadu pinumā ir vairākas sfinkterveida struktūras, ko veido venozo asinsvadu sienīgas sabiezētais vidējais apvalks (*tunica media*). To bieži raksturo 5 līdz 15 gludās muskulatūras šūnu slāņi, kas kontrahējoties atvieglo venozo drenāžu (*Fontem et al.*, 2020). Anālā kanāla augšējai daļai ir tāds pats izklājošais epitēlijs kā taisnajai zarnai – vienkārtas cilindriskais epitēlijs (*Luis et al.*, 2018), un gļotāda veido

garenvirziena krokas – *Morgagni* kolonnas (Lohsiriwat, 2018). Anālā kanāla apakšējā daļā šīs struktūras anālo vārstuļu līmenī savienojas, veidojot anālos sinusus, kuros atrodas dziedzeri ar gļotu sekrēcijas funkciju (Li et al., 2015; Lohsiriwat, 2015).



1.1. attēls. Anālā kanāla anatomija

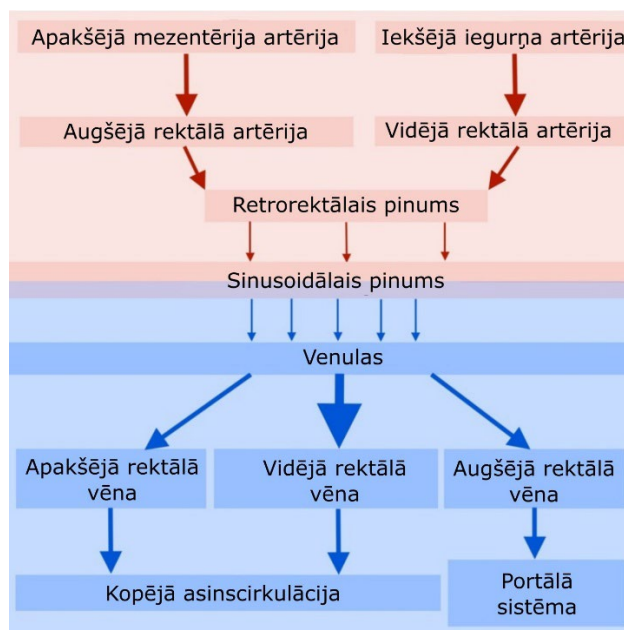
- 1 – *muscularis mucosae*; 2 – iekšējais hemoroidālais pinums;
 3 – Treica muskulis; 4 – iekšējais anālais sfinkteris; 5 – taisnās zarnas garais muskulis;
 6 – ārējais anālais sfinkteris; 7 – zobainā līnija.

Anālo vārstuļu kopums veido neregulāru apli – zobaino līniju (Margetis, 2019). Zobainā līnija ir robeža, kas sadala anālo kanālu divās daļās ar atšķirīgu embriogēnēzi un līdz ar to arī asinsapgādi (1.2. tabula, 1.2. attēls). Distāli no zobainās līnijas anālo kanālu izklāj daudzkārtains plakanais nekeratinizēts epitēlijs (Li et al., 2015; Fontem et al., 2020). Jāatzīmē, ka taisnās zarnas epitēlijs nodrošina gļotu sekrēciju un nav inervēts ar viscerālajām sāpju šķiedrām, kas izskaidro iekšējo hemoroīdu nesāpīgo norisi (Genova et al., 2019). Iekšējais hemoroidālais pinums atrodas starp saistaudu šķiedrām virs zobainās līnijas un zem anorektālā gredzena. Šis pinums sastāv no arteriolām, vēnulām un arteriovenozām anastomozēm (Genova et al., 2019).

1.2. tabula

Nervu un limfātiskās sistēmas organizācija anālajā kanālā

Modalitātes	Proksimāli no zobainās līnijas	Distāli no zobainās līnijas
Inervācija	Viscerālā inervācija caur zemāku hipogastriko pinumu. Jūtīgs pret stiepšanos.	Somatiska inervācija caur zemākiem taisnās zarnas nerviem (pudendālā nerva zari). Jūtīgs pret sāpēm, temperatūru, pieskārieniem un spiedienu.
Limfas attece	Iekšējie iegurņa limfmezgli.	Virspusējie cirkšņa limfmezgli.



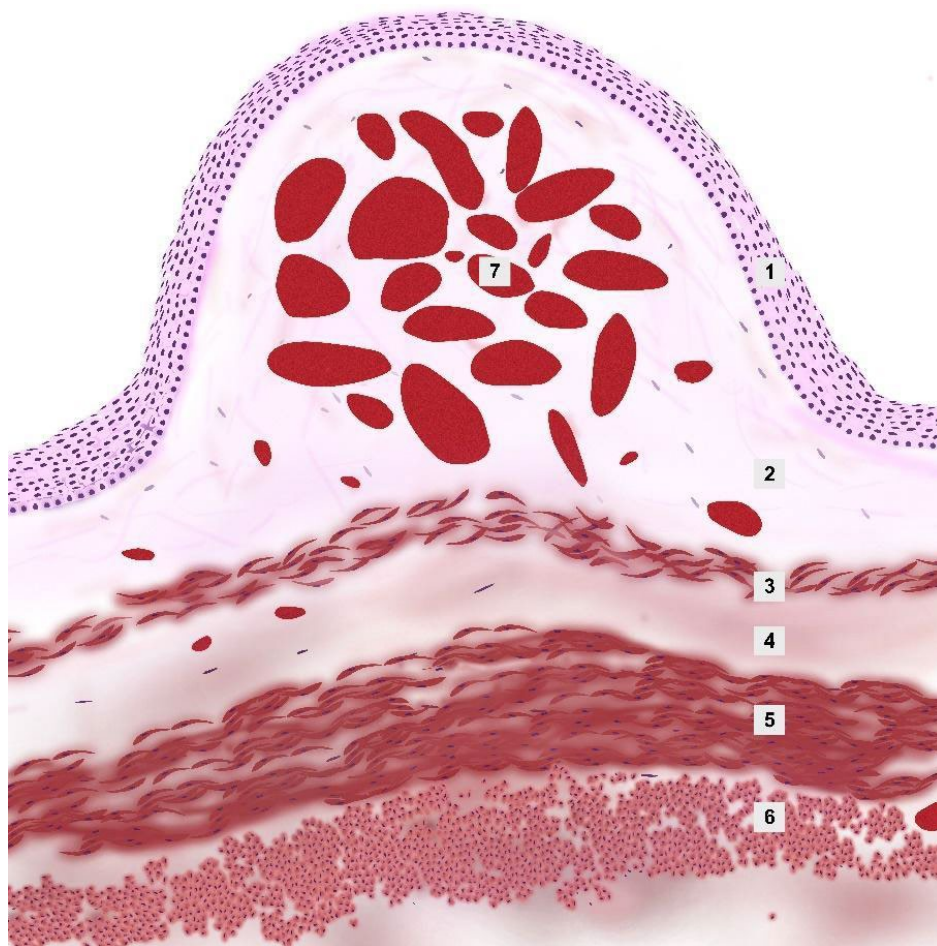
1.2. attēls. Anālā kanāla arteriālā apgāde un venozā drenāža

Tiek uzskatīts, ka hemoroīdu attīstības pamatā ir patoloģiski pārslogoti un dilatēti asinsvadi noslīdējušos anālajos spilventiņos (Li et al., 2015; Lohsiriwat, 2018; Erol et al., 2020; Fontem et al., 2020). Jāatzīmē, ka joprojām trūkst viennozīmīgu pētījumu par to, vai šīs izmaiņas ir primāras vai sekundāras. Iekšējie hemoroīdi veidojas no iekšējā hemoroidālā pinuma, kad audu struktūras patoloģiski palielinās un transformējas par hemoroidāliem mezgliem. Savukārt ārējie hemoroidālie mezgli attīstās no ārējā pinuma asinsapgādātajiem audiem. Pastāv arī teorija, kas ārējos hemoroīdus uzskata par iekšējo hemoroīdu turpinājumu (Lunniss et al., 2004). Jāpiebilst, ka klasiskajai HS definīcijai piemīt zināma nepilnība, jo anālie spilventiņi tiek saukti par hemoroīdiem tikai tad, kad tie kļūst simptomātiski – asiņo un/vai prolabē (Lohsiriwat, 2018).

Mikroskopiskajā līmenī pārslogotie anālo spilventiņu asinsvadi tiek raksturoti kā sinusoīdi (Margetis, 2019). Agrākie pētījumi ir pierādījuši arteriovenožu anastomožu esamību, kas izskaidro hemoroidālās asiņošanas gadījumā novērojamo spilgti sarkano krāsu un pH līmeni, kas atbilst arteriālajām asinīm (Margetis, 2019). Sinusoīdi saņem arteriālās asinis no augšējās un vidējās taisnās zarnas artērijām, oksidē anālā spilventiņa nevaskulāros audus un pēc tam venozās asinis caur vēnām ieplūst augšējā un vidējā taisnās zarnas vēnā, nodrošinot sistēmiskās un portālās venozās cirkulācijas sajaušanos (1.3. attēls). HS gadījumā asiņošana notiek kapilāros un sīkajās arteriolās gļotādas *lamina propria* slānī. Specifiskā proksimālā anālā kanāla arteriālā apgāde veicina sinusoidālā pinuma attīstību tieši virs galveno artēriju zaru ietecēm zemgļotādas audos: kreisajā sānu daļā (pulksten 3 pozīcijā), labajā priekšējā daļā (pulksten 11 pozīcijā) un labajā aizmugurējā daļā (pulksten 7 pozīcijā) (Lohsiriwat, 2018;

Trenti et al., 2018, 2019; Fontem et al., 2020). Savukārt ārējie hemoroīdi parasti veidojas labajā aizmugurējā kvadrantā (Ray-Offor et al., 2019).

Fēču masu saturēšana tiek nodrošināta, saraujoties *m. puborectalis* un abiem anālajiem sfinkteriem. Defekācijas procesa sākumā *m. puborectalis* kontrahējas, tad atslābst. Puborektālā muskuļa relaksācijas laikā izlīdzinās un paplašinās anorektālais leņķis, vienlaikus nolaižoties starpenei un kontrahējoties pubokokcigeālajiem muskuļiem, kā rezultātā saīsinās anālais kanāls. Samazinās rezistence, un zarnu saturs var tikt izvadīts caur anālo kanālu. Fēču virzīšanās anālā kanāla virzienā izraisa IAS relaksāciju, kam seko ĀAS relaksācija. Satura izgrūšanu veicina intraabdominālā spiediena paaugstināšanās. Šajā procesā Treica muskulis stingri notur anālos spilventiņus to fizioloģiskajā pozīcijā. Tieši šī muskuļa bojājums tiek uzskatīts par svarīgāko patoģenētisko faktoru HS attīstībā (Margetis, 2019; Fontem et al., 2020).



1.3. attēls. Anālā spilvena histoloģiskā uzbūve

- 1 – daudzkārtains plakanais epitēlijs; 2 – gļotādas saistaudi;
3 – gļotādas muskuļu plātnīte; 4 – suspensīvā saite jeb Pārksa saite (3&4 veido Treica muskuli);
5 – iekšējais anālais sfinkteris; 6 – gareniskais muskulis; 7 – paplašināti asinsvadi.

Treica muskuli veido divas daļas: anālā spilventiņa muskulis, kura kūlīši starp sinusoīdiem nostiprina tos pie IAS, un Pārksa saite, kas iet cauri iekšējam sfinkterim, fiksējot saistaudus un asinsvadus pie taisnās zarnas gareniskā muskuļa (Lohsiriwat, 2018). Gareniskais

muskulis anatomiski nav anālā spilventiņa daļa, tomēr tas balsta anālos sfinkterus un notur konkrētā pozīcijā anorektālo zarnas daļu mazajā iegurnī. Vairākas anatomiskas īpatnības nodrošina anālo spilventiņu fiksāciju virs zobainās līnijas, to normāla izmēra saglabāšanu un prolabēšanās novēršanu. Sinusoīdi saistaudos kopā ar Treica muskuli, anālā kanāla garenisko muskuli, maza kalibra artērijām un terminālo arteriolu sfinkterveida struktūrām veido funkcionālu vienību, kas uztur anālo spilventiņu integritāti un novērš sinusoīdu hiperperfūziju (Lohsiriwat, 2018; Trenti et al., 2018, 2019; Fontem et al., 2020).

1.6. IKŠ un Ca²⁺-atkarīgo hlorīda kanālu loma kuņģa-zarnu trakta elektriskās un kontraktīlās aktivitātes regulācijā

IKŠ pirmoreiz identificēja Santjago Ramons Kahals (*Santiago Ramón y Cajal*) 1911. gadā (Al-Shboul, 2013; Mah et al., 2020; Kaji et al., 2023). Viņš tās aprakstīja kā nervu šūnām līdzīgas struktūras motoro neironu galos perifēro nervu inervētajos orgānos, klasificējot tās kā primitīvus neironus (Keef et al., 2019; Foong et al., 2020). IKŠ ir mezodermālas izcelsmes specializētas ritma noteicējšūnas (Radu et al., 2022), kas lokalizējas visā kuņģa-zarnu traktā (KZT), un visvairāk – muskuļu apvalkā (Komuro, 2006). Zarnās ir identificēti vairāki IKŠ veidi, kurus iespējams klasificēt, pamatojoties uz to morfoloģiju, anatomisko lokalizāciju KZT, ultrastrukturālajām īpašībām un funkcijām (Mah et al., 2020). Kahals (*Cajal*) uzskatīja, ka IKŠ ir būtiskas struktūras KZT motilitātes regulācijā, kas darbojas kā korigējošs elements zarnu darbībā (Piotrowska et al., 2003; Al-Shboul et al., 2013; Wei et al., 2017). Savukārt Artūrs Kīts (*Arthur Keith*) 1915. gadā izteica pieņēmumu, ka IKŠ darbojas kā fizioloģiski elektrostimulatori (Al-Shboul et al., 2013). Vēlāk, 1947. gadā Ambašs (*Ambache*) pierādīja, ka lēnie elektriskie viļņi kontrolē zarnu kontrakcijas, tieši saistot šo procesu ar IKŠ aktivitāti (Al-Shboul et al., 2013). Sekojoši šie atklājumi tika apstiprināti, izmantojot elektrofizioloģijas un kalcija attēlveidošanas metodes (Foong et al., 2020), vienlaikus paplašinot izpratni par intracelulārā Ca²⁺ un Ca²⁺-aktivēto hlorīda kanālu iesaisti bioelektriskā viļņa veidošanā, mainoties IKŠ aktivitātei (Gomez-Pinilla et al., 2009; Hwang et al., 2009; Zhu et al., 2009; Sanders et al., 2012; Zhu et al., 2015; Zhang et al., 2016; Malysz et al., 2017; Cobine et al., 2017; Keef et al., 2019; Le et al., 2020; Lu et al., 2024).

Hlorīda jonu kanāli jau izsenis tiek uzskatīti par galvenajiem miera membrānas potenciāla veicinātājiem gludajā muskulatūrā (Chipperfield et al., 2000). TMEM-16 proteīns, pazīstams arī kā anoktamīns-1 (ANO1), pieder saimei, kas ietver Ca²⁺-aktivētos hlorīda kanālus un divējādi funkcionējošos Ca²⁺-aktivētos neselektīvos jonu kanālus (Le et al., 2016; Lu et al., 2024). Ca²⁺ jonu aktivētiem hlorīda kanāliem ir galvenā loma gludās muskulatūras kontrakciju, zarnu motilitātes, šķidruma sekrēcijas, nociceptīvās jušanas un trauksmes regulēšanā (Le et al., 2020). Mutācijas šajos hlorīda jonu kanālos ir saistītas ar kairinātās zarnas sindromu (KZS) un

zarnu pseidoobstrukcijas sindromu (Mah et al., 2020). Tika demonstrēts, ka Ca^{2+} aktivētie hlorīda kanāli regulē arī IAS tonusu (Zhang et al., 2016), un, balstoties uz šiem novērojumiem, Kīfs (*Keef*) ar kolēģiem 2019. gadā izvirzīja hipotēzi, ka intramuskulārās IKŠ ir atbildīgas par bioelektrisko viļņu ģenerēšanu IAS. Eksperimentos ar pelēm tika pierādīts, ka ANO1 gēna ekspresija intramuskulārajās IKŠ ir aptuveni 26 reizes augstāka nekā gludās muskulatūras šūnās, turklāt ANO1 antagonistu lietošana atcēla bioelektrisko viļņu izraisītās kontrakcijas un IAS tonusu; līdzīgi secinājumi gūti arī citu autoru pētījumos (Gomez et al., 2009; Hwang et al., 2009; Lee et al., 2015, 2017).

IKŠ ir blīvi inervētas ar aktivējošiem un inhibējošiem zarnu motorajiem neironiem (Garcia-Lopez et al., 2009) un reaģē uz dažādiem neiromediatoriem, tostarp acetilholīnu, P-vielu un slāpekļa oksīdu (NO) (Iino, Horiguchi, 2006). Tomēr resnajā zarnā IKŠ līdzdalība NO atkarīgo inhibējošo impulsu pārvadē nav pārliecinoši pierādīta, tai skaitā augšupejošajos un lejupejošajos refleksos distālajā resnajā zarnā (Okishio et al., 2005). Līdzīgi dati liecina par minimālu vai nekonstatējamu IKŠ ietekmi uz IAS atslābšanu, kas galvenokārt ir atkarīga no NO mediētas inhibējošās neiromuskulārās transmisijas (Terauchi et al., 2005; Lorijn, 2005; Lu et al., 2024; Slaczka et al., 2024), norādot, ka anālajā sfinkterī NO var iedarboties tieši uz gludās muskulatūras šūnām.

Vienlaikus jāuzsver, ka IAS bazālais tonuss ir autonoms un nav tieši atkarīgs no ārējas nervu vai hormonālas stimulācijas (Zhang et al., 2016). Pētījumi par KZT muskulatūru apliecina, ka intramuskulārās IKŠ var piedalīties NO atkarīgajā neiromuskulārajā transmisijā, veidojot ciešas strukturālas un funkcionālas saites ar neironālās NO sintāzes pozitīviem neironiem (Ward et al., 2006; Cobine et al., 2010; Blair et al., 2014). Klīniski nozīmīgs piemērs ir IAS ahalāzija pacientēm ar refraktāru hronisku aizcietējumu, kur konstatēts NO atkarīgo inhibējošo sinapšu deficīts un traucēts neiromuskulārais savienojums (Slaczka et al., 2024). NO ir galvenais mediators, kas nodrošina IAS atslābšanu atbildē uz taisnās zarnas pildījumu (Grover et al., 2011; Kaji et al., 2023), taču pārmērīga NO inducēta oksidatīvā stresa apstākļos iespējams IKŠ elektrofizioloģiskās funkcijas darbības defekts (Kaji et al., 2023).

Anorektālajā reģionā intramuskulārās IKŠ lokalizējas abos muskuļu slāņos, orientējoties paralēli gludās muskulatūras šūnām. Tās blīvi koncentrējas ap mienteriskajiem nervu ganglijiem un nervu šķiedrām. Ir pierādīts, ka IKŠ ir būtiska loma gan aktivējošajā, gan inhibējošajā neiromuskulārajā transmisijā (Keef et al., 2019; Lu et al., 2024). Savukārt zemgļotādas slānī to izvietojums ir retāks (Al-Shboul et al., 2013). IAS audos pieaugušajiem IKŠ blīvums ir būtiski zemāks salīdzinājumā ar citām taisnās zarnas daļām (Hagger et al., 1998). Vienlaikus konstatēts, ka pat vairāk nekā 50 % IKŠ zudums neizraisa būtiskas izmaiņas lēno viļņu aktivitātē, turklāt IKŠ skaita samazināšanās progresē līdz ar vecumu (Wei et al.,

2017; Mah et al., 2020). Minētie dati papildina pierādījumu kopumu par intramuskulāro IKŠ nozīmi kā IAS elektrostimulējošām šūnām (Ward et al., 2000, 2006; Piotrowska et al., 2003; Blair et al., 2014; Sanders et al., 2014; Mah et al., 2020). IAS nodrošina fēču kontinenci un reaģē uz taisnās zarnas iestiepumu ar taisnās zarnas–anālā sfinktera inhibējošo refleksu (Zhang et al., 2016). Kā specifisks IKŠ marķieris KZT 1990. gadā tika identificēta šūnas virsmas receptoru tirozīna kināze KIT (zināma arī kā-KIT un CD117) (Piotrowska et al., 2003; Mah et al., 2020; Foong et al., 2020; Kaji et al., 2023). KIT ir nepieciešama nobriedušu un funkcionālu IKŠ attīstībai un uzturēšanai (Foong et al., 2020). IKŠ strukturālās un funkcionālās īpašības ir cieši saistītas ar lokāliem iekaisuma procesiem KZT. Ir pierādīts, ka proiekaisuma citokīni – TNF- α , IL-1 β un IL-6 – ir saistīti ar IKŠ disfunkciju iekaisuma apstākļos (Kaji et al., 2023). Iekaisuma mediatori, ko izdala aktivētie makrofāgi, var tieši ietekmēt IKŠ morfoloģiju un funkciju. Tomēr pacientiem ar sepsi būtiskas patofizioloģiskas izmaiņas IKŠ nav konstatētas, kas liecina, ka šo šūnu bojājums, visticamāk, ir saistīts ar lokālu, nevis sistēmisku iekaisuma reakciju (Kaji et al., 2023).

Lai raksturotu IKŠ transmurālās variācijas no gļotādas līdz serozajam slānim, pētījumos analizēts šūnu blīvums, orientācija un divdimensiju morfometriskie rādītāji, savukārt IKŠ tilpuma procentuālais daudzums un muskuļu slāņa biezums izmantoti telpisko variāciju izvērtēšanai kuņģa vērtņiekā šķērsvirzienā un garenvirzienā (Ordog et al., 2000; Mah et al., 2022). Turpinot strukturālo izmaiņu nozīmes izvērtējumu, būtiska ir IKŠ kvantitatīva un funkcionāla analīze saistībā ar KZT motilitāti. Automatizēta attēlanalīze ļauj objektīvi kvantificēt IKŠ tīkla arhitektoniku un degradācijas pakāpi, kas ir nozīmīgi turpmākai šo šūnu elektrofizioloģiskajai modelēšanai un to ietekmes uz KZT motoriku izvērtēšanai (Zhang et al., 2016). KZT motilitāti nodrošina koordinēta gludās muskulatūras šūnu, enterālo neironu un intersticiālo šūnu – tostarp telocītu un IKŠ – darbība. Lai gan IKŠ tiek uzskatītas par būtisku normālas motorikas regulatoru, to precīzā loma cilvēka gremošanas traktā gan fizioloģiskos, gan patoloģiskos apstākļos vēl nav pilnībā noskaidrota (Streutker et al., 2007; Farrugia, 2008; Mah et al., 2020). IKŠ strukturālas izmaiņas var veicināt anismu ar obstruktīvu, dissinergisku defekāciju un ilgtermiņā sekmēt HS attīstību. Histopatoloģiskie un konfokālās mikroskopijas pētījumi apliecina, ka strukturālas un kvantitatīvas IKŠ izmaiņas ir cieši saistītas ar dažādiem KZT motilitātes traucējumiem (Mah et al., 2022), un dismotilitāte korelē ar samazinātu IKŠ skaitu (Grover et al., 2011). Šādi traucējumi var skart jebkuru gremošanas trakta daļu – no barības vada līdz resnajai zarnai. IKŠ skaita un ultrastrukturālas izmaiņas konstatētas pacientiem ar gastroparēzi, IAS ahalāziju, FI, hroniskiem aizcietējumiem un zarnu pseidoobstrukcijas sindromu (Streutker et al., 2007; Farrugia, 2008; Zhang et al., 2016; Wei et al., 2017; Mah et al., 2020; Slaczka et al., 2024).

Paplašinot IKŠ nozīmi klīniskajā kontekstā, jāuzsver, ka sfinkteru strukturāla vai funkcionāla disfunkcija var izraisīt ne vien anorektālus traucējumus, bet arī gastroezofageālā atviļņa slimību, disfāģiju, recidivējošu pankreatītu un urīna inkontinenci (Zhang et al., 2016). Resnās zarnas hipomotilitāte pacientiem ar anorektālām malformācijām ir saistīta ar IKŠ blīvuma un izplatības defektiem (Al-Shboul, 2013; Wei et al., 2017). Turklāt samazināts IKŠ skaits vai strukturāli bojājumi konstatēti dažādu vecuma grupu pacientiem ar KZT motilitātes traucējumiem (Pinilla et al., 2011), diabētiskas gastroparēzes gadījumā (Grover et al., 2011; Fausone-Pellegrini et al., 2012), Hiršprunga slimības gadījumā (Vanderwinden et al., 1996) un lēna tranzīta obstipāciju gadījumā (Lyford, 2002; Wedel et al., 2002; Kashyap et al., 2011). Jāatzīmē, ka neraugoties uz progresu IKŠ patofizioloģijas izpratnē, KZT motilitātes traucējumi joprojām nav pilnībā izārstējami, un terapija galvenokārt ir vērsta uz simptomu mazināšanu, izmantojot dzīvesveida korekciju un farmakoterapiju (Lacy et al., 2006; Foong et al., 2020).

1.7. Hemoroidālās slimības patoģenēzes mūsdienu koncepcijas

HS attīstības skaidrošanai ir izvirzītas vairākas savstarpēji papildinošas teorijas, kas atspoguļo tās multifaktoriālo un komplekso raksturu. Tradicionāli HS patoģenēze tiek saistīta ar iekšējā hemoroidālā pinuma vēnu patoloģisku paplašināšanos, arteriovenoza anastomožu dilatāciju un anālo spilventiņu prolabēšanos (Lohsiriwat, 2018), uzsverot hemodinamisko un mehānisko faktoru nozīmi anorektālajā reģionā. Jāatzīmē, ka mūsdienu pētījumos arvien lielāka uzmanība tiek pievērsta zarnu mikrobioma lomai. Ir pierādījumi par iespējamu saistību starp mikrobioma sastāva izmaiņām un HS attīstību (Sun et al., 2021; Selimagic et al., 2022). Atsevišķu *Cyanobacteria* celmu klātbūtne var būt saistīta ar aizsargājošu efektu, savukārt *Oscillospira* predominance – ar paaugstinātu slimības risku (Yang et al., 2024). Nozīmīgs patoģenētisks mehānisms ir arī hronisks iekaisums, kas ietekmē saistaudu un asinsvadu struktūras, veicinot lokālu audu išēmiju un degradāciju (Yeo, 2014; Gardner et al., 2020; Kumar et al., 2023; Yang et al., 2024). Virspusējs taisnās zarnas gļotādas iekaisums var būt saistīts ar čūlaino kolītu, autoimūnām slimībām un sistēmiskām infekcijām, un ilgtermiņā potenciāli arī ar tumorģenēzes procesiem (Vaga et al., 2020; Selimagic et al., 2022).

Kopumā pieejamie dati liecina, ka neviena no atsevišķajām teorijām nespēj pilnībā izskaidrot HS patoģenēzi (Lohsiriwat, 2018). Līdzšinējās koncepcijas akcentē anālo spilventiņu noslīdēšanu, asinsvadu sieniņu strukturālās izmaiņas, taisnās zarnas sieniņas integritātes zudumu un paaugstināta spiediena ietekmi uz anorektālo venozo pinumu, tādējādi uzsverot slimības daudzfaktoriālo dabu un nepieciešamību pēc integrētas pētnieciskās pieejas.

1.7.1. Anālo spilventiņu noslīdēšanas nozīme HS attīstībā

Slīdošo anālo spilventiņu esamība tiek uzskatīta par vienu no galvenajiem mehānismiem hemoroīdu prolapsa patoģenēzē, tomēr tā pilnībā neizskaidro atkārtotas asiņošanas epizodes pacientiem ar neprolabējošiem hemoroidālajiem mezgliem. Šādos gadījumos asiņošana, iespējams, ir sekundāra un saistīta ar destruktīvām saistaudu pārmaiņām, kas progresē novecošanās procesā (Wallner, 2008; Stokr, 2009; Sardinias et al., 2016). Atkārtoti Treica muskuļa pagarināšanās un saīsināšanās cikli, kas saistīti ar hroniski sasprindzinātiem defekācijas aktiem, sākotnēji veicina muskuļa relaksāciju, bet ilgtermiņā – tā strukturālu bojājumu un deģenerāciju (Mott et al., 2018). Turklāt muskuļu šķiedru degradāciju var pastiprināt iegurņa pamatnes muskulatūras vājums, kas biežāk sastopams, pieaugot vecumam. Tomēr šī teorija pilnībā neizskaidro prolabētu hemoroidālo mezglu attīstību gados jauniem pacientiem (līdz 45 gadu vecumam), kuriem anamnēzē nav ķirurģiskas ārstēšanas, dzemdību vai citu nozīmīgu predisponējošu faktoru. Šādos gadījumos iespējams skaidrojums varētu būt Treica muskuļa funkcionālās kapacitātes izsīkums vai individuāli noteikta saistaudu vājuma predispozīcija. Anālā spilventiņa muskuļu struktūru fragmentācija pacientiem ar HS bieži korelē ar izteiktām mikrovaskulārām izmaiņām. Klīniskajā praksē, konstatējot anālo spilventiņu noslīdēšanu, bieži tiek izmantotas minimāli invazīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas metodes – liģēšana ar gumijas gredzeniem, hemoroīdu plikācija/peksija vai hemoroidektomija (Mott et al., 2018; Guttadauro et al., 2018; Rubbini et al., 2019; Gardner et al., 2020).

Nozīmīgs patoģenētisks aspekts ir arī saistaudu kvalitāte. Kolagēna struktūras, sastāva un metabolisma izmaiņas var mazināt anālo spilventiņu mehānisko stabilitāti un veicināt to protrūziju. Anālo spilventiņu saistaudos dominē I un III tipa kolagēns. I tipa kolagēns veido mehāniski izturīgus šķiedru kūlišus, savukārt III tipa kolagēns nodrošina elastīgāku tīklojumu. Salīdzinot ar veseliem audiem, hemoroidālo audu paraugos konstatēts samazināts I tipa kolagēna daudzums un relatīvi paaugstināta III tipa kolagēna ekspresija. Tāpat pacientiem ar III un IV pakāpes hemoroidālo slimību (HS) ir novērojams kopējās kolagēna sintēzes samazinājums (Willis et al., 2010; Nasser et al., 2015). Šīs kvalitatīvās un kvantitatīvās izmaiņas veicina saistaudu balsta funkcijas zudumu un slimības progresēšanu.

1.7.2. Asinsvadu sienīņu strukturālās izmaiņas hemoroidālos mezglos

Papildus mehāniskajiem faktoriem HS patoģenēzē nozīmīga loma ir arī asinsvadu sienīņu strukturālām un funkcionālām pārmaiņām. Analizējot anālā kanāla gļotādas un zemgļotādas izmaiņas, 2015. gadā Ķīnā tika ieviests termins “asinsvadi ar miofibrotiskām izmaiņām sienīņā”, raksturojot morfoloģiskas pārmaiņas, kas korelē ar HS klīnisko pakāpi (Li et al., 2015). Šiem asinsvadiem raksturīgs plāns, fibrotiski pārveidots un vietām pārtraukts muskuļu slānis.

Jāatzīmē, ka aprakstītās asinsvadu anomālijas ietver anorektālas varikozitātes, arteriālu hiperperfūziju sinusoīdos, asinsvadu sienīņu šūnu hiperplāziju, venozu dilatāciju un hipertensiju, netipiskus asinsvadu izliekumus, trombozi un traucētu venozo atteci. Lai gan agrāk tika pieņemts, ka anorektālās varikozes ir tieši saistītas ar portālo hipertensiju aknu cirozes gadījumā (Li et al., 2015), vēlākie pētījumi neapstiprināja būtiskas atšķirības aknu venozajā spiedienā pacientiem ar un bez anorektālās varikozes (Ray-Offor et al., 2015). HS gadījumā sinusoīdos attīstās arteriāla hiperperfūzija, bet saistaudu balsta struktūru pavājināšanās samazina asinsvadu tīklojuma mehānisko stabilitāti, tādējādi pasliktinot venozo atteci (Kuivaniemi et al., 2019). Asinsvadu sienīnā konstatēta šūnu hiperplāzija un pastiprināta CD105 ekspresija (Aigner et al., 2009; Lohsiriwat, 2018). Turklāt pacientiem ar HS pierādīts augšējās taisnās zarnas artērijas terminālo zaru diametra pieaugums, kas nosaka lielāku asins pieplūdumu salīdzinājumā ar veseliem pacientiem (Tian et al., 2018). Iepriekš demonstrēta arī korelācija starp asinsvada kalibru un HS klīnisko pakāpi (Aigner et al., 2006; Hoynela et al., 2016).

Hemoroidālajos audos konstatēta arī dažādu vazodilatējošu mediatoru klātbūtne. Ir pierādīts nozīmīgs NOS līmeņa pieaugums (Han et al., 2005). Vienlaikus aprakstītas izmaiņas endotelīna receptoru un transformējošā augšanas faktora beta (TGF- β) receptoru ekspresijā pacientiem ar un bez HS (Chung et al., 2004; Li et al., 2015; Lohsiriwat et al., 2017). Venoza hipertensija hemoroidālajos mezglos bieži ir saistīta ar sekundārām audu pārmaiņām, tostarp iekaisuma infiltrāciju, proteolītisko enzīmu un iekaisuma mediatoru izdalīšanos, mikroangiopātiju, asinsvadu dilatāciju un progresējošu saistaudu vājumu (Bergan et al., 2006).

Asinsvadu patoloģijas korekcijai HS gadījumā tiek izmantotas gan konservatīvas, gan invazīvas terapijas metodes: perorāli vai lokāli flavonoīdi, skleroterapija, lāzerterapija, kā arī hemoroidālo artēriju ligēšana Doplera ultrasonogrāfijas kontrolē un embolizācija (Giamundo et al., 2016; Cocorullo et al., 2017; Garg, 2017).

1.7.3. Taisnās zarnas integritāte un funkcionālā veseluma nozīme HS attīstībā

Taisnās zarnas anatomiskā integritāte un defekācijas mehānisma koordinēta darbība ir būtiski faktori HS patoģenēzē, jo funkcionāli traucējumi var veicināt hronisku spiešanos un sekundāras strukturālas izmaiņas anālajā kanālā. Gļotādas apvalka iekaisums, ir saistīts ar anālām sāpēm defekācijas laikā, niezi, asiņošanu un anismu (Gkegkes et al., 2023). Savukārt iegurņa pamatnes muskulatūras aktivācijas secības traucējumi jebkurā defekācijas fāzē var predisponēt obstruktīvas defekācijas sindroma (ODS) attīstību (O'Donnell et al., 2024). ODS patoģenēzē nozīme ir gan funkcionāliem, gan strukturāliem faktoriem. Defekācijas laikā iegurņa pamatnes muskulatūra var nespēt adekvāti relaksēties, iegurņa pamatne nenoslīd un anorektālais leņķis nepaplašinās, tādējādi apgrūtinot fekāliju evakuāciju (Alharbi, 2021).

Disinergiska defekācija raksturojas ar koordinācijas traucējumiem starp taisnās zarnas muskulatūru un anālajiem sfinkteriem (Rane et al., 2017). Savukārt morfoloģiskas izmaiņas anorektālajā zonā, tostarp zarnas lūmena sašaurināšanās, mehāniski kavē zarnas satura iztukšošanu (Linardoutsos, 2019). Funkcionālie traucējumi var būt saistīti arī ar neiroloģisku patoloģiju, iegurņa pamatnes muskuļu disfunkciju vai anorektālās muskulatūras patoloģisku darbību, piemēram, anismu, starpenes noslīdējumu vai Hiršprunga slimību (Cannon, 2017). Taisnās zarnas sieniņai kļūstot pārmērīgi mobilai, var attīstīties tās cirkulāra invaginācija zarnas lūmenā, kas piltuvveidīgi sašaurina lūmenu. Sākotnēji prolabē tikai gļotāda, veidojot mehānisku šķērslī defekācijas laikā (Vergie et al., 2017; Mustain, 2017). Progresējot iekšējam prolapsam, tas var descendēt caur anālo kanālu un transformēties par pilna biezuma taisnās zarnas prolapsu (Cannon, 2017; Oruc et al., 2023). Termins “taisnās zarnas prolaps” klīniski var apzīmēt gan izolētu gļotādas prolapsu, gan taisnās zarnas invagināciju; diferenciāldiagnozei izmanto defekogrāfiju (Cannon, 2017; Cavallaro et al., 2019).

Iegurņa pamatnes orgānu darbības traucējumi ir bieži sastopami, īpaši sievietēm, un ietver FI, iegurņa orgānu noslīdēšanu, kā arī urīna nesaturēšanu un urīnpūšļa iztukšošanās traucējumus (Kim et al., 2018; Sadeghi et al., 2023). Hroniska spiešanās nav vienīgais starpenes noslīdējuma cēlonis; šī patoloģija var attīstīties arī sekundāri dzemdību, traumas vai sakrālo nervu bojājuma rezultātā (Hanahata et al., 2020; Bužinskiene et al., 2022). Nepilnīga zarnas iztukšošanās veicina pastāvīgu vēlmi spiesties, veidojot patoloģisku “apburto loku”, kas ilgtermiņā var izraisīt ārējā anālā sfinktera un puborektālā muskuļa denervāciju ar sekojošu FI (Kumar et al., 2020). Pieejamie dati liecina, ka taisnās zarnas noslīdējums biežāk ir HS predisponējošs faktors, nevis sekas. Sievietēm ar iegurņa pamatnes patoloģiju prolapsa ķirurģiska korekcija nereti tiek veikta vienlaikus ar hemoroidektomiju (Casas-Puig et al., 2019).

Klīniskajā praksē minētie simptomi un funkcionālie traucējumi kalpo kā indikācija defekogrāfijai, kas ļauj dinamiski novērtēt taisnās zarnas un anālā kanāla morfoloģiju un funkciju defekācijas laikā (Kim et al., 2018; Brooke et al., 2021). Izmeklējuma laikā, ievadot kontrastvielu taisnajā zarnā un imitējot fizioloģisku defekāciju, ir iespējams reāllaikā analizēt taisnās zarnas anatomiskās un funkcionālās attiecības ar iegurņa pamatnes struktūrām (Ganeshan et al., 2008).

1.7.4. Paaugstināta spiediena uz anorektālo asinsvadu pinumu nozīme HS attīstībā

Paaugstināts spiediens anorektālajā asinsvadu pinumā ir nozīmīgs hemodinamisks faktors HS patoģenēzē. To veicina hronisks intraabdominālā spiediena pieaugums, kura ietekmē pat klepus epizodes – kombinācijā ar venozo vārstuļu trūkumu un terminālo arteriolu slēdzējmehānismu nepietiekamību – var traucēt venozo drenāžu no sinusoīdiem. Šādos

apstākļos iekšējā hemoroidālajā pinumā veidojas patoloģiska arteriovenoza anastomožu dilatācija (Li et al., 2015; Ray-Offor et al., 2015).

Jāatzīmē, ka defekācijas paradumu vēsturiskās izmaiņas – pāreja no tupus pozīcijas uz sēdus stāju – ietekmē anorektālā leņķa fizioloģisku iztaisnošanos. Sēdus pozīcijā šī iztaisnošanās ir ierobežota, kā rezultātā fekāliju evakuācija kļūst apgrūtināta un bieži prasa papildu spiešanos ar intraabdominālā spiediena palielināšanu (Margetis, 2019). Paaugstināts intraabdominālais spiediens savukārt palielina intrarektālo spiedienu, kas tieši iedarbojas uz venozajiem pinumiem, kavējot atceci un veicinot venozo stāzi. Pacientiem ar funkcionāliem aizcietējumiem vai ODS bieži konstatē paaugstinātu intrarektālo spiedienu, kas tiek uzskatīts par vienu no HS riska faktoriem (Aigner et al., 2009; Lohsiriwat, 2018). Ilgstoša spiediena iedarbība uz hemoroidālajiem pinumiem veicina to dilatāciju, strukturālu remodelāciju un klīnisko simptomu progresēšanu.

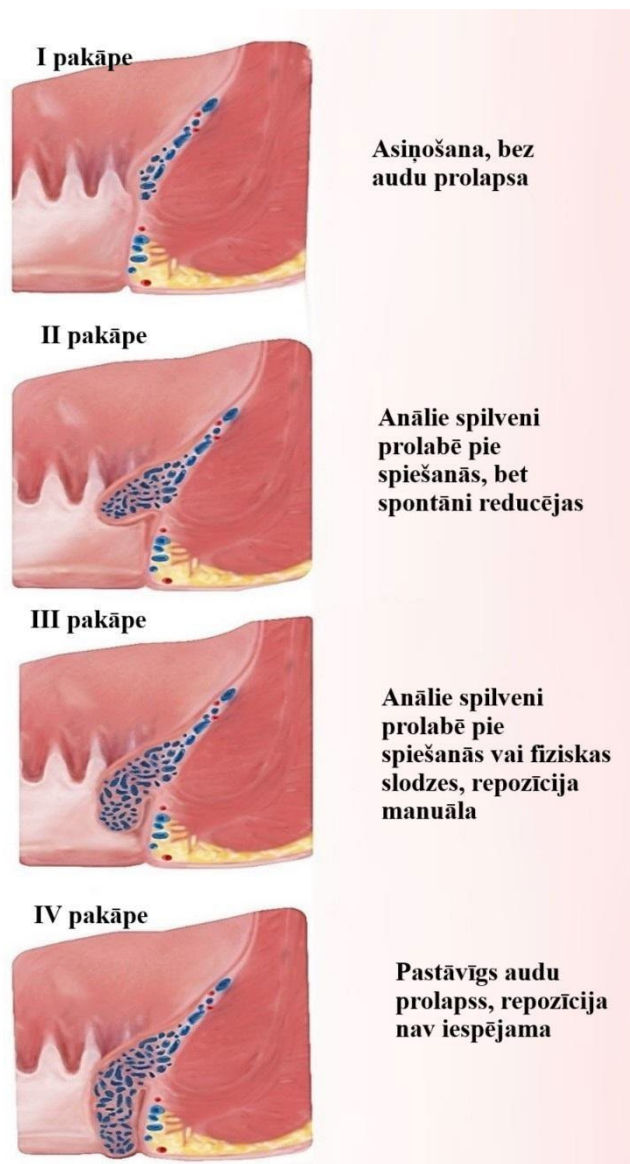
Šādos gadījumos primārā terapeitiskā pieeja ir vērsta uz riska faktoru mazināšanu, tostarp uztura korekciju, šķiedrvielu uzņemšanas palielināšanu, adekvātu šķidruma patēriņu un defekācijas paradumu optimizāciju, kā arī dzīvesveida modifikāciju (Garg et al., 2017; Cocorullo et al., 2017).

1.8. Asinsgrupas un to saistība ar HS

AB0 asinsgrupu sistēmas saistība ar dažādām slimībām ir plaši pētīta, un pierādījumi liecina par tās nozīmi hemostāzes un trombembolisku notikumu regulācijā (Ewald et al., 2016; Yu et al., 2020; Grot et al., 2020; Dahlen et al., 2021; Abegaz, 2021). AB0 sistēmu nosaka viens gēns 9. hromosomā ar trim galvenajām alēlēm, kas kodē glikoziltransferāzes enzīmus un ietekmē ogļhidrātu antigēnu ekspresiju uz eritrocītu un citu šūnu virsmas. Saistība starp AB0 asinsgrupu, asiņošanas risku un trombembolisku komplikāciju attīstību lielā mērā ir atkarīga no plazmas fon Villebranda faktora (*von Willebrand factor*, VWF) koncentrācijas un bioloģiskās aktivitātes, kā arī no glikozilācijas procesiem (Li et al., 2015; Pata et al., 2021; Zheng et al., 2021; Said et al., 2022; Symenodis et al., 2022). Glikozilācija nodrošina VWF stabilitāti cirkulācijā; tās izmaiņas var radīt strukturālas un funkcionālas modifikācijas, kas ietekmē trombocītu adhēziju un tromba veidošanos.

AB0 asinsgrupu sistēma ietekmē arī trombocītu funkciju. 0 asinsgrupa tiek pozicionēta kā potenciāls ģenētisks asiņošanas riska faktors, kā arī novērota tās saistība ar smagāku asiņošanas gaitu pacientiem ar idiopātisku asiņošanu (Sahin et al., 2020; Mehic et al., 2020). Vairākos pētījumos 0 asinsgrupa korelē ar paaugstinātu smagas asiņošanas risku un relatīvi zemāku hemostātisko potenciālu, tostarp augšējā KZT asiņošanas gadījumos (Bayan et al., 2009; Mehic et al., 2020; Zheng et al., 2021). Šādas asiņošanas biežākās lokalizācijas ir mutes

gļotāda, KZT peptiskas čūlas un erozijas un ar aknu cirozi saistītas gastroezofageālo varikozo vēnu asiņošanas (Lin et al., 2021).



1.4. attēls Hemoroidālās slimības pakāpes

1.9. Ķirurģiskās metodes un invazīvās manipulācijas prolabējošas HS ārstēšanā

Hemoroidektomija ir vēsturiski senākā un joprojām viena no visbiežāk izmantotajām ķirurģiskajām metodēm HS ārstēšanā. Indikācijas invazīvai terapijai galvenokārt nosaka slimības stadija (1.4. attēls). Ķirurģiska ārstēšana ir indicēta tikai simptomātiskas III un IV pakāpes HS gadījumā, kā arī pacientiem ar trombozētiem vai inkarcerētiem hemoroidālajiem mezgliem. Jāuzsver, ka optimālās ārstēšanas metodes izvēli nosaka slimības pakāpe, klīnisko simptomu izteiktība un komplikāciju klātbūtne, kā arī ķirurga profesionālā pieredze un pieejamais tehnoloģiskais nodrošinājums.

Ekscīzijas tipa operācijas HS ārstēšanai

Ar HS saistītas neatliekamas situācijas ir plaši izplatītas vietējā mēroga gan uzņemšanas nodaļu, gan ambulatorās aprūpes ikdienas praksē. Akūtas hemoroidālo mezglu trombozes gadījumā pirmo 48 stundu laikā kopš simptomu sākuma ieteicama mezgla incīzija ar trombotisko masu evakuāciju un sanāciju. Pilnīga trombozētā hemoroidālā mezgla ekscīzija kopā ar pieguļošajiem ādas audiem ir rekomendējama gadījumos, kad vienkārša incīzija un drenāža nav pietiekami efektīva vai simptomi persistē. Literatūrā norādīts, ka pēc incīzijas trombozes simptomu regresija novērojama vidēji 3,9 dienu laikā, savukārt konservatīvas (neinvazīvas) terapijas gadījumā simptomu izzušana norit vidēji līdz 24 dienām (Wang et al., 2018; Gardner et al., 2020).

Vaitheda (*Whitehead*) hemoroidektomija

Vaitheda hemoroidektomija tiek izmantota izteikti vēlīnās HS stadijās un komplikētos klīniskos gadījumos, īpaši pacientiem ar cirkulāru IV pakāpes prolabējošu mezglu konfigurāciju. Akūtās situācijās, tostarp trombozētu, inkarcerētu vai iekaisušu mezglu gadījumā, primāri tiek uzsākta konservatīva terapija (kortikosteroīdi, laksatīvi līdzekļi, siltas sēdvanniņas), savukārt ķirurģiska iejaukšanās tiek atlikta līdz akūto simptomu regresijai.

Šo metodi 1882. gadā pirmo reizi aprakstīja *Walter Whitehead*, rekomendējot *en bloc* tehniku, kuras ietvaros hemoroidālie mezgli tiek ekscidēti vienā blokā kopā ar tos klājošo cirkulāro taisnās zarnas gļotādu. Tā kā operācijas laikā tiek rezecēta hemoroīdus balstošā zona, atsevišķos gadījumos aprakstīta simptomu recidivēšana (Mukhashavria et al., 2011). Vēsturiski šī metode saistīta ar augstu anālo striktūru un gļotādas translokācijas biežumu, kā rezultātā vairums ķirurgu no tās atteikušies (Liu et al., 2024). Laika posmā no 20. gadsimta trīsdesmitajiem līdz septiņdesmitajiem gadiem literatūrā praktiski nav ziņojumu par šīs tehnikas pielietošanu. Tomēr 20. gadsimta deviņdesmitajos gados atkārtoti publicēti dati par labiem un izciliem ārstēšanas rezultātiem, uzsverot, ka agrāk aprakstītās komplikācijas lielā mērā bija saistītas ar nepietiekamu anālā kanāla anatomijas izpratni un tehniskām kļūdām operācijas izpildē (Sagar et al., 2000; Maria et al., 2001; Mukhashavria et al., 2011).

Metodes terapeitiskā efektivitāte literatūrā tiek vērtēta neviennozīmīgi (Erzurumlu et al., 2017). Tā uzskatāma par klīniski pamatotu pacientiem ar atbilstošām indikācijām un pieredzējuša ķirurga izpildījumā. Biežāk aprakstītās komplikācijas ietver anālo stenozi (8,8 %), anālā kanāla deformāciju un FI (2–12 %), izteiktu pēcoperācijas sāpju sindromu (> 50 %), urīna retenci (2–50 %), intraoperatīvu asins zudumu un pēcoperācijas asiņošanu (6 %), kā arī fistulu un abscesu veidošanos (5,5 %) (Erzurumlu et al., 2017).

Mūsdienās Vaitheda hemoroidektomiju veic ļoti reti, ņemot vērā ierobežotu klīnisko pieredzi, tehnisko sarežģītību un potenciāli smagās komplikācijas. Tomēr jaunākie dati par

modificētu tehniku 280 pacientu kohortā liecina par labiem klīniskajiem rezultātiem: asiņošana > 100 ml novērota 1,9 % gadījumu (bez nepieciešamības veikt atkārtotu ķirurģisku iejaukšanos), urīna retence – 23,5 %, FI – 2,4 %, brūču infekcijas – 2,9 %, viegla anāla stenoze četru mēnešu laikā pēc operācijas – 1,5 % (bez reoperācijas nepieciešamības), bet gļotādas deformācija – 1 % gadījumu, kas apliecina metodes efektivitāti radiālu IV pakāpes prolabējošu mezglu ārstēšanā (Liu et al., 2024).

No tehniskā viedokļa būtiska nozīme ir adekvātai hemostāzes nodrošināšanai un audu preparēšanai. Ieteicama pietiekama adrenalīna šķīduma (atšķaidījums 1:1000) infiltrācija ap hemoroidālajiem mezgliem 80–100 ml apjomā, kas atvieglo precīzu mezglu atdalīšanu no IAS un apkārtējiem audiem, vienlaikus samazinot intraoperatīvo asiņošanu. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti pēc Vaitheda hemoroidektomijas, neatbilstības iekļaušanas kritērijiem dēļ.

Fērgusona hemoroidektomija

Fērgusona tehnika tika izstrādāta Amerikas Savienotajās Valstīs 1952. gadā, sadarbojoties ķirurģiem Fērgusonam (*Ferguson*) un Hītonam (*Heaton*). Fērgusona ekscīzijas veida hemoroidektomija ir viens no visplašāk izmantotajiem hemoroidektomijas veidiem mūsdienu proktoloģijā. Šīs konvencionālās operācijas laikā tiek ekscidēti prolabējušie hemoroidālie mezgli kopā ar saistaudiem un dilatētajiem asinsvadiem, saglabājot anodermu un saudzējot IAS (Trenti et al., 2018). Operācija ietver elipsveida griezienu no perianālās ādas līdz anālajam kanālam; pēc mezglu ekscīzijas brūce tiek pilnībā slēgta ar nepārtrauktu uzsūcošu šuvi.

Pieejamie pierādījumi liecina, ka Fērgusona tehnika nodrošina salīdzinoši ātrāku brūču dzīšanu (Gardner et al., 2019). Vienlaikus nepārtrauktās šuves pielietošana var palielināt brūces dehiscences risku defekācijas laikā. Starp biežākajām komplikācijām minama FI, anālā kanāla stenoze (Rakinic, 2018; Gardner et al., 2019), kā arī izteikts pēcoperācijas sāpju sindroms (Lohsiriwat, 2015; Xu et al., 2015).

Komplikāciju biežums un smagums ir cieši saistīts ar ekscidēto audu apjomu un iespējamu anālā sfinktera kompleksa traumatizāciju. Metode tiek uzskatīta par drošu un klīniski efektīvu III un IV pakāpes HS gadījumā, turklāt literatūrā aprakstīti labāki ilgtermiņa rezultāti salīdzinājumā ar Miligana–Morgana hemoroidektomiju (MMH) (Lohsiriwat, 2015).

Pārksa hemoroidektomija

Pārksa procedūra tika izstrādāta 20. gadsimta piecdesmitajos gados; tās autors Pārks (*Alan G. Parks*) pirmos klīniskos rezultātus publicēja 1956. gadā. Metode tika ieviesta ar mērķi mazināt pēcoperācijas sāpes un samazināt anālās stenozes risku, un tā tiek klasificēta kā zemgļotādas hemoroidektomija. Indikācijas Pārksa hemoroidektomijai atbilst citām ekscīzijas tipa metodēm un ietver II līdz IV pakāpes HS (Agbo, 2011; Yeo et al., 2014). Literatūrā

norādīts, ka šī tehnika saistīta ar zemāku komplikāciju biežumu, ir relatīvi ātri apgūstama un, pateicoties gļotādas pacelšanai un zemgļotādas mezglu ekscīzijai, tehniski vieglāk izpildāma salīdzinājumā ar oriģinālajām vaļējās hemoroidektomijas metodēm (Yang et al., 2005).

Miligana–Morgana hemoroidektomija

Miligana–Morgana hemoroidektomija (MMH) tika ieviesta Apvienotajā Karalistē 1937. gadā, sadarbojoties ķirurgiem Miliganam (*Milligan*) un Morganam (*Morgan*). Metode paredzēta II–IV pakāpes HS ārstēšanai un tiek uzskatīta par klasisku vaļējās hemoroidektomijas tehniku. Tās pamatā ir elipsveida grieziens no perianālās ādas līdz anālajam kanālam ar hemoroidālo mezglu ekscīziju, atstājot pēcoperācijas brūces atvērtas sekundārai dzīšanai (Gardner et al., 2019).

MMH ir īpaši rekomendējama gangrenozu hemoroidālo mezglu gadījumā, kur būtiska nozīme ir asinsvada kājiņas drošai ligēšanai pēc hemoroidālo audu atdalīšanas no anālā sfinktera struktūrām (Bhatti et al., 2016; Rakinic, 2018; Gardner et al., 2019). Pirms kājiņas ligēšanas obligāti jānodrošina precīza hemoroidālo audu dissekcija no sfinktera kompleksa, tādējādi mazinot muskuļaudu traumatizācijas risku. Optimāla rezultāta sasniegšanai būtiska ir arī Pārksa saites identifikācija (Zoulamoglou et al., 2017).

Biežākās pēcoperācijas komplikācijas ir urīna retence, asiņošana, gāzu un FI, perianāla mitrošanās, anālā kanāla stenoze un slimības recidīvs (Agbo, 2011; Kendirci et al., 2018). Pēcoperācijas sāpju intensitāte korelē ar ekscidēto muskuļaudu un elastīgo audu apjomu. Metode tiek uzskatīta par drošu un klīniski efektīvu III un IV pakāpes HS ķirurģiskā ārstēšanā (Lohsiriwat, 2015; Wang et al., 2018). Tomēr trīs kvadrantu hemoroidektomija ne vienmēr nodrošina optimālu rezultātu pacientiem ar cirkulāriem hemoroīdiem; šādos gadījumos pastāv nepieciešamība pēc atkārtotas ķirurģiskas iejaukšanās nākotnē (Liu et al., 2024).

1.9.1. Ekscīzijas tipa operācijas hemoroidālās slimības ārstēšanā, izmantojot mūsdienu tehnoloģijas

***LigaSure* tehnoloģija HS ārstēšanā**

LigaSure ierīce (ražotājs – Medtronic, Dublinā, Īrija) ir relatīvi jauna un arvien plašāk lietota klīniskajā praksē. Ar to iespējams veikt slēgta tipa hemoroidektomiju bez šuvju pielietošanas, kuras laikā ar šo instrumentu, tiek hermētiski noslēgtas gļotādas malas un pārdalīta pievadošā asinsvada kājiņa. Tehnoloģija patentēta 1998. gadā kā enerģijas piegādes sistēma asinsvadu slēgšanai (Nagaty, 2022; Tahir et al., 2023), un HS ārstēšanā to 2001. gadā pirmo reizi ieviesa Sayfan (Alhamdany et al., 2022).

LigaSure sistēma balstās uz bipolāru elektrotermisku ierīci, kas apvieno kontrolētu mehānisku spiedienu ar radiofrekvences enerģiju. Tā nodrošina drošu asinsvadu slēgšanu līdz

7 mm diametrā, vienlaikus ierobežojot laterālo termisko bojājumu līdz aptuveni 2 mm no ķirurģiskā lauka. Salīdzinājumā ar monopolāro vai tradicionālo bipolāro koagulāciju šī tehnoloģija rada mazāku termisko traumu, uzsildot audus līdz aptuveni 100 °C (Teksoz et al., 2011; Yeo, 2014; Haksal et al., 2017; Kendirci et al., 2018; Bibi et al., 2023). Ierobežotā enerģijas izplatība samazina reflektoru anālo sfinktera spazmu un ļauj veikt hemoroidektomiju ar minimālu asiņošanu, nodrošinot ātrāku brūču dzīšanu un mazāku pēcoperācijas sāpju intensitāti. Tūlītēja hemostāze novērš nepieciešamību pēc šuvēm vai klipiem, kas potenciāli samazina operācijas izmaksas un pēcoperācijas diskomfortu (Elnaiem et al., 2021; Durgun et al., 2023). Šī sistēma spēj diferencēt audu īpašības starp instrumenta aktīvajām darba virsmām un automātiski pielāgot atbilstošus spiediena un enerģijas parametrus. Radiofrekvences enerģija iedarbojas uz kolagēnu un elastīnu asinsvada sieniņā, izraisot to denaturāciju un neatgriezenisku asinsvada slēgšanu ar minimālu blakus termisko bojājumu. Klīniskie pētījumi liecina, ka šī metode samazina pēcoperācijas sāpju intensitāti un komplikāciju biežumu, salīdzinot ar konvencionālajām “zelta standarta” hemoroidektomijas tehnikām (Elnaiem et al., 2021; Alhamdany et al., 2022; Amir et al., 2023).

Lai gan ar jaunajām enerģijas tehnoloģijām saistītie patofizioloģiskie mehānismi nav pilnībā izpētīti, literatūrā ziņots par minimālu adhēziju un ierobežotu audu bojājumu termiskās iedarbības rezultātā (Champagne et al., 2015). Pieejamie dati apstiprina metodes drošumu un zemu anālās stenozes risku salīdzinājumā ar tradicionālajām hemoroidektomijas metodēm (Mott et al., 2018; Kendirci et al., 2018).

Harmoniskā skalpeļa izmantošana HS ārstēšanai

Harmoniskais skalpelis ķirurģiskajā praksē pirmo reizi tika ieviests 1992. gadā (Megahed et al., 2019). Šīs tehnoloģijas darbības pamatā ir ultraskaņas viļņu konversija siltuma enerģijā, nodrošinot efektīvu asinsvadu slēgšanu ar minimālu apkārtējo audu bojājumu, kas parasti nepārsniedz 2 mm. Ierīce vienlaikus apvieno divas būtiskas funkcijas – precīzu hemoroidālo audu preparēšanu un koagulāciju –, tādējādi samazinot laterālo termisko ietekmi uz apkārtējiem audiem (Agbo, 2011). Koagulācijas procesā sasniedzamā temperatūra svārstās robežās no 50 °C līdz 100 °C, kas ir ievērojami zemāka nekā elektrokoagulācijas gadījumā, kur temperatūra var sasniegt 150 °C. Ultraskaņas radītās vibrācijas frekvencē no 55 Hz līdz 500 Hz izraisa olbaltumvielu denaturāciju un asins recekļa veidošanos, nodrošinot drošu asinsvada noslēgšanu. Šāda darbības mehānisma rezultātā tiek panākta mazāka audu trauma nodrošinot neizteiktas pēcoperācijas sāpes, samazinās infekcijas risks un notiek ātrāka brūču dzīšana (Alhamdany et al., 2022).

Pētījumos, kuros analizētas pēcoperācijas sāpes pēc harmoniskā skalpeļa pielietošanas, konstatēts, ka pirmajā pēcoperācijas dienā nav statistiski nozīmīgas atšķirības salīdzinājumā ar konvencionālo hemoroidektomiju. Savukārt trešajā, septītajā un četrpadsmitajā pēcoperācijas dienā sāpju intensitāte ir statistiski ticami mazāka pacientiem, kuriem operācija veikta izmantojot harmonisko skalpeli (Megahed et al., 2019).

Salīdzinot ar konvencionālo hemoroidektomiju, operācijas ilgums, izmantojot harmonisko skalpeli, parasti ir īsāks, intraoperatīvā asiņošana ir mazāka, bet pēcoperācijas sāpes – mazāk izteiktas. Tādas komplikācijas kā asiņošana, FI vai anālā kanāla stenoze tiek novērotas reti. Metode tiek rekomendēta II un III pakāpes HS ārstēšanai. Tomēr, salīdzinot ar *LigaSure* tehnoloģijas pielietošanu, harmoniskā skalpeļa lietošana saistīta ar relatīvi ilgāku operācijas laiku un izteiktākām pēcoperācijas sāpēm (Alhamdany et al., 2022).

HS ārstēšana, izmantojot steipleri – cirkulāro mehānisko griezējšuvēju

Šī ķirurģiskā metode literatūrā tiek dēvēta par steiplera mukozektomiju, steiplera hemoroidopeksiju vai procedūru prolapsa un hemoroīdu ārstēšanai (*PPH – Procedure for Prolapse and Hemorrhoids*). To pirmo reizi 1998. gadā aprakstīja Longo II–IV pakāpes HS ārstēšanai (Alhamdany et al., 2022).

Steiplera hemoroidopeksijas laikā tiek ekscidēti patoloģiski izmainītie gļotādas saistaudi un pārtraukta arteriālā asins pieplūde palielinātiem iekšējiem hemoroidāliem mezgliem, kas ir galvenais prolapsa patoģenētiskais mehānisms (Cristea et al., 2020). Tehnikas pamatā ir speciālas cirkulāras mehāniskas ierīces – steiplera – izmantošana, ar kuru tiek izgriezts cirkulārs taisnās zarnas gļotādas fragments, neietverot sfinktera audus, un vienlaikus veikta gļotādas malu mehāniska translokācija- fiksācija paceļot tos virs zobainās līnijas.

PPH gadījumā ķirurģiskā iejaukšanās ietekmē vairākus HS attīstības patoģenētiskos ceļus. Tiek likvidēts gļotādas prolaps, samazināts hemoroidālo mezglu apjoms un mehāniski ligēti asinsvadi, kas apasiņo iekšējo hemoroidālo pinumu, tādējādi mazinot arteriālo pieplūdi un venozu sastrēgumu mezglos (Lohsiriwat, 2015). Klīniskie pētījumi liecina, ka pēcoperācijas periodā pacientiem parasti novēro mazāk izteiktas sāpes un asiņošanu, kā arī ātrāku atgriešanos ikdienas aktivitātēs, salīdzinot ar tradicionālo ekscīzijas tipa hemoroidektomiju (Alhamdany et al., 2022).

Tomēr šī metode ir saistīta arī ar noteiktu komplikāciju risku. Literatūrā aprakstītas pēcoperācijas asiņošanas epizodes, sfinktera bojājumi, mehāniskās šuves līnijas dehiscence, anālā kanāla vai šuves līnijas stenoze, kā arī rektovaginālu fistulu veidošanās (Gardner et al., 2020). Parciāla steiplera hemoroidopeksija saistīta ar mazāk izteiktām pēcoperācijas sāpēm un tenezmiem, vienlaikus saglabājot minimālu anālā kanāla stenozes risku un labāku pēcoperācijas kontinenci (Lin et al., 2019). Šie dati korelē ar pierādījumiem par skavu izraisītu lokālu

iekaisuma reakciju pilnas cirkulāras rezekcijas gadījumā. Ziņotais kopējais komplikāciju biežums pēc steiplera hemoroidopeksijas literatūrā ir ļoti variabls – no 3,3 % līdz pat 81 %, aprakstīti arī atsevišķi letāli iznākumi (Porrett et al., 2015). Neliela pēcoperācijas asiņošana biežāk novērota pacientiem ar kardiovaskulāriem stentiem un paaugstinātu asiņošanas risku, īpaši gadījumos, kad hemostāzei izmantota bioloģiskā līme (Pirolla et al., 2017). Jāuzsver, ka PPH metodei raksturīgi augstāki recidīvu rādītāji salīdzinājumā ar ekscīzijas tipa hemoroidektomiju (Araujo et al., 2016; Lin et al., 2019). Randomizētos pētījumos konstatēta prolabējošu audu persistēšana pat divus gadus pēc operācijas, salīdzinot šo metodi ar vaļēju hemoroidektomiju (Schneider et al., 2019; Gardner et al., 2020). Turklāt hemoroidopeksija nav piemērota ārējo hemoroidālo mezglu ārstēšanai (Agbo, 2011).

Kombinēta HS terapijas metode

Mūsdienu HS ķirurģijā arvien lielāka uzmanība tiek pievērsta individualizētām un kombinētām ārstēšanas pieejām, kuru mērķis ir vienlaikus nodrošināt radikālu patoloģisko audu izgriešanu un mazināt pēcoperācijas komplikāciju risku. Kombinētās metodes ļauj pielāgot ķirurģiskās iejaukšanās apjomu atbilstoši hemoroidālo mezglu morfoloģijai un slimības stadijai.

2022. gadā Janars (*Yanar*) ar kolēģiem publicēja datus par jaunas kombinētas metodes pirmreizēju klīnisko pielietojumu, kurā apvienota Fērgusona hemoroidektomijas tehnika un lāzerhemoroīdoplastika (LHP). Šīs metodes ietvaros tiek ķirurģiski ekscidēti viens vai divi dominējošie, prolabējušie hemoroidālie mezgli, savukārt pārējiem mezgliem tiek veikta lāzerhemoroīdoplastika, izmantojot 1470 nm diožu lāzeru. Analizējot pēcoperācijas periodu, konstatēts, ka sāpju intensitāte pēc kombinētās pieejas ir lielāka nekā pacientiem, kuriem veikta izolēta LHP procedūra (Yanar et al., 2022). Vienlaikus jāņem vērā, ka izolēta LHP metode nespēj nodrošināt pietiekami efektīvu ārstēšanas rezultātu III un IV pakāpes HS gadījumā. Izmantojot šo tehnoloģiju lieliem hemoroidālajiem mezgliem, nepieciešamais enerģijas apjoms tuvojas maksimāli pieļaujamajai robežai, kas var izraisīt apkārtējo audu termisku bojājumu, tūsku un atsevišķos gadījumos arī nekrozi (Danys et al., 2020). Kopumā, LHP metode tiek uzskatīta par drošu un klīniski efektīvu simptomātiskas II un III pakāpes HS ārstēšanā (Yanar et al., 2022).

1.9.2. Neekscīzijas tipa invazīvas metodes HS ārstēšanai

Transanāla hemoroidālo artēriju ligēšana (THD, DG-HAL)

Transanāla hemoroidālo artēriju ligēšana (THD) ir neekscīzijas tipa ķirurģiska metode, kas vērsta uz HS patoģenētiskā mehānisma – pastiprinātas arteriālās pieplūdes – mazināšanu. Metode pirmo reizi aprakstīta 1995. gadā kā efektīva II–IV pakāpes HS ārstēšanas iespēja,

vienlaikus norādot, ka recidīvu risks pieaug proporcionāli slimības stadijai (Verre et al., 2022). Laika gaitā izstrādāti vairāki hemoroidālo artēriju slēgšanas varianti, tostarp Doplera zondes kontrolēta ligēšana, mērķēta mukopeksija un anolift procedūra.

Jau 2018. gadā Amerikas kolorektālo ķirurgu asociācijas (*American Society of Colon and Rectal Surgeons*) vadlīnijās šī metode kombinācijā ar mukopeksiju tika iekļauta HS ārstēšanas rekomendācijās (Davis et al., 2018). Arī Itālijas kolorektālo ķirurgu asociācija (*Italian Society of Colorectal Surgery*) ir norādījusi, ka THD raksturīgas mazāk izteiktas pēcoperācijas sāpes un ātrāka atveseļošanās salīdzinājumā ar konvencionālām hemoroidektomijām, lai gan tiek novērots relatīvi augstāks recidīvu biežums (Gallo et al., 2020).

Šo metodi izstrādāja Japānas ķirurgs Kazumasa Morinaga, kurš hemoroidālās artērijas identificēja ar Doplera ultraskaņas palīdzību. Procedūras laikā tiek izmantots speciāli konstruēts proktoskops ar integrētu ultraskaņas zondi un darba kanālu, caur kuru veic mērķētu artēriju ligēšanu (Yeo et al., 2014; Alhamdany et al., 2022). Operācijas gaitā tiek lokalizēti augšējās taisnās zarnas artērijas terminālie zari, kas apasiņo hemoroidālos mezglus, un tie tiek ligēti (Yilmaz et al., 2012; Trenti et al., 2019). Rezultātā samazinās patoloģiskā arteriālā pieplūde anālajiem spilventiņiem, mazinās tūska un samazinās mezglu apjoms. Ja procedūru papildina ar mukopeksiju, gļotādas un submukozie audi tiek translocēti kraniāli un fiksēti, atjaunojot anatomisko pozīciju (Yilmaz et al., 2016; Trenti et al., 2017).

Būtiska metodes priekšrocība ir anālā kanāla anatomijas un fizioloģijas saglabāšana, tostarp kontinences mehānisma neskartība (Tsunoda et al., 2015; Hoynela et al., 2016; Gachabayov et al., 2019; Panneau et al., 2022). THD tiek uzskatīta par īpaši efektīvu II un III pakāpes HS gadījumā (Giamundo, 2016; Garg, 2017; Alhamdany et al., 2022). Tomēr jāatzīmē, ka izolēta artēriju ligēšana pilnībā neatrisina izteiktu audu masas prolapsu; šādos gadījumos nepieciešama papildu mukopeksija, kuras laikā audi netiek ekscidēti, bet repositionēti, kas potenciāli var ietekmēt ilgtermiņa efektivitāti audu involūcijas procesa dēļ (Yeo et al., 2014).

Pētījumi liecina, ka metode efektīvi mazina simptomus, un komplikāciju biežums kopumā ir zems, recidīvi – salīdzinoši reti (Ratto et al., 2017; Trenti et al., 2019). Pēcoperācijas gļotādas prolapsus un asiņošana pirmajā gadā tiek novērota līdz 10 % gadījumu (Lohsiriwat, 2015; Leung et al., 2017; Ratto et al., 2017). Salīdzinājumā ar asinsvadu slēgšanas ierīču izmantošanu, THD ir saistīta ar īsāku pēcoperācijas analģēzijas nepieciešamību (Figueiredo et al., 2016; Trenti et al., 2019). III pakāpes HS gadījumā ārstēšanas rezultāti ir līdzvērtīgi MMH (Genova et al., 2019). Salīdzinot ar konvencionālo hemoroidektomiju vai operāciju, izmantojot harmonisko skalpeli, gan THD, gan steiplera hemoroideksijai raksturīgs zemāks anālā kanāla stenozes risks (Kim et al., 2019), kā arī zemāka pēcoperācijas sāpju intensitāte (Leung et al., 2017; Du et al., 2019; Popov et al., 2019; Gachabayov et al., 2019). Viena gada novērošanas

periodā netika konstatētas būtiskas atšķirības asiņošanas biežumā, gļotādas prolapsā vai sāpju intensitātē, salīdzinot THD ar konvencionālo hemoroidektomiju (Figueiredo et al., 2016; Ratto et al., 2017; Trenti et al., 2019; Xu et al., 2019).

Tomēr IV pakāpes HS gadījumā recidīvu biežums var sasniegt pat 60 % (Yilmaz et al., 2012; Simillis et al., 2015; Giamundo et al., 2016; Popov et al., 2019). Tādēļ metode primāri indicēta I un II pakāpes HS ārstēšanai, kā arī selektīvos, izolētos III pakāpes HS gadījumos (Alhamdany et al., 2022). Ārējo hemoroidālo mezglu terapijā THD nav efektīva (Agbo, 2011).

Augšējās rektālās artērijas embolizācija

Augšējās rektālās artērijas (ARA) embolizācija ir endovaskulāra procedūra, kuras mērķis ir selektīvi slēgt hemoroidālo pinumu apasiņojošās artērijas zarus. Atšķirībā no DG-HAL metodes, embolizācija ļauj identificēt visus hemoroidālo artēriju zarus un vizualizēt individuālās anatomiskās asinsvadu variācijas (Panneau et al., 2022). Hemoroidālo pinumu asinsapgādi galvenokārt nodrošina augšējās rektālās artērijas zari, kas ir apakšējās mezenteriālās artērijas terminālie zari. Mazākā mērā asinsapgādi nodrošina vidējā rektālā artērija, bet apakšējā rektālā artērija hemoroidālos pinumus apasiņo reti (Panneau et al., 2022). Tāpēc procedūras veikšanai īpaši svarīga ir padziļināta iegurņa asinsvadu anatomijas pārzināšana.

ARA embolizācija tiek veikta perkutāni, izmantojot dažādus embolizācijas aģentus. Distālo zaru oklūzijai izmanto metāla spirāles, kas nodrošina selektīvu embolizāciju, pasargājot zarnu no išēmijas, jo tiek bloķēti distālie, nevis terminālie zari. Īpaši efektīvas ir sintētiskās polivinilspirta mikrodaļiņas un mikrokoili – mikroskopiskas metāla spirāles, kas spēj sasniegt maza diametra asinsvadus, lai gan divu nedēļu laikā iespējama asinsvadu rekanalizācija (Zakharchenko et al., 2016). Mikrosfēras ir kalibrētas, vienāda izmēra lodītes (parasti 300–500 μm), un pēdējos pētījumos to efektivitāte terminālo zaru oklūzijā 93 % gadījumu ar labu klīnisko rezultātu (Maemoto et al., 2013).

Pētījumi liecina, ka hemoroidālo artēriju embolizācija ir droša un efektīva II un III pakāpes HS gadījumā (Zakharchenko et al., 2016; Moussa et al., 2017; Tradi et al., 2019). Embolizācijas rezultātā asinsvadu diametrs samazinās 43 % pacientu, un asins plūsmas apjoms hemoroidālajā pinumā samazinās par aptuveni 50 % (Zakharchenko et al., 2016; Ventorini et al., 2018; Moussa et al., 2020). Svarīgi, ka embolizācija neizraisa taisnās zarnas išēmiju pacientiem ar simptomātisku HS (Zakharchenko et al., 2016; Trenti et al., 2018; Tradi et al., 2019; Ferrer Puchol et al., 2020). Dzīvību neapdraudošas komplikācijas, piemēram, nelielas išēmiskas čūlas anorektālajā zonā, tika novērotas līdz 50 % gadījumu (Panneau et al., 2022).

Literatūrā minētie efektivitātes rādītāji ir augsti – no 93 % līdz 100 % (Vidal et al., 2014; Tradi et al., 2015; Moussa et al., 2020; Moggia et al., 2021; Sirakaya et al., 2021). Procedūras augstā efektivitāte skaidrojama ar hipertrofēto augšējo un vidējo taisnās zarnas artēriju bilaterālu embolizāciju (Panneau et al., 2022) (3. pielikums).

1.10. Mākslīgā intelekta perspektīvas medicīnā un ķirurģijā

Mākslīgais intelekts (MI) ir datortehnoloģiju izmantošana, lai simulētu inteliģentu uzvedību un kritisko domāšanu, kas ir salīdzināma ar cilvēka spējām. Terminu MI 1956. gadā definēja Džons Makartijs (*John McCarthy*) kā zinātni un inženieriju, kas veltīta inteliģentu mašīnu izstrādei (Amisha et al., 2019). Pēdējo desmitgadu laikā MI ir guvis ievērojamus panākumus tādās jomās kā objektu atpazīšana, runas atpazīšana un dabiskās valodas apstrāde (Esteve et al., 2019).

Medicīnā MI tiek izmantots diagnostikā, prognozēšanā un pat pacientu atbalsta sistēmās. Piemēri ietver kardiovaskulārā riska prognozēšanu, izmantojot tīklenes attēlus (Poplin et al., 2018), ādas bojājumu klasifikāciju (Esteve et al., 2017) un krūts vēža noteikšanu, izmantojot mammogrammas (McKinney et al., 2020). MI algoritmi veiksmīgi analizē datortomogrāfijas un citu attēlu izmeklējumus, sniedzot nozīmīgu atbalstu kolorektālā vēža skrīningā un citos onkoloģiskos gadījumos (Shen et al., 2017; Yao et al., 2024; Liu et al., 2020; Kim et al., 2020; Gao et al., 2022). Ievērojamais MI progress pēdējo desmitgadu laikā būtiski ietekmē klīnisko praksi. Ir izstrādātas jaunākās MI vadītas lietojumprogrammas, lai uzlabotu dažādu augšējā un apakšējā KZT patoloģiju, tostarp iekaisuma stāvokļu un audzēju, morfoloģisko analīzi.

Dziļā mašīnmācīšanās (DM), kā MI apakšjoma, ir īpaši piemērota ķirurģisko datu analīzei. DM algoritmi spēj mācīties no lielām datu kopām un izmantot iegūtās zināšanas dažādos uzdevumos – piemēram, laparoskopisko attēlu krāsošanā, instrumentu segmentācijā un procedūru etapu analīzē (Ross et al., 2018; Padoy et al., 2012; Lea et al., 2015; Twinanda et al., 2017). Turklāt DM ļauj prognozēt operāciju ilgumu, instrumentu lietojumu un optimizēt ķirurģisko darbplūsmu, saglabājot informāciju no iepriekšējiem gadījumiem (Twinanda et al., 2019; Bodenstedt et al., 2019; Bouget et al., 2017).

Ķirurģijā MI potenciāls ir īpaši nozīmīgs operācijas laikā dinamisku un sarežģītu datu apstrādē, ietverot pacientu fizioloģiju, vairākas ierīces un sensorus, kā arī ķirurģiskās komandas darbību un iepriekšējo pieredzi (Maier-Hein et al., 2017). MI atbalstītas sistēmas var uzlabot navigāciju patoloģiskos un normālos audos, identificēt riska struktūras un optimizēt ķirurģiskās stratēģijas (Pfeiffer et al., 2019; Brunet et al., 2019; Moja et al., 2019). Robotizētā ķirurģija, piemēram, kompānijas *Intuitive Surgical* izstrādātā *da Vinci* sistēma, demonstrē MI integrācijas

potenciālu, reāllaikā analizējot ķirurģiskos datus, nodrošinot taktilās izjūtas atgriezenisko saiti un palīdzot speciālistiem optimizēt operācijas gaitu. Šobrīd klīniski pieejamie roboti darbojas kā telemanipulatori, taču pētniecībā tiek attīstītas sistēmas ar autonomu situācijas izpratni un uzdevumu veikšanu, piemēram, automātisku adatas ievietošanu vai anastomožu veidošanu (Muradore et al., 2015; Shademan et al., 2016). MI pielietojumam ķirurģijā nepieciešamas kvalitatīvas anotēto datu kopas. Datu anotācija var būt klasifikācija, semantiskā segmentācija vai skaitliskā regresija, un tās veikšana prasa ekspertu zināšanas (Bodenstedt et al., 2020). Lai samazinātu anotēšanas slogu, tiek izmantotas metodes kā aktīvā mācīšanās, pūlresursu izmantošana un sintētisku datu ģenerēšana ar ģeneratīvajiem pretinieku tīkliem (Bodenstedt et al., 2019; Manoj et al., 2019; Lecuyer et al., 2020; Pfeiffer et al., 2019). Turklāt izskaidrojams MI (*Explainable AI*) var padarīt algoritmu pieņemtos lēmumus pārredzamākus un uzticamākus klīniskajā praksē (Holzinger et al., 2018). Kopumā MI integrācija ķirurģijā ir nozīmīgs attīstības virziens, kas spēj uzlabot pacientu aprūpi, samazināt komplikāciju skaitu un optimizēt procedūru gaitu, ja vien tiek nodrošināta cieša sadarbība starp klīnicistiem, inženieriem, pacientiem un industriju.

2. Materiāli un metodes

2.1. Pētījuma dizains

Promocijas darba ietvaros tika veikts pētījums, kurā analizētas prolabējošās HS III un HS IV pakāpes klīnisko simptomu izpausmes, pacientu sūdzības un izmantotās ķirurģiskās ārstēšanas metodes, tostarp operācijas rezultāti, kas iegūti, izmantojot ierīci *LigaSure*. Analizēta arī klīnisko simptomu dinamika pēcoperācijas periodā, pacientu aprūpe un taktika, kā arī viņu apmierinātība deviņus mēnešus pēc operācijas. Darbā tika analizētas morfoloģiskās izmaiņas anālā kanāla audos, IKŠ šūnu izvietojums un TMEM-16 ekspresija, kā arī veikta šo datu interpretācija, datu analīzē integrējot bioinformātikas metodes un MI datu analīzē. Pētījumam ir retrospektīvā un prospektīvā daļa. Pētījumam tika saņemta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas un Rīgas Stradiņa universitātes Institucionālās ētikas komitejas atļauja (lēmums Nr. 22-2/264/2021.) (2. pielikums).

2.1.1. Pētījuma retrospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums

Šajā pētījumā populācija tika izvēlēta no datubāzes ar 316 pacientiem, kuri no 2020. gada septembra līdz 2021. gada jūnijam tika ārstēti ķirurģiski Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā Rīgā, Latvijā. Pacientu atlasei izmantotā datu bāze bija visaptveroša un ietvēra HS pacientus no reģionāla medicīnas centra, tādējādi uzlabojot pētījuma populācijas reprezentativitāti. Mērķa grupu pārstāvēja 60 pieauguši pacienti, kuri vienādā skaitā tika sadalīti pēc vīriešu un sieviešu dzimuma un kuriem klīniski bija simptomātiska III un IV pakāpes HS, tika atzīti par piemērotiem iekļaušanai pētījumā un tie pārstāvēja mērķa grupu. Iekļaušanas kritēriji tika definēti šādi: vecums virs 18 gadiem, simptomātiska III un IV pakāpes HS, kas ir refraktāra pret konservatīvu terapiju un kurai ir bijusi pastāvīga klīniskā izpausme pēdējā gada laikā. Izslēgšanas kritēriji bija: vienlaicīga anorektālā rajona iekaisīga rakstura slimība (fistula, abscess, iekaisīga zarnu slimība), anorektālas neoplāzijas operācija anamnēzē, nepieciešamība pēc papildu vai atkārtotas operācijas un aktīva imūnsupresantu lietošana (paaugstinātās jutības pret infekcijām dēļ). Pacientiem medicīniskā dokumentācijā bija rūpīgi ievākta anamnēze un fiksēta fizikālā izmeklēšana, tostarp klīniskā pārbaude – digitālā taisnās zarnas izmeklēšana un anoskopija/rektoskopija. HS tika definēta kā simptomātiska saskaņā ar Goligera klasifikāciju. Visiem pacientiem bija veikta hemoroidektomijas vai hemoroidopeksijas (PPH) operācija. Pēcintervences novērošana ietvēra klīnisko izmeklēšanu pēc veiktās ķirurģiskās metodes specifikācijas un anoskopiju/rektoskopiju pēc četrām nedēļām. Šajā retrospektīvajā pētījumā tika izmantoti šo pacientu medicīniskie dokumenti un iegūtie anorektālie audi. Sertificēts ķirurgs apkopoja datus, tādējādi nodrošinot precizitāti un konsekveni. Informācija par dzimumu, vecumu, asinsgrupu, sūdzībām, operācijas veidu, komplikācijām

un histopatoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem tika iegūta no slimības vēsturēm un novērtēta katram pacientam. Lai samazinātu novērotāja neobjektivitāti un nodrošinātu objektivitāti un konsekveni datu vākšanā, tika izmantoti tikai standartizēti datu vākšanas protokoli un mērīšanas rīki. Fiksēto sūdzību summa tika vērtēta šādi: 1 – reģistrēta viena sūdzība; 2 – reģistrētas divas sūdzības; 3 – reģistrētas trīs sūdzības; un 4 – reģistrētas četras dažādas sūdzības. Jebkāda sensitīva informācija tika izslēgta, un pētījuma retrospektīvā rakstura dēļ tika atcelta pacienta informētās piekrišanas nepieciešamība. Tomēr, tika izmantoti tikai to pacientu dati, kuriem slimības vēsturē bija apstiprinājuma paraksts pie atļaujas pēcooperācijas materiāla nodošanai un izmantošanai medicīnas studijām vai pētniecībai Rīgas Stradiņa universitātē, kā arī apstiprinājuma paraksts, ka personas dati tiek izmantoti klīniskās apmācības procesā un var tikt izmantoti akadēmiskos pētījumos, (atbilstoši pacienta līgumam par veselības aprūpes pakalpojumiem Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā).

2.1.2. Pētījuma prospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums

Šajā pētījuma kohortā tika iekļauti 42 pacienti, kuriem no 2021. gada janvāra līdz 2022. gada decembrim Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā Rīgā, Latvijā, tika veikta ekscīzijas veida hemoroidektomija ar ierīci *LigaSure*. Iekļaušanas kritēriji pētījuma kohortā bija šādi: vecums virs 18 gadiem, simptomātiska III vai IV pakāpes HS, indikācijas ekscīzijas veida hemoroidektomijai, Amerikas Anesteziologu biedrības (ASA) fiziskā stāvokļa klasifikācijas I vai II klase, kā arī parakstīta informētās piekrišanas veidlapa. Izslēgšanas kritēriji bija: vienlaicīgi konstatētas citas anālās zonas patoloģijas (anālā sfinktera bojājums, taisnās zarnas prolaps, fistulas, iekaisīgas slimības), anālās inkontinences operācijas anamnēzē un esoša izteikta inkontinence. Tika izslēgti arī tie pacienti, kuriem ASA funkcionālais stāvoklis atbilda III klasei, vai pacienti, kuru plānotais hospitalizācijas ilgums citu blakusslimību dēļ pārsniedza trīs kalendārās dienas. Tika reģistrēti, apkopoti un analizēti šādi klīniskie parametri: vecums, dzimums, klīniskie simptomi, sūdzības, operācijas apraksts, tūlītējās pēcooperācijas sūdzības, komplikācijas un novērojumi pacienta vizītes laikā. Pēcooperācijas digitālie un anoskopiskie izmeklējumi tika veikti sešu nedēļu laikā pēcooperācijas vizītēs, līdz brūces bija pilnīgi slēgušās, ar noslēdzošu kontroles vizīti 9 mēnešus pēc operācijas. Operācijas laikā iegūtais materiāls tika nosūtīts morfoloģijas pētījumiem.

2.2. Ķirurģiskās ārstēšanas tehniku apraksts

2.2.1. Valēja Miligana–Morgana hemoroidektomija (MMH)

Pacienta sagatavošana tika uzsākta 12 stundas pirms operācijas, atļaujot vieglas pusdienas un ierobežojot vakariņas. Ordinēts pastiprināts šķidruma uzņemšanas režīms iepriekšējā dienā, kā arī veikt tīrošās klizmas iepriekšējā vakarā un operācijas dienas rītā.

Operācija veikta vispārējā vai reģionālā anestēzijā, pacientam atrodoties litotomijas pozīcijā. Pirms operācijas veikta premedikācija, kā arī ievadīta analgēzija un profilaktiska antibakteriālā terapija (cefazolīns 2 g devā). Pēc antiseptiskas operācijas lauka apstrādes veikta V veida incīzija ap hemoroidālo mezglu un precīza zemgļotādas disekcija ar šķērēm, lai atdalītu mezglu no apkārtējiem audiem. Asinsvada kājiņa tika ligēta ar *Vicryl 2.0* un distālais gals rezecēts. Procedūra atkārtota visiem mezgliem, saglabājot ādas tiltiņus, lai novērstu anālo stenozi. Pēc operācijas taisnajā zarnā līdz 24 stundām tika ievietots tampons (*SPONGOSTAN™ Anal Sponge*, MS0007). Pēcoperācijas aprūpē lietotas siltas sēdvanniņas, granulāciju veicinošas un atsāpinošas lokālas aplikācijas, flavonoīdi, analgēzija un diēta ar viegli sagremojamu uzturu, atkarībā no operējošā ķirurga izvēles. Pacienti izrakstīti no stacionāra 12–24 stundu laikā pēc operācijas. Brūču kontrole veikta pēc 1–2, 4 un 8–10 nedēļām, kā arī noslēdzošajā vizītē pēc 9 mēnešiem.

2.2.2. Ekscīzijas veida hemoroidektomija, izmantojot ierīci *LigaSure* (LH)

Pacienta sagatavošana tika uzsākta 12 stundas pirms operācijas, atļaujot vieglas pusdienas un ierobežojot vakariņas. Ordinēts pastiprināts šķidrums uzņemšanas režīms un tīrošās klizmas iepriekšējā vakarā, atkārtojot tīrošo klizmu operācijas dienas rītā. Operācija veikta vispārējā vai reģionālā anestēzijā, pacientam litotomijas pozīcijā. Pirms operācijas veikta premedikācija, kā arī ievadīta analgēzija un profilaktiska antibakteriālā terapija (cefazolīns 2 g devā). Pēc antiseptiskas apstrādes procedūra veikta pozīcijās plkst. 5, 7 un 11. Pēc anālā kanāla dilatācijas un anoskopa ievietošanas hemoroidālie mezgli tika fiksēti ar *Alisa (Allis)* spailēm. Veikts aptuveni 5 mm garš V veida grieziens uz robežas starp ādu un anālo kanālu, pēc kā mezgls retrahēts un ierīce *LigaSure* novietota 2–3 mm virs IAS. Mezgls rezecēts bez šuvju izmantošanas. Hemostāzes kontrolei 1,3 % gadījumos izmantota elektrokoagulācija, bet 0,2 % gadījumu – hemostātiskā šuve. Pēc operācijas taisnajā zarnā līdz 24 stundām tika ievietots tampons (*SPONGOSTAN™ Anal Sponge*, MS0007), uz kura aplicēts lidokaīnu saturošs gēls (*Instillagel®*). Pēcoperācijas aprūpē pacientiem ordinētas siltas sēdvanniņas, flavonoīdi, analgēzija un viegla diēta, atkarībā no operējošā ķirurga izvēles. Pacienti izrakstīti no stacionāra 12–24 stundu laikā pēc operācijas. Brūču kontrole veikta 1–2, 4 un 8–10 nedēļas pēc operācijas, ar noslēdzošu vizīti pēc 9 mēnešiem.

2.2.3. Hemoroidopeksija ar cirkulāro steipleri (PPH)

Pacienta sagatavošana tika uzsākta 12 stundas pirms operācijas, paredzot vieglas pusdienas, šķidrums uzņemšanas pastiprināšanu iepriekšējā dienā, tīrošās klizmas iepriekšējā vakarā un operācijas dienas rītā. Operācija veikta vispārējā vai reģionālā anestēzijā, pacientam atrodoties litotomijas pozīcijā. Pirms operācijas veikta premedikācija, kā arī ievadīta analgēzija

un profilaktiska antibakteriālā terapija (cefazolīns 2 g devā). Pēc antiseptiskas sagatavošanas anālais kanāls tika dilatēts un ievietots cirkulārais retraktors, kas fiksēts pie perianālās ādas. Cirkulārā šuve tika likta aptuveni 2,5 cm virs zobainās līnijas, tikai gļotādas un zemgļotādas līmenī, izvairoties no dziļāko struktūru iekļaušanas. Pēc tam tika ievietota PPH ierīce un veikta cirkulāra gļotādas rezekcija ar vienlaicīgu skavošanu un hemostāzi. Iegūtais gļotādas fragments bija gredzenveida, vienmērīga biezuma un bez muskuļaudiem. Nepilnīgas hemostāzes gadījumā uz cirkulārās šuvju līnijas 4,3 % gadījumu tika uzliktas atsevišķas *Vicryl 3.0* šuves. Retos (divos) gadījumos asiņošanas kontrolei izmantots neliels marles fragments, kas ievietots virs šuvju līnijas un izņemts 24 stundu laikā pēc operācijas. Pēcoperācijas periodā pacientiem, vadoties pēc operējošā ķirurga rekomendācijām, ordinētas siltas sēdvanniņas, flavonoīdi un analgēzija. Izrakstīšana no stacionāra notika 12–24 stundas pēc operācijas. Kontroles vizītes veiktas 2, 4 un 8–10 nedēļas pēc operācijas, ar noslēdzošu novērtējumu pēc 9 mēnešiem.

2.3. Histopatoloģijas, histoķīmijas un imūnhistoķīmijas metodes

2.3.1. Operācijas materiāla iegūšana un sagatavošana morfoloģijas pētījumiem

Audu paraugi taisnās zarnas morfoloģisko īpašību pētīšanai tika iegūti no operācijas materiāla pēc hemoroidektomijas vai hemoroidopeksijas operācijām. Prospektīvā pētījuma daļā pirms operācijas pacienti tika iepazīstināti ar pētījuma detaļām un parakstīja informētās piekrišanas veidlapas (1. pielikums). Retrospektīvajā daļā iekļauto pacientu audu griezumi morfoloģijas pētījumam tika iegūti no Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas institūta arhīva. No rezecētajiem audiem pētnieciskajam darbam tika iegūti 4–5 mm lieli audu paraugi. Formalīnā fiksētais un parafinā ieguldītais (FFPI) audu materiāls tika griezts 5 µm plānos audu griezumos, izmantojot pusautomātisko rotācijas mikrotomu (*Leica RM2245, Leica Biosystems Richmond Inc., ASV*). Griezumi tika pārnesti uz priekšmetstikliņiem (*code-6130603; Histobond®+, Paul Marienfeld GmbH & Co. KG, Vācija*), ievietoti žāvēšanai termostatā, pēc tam deparafinizēti ksilolā, un hidratēti dilstošas koncentrācijas spirtu šķīdumos. Tad griezumi tika nokrāsoti ar H&E, dehidratēti augošas koncentrācijas spirta šķīdumos, caurspīdināti ksilolā un pārklāti ar ieslēgšanas vidi (*PERTEX, Histolab, Gēteborga, Zviedrija*) un segstikliņiem (*H875.2; Carl Roth GmbH + Co, Vācija*) (Lillie et al., 1976).

2.3.2. Hemoroidālo mezglu audu histopatoloģiskā un histoķīmiskā izmeklēšana

Ķirurģiski iegūti, FFPI 102 anorektālo audu paraugi tika sagriezti atbilstoši 2.3.1. nodaļā aprakstītajai metodei, un griezumi novietoti uz *SuperFrost Plus* priekšmetstikliņiem (*Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Vācija*). Tika veikta rutīnas histopatoloģiskā krāsošana ar H&E, lai apstiprinātu HS diagnozi un precizētu patoloģijas skarto audu izmaiņu lokalizāciju – virs vai zem zobainās līnijas un attiecīgi verificētu epitēlija

veidu – vienkārtainu cilindrisku vai daudzkārtainu plakano epitēliju. *Van Gieson* un *Picro Sirius Red* histoķīmiskās reakcijas tika izmantotas saistaudu kolagēna noteikšanai un novērtēšanai. Adu griezumai, kas tika nokrāsoti ar *Picro Sirius Red* krāsu tika analizēti interferences un polarizētas gaismas ietekmē, izmantojot Biolar polarizācijas mikroskopu (BIOLAR, Varšava, Polija), lai uzlabotu optisko elementu īpašības un kolagēna šķiedru vizualizāciju un novērtēšanu (Bayan et al., 2009; Lin et al., 2021; Matkovic et al., 2021). *Van Gieson* un *Picro Sirius Red* krāsojumā redzamo saistaudu šķiedru blīvums tika novērtēts puskvantitatīvi no 0 līdz 4, kur: 0 – irdens, 1 – minimāli blīvs, 2 – vidēji blīvs, 3 – izteikti blīvs un 4 – ļoti blīvs. Papildus, visas kohortas pacientu adu griezumos tika novērtēts anālā kanāla gļotādas kriptomu stāvoklis, iekaisuma šūnu, kā arī asinsvadu sienīgas bojājums un hemorāģiju klātbūtne. Struktūras tika novērtētas 5 pareizi orientētos mikroskopiskos laukos katram interesējošajam reģionam. Adu griezumai tika analizēti ar Leitz gaismas mikroskopu (*LEICA, LEITZ DMRB, Wetzlar, Vācija*), izmantojot digitālo kameru DC 300F, savukārt interesējošie attēli tika digitalizēti, izmantojot Glissando preparātu skeneri (*Objective Imaging Ltd., Kembridža, Apvienotā Karaliste*).

2.3.3. Hemoroidālo mezglu adu imūnhistoķīmiskā izmeklēšana

Retrospektīvā pētījuma daļā asinsvadu sienīgas V tipa kolagēna un CD34 ekspresija tika novērtēta IHĶ, izmantojot ražotāja rekomendācijas. Šim nolūkam tika izmantotas 4–5 µm biezi FFPI adu griezumai, kas tika uzlikti uz SuperFrost Plus priekšmetstikliņiem (*Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Vācija*). Pēc tam izturēti 0,3 % H₂O₂ saturošā metilspirta šķīdumā 20–40 minūtes. Nākošajā posmā vārīti 0,01 M Na citrāta bufera šķīdumā (pH6,0) 15 minūtes ilgi, pēc tām atdzesēti līdz 60 °C temperatūrai. Pēc tam griezumai tika inkubēti pa nakti ar primāro peles monoklonālo anti-kolagēna V tipa antivielu (*Abcam, Cambridge, UK, 1:300 atšķaidījums, ab201980*) un peles monoklonālo anti-CD34 antivielu (*Invitrogen, Camarillo, CA, USA, 1:200 atšķaidījums, BI-3C5*) 4 °C temperatūrā. Prospektīvajā pētījuma daļā četrdesmit divi HS anorektālo adu paraugi tika iegūti, sagriezti un arī novietoti uz *SuperFrost Plus* priekšmetstikliņiem (*Gerhard Menzel GmbH, Vācija*). Tad preparāti tika inkubēti 0,3 % H₂O₂ metilspirta šķīdumā 20–40 minūtes un pēc tam ievietoti antigēnu epitopu atsegšanai 0,01 M nātrija citrāta buferī (pH 6,0). CD117, kas tika izmantots kā primārais IKŠ marķieris, un Ca²⁺ jonu aktivētā hlorīda kanāla transmembrānas proteīns ANO1 (TMEM16A) tika noteikti imūnhistoķīmiski, ievērojot ražotāja rekomendācijas. Deparafinētos griezumus inkubēja pa nakti 4 °C temperatūrā ar truša monoklonālo anti-CD117 (c-Kit) (YR145) (*Cell Marque, Rocklin, CA, ASV, atšķaidījums 1:300*) antivielu un truša poliklonālo anti-TMEM 16A (*Abcam, Kembridža, Apvienotā Karaliste, 1:100 atšķaidījums, ab201980*)

antivielu. IHĶ reakcijas tika vizualizētas, izmantojot HiDef Detection HRP Polymer sistēmu un diaminobenzidīna substrāta komplektu (*Cell Marque, ASV*), un *Mayer* hematoksilīnu šūnu kodolu krāsošanai. Negatīvās kontrolēs izlaida primārās anti vielas. Rezultātu novērtēšanu veica divi neatkarīgi eksperti histopatoloģijas jomā bez pieejas klīniskiem datiem, izmantojot *Leitz* gaismas mikroskopu (*LEICA, Vācija*), un attēli tika digitalizēti ar Glissando preparātu skeneri (*Objective Imaging Ltd., Apvienotā Karaliste*). ANO1 ekspresija tika novērtēta, izmantojot puskvantitatīvo novērtējumu : “0”– negatīvai ekspresijai, “1” – 1–10 %, “2” – 11–50 % un “3” virs 50 % gan kriptu epitēlija šūnās, gan miocītos.

2.4. Datu statistiskā apstrāde

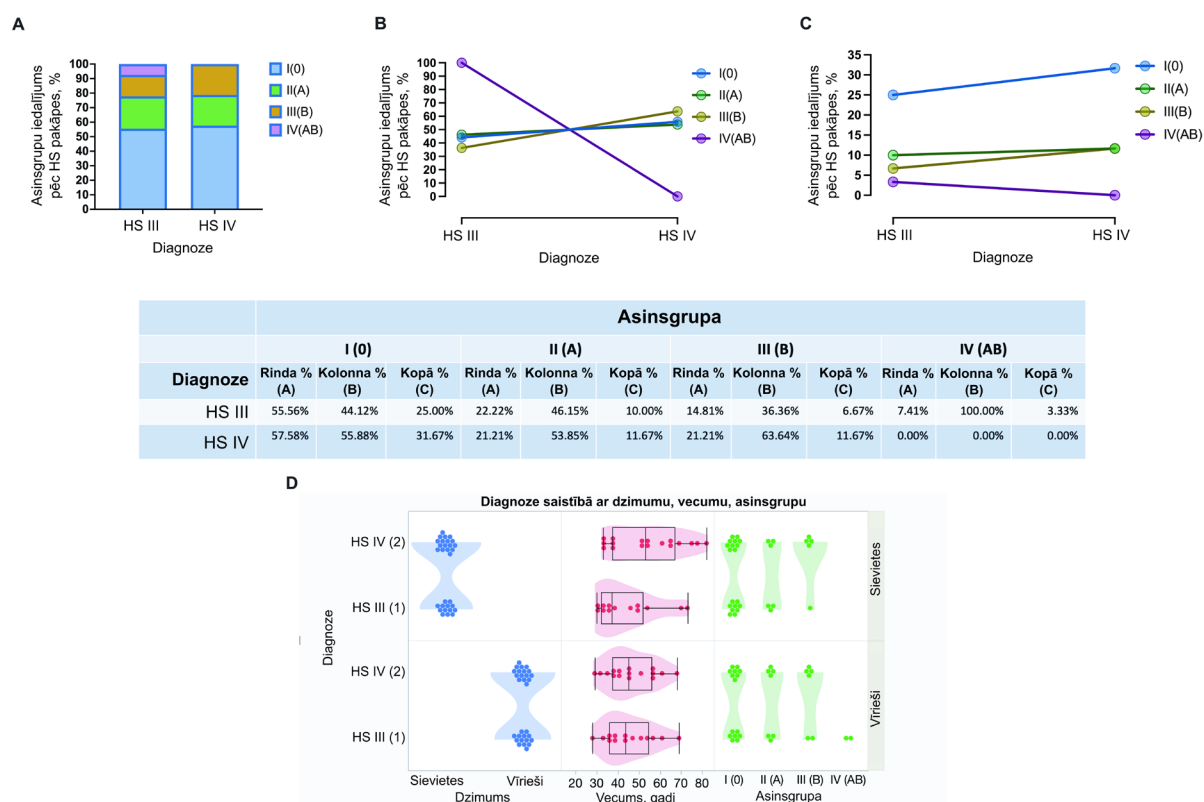
Datu analīze tika veikta, izmantojot IBM SPSS 26. versijas programmatūru, izmantojot nepieciešamās pakotnes datu apstrādei un statistisko testu veikšanai. Datu statistiskā analīze, diagrammu veidošana un grafiku veidošana tika veikta, izmantojot Prism 9 software for macOS (*GraphPad Software, LLC, San Diego, CA, USA*) un JMP 16 (*SAS, Cary, NC*). Nepārtraukti mainīgie tika raksturoti ar vidējo vērtību un standartnovirzi, vai ar mediānu un interkvartilu diapazonu, atkarībā no datu sadalījuma. Kategoriskie mainīgie tika attēloti ar biežumu un procentuālo sadalījumu. Datu atbilstība normālajam sadalījumam tika pārbaudīta ar Šapiro–Vilka (*Shapiro–Wilk*) testu. Nepārtrauktu mainīgo salīdzināšanai starp grupām tika izmantots Stjudenta (*Student's*) t tests vai Manna–Vitnija (*Mann–Whitney*) U tests, ja dati neatbilda normālajam sadalījumam. Viena mainīgā korelāciju analīzei tika izmantots Pīrsona (*Pearson*) vai Spīrmena (*Spearman*) koeficients, atkarībā no sadalījuma. Lai uzlabotu pacientu grupu salīdzināmību un palielinātu saistību ticamību starp AB0 asinsgrupām un HS klīniskajām izpausmēm, kā sākotnējo analīzi veica tieksmes rādītāju piemeklēšana (*propensity score matching (PSM)*), izmantojot XLSTAT 2023.1.6 (1410) paketi Mac. Histopatoloģijas un histokīmijas dati, kā arī IHĶ reakciju rezultātu vērtības tika analizētas ar Vilkoksona (*Wilcoxon*) saskaņoto pāru parakstīto rangu testu. Hī (*Chi*) kvadrāta tests tika izmantots, lai salīdzinātu mainīgo lielumu sadalījumu, raksturojot iekaisuma pakāpi vīriešu un sieviešu HS audu paraugos. Lai izpētītu datu līdzības un atšķirības un redzētu iegūto datu modeli, tika izmantota hierarhiskās klasterizācijas metode, savukārt aluviālās diagrammas tika veidotas, lai parādītu, kā tiek sadalītas asociācijas starp mainīgo kategoriskajām dimensijām. Daudzfaktoru modeļu atpazīšana tika veikta, izmantojot hierarhisku klasteru analīzi, Varda (*Ward*) minimālās dispersijas metodi, kas ļāva identificēt atšķirīgas apakšgrupas, izpētīt datu līdzības un atšķirības, kā arī atklāt latentās datu struktūras. Visas analīzes tika veiktas gan prospektīvai kohortai, gan retrospektīvajiem datiem, vienoti piemērojot iepriekš minētos testus un

programmatūras rīkus, nodrošinot salīdzināmību un konsekvenci starp datu kopām. Rezultāti tika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem, ja $p < 0,05$.

2.5. Mākslīgā intelekta modelis un algoritmi

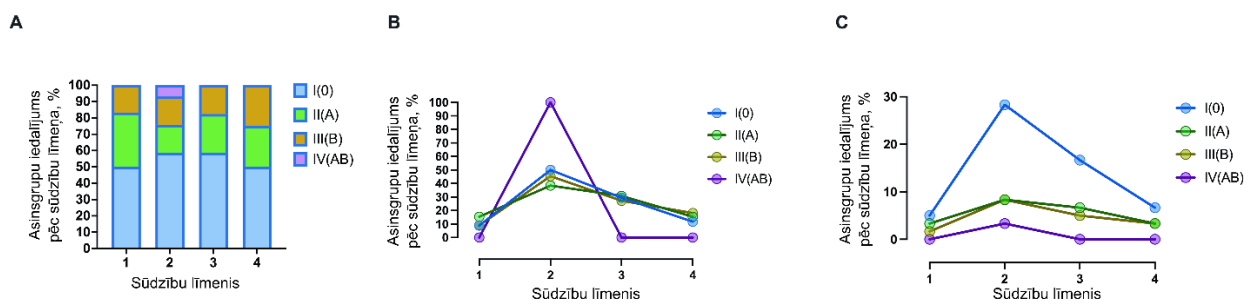
Pētījumā, izmantojot RSU Medicīnas izglītības tehnoloģiju centra pētnieka pienākumu izpildītāja (p. i.) E. Edelmera konsultatīvo atbalstu, tika apmācīti vairāki dažāda izmēra modeļi, no kuriem tika izvēlēts viens, nodrošinot optimālu precizitāti attiecībā pret skaitļošanas prasībām. Kopumā tika iegūti 40 veseli slaidu attēli (VSA) (angļu: *Whole Slide Images* – WSI), katrs ar izšķirtspēju 2048×2048 pikseļu 8, attēlojot IHĶ noteikto IKŠ. Šie attēli sākotnēji tika iegūti ar maksimālo palielinājumu. Lai pielāgotos YOLOv11 arhitektūras prasībām, katrs attēls tika sadalīts mazākās 1024×1024 sadaļās, kopā veidojot 160 attēlus. Visi attēli tika rūpīgi anotēti, kā rezultātā tika iegūtas 1871 marķētas maskas apmācības nolūkos. Tika izmantotas datu augmentācijas metodes, lai uzlabotu modeļa precizitāti un mazinātu iespējamās veiktspējas atšķirības atšķirīgās imūnreakcijas intensitātes dēļ. Modeļa apmācības datu kopa ietvēra 376 attēlus, kā arī papildu 32 neaugmentētus attēlus, kas tika izmantoti validācijai.

vecums šajā grupā bija mazāks nekā sievietēm (3.1. attēls). Netika konstatētas būtiskas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm, kas jaunāki vai vecāki par 50 gadiem, kā arī vīriešiem un sievietēm, kuriem diagnosticēta III pakāpes un IV pakāpes HS (3.2. attēls).

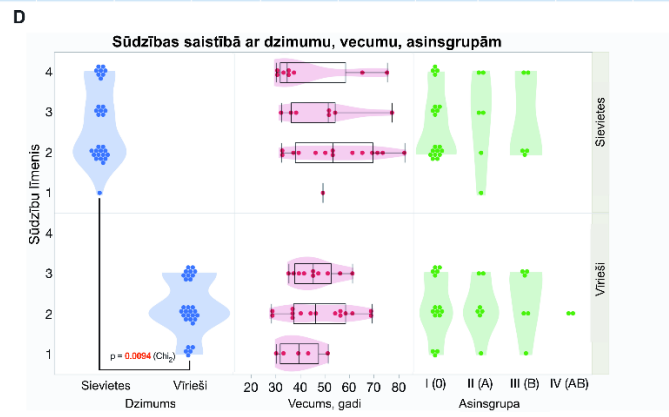


3.2. attēls. Dažāda vecuma sievietēm un vīriešiem ar III un IV pakāpes HS sadalījums atbilstoši asinsgrupu datiem

Jāatzīmē, ka sievietēm bija ievērojami vairāk sūdzību nekā vīriešiem ($p = 0,0094$). Vienlaikus atšķirības starp vīriešu un sievietēm sūdzībām dažādās vecuma grupās netika konstatētas (3.3.D attēls). Vislielākā sūdzību variabilitāte tika konstatēta vecumā no 35 līdz 45 gadiem.



Sūdzību līmenis	Asinsgrupa											
	I (0)			II (A)			III (B)			IV (AB)		
	Rinda % (A)	Kolonna % (B)	Kopējais % (C)	Rinda % (A)	Kolonna % (B)	Kopējais % (C)	Rinda % (A)	Kolonna % (B)	Kopējais % (C)	Rinda % (A)	Kolonna % (B)	Kopējais % (C)
1	50.00%	8.82%	5.00%	33.33%	15.38%	3.33%	16.67%	9.09%	1.67%	0.00%	0.00%	0.00%
2	58.62%	50.00%	28.33%	17.24%	38.46%	8.33%	17.24%	45.45%	8.33%	6.90%	100.00%	3.33%
3	58.82%	29.41%	16.67%	23.53%	30.77%	6.67%	17.65%	27.27%	5.00%	0.00%	0.00%	0.00%
4	50.00%	11.76%	6.67%	25.00%	15.38%	3.33%	25.00%	18.18%	3.33%	0.00%	0.00%	0.00%

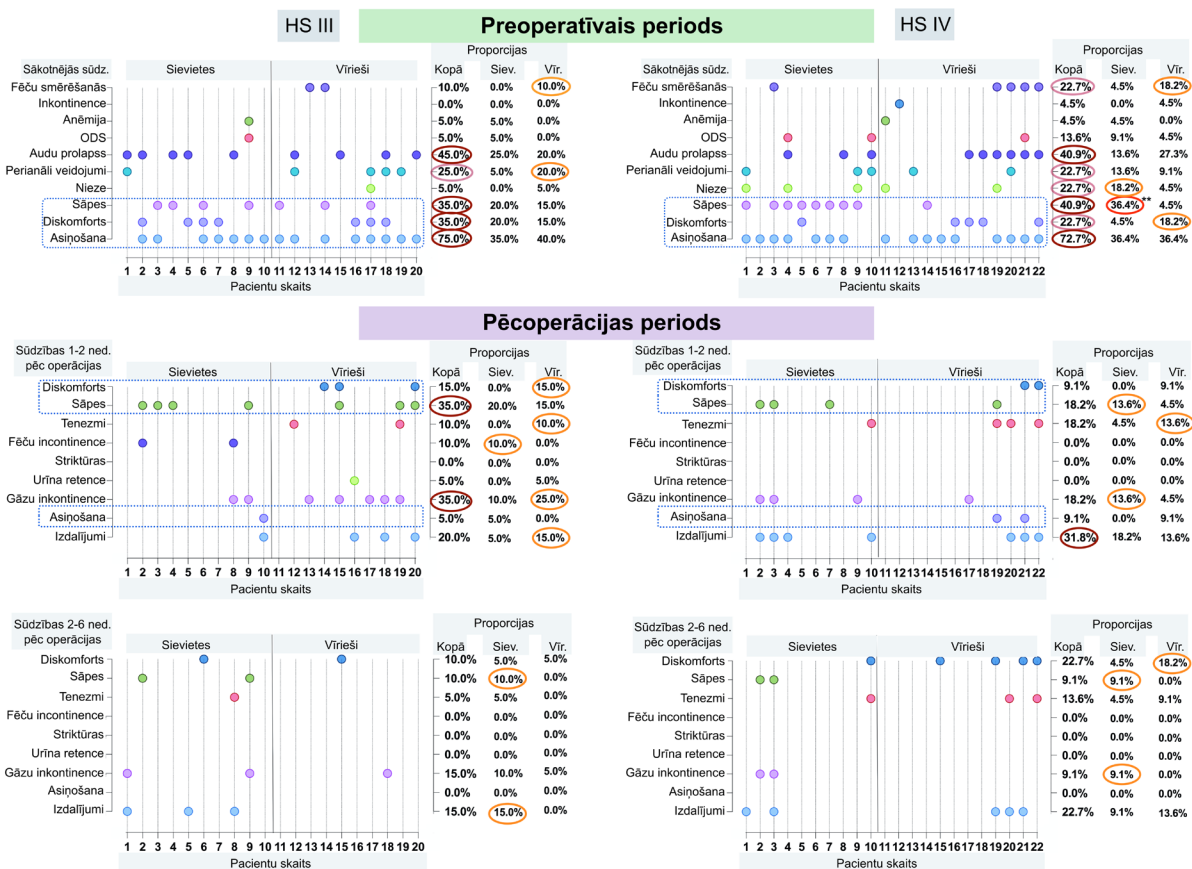


3.3. attēls. Sūdzību spektrs un sadalījums, par kurām ziņo HS pacienti ar dažādām asinsgrupām

Asinsgrupu sadalījums pēc sūdzību līmeņa (A-C).
Sūdzību līmeņa sadalījums atkarībā no dzimuma, vecuma un asinsgrupas (D).

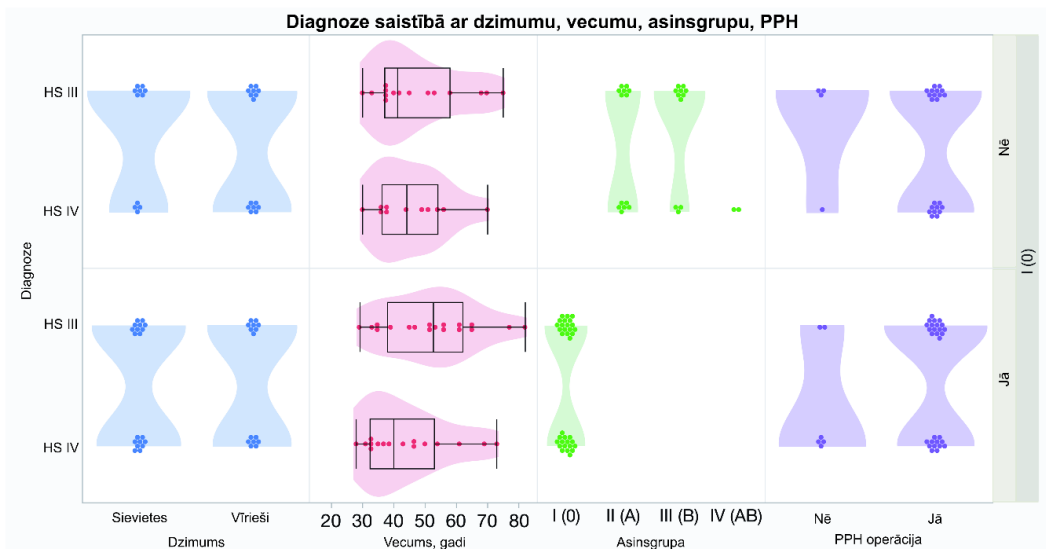
Pētījuma prospektīvajā daļā tika iekļauti 42 pacienti ar verificētu III un IV pakāpes HS, kuriem tika veikta izolēta radiāla ekscīzijas veida hemoroidektomija ar ierīci *LigaSure* un iegūti anorektālie audi morfoloģiskajai izpētei. Šajā pacientu kohortā vidējais vecums bija 53 gadi sievietēm bet vīriešiem – 46 gadi (kopējais vecuma diapazons: 24–72 gadi). Trīs sievietes (15 %) un septiņi vīrieši (31,81 %) bija jaunāki par 40 gadiem. III pakāpes HS tika konstatēta 50 % sieviešu un 45,45 % vīriešu, savukārt IV pakāpes HS – 50,00 % sieviešu un 54,55 % vīriešu. III pakāpes HS pacientiem galvenā pirmsoperācijas sūdzība abiem dzimumiem bija asiņošana (75 %), kam sekoja audu prolaps (45 %), bez statistiski nozīmīgām atšķirībām starp vīriešiem un sievietēm. Vīrieši biežāk nekā sievietes ziņoja par fekāliju smērēšanos/inkontinenci (20 % pret 10 %) un veidojumiem (20 % pret 10 %). IV pakāpes HS pacienti visbiežāk sūdzējās par asiņošanu (72,73 %) un veidojumiem (40,91 %), savukārt par sāpēm biežāk ziņoja sievietes (38,46 %) nekā vīrieši (4,55 %). Vīrieši šajā grupā arī biežāk sūdzējās par fekāliju smērēšanos/inkontinenci (18,18 %) un pastāvīgu diskomfortu (18,18 %), kamēr sievietes visbiežāk ziņoja par niezi un dedzināšanu anorektālajā rajonā (18,18 %). Vidējais HS simptomu ilgums sievietēm bija 4,6 gadi, bet vīriešiem – 7,8 gadi. Lai gan

sievietēm neatkarīgi no HS pakāpes tika ekscidēts skaitliski lielāks mezglu skaits, tas nebija statistiski ticami saistīts ar pacientu sūdzībām.



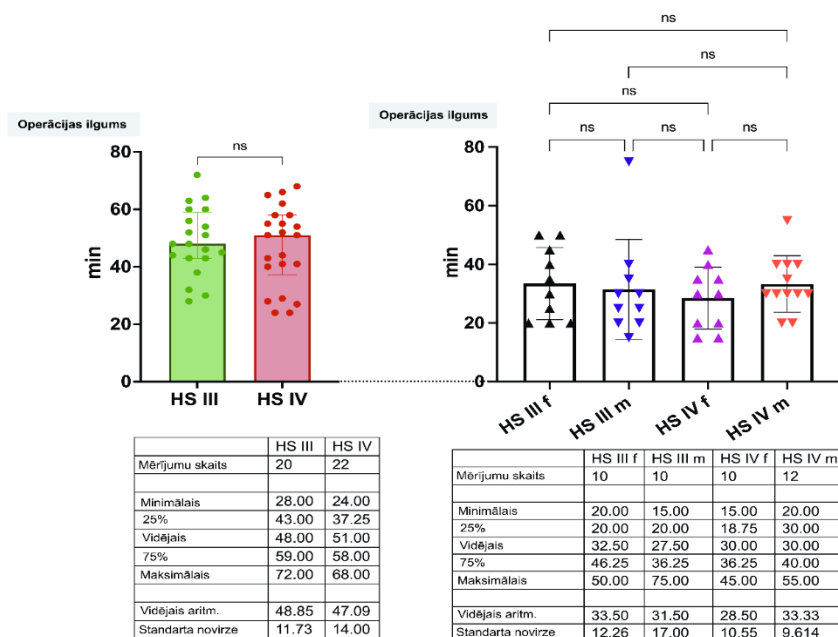
3.4. attēls. Pētījuma dalībnieku pirmsoperācijas un pēcoperācijas sūdzību dinamika, kā arī slimības gaitas raksturojums

Pētījuma retrospektīvajā daļā septiņpadsmit sievietēm un septiņiem vīriešiem bija blakusslimības, savukārt 13 (21,67 %) sievietēm un 22 (36,67 %) vīriešiem blakusslimības nekonstatēja. Hemoroidāla asiņošana, anāls un perianāls diskomforts, kā arī ODS bija visbiežāk ziņotās sūdzības. Deviņi vīrieši un astoņas sievietes ziņoja par sāpēm, bet četri vīrieši un desmit sievietes – par lieliem ārējiem hemoroidālajiem mezgliem (3.1. attēls). Visi indivīdi ar A asinsgrupu ziņoja tikai par vienu sūdzību. Šajā pētījumā 0 asinsgrupas indivīdi visbiežāk ziņoja par vairākām sūdzībām. Vīriešiem bija divas vai trīs sūdzības, savukārt sievietēm – trīs vai vairāk sūdzības. Sievietēm ar HS tika konstatēts ievērojami lielāks sūdzību skaits nekā vīriešiem ($p = 0,0094$). Vienlaikus netika konstatētas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm dažādās vecuma grupās (3.1. D. attēls). Visbiežāk izmantotā operācijas metode retrospektīvajā daļā bija PPH hemoroidopeksija, konvencionālā Miligana–Morgana un Fergusona hemoroidektomija sastādīja niecīgu daļu (3.5.attēls).



3.5. attēls. Operācijas veids, kas veikts III un IV pakāpes HS pacientiem ar dažādām asinsgrupām

LigaSure grupā abiem dzimumiem galvenā sūdzība bija asiņošana, kam sekoja audu masas prolaps un sāpes, kas bija vai nebija saistītas ar defekāciju. Vīriešiem fēcū smērēšanās abu slimības pakāpju gadījumā konstatēta kā būtiska sūdzība, kas netika fiksēta pētījuma retrospektīvajā daļā. Tikai vienam vīrietim šī bija atkārtota operācija sakarā HS recidīva dēļ. Sūdzības saistītas ar ODS bija četriem pacientiem bez būtiskām dzimuma atšķirībām. III pakāpes HS gadījumā skaitliski vairāk sūdzību tika konstatēts sievietēm, pretēji IV pakāpes HS gadījumam, kad ievērojami vairāk sūdzību tika fiksēts vīriešiem ($p = 0,0010$). Operācijas ilgums, ņemot vērā HS pakāpi un pacientu dzimumu, apkopots 3.6. attēlā.



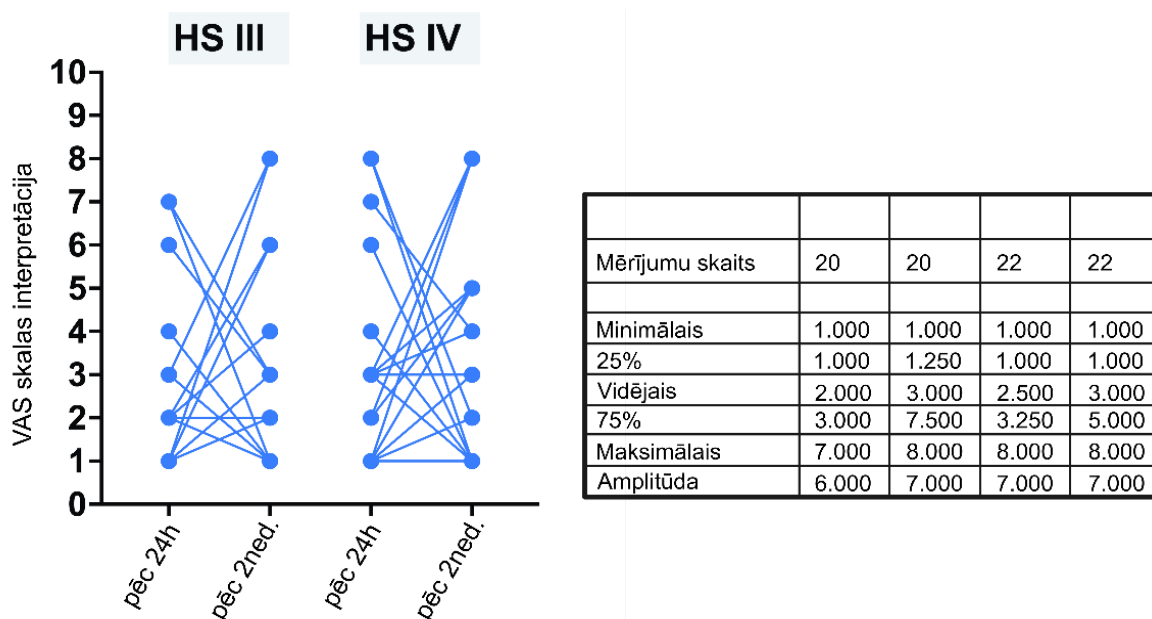
3.6. attēls. Operācijas ilgums atkarībā no HS pakāpes un dzimuma

Lai gan operācijas ilgums būtiski neatšķīrās abu prolabējošo HS pakāpju pacientiem, IV pakāpes HS gadījumā tas bija garāks vīriešiem nekā sievietēm. To var skaidrot ar abiem dzimumiem raksturīgajām anatomiskajām īpatnībām un izteiktu audu prolapsu, kā dēļ sfinkteru kompleksa identificēšana vīriešiem ir laikietilpīgāka.

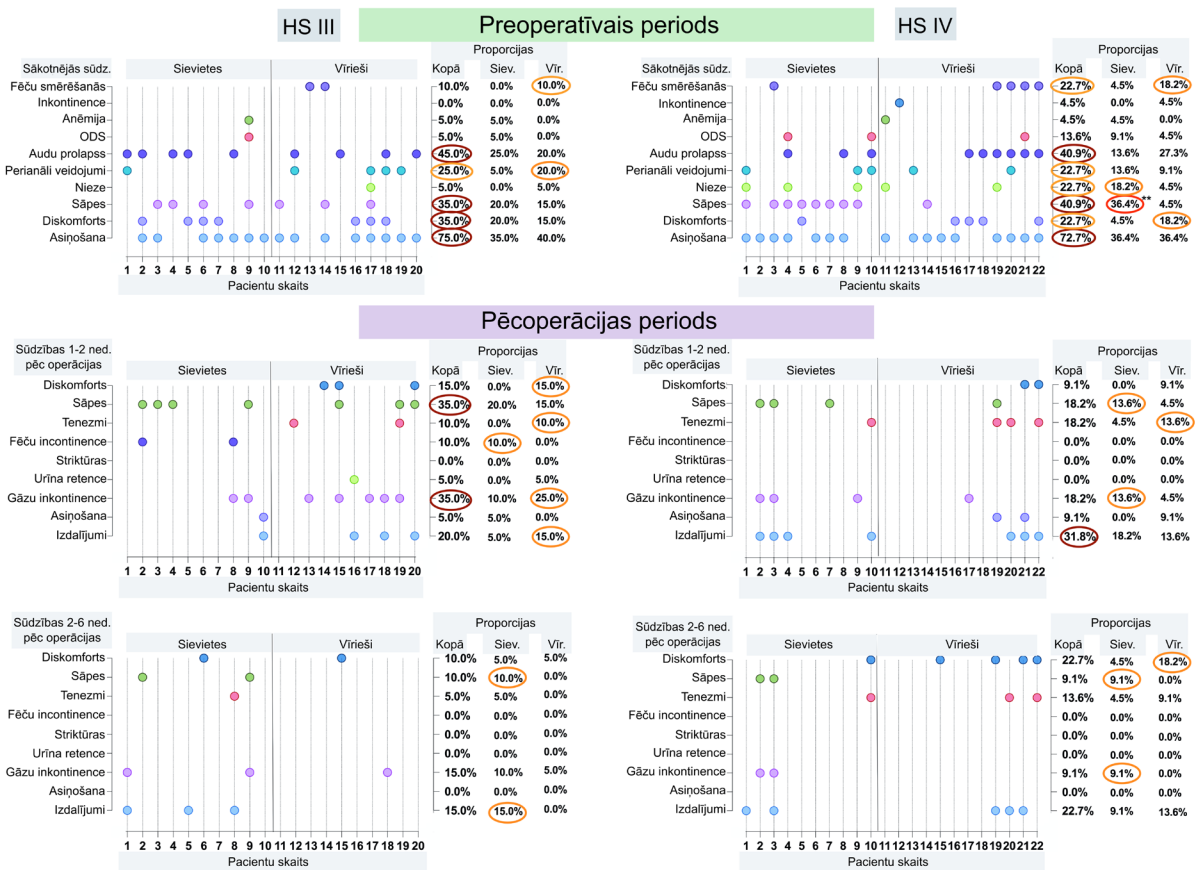
3.2. *LigaSure* grupas pacientu pēcoperācijas perioda rādītāju analīze

Noteikts, ka pirmajā pēcoperācijas vizītē 1–2 nedēļas pēc LH, diskomforts un macerācija bija izteiktāka vīriešiem (15 %), tāpat arī 25 % vīriešu ziņoja par asiņošanu bez defekācijas pēc hemoroidektomijas HS III pakāpes dēļ, salīdzinot ar nevienu gadījumu pēc IV pakāpes HS ārstēšanas. FI manifestējās 10 % vīriešu pēc LH HS III pakāpes dēļ, bet ne tiem, kuriem tika ķirurģiski ārstēta HS IV pakāpe. Abu HS pakāpju ārstēšana izraisīja tenezmus vīriešu dzimumam, izteiktāk pēc IV pakāpes (13,6 %) HS ķirurģiskas ārstēšanas. Turpretim sievietēm bija mazāk pēcoperācijas sūdzību, 10 % gadījumu pēc LH FI. Pēc IV pakāpes LH 13,6 % sieviešu bija asiņošana bez defekācijas. Par maksimālajām sāpēm (VAS rādītājs 8) ziņoja 6 (30 %) sievietes vecumā no 43 līdz 66 gadiem (vidējais vecums 56,8), pirmajās 24 stundās (3.7. attēls), no kurām vienai sievietei pirms operācijas tika konstatēts pazemināts anālā sfinktera tonuss un no kurām nevienai netika veikta presakrāla blokāde. Vīriešu grupā tikai 2 (9,09 %) pacienti vecumā no 30 līdz 52 gadiem ziņoja par maksimālajām sāpēm un viņiem abiem tika konstatēts patoloģisks anālā sfinktera tonuss pirmsoperācijas periodā. Trīs vīriešiem (27, 29 un 44 gadi) pēc operācijas saglabājās pastāvīgas sūdzības ilgāk par sešām nedēļām, tostarp diskomforts, tūska, kā arī pirmsoperācijas sūdzības – asiņošana, audu prolaps, FI, diskomforts/nieze, perianāli veidojumi un obstruktīva defekācija. Šo vīriešu dzimuma pacientu sūdzības, līdzīgas pirmsoperācijas sūdzībām, mazinājās attiecīgi 12, 13 un 16 nedēļas pēc operācijas. Pētījuma dati par pētījuma dalībnieku pirmsoperācijas sūdzībām un HS pakāpi ir apkopoti un parādīti 3.8. attēlā. Visiem pacientiem pēc operācijas tika nozīmēta pretsāpju terapija (100 %), tomēr pirmajā pēcoperācijas vizītē 35 % no visiem operētiem pacientiem sūdzējās par sāpēm (3.8. attēls), tāpat vīrieši biežāk sūdzējās par gāzu inkontinenci – 25 % gadījumu pēc HS III pakāpes terapijas. Sievietēm izteiktāk progresēja FI pēcoperācijas periodā – 10 % gadījumu. Tomēr, precizējot klīnisko ainu, visbiežāk konstatēts, ka inkontinence faktiski tika jaukta ar steidzamu vēlmi pēc defekācijas. Sieviešu dzimumam arī pēc HS III pakāpes LH, sāpes saglabājās ilgāku periodu kā vīriešiem. Pēcoperācijas perioda vadība, balstoties uz pacientu ambulatoro karšu datiem, tika dinamiski koriģēta, tomēr bija izteikti variabla atkarībā no ķirurga izvēles. Pēcoperācijas sāpes pirmajās 24 stundās tika vērtētas, izmantojot vizuālo analoģo sāpju skalu (VAS). Vidējais sāpju intensitātes rādītājs pēc III pakāpes HS ārstēšanas ar LH metodi bija 1–7 VAS punkti, savukārt pēc IV pakāpes

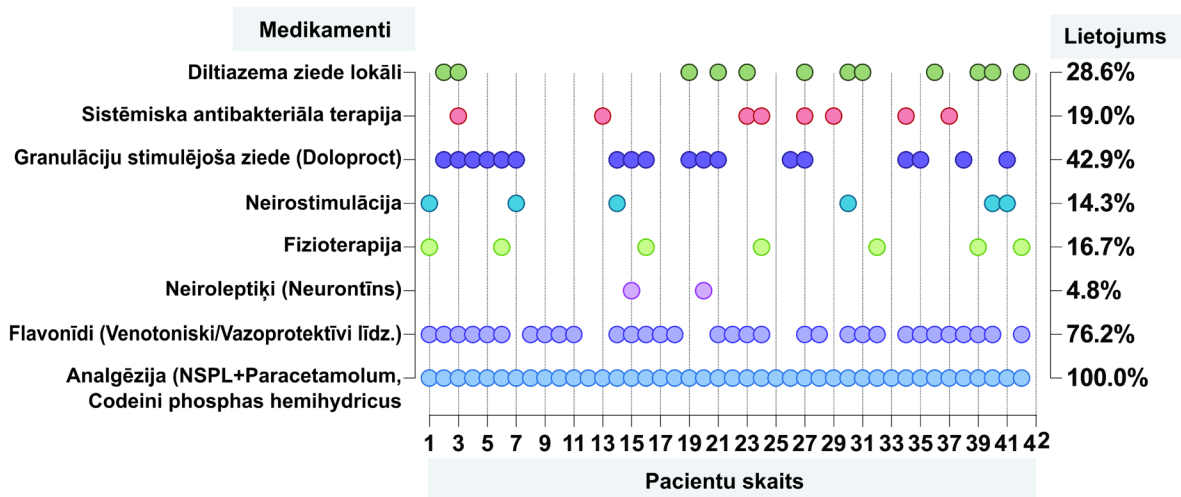
HS – 1–8 VAS punkti pirmajās 24 stundās. Tomēr jāatzīmē, ka presakrālā blokāde tika veikta tikai 16 no 42 pacientiem (38,1 %), lai gan ir zināms, ka presakrālā bloka aplikācija ar bupivakaīnu būtiski samazina pēcooperācijas sāpju intensitāti un paaugstina pacientu apmierinātību. Visbiežāk pēcooperācijas periodā tika ordinēts kombinētais pretsāpju medikaments, kas sastāv no 500 mg paracetamola un 30mg kodeīna (*ULTRACOD* 500 mg/ 30 mg) tabletes līdz 4 reizēm dienā vai NSPL grupai piederošās *keterolacum trometamolom* (*Ketanov* 10 mg) tabletes lietošanai līdz 2 reizēm dienā. Flavonoīdi tika nozīmēti 76,2 % gadījumu, savukārt antibakteriālā terapija – 19 % gadījumu, atbilstoši noteiktajām indikācijām. Lokālie granulāciju stimulējošie krēmi tika lietoti 42, 9 %, bet diltiazems tika lietots lokāli 28, 6 %, un vīriešu dzimumam to ordinēja divreiz biežāk. Fizioterapeita uzraudzība mazā iegurņa muskuļu koordinācijas atjaunošanai bija nepieciešama 16,7 % gadījumos, bez būtiskām dzimumu atšķirībām. Neirostimulācija, lai nodrošinātu pareizu neiromuskulārās sistēmas funkcionēšanu un nervu impulsa vadīšanu, bija nepieciešama 14,3 % pacientu, un šie gadījumi vienmērīgi sadalījās starp abiem dzimumiem (3.9. attēls).



3.7. attēls. Pēcooperācijas sāpju dinamika divu nedēļu novērošanas periodā pacientiem ar III un IV pakāpes-HS



3.8. attēls. Pirmsoperācijas sūdzību sadalījums pēc dzimuma un HS stadijas, kā arī pēcoperācijas periodā konstatētās sūdzības atkarībā no HS stadijas un dzimuma

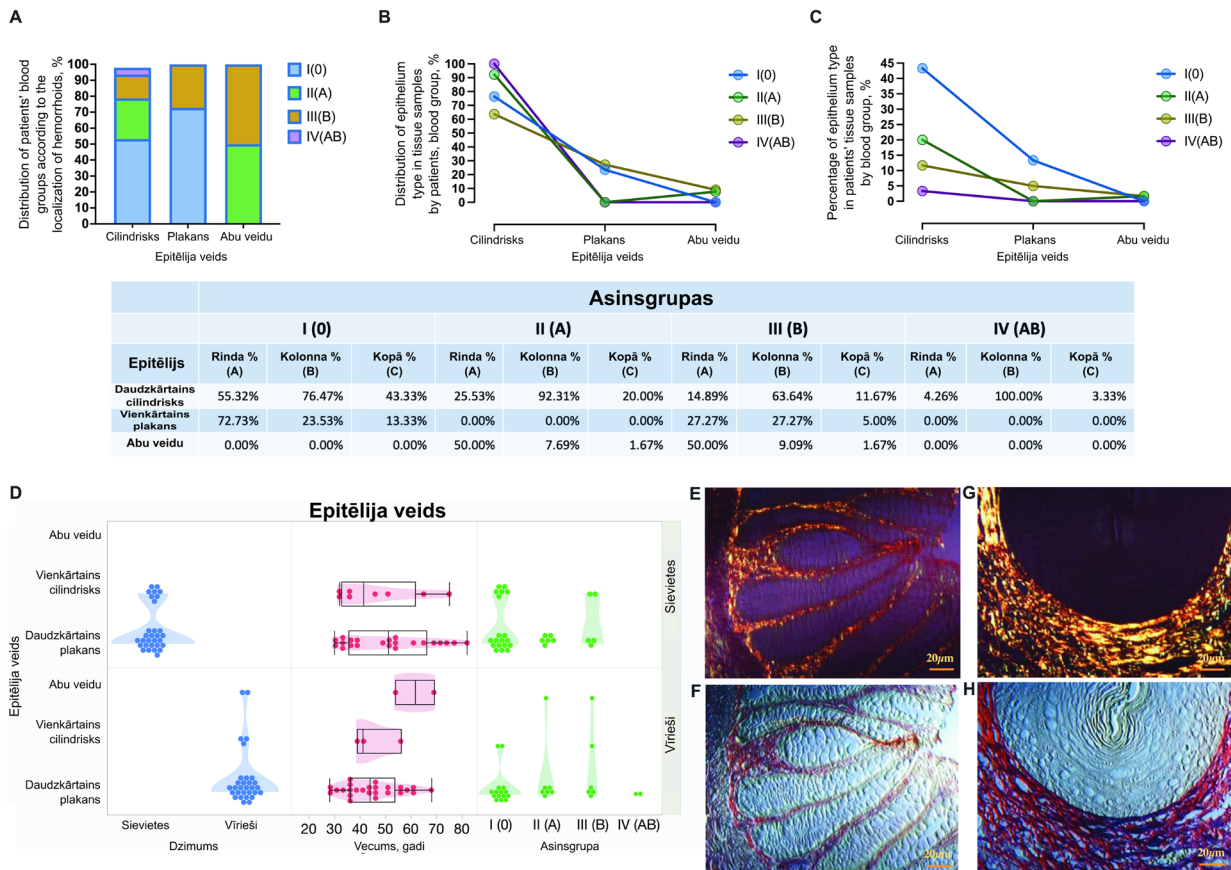


3.9. attēls. Pēcoperācijas aprūpē izmantotie medikamentozie līdzekļi un terapeitiskās intervences

3.3. Histopatoloģiskā stratifikācija un audu paraugu novērtēšana, kas lokalizēti virs un zem zobainās līnijas, atkarībā no izmantotās ķirurģiskās metodes

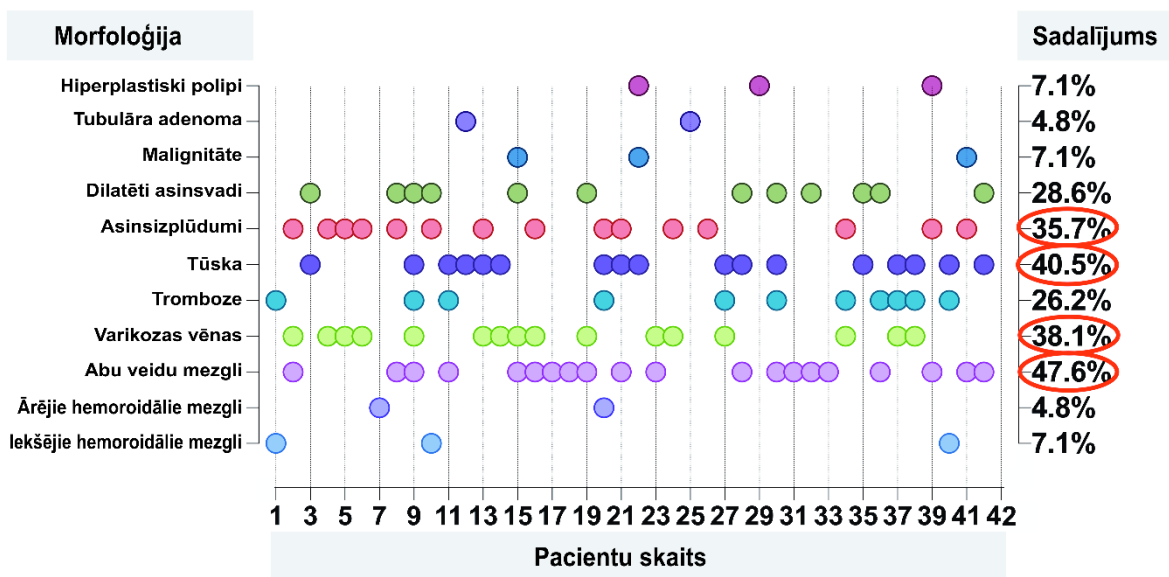
Šajā pētījumā retrospektīvi tika izmantoti 60 ķirurģiski iegūti III un IV pakāpes HS pacientu audu paraugi. Histopatoloģiski audi tika iedalīti divās grupās: paraugos, kuros gļotādu klāja vai nu vienkārtains cilindriskais epitēlijs, vai daudzkārtains plakans epitēlijs, un paraugos, kuros bija identificējami abi epitēlija veidi un pārejas zona. Tas attiecīgi atspoguļoja iekšējo un ārējo hemoroidālo mezglu struktūru (3.10. attēls). Dažādas formas kriptas atradās gļotādas pašaisargslāņa lamina propria irdenajos saistaudos (3.10. E un F attēls). Savukārt daudzkārtains plakans epitēlijs tika vizualizēts virs blīvāk sakārtotiem saistaudu kūlīšiem, kas atrodas zem bazālās membrānas (3.10. G un H attēls). Pacienti ar 0 asinsgrupu veidoja lielāko grupu, kurā ķirurģiskie paraugi tika iegūti virs zobainās līnijas, kam sekoja A, B un AB asinsgrupas pacienti, sasniedzot attiecīgi 55,32 %, 25,53 %, 14,89 % un 4,26 %. Savukārt vienkārtainā cilindriskā epitēlija klātbūtne tika apstiprināta attiecīgi 72,73 %, 0,00 %, 27,27 % un 0 % gadījumu 0, A, B un AB asinsgrupu pacientiem (3.10. A attēls). Visbeidzot ķirurģiskie paraugi ar pārejas zonu un abiem epitēlija veidiem veidoja tikai pa 50 % no visiem A un B asinsgrupas pacientu paraugiem (3.10. A, B un C attēls). Sievietēm biežāk nekā vīriešiem ķirurģiskie paraugi bija iegūti zem zobainās līnijas; tikai diviem vīriešiem audu paraugi tika konstatēti proksimāli no pārejas zonas pēc konvencionālas ekscīzijas tipa hemoroidektomijas (3.10. D attēls).

Prospektīvajā pētījumā tika izmantoti 42 ķirurģiski iegūti audu paraugi no III un IV pakāpes HS pacientiem. Histopatoloģiskajā izmeklēšanā visbiežāk konstatēja abu veidu (iekšējos un ārējos) hemoroidālos mezglus – 47,62 % gadījumu, savukārt izolēti ārējie mezgli tika atrasti tikai 4,76 % gadījumu (3.11. attēls). Tāpat rezecētajos anorektālajos audos pēc LH 40,48 % gadījumu bija izteikta tūska, kam sekoja izteikti varikozas vēnas zemgļotādā (38,10 % gadījumu) un asinsizplūdumi (35,71 % gadījumu), kas verificēti kā nejatrogēni. Visbeidzot izmeklējamajos audos pēc hemoroidektomijas, 7,14 % gadījumu un (tikai vīriešiem) konstatēja hiperplastiskus polipus, tāpat katram dzimumam pa vienam gadījumam tika konstatēta villoza (bārkstaina) adenoma, kā arī trīs ļaundabīgi anorektāli procesi (kopā 7,14 % gadījumu).



3.10. attēls. Histopatoloģisko paraugu lokalizācija attiecībā pret zobaino līniju pacientiem ar HS atkarībā no pacienta dzimuma un AB0 asinsgrupas (A–D)*

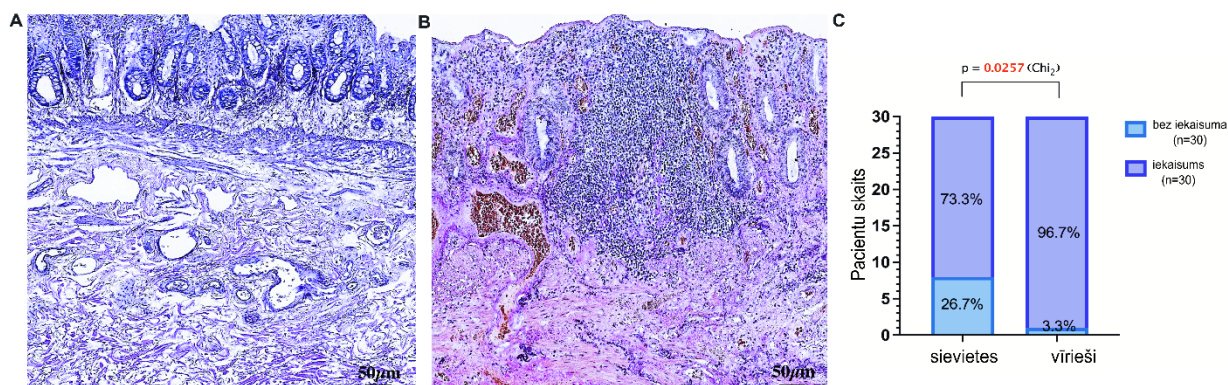
*Iegarenas un paralēlas kriptas, kas izvietotas irdenos saistaudos, redzamas polarizētā gaismā (E) un diferenciālās interferences režīmā (F). Daudzkārtainam plakanam epitēlijam, kas balstās uz bazālās membrānas, seko cieši sakārtoti kolagēna kūļi; tos novēro, izmantojot polarizētu gaismu (G) un diferenciālās interferences režīmu. Novērojot polarizētā gaismā, gļotādas lamina propria demonstrē I un III tipa kolagēna šķiedras, kas iekrāsotas attiecīgi dzeltensārtākā un zaļā krāsā. Picro Sirius Red krāsojums (E-H). Mērogs: 20 μm.



3.11. attēls. Rutīnas histopatoloģiskās izmeklēšanas rezultāti LigaSure grupai

3.4. Anorektālo audu strukturālās izmaiņas pacientiem ar prolabējošu HS

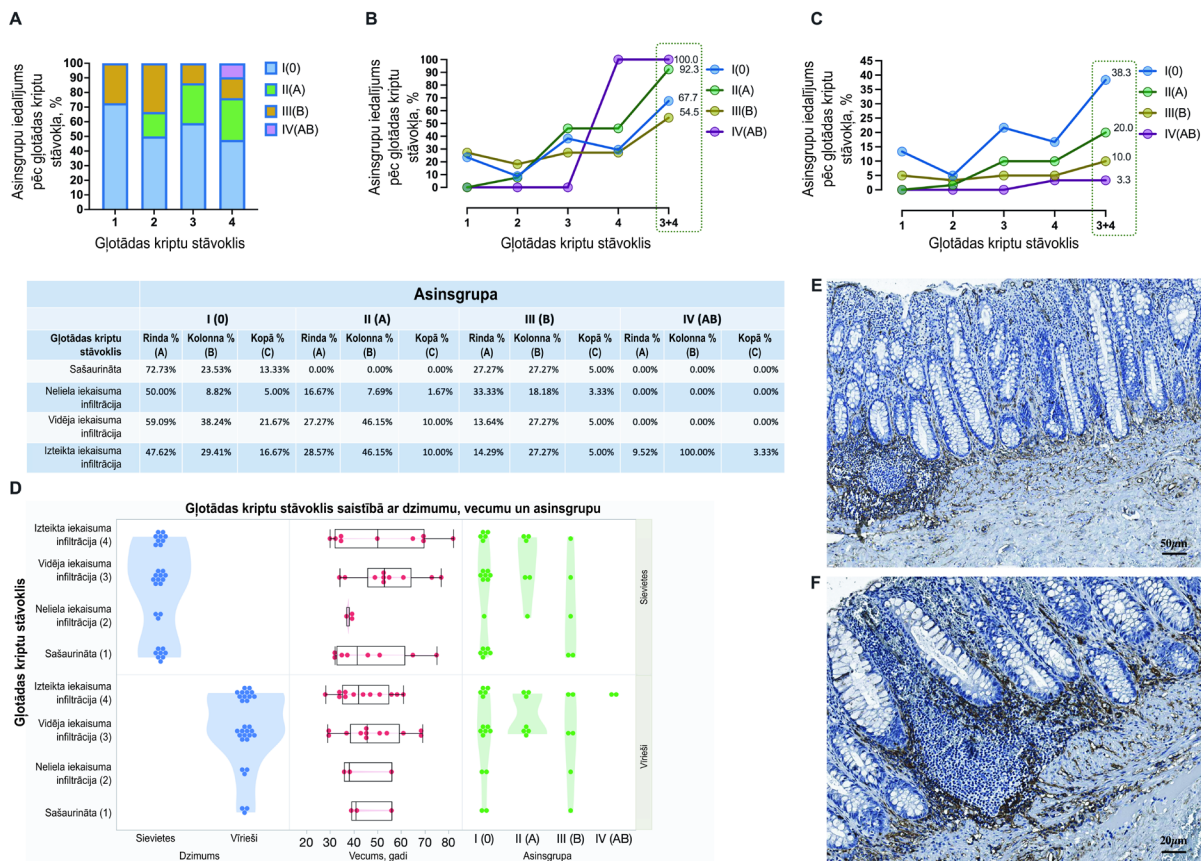
Hroniskas taisnās zarnas gļotādas strukturālās izmaiņas, ieskaitot iekaisuma šūnu infiltrāciju, deformāciju un kriptu skaita samazināšanos, tika konstatētas audu paraugos, kas iegūti no pacientiem ar HS (3.12. A un B attēls). Šajā pētījumā no vīriešiem iegūtie anorektālie audi uzrādīja izteiktākas iekaisuma pazīmes (96,72 % pret 3,28 %) nekā paraugi, kas iegūti no sievietēm ar HS (3.12. C attēls).



3.12. attēls. Taisnās zarnas gļotādas un zemgļotādas histopatoloģiskās izmaiņas HS gadījumā atkarībā no iekaisuma intensitātes*

*Reprezentatīvs gļotādas un zemgļotādas histopatoloģisko pārmaiņu attēls HS gadījumā, ja nav (A) un ir (B) iekaisums. Iekaisuma pakāpe anorektālos paraugos, kas iegūti no vīriešiem, ir ievērojami augstāka nekā tajos, kas iegūti no sievietēm (C).-(A) Taisnās zarnas gļotāda demonstrē paralēlas kriptas; dziedzeri nav vienāda garuma un bieži neatrodas uz gļotādas muskuļu plātnītes; zemgļotādā novietoti asinsvadi gan ar plānu, gan ar biezu sienīņu.-(B) Asinsvadi ar sienīņas bojājumiem vizualizēti taisnās zarnas gļotādā. Iekaisuma infiltrāts izraisa kriptu samazināšanos un deformāciju, kā arī ieaugumus haotiski organizētajā gļotādas muskuļu plātnītē. *Van Gieson* krāsošana (A, B). Mērogs: 50 μm.

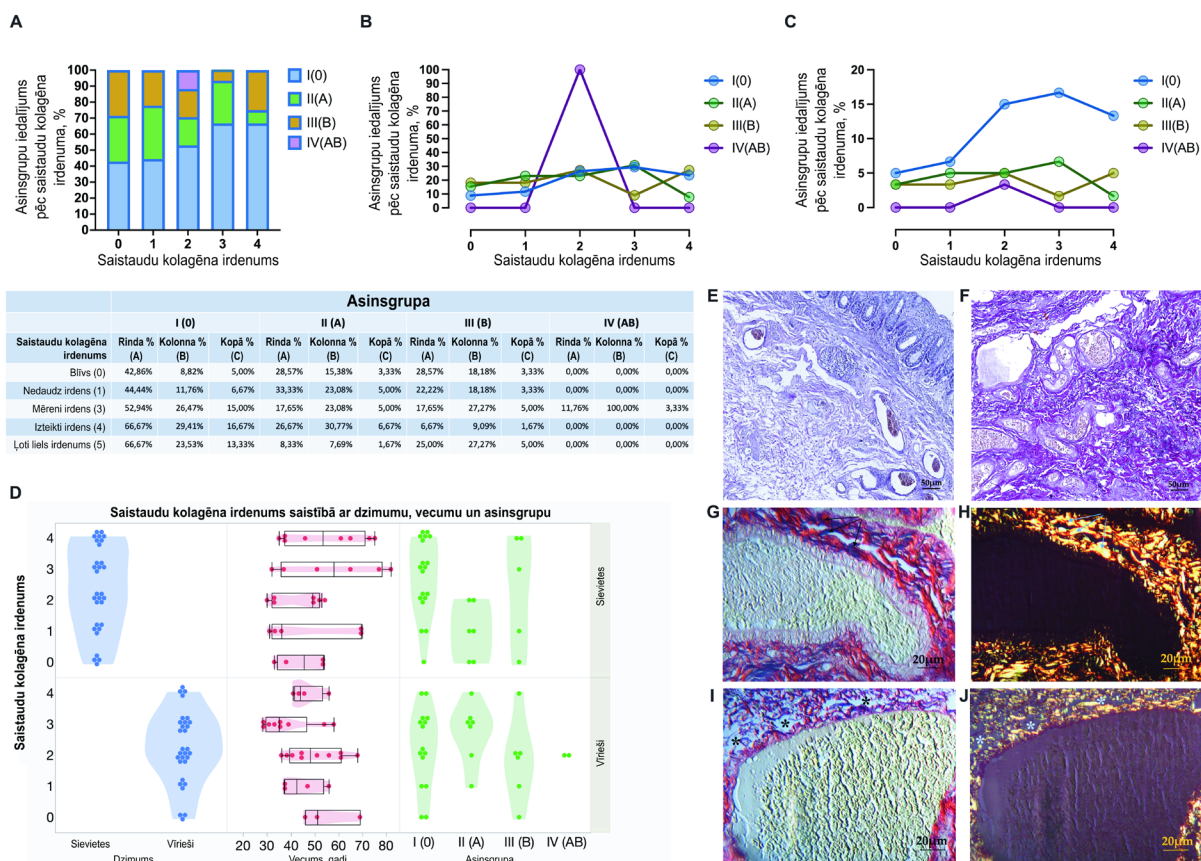
Turklāt, lai labāk izpētītu hroniskus gļotādas bojājumus HS gadījumā, tika veiktas IHĶ reakcijas, lai noteiktu asinsvadu un imūno šūnu iesaistīšanos audu pārmaiņās. Anti-CD34 IHĶ krāsošana tika izmantota, lai analizētu gļotādas apvalka vaskularitāti, imūno šūnu klātbūtni un to izplatību. Mazo gļotādas asinsvadu endotēlija šūnas pozitīvi reaģēja ar anti-CD34 antivielu, padarot tās viegli vizualizējamas un analizējamas. Tika konstatēts, ka virsmas molekula CD34 marķē imūnkompetentās šūnas, kas infiltrē gļotādu (3.13. E un F attēls). Gļotādas kriptas tika izvērtētas, un tika noteikta to bojājuma pakāpe (3.13. A–D attēls). Izteikti bojāta un iekaisusi gļotāda tika konstatēta attiecīgi 47,62 %, 28,57 %, 14,29 % un 9,52 % gadījumu 0, A, B un AB asinsgrupu pacientiem (3.13. D attēls).



3.13. attēls. Hronisku gļotādas bojājumu histopatoloģiskais novērtējums pacientiem ar HS atkarībā no dzimuma un AB0 asinsgrupas*

*Kriptu strukturālā izskata shematisks attēlojums HS pacientiem ar 0, A, B un AB asinsgrupām (A, B, C). Gļotādas dziedzeru stāvoklis tiek novērtēts HS vīriešiem un sievietēm dažādās vecuma grupās (D). Reprēzentatīvs iekaisušas gļotādas histopatoloģisko pārmaiņu attēls HS gadījumā (E, F). CD34 imūnhistoķīmija (A, B). Mērogs: 50 μm (A), 20 μm (B).

Gan sievietēm, gan vīriešiem visās asinsgrupās tika konstatēti izteikti taisnās zarnas gļotādas bojājumi. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp sievietēm un vīriešiem, kā arī dažādām vecuma grupām, novērtējot hroniskus gļotādas bojājumus atkarībā no HS pakāpes, netika konstatētas. Anorektālo audu novērtējums tika veikts līdz zemgļotādas līmenim, un kolagēna šķiedru, tostarp perivaskulāro šķiedru, integritāte un blīvums tika pētīts, izmantojot specifiskas histoķīmiskās krāsošanas metodes – *Van Gieson* un *Picro Sirius Red* (3.14. E–J attēls), kuru dati apkopoti rezultātu diagrammās (3.14. A–C attēls). Analīze HS pacientu audu paraugos apstiprināja kolagēna struktūras pārmaiņas saistaudos. Irdena kolagēna izkārtojuma klātbūtne audu paraugos tika apstiprināta un tālāk novērtēta proporcionāli pētāmo HS pacientu skaitam. Tas tika konstatēts lielai daļai 0 asinsgrupas HS pacientu – 42,86 %, kam sekoja A un B asinsgrupu HS pacienti – attiecīgi 28,57 % un 28,57 %. Novērtējot kolagēna blīvumu pacientu paraugos atkarībā no dzimuma un dažādām vecuma grupām, netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības (3.14. D attēls).

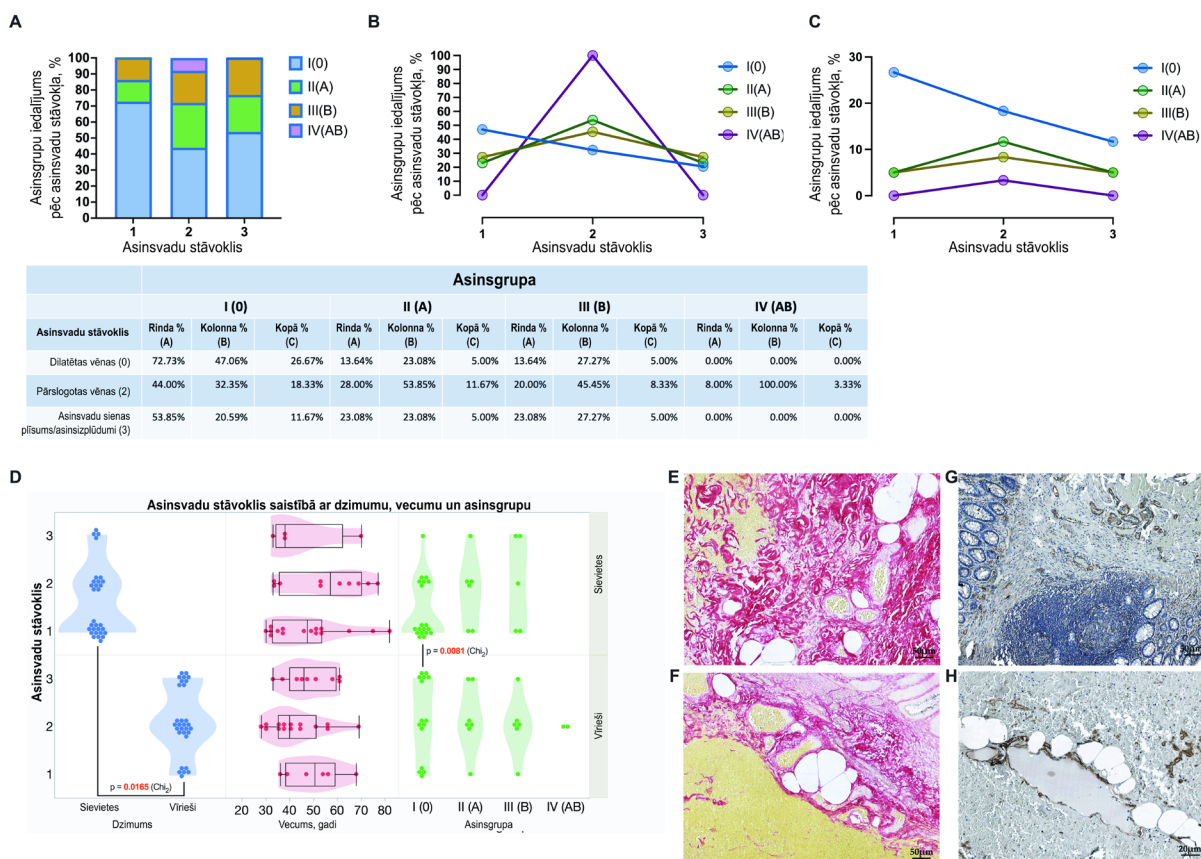


3.14. attēls. Saistaudu kolagēna šķiedru novērtējums pacientiem ar HS atkarībā no dzimuma un AB0 asinsgrupas*

*Saistaudu kolagēna šķiedru histokīmiskais novērtējums vīriešiem un sievietēm ar HS, ar dažādām asinsgrupām (A-D). Irdenā (E) vai blīvā (F) zemgļotādas slānī redzami pārslogoti asinsvadi ar plānu vai biezu sienīšu, *Van Gieson* krāsojums (E, F). Mērogs: 50 μm. Perivaskulārais kolagēns novērtēts asinsvados ar biezu sienīšu (G un H) un plānu sienīšu (I un J), izmantojot diferenciālās interferences (G un I) un polarizētās gaismas režīmu (H un J). Novērojot polarizētā gaismā, I un III tipa kolagēna šķiedras tiek iekrāsotas attiecīgi dzeltenīgi sarkanā un zaļā krāsā. *Picro Sirius Red* krāsojums (H un J). Mērogs: 20 μm.

IHK reakcijas tika izmantotas, lai izvērtētu V tipa kolagēna ekspresiju, izplatību un noskaidrotu tā nozīmi asinsvadu sienīņas integritātē. Rezultāti tika novērtēti, izmantojot *Picro Sirius Red* krāsojumu un anti-V tipa kolagēna imūnhistokīmiskās reakcijas visos anorektālo audu paraugos (3.15. E–H attēls).

Paplašinātu un plīsušu zemgļotādas vēnu klātbūtne tika apstiprināta attiecīgi 72,73 %, 13,64 %, 13,64 % un 0 % gadījumu, kā arī 51,35 %, 27,03 %, 18,92 % un 2,70 % gadījumu 0, A, B un AB asinsgrupu pacientiem (3.15. A–C attēls). Novērtējot asinsvadu integritāti pacientu paraugos atkarībā no dzimuma, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības, turpretim dažādās vecuma grupās tās netika novērotas (3.15. D attēls). Šajā pētījumā tika pierādīts, ka HS gadījumā asinsvadu gultnes plīsumi vīriešiem sastopami ievērojami biežāk nekā sievietēm ($p = 0,0165$). Turklāt 0 asinsgrupas vīriešiem prolabējoša HS biežāk izpaudās ar asiņošanu salīdzinot ar 0 asinsgrupas sievietēm ($p = 0,0081$).



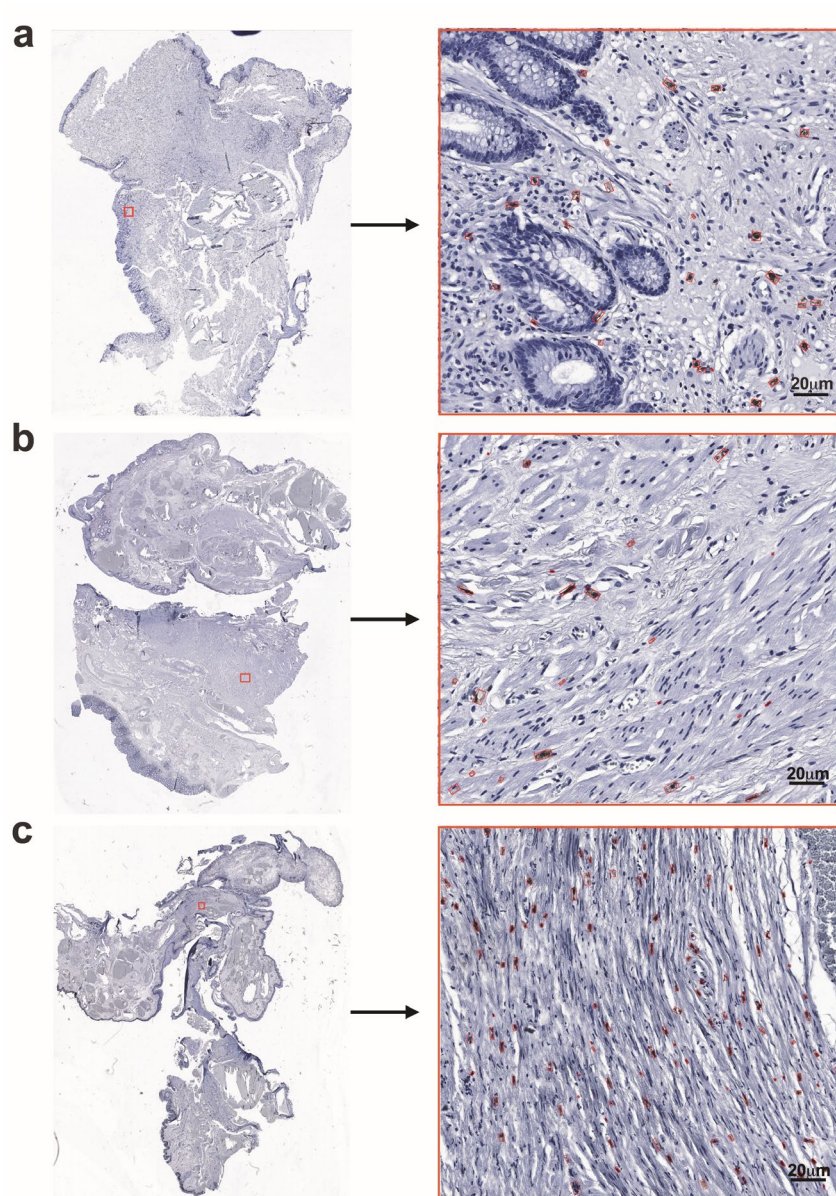
3.15. attēls. Kolagēna arhitektūras īpatnības un to loma asinsvadu struktūras saglabāšanā

(A) Asinsgrupu sadalījums atkarībā no pacientu asinsvadu stāvokļa. (B) Asinsvadu stāvokļa sadalījums pēc pacientu asinsgrupām. (C) Asinsvadu stāvokļa sadalījums procentos pēc pacientu asinsgrupām. (D) Asinsvadu stāvokļa korelācija ar dzimumu, vecumu un asinsgrupu. (E) Saistaudu mazās arteriolas, kolagēnās šķiedras sakārtotas haotiski un daļēji ieaug hemorāģijas zonā. (F) Pilnasinīgi un ievērojami paplašināti zemgļotādas asinsvadi. (G) Iekaisusi gļotāda ar kriptu deformācijām un sabiezinātu gļotādas muskuļu plātnīti; mazie gļotādas un zemgļotādas asinsvadi iezīmēti ar antivielu pret V tipa kolagēnu. (H) Mazie paplašinātie zemgļotādas asinsvadi, kas iezīmēti ar anti-V tipa kolagēnu antivielu un ieskausti plašā hemorāģijas laukā.

Picro Sirius Red krāsojums (E un F); anti-V tipa kolagēna imūnhistoķīmiskā reakcija (G un H).

Mērogs: 50 μm (E, F, G), 20 μm (H).

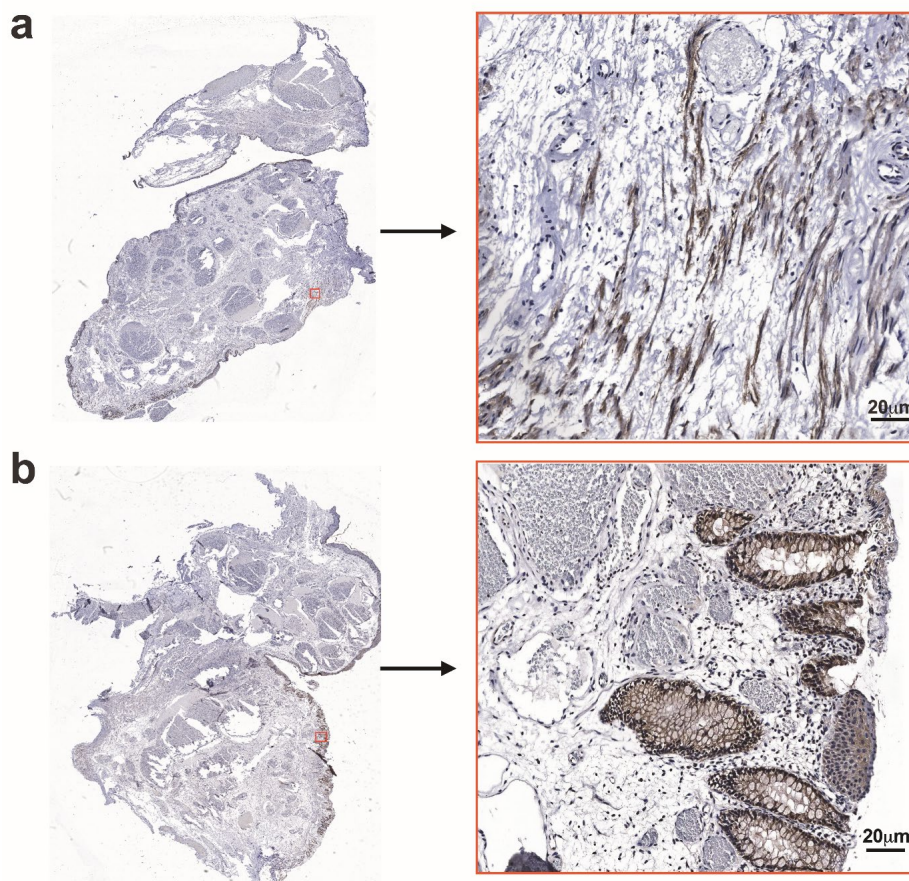
Anti-CD117 un anti-ANO1 imūnhistoķīmiskās reakcijas tika izmantotas, lai noteiktu intersticiālo Kahala šūnu (IKŠ) klātbūtni un izplatību audos, kā arī novērtētu ANO1 (ar kalciju aktivētā hlorīda kanāla proteīna) membrānas ekspresiju, kas tika vizualizēta gan kriptu, gan gludo muskuļu šūnu membrānās. IHK reakcijas demonstrēja, ka IKŠ ir sazarotas šūnas, kas izkļiedētas starp gludo muskuļu šūnām. IKŠ blīvums, kas saistīts ar anālā kanāla sienas muskuļu komponentu, pētījuma grupā pacientiem ar HS būtiski mainījās (3.16. a–c attēls). Mazinoties anālā kanāla sienas muskuļu komponentam un parādoties lieliem, paplašinātiem asinsvadiem, IKŠ tika konstatētas samazinātā skaitā, bieži perivaskulārā lokalizācijā (3.16. attēls).



3.16. attēls. Pilna preparāta skenēti anorektālo audu paraugi ar reģiona atlasu un IKŠ iezīmēšanu, izmantojot DNT algoritmu*

*(a) Reprēzentatīvs attēls, kurā redzama gļotādas muskuļslāņa (*lamina muscularis mucosae*) biezuma samazināšanās un haotiska miocītu orientācija, IKŠ uzrāda pozitīvu imūnhistoķīmisko reakciju (brūnā krāsā). (b) neliels IKŠ skaits *in muscularis externa*. (c) Blīvi izvietotas IKŠ *in muscularis externa*, Mērogs: 20 μm

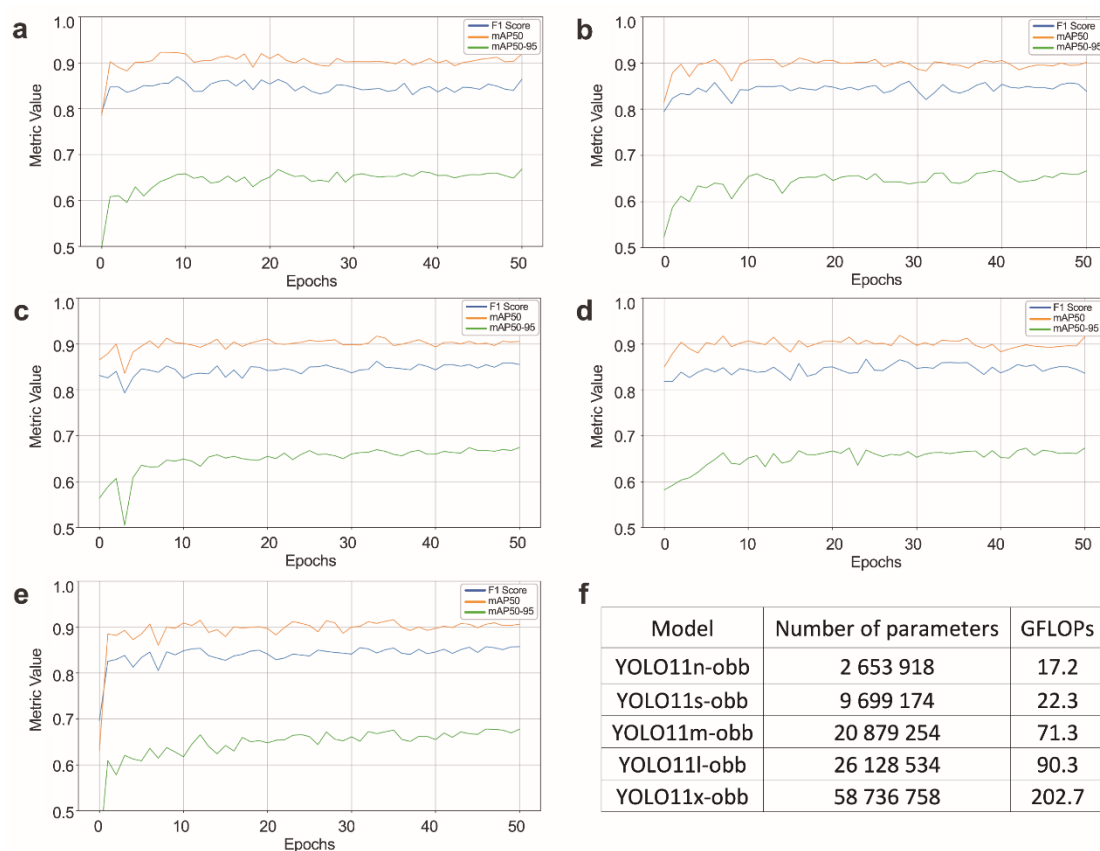
ANO1 imūnreaktivitāte galvenokārt tika novērota kriptu sieniņu epitēlija un gludo muskuļu šūnu membrānās (3.17.attēls). ANO1 ekspresijas līmenis pētījuma kohortas audu paraugos būtiski variēja – dažos gadījumos membrānu ekspresija netika konstatēta, savukārt citos paraugos tā tika vērtēta puskvantitatīvi ar 3 punktiem, kas atbilst ekspresijai vairāk nekā 50 % struktūru.



3.17. attēls. ANO1 ekspresija miocītu (a) un kriptu sienīgas epitēlijšūnu (b) membrānās

Lai identificētu IKŠ, tika apmācīti vairāki dažāda izmēra modeļi, kā parādīts 3.18. attēlā. Apmācība tika veikta līdz 50 apmācības cikliem (angļu: *epochs*), novērtējot modeļa veiktspēju un izmantojot trīs primāros rādītājus: mAP_{50} , mAP_{50-95} un F_1 rezultātu. Visiem MI modeļiem bija līdzīga veiktspēja, mAP_{50} vērtību 92 %, kas tiek uzskatīts par pietiekamu rādītāju šūnu skaitīšanas uzdevumos. Veicot modeļa atlasīšanu, prioritāte tika piešķirta efektivitātei, tiecoties uz mazāku parametru skaitu, lai nodrošinātu augstāku veiktspēju un lielāku secināšanas (angļu: *inference*) ātrumu arī mazjaudas ierīcēs. Tādejādi, tika atlasīts YOLOv11n-obb MI modelis, kas optimizēts gan precizitātei, gan resursu efektivitātei. Programmatūras audu laukuma kvantitatīvās noteikšanas modulis nodrošināja metodi histoloģisko griezumņu novērtēšanai un konkrētu audu reģionu noteikšanai. Izmantojot TIFF failos iegultos izšķirtspējas metadatus vai lietotāja definētu pikseļa izmēru, algoritms veic pikseļu pārrēķinu laukumā kvadrātmilimetros. Izmantojot morfoloģiskās operācijas programma ģenerē audu masku, kas atvieglo audu aizņemtā laukuma aprēķināšanu attiecībā pret visu priekšmetstikliņu. Pēc modeļu apmācības tika izstrādāta programmatūra “MorpHista”, lai efektīvi apstrādātu lielus VSA un noteiktu IKŠ. Tā integrēja automatizētu detektēšanu un pēcstrādi, atrisinot problēmu, kas saistīta ar segmentēto reģionu atkārtotu salikšanu pēc secināšanas fāzes, lai visas atklātās funkcijas apvienotu vienā attēla failā, vienlaikus apkopojot atbilstošos statistikas datus,

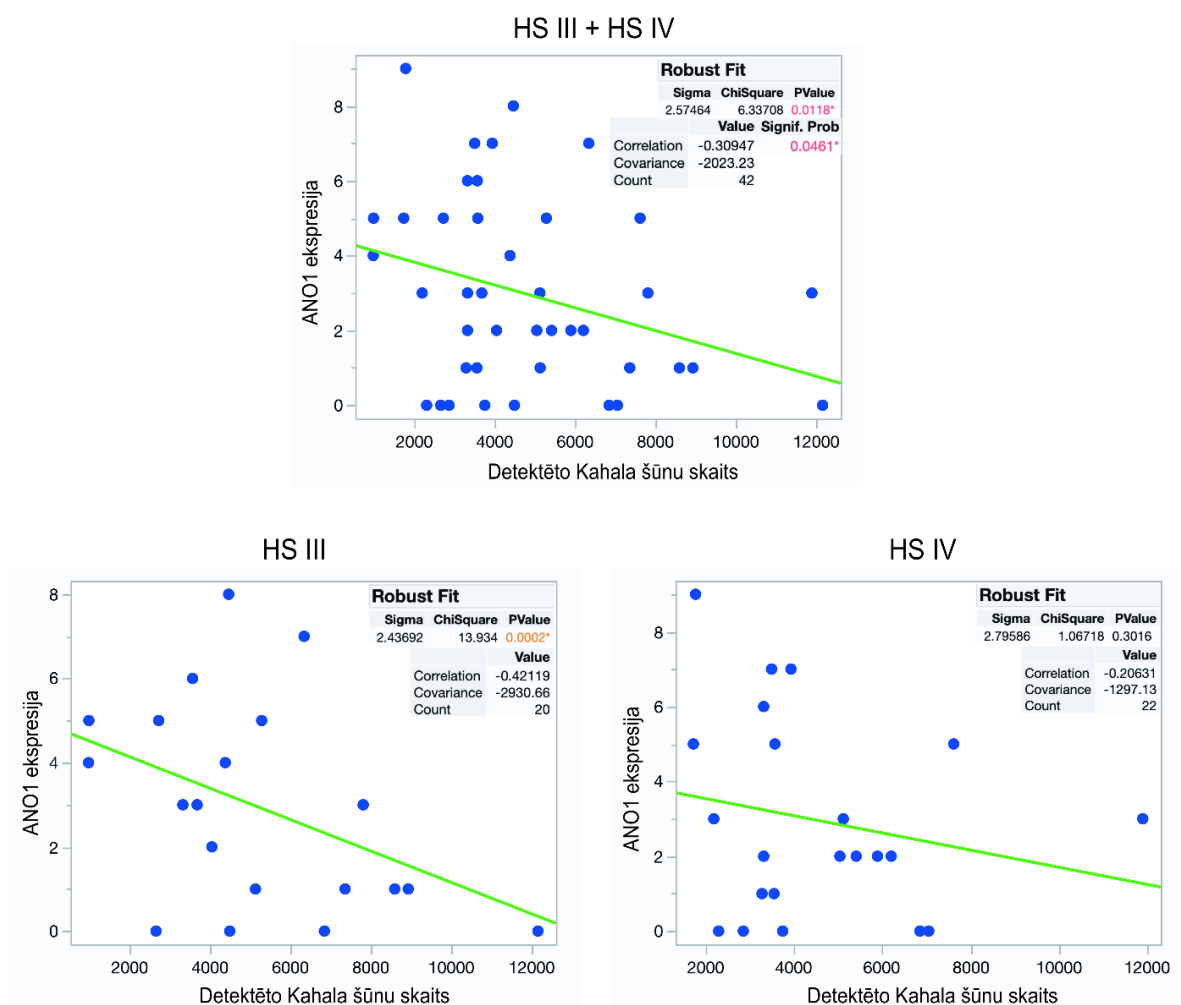
tostarp IKŠ skaitu. Rīks ir publiski pieejams, nodrošinot reproducējamu IKŠ analīzi un veicinot plašākas pētniecības inovācijas digitālajā patoloģijā (3.18. attēls).



3.18. attēls. **Apmācīto modeļu veikspēja***

*(a) YOLO11n-obb, (b) YOLO11s-obb, (c) YOLO11m-obb, (d) YOLO11l-obb, (e) YOLO11x-obb un (f) apmācīto modeļu parametri.

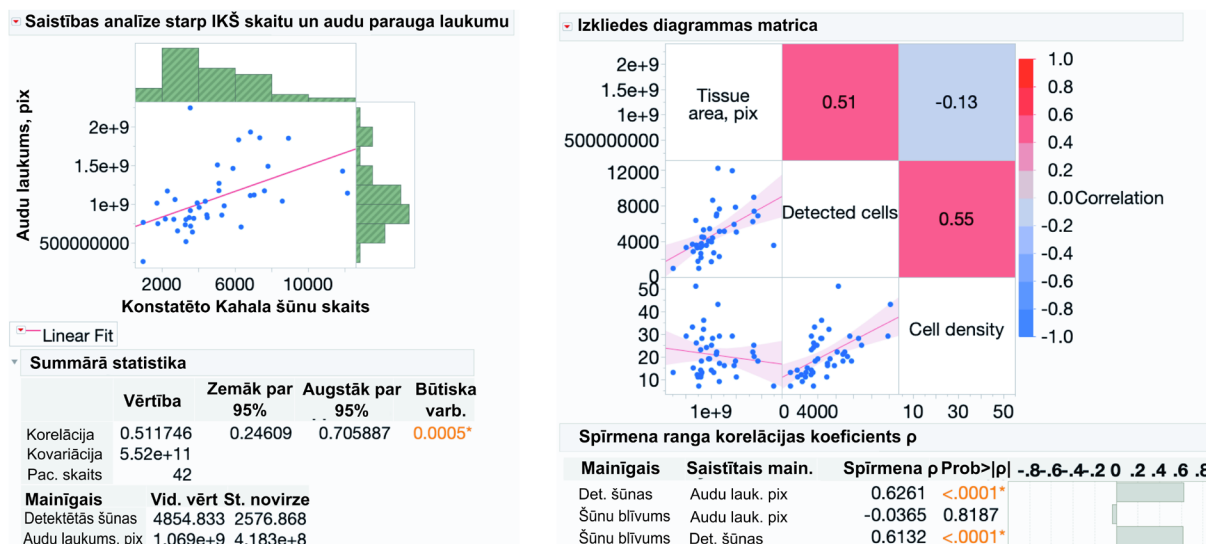
Neskatoties uz centieniem ieviest segmentācijas pieeju ANO1 ekspresijas kvantitatīvai noteikšanai, modelis nav sasniedzis pietiekamu precizitātes līmeni ($\geq 90\%$). Šis trūkums izceļ pikseļu līmeņa klasifikācijas uzdevumu sarežģītību, jo īpaši ņemot vērā krāsošanas intensitātes un audu morfoloģijas mainīgumu mūsu datu kopā. Spēcīga lineārā regresijas analīze vienlaikus apstiprināja apgrieztu saistību starp IKŠ skaitu un ANO1 ekspresiju anorektālajos audos pacientiem ar prolabējošu HS. Audu paraugos ar samazinātu ANO1 ekspresiju miocītu membrānās bija lielāks IKŠ skaits, savukārt paraugos ar paaugstinātu ANO1 ekspresiju bija mazāks IKŠ skaits (3.19. attēls).



3.19. attēls. Trīs izkliedes diagrammas ar robusto lineāro regresiju, kas salīdzina IKŠ skaitu ar ANO1 ekspresijas intensitāti gludajos miocītos*

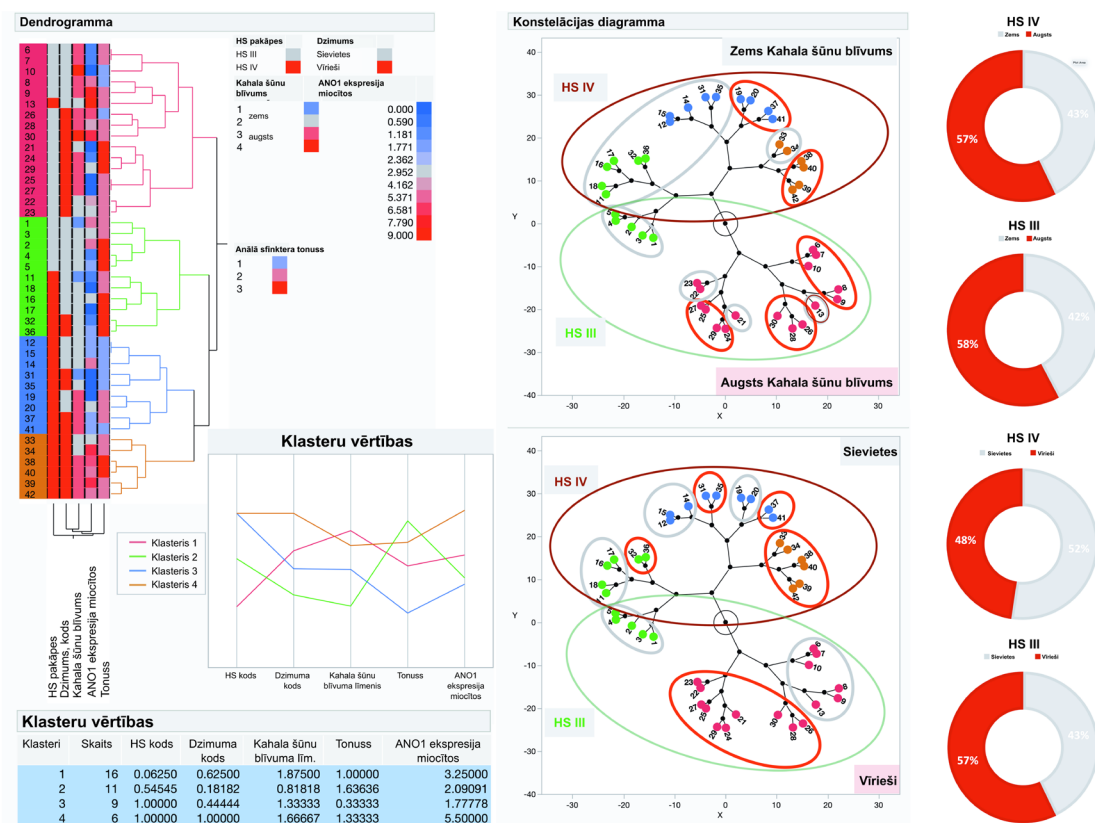
*Apvienotajā paraugā (III + IV pakāpes HS, n = 42) konstatēta mērena, bet statistiski nozīmīga negatīva korelācija ($r \approx -0,30$; $p = 0,046$). III pakāpes HS (n = 20) inversā saistība ir stiprāka un augsti nozīmīga ($r \approx -0,42$; $p = 0,0002$), savukārt IV pakāpes HS (n = 22) gadījumā tā kļūst vāja un statistiski nav nozīmīga ($r \approx -0,21$; $p = 0,30$).

Lai padziļināti analizētu IKŠ nozīmi HS attīstībā, tika veikta korelācijas analīze, izvērtējot saistību starp noteikto IKŠ skaitu un attiecīgā audu parauga laukumu. Aprēķinātais IKŠ blīvums dažādas formas un izmēra ķirurģiskajos paraugos attēlots 3.19.1. attēlā.



3.19.1. attēls. IKŠ blīvums dažādu formu un izmēru audu paraugos

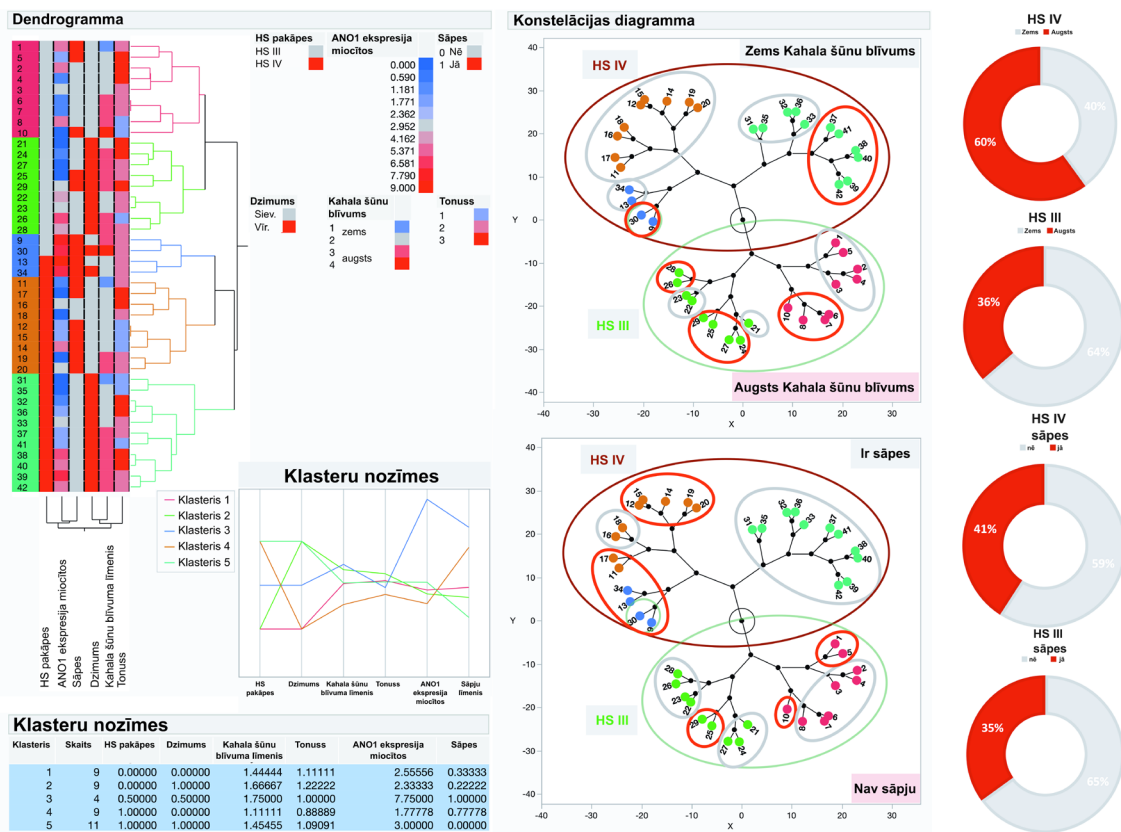
Pētījuma datu analīzei tika izmantota arī nekontrolētā klasterizācijas metode, iekļaujot klīniskos datus, IKŠ un ANO1 imūnhistoķīmiskās analīzes rezultātus, kā arī ar DNT modeļa palīdzību iegūtos datus par IKŠ kvantitatīvo novērtējumu. Hierarhiskajā klasteru analīzē tika iekļauti gan pieci (3.20. attēls), gan seši (3.21. attēls) galvenie faktori. No visiem pacientiem 43 % sieviešu un 57 % vīriešu tika diagnosticēta III pakāpes HS, savukārt 52 % sieviešu un 48 % vīriešu – IV pakāpes HS. IKŠ izplatība tika novērota gandrīz vienmērīgi divos lielos HS pacientu klasteros, kas raksturoti ar III un IV stadijas slimības pakāpēm, attiecīgi veidojot 58 % un 57 % no pacientu ar III un IV pakāpes HS iegūtajiem anorektālajiem audiem (3.20. attēls). Veicot klasteranalīzi, kurā tika iekļauti seši faktori, tika konstatēts, ka tikai viena trešdaļa (36 %) pacientu ar III pakāpes HS uzrādīja augstu IKŠ blīvumu ķirurģiskajos paraugos. Pretēji tam 60 % pacientu ar IV pakāpes HS bija konstatēts augsts šo šūnu blīvums. Abās HS pakāpēs – III un IV – pacientiem tika novērotas diskomforta, sāpju un asiņošanas sūdzības gan pirms, gan pēc operācijas. Pirmsoperācijas periodā sāpes tika ziņotas 35 % pacientu ar III pakāpes HS un 41 % pacientu ar IV pakāpes HS, taču pēc ķirurģiskās ārstēšanas to biežums būtiski samazinājās abās grupās. Asiņošanas simptomiem pēcoperācijas periodā tika konstatēta statistiski nozīmīga samazināšanās ($p < 0,0001$). Tomēr diviem pacientiem, kuriem pēcoperācijas periodā saglabājās asiņošana un bija diagnosticēta IV pakāpes HS, tika novērots augsts IKŠ blīvums anorektālajos audos ($p = 0,0041$), kas varētu liecināt par iespējamu saistību starp IKŠ blīvumu un HS smaguma pakāpi.



3.20. attēls. HS pacientu hierarhiska klasterizācija un IKŠ blīvuma, muskuļu tonusa un slimības smaguma vizuālais attēlojums pētījuma kohortas vīriešiem un sievietēm

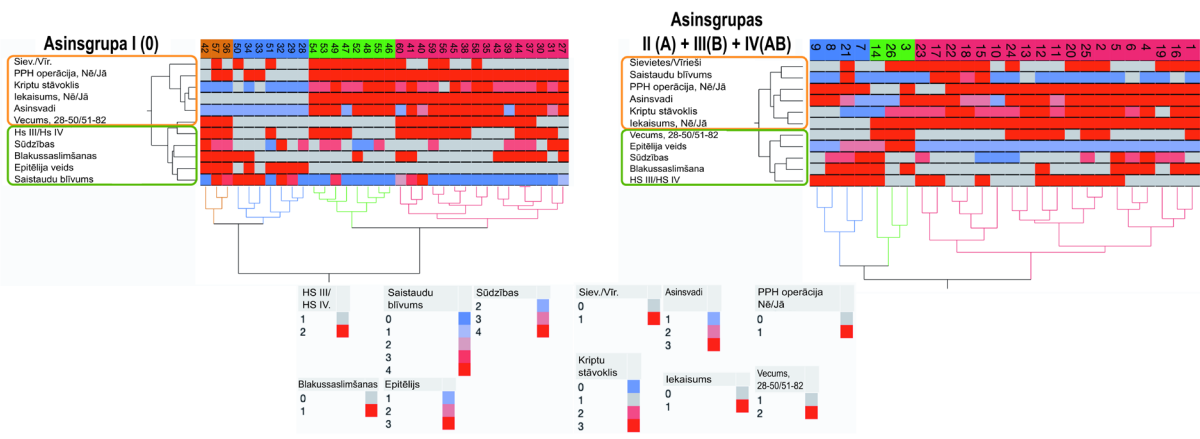
Izmantojot hierarhisko klasteru analīzi, pētījumā tika identificētas piecas pacientu grupas ar augstu iekšējo viendabīgumu, kurās mainīgie lielumi viena klastera ietvaros ir savstarpēji līdzīgāki nekā starp dažādiem klasteriem. Hierarhiskās klasterizācijas dendrogramma, kas sniegta 3.21. attēlā, ilustrē atšķirīgu pacientu kopu veidošanos HS kohortā. Zvaigžņu diagrammas papildus vizualizē HS pacientu sadalījumu klasteros, pamatojoties uz analizēto mainīgo lielumu līmeņiem. Savukārt sektoru diagrammas sniedz vizuālu salīdzinājumu starp pacientiem ar III un IV pakāpes HS, kuri klasificēti pēc zema vai augsta IKŠ blīvuma, kā arī starp pacientiem ar un bez sāpju izpausmēm.

Hierarhiskā klasterizācijas metode tika izmantota arī, lai novērtētu pētāmo klīnisko un morfoloģisko faktoru līdzību un atšķirības. Dati par HS pacientiem ar 0 asinsgrupu tika analizēti atsevišķi no A, B un AB asinsgrupu pacientu datiem (3.22.attēls).



3.21. attēls. HS pacientu hierarhiska klasterizācija un IKŠ blīvuma, sāpju izpausmes, muskuļu tonusa un slimības smaguma vizuālais attēlojums pētījuma kohortas vīriešiem un sievietēm*

*Dendrogramma attēlo divdimensiju koka struktūru, kas attēlo ligzdoto klasteru secību pētītajā HS pacientu grupā attiecībā uz IKŠ blīvumu, sāpju izpausmēm, muskuļu tonusu, ANO1 ekspresijas līmeni miocītos, pacienta dzimumu un slimības smagumu. Mainīgie ir iedalīti krāsu skalā no zilas līdz sarkanai, kas atspoguļo gradientu no zemākās līdz augstākajām novērotajām vērtībām. Dendrogramma parāda, ka atšķirīgas HS pacientu kopas tika identificētas galvenokārt, pamatojoties uz slimības pakāpi, pacienta dzimumu, kā arī IKŠ blīvumu un sāpju izpausmi. Pacientiem sarkanās, dzeltenzaļās un vienā pusē zilās krāsas klusteros bija HS III pakāpe, bet pārējai pētījuma grupai bija IV pakāpe. Jo īpaši HS pacienti tika grupēti zili zaļās krāsas klasterī, savukārt lielākā daļa sarkanās krāsas klasterī ietilpstošo pacientu neziņoja par sāpēm. Pretēji tam HS pacienti zilās krāsas klasterī, kā arī aptuveni puse no oranžās krāsas klastera pacientiem, ziņoja par sāpēm. Visi vīrieši ar HS, kas tika identificēti zili zaļās krāsas klasterī, kā arī gandrīz visas sievietes sarkanās krāsas klasterī, bija bez sāpju simptomiem.

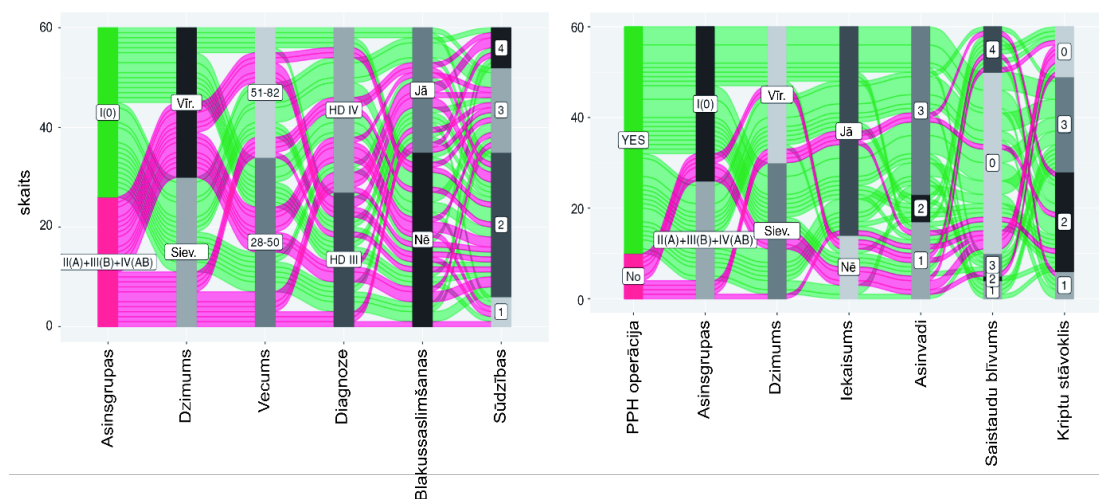


3.22. attēls. Dendrogrammas zaros un lapās attēlotā informācija ietver histopatoloģisko novērtējumu datus par dažādiem anorektālo audu parametriem 60 pacientiem ar III un IV pakāpes HS, kuriem tika veikta ķirurģiska ārstēšana, kā arī datus par pacientu vecumu, dzimumu, sūdzībām un blakusslimībām

0 asinsgrupas pacientiem ar HS tika izdalītas četras atšķirīgas kopas. Turklāt neliels, oranžas krāsas klasteris tika izdalīts tikai HS 0 asinsgrupā. Tomēr tika novērotas noteiktas līdzības attiecībā uz pacientu sūdzībām un blakusslimībām, (bet ne attiecībā uz operācijas veidu) starp pacientiem zilajā klasterī, kas pārstāv HS pacientus ar A, B un AB asinsgrupu. Zaļais klasteris, kas sastāv tikai no 0 asinsgrupas vīriešiem ar HS, kuriem tika veikta PPH operācija, uzrādīja iekaisušu gļotādu, stipri deformētas kriptas un plīsušus asinsvadus, kas saistāmi ar asiņošanu. Sarkanās krāsas klasterī, ko veidoja A, B un AB asinsgrupu pacienti, kuriem arī tika veikta PPH, tika konstatēts, ka vairāku analizēto faktoru līmeņi – īpaši iekaisuma pakāpe, kriptu deformācija un asinsvadu bojājumi – ir līdzīgi tiem, kas novēroti 0 asinsgrupas pacientiem.

3.5. Kategorisko mainīgo sadalījums un savstarpējās attiecības HS pacientu grupās: aluviālo diagrammu analīze

Papildus tika izveidotas aluviālās diagrammas, lai attēlotu asociāciju sadalījumu starp kategoriskajiem mainīgajiem lielumiem. Šāda datu vizualizācijas pieeja tika izmantota, lai skaidrāk atspoguļotu pētīto mainīgo lielumu individuālo variabilitāti – īpaši starp HS pacientiem ar 0 asinsgrupu un pacientiem ar A, B un AB asinsgrupām, kā arī starp pacientiem, kuriem tika veikta PPH operācija, un tiem, kuri tika ārstēti ar citām ķirurģiskām metodēm. Diagrammas papildus ļāva ilustrēt savstarpējās attiecības starp tādiem mainīgajiem lielumiem kā dzimums, vecums, HS pakāpe, blakusslimības, sūdzības, PPH operācijas veikšana un anorektālo audu histoloģiskās īpatnības (3.23. attēls).



3.23. attēls. Aluviālās diagrammas*

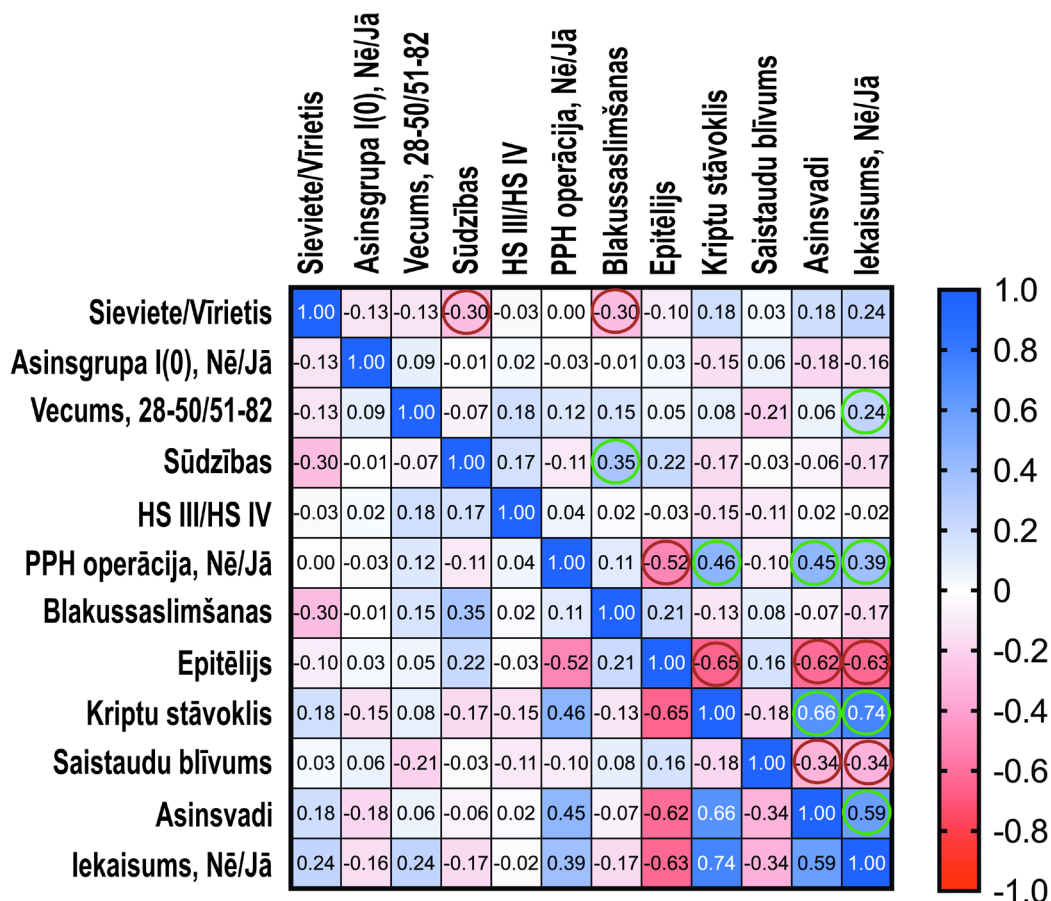
*Aluviālās diagrammas attēlo plūsmas jeb sakarību virzienus starp kategoriskajiem mainīgajiem, kas attēloti kā mezgli. Šajās diagrammās katra individuālā novērojuma vienība ir attēlota rindā, savukārt mainīgo raksturojumi – kolonnās. Katra savienojošā līnija un tās plūsmas ceļš tiek noteikts pēc attiecīgās kategorijas proporcijas kopējā datu apjomā. Kreisajā paneļa daļā diagramma parāda HS pacientu sadalījumu pēc asinsgrupas (0 pret A, B un AB), dzimuma (vīrieši/sievietes), vecuma grupas (jaunāki vai vecāki par 50 gadiem), HS pakāpes (III vai IV), blakusslimībām un ziņoto sūdzību skaita. Savukārt labajā paneļa daļā attēlots to HS pacientu (vīriešu un sieviešu) īpatsvars, kuriem veikta PPH operācija vai cita veida ķirurģiska ārstēšana, sagrupējot datus pēc asinsgrupas (0 pret A, B un AB) un audu morfoloģiskajām īpatnībām – iekaisuma, asinsvadu un gļotādas dziedzeru bojājumiem, kā arī saistaudu blīvuma pakāpes izmeklētajos paraugos.

3.6. Daudzfaktoru HS veicinošo faktoru analīze

Daudzfaktoru analīze tika izmantota, lai labāk izpētītu sakarības starp vairākiem mainīgajiem lielumiem vienlaikus. Kā redzams korelācijas matricā, kas attēlota un parādīta 3.24. attēlā, norāda, ka šajā pētījumā sievietes par sūdzībām ziņoja nedaudz biežāk nekā vīrieši ($r = -0,30$).

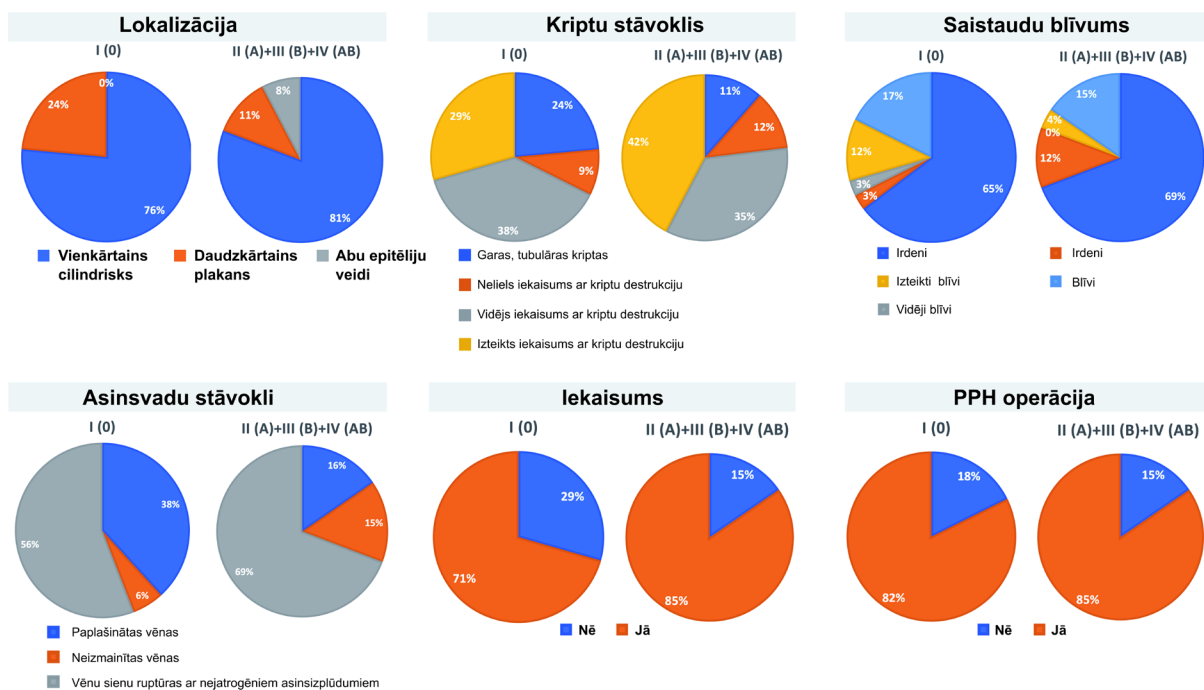
Gados vecākiem pacientiem ar HS tika novērota augstāka iekaisuma attīstības iespējamība nekā jaunākiem pacientiem ($r = 0,24$). Pacientu sūdzību skaits pozitīvi korelēja ar blakusslimību klātbūtni ($r = 0,35$). PPH metodes izmantošana bija saistīta ar labākiem iznākumiem pacientiem, kuru audu paraugos tika konstatēts vienkārtains cilindrisks epitēlijs, salīdzinot ar tiem, kuru paraugos bija daudzkārtainais plakanais vai pārejas zonas epitēlijs ($r = -0,52$). Šī metode biežāk tika izmantota pacientiem, kuriem tika novērotas kriptu formas izmaiņas ($r = 0,46$), asiņošana ($r = 0,45$) un iekaisums ($r = 0,39$). Iekaisuma infiltrāts kriptu apvidū tika konstatēts biežāk nekā daudzkārtainā plakanā epitēlija esības gadījumā ($r = -0,63$), savukārt asiņošana biežāk tika novērota gļotādā, ko sedz vienkārtains cilindrisks epitēlijs ($r = -0,62$). Saistaudu blīvuma samazināšanās korelēja ar asiņošanu ($r = -0,34$) un izteiktāku iekaisuma infiltrāciju ($r = -0,34$). Izteikti deformētas kriptas bija cieši saistītas ar plīsušiem asinsvadiem, asiņošanu un izteiktāku iekaisuma šūnu infiltrāciju ($r = 0,74$). Visbeidzot, tika konstatēta mērena korelācija starp plīsušu asinsvadu un asiņošanas parādīšanos un audu iekaisumu ($r = 0,59$).

Visbeidzot, tika veikta salīdzinošā analīze par galveno kategorisko mainīgo lielumu īpatsvaru, kas šajā darbā tika pētīts 0 asinsgrupas HS pacientiem un citiem asinsgrupu tiem (3.25. attēls). 0 asinsgrupas HS pacientiem tika veikts proporcionāli vairāk operāciju zem zobainās līnijas, salīdzinot ar citu asinsgrupu pacientiem (24 % pret 11 %). Turklāt 0 asinsgrupas pacientiem, salīdzinot ar citu asinsgrupu pacientiem, biežāk tika konstatēti neizmainīti gļotādas dziedzeri (24 % pret 11 %). Jāatzīmē, ka minimāli un izteikti blīvi sakārtotu saistaudu kolagēna šķiedru proporciju sadalījums būtiski atšķīrās starp HS pacientiem ar 0 asinsgrupu un pacientiem ar citām asinsgrupām. Turklāt, paplašinātas zemgļotādas vēnas bija divas reizes biežāk sastopamas (38 % pret 16 %) 0 asinsgrupas pacientu audu paraugos, salīdzinot ar citiem asinsgrupu tiem. Vienlaikus anorektālie audi, kas iegūti no 0 asinsgrupas pacientiem, bija mazāk iekaisuši (29 % pret 15 %), salīdzinot ar citu asinsgrupu paraugiem. Visbeidzot, retrospektīvajā pētījuma daļā PPH hemoroidopeksija (*Longo* operācija) tika tehniski vienādi piemērota lielākajam HS pacientu skaitam.



3.24. attēls. Pētīto mainīgo korelogramma*

*Šajā grafikā korelācijas koeficienti ir iekrāsoti atbilstoši vērtībai. Pozitīvās korelācijas tiek parādītas zilā krāsā, bet negatīvās korelācijas tiek parādītas sarkanā krāsā. Krāsu intensitāte ir proporcionāla korelācijas koeficientiem. Krāsainie apli norāda asociācijas ar nozīmīguma līmeni $p < 0,05$.



3.25. attēls. Kategorisko mainīgo īpatsvara salīdzinājums pacientiem ar 0 asinsgrupu un citām asinsgrupām

3.7. Iespējamās patofizioloģiskās terapijas iespējas pacientiem ar prolabējošu HS

3.1. tabula

Patofizioloģiskās terapijas iespējas pacientiem ar prolabējošu HS

Etioloģiskais faktors	Patofizioloģiskais mehānisms	Iespējamā invazīvā ārstēšana
Prolabējošu anālo spilventiņu esamība	Slīdošie anālie spilventiņi	Gumijas ligatūru aplikācija, hemoroīdu plikācija, hemoroidektomija
Arteriovenozā šunta esība	Asinsvadu patoloģijas – anorektālā varikoze, arteriāla hiperperfūzija, sinusoīdos, asinsvadu dilatācija, venoza dilatācija un hipertensija	Skleroterapija, lāzerhemoroīdoplastijas, Doplera asistēta hemoroidālo artēriju liģēšana
Treica muskuļa darbības vājuma esamība	Taisnās zarnas noslīdējums	Steiplera hemoroidopeksijas – procedūras prolapsam un hemoroīdiem (PPH)

3.8. IKŠ daudzums un blīvums hemoroidālo audu paraugos

IKŠ ir loma KZT motilitātes regulēšanā, radot elektrisko ritmu gludās muskulatūras šūnās un pārveidojot impulsus no enterālo motoru neironiem. Tomēr attiecības starp IKŠ un anālā kanāla funkciju progresējošas HS gadījumā līdz šim nav pietiekami izpētītas. Šajā pētījumā tika izmantoti DNT modeļi, kas apmācīti IHĶ attēlu analīzei, lai novērtētu IKŠ klātbūtni un daudzumu ar HS slimojošu pacientu anālā kanāla audos. Hemoroidektomijas paraugi tika savākti no pacientiem, kuriem tika veikta ekscīzijas tipa operācija ar ierīci *LigaSure*. Mašīnmācīšanās modelis, kura pamatā ir YOLOv11 arhitektūra, tika apmācīts, izmantojot 376 attēlus, lai automatizētu IKŠ noteikšanu pēc CD117 marķiera. DNT modelis precīzi identificēja IKŠ anālā kanāla sienas pilna biezuma histoloģiskajos preparātos (angl. *whole-slide images*). Rezultāti rādīja, ka vienai trešdaļai III pakāpes HS pacientu un 60 % IV pakāpes HS pacientu bija augsts IKŠ blīvums. Turklāt 35 % III pakāpes un 41 % IV pakāpes HS pacientu ziņoja par pēcoperācijas sāpēm, kas, iespējams, bija saistītas ar IKŠ blīvumu.

Diskusija

Hemoroīdi ir zemgļotādas anālie spilventiņi, kas fizioloģiski novērš fēču noplūdi no taisnās zarnas (Lohsiriwat, 2015; Percalli et al., 2019; Salgueiro et al., 2020; Burgos, 2021; Kibret et al., 2021). HS ir šo normālo anatomisko struktūru, kas sastāv no irdeniem saistaudiem, gludās muskulatūras un asinsvadiem, simptomātiska palielināšanās un distāla protrūzija.

Precīza HS izplatība nav zināma, tomēr tā ir viena no visizplatītākajām anorektālajām saslimšanām, kas skar aptuveni trešdaļu pasaules iedzīvotāju (Gardner et al., 2019; Oakland et al., 2019), gan vīriešus, gan sievietes visos vecumos, īpaši 45–65 gadu vecuma grupā. Tāpat HS ir galvenais apakšējā KZT asiņošanas iemesls (Oakland et al., 2019), kas apstiprinājās arī šajā pētījumā, kur asiņošana bija HS visbiežākā manifestācija.

Simptomātiska HS ir daudzšķautņaina slimība, kas bieži rada ievērojamu emocionālu spriedzi, ierobežo ikdienas aktivitātes un būtiski pazemina pacientu sociālās dzīves kvalitāti. Tādi bieži sastopami simptomi kā asiņošana un sāpes pacientiem nereti izraisa bailes un kaunu, liekot ierobežot vai pat pilnībā izvairīties no sabiedriskās dzīves. Daļa pacientu mēģina pielāgot ikdienas ritmu, lai mazinātu simptomu ietekmi, taču ievērojams skaits vērsas pēc medicīniskās palīdzības. Ņemot vērā, ka Latvijā līdz šim nav veikti pētījumi par šo pacientu izplatību un nav pieejama ar to saistītā statistiskā informācija, šī pētījuma pieeja ir īpaši inovatīva un sniedz būtisku ieguldījumu HS izpratnē.

Hemoroīdus klasificē atkarībā no to izvietojuma attiecībā pret zobaino līniju: iekšējie hemoroīdi atrodas virs šīs līnijas un ir klāti ar vienkārtainu cilindrisko epitēliju, savukārt ārējie hemoroīdi atrodas zem tās un tos sedz daudzkārtains plakanais epitēlijs (Lohsiriwat, 2015; Serra et al., 2015; Sun et al., 2016). Klīniskajā praksē HS klasificē, izmantojot Goligera IV pakāpju klasifikācijas modifikācijas. Pētījumā tika izolēti analizētas vēlīnās – III un IV – HS pakāpes, fokusējoties uz klīniskajiem gadījumiem ar izteiktu hemoroidālo mezglu prolabēšanos. III pakāpes prolabējošu HS raksturo audu masas prolaps, kura repozīcijai nepieciešama manuāla palīdzība, savukārt IV pakāpes HS gadījumā prolapsu vairs nav iespējams repozicionēt manuāli, un tas saglabājas pastāvīgi. Neskatoties uz pieaugošajām diagnostikas iespējām un vadlīniju pieejamību, vēlīnu pakāpju HS joprojām ir klīniski izaicinoša un saistīta ar ilgstošu pēcoperācijas atveseļošanās periodu. Šajā pētījumā iekļautie pacienti ar klīniski, ano/rektoskopiski pierādītu prolabējošas HS diagnozi tika ārstēti ķirurģiski pēc neveiksmīgas konservatīvās terapijas, kas nozīmē, ka, jo ilgstošāka simptomātiska HS, jo lielākas pakāpes HS, jo mazāk iespējama konservatīvās terapijas efektivitāte. Pētījumā analizētajos anorektālajos audos abu veidu epitēlijs tika konstatēts tikai 50 % paraugu un tikai pacientiem ar A un B asinsgrupām. Turpretim 0 asinsgrupas pārstāvji veidoja lielāko pētījuma izlases daļu. Šiem pacientiem ķirurģiskie paraugi tika iegūti virs zobainās līnijas, kas norāda, ka viņiem

pārsvarā bija simptomātiski iekšējie hemoroidālie mezgli, kas izpaudās ar asiņošanu un audu masas prolapsu. Šāda manifestācija biežāk tika novērota vīriešiem, kas saskan ar citu autoru rezultātiem (Sun et al., 2016; Gallo et al., 2020). Šie mezgli var inkarcerēties, savukārt visbiežāk pacientu sūdzības ir saistītas ar dishēziju (grūtībām vai sāpēm zarnu tukšošanās laikā), aizcietējumiem un caureju (Serra et al., 2015; Percalli et al., 2019; Salgueiro et al., 2020). HS raksturo izteikta vazodilatācija, paaugstināta asinsvadu caurlaidība un iekaisuma šūnu migrācija (Arias Loste et al., 2012; Sheikh et al., 2020; Said et al., 2022). Šajā pētījumā, līdzīgi kā Li (*Li*) un kolēģu 2023. gada darbā, tika pierādīts, ka paaugstināta asinsvadu caurlaidība hroniski izmainītos un iekaisušos audos ir saistīta ar CD34 molekulu ekspresijas pieaugumu gan uz asinsvadu endotēlija, gan imūnšūnu virsmas. Šīs izmaiņas morfoloģiski izpaudās kā izteikti iekaisusi gļotāda un bojātas kriptas, tās bija jo īpaši izteiktas 0 asinsgrupas pacientiem (Li et al., 2023). Izvērtējot dzimumspecifiskos rādītājus, vīriešu populācijā tika pierādīta izteiktāka taisnās zarnas gļotādas iekaisuma infiltrācija, kas manifestējās ar fēču smērēšanās epizodēm un perianālo ādas struktūru macerāciju. Lokālā iekaisuma procesa prevalence vīriešu kohortā norāda uz specifiskām mikrovides atšķirībām taisnās zarnas sienīņā un pamato nepieciešamību pēc mērķtiecīgas lokālas pretiekaisuma terapijas preoperatīvajā fāzē. Savukārt, objektīvas izmeklēšanas laikā vizuāli biežāk audu masas prolabēšanos konstatēja sievietēm. Literatūrā ziņots, ka gados vecākiem pacientiem ar HS biežāk nekā jaunākiem pacientiem attīstās iekaisums saistībā ar audu izmaiņu ilgumu, išēmiju, vaskulītu, toksīniem, lietotiem medikamentiem, hronisku audu traumu, diētu (citrusaugļi, kafija, kola, alus, ķiploki, garšvielas un mērces), un smēķēšanu (Arias Loste et al., 2012). Šajā pētījumā konstatētais vidējais diagnosticēto audu izmaiņu ilgums sievietēm bija 4,6 gadi, savukārt vīriešiem – 7,8 gadi. Taisnās zarnas sienīņas strukturālo izmaiņu pastāvīga klātbūtne visās vecuma un dzimuma apakšgrupās apstiprina prolabējošas HS kā difūza patoloģiska procesa raksturu. Šis atradums parāda, ka morfoloģiskā deģenerācija gludajā muskulatūrā un saistaudos nav limitēta ar specifisku vecuma sliekšni vai dzimumu, kas korelē ar literatūrā aprakstītajām hroniska audu vājuma un elastības zuduma teorijām proktoloģijā. Vīriešu populācijā vidējais vecums bija mazāks, un viņiem tika novērota izteiktāka iekaisuma šūnu klātbūtne anorektālajos audos. Datu analīze atklāja, ka šie vīrieši nesmēķēja, lietoja alu tikai 1–2 reizes mēnesī un veica spēka treniņus sporta zālē 1–2 reizes nedēļā. Klīniskās izpausmes ietvēra audu masas prolapsu fiziskas slodzes un defekācijas laikā, kā arī asiņošanu ar vai bez defekācijas. Ņemot vērā, ka vīriešiem ķirurģiskie paraugi biežāk tika iegūti no bojājuma vietas virs zobainās līnijas, patofizioloģiski nozīmīgāka kļuva mehāniska audu trauma, audu novecošanās un elasticitātes zudums. Šīs izmaiņas klīniski izpaudās kā perianāla macerācija un fēču smērēšanās. Vīriešu anorektālajos audos hronisks iekaisums, kriptu formas izmaiņas vai kriptu trūkums tika

konstatēs 96,7 % gadījumu. Jāatzīmē, ka minēto lokālo iekaisumu ārstēšanā efektīvi ir flavonoīdus saturošus preparāti, kuriem piemīt pretiekaisuma, antibakteriāla, vazokonstriktora, asiņošanu samazinoša un brūces dziedējoša iedarbība (Said et al., 2022; Dott et al., 2022). Morfoloģiskā analīze ir būtiska precīzai HS diagnostikai, īpaši prolabējošas HS gadījumos, kas nepakļaujas konservatīvai terapijai. Šī pētījumā iekļaušanas kritēriji paredzēja pacientu atlasīšanu ar simptomu saglabāšanos pēc konservatīvas ārstēšanas, tādējādi pamatojot ķirurģiskas iejaukšanās nepieciešamību. Diagnostikas process ietvēra rūpīgu perianālā reģiona, anusa un anālā kanāla izmeklēšanu, lai veiktu diferenciāldiagnozi un izslēgtu citus simptomu cēloņus. Tomēr pat vizuāli neskartos hemoroidālajos mezglos patohistoloģiskās izmeklēšanas laikā 7,1 % vīriešu tika konstatēti hiperplastiski polipi, abu dzimumu pacientiem – viena bārkstaina adenoma, bet 7,1 % gadījumu tika atklātas ļaundabīgas pārmaiņas anorektālajos audos. Šie rezultāti uzsver rutīnas histoloģiskās izmeklēšanas nozīmi visiem rezecētajiem audiem, jo vizuāls novērtējums vien nav pietiekams, lai identificētu klīniski nozīmīgas patoloģiskas izmaiņas.

Pēc literatūras datiem HS klīniskā manifestācija ietver plašu simptomu spektru – sāpes, niezi, dedzināšanu, pietūkumu, perianālu veidojumu klātbūtni, asiņošanu, mitrošanos, gļotu izdalīšanos, fēcū smērēšanos, audu prolabēšanos, anālās gļotādas vai mezglu izkrišanu, defekācijas traucējumus, svešķermeņa vai pilnuma sajūtu, kā arī perianālās ādas kairinājumu un apgrūtinātu higiēnas nodrošināšanu (Lohsiriwat, 2015; Gardner et al., 2020). Šajā pētījumā pacientu sūdzību raksturs un biežums atšķīrās atbilstoši slimības pakāpei, taču tika konstatēti visi iepriekš minētie simptomi. Dominējošās sūdzības – asiņošana, diskomforts, sāpes un perianāli veidojumi – būtiski neatšķīrās no literatūrā pieejamajiem datiem. Tomēr prospektīvās pētījuma daļas analīze atklāja, ka fēcū smērēšanās kā HS klīniskā izpausme bija izteiktāka vīriešiem abās izmeklētajās slimības stadijās. Šo parādību, iespējams, nosaka iekaisuma aktivitāte šūnu līmenī konkrētajā pacientu kohortā, kā arī hiperplastisku polipu biežā sastopamība taisnās zarnas reģionā. Šie polipi parasti neuzrāda ļaundabīgu transformāciju, taču to klātbūtne var ietekmēt lokālos audu procesus un simptomu smagumu. Dažādi pētījumi ir norādījuši uz vairāku savstarpēji saistītu faktoru nozīmi HS attīstībā. Starp tiem nozīmīgākie ir novecošanās procesi, ģenētiskā predispozīcija, zarnu trakta funkcionālie traucējumi un zarnu mikrobiotas nelīdzsvarotība jeb disbioze (Lee et al., 2019; Dott et al., 2022). Šo faktoru kombinētā ietekme var veicināt gan mikrocirkulācijas izmaiņas, gan lokāla iekaisuma pastiprināšanos, tādējādi veidojot augsni HS progresēšanai. Iedzimtas patoloģijas, tostarp ģimenes adenomatozā polipoze, Linča (*Lynch*) sindroms un *MUTYH* gēna mutācijas saistītā polipoze, nozīmīgi paaugstina kolorektālo polipu un sekojoša kolorektālā vēža attīstības risku, onkoloģiskajai manifestācijai bieži iestājoties jau līdz 40 gadu vecuma sasniegšanai (Dott et al.,

2022). Saskaņā ar Menon et al. (2025) pētījumu, vecuma faktors determinē neatkarīgu riska pieaugumu kolorektālo polipu un neoplāziju attīstībai pēc 50 gadu vecuma sliekšņa, ko veicina ilgstoša kancerogēno dzīvesveida faktoru ietekme un genoma nestabilitāte. Šajā kontekstā mūsu darbā reģistrētā 7,1 % lielā malignitātes prevalence rezecētajos paraugos pārvērš teorētiskos riskus tiešā klīniskajā realitātē. Tik augsts ļaundabīgo izmaiņu procents parāda, ka makroskopiski labdabīgas hemoroidālās struktūras var maskēt agrīnas onkoloģiskas patoloģijas, kas izvirza onko-vigilitāti un obligātu pēcrezekcijas histopatoloģisko analīzi par kritiski svarīgu standartu pacienta drošības garantēšanai. Iegūtie rezultāti saskan ar literatūras datiem, apstiprinot, ka uzturs ar augstu tauku un zemu šķiedrvielu saturu, kā arī smēķēšana, alkohola lietošana un mazkustīgs dzīvesveids ir nozīmīgi veicinošie faktori (De Marco et al., 2021). Šie apstākļi ne tikai palielina polipu attīstības risku, bet var arī pastiprināt HS klīniskās izpausmes un ietekmēt tās gaitu, radot hronisku iekaisuma fonu anorektālajā reģionā. Papildus ģenētiskajiem un dzīvesveida faktoriem būtiska nozīme HS un ar to saistītu patoloģiju attīstībā ir arī citiem veselības stāvokļiem un slimībām. Cukura diabēts, aptaukošanās un iekaisuma zarnu slimības, piemēram, čūlainais kolīts, ir saistītas ar paaugstinātu polipu veidošanās risku. Gan insulīna rezistence, gan hronisks iekaisums tiek uzskatīti par nozīmīgiem patofizioloģiskiem mehānismiem, kas var veicināt šādu izmaiņu attīstību (De Marco et al., 2021). Šajā kontekstā lokālais iekaisums, kas konstatēts rezecētos anorektālajos hemoroidālajos audos, var tikt uzskatīts par predisponējošu faktoru polipu veidošanās procesā, apliecinot hroniska iekaisuma nozīmi šūnu un audu līmenī. Interpretējot iegūtos klīniskos rādītājus, sieviešu kohortas uzrādītais augstāks subjektīvo sūdzību apjoms salīdzinājumā ar vīriešiem ($p = 0,0084$) paplašina izpratni par prolabējošas HS manifestāciju. Simptomu sūdzību amplitūdas prevalēšana tieši 35–45 gadu vecuma posmā liek izvirzīt hipotēzi par hormonālo faktoru līdzdalību gļotādas trofikas alterācijās, kas kalpo kā pamats jauniem pētniecības virzieniem. Vienlaikus, tā kā statistiskā analīze neuzrādīja nozīmīgas atšķirības starp vecuma apakšgrupām un ABO asinsgrupām, secināms, ka minētie faktori, lai gan ietekmē audu morfoloģiju (kā parādīts mūsu histoloģiskajos datos), tieši nedomulē pacienta subjektīvo simptomu dažādības uztveri, kas saskan ar vispārējām tendencēm neurohumorālajā literatūrā. Turklāt jāatzīmē, ka sievietēm tika ekscidēts lielāks hemoroidālo mezglu skaits, kas nebija statistiski saistāms ar pirmsoperācijas sūdzību intensitāti, bet ar blakusslimību klātbūtni – tādām kā koronārā sirds slimība, ateroskleroze, cukura diabēts, aptaukošanās un mazā iegurņa orgānu noslīdējums. Šie novērojumi ļauj pieņemt, ka sistēmiskie vielmaiņas un hormonālie faktori var ietekmēt arī lokālos anorektālos audus, tādējādi modificējot HS klīnisko izpausmju spektru un audu reakciju uz iekaisumu. Papildus iepriekš minētajiem faktoriem nozīmīga loma HS attīstībā ir saistaudu strukturālajām īpatnībām un asinsrites regulācijas traucējumiem anālā

spilventiņu reģionā. Literatūrā tiek uzsvērts, ka patoloģiskas saistaudu pārmaiņas un nepareizi regulēta asins plūsma skartajos audos var būt nozīmīgi HS patoģenēzes elementi (Aigner et al., 2009; Lohsiriwat, 2015; Sun et al., 2016; Kraemer et al., 2016; Davis et al., 2018; De Marco et al., 2021). Šī pētījuma dati šo pieņēmumu daļēji apstiprina. Analizējot pacientu anamnēzi, 5,4 % gadījumu tika konstatētas kardiovaskulāras slimības, savukārt 2,4 % abu dzimumu pacientiem bija veikta mazināzīva ārstēšana kāju vēnu mazspējas dēļ. Šie novērojumi norāda uz iespējamām sistēmiskām hemodinamikas izmaiņām, kas varētu ietekmēt arī anorektālās asinsrites regulāciju, veicinot HS progresēšanu. Jāatzīmē, ka saistaudos tika novēroti asinsvadu sienīņu plīsumi, kurus izteikti biežāk konstatēja vīriešiem nekā sievietēm ($p = 0,0165$). Interesanti, ka 0 asinsgrupas vīriešiem prolabējoša HS izpaudās ar asiņošanu statistiski biežāk nekā 0 asinsgrupas sievietēm ($p = 0,0081$). Šie rezultāti liecina, ka ar HS saistītā asiņošana, visticamāk, ir kombinētas ģenēzes – to nosaka gan lokāli asinsvadu bojājumi un saistaudu vājums, gan sistēmiski hemodinamikas un asinsreces īpatnību faktori. Apkopojot iepriekš minētos novērojumus, jāsecina, ka, neraugoties uz daudzu pētījumu rezultātiem, HS precīza etioloģija un patofizioloģiskie mehānismi joprojām nav pilnībā noskaidroti. Pieejamie pierādījumi liecina, ka HS attīstība ir multifaktoriāls un sarežģīts process, kurā mijiedarbojas ģenētiskie, vielmaiņas, iekaisuma, hormonālie un dzīvesveida faktori. Līdz ar to HS nevar skaidrot ar viena izolēta iemesla klātbūtni, bet gan ar vairāku savstarpēji saistītu procesu kopumu, kas kopīgi veido slimības klīnisko un morfoloģisko izpausmju spektru.

Analizējot iegūtos datus, jāatzīmē, ka, ievācot anamnēzi, nav iespējams precīzi noteikt brīdi, kad normālās anorektālās anatomiskās struktūras pārtop patoloģiskā procesā un manifestējas kā HS. Tomēr šajā pētījumā biežāk konstatētie riska faktori abiem dzimumiem bija smags fizisks darbs (76,2 %), samazināta šķiedrvielu (75,4 %) un šķidrums uzņemšana (59,8 %), kā arī paaugstināts ķermeņa masas indekss (ĶMI) (38,9 %). Interesanti, ka HS klīnisko simptomu parādīšanās laiks un ilgums nekorelēja ar slimības smaguma pakāpi, kas liecina, ka HS progresēšanā nozīme ir nevis simptomu hronoloģijai, bet faktoru kopdarbībai. Vecuma grupu analīze atklāja atšķirīgus riska profila modeļus. Līdz 40 gadu vecumam dominējošie riska faktori abiem dzimumiem bija sēdošs darbs, neregulāras ēdienreizes un neregulāra vai mainīgas konsistences vēdera izeja. Pēc 40 gadu vecuma šie faktori diferencējās. Sievietēm nozīmīgākie bija divas vai vairāk dzemdības ar vai bez starpenes plīsumiem vai epiziotomiju, darbs stāvus, samazināta šķidrums uzņemšana un aizcietējumi; savukārt vīriešiem – sēdošs darbs, smaga fiziskā slodze, regulāra sporta zāles apmeklēšana (2–3 reizes nedēļā) un pikanta ēdiena lietošana. Pozitīva ģimenes anamnēze tika konstatēta 53,9 % pacientu, kas atbalsta izvirzīto hipotēzi par ģenētisko un vides faktoru kombinēto ietekmi. Kopumā iegūtie rezultāti ir salīdzināmi ar citu autoru ziņotajiem datiem. Literatūrā aprakstītie nozīmīgākie

predisponējošie faktori – hroniski aizcietējumi, lēna zarnu trakta darbība (Aigner et al., 2009; Maternini et al., 2018), grūtniecība, hroniska caureja, iekšējais taisnās zarnas prolaps, novecošanās, aptaukošanās, depresija, ilgstošs sasprindzinājums, diēta ar zemu šķiedrvielu saturu, pikanta ēdiena un alkohola lietošana, hronisks klepus, spēka vingrinājumi, svara celšana, ilgstoša stāvēšana un ģimenes anamnēze – joprojām tiek uzskatīti par būtiskiem, taču diskusijas par to relatīvo nozīmi un efektīvāko profilakses stratēģiju turpinās (Aigner et al., 2009; Serra et al., 2015; Maternini et al., 2018; Labidi et al., 2019; De Marco et al., 2021). Profilakses pamatprincipi HS gadījumā ietver diētu ar pietiekamu šķiedrvielu daudzumu (> 12 g dienā), adekvātu šķidruma uzņemšanu (30 ml/kg ķermeņa svara), aizcietējumu profilaksi, pareizu defekācijas pozu un samērīgu fizisko aktivitāti. Nepieciešamības gadījumā var lietot vieglus laksatīvus, lai novērstu simptomu pastiprināšanos un klīniskā stāvokļa progresēšanu. Analizējot pacientu paradumus un profilaktisko pasākumu ievērošanu, tika konstatēts, ka lielākā daļa pacientu mēģināja veikt pašārstēšanos jau sūdzību rašanās brīdī, izmantojot dažādus bezrecepšu līdzekļus. Interesanti, ka tikai deviņi pacienti (8,82 %) pirms ārsta apmeklējuma nebija lietojuši nevienu lokālu preparātu – ziedi, krēmu vai supozitoriju. Šis novērojums liecina, ka pacienti kopumā apzinās problēmu un tiecas to risināt patstāvīgi, tomēr bieži vien bez sistemātiskas pieejas vai medicīniska novērtējuma. Pētījuma dati atklāja, ka ievērojama daļa pacientu neuzņēma pietiekamu šķiedrvielu daudzumu ikdienas uzturā, turklāt šķidruma uzņemšana vairumam bija zem ieteiktās normas. Tikai trīs vīrieši (2,94 %) līdz 40 gadu vecumam sasniedza gandrīz pietiekamu šķidruma uzņemšanas līmeni (20 ml/kg svara), kamēr pārējiem šis rādītājs bija būtiski zemāks. Aizcietējumi, definēti kā cietas konsistences vēdera izeja, kuras laikā nepieciešama pastiprināta piepūle, tika fiksēti 40 % pacientu neatkarīgi no dzimuma un vecuma grupas jau pirmajā vizītē. Šie novērojumi uzsver nepieciešamību pēc strukturētas pacientu izglītošanas par uztura un dzīvesveida nozīmi HS profilaksē un slimības gaitas stabilizēšanā, kā arī norāda uz potenciāli nepietiekamu profilaktisko rekomendāciju ievērošanu praksē (Labidi et al., 2019; De Marco et al., 2021).

Viens no būtiskākajiem aspektiem HS vēlīnas diagnostikas un ārstēšanas gadījumos ir sociāli psiholoģiskie faktori. Iedomāti tabu, bailes no sāpīgas izmeklēšanas vai operācijas, kā arī laika gaitā izveidojušies ieradumi un priekšstati par šo saslimšanu ir nozīmīgi iemesli, kāpēc pacienti bieži vēršas pie speciālista tikai slimības vēlīnās stadijās. Šie faktori veicina arī pieaugošu prolabējošas HS biežumu ķirurģiskajās iestādēs. Svarīgākais virziens HS ierobežošanā ir profilakse. Veseliem cilvēkiem bez konkrētām sūdzībām ir nepieciešama izglītošana par pareizu uzturu, adekvātu šķidruma uzņemšanu, defekācijas higiēnu, kā arī par fizisko aktivitāšu veikšanu bez pārmērīga spēka pielietošanas. Šīs zināšanas būtu mērķtiecīgi iekļaut veselības mācībā vispārīzglītojošās skolās, jo agrīna izpratne par zarnu veselību un

dzīvesveida nozīmi var būt efektīvākais slimības novēršanas instruments. Profilakse ir ne tikai iespējama, bet arī efektīva. Jāatzīmē, ka pēdējo divu līdz trīs dekāžu laikā ir vērojams būtisks progress koloproktoloģijas jomā. Pacienti, kuri šodien vēršas pēc palīdzības, atrodas ievērojami labākā situācijā nekā agrāk, jo šīs nozares straujā attīstība nodrošina pieejamību modernākām un mazāk invazīvām ārstēšanas metodēm. Agrīnajās HS stadijās efektīvi pielietojamas tādas procedūras kā gumijas ligatūru aplikācija, asinsvadu ligēšana vai lāzertehnoloģiju izmantošana, kas ļauj novērst slimības progresiju līdz stadijai, kad nepieciešama ekscīzijas tipa operācija. Tomēr jāuzsver, ka arī lāzerhemoroidoplastikas iespējas ir zināmā mērā ierobežotas pacientiem ar noteiktām blakusslimībām un konkrētu medikamentu lietošanas gadījumā. Neskatoties uz to, šāda veida operācijas priekšrocības – īsāks rehabilitācijas periods un labāka sāpju kontrole – padara tās par vērtīgu alternatīvu klasiskajām ķirurģiskajām metodēm selektīvi izvēlētos gadījumos.

Invazīvas HS ārstēšanas metodes ir indicētas tikai augstas pakāpes (III–IV stadijas) HS gadījumos, kad konservatīvā terapija ir bijusi neefektīva vai attīstījušās slimības komplikācijas (Lohsiriwat, 2015; Sun et al., 2016; Mott et al., 2018; L. MR et al., 2018; Holzgang et al., 2020; Sadeghi et al., 2021). Šāda pieeja atbilst mūsdienu koloproktoloģijas praksē pieņemtajiem principiem, kas uzsver pakāpenisku ārstēšanas taktiku un mazinvazīvu metožu priekšrocības agrīnos slimības posmos. Pētāmajā pacientu grupā tikai četriem nebija uzsākts vai pabeigts konservatīvās terapijas kurss (trijos gadījumos terapija netika uzsākta vispār). Šie pacienti tika klasificēti kā akūti gadījumi, kuros HS bija komplicējusies ar mezglu inkarcerāciju, nekrozi vai iniciālu perianālu starpenes flegmonu. Šie gadījumi uzskatāmi demonstrē pacienta līdzestības un izpratnes trūkumu par savu veselību un slimības iespējamo progresiju, ja netiek ievēroti profilaktiskie un konservatīvie pasākumi. Nonākot līdz prolabējošas HS ķirurģiskai ārstēšanai, jāatzīmē, ka pastāv vairākas ķirurģiskas tehnikas, kuru izvēli nosaka slimības stadija, pacienta vispārējais veselības stāvoklis un blakusslimības. Katrai no metodēm ir savas priekšrocības, indikācijas, kontraindikācijas un potenciālās komplikācijas. Neskatoties uz pieejamo ķirurģisko stratēģiju daudzveidību, universāls standarts prolabējošas HS ķirurģiskajā vadībā joprojām nav definēts. Līdz ar to terapeitiskā pieeja saglabājas izteikti subjektīva, balstoties uz operatora personīgo kompetenci, klīnikas specifisko protokolu un pieejamajām medicīniskajām tehnoloģijām. Konvencionālā ekscīzijas tipa hemoroidektomija joprojām ir visbiežāk izmantotā metode III un IV pakāpes HS gadījumos. Tās efektivitāte ir labi dokumentēta, tomēr šī pieeja ir saistīta ar ilgāku pēcoperācijas atveseļošanās periodu un lielāku sāpju intensitāti salīdzinājumā ar jaunākām, mazāk invazīvām metodēm (Lohsiriwat, 2015). Līdz ar to mūsdienu diskusijās arvien biežāk tiek uzsvērta nepieciešamība

individualizēt ārstēšanas taktiku un izvērtēt iespēju izmantot kombinētas vai tehnoloģiski uzlabotas metodes, kas samazina pēcoperācijas diskomfortu un komplikāciju risku.

Pētījuma norises laikā Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Ķirurģijas klīnikā tika izmantotas tādas ķirurģiskās metodes kā klasiskā Miligana–Morgana hemoroidektomija (MMH) un PPH. Zemo MMH izmantošanas incidenci pētījumā nosaka lokālās ķirurģiskās taktikas prioritātes, kur priekšroka tiek dota PPH metodoloģijai. Savukārt Pārksa hemoroidektomijas pilnīgu iztrūkumu analizētajā laika posmā determinē šai tehnikai raksturīgais nelabvēlīgais pēcoperācijas sāpju profils un anastomozes nepietiekamības riski, kas ierobežo tās aktualitāti mūsdienu proktoloģijā. MMH metode ietver brūču atstāšanu atvērtās dzīšanas pozīcijā (3-5 nedēļas), kas savukārt prasa intensīvu pēcoperācijas aprūpi, labu pacienta līdzestību un izpratni par ārstēšanas gaitu un riskiem. Savukārt, PPH pieejas dominance mūsu pētījuma kohortā ir patofizioloģiski pamatota ar tās mērķtiecīgu pielietojumu specifiskas iekšējo mezglu patoloģijas gadījumos. Proti, šī metode prioritāri tika izvēlēta pacientiem, kuru morfoloģiskajā atradnē dominēja izteikta gļotādas iekaisuma infiltrācija, kriptu strukturāla deformācija un asinsvadu sienīņu sastrēguma izraisīti plīsumi. PPH tehnikas biomehānisko efektivitāti nosaka tās spēja veikt gļotādas ekscīziju un pēcrezekcijas audu fiksāciju proksimālā virzienā, tādējādi atjaunojot kavernozo ķermenīšu anatomisko arhitektoniku un samazinot arteriālo pieplūdi hipertrofētajos mezglos. Steiplera hemoroidopeksija tiek uzskatīta par drošu un efektīvu II un III pakāpes hemoroidālās slimības ārstēšanai, demonstrējot labus īstermiņa rezultātus (Willis et al., 2010; Lohsiriwat, 2015; Ewald et al., 2016; Mott et al., 2018; Percalli et al., 2019; Salgueiro et al., 2020; Holzgang et al., 2020; Sadeghi et al., 2021; Watson et al., 2017; Davis et al., 2018; Maternini et al., 2018; Pata et al., 2021). Metode ir pieejama ar valsts līdzfinansējumu korekti atlasītai pacientu grupai, kas veicina tās biežāku izmantošanu klīniskajā praksē. Tomēr pacientu apmierinātību ar funkcionālajiem rezultātiem ir grūtāk objektīvi novērtēt, jo vienā etapā bieži tiek veikta papildu iejaukšanās, piemēram, ārējo mezglu vai perianālo ādas kroku ekscīzija. Metodes efektivitāti un drošumu nosaka vairāki faktori, tostarp pareizi izvietota cirkulārā šuve, audu biezuma kontrole mehāniskajā ierīcē, pilnvērtīgas hemostāzes nodrošināšana skavu līnijā, kā arī operācijas ložas īslaicīga tamponāde. Šajā pētījumā steiplera hemoroidopeksija bija visbiežāk izmantotā ķirurģiskā tehnika, tai skaitā IV pakāpes HS gadījumos, un ar mazāku pēcoperācijas komplikāciju biežumu nekā ziņots literatūrā (Albanez et al., 2016; Slade et al., 2019; Scheiner et al., 2020; Bade et al., 2020; Abegaz, 2021). Tomēr ķirurga pieredze un tehniskā apmācība ir izšķiroša, jo tikai tehniski pareizi veikta procedūra samazina komplikāciju risku, tostarp asiņošanu, šuvju nepietiekamību, nekrozi, anālā kanāla striktūru, sfinktera bojājumus un pseidodivertikulu veidošanos. Globāli komplikāciju biežums kopš 2015. gada samazinās (Maemoto et al., 2021). Agrīnas

komplikācijas, piemēram, stipras sāpes, brūču infekcijas, asiņošana vai īslaicīga urīna aizture, parasti rodas 2–3 nedēļas pēc operācijas, savukārt vēlīna asiņošana biežāk sastopama 7.–16. dienā un ir saistīta ar asinsvadu kājiņas atvēršanos vai iekaisumu. Vēlīnās asiņošanas vadībā konservatīva taktika uzrāda labus rezultātus (Holzgang et al., 2020). Trīs-gadu randomizētā pētījumā (Kim et al., 2013) salīdzinot PPH ar MMH pacientiem ar III stadijas cirkulāru prolapsu, tika konstatēta līdzīga recidīvu līkne pēc 5 gadiem – attiecīgi ~18 % PPH grupā pret ~23 % MMH grupā ($p = 0,65$). Šajā pašā pētījumā PPH pacienti uzrādīja ievērojami mazāku sāpju līmeni agrīnā pēcoperācijas posmā (VAS 1. nedēļā: 3,1 pret 6,2). Šis rezultāts atbalsta argumentu, ka PPH nodrošina labāku pacientu komfortu agrīnā posmā, bet recidīvu ziņā nav būtiski pārkāka. Metaanalīzē, kurā tika salīdzinātas PPH un MMH metodes, tika konstatēts, ka PPH nodrošina īsāku operācijas laiku, mazāku hospitalizācijas ilgumu un zemāku sāpju līmeni agrīnā pēcoperācijas posmā. Tomēr viena gada griezumā recidīvu risks PPH grupā bija ievērojami augstāks (risika attiecība jeb RR ~2,54) (He et al., 2015). Tādējādi literatūras dati liecina, ka, lai gan korekti izmantots steiplers nodrošina priekšrocības agrīnā pēcoperācijas periodā, ilgtermiņā MMH var nodrošināt stabilāku recidīvu kontroli. Pētījumā bija kritiski svarīgi, ka ķirurģiskās metodes izvēle tika balstīta uz objektīviem klīniskajiem datiem – pacienta izmeklēšanas rezultātiem, mezglu prolapsa pakāpi un iekaisuma stāvokli. Literatūras analīze liecina, ka pareiza pacientu atlase ir būtiska, lai nodrošinātu labus ilgtermiņa rezultātus. Piemēram, 2013. gada pētījumā ir konstatēts, ka PPH var sniegt “nozīmīgu uzlabojumu” cirkulāra prolapsa gadījumos, taču jāņem vērā iespējamās komplikācijas (Sammarco et al., 2014). Turklāt pētījumā MMH tika izmantota rūpīgi atlasītiem gadījumiem, apzinoties tās potenciālās priekšrocības recidīvu mazināšanā un ilgtermiņa stabilitātē. Tas ir saskaņā ar literatūras secinājumu, ka MMH joprojām ir uzskatāms par “zelta standartu” recidīva risku minimizēšanai (Lumb et al., 2006). Līdzīgi kā citu autoru darbos, arī šī pētījuma rezultāti liecina, ka agrīnā pēcoperācijas periodā mazāk invazīvām metodēm ir priekšrocības sāpju intensitātes un hospitalizācijas ilguma ziņā, tomēr vienlaikus ir būtiski izvērtēt arī šo doto metožu ilgtermiņa rezultātus.

Optimālai HS ķirurģiskajai ārstēšanai jānodrošina minimālas pēcoperācijas sāpes, komplikācijas un recidīva risks (Rubini et al., 2019). Tomēr optimālais ārstēšanas veids atšķiras atkarībā no slimības stadijas un pacienta individuālajiem faktoriem – etioloģijas, blakusslimībām, lietotajiem medikamentiem, sociālekonomiskā stāvokļa un perioperatīvās līdzestības. Izvēloties ārstēšanas taktiku, būtiski ir ņemt vērā pacienta izpratni par slimību un ārstēšanas procesu. Datu analīze izgaismo nopietnu problēmu saistībā ar pacientu izglītību: pat ilgstošu asiņošanu (vairāk nekā 25 gadus) kopumā 7 pacienti (6,9 %) neuzskatīja par klīniski nozīmīgu simptomu, kas prasa medicīnisku konsultāciju. Pēcoperācijas periods, pat pēc

mazināšanas ieviešanā, bieži ir saistīts ar diskomfortu un sāpēm. Tā kā hemoroidektomija ir procedūra, kuras laikā tiek aktivēti kalcija kanāli un pastiprinās sāpju signāls, pētījumā sāpju mazināšanai tika izvēlēts lokāli lietojams kalcija kanālu blokators – diltiazēms. Šī viela kavē ekstracelulāro kalcija jonu plūsmu IAS miocītu sarkoplazmatiskajā tīklā, tādējādi saglabājot skābekli, veicinot muskuļu relaksāciju un mazinot sāpes (Huang et al., 2018). Iepriekšējie pētījumi apliecina, ka diltiazēms efektīvi samazina anālo spiedienu (Lohsiriwat et al., 2022), tādēļ šajā pētījumā priekšroka tika dota lokālai, nevis sistēmiskai medikamenta lietošanai, tādējādi minimizējot sistēmisko blakusparādību risku un nodrošinot mērķtiecīgu darbību operācijas ložā. Aptuveni trešdaļai pacientu tika nozīmēts 2 % diltiazēma krēms, turklāt vīriešiem – divreiz biežāk nekā sievietēm. Tas, iespējams, skaidrojams ar izteiktāku anālā sfinktera tonusu un ilgāku pēcoperācijas atveseļošanās periodu vīriešiem, vienlaikus ņemot vērā arī lokālu perianālās macerācijas risku. Lokāla terapija ne tikai samazināja sāpes pēc hemoroidektomijas (Huang et al., 2018; Lohsiriwat et al., 2022), bet arī pozitīvi ietekmēja IKŠ blīvumu, kas saistīts ar slimības smagumu un IAS funkciju, veicinot ātrāku dzīšanu. Analizējot pēcoperācijas sāpju patofizioloģiskos mehānismus saistībā ar morfoloģiskajām izmaiņām, var secināt, ka 7 dienu perorāla antibakteriāla terapija var mazināt sāpes, samazinot iekaisumu un ietekmējot fēču mikrobiomu. Iepriekšējie pētījumi liecina, ka pretsāpju līdzekļi ir efektīvi pēc hemoroidektomijas sāpju kontrolei gan lokāli, gan sistēmiski (Lohsiriwat et al., 2022). Tie tika nozīmēti visiem pētījuma dalībniekiem, tomēr 35 % pacientu joprojām sūdzējās par sāpēm 1–2 nedēļas pēc operācijas. Klasteru analīze parādīja saistību starp šo sūdzību biežumu un IKŠ blīvumu, kas 60 % IV pakāpes pacientu bija izteikti augsts, norādot – jo blīvāks ir šūnu izvietojums, jo smagāka ir slimības forma. Otrs visbiežāk lietotais preparāts pēcoperācijas periodā bija flavonīdi, kurus saņēma aptuveni divas trešdaļas pacientu, kas atbilst citu autoru novērojumiem (Perera et al., 2012; Orefice et al., 2021). Ir veikti daudzi pētījumi, lai pilnveidotu ķirurģiskās hemoroīdu ārstēšanas metodes, samazinot audu traumatizāciju, nesaturēšanas risku un paātrinot brūču dzīšanu bez komplikācijām. Mūsdienu pieejas nodrošina īsāku operācijas un atveseļošanās laiku, salīdzinot ar tradicionālajām metodēm. Radiālā hemoroidektomija, izmantojot enerģijas ierīces, piemēram, *LigaSure*, ļauj saīsināt operācijas ilgumu, samazināt asins zudumu un pēcoperācijas sāpes, vienlaikus mazinot asiņošanas risku (Danilo et al., 2019). Eiropā, īpaši Francijā, Itālijā un Apvienotajā Karalistē, plaši tiek izmantota modificētā MMH metode (Takahashi et al., 2021). *LigaSure* tehnoloģija, pateicoties pieredzējušu ķirurgu pielietojumam, nodrošina efektīvu audu hemostāzi, samazina bojājumu apjomu un dod labus klīniskos rezultātus (Franchini et al., 2017; Prokopakis et al., 2010; McGenity et al., 2024). Tomēr jāņem vērā arī finansiālais aspekts – mehānisko ierīču pielietošana būtiski palielina operācijas tiešās izmaksas, radot papildu sociālekonomisko slogu

gan veselības aprūpes sistēmai, gan pacientiem (Brown et al., 2017; Kibret et al., 2021). Šajā pētījumā hemoroidektomija, veikta ar asinsvadu slēgšanas ierīci kombinācijā ar lokālu kalcija kanālu blokatoru lietošanu, uzrādīja izcilus rezultātus pēcoperācijas sāpju mazināšanā, kas saskan ar citu autoru datiem (Huang et al., 2018; Lohsiriwat et al., 2022). Komplikāciju biežums korelē ar slimības pakāpi un operācijas invazivitāti (Nagaty, 2022). Pēcoperācijas asiņošanas risks, pielietojot *LigaSure* metodiku, literatūras datos tiek vērtēts 0,9–4,9 % robežās, un to būtiski var provocēt pacienta aizcietējumi (Gallo et al., 2020). Turklāt pētījumi liecina, ka šī komplikācija visbiežāk realizējas kā agrīna asiņošana tieši pirmajās trīs dienās pēc ķirurģiskās iejaukšanās (Said et al., 2022). Pētījumā vēlīna asiņošana tika novērota 4.–8. dienā pēc steiplera hemoroidopeksijas un tikai vienā gadījumā pēc konvencionālas hemoroidektomijas ar *LigaSure*. Literatūrā minētais asiņošanas biežums ir 2,4 % pēc PPH un 5,7 % pēc konvencionālas hemoroidektomijas (Scheiner et al., 2020). Asiņošana 1–2 nedēļas pēc operācijas, kas biežāk novērota vīriešiem ar III pakāpes HS, kā arī FI, bija saistāma ar anālā sfinktera spazmu, tenezmiem un perifēro nervu kairinājumu pēc plašākas audu rezekcijas, kā arī ar IKŠ blīvuma ietekmi uz sfinktera darbību.

LH un Doplera asistētai hemoroidālo artēriju ligēšanai ir savas priekšrocības un ierobežojumi. Literatūrā minēts, ka, lietojot *LigaSure*, pacientiem ir ilgāks hospitalizācijas laiks, izteiktākas sāpes pēc defekācijas un biežāka pēcoperācijas asiņošana. Šajā pētījumā sāpju intensitāte pēc VAS skalas svārstījās no 1–7 punktiem III pakāpes HS pacientiem un 1–8 punktiem IV pakāpes HS pacientiem pēc LH operācijas, kas saistāms ar audu bojājumiem, brūču dzīšanas īpatnībām un gludās muskulatūras spazmām. Savukārt intraoperatīvais asins zudums bija lielāks, izmantojot artēriju ligāciju (Onder et al., 2023). Asins plūsmas izpēte hemoroidālajos audos sniedz būtisku ieguldījumu jaunu ārstēšanas pieeju, tostarp artēriju dearterializācijas, attīstībā (Ratto et al., 2015; Symeonidis et al., 2022). Kopumā HS pacientiem novērots plašs pēcoperācijas komplikāciju spektrs, kas prasa rūpīgu novērošanu un individualizētu pieeju. Vecākiem pacientiem komplikāciju risks ir būtiski augstāks, pat ja jaunākiem pacientiem novērojama līdzīga slimības smaguma pakāpe. Abām tradicionālajām rezecējoša tipa hemoroidektomijām ir raksturīgs līdzīgs komplikāciju profils: izteikta audu traumatizācija, izteiktas pēcoperācijas sāpes, asiņošana, serozi izdalījumi, ilgstoša brūču dzīšana un iespējama anālā kanāla striktūru veidošanās (Percalli et al., 2019; Said et al., 2022; Sturiale et al., 2023). Fērgusona tehnika literatūrā tiek uzskatīta par labāku brūču dzīšanas un sāpju ziņā (Watson et al., 2017; Kim et al., 2017; Pata et al., 2021; Maemoto et al., 2021), tomēr mūsu rezultāti šos datus neapstiprina. Pacientiem brūču aprūpe un lokālā terapija bija apgrūtināta un nereti sarežģīti izpildāma. Pēc MMH operācijām sāpes bieži bija saistītas ar asiņošanu un audu iekaisumu, kas dažkārt prasīja atkārtotu iejaukšanos, lai apturētu asiņošanu

(Gallo et al., 2020), lai gan priekšroka tika dota konservatīvai taktikai. Sekundārā asiņošana pēc jebkura veida hemoroīdu operācijas novērojama 0,6–2,4 % gadījumu, visbiežāk 6.–9. pēcoperācijas dienā, kas atbilst pētījuma rezultātiem. Smaga asiņošana ir reta – līdz 0,7 % gadījumu (Sturiale et al., 2023). Daudzi autori norāda, ka konvencionālajai hemoroidektomijai ir augstāks komplikāciju un agrīno recidīvu risks, salīdzinot ar PPH pirmajā pēcoperācijas gadā (Sun et al., 2016; Ewald et al., 2016; Mott et al., 2018). Ilgtermiņa novērojumi, tostarp 12 gadu pētījumi, liecina, ka, lai gan PPH var būt mazāk efektīva par tradicionālo hemoroidektomiju recidīvu ziņā, tā nodrošina ievērojamas priekšrocības sāpju un atveseļošanās ilguma ziņā (Sun et al., 2016). Steiplera hemoroidopeksija ir efektīva un mazināta metode, kas samazina pēcoperācijas sāpes, hospitalizācijas ilgumu un veicina ātrāku atgriešanos ikdienas aktivitātēs (Porrett et al., 2015; Danilo et al., 2019). Tomēr tās rezultāti lielā mērā ir atkarīgi no ķirurga tehniskās sagatavotības un precīza izpildījuma. Cirkulārais skavu šuvējs (steiplers) izgriež pilna biezuma audus no taisnās zarnas sienas, potenciāli iesaistot arī anālā sfinktera struktūras, kas nosaka rūpīgas tehnikas nozīmi. Šīs iekārtas izmantošana būtiski palielina operācijas izmaksas, tādēļ, piemēram, Apvienotajā Karalistē to neizmanto plaši. Tomēr, pareizi izvēloties pacientus un izslēdzot citas anālā kanāla patoloģijas, metode ir efektīva un klīniski pamatota. Pēcoperācijas sāpes pēc PPH galvenokārt ir saistītas ar iegurnā pamatnes nervu kairinājumu (Porrett et al., 2015; Albanes et al., 2016; Scheiner et al., 2020; Dahlen et al., 2021). Agrīnā periodā sāpju intensitāte parasti ir zema – VAS 2–3 punktu robežās, īpaši HS III pakāpes gadījumos, kas ir būtiski mazāk nekā pēc ekscīzijas tipa LH operācijām. Tomēr PPH efektivitāte vēlinu slimības pakāpju un ārējo hemoroidālo mezglu ārstēšanā, kā arī šīs metodes ilgtermiņa rezultāti literatūrā joprojām tiek vērtēti pretrunīgi (Maternini et al., 2018; Percalli et al., 2019; Pata et al., 2021). Šajā pētījumā pēcoperācijas sāpju sindroms PPH grupā visbiežāk bija saistīts ar papildus veikto ārējo hemoroidālo mezglu un anālo fisūru ekscīziju. Šīs sūdzības pakāpeniski regresēja deviņu mēnešu laikā, līdztekus gļotādas prolapsa izzušanai un defekācijas traucējumu pilnīgai novēršanai. Iegūtie rezultāti apstiprina, ka ķirurģiskā izgriešana joprojām ir visefektīvākā III un IV pakāpes HS ārstēšanas metode, nodrošinot visaugstāko pacientu ilgtermiņa apmierinātību, lai gan tā saistīta ar paaugstinātu agrīnu komplikāciju un blakusparādību risku. Recidīvi visbiežāk novērojami pēc PPH, un to attīstība var būt saistīta ar mehāniskās šuves augstumu, ekscidēto audu biezumu un platumu, preparāta struktūras īpatnībām un tehniskām variācijām. Izolētu hemoroidālo mezglu prolapsa gadījumā nereti saglabājas kāda mezgla asinsapgāde, jo cirkulārais skavu šuvējs to pilnībā neiekļauj. Šādi novērojumi liek uzsvērt nepieciešamību pēc stingrākas pacientu selekcijas un precīzu kontrindikāciju noteikšanas augstāko HS pakāpju ķirurģiskajā ārstēšanā. Taisnās zarnas gļotādas noslīdējuma un intususcepcijas korekcijai klīniski biežāk pielieto steiplera

hemoroidopeksiju (PPH, Longo metode) vai steiplera transanālo taisnās zarnas rezekciju (STARR) – specializētu procedūru, kas vienlaikus paredzēta gan taisnās zarnas iekšējā prolapsa, gan HS ārstēšanai (Sturiale et al., 2018; Picciareello et al., 2021).

Šī pētījuma ietvaros deviņu mēnešu novērojumā netika konstatēti recidīvi vai persistējoša inkontinence pēc PPH, tomēr ilgtermiņa pētījumi norāda uz augstāku recidivēšanas un inkontinences biežumu (Sturiale et al., 2018; Du et al., 2019). Šo komplikāciju attīstība varētu būt saistīta ar tehniskiem aspektiem – neprecīzi izvēlētu cirkulārās šuves augstumu, hemoroidālo asinsvadu kājiņu neiekļaušanu, gļotādas pārvietošanu nepareizā virzienā, pārāk zemu vai dziļu šuves līniju, kas ietver muskuļu šķiedras un izraisa iekaisumu, nepiemērota steiplera diametra izvēli, kā arī individuālu iekaisuma reakciju uz svešķermeni – metāla skavām. Vīriešu grupā ar PPH metodi rezecētajos audos biežāk tika novērots izteikts gļotādas iekaisums, kriptu deformācija un mikrovaskulāri bojājumi, kas tieši korelēja ar pacientu pirmsoperācijas sūdzībām – asiņošanu un lokālu audu kairinājumu. Šo procesu vēl pastiprina mehānisks kairinājums pēcoperācijas periodā, kas var izraisīt atkārtotu asiņošanu no operācijas brūces. Līdz šim pilnīga anorektālo audu kompleksa analīze, stratificēta pēc bojājuma lokalizācijas un atbilstošās operācijas tehnikas, nav veikta. Tāpat neviens pētījums nav analizējis iespējamās saiknes starp klīniskajiem simptomiem, ķirurģisko ārstēšanu un pacienta AB0 asinsgrupu. Šie aspekti sniedz nozīmīgu, inovatīvu ieguldījumu HS patoģenēzes un ārstēšanas izpratnē, īpaši novērtējot klīnisko izpausmju, ķirurģisko pieeju un anorektālo audu morfoloģisko izmaiņu savstarpējās sakarības.

HS gadījumā novērojamais saistaudu kolagēna daudzuma samazinājums un I/III tipa kolagēna proporciju izmaiņas būtiski alterē perivaskulāro audu mehānisko stabilitāti (Bayan et al., 2009; Lin et al., 2021; Matkovic et al., 2021). Tomēr joprojām nav skaidrs, vai šīs izmaiņas izraisa ārējie faktori, vielmaiņas traucējumi vai ģenētiska predispozīcija, vai arī visu šo faktoru kombinācija. Genoma mēroga analīzes HS predisponētiem pacientiem atklāja vairākus gēnus, kas saistīti ar saistaudu disfunkciju, tostarp *COL5A2*, kas kodē V tipa kolagēnu – būtisku komponentu I un III tipa kolagēnu sintēzē (Zheng et al., 2021). Šī pētījuma rezultāti apstiprina minētās likumsakarības: saistaudu blīvuma samazināšanās korelē ar zemgļotādas vēnu paplašināšanos un asiņošanu. Turklāt kolagēna struktūru atslābums un vājināšanās kombinācijā ar asinsvadu dilatāciju izteiktāk novērojama tieši pacientiem ar 0 (I) asinsgrupu. Lielākajai daļai pacientu tika identificēts nevienmērīgs kolagēna šķiedru izkārtojums. Tomēr 12 gadījumos – īpaši sievietēm pēc 70 gadu vecuma un vīriešiem vecuma grupā no 40 līdz 60 gadiem – šķiedras bija izteikti blīvas. Šis atradums liecina, ka izolētas kolagēna struktūras izmaiņas vai fizioloģiskā novecošanās nav uzskatāma par vienīgo vai determinējošo faktoru HS patoģenēzē. Pētījuma dati liecina par dzimuma un asinsgrupas sinerģisku ietekmi uz klīnisko

izpaušmju smagumu: vīriešiem ar HS asinsvadu plīsumi tika konstatēti biežāk nekā sievietēm, turklāt tieši 0 asinsgrupas vīriešu apakšgrupā asiņošana bija visizteiktākā. Tas saskan ar citu autoru secinājumiem, ka venozo asinsvadu dilatācija un plīsumi ir galvenais asiņošanas avots (Sturiale et al., 2018). Šie novērojumi apstiprina Li (2021) izvirzīto hipotēzi, ka HS gadījumā asinsvadu malformācijas kļūst vulnerablas tieši defekācijas izraisītā mehāniskā stresa laikā. Tas apgrūtina lokālo hemostāzi un norāda, ka hemorāģija ir kombinēta – gan strukturālu audu izmaiņu, gan funkcionālu procesu – rezultāts.

Saistība starp AB0 asinsgrupām un dažādām slimībām tiek pētīta jau kopš 20. gadsimta sākuma, kad tika atklāts, ka asins plazmas antivielas un antigēni uz eritrocītu virsmas ir iedzimtas pazīmes (Bayan et al., 2009; Musa et al., 2018; Abegaz, 2021; Takahashi et al., 2021). AB0 sistēmu nosaka trīs galvenās alēles, kuras kontrolē viens gēns, lokalizēts 9. hromosomas garā pleca gala daļā (9q34.2) (Ewald et al., 2016; Franchini et al., 2017; Groot et al., 2020; Abegaz, 2021). Šis lokuss netieši modulē hemostāzi, jo AB0 asinsgrupas antigēnu struktūra ietekmē fon Villebranda faktora (VWF) glikozilāciju un klīrensu (Willis et al., 2010; Li et al., 2016; Said et al., 2022). Šo molekulāro fonu papildina dati par to, ka daži flavonoīdi spēj inhibēt noteiktu gēnu ekspresiju un nomākt iekaisuma citokīnu kaskādi (Danilo et al., 2019), tādējādi tieši un labvēlīgi ietekmējot HS patoģenēzi lokālā līmenī. Individīdiem ar 0 asinsgrupu ir paātrināts VWF klīrenss, kas nosaka par 25–30 % zemāku šī glikoproteīna koncentrāciju plazmā, tādējādi izskaidrojot mūsu pētījumā novēroto izteiktāko asiņošanas tendenci šajā pacientu apakšgrupā. Zinātniskajā literatūrā ir pierādīts, ka 0 asinsgrupas pacientiem ir augstāks risks attīstīt augšējā KZT asiņošanu, ko pavada smagāka hemostāzes traucējumu gaita un nelabvēlīgāki klīniskie iznākumi (Bayan et al., 2009; Franchini et al., 2017; Slade et al., 2019; Mehic et al., 2020; Abegaz, 2021; Dahlen et al., 2021). Tomēr ārpus gremošanas trakta šī saistība nav viennozīmīga, ko apliecina pētījumi par pēcdzemdību hemorāģiju risku (Bade et al., 2020; Zheng et al., 2021). Vienlaikus jāatzīmē, ka ne-0 asinsgrupu pacietiem ir konstatēts paaugstināts koronārās sirds slimības un venozās trombozes risks (Franchini et al., 2017; Sahin et al., 2020; Dahlen et al., 2021), kas norāda uz šo fenotipu predispozīciju hiperkoagulācijai un trombemboliskām komplikācijām (Ewald et al., 2016; Albanez et al., 2016; Scheiner et al., 2020).

Šī pētījuma rezultāti demonstrē, ka HS pacientiem ar 0 asinsgrupu pastāv izteiktas atšķirības taisnās zarnas sienīgas kolagēno šķiedru arhitektonikā, asinsvadu dilatācijā un hemorāģijas intensitātē, salīdzinot ar citu asinsgrupu pārstāvjiem. Īpaši vīriešu apakšgrupā ar 0 asinsgrupu tika identificēts lielāks asinsvadu ruptūru skaits un izteiktāka audu asiņošana nekā sievietēm ar šo pašu fenotipu. Turklāt vīriešu grupas rezecētajos audos iekaisuma pārmaiņas tika konstatētas biežāk nekā sievietēm. Tas korelē ar klīniski izteiktāku sūdzību profilu un

intensīvāku anālā sfinktera disfunkcijas (*anismus*) simptomātiku pēcooperācijas periodā. Šo fenomenu, iespējams, modulē intersticiālo Kahala šūnu (IKŠ) aktivitāte gremošanas trakta muskuļu apvalkā (*tunica muscularis*), kas varētu kalpot kā viens no patoģenētiskajiem mehānismiem, kas nosaka dzimumspecifiskās atšķirības HS gaitā un klīniskajos iznākumos.

Lai gan proinflammatorie citokīni, kas izdalās no aktivētiem makrofāgiem, spēj ietekmēt IKŠ tīklojumu, sepses pacientiem būtiskas šo šūnu patofizioloģiskas izmaiņas netiek novērotas. Tas liecina, ka strukturālo traucējumu pamatā ir izteikti lokāla iekaisuma reakcija (Kaji et al., 2023), ko morfoloģiski apstiprina arī mūsu pētījuma dati. Balstoties uz šiem novērojumiem, pastiprināta iekaisuma infiltrācija vīriešu HS pacientu anorektālajos audu paraugos var liecināt par sekundāru IKŠ disfunkciju. Tas savukārt traucē bioelektrisko impulsu jeb lēno viļņu (*slow waves*) izplatīšanos, determinējot anālā sfinktera motora aparāta disregulāciju. Nākotnē progresīvākas metodes, piemēram, audu sagatavošana ortogonālās plaknēs, varētu tikt izmantotas lielās kohortās, lai detalizētāk izpētītu IKŠ remodelēšanas procesus novecošanās un slimību kontekstā (Zhang et al., 2017; Wang et al., 2021; Mah et al., 2022). Kad strukturālās pārveides un to ietekme uz bioelektrisko impulsu pārvadi būs labāk izprasta, būs iespējams izmantot reversās modelēšanas metodes, lai precīzi identificētu tos KZT reģionus, kuros ir izteiktas IKŠ struktūras izmaiņas, tādējādi nodrošinot mērķtiecīgākas terapeitiskās intervences (Mah et al., 2022). Lai precīzāk atdalītu mientērisko pinumu IKŠ no intramuskulāriem tīkliem un to savienojumiem, nepieciešama sarežģītāka trīsdimensiju analīze. Lai gan literatūrā paaugstināts anālā kanāla spiediens miera stāvoklī tradicionāli tiek saistīts ar anālām plaisām un HS, kas pasliktina pacientu dzīves kvalitāti un veicina asiņošanu, mūsu pētījuma morfoloģiskie dati atklāj pretēju šūnu līmeņa ainu – perivaskulāri paplašināto asinsvadu zonās IKŠ blīvums bija būtiski samazināts. Asinsvadu integritātes traucējumi (paplašinātas, plīsušas zemgļotādas vēnas) atšķīrās starp dzimumiem, un vīriešiem plīsumi tika novēroti biežāk; šiem pacientiem divreiz biežāk pēcooperācijas periodā lokāli ordinēja kalcija kanālu blokatorus. IAS hipertonus un pastiprināta kontraktilitāte ir tieši saistīta ar izteiktu sāpju sindromu, turklāt IAS spazmas bieži manifestējas kā pēcooperācijas komplikācija. Lai gan HS gadījumā sāpju izpausmes korelē ar IAS spazmām un izmaiņām IKŠ aktivitātē, jāņem vērā, ka šī statistiskā saistība neizgaismo tiešu un izolētu patofizioloģisko cēloņsakarību. IKŠ ir specializētas šūnas, kas lokalizējas starp gremošanas trakta gludās muskulatūras slāņiem un to iekšienē virzienā no barības vada līdz pat IAS; tām ir raksturīga specifiska CD117 (c-Kit) imūnpozitivitāte un izteikta morfoloģiskā heterogenitāte (Torihashi et al., 1999; Al-Sajee et al., 2012). Citu autoru dati liecina, ka pacientiem ar apgrūtinātu defekāciju IKŠ ir blīvāk izvietotas taisnās zarnas priekšējā sieniņā, salīdzinot ar aizmugurējo, turklāt to blīvums IAS reģionā ir augstāks nekā kontroles grupā (Hagger et al., 1998; Bruneniek et al., 2017). KZT iekaisuma procesu

gadījumā IKŠ skaits samazinās, un to funkcionālās, kā arī ultrastrukturālās alterācijas veicina KZT dismotilitātes attīstību (Kaji et al., 2023). Turklāt literatūrā ir pierādīta cieša IKŠ saistība ar gastrointestinālajiem stromas audzējiem (GIST), jo IKŠ ar analogiskām ģenētiskām alterācijām var darboties kā šo audzēju prekursori vai veidot labvēlīgu mikrovidi tumorogēneses procesiem (Wu et al., 2019). IKŠ ir elektriski aktīvas šūnas, kas ģenerē un pārraida lēnos viļņus (*slow waves*), tādējādi koordinējot gludās muskulatūras kontrakcijas un peristaltisko aktivitāti (Yin et al., 2008; Chevalier et al., 2020). Lokālo audu faktoru mediēta parakrīno mehānismu aktivācija var pastiprināt šo elektrofizioloģisko stimulāciju, inducējot aberantas un patoloģiskas muskulatūras kontrakcijas (Hwang et al., 2009; Forrest et al., 2009; Lee-Green et al., 2014; Sanders, 2019). Kā būtiska molekula IKŠ lēno viļņu ģenerēšanas un pārvades mehānismu regulācijā darbojas ANO1 – ar kalcija joniem (Ca^{2+}) aktivēts hlora (Cl^{-}) jonu kanāls (Hwang et al., 2009; Lee-Green et al., 2014; Sanders, 2019). Lai gan šajā pētījumā netika pierādīta lineāra statistiskā ticamība starp kopējo ANO1 ekspresiju un IKŠ blīvuma marķieri, manā pētījumā iezīmējās nozīmīga apgriezta likumsakarība: paraugos ar mazāku IKŠ skaitu tika konstatēta augstāka ANO1 funkcionālā aktivitāte. Šis fenomens var liecināt par lokālu kompensatoru mehānismu, kur atlikušās Kahala šūnas hiperaktivizē ANO1 kanālus, lai uzturētu elektrofizioloģisko stimulāciju, kas savukārt var kalpot par pamatu patoloģiskam sfinktera hipertonusam (Huizinga et al., 2021; Choi et al., 2023). Gludās muskulatūras slāņos izkļiedētās IKŠ regulē ritmiskas kontrakcijas (Sweet et al., 2023). Šo funkciju papildina to mehāniskā jutība un nātrija kanālu darbība, kas nodrošina inhibējošo un ierosinošo motoro neironu signālu uztveri (Strege et al., 2003; Won et al., 2005). Līdz ar to IKŠ disfunkcija var veicināt motorās funkcijas traucējumus tādos klīniskos stāvokļos kā lēna tranzīta aizcietējums, hroniska idiopātiska pseidoobstrukcija, Hiršsprunga slimība, divertikulārā slimība un fekālā inkontinence (FI) (Huizinga et al., 2021; Choi et al., 2023). Novecošanās izraisīta ERK 1/2 ceļa supresija provocē IKŠ skaita samazināšanos, kas tieši vājina audu relaksācijas kapacitāti un kavē gremošanas trakta motilitāti (Truong et al., 2023). Tā kā IKŠ loma atsevišķu nozoloģiju kontekstā vēl ir neskaidra, ir būtiski turpināt šo šūnu padziļinātu profilēšanu un raksturošanu. Literatūrā ir dokumentēts, ka kalcija kanālu blokatori samazina miera anālo spiedienu un sekmē KZT gludās muskulatūras relaksāciju (Huang et al., 2018); šī likumsakarība guva apstiprinājumu arī mūsu pētījumā iegūtajos datos.

Lai gan anālo fisūru terapija un pēcooperācijas komplikāciju korekcija parasti ietver sfinkterotomiju, botulīna toksīna injekcijas vai lokālu glicerila trinitrāta, L-tipa (Ca^{2+}) kanālu vai (α) adrenoceptoru blokatoru lietošanu, šīs metodes ir saistītas ar noteiktiem riskiem (Keef et al., 2019). Literatūrā minēts, ka minētās intervences var provocēt FI, ko determinē pārmērīgi samazināts miera anālais spiediens. Šajā kontekstā mūsu pētījumā novērotā

diltiazema 2 % lokālās ziedes kontrolētā iedarbība uz miera spiedienu demonstrē potenciālu optimizēt gludās muskulatūras relaksāciju, minimizējot FI attīstības risku. Šajā pētījumā progresējoša FI pēcoperācijas periodā lielākoties bija saistīta ar šīs disfunkcijas terminoloģijas interpretāciju, un objektīvi apstiprināta inkontinence tika konstatēta tikai 3 % pacientu pēc HS III pakāpes ekscīzijas tipa hemoroidektomijas. Šie gadījumi veiksmīgi atrisinājās pēc anorektālo brūču pilnīgas sadzīšanas un fizioterapijas. Analizējot literatūru, var secināt, ka līdz šim FI ārstēšana nav bijusi pilnīgi veiksmīga, un mūsdienu iespējas ietver sfinktera apjomu palielinošus līdzekļus, bioloģiskās atgriezeniskās saites (*biofeedback*) terapiju, magnētiskās lodītes, sakrālo nervu stimulāciju, α -adrenoceptoru agonistus, kā arī inovatīvas pieejas, piemēram, mākslīgo sfinkteru un cilmes šūnu terapijas lokālu pielietošanu (Keef et al., 2019). Vairums no minētajām metodēm ir invazīvas, tostarp sakrālā nerva stimulācija vai magnētisko sfinktera gredzenu implantācija, savukārt lokālo farmakoloģisko preparātu efektivitāti limitē to īslaicīgais darbības ilgums. Turpretim bioinženierijas ceļā izstrādātie sfinkteri un cilmes šūnu terapija, lai gan arī pārstāv invazīvas pieejas, uzrāda augstu terapeitisko potenciālu; neskatoties uz to, ka šīs metodes šobrīd atrodas agrīnā attīstības stadijā, tās tiek uzskatītas par daudzsolām alternatīvām (Trebol et al., 2018). IKŠ funkcionālā loma ir piesaistījusi plašu dažādu medicīnas jomu pētnieku uzmanību, aktualizējot skaitļošanas pieeju un matemātiskās modelēšanas integrāciju šo šūnu precīzai kvantitatīvai noteikšanai (Du et al., 2015; Camilleri et al., 2023). Tomēr jāatzīmē, ka līdz šim lielākā daļa MI pētījumu šajā arhitektūrā ir koncentrējušies uz klīnisko rādītāju un attēlveidošanas datu analīzi, nevis uz tiešu histoloģisko audu parametru digitalizāciju un profilēšanu (Patel et al., 2020). Nenoliedzami, MI integrācija ir devusi vērā ņemamus rezultātus KZT neoplāziju un iekaisuma stāvokļu diagnostikā, uzlabojot klīnisko prognožu un dzīvildzes rādītāju precizitāti (Zhou et al., 2021; Lecuelle et al., 2024). Tomēr specifisku šūnu struktūru analīzē šis potenciāls ir ierobežots – pašlaik praksē trūkst DNT algoritmu, kas būtu adaptēti IKŠ kvantificēšanai pēc audu paraugu imūnhistoķīmiskās marķēšanas.

MI tehnoloģiju augsto potenciālu digitālajā patoloģijā ilustrē McGenity et al. (2024) sistemātiskais pārskats un metaanalīze, kas ietvēra 100 pētījumus (48 iekļauti metaanalīzē) un uzrādīja vidējo jutību 96,3 % (95 % TI: 94,1–97,7) bet specifiskumu 93,3 % (95 % TI: 90,5–95,4). Tomēr, ņemot vērā autoru secinājumus par ziņoto pētījumu augsto heterogenitāti un metodoloģisko risku esamību, mūsu darbā īpaša uzmanība tika pievērsta stingrai datu validācijai, lai nodrošinātu modeļa specifitāti imūnhistoķīmiskajos paraugos. Šajā darbā aprobētā un uz DNT balstītā pieeja, kas sasniedz 92 % mAP50 rādītāju, pilnībā iekļaujas minētajā augstas precizitātes diapazonā. Tas apliecina mūsu izstrādātā modeļa konkurētspējīgu veikspēju salīdzinājumā ar modernajām MI sistēmām digitālajā patoloģijā, vienlaikus izceļot

DNT algoritmu daudzpusību un adaptācijas potenciālu specifisku šūnu diagnostikā. Šajā pētījumā parādīts, ka uz audu morfoloģiju balstīti DNT modeļi var papildināt klīnisko novērtējumu, precīzāk prognozējot HS pacientu ķirurģiskās terapijas rezultātus. Modeļi tika apmācīti, lai identificētu imūnhistoķīmisko marķieri CD117, kas raksturīgs IKŠ. IKŠ izpēte ir fundamentāla HS patofizioloģijas izpratnē, kur detalizēts molekulāri morfoloģiskais raksturojums, papildinot ķirurģiskās un terapeitiskās stratēģijas, sekmē labāku klīnisko prognozi. Pētījuma konceptuālais spēks izpaužas kā DNT analīzes integrēšana patoloģijas darbpļūsmā, nodrošinot automatizētu un efektīvu VSA (*whole slide imaging*) skrīningu. Mērķtiecīga vēršanās pie KZT slimību patogēnēzē iesaistītajiem šūnu mehānismiem validē šīs digitālās pieejas precizitāti un tās potenciālo pienesumu praktiskajā medicīnā.

Pāreja uz kognitīvo ķirurģisko robotiku, ko stimulē MI metožu attīstība, iezīmē jaunu posmu minimāli invazīvajā medicīnā. Neskatoties uz šo potenciālu, pašreizējā ķirurģijas robotu paaudze joprojām aprobežojas ar telemanipulācijas funkcijām, nodrošinot tikai tiešu ķirurga kustību translāciju bez neatkarīgas intelektuālās līdzdalības operācijas gaitā. Pētniecībā jau ir izstrādātas robotizētas sistēmas ar situācijas izpratnes funkcionalitāti, piemēram, automātisku adatas ievietošanu (Muradore et al., 2015) vai zarnu anastomozes veidošanu, kur robotizēta sistēma demonstrējusi pārkāpumu pār cilvēka manuālajām spējām (Shademan et al., 2016). Tomēr arī šīs sistēmas nespēj pilnībā izprast ķirurģisko vidi un pielāgoties ķirurģiskās taktikas izmaiņām operācijas gaitā. Līdz ar to būtiski ir turpināt attīstīt un validēt ķirurģiskās darbpļūsmas analīzi un operācijas ainas izpratnes modeļus līdz līmenim, kas ļautu tos izmantot kā uzticamu informācijas avotu kognitīvajiem ķirurģiskajiem robotiem. Šāda līmeņa sistēmas nākotnē varētu veikt papildu uzdevumus – piemēram, laparoskopiskās kameras pozicionēšanas kontroli, audu stiepšanas regulēšanu vai pat daļēju ķirurģisku manipulāciju izpildi, tostarp anastomozes veidošanu. MI pielietošana šajā kontekstā paredz robotu spēju izprast apkārtējo vidi un mācīties no pieredzes, tādējādi pakāpeniski uzlabojot darbības precizitāti un efektivitāti. Tomēr ķirurģijas jomā joprojām pastāv vairāki izaicinājumi, kas saistīti ar datu kvalitāti, metodoloģiju, ierīču savietojamību un integrāciju. Dziļās mācīšanās modeļu izstrādei nepieciešami lieli, augstas kvalitātes marķētu datu apjomi, kuru iegūšana ir laikietilpīga un resursietilpīga. Turklāt šiem modeļiem jābūt pietiekami stabilām un adaptīvām sistēmām, lai tiktu galā ar neviendabīgiem datu avotiem un augstu mainīguma pakāpi, kas raksturīga dažādām operāciju situācijām. Lai mazinātu apmācības datu apjoma prasības un palielinātu modeļu robustumu, dziļās mācīšanās pieejas nākotnē būtu lietderīgi kombinēt ar semantiskajām zināšanām, iekļaujot medicīniskās pamatzināšanas un kontekstuālo informāciju. Tāpat svarīgs aspekts ir ierīču savstarpējā integrācija un piekļuve datiem, īpaši attālinātajos reģionos, kur MI balstītu analīzi iespējams nodrošināt tikai ciešā sadarbībā ar medicīnas ierīču ražotājiem un

datu infrastruktūras izstrādātājiem. MI integrācija ķirurģijā paver iespējas procedurālo datu analīzei dinamiskā vidē, taču to ierobežo vides sarežģītība un lielais apmācības datu apjoms, kas nepieciešams DNT modeļu izstrādei. Neskatoties uz straujo mašīnmācīšanās attīstību (LeCun et al., 2015), efektīvai pielietošanai operāciju laikā ir būtiska reāllaika datu apstrāde. Šī pētījuma ietvaros izstrādātā specializētā programmatūra VSA analīzei nodrošina pilnībā automatizētu IKŠ identificēšanu pēc IHĶ reakcijas veikšanas, tādējādi tieši novēršot manuālās skaitīšanas subjektivitāti. Sistēmas spēja automātiski ģenerēt anotētus attēlus, ausu maskas un kopsavilkuma ziņojumus piedāvā ne tikai augsti efektīvu rīku liela apjoma IHĶ datu standartizācijai, bet arī būtiski paaugstina iegūto rezultātu reproducējamību starp dažādiem centriem un pētniekiem. Šajā pētījumā aprobētais un uz MI balstītais modelis, kas kvantificē IKŠ telpisko sadalījumu audos un integrē šos parametrus ar klīniskajiem datiem, demonstrē vērā ņemamu potenciālu HS patofizioloģijas padziļinātā izpratnē. Modelis piedāvā perspektīvu risinājumu pacientu stratifikācijai un ārstēšanas iznākumu prognozēšanai, tādējādi apliecinot tā pielietojamību gan primārajā diagnostikā, gan klīnisko lēmumu pieņemšanā. Tomēr, lai minimizētu starpnovērotāju variabilitātes ietekmi un validētu algoritma robustumu, nākotnē ir nepieciešams paplašināt datu kopas, iekļaujot attēlus no neatkarīgiem daudzcentru avotiem, un veikt modeļa krustenisko validāciju gan uz iekšējām, gan ārējām kohortām.

Šī promocijas darba rezultāti interpretējami, ņemot vērā pētījuma ierobežojumus. Galvenais ierobežojums ir salīdzinoši nelielais kohortas apjoms, kas var ietekmēt konstatējumu vispārināmību plašākai populācijai. Tomēr indivīdi ar prolabējošu HS bija proporcionāli pārstāvēti gan HS III, gan HS IV pakāpes grupās, un pētījumā tika iekļauti abu dzimumu pārstāvji, nodrošinot pietiekamu datu reprezentativitāti. Dažas ausu un klīniskās analīzes tika veiktas, izmantojot kategoriskus mainīgos, kas var ierobežot iespēju pilnībā atklāt sarežģītas savstarpējās sakarības starp tiem. Ņemot vērā vienas kohortas pētījuma retrospektīvo raksturu, ne visi klīniskie dati bija pieejami detalizētai analīzei, kas varētu sniegt papildu ieskatu par slimības norisi. Turklāt ausu paraugi tika iegūti tikai no HS III–IV pakāpes pacientiem ekscīzijas operāciju laikā, nemainot plānoto operācijas apjomu, tādēļ šie rezultāti nav tieši attiecināmi uz agrīnākām slimības stadijām. Analizējot pacientu datus pēc ABO asinsgrupu sistēmas, A, B un AB grupu kohortas tika apvienotas vienotā ne-0 asinsgrupas kategorijā. Lai gan šāds sagrupējums limitē iespēju pilnībā diferencēt specifiskas atšķirības starp katru atsevišķo asinsgrupu, šī pieeja nodrošināja statistiski līdzsvarotu un metodoloģiski pamatotu salīdzinājumu ar 0 grupas pacientiem, tādējādi ļaujot objektīvi novērtēt kopējo klīnisko raksturlielumu sadalījumu. Nākotnē būtu vēlams veikt apjomīgākus un prospektīvus pētījumus, iekļaujot plašāku pacientu izlasi un iespējams dažādas HS stadijas, lai uzlabotu rezultātu vispārināmību un statistisko ticamību. Perspektīvā pētījumu virzība būtu orientējama uz

molekulāro un ģenētisko marķieru identificēšanu, kas nosaka prolabējošas HS attīstību fenotipiski netipiskās grupās. Īpaša prioritāte ir jāpiešķir starpcentru daudzfaktoru analīzei, kontrolējot vecuma, dzimuma un komorbiditāšu ietekmi. Tas ļautu atklāt jaunus patofizioloģiskos ceļus (piemēram, lokālu saistaudu displāziju vai mikrocirkulācijas īpatnības) gados jauniem un aktīviem pacientiem, kuriem trūkst konvencionālo riska faktoru – liekā svara, apgrūtinātas zarnu pasāžas vai venozas nepietiekamības.

Secinājumi

1. HS ir taisnās zarnas noslīdējuma (prolapsa) sekas, nevis cēlonis. Blakusslimības palielina klīnisko simptomu daudzveidību un smagumu. Sievietēm, neatkarīgi no vecuma, biežāk novēro izteiktāku audu prolapsu un daudzveidīgāku HS klīnisko izpausmi.
2. Ķirurģiskās ārstēšanas efektivitāte atkarīga no piemērotu pacientu atlases un korektas audu ekscīzijas. Cirkulāra gļotādas prolapsa gadījumā optimāla ir hemoroidopeksija ar rezekcijas līniju ~3 cm virs zobainās līnijas, savukārt izolētu mezglu prolapsa gadījumā efektīvāka ir ekscīzijas tipa hemoroidektomija. III pakāpes HS gadījumā ieteicama hemoroidopeksija (īpaši vīriešiem), bet IV pakāpē – ekscīzijas tipa hemoroidektomija, tai skaitā ar *LigaSure* ierīci.
3. Pēc hemoroidopeksijas agrīnais pēcooperācijas periods ir vieglāks, ja šuve veidota optimālā augstumā, taču ilgtermiņā visaugstāko pacientu apmierinātību nodrošina radiāla hemoroidektomija ar *LigaSure*. Pēcooperācijas komplikāciju biežums nav saistīts ar pacienta vecumu, izņemot to, ka gados vecākiem pacientiem pieaug iekaisuma komplikāciju risks audu išēmijas un elastības zuduma dēļ. Vecākiem pacientiem atvēršanās pēc ekscīzijas tipa operācijām norit vieglāk, IKŠ blīvuma samazināšanās dēļ. Rehabilitācijas ilgums korelē ar simptomu ilgumu.
4. Pacientiem ar 0 asinsgrupu konstatētas specifiskas audu morfoloģiskās īpatnības: samazināts kolagēna blīvums, izmainīta I un III tipa kolagēna attiecība un biežāk novērojamas pārslogotas un paplašinātas zemgļotādas vēnas. Sievietēm ar 0 asinsgrupu raksturīgs zemāks iekaisuma līmenis, savukārt vīriešiem – biežāka asiņošana. A un B asinsgrupu pacienti uzrāda abu veidu hemoroidālo mezglu klīniskās izpausmes.
5. Prolabējošas HS gadījumā taisnās zarnas sieniņas morfoloģiskās izmaiņas abiem dzimumiem ir kopumā līdzīgas, taču to izteiktība atšķiras pēc vecuma un dzimuma. Novērojams izteikts gļotādas bojājums un ar vecumu pieaugoša iekaisuma intensitāte. Vīriešiem biežāk sastopami asinsvadu plīsumi, saistaudu blīvuma samazināšanās, I/III tipa kolagēna attiecību, kvantitātes un kvalitātes pārmaiņas, kas veicina mezglu protrūziju, tomēr kopējais kolagēna blīvums starp dzimumiem neatšķiras.
6. IKŠ koncentrācija un blīvums ietekmē taisnās zarnas motoriku, pastarpināti modulējot iekaisuma procesu. Samazināts IKŠ skaits korelē ar paplašinātiem asinsvadiem un lieliem mezgliem. Trešās un ceturtais pakāpes HS gadījumā konstatēta apgriezta sakarība starp IKŠ skaitu un ANO1 ekspresiju, kas mazinās, slimībai progresējot. Augstāks IKŠ blīvums saistīts ar intensīvākām pēcooperācijas sāpēm. Morfoloģiski balstīti DNT modeļi, integrēti ar klīniskajiem datiem, uzlabo ķirurģiskā iznākuma prognozēšanu pacientiem ar prolabējošu HS.

Priekšlikumi

1. Rekomendējams pilnveidot HS klasifikāciju, tajā papildus integrējot multivariantos etioloģiskos faktorus, specifisko simptomātiku, kā arī pacientu vecuma, dzimuma un komorbiditāšu profilus.
2. Nepieciešams izstrādāt standartizētus klīniskos algoritmus un operāciju protokolus, kas skaidri definē, pamato un unificē tehniskā izpildījuma kritērijus un pēcoperācijas vadības vadlīnijas katrai konkrētai ķirurģiskajai metodei.
3. Plānojot prolabējošas HS invazīvo ārstēšanu, prioritāte ir jāpiešķir patoģenētiski pamatotai, saudzējošai audu disekcijas un rezekcijas taktikai. To optimizē kontrolētas termokoagulācijas un elektroķirurģisko ierīču precīzs lietojums, nodrošinot adekvātu hemostāzi, minimālas pēcoperācijas sāpes, zemu komplikāciju incidenci un mazāko recidīva risku, vienlaikus saglabājot anorektālo audu strukturālo integritāti.
4. Vīriešu kohortā vecumā no 40 līdz 60 gadiem fiksētās audu morfoloģiskās īpatnības un pēcoperācijas gaita nosaka to, ka prolabējošas HS ķirurģiskajā vadībā ir vēlams limitēt termisko ierīču izmantošanu. Terapeitiskajā taktikā priekšroka dodama PPH, turpretī IV pakāpes HS gadījumā šīs metodes pielietojums ir uzskatāms kā neefektīvs un stingri ierobežojams.
5. Klīniskajā praksē, vadot sievietes dzimuma pacientus ar prolabējošu HS, terapeitiskajā stratēģijā prioritāte ir jāpiešķir audu anatomiskā prolapsa un mehāniskā vājuma korekcijai, nevis izolētai lokālai pretiekaisuma terapijai. Ņemot vērā, ka sievietēm – neatkarīgi no vecuma un jo īpaši 0 asinsgrupas fenotipā – dominē izteiktāks audu noslīdējums ar dabiski zemāku lokālā iekaisuma aktivitāti, preoperatīvajā un pēcoperācijas rehabilitācijā rekomendējams integrēt iegurņa pamatnes muskulatūras tonizēšanas shēmas un ķirurģijā prioritāri izvēlēties audus fiksējošas (suspensijas vai peksijas) tehnikas.
6. Klīniskajā praksē ir mērķtiecīgi ieviest multidisciplināru riska stratifikāciju, kurā AB0 asinsgrupa tiek izmantota kā neatkarīgs prognostiskais marķieris audu strukturālo izmaiņu prognozēšanai. 0 asinsgrupas pacientiem diagnosticētais I/III tipa kolagēna proporciju disbalanss un paaugstinātais vēnu trauslums pamato nepieciešamību pēc diferencētas un personalizētas preoperatīvās sagatavošanas, lai minimizētu intraoperatīvo asiņošanu un optimizētu pēcrezekcijas brūču dzīšanas gaitu.
7. Pēcēkscīzijas periodā (tostarp pēc LH), ieviest personalizētus pēcrezekcijas rehabilitācijas protokolus, balstoties uz IKŠ morfoloģisko profilēšanu. Tā kā IKŠ blīvuma saglabāšanās preoperatīvi determinē izteiktāku pēcoperācijas gludās muskulatūras hipertonusu un spazmas, šādiem pacientiem ir indicēta mērķtiecīga un agrīna lokālo spazmolītisko aģentu (tostarp lokālu kalcija kanālu blokatoru) un sistēmisko analgētiķu kombinācija, novēršot

neiromuskulārā kairinājuma kaskādi. Sasniedzot 14. pēcoperācijas dienu, audu tūskas regresija un reparatīvās reģenerācijas pastiprināšanās kalpo par patofizioloģisku pamatojumu standartizētas lokālas un vispārējas terapijas uzsākšanai.

8. Klīniskās drošības un onko-vigilitātes nolūkos ir indicēts nepārtraukts rutīnas histopatoloģiskais monitorings visam operatīvā ceļā ekscidētajam audu materiālam, lai nodrošinātu savlaicīgu malignitātes verifikāciju.
9. Lai nodrošinātu prolabējošas HS un saistīto anorektālo patoloģiju agrīnu diagnostiku, preventīva taisnās zarnas skrīninga uzsākšana vispārējā populācijā ir mērķtiecīgi indicēta, sākot no 35 gadu vecuma.
10. Latvijas Ķirurgu asociācijai rekomendējams pārskatīt un izveidot sertifikācijas un resertifikācijas kārtību proktoloģijas apakšspecialitātē, nosakot obligātus akreditētus apmācības kursus darbam ar specifiskām augsto tehnoloģiju ķirurģiskajām ierīcēm, ko vada ražotājs vai autorizēts un apmācītātiesīgs pārstāvis.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Fišere, I., Groma, V., Goldiņš, N. R., Gardovskis, A. and Gardovskis, J. 2021. Worldwide Disease – Haemorrhoids. How Much Do We Know? Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences., vol.75, no.1, 1-10. <https://doi.org/10.2478/prolas-2021-0001>
2. Fišere, I., Groma, V., Svirskis, Š., Strautmane, E., Gardovskis, A. 2023. Evaluation of Clinical Manifestations of Hemorrhoidal Disease, Carried Out Surgeries and Prolapsed Anorectal Tissues: Associations with ABO Blood Groups of Patients. J Clin Med. 2023 Aug 4;12(15):5119. doi: 10.3390/jcm12155119. PMID: 37568521; PMCID: PMC10420034.
3. Fišere, I., Edelmers, E., Svirskis, Š., Groma, V. 2025. Utilisation of Deep Neural Networks for Estimation of Cajal Cells in the Anal Canal Wall of Patients with Advanced Haemorrhoidal Disease Treated by *LigaSure* Surgery. *Cells*. 2025; 14(7):550. <https://doi.org/10.3390/cells14070550>

Ziņojumi un tēzes:

1. RSU Research Week 2021 (2021.gada 22.-26.martā, Rīgā, Latvijā) un RSU ikgadējās zinātniskās konferences ietvaros ar stenda referātu:«Clinical characteristics of patients with prolapsing haemorrhoidal disease».
2. RSU Research Week 2021 (2021.gada 22.-26.martā, Rīgā, Latvijā) un RSU ikgadējās zinātniskās konferences ietvaros ar stenda referātu:«Hemorrhoidal disease III and IV: histopathological assessment in women of different age groups».
3. Resnās zarnas vēzis un sieviešu mazā iegurņa slimības: starpdisciplināra pieeja labāka ārstēšanas rezultāta sasniegšanā. Sievietes mazā iegurņa veselība proktologa skatījumā. Latvijas Ķirurģu asociācija. Evisit.lv 28.02.2022.
4. Konsultācijas studentu zinātnisko darbu un ziņojumu sagatavošanai un prezentācijai konferencē: Strautmane E. Morphological Peculiarities of the Rectum in Patients with Grade III and Grade IV Types of Hemorrhoids, XXVI Student international conference of Morphology Sciences, Rīgā, 2022.gada 13.maijā.
5. RSU Research Week 2023 (2023.gada 29.-31.martā, Rīgā, Latvijā) un RSU ikgadējās zinātniskās konferences ietvaros ar stenda referātu par tēmu: «CHARACTERIZATION OF PROLAPSING HAEMORRHOIDAL DISEASE IN DIFFERENT AGE GROUPS OF FEMALE».
6. Cirkulārie šuvēji hemoroīdu ārstēšanā. Vai ēras noriets? Latvijas Ķirurģu asociācija. Rīgā, Latvijā 27.05.2023.
7. PSKUS Ķirurģijas klīnikas klīniskā konferencē ar mutvārdu ziņojumu par komplikācijām pēc hemoroidektomijām PSKUS 24.09.2023.
8. Mutiska uzstāšanās: Deep Learning-Based Software for Automated Cell Detection and Counting in Whole-Slide Histological Image Analysis. 11th Baltic Morphology Meeting 13–15 November 2024 Institute of Anatomy and Anthropology (Anatomicum), Rīga Stradiņš University 9 Kronvalda bulvāris, Rīga, LV-1010).

Literatūras un avotu saraksts

1. Abegaz, S. B. (2021). Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases, *BioMed Research International*, 2021. Hindawi Limited. doi: 10.1155/2021/6629060.
2. Aigener, F., Bodner, G., Gruber, H., Conrad, F., Fritsch, H., Margreiter, R., & Bonatti, H. (2006). The vascular nature of hemorrhoids. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 10(7), 1044–1050. doi.org.
3. Aigner, F., Gruber, H., Conrad, F., Eder, J., Wedel, T., Zelger, B., Engelhardt, V., Lametschwandtner, A., Wienert, V., Böhrer, U., Margreiter, R., & Fritsch, H. (2009). Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: Impact on the course of hemorrhoidal disease. *International Journal of Colorectal Disease*, 24(1), 105–113. doi.org.
4. Albáñez, S., Ogiwara, K., Michels, A., Hopman, T., Fedorova, N., Best, A., Bowman, M., Notley, C., Paterson, A. D., James, P. D., & Lillicrap, D. (2016). Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(5), 953–963, doi: 10.1111/jth.13294.
5. Alhamdany, A., Wahhab, R. A. S. A., & Lateef, N. F. (2022). LigaSure™ hemorrhoidectomy versus conventional hemorrhoidectomy: Comparison in outcome. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(B), 68–73, Jan. 2022, doi: 10.3889/oamjms.2022.7829.
6. lonso-Burgos, A. (2021). Interventional radiology should be competitive—if haemorrhoids are arteriovenous connections, it is now the time for liquids? Commentary on “Superior rectal artery embolisation for haemorrhoids: What do we know so far?”. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 44(5), 686–688, May 01, 2021. doi: 10.1007/s00270-021-02788-3.
7. Al-Shboul, O. (2013). The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 19(1), 3–15. doi: 10.4103/1319-3767.105909.
8. Amir, A., Shaukat, F., Khan, M. A., Ahmed, M., Jatoi, S., & Ali, M. (2023). Comparison of pedicle coagulation hemorrhoidectomy with LigaSure versus conventional Milligan Morgan hemorrhoidectomy in reducing post-operative pain: A randomized controlled trial. *Cureus*, 15(9), Article e45015. doi: 10.7759/cureus.45015.
9. Araujo, S. E., Horcel, L. A., Seid, V. E., Bertoncini, A. B., & Klajner, S. (2016). Long term results after stapled hemorrhoidopexy alone and complemented by excisional hemorrhoidectomy: A retrospective cohort study. *Brazilian Archives of Digestive Surgery*, 29(3), 159–163.
10. Arias Loste, M. T., De La Peña, J., & Terán, A. (2012). Patología inflamatoria de recto y ano. *Medicine*, 11(7), 413–419, doi: 10.1016/S0304-5412(12)70322-0.
11. B., M., A., M., S., D., G., A., & S., A. (2018). Association between ABO blood group and clinical outcomes in patients with gastrointestinal bleeding. *Internal Medicine: Open Access*, 8(1), Article 1000265, doi: 10.4172/2165-8048.1000265.
12. Bade, N. A., Kazma, J. M., Amdur, R. L., Ellis-Kahana, J., & Ahmadzia, H. K. (2020). Blood type association with bleeding outcomes at delivery in a large multi-center study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(2), 439–445, doi: 10.1007/s11239-019-02023-4.
13. Bayan, K., Tüzün, Y., Yılmaz, Ş., Dursun, M., & Canoruc, F. (2009). Clarifying the relationship between ABO/rhesus blood group antigens and upper gastrointestinal bleeding. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(5), 1029–1034. doi: 10.1007/s10620-008-0446-0.
14. Barleben, A., Mills, S. (2010). Anorectal anatomy and physiology. *The Surgical clinics of North America.*, 90 (1) 1–15. doi.org
15. Bergan, J. J., Schmid-Schönbein, G. W., Smith, P. D., Nicolaides, A. N., Boisseau, M. R., & Eklof, B. (2006). Chronic venous disease. *New England Journal of Medicine*, 355(5), 488–498.
16. Bhatti, M. I., Sajid, M. S., & Baig, M. K. (2016). Milligan-Morgan (open) versus Ferguson haemorrhoidectomy (closed): A systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials. *World Journal of Surgery*, 40(6), 1509–1519..

17. Bibi, S., Saqib, K., Irfan, I., Hamza Rana, M., Tabbasam, S., & Ahmad, H. (2023). *LigaSure* hemorrhoidectomy vs Milligan morgan hemorrhoidectomy: A Quasi-Experimental Study., *The Professional Medical Journal*, 30(6), 680–683. doi: 10.29309/tpmj/2023.30.06.7312.
18. Blair, P. J., Rhee, P.-L., Sanders, K. M., & Ward, S. M. (2014). The significance of interstitial cells in neurogastroenterology. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 20(3), 294–317, Jul. 2014, doi: 10.5056/jnm14060.
19. Bodenstedt, S., Rivoir, D., Jenke, A., Wagner, M., Breucha, M., Müller-Stich, B., ... Speidel, S. (2019). Active learning using deep Bayesian networks for surgical workflow analysis. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 14(6), 1079–1087.
20. Bodenstedt, S., Wagner, M., Müller-Stich, B. P., Weitz, J., & Speidel, S. (2020). Artificial intelligence-assisted surgery: Potential and challenges. *Visceral Medicine*, 36(6), 450–455. doi: 10.1159/000511351. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33447600; PMCID: PMC7768095.
21. Bodenstedt, S., Wagner, M., Mündermann, L., Kenngott, H., Müller-Stich, B., Breucha, M., ... Speidel, S. (2019). Prediction of laparoscopic procedure duration using unlabeled, multimodal sensor data. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 14(6), 1089–1095.
22. Bouget, D., Allan, M., Stoyanov, D., & Jannin, P. (2017). Vision-based and marker-less surgical tool detection and tracking: A review of the literature. *Medical Image Analysis*, 35, 633–654.
23. Brunet, J. N., Mendizabal, A., Petit, A., Golse, N., Vibert, E., & Cotin, S. (2019). Physics-based deep neural network for augmented reality during liver surgery. In J. N. Brunet et al. (Eds.), *MICCAI 2019 – 22nd International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention* (pp. 137–145). Springer.
24. Casas-Puig, V., Bretschneider, E. C., & Ferrando, C. A. (2019). Postoperative adverse events in women undergoing concurrent hemorrhoidectomy at the time of urogynecologic surgery. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, 25(1), 88–92..
25. Champagne, B. L., Stein, S. L., Haridas, M., Ermlich, B., Hoffman, L., Lee, J., Johnson, E. K., & Steele, S. R. (2015). Novel operative anoscope for Ferguson hemorrhoidectomy: A feasibility study and comparative cohort analysis. *Surgical Innovation*, 22(2), 149–154.
26. Chang, S. S., Sung, F. C., Lin, C. L., & Hu, W. S. (2017). Association between hemorrhoid and risk of coronary heart disease: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 96(31), Article e7662..
27. Chen, C. W., Lu, T. J., & Hsiao, K. H. (2021). Surgical outcomes of LigaSure hemorrhoidectomy in the elderly population: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterology*, 21(1), Article 372. doi: 10.1186/s12876-021-01969-1.
28. Cheng, K. C., Song, L. C., Wu, K. L., Chen, H. H., & Lee, K. C. (2022). Risk factors of delayed hemorrhage after LigaSure hemorrhoidectomy. *BMC Surgery*, 22(1), Article 363. doi: 10.1186/s12893-022-01802-w.
29. Chipperfield, A. R., & Harper, A. A. (2000). Chloride in smooth muscle. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 74(3-5), 175–221. doi: 10.1016/S0079-6107(00)00024-9.
30. Chung, Y. C., Hou, Y. C., & Pan, A. C. (2004). Endoglin (CD105) expression in the development of hemorrhoids. *European Journal of Clinical Investigation*, 34(2), 107–112..
31. Cocorullo, G., Tutino, R., Falco, N., Licari, L., Orlando, G., Fontana, T., Raspanti, C., Salmone, G., Scerrino, G., Gallo, G., Trompetto, M., & Gulotta, G. (2017). The non-surgical management for hemorrhoidal disease. A systemic review. *Il Giornale di Chirurgia*, 38(1), 5–14.
32. Codipilly, D. C., Faghani, S., Hagan, C., Lewis, J., Erickson, B. J., & Iyer, P. G. (2024). The evolving role of artificial intelligence in gastrointestinal histopathology: An update. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 22(6), 1163–1172. doi: 10.1016/j.cgh.2023.11.044.
33. Cristea, C., Lewis, C.R. (2024). *Hemorrhoidectomy* (2019). StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549864/>.

34. Dahlén, T., Clements, M., Zhao, J., Olsson, M. L., & Edgren, G. (2021). An agnostic study of associations between ABO and RhD blood group and phenome-wide disease risk. *eLife*, *10*, Article e65658, doi: 10.7554/ELIFE.65658.
35. Danilo, C., Felipe, C., Alessandro, S., & Maria Stefania, S. (2019). Innovative results in the treatment of inespecific anusitis-proctitis with the use of bergamot gel (Benebeo gel)®. *Insights in Clinical and Cellular Immunology*, *3*(1), 20–24, doi: 10.29328/journal.icci.1001011.
36. Davis, B. R., Lee-Kong, S. A., Migaly, J., Feingold, D. L., & Steele, S. R. (2018). The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Diseases of the Colon & Rectum*, *61*(3), 284–292., doi: 10.1097/DCR.0000000000001030.
37. De Marco, S., & Tiso, D. (2021). Lifestyle and risk factors in hemorrhoidal disease. *Frontiers in Surgery*, *8*, Article 729166. doi.org
38. Cafaro, D., Sturiale, D. A., Sinicropi, D. M. S., Onofrio, L., Catalano, A., & Naldini, G. (2022). Topical treatment with bergamot flavonoid-based gel in post-surgical wounds after hemorrhoidectomy: Preliminary results. *International Journal of Innovative Research in Medical Science*, *7*(1), 33–36. doi.org
39. Du, T., Quan, S., Dong, T., & Meng, Q. (2019). Comparison of surgical procedures implemented in recent years for patients with grade III and IV hemorrhoids: A network meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, *34*(6), 1001–1012. doi.org
40. Durgun, C., & Yiğit, E. (2023). Laser hemorrhoidoplasty versus ligasure hemorrhoidectomy: A comparative analysis. *Cureus*, *15*(8), Article e43119. doi.org
41. Eberspacher, C., Magliocca, F. M., Pontone, S., Mascagni, P., Fralleone, L., Biacchi, D., & Mascagni, R. (2021). Stapled hemorrhoidopexy: “Mucosectomy or not only mucosectomy, this is the problem.” *Frontiers in Surgery*, *8*, Article 655257. doi.org
42. Elnaim, A. L. K., Musa, S., Wong, M. P. K., & Sagap, I. (2021). A prospective interventional study on LigaSure™ haemorrhoidectomy as a daycare procedure. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, *28*(5), 102–107. doi.org
43. Erden, A. (2018). MRI of anal canal: Normal anatomy, imaging protocol, and perianal fistulas: Part 1. *Abdominal Radiology*, *43*(6), 1334–1352. doi.org
44. Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., & Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, *542*(7639), 115–118. doi.org
45. Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., Cui, C., Corrado, G., Thrun, S., & Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, *25*(1), 24–29. doi.org
46. Ewald, D. R., & Sumner, S. C. J. (2016). Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, *8*(6), 517–535. doi: 10.1002/wsbm.1355.
47. Figueiredo, M. N., & Campos, F. G. (2016). Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization/transanal hemorrhoidal dearterialization: Technical evolution and outcomes after 20 years. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, *8*(3), 232–237..
48. Flouty, E., Kadkhodamohammadi, A., Luengo, I., Fuentes-Hurtado, F., Taleb, H., Barbarisi, S.,ami, M., & Stoyanov, D. (2019). CaDIS: *Cataract dataset for image segmentation* (arXiv:1906.11586). arXiv. doi.org
49. Fontem, R. F., & Eyvazzadeh, D. (2020). *Internal hemorrhoid*. StatPearls Publishing. nih.gov
50. Foong, D., Zhou, J., Zarrouk, A., Ho, V., & O’Connor, M. D. (2020). Understanding the biology of human interstitial cells of Cajal in gastrointestinal motility. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(12), Article 4540. doi.org
51. Franchini, M., Marano, G., Vaglio, S., Catalano, L., Pupella, S., & Liembruno, G. M. (2017). The role of ABO blood type in thrombosis scoring systems. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *43*(5), 525–529. doi.org

52. Funke, I., Jenke, A., Mees, S. T., Weitz, J., Speidel, S., & Bodenstedt, S. (2018). Temporal coherence-based self-supervised learning for laparoscopic workflow analysis. In D. Stoyanov et al. (Eds.), *OR 2.0 Context-Aware Operating Theaters, Computer Assisted Robotic Endoscopy, Clinical Image-Based Procedures, and Skin Image Analysis* (11041, 85–93). Springer. doi.org
53. Gachabayov, M., Angelos, G., & Bergamaschi, R. (2019). THD Doppler: A reliable surgical procedure to treat hemorrhoids. *Surgical Technology International*, 34, 189–193.
54. Gallo, G., Martellucci, J., Sturiale, A., Clerico, G., Mito, G., Marino, F., Cocorullo, G., Giordano, P., Mistrangelo, M., Trompetto, G., & SICCR (Italian Society of Colorectal Surgery). (2020). Consensus statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): Management and treatment of hemorrhoidal disease. *Techniques in Coloproctology*, 24(2), 145–164. doi.org
55. Gao, Y., Vedula, S. S., Reiley, E. C., Ahmidi, N., Varadarajan, B., Lin, H. C., Khudanpur, S., Hager, G. D., & Swaroop Vedula, S. (2014). JHU-ISI Gesture and Skill Assessment Working Set (JIGSAWS): A surgical activity dataset for human motion modeling. MICCAI Workshop: M2CAI, 3, 3.
56. Gao, Y., Zeng, S., Xu, X., Li, H., Yao, S., Song, K., ... & Liang, Z. (2022). Deep learning-enabled pelvic ultrasound images for accurate diagnosis of ovarian cancer in China: A retrospective, multicentre, diagnostic study. *The Lancet Digital Health*, 4(3), e179–e187. doi.org
57. Garcia-Lopez, P., Garcia-Marin, V., Martínez-Murillo, R., & Freire, M. (2009). Updating old ideas and recent advances regarding the Interstitial Cells of Cajal. *Brain Research Reviews*, 61(2), 154–187. doi.org
58. Gardner, I. H., Siddharthan, R. V., & Tsikitis, V. L. (2020). Benign anorectal disease: Hemorrhoids, fissures, and fistulas. *Annals of Gastroenterology*, 33(1), 9–18. doi.org
59. Garg, P. (2017). Hemorrhoid treatment needs a relook: More room for conservative management even in advanced grades of hemorrhoids. *Indian Journal of Surgery*, 79(6), 578–579. doi.org
60. Genova, P., Damiano, G., Lo Monte, A. I., & Genova, G. (2019). Transanal hemorrhoidal dearterialization versus Milligan-Morgan hemorrhoidectomy in grade III/IV hemorrhoids. *Annali Italiani di Chirurgia*, 90, 145–151.
61. Giamundo, P. (2016). Advantages and limits of hemorrhoidal dearterialization in the treatment of symptomatic hemorrhoids. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 8(1), 1–4. doi.org
62. Godeberge, P., Sheikh, P., Zagriadskii, E., Lohsiriwat, V., Montano, A. J., Košorok, P., & De Schepper, H. (2020). Hemorrhoidal disease and chronic venous insufficiency: Concomitance or coincidence; results of the CHORUS study (Chronic venous and Hemorrhoidal diseases evaluation and Scientific research). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(4), 577–585. doi.org
63. Gomez-Pinilla, P. J., Gibbons, S. J., Bardsley, M. R., Lorincz, A., Pozo, M. J., Pasricha, P. J., ... & Farrugia, G. (2009). Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296(6), G1370–G1381. doi.org
64. Groot, H. E., Sierra, L. E. V., Said, M. A., Lipsic, E., Karper, J. C., & Van Der Harst, P. (2020). Genetically determined ABO blood group and its associations with health and disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(3), 830–838. doi.org
65. Guo, M., & Li, D. (2007). Pelvic floor images: Anatomy of the levator ani muscle. *Diseases of the Colon & Rectum*, 50(10), 1647–1655. doi.org
66. Guttadauro, A., Maternini, M., Chiarelli, M., Lo Bianco, G., Pecora, N., & Gabrielli, F. (2018). Evolution in the surgical management of hemorrhoidal disease. *Annali Italiani di Chirurgia*, 89, 101–106.
67. Haksal, M. C., Çiftci, A., Tiryaki, Ç., Yazıcıoğlu, M. B., Özyıldız, M., & Yıldız, S. Y. (2017). Comparison of the reliability and efficacy of LigaSure hemorrhoidectomy and a conventional Milligan-Morgan hemorrhoidectomy in the surgical treatment of grade 3 and 4 hemorrhoids. *Turkish Journal of Surgery*, 33(4), 233–236. doi.org
68. Halverson, A. (2007). Hemorrhoids. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 20(2), 77–85. doi.org

69. Han, W., Wang, Z. J., Zhao, B., Yang, X. Q., Wang, D., Wang, J. P., Tang, X. Y., Zhao, F., & Hung, Y. T. (2005). Pathologic change of elastic fibers with difference of microvessel density and expression of angiogenesis-related proteins in internal hemorrhoid tissues. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi [Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery]*, 8(1), 56–59.
70. He, P., & Chen, H. (2015). Meta-analysis of randomized controlled trials comparing procedure for prolapse and hemorrhoids with Milligan-Morgan hemorrhoidectomy in the treatment of prolapsed hemorrhoids. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi [Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery]*, 18(12), 1224–1230.
71. Hoyuela, C., Carvajal, F., Juvany, M., Troyano, D., Trias, M., Martrat, A., Ardid, J., & Obiols, J. (2016). HAL-RAR (Doppler guided haemorrhoid artery ligation with recto-anal repair) is a safe and effective procedure for haemorrhoids: Results of a prospective study after two-years follow-up. *International Journal of Surgery*, 28, 39–44. doi.org [1, 2, 3, 4, 5]
72. Holzinger, A. (2018). From machine learning to explainable AI. In *2018 World Symposium on Digital Intelligence for Systems and Machines (DISA)* (pp. 55–66). IEEE.
73. Yao, L., Li, S., Tao, Q., Mao, Y., Dong, J., Lu, C., Han, C., Qiu, B., Huang, Y., Huang, X., Liang, Y., Lin, H., Guo, Y., Liang, Y., Chen, Y., Lin, J., Chen, E., Jia, Y., Chen, Z., ... Liu, Z. (2024). Deep learning for colorectal cancer detection in contrast-enhanced CT without bowel preparation: A retrospective, multicentre study. *EBioMedicine*, 104, Article 105183. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105183. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38848616; PMCID: PMC11192791.
74. Hong, Y. K., Choi, Y. J., & Kang, J. G. (2013). Correlation of histopathology with anorectal manometry following stapled hemorrhoidopexy, *Annals of Coloproctology*, 29(5), 198–204, doi: 10.3393/ac.2013.29.5.198.
75. Hong, Y. S., Chang, H. J., Jho, S., Kim, B. C., Yang, H. K., Park, Y. J., & Park, J. W. (2022). Risk factors for hemorrhoidal disease among healthy young and middle-aged Korean adults. *Scientific Reports*, 12(1), Article 22129. doi.org
76. Hu, W. S., & Lin, C. L. (2017). Hemorrhoid is associated with increased risk of peripheral artery occlusive disease: A nationwide cohort study. *Journal of Epidemiology*, 27(12), 574–577. doi.org
77. Huang, Y. J., Chen, C. Y., Chen, R. J., Kang, Y. N., & Wei, P. L. (2018). Topical diltiazem ointment in post-hemorrhoidectomy pain relief: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Journal of Surgery*, 41(5), 431–437. doi.org
78. Hwang, S. J., Blair, P. J., Britton, F. C., Cho, K. H., Ward, S. M., Sanders, K. M., & Koh, S. D. (2009). Expression of anoctamin 1/TMEM16A by interstitial cells of Cajal is fundamental for slow wave activity in gastrointestinal muscles. *The Journal of Physiology*, 587(20), 4887–4904. doi.org
79. Yamamoto, M., Ikeda, M., Matsumoto, T., Takemoto, M., Sumimoto, R., Kobayashi, T., & Ohdan, H. (2020). Hemorrhoidectomy for elderly patients aged 75 years or more, before and after studies. *Annals of Medicine and Surgery*, 55, 88–92. doi.org
80. Yanar, F., Abbasov, A., Ilhan, B., Ozcinar, B., & Yanar, H. (2022). *The new technique in hemorrhoid disease: A combination of laser hemorrhoidoplasty and Ferguson hemorrhoidectomy* [Preprint]. Research Square. doi.org
81. Yilmaz, F., Brickman, A., Najdawi, F., Yakirevich, E., Egger, R., & Resnick, M. B. (2024). Advancing artificial intelligence integration into the pathology workflow: Exploring opportunities in gastrointestinal tract biopsies. *Laboratory Investigation*, 104(5), Article 102043. doi.org
82. Yilmaz, İ., Özgür Karakaş, D., & Sücüllü, İ. (2016). Long-term results of hemorrhoidal artery ligation. *The American Surgeon*, 82(3), 216–220.
83. Yilmaz, İ., Sücüllü, İ., Karakaş, D. Ö., Özdemir, Y., Yücel, E., & Akin, M. L. (2012). Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: Experience with 2 years follow-up. *The American Surgeon*, 78(3), 344–348.
84. Yu, H., Xu, N., Li, Z. X., Xia, H., Zhang, J. Y., Zhou, T., & Wu, X. D. (2020). Association of ABO blood groups and risk of gastric cancer. *Scandinavian Journal of Surgery*, 109(4), 309–313, doi: 10.1177/1457496919863886.

85. Yuan, C., Zhou, C., Xue, R., Jin, X., Jin, C., & Zheng, C. (2022). Outcomes of modified tissue selection therapy stapler in the treatment of prolapsing hemorrhoids. *Frontiers in Surgery*, *9*, Article 838742, doi: 10.3389/fsurg.2022.838742.
86. Jin, J., Unasa, H., Bahl, P., Mauiliu-Wallis, M., Svirskis, D., & Hill, A. (2023). Can targeting sphincter spasm reduce post-haemorrhoidectomy pain? A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgery*, *47*(2), 350–361. doi: 10.1007/s00268-022-06807-3.
87. Kaji, N., & Hori, M. (2023). Interstitial cells of Cajal in gastrointestinal inflammatory diseases. *Journal of Smooth Muscle Research*, *59*, 1–13. doi.org
88. Kather, J. N., Pearson, A. T., Halama, N., Jäger, D., Kraemer, J., Kaiser, D. M., ... & Grabsch, H. I. (2019). Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nature Medicine*, *25*(7), 1054–1056. doi.org
89. Keef, K. D., & Cobine, C. A. (2019). Control of motility in the internal anal sphincter. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *25*(2), 189–204. doi.org
90. Kendirci, M., Şahiner, İ. T., Şahiner, Y., & Güney, G. (2018). Comparison of effects of vessel-sealing devices and conventional hemorrhoidectomy on postoperative pain and quality of life. *Medical Science Monitor*, *24*, 2173–2179. doi.org
91. Kibret, A. A., Oumer, M., & Moges, A. M. (2021). Prevalence and associated factors of hemorrhoids among adult patients visiting the surgical outpatient department in the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *PLoS ONE*, *16*(4), Article e0249736. doi.org
92. Kim, H. E., Kim, H. H., Han, B. K., Kim, K. H., Han, K., Nam, H., ... & Cho, N. (2020). Changes in cancer detection and false-positive recall in mammography using artificial intelligence: A retrospective, multireader study. *The Lancet Digital Health*, *2*(3), e138–e148. doi.org
93. Kim, J. S. (2017). Partial stapled hemorrhoidopexy versus circular stapled hemorrhoidopexy. *Annals of Coloproctology*, *33*(1), 7–8. doi.org
94. Kim, J. S., Vashist, Y. K., Thieltges, S., Zehler, O., Gawad, K. A., Yekebas, E. F., Izbicki, J. R., & Kutup, A. (2013). Stapled hemorrhoidopexy versus Milligan-Morgan hemorrhoidectomy in circumferential third-degree hemorrhoids: Long-term results of a randomized controlled trial. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *17*(7), 1292–1298. doi.org
95. Kinugasa, Y., Arakawa, T., Murakami, G., Fujimiya, M., & Sugihara, K. (2014). Nerve supply to the internal anal sphincter differs from that to the distal rectum: An immunohistochemical study of cadavers. *International Journal of Colorectal Disease*, *29*(4), 429–436. doi.org
96. Kisli, E., Kemik, A., Sumer, A., & Kemik, O. (2013). Matrix metalloproteinases in pathogenesis of hemorrhoidal disease. *The American Surgeon*, *79*(11), 1181–1184. doi.org
97. Kraemer, M., Paulus, W., Kara, D., Mankewitz, S., & Rozsnoki, S. (2016). Rectal prolapse traumatizes rectal neuromuscular microstructure explaining persistent rectal dysfunction. *International Journal of Colorectal Disease*, *31*(12), 1855–1861. doi.org
98. Kreger, J., & Guttenplan, M. (2018). Hemorrhoidal banding and anesthesia partnerships as ancillary services to gastroenterology practices. *Gastroenterology & Hepatology*, *14*(8), 488–490.
99. Kuivaniemi, H., & Tromp, G. (2019). Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*, *707*, 151–171. doi.org
100. Kumar Jayaswal, M., & Maurya, O. K. (2022). Retrospective assessment of the outcome of the stapled haemorrhoidopexy for haemorrhoids against conventional open technique. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *14*(9), 705–711.
101. Lopez, M. R., Lucisano, R., Vigil-San Martín, D., & Bucci, L. (2018). Decreased collagen ratio type I/III in association with hemorrhoidal disease. *Journal of Translational Science*, *5*(5), 1–4. doi.org

102. L'Imperio, V., Schirripa, M., Heitmann, O., Fassan, M., & Smith, C. (2023). Pathologist validation of a machine learning–derived feature for colon cancer risk stratification. *JAMA Network Open*, 6(3), Article e2254891. doi.org
103. Labidi, A., Maamouri, F., Letaief-Ksontini, F., Maghrebi, H., Serghini, M., & Boubaker, J. (2019). Dietary habits associated with internal hemorrhoidal disease: A case-control study. *La Tunisie Médicale*, 97(4), 572–578.
104. Le, S. C., & Yang, H. (2020). An additional Ca²⁺ binding site allosterically controls TMEM16A activation. *Cell Reports*, 33(13), Article 108570. doi.org
105. Lea, C., Hager, G. D., & Vidal, R. (2015). An improved model for segmentation and recognition of fine-grained activities with application to surgical training tasks. In *Proceedings of the IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision* (pp. 1123–1129). IEEE. doi.org
106. Lecuelle, J., Truntzer, C., Basile, D., Laghi, L., Greco, L., Ilie, A., Rageot, D., Emile, J. F., Bibeau, F., Taïeb, J., Derangere, V., Lepage, C., & Ghiringhelli, F. (2024). Machine learning evaluation of immune infiltrate through digital tumour score allows prediction of survival outcome in a pooled analysis of three international stage III colon cancer cohorts. *EBioMedicine*, 105, Article 105207. doi.org
107. Lecuyer, G., Ragot, M., Martin, N., Launay, L., & Jannin, P. (2020). Assisted phase and step annotation for surgical videos. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 15(4), 673–680. doi.org
108. LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436–444. doi.org
109. Lee, K. C., Liu, C. C., Hu, W. H., Lu, C. C., Lin, S. E., & Chen, H. H. (2019). Risk of delayed bleeding after hemorrhoidectomy. *International Journal of Colorectal Disease*, 34(2), 247–253. doi.org
110. Lee, M. Y., Ha, S. E., Park, C., Park, J. K., Shonnard, M. C., Muto, M., ... & Ro, S. (2017). Transcriptome of interstitial cells of Cajal reveals unique and selective gene signatures. *PLoS ONE*, 12(4), Article e0176031. doi.org
111. Lee, M. Y., Park, C., Berent, R. M., Park, J. K., Fuchs, R., Syn, H., ... & Ro, S. (2015). Smooth muscle cell genome browser: Enabling the identification of novel serum response factor target genes. *PLoS ONE*, 10(8), Article e0133751. doi.org
112. Lendvay, T. S., White, L., & Kowalewski, T. (2015). Crowdsourcing to assess surgical skill. *JAMA Surgery*, 150(11), 1086–1087. doi.org
113. Leung, A., Cheung, T., Tung, K., Tsang, Y. P., Cheung, H., Lau, C. W., & Tang, C. N. (2017). A prospective randomized controlled trial evaluating the short-term outcomes of transanal hemorrhoidal dearterialization versus tissue-selecting technique. *Techniques in Coloproctology*, 21(9), 737–743. doi.org
114. Li, S. L., Jing, F. Y., Ma, L. L., Guo, L. L., Na, F., An, S. L., Ye, Y., Yang, J. M., Bao, M., Kang, D., Sun, X. L., & Deng, Y. J. (2015). Myofibrotic malformation vessels: Unique angiodyplasia toward the progression of hemorrhoidal disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 4649–4656. doi.org
115. Li, Z., Zhou, X., Wang, Y., & Zhang, Y. (2023). Role of CD34 in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Physiology*, 14, Article 1144980. doi.org
116. Lin, H. C., He, Q. L., Shao, W. J., Chen, X. L., Peng, H., Xie, S. K., Wang, X. X., & Ren, D. L. (2019). Partial stapled hemorrhoidopexy versus circumferential stapled hemorrhoidopexy for grade III to IV prolapsing hemorrhoids: A randomized, noninferiority trial. *Diseases of the Colon & Rectum*, 62(2), 223–233. doi.org
117. Lin, T. Y., Maire, M., Belongie, S., Hays, J., Perona, P., Ramanan, D., Dollár, P., & Zitnick, C. L. (2014). Microsoft COCO: Common objects in context. In D. Fleet, T. Pajdla, B. Schiele, & T. Tuytelaars (Eds.), *Computer Vision – ECCV 2014* (Vol. 8693, pp. 740–755). Springer. doi.org

118. Liu, K. L., Wu, T., Chen, P. T., Tsai, Y. M., Roth, H. R., Wu, M. S., ... & Wang, W. (2020). Deep learning to distinguish pancreatic cancer tissue from non-cancerous pancreatic tissue: A retrospective study with cross-racial external validation. *The Lancet Digital Health*, 2(6), e303–e313. doi.org
119. Liu, X., Xie, M., Tang, B., Zhang, Y., Wang, J., & Li, C. (2024). Modified Whitehead hemorrhoidectomy versus partial hemorrhoidectomy for fourth-degree circular mixed hemorrhoids: A retrospective analysis. *Heliyon*, 10(11), Article e31514. doi.org
120. Lohsiriwat, V., Scholefield, J. H., Wilson, V. G., & Dashwood, M. R. (2017). Endothelin-1 and its receptors on haemorrhoidal tissue: A potential site for therapeutic intervention. *British Journal of Pharmacology*, 174(7), 569–579. doi.org
121. Lohsiriwat, V. (2015). Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World Journal of Gastroenterology*, 21(31), 9245–9252. doi.org
122. Lohsiriwat, V. (2018). Anatomy, physiology, and pathophysiology of hemorrhoids. In C. Ratto, A. Parello, & F. Litta (Eds.), *Hemorrhoids* (pp. 9–17). Springer. doi.org
123. Lohsiriwat, V., & Jitmongngan, R. (2022). Strategies to reduce post-hemorrhoidectomy pain: A systematic review. *Medicina*, 58(3), Article 418. doi.org
124. Lu, P., Lifshitz, L. M., Bellve, K., & ZhuGe, R. (2024). TMEM16A in smooth muscle cells acts as a pacemaker channel in the internal anal sphincter. *Communications Biology*, 7, Article 151. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-05850-1>
125. Lumb, K. J., Colquhoun, P. H. D., Malthaner, R., & Jayaraman, S. (2006). Stapled versus conventional surgery for hemorrhoids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), Article CD005393. doi.org
126. Lunniss, P. J., & Mann, C. V. (2004). Classification of internal hemorrhoids: Discussion paper. *Colorectal Disease*, 6(4), 226–232. doi.org
127. Maemoto, R., Hasegawa, S., Okada, K., Okada, T., Yoshizumi, F., & Matsubara, Y. (2021). Effect of antithrombotic therapy on secondary bleeding after proctological surgery. *Cureus*, 13(5), Article e14983. doi.org
128. Mah, S. A., Avci, R., Cheng, L. K., & Du, P. (2020). Current applications of mathematical models of the interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 12(6), Article e1507. doi.org
129. Mah, S. A., Du, P., Avci, R., Vanderwinden, J. M., & Cheng, L. K. (2022). Analysis of regional variations of the interstitial cells of Cajal in the murine distal stomach informed by confocal imaging and machine learning methods. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 15(2), 193–205. doi.org
130. Maier-Hein, L., Ross, T., Gröhl, J., Glocker, B., Bodenstedt, S., Stock, C., ... & Ourselin, S. (Eds.). (2016). *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016* (Vol. 9901, pp. 616–623). Springer. doi.org
131. Maier-Hein, L., Vedula, S. S., Speidel, S., Navab, N., Kikinis, R., Park, A., ... & Surgical Data Science Consortium. (2017). Surgical data science for next-generation interventions. *Nature Biomedical Engineering*, 1(9), 691–696. doi.org
132. Maier-Hein, L., Wagner, M., Ross, T., Reinke, A., Bodenstedt, S., Full, P. M., ... & Sensor Operating Room Consortium. (2020). *Heidelberg colorectal data set for surgical data science in the sensor operating room* (arXiv:2005.03501v1). arXiv. doi.org
133. Malysz, J., Gibbons, S. J., Saravanaperumal, S. A., ... & Farrugia, G. (2017). Conditional genetic deletion of Anol1 in interstitial cells of Cajal impairs Ca²⁺ transients and slow waves in adult mouse small intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(3), G228–G245. doi.org
134. Manoj, A. S., Hussain, M. A., & Teja, P. S. (2019). Patient health monitoring using IoT. In *Mobile Health Applications for Quality Healthcare Delivery* (pp. 30–45). IGI Global. doi.org

135. Margetis, N. (2019). Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Annals of Gastroenterology*, 32(3), 264–272. doi.org
136. Matkovic, Z., & Zildzic, M. (2021). Colonoscopic evaluation of lower gastrointestinal bleeding (LGIB): Practical approach. *Medical Archives*, 75(4), 274–279. doi.org
137. McKinney, S. M., Sieniek, M., Godbole, V., Godwin, J., Antropova, N., Ashrafian, H., Back, T., Chesus, M., Corrado, G. S., Darzi, A., Etemadi, M., Garcia-Vicente, F., Gilbert, F. J., Halling-Brown, M., Hassabis, D., Jansen, S., Kartikeswaram, A., King, C., Gilbert, J. R., ... Shetty, S. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 577(7788), 89–94. doi.org
138. Mehic, D., Hofer, S., Winklhofer, L., Reitter, E. M., Haslacher, H., Eichinger, S., & Ay, C. (2020). Association of ABO blood group with bleeding severity in patients with bleeding of unknown cause. *Blood Advances*, 4(20), 5157–5164. doi.org
139. Miyamoto, H., Asanoma, M., Miyamoto, H., Takasu, C., Masamune, K., & Shimada, M. (2013). Visualization and hypervascularization of the haemorrhoidal plexus in vivo using power Doppler imaging transanal ultrasonography and three-dimensional power Doppler angiography. *Colorectal Disease*, 15(11), e686–e691. doi.org
140. Mir Mohammad Sadeghi, P., Rabiee, M., Ghasemi Darestani, N., Alesahab, F., & Zeinalkhani, F. (2021). Short term results of stapled versus conventional hemorrhoidectomy within 1 year follow-up. *International Journal of Burns and Trauma*, 11(1), 69–74.
141. Moggia, E., Talamo, G., & Gallo, G. (2021). Do we have another option to treat bleeding hemorrhoids? The emborroid technique: Experience in 16 patients. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 16(1), 81–86. doi.org
142. Moja, L., Polo Friz, H., Capobussi, M., Kwag, K., Banzi, R., Ruggiero, F., González-Lorenzo, M., Liberati, G., Mangia, M., Nyberg, P., Kunnamo, I., Vazzana, N., Iorio, A., & Basevi, V. (2019). Effectiveness of a hospital-based computerized decision support system on clinician recommendations and patient outcomes: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 2(12), Article e1917094. doi.org
143. Mott, T., Latimer, K., & Edwards, C. (2018). Hemorrhoids: Diagnosis and treatment options. *American Family Physician*, 97(3), 172–179.
144. Moussa, N., Bonnet, B., Pereira, H., Pechmajou, L., Pellerin, O., Abed, A., Del Giudice, C., Dean, C., Bouda, D., de Parades, V., Fathallah, N., & Sapoval, M. (2020). Mid-term results of superior rectal artery embolization with particles and coils for bleeding hemorrhoidal disease. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 43(7), 1062–1069. doi.org
145. Moussa, N., Sielezneff, I., Sapoval, M., Tradi, F., Del Giudice, C., Fathallah, N., Pellerin, O., Amouyal, G., Pereira, H., de Parades, V., & Vidal, V. (2017). Embolization of the superior rectal arteries for chronic bleeding due to haemorrhoidal disease. *Colorectal Disease*, 19(2), 194–199. doi.org
146. Muradore, R., Fiorini, P., Akgun, G., Barkana, D. E., Bonfe, M., Boriero, F., ... & Stoyanov, D. (2015). Development of a cognitive robotic system for simple surgical tasks. *International Journal of Advanced Robotic Systems*, 12(4), Article 37. doi.org
147. Muranaka, F., Nakajima, T., Iwaya, M., Ishii, K., Higuchi, K., Ogiwara, N., Miyagawa, S., & Ota, H. (2018). A comparative immunohistochemical study of anal canal epithelium in humans and swine, focusing on the anal transitional zone epithelium and the anal glands. *The Anatomical Record*, 301(5), 796–805. doi.org
148. Najdawi, F., Brickman, A., Yilmaz, F., Yakirevich, E., Egger, R., & Resnick, M. B. (2023). Artificial intelligence enables quantitative assessment of ulcerative colitis histology. *Modern Pathology*, 36(6), Article 100124. doi.org

149. Nasser, Y. Y., Krott, E., Van Groingen, K. M., Berho, M., Osborne, M. C., Wollman, S., Weiss, E. G., & Wexner, S. D. (2015). Abnormalities in collagen composition may contribute to the pathogenesis of hemorrhoids: Morphometric analysis. *Techniques in Coloproctology*, *19*(2), 83–87. doi.org
150. Ng, K. S., Holzgang, M., & Young, C. (2020). Still a case of “no pain, no gain”? An updated and critical review of the pathogenesis, diagnosis, and management options for hemorrhoids in 2020. *Annals of Coloproctology*, *36*(3), 133–147. doi.org
151. Russell, S., & Norvig, P. (2002). *Artificial intelligence: A modern approach* (2nd ed.). Prentice Hall.
152. Padoy, N., Blum, T., Ahmadi, S. A., Feussner, H., Berger, M. O., & Navab, N. (2012). Statistical modeling and recognition of surgical workflow. *Medical Image Analysis*, *16*(3), 632–641. doi.org
153. Panneau, J., Mege, D., Biseglie, M. D., Duclos, J., Habert, P., Vidal, V., & Tradi, F. (2022). Emborrhoid: Rectal artery embolization for hemorrhoid disease. *Seminars in Interventional Radiology*, *39*(2), 194–202. doi.org
154. Pata, F., Sgrò, A., Ferrara, F., Vitiello, C., Gallo, G., & Sammarco, G. (2021). Evolution of surgical management of hemorrhoidal disease: An historical overview. *Frontiers in Surgery*, *8*, Article 727059. doi.org
155. Peery, A. F., Sandler, R. S., Galanko, J. A., ... & Dellon, E. S. (2015). Risk factors for hemorrhoids on screening colonoscopy. *PLoS ONE*, *10*(9), Article e0139100. doi.org
156. Percalli, L., Passalia, L., Pricolo, R., & Riccò, M. (2019). Pre-operative assessment of internal mucosal rectal prolapse in internal hemorrhoids: Technical details and results from a single institution. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, *90*(2), 308–315. doi.org
157. Petros, P., Swash, M., Bush, M., Fernandez, M., Gunnemann, A., & Zimmer, M. (2012). Defecation 1: Testing a hypothesis for pelvic striated muscle action to open the anorectum. *Techniques in Coloproctology*, *16*(6), 437–443. doi.org
158. Pfeiffer, M., Funke, I., Robu, M. R., Bodenstedt, S., Strenger, L., Engelhardt, S., ... & Speidel, S. (2019). Generating large labeled data sets for laparoscopic image processing tasks using unpaired image-to-image translation. In D. Shen et al. (Eds.), *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019* (Vol. 11768, pp. 119–127). Springer. doi.org
159. Pfeiffer, M., Riediger, C., Weitz, J., & Speidel, S. (2019). Learning soft tissue behavior of organs for surgical navigation with convolutional neural networks. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, *14*(7), 1147–1155. doi.org
160. Piaseczna Piotrowska, A., Solari, V., & Puri, P. (2003). Distribution of interstitial cells of Cajal in the internal anal sphincter of patients with internal anal sphincter achalasia and Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*, *38*(8), 1179–1182. doi.org
161. Pirolla, E. H., Pirolla, F., & Ribeiro, F. (2017). PPH and biological glue in patients with high risk of bleeding in stapled hemorrhoidopexy. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, *30*(2), 118–121. doi.org
162. Plocek, M. D., Kondylis, L. A., Duhan-Floyd, N., Reilly, J. C., Geisler, D. P., & Kondylis, P. D. (2006). Hemorrhoidopexy staple line height predicts return to work. *Diseases of the Colon & Rectum*, *49*(12), 1905–1909. doi.org
163. Poplin, R., Varadarajan, A. V., Blumer, K., Liu, Y., McConnell, M. V., Corrado, G. S., ... & Peng, L. (2018). Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nature Biomedical Engineering*, *2*(3), 158–164. doi.org
164. Popov, V., Yonkov, A., Arabadzhieva, E., Zhivkov, E., Bonev, S., Bulanov, D., Tasev, V., Korukov, G., Simonova, L., Kandilarov, N., Taseva, A., & Dimitrova, V. (2019). Doppler-guided transanal hemorrhoidal dearterialization versus conventional hemorrhoidectomy for treatment of hemorrhoids - early and long-term postoperative results. *BMC Surgery*, *19*(1), Article 4. doi.org
165. Porrett, L. J., Porrett, J. K., & Ho, Y. H. (2015). Documented complications of staple hemorrhoidopexy: A systematic review. *International Surgery*, *100*(1), 44–57. doi.org

166. Puchol, F. M., Hernández, E. E., González, B. F. J., Gandia, R. R., Solaz, S. J., & Usmayo, P. A. (2020). Selective intra-arterial embolization to treat hemorrhoids [Embolización intraarterial selectiva como tratamiento de la patología hemorroidal]. *Radiología*, *62*(5), 383–389. doi.org
167. Radu, P., Zurzu, M., Paic, V., Cioplea, M., Nichita, L., Bratila, E., ... & Popescu, I. (2022). Interstitial cells of Cajal—Origin, distribution and relationship with gastrointestinal tumors. *Medicina*, *59*(1), Article 63. doi.org
168. Ray-Offor, E., & Amadi, S. (2019). Hemorrhoidal disease: Predilection sites, pattern of presentation, and treatment. *Annals of African Medicine*, *18*(1), 12–16. doi.org
169. Ray-Offor, E., & Elenwo, S. N. (2015). Endoscopic evaluation of upper and lower gastro-intestinal bleeding. *Nigerian Journal of Surgery*, *21*(2), 106–110. doi.org
170. Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O., & Topol, E. J. (2022). AI in health and medicine. *Nature Medicine*, *28*(1), 31–38. doi.org
171. Rakinic, J. (2018). Benign anorectal surgery: Management. *Advances in Surgery*, *52*(1), 179–204. doi.org
172. Ratto, C., Campenni, P., Papeo, F., Donisi, L., Litta, F., & Parello, A. (2017). Transanal hemorrhoidal dearterialization (THD) for hemorrhoidal disease: A single-center study on 1000 consecutive cases and a review of the literature. *Techniques in Coloproctology*, *21*(12), 953–962. doi.org
173. Ratto, C., & De Parades, V. (2015). Doppler-guided ligation of hemorrhoidal arteries with mucopexy: A technique for the future. *Journal de Chirurgie Viscérale*, *152*(2), S15–S21. doi.org
174. Rivoir, D., Bodenstedt, S., von Bechtolsheim, F., Distler, M., Weitz, J., & Speidel, S. (2019). Unsupervised temporal video segmentation as an auxiliary task for predicting the remaining surgery duration. In L. Zhou et al. (Eds.), *OR 2.0 Context-Aware Operating Theaters and Machine Learning in Clinical Neuroimaging* (pp. 29–37). Springer. doi.org
175. Rørvik, H. D., Styr, K., Ilum, L., McKinstry, J. H., Dragesund, T., Duus, E. M., ... & Rosenberg, J. (2019). Hemorrhoidal disease symptom score and short health scaleHD: New tools to evaluate symptoms and health-related quality of life in hemorrhoidal disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, *62*(3), 333–342. doi.org
176. Ross, T., Zimmerer, D., Vemuri, A., Isensee, F., Wiesenfarth, M., Bodenstedt, S., ... & Maier-Hein, L. (2018). Exploiting the potential of unlabeled endoscopic video data with self-supervised learning. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, *13*(6), 925–933. doi.org
177. Rubbini, M., & Ascanelli, S. (2019). Classification and guidelines of hemorrhoidal disease: Present and future. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, *11*(3), 117–121. doi.org
178. Singh, C., Dhanawat, D., O'Neill, M. E., Priya, M., & Manchiraju, M. (2016). Rectal prolapse due to adenomatous polyp: Case report. *Journal of Hepatology and Gastrointestinal Disorders*, *2*(4), Article 1000139. doi.org
179. Sahin, M., Emektar E., Kılıç, N. A., Ozturk, D., & Bulus, H. (2020). The role of platelet parameters in thrombosed hemorrhoids. *Journal of Coloproctology*, *40*(4), 362–367. doi.org
180. Said, O., Said, R., Kmail, A., Fulder, S., & Saad, B. (2022). Anti-inflammatory, antimicrobial, and vasoconstriction activities of an anti-hemorrhoidal mixture of *Alchemilla vulgaris*, *Conyza bonariensis*, and *Nigella sativa*: In vitro and clinical evaluations. *Immuno*, *2*(1), 132–150. doi.org
181. Salgueiro, P., Garrido, M., Gaio, R., Manso, M. C., Castro-Poças, F., & Portuguese Society of Gastroenterology. (2020). Portuguese Society of Gastroenterology consensus on the diagnosis and management of hemorrhoidal disease. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, *27*(2), 90–102. doi.org
182. Sammarco, G., Ferrari, F., Carpino, A., Russo, E., Vescio, G., Ammendola, M., & Sacco, R. (2014). PPH vs Milligan-Morgan: Early and late complications in the treatment of haemorrhoidal disease with circumferential prolapse. *Annali Italiani di Chirurgia*, *85* (5), 464–469.

183. Sanders, K. M., Ward, S. M., & Koh, S. D. (2014). Interstitial cells: Regulators of smooth muscle function. *Physiological Reviews*, 94(3), 859–907. doi.org
184. Sanders, K. M., Zhu, M. H., Britton, F., Koh, S. D., & Ward, S. M. (2012). Anoctamins and gastrointestinal smooth muscle excitability. *Experimental Physiology*, 97(2), 200–206. doi.org
185. Sardiñas, C., Arreaza, D. D., & Osorio, H. (2016). Changes in the proportions of types I and III collagen in hemorrhoids: The sliding anal lining theory. *Journal of Coloproctology*, 36(3), 124–129. doi.org
186. Sarikaya, D., Corso, J. J., & Guru, K. A. (2017). Detection and localization of robotic tools in robot-assisted surgery videos using deep neural networks for region proposal and detection. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(7), 1542–1549. doi.org
187. Scheiner, B., Valtiner, C., Sorz, A., Mandorfer, M., Reiberger, T., Ferlitsch, A., ... & Bialek, J. (2020). The impact of ABO blood type on the prevalence of portal vein thrombosis in patients with advanced chronic liver disease. *Liver International*, 40(6), 1415–1426. doi.org
188. Schneider, R., Jäger, P., & Ommer, A. (2019). Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: A 15-year follow-up. *World Journal of Surgery*, 43(10), 2536–2543. doi.org
189. Serra, R., Grande, R., Buffone, G., de Franciscis, S., Sesti, F., Perri, P., & Gallelli, L. (2016). Hemorrhoids and matrix metalloproteinases: A multicenter study on the predictive role of biomarkers. *Surgery*, 159(2), 487–494. doi.org
190. Shademan, A., Decker, R. S., Opfermann, J. D., Leonard, S., Krieger, A., & Kim, P. C. (2016). Supervised autonomous robotic soft tissue surgery. *Science Translational Medicine*, 8(337), Article 337ra64. doi.org
191. Shen, D., Wu, G., & Suk, H. I. (2017). Deep learning in medical image analysis. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 19, 221–248. doi.org
192. Simillis, C., Thoukididou, S. N., Slessor, A. A., Rasheed, S., Tan, E., & Tekkis, P. P. (2015). Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids. *The British Journal of Surgery*, 102(13), 1603–1618. doi.org
193. Sirakaya, M., O’Balogun, A., & Kassamali, R. H. (2021). Superior rectal artery embolization for hemorrhoids: What do we know so far? *CardioVascular and Interventional Radiology*, 44(5), 675–685. doi.org
194. Symeonidis, D., Bompou, E. O., Diamantis, A., Gkiuras, K., Tepetes, K., & Tzovaras, G. (2022). Milligan–Morgan hemorrhoidectomy vs. hemorrhoid artery ligation and recto-anal repair: A comparative study. *BMC Surgery*, 22(1), Article 426. doi.org
195. Slade, R., Alikhan, R., Wise, M. P., Germain, L., Stanworth, S., & Morgan, M. (2019). Impact of blood group on survival following critical illness: A single-centre retrospective observational study. *BMJ Open Respiratory Research*, 6(1), Article e000426. doi.org
196. Stanojević, G., Branković, B., Nestorović, M., & Milutinović, N. (2023). Surgical management of hemorrhoidal disease: State of the art. In *Colorectal Surgery—Recent Advances and Current Concepts*. IntechOpen. doi.org
197. Stoker, J. (2009). Anorectal and pelvic floor anatomy. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, 23(4), 463–475. doi.org
198. Sturiale, A., Fabiani, B., Menconi, C., Cafaro, D., Fusco, F., Bellio, G., Schiano di Visconte, M., & Naldini, G. (2018). Long term results after stapled hemorrhoidopexy: A survey study with mean follow-up of 12 years. *Techniques in Coloproctology*, 22(9), 689–696. doi.org
199. Sturiale, A., Dowais, R., Porzio, C., Bruscianno, L., Docimo, L., & Giani, I. (2023). Long-term outcomes of high-volume stapled hemorrhoidopexy to treat symptomatic hemorrhoidal disease. *Annals of Coloproctology*, 39(1), 11–16. doi.org
200. Sun, Z., & Migaly, J. (2016). Review of hemorrhoid disease: Presentation and management. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 29(1), 22–29. doi.org

201. Sundel, M. H., Voltaggio, L., Leeds, I. L., & Fang, S. H. (2019). Anatomy and histology of the anus. In J. Meyer & L. Kachnic (Eds.), *Anal Cancer* (pp. 1–9). Springer. doi.org
202. Takahashi, Y., Kaneko, Y., Sano, K., & Kakimoto, T. (2021). Histone deacetylase inhibitors suppress ACE2 and ABO simultaneously, suggesting a preventive potential against COVID-19. *Scientific Reports*, *11*(1), Article 24074. doi.org
203. Talha, A., Bessa, S., & Abdel Wahab, M. (2017). Ligasure, Harmonic Scalpel versus conventional diathermy in excisional haemorrhoidectomy: A randomized controlled trial. *ANZ Journal of Surgery*, *87*(4), 252–256. doi.org
204. Teksöz, S., Arıkan, A. E., Özcan, M., Ersan, Y., & Ayalp, M. (2011). Comparison of a vessel sealing system with a conventional technique in hemorrhoidectomy. *Balkan Medical Journal*, *28*(2), 189–192. doi.org
205. Tian, H., Huang, J. J., Golzio, C., Gao, Z., Hector-Greene, M., Katsanis, N., & Blobe, G. C. (2018). Endoglin interacts with VEGFR2 to promote angiogenesis. *The FASEB Journal*, *32*(6), 2934–2949. doi.org
206. Tradi, F., Mege, D., Louis, G., Bartoli, J. M., Sielezneff, I., & Vidal, V. (2019). Emborrhoid : traitement des hémorroïdes par embolisation des artères rectales [Emborrhoid: Rectal arteries embolization for hemorrhoid treatment]. *La Presse Médicale*, *48*(4), 454–459. doi.org
207. Tradi, F., Louis, G., Giorgi, R., Sielezneff, I., Bartoli, J. M., & Vidal, V. (2018). Embolization of the superior rectal arteries for hemorrhoidal disease: Prospective results in 25 patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, *29*(6), 884–892. doi.org
208. Trenti, L., Biondo, S., Galvez, A., Bravo, A., Cabrera, J., & Kreisler, E. (2018). Distal Doppler-guided transanal hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus conventional hemorrhoidectomy for grade III and IV hemorrhoids: Postoperative morbidity and long-term outcomes. *Techniques in Coloproctology*, *22*(6), 479–480. doi.org
209. Trenti, L., Biondo, S., Kreisler Moreno, E., Galvez, A., Bravo, A., Cabrera, J., & Kreisler, E. (2019). Short-term outcomes of transanal hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus vessel-sealing device hemorrhoidectomy for grade III to IV hemorrhoids: A prospective randomized multicenter trial. *Diseases of the Colon & Rectum*, *62*(8), 988–996. doi.org
210. Twinanda, A. P., Yengera, G., Mutter, D., Marescaux, J., & Padoy, N. (2019). RSDNet: Learning to predict remaining surgery duration from laparoscopic videos without manual annotations. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *38*(4), 1069–1078. doi.org
211. Twinanda, A. P., Shehata, S., Mutter, D., Marescaux, J., de Mathelin, M., & Padoy, N. (2017). Endonet: A deep architecture for recognition tasks on laparoscopic videos. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *36*(1), 86–97. doi.org
212. Twinanda, A. P. (2017). *Vision-based approaches for surgical activity recognition using laparoscopic and RGBD videos* [Doctoral dissertation, Université de Strasbourg]. OpenAccess unistra.
213. Varut, P. S., & Shelygin, L. Y. (2020). *Micronized purified flavonoid fraction in hemorrhoid disease: A systematic review and meta-analysis* (Version 1) [Dataset]. Figshare. doi.org
214. Venturini, M., De Nardi, P., Marra, P., Panzeri, M., Brembilla, G., Morelli, F., Melchiorre, F., De Cobelli, F., & Del Maschio, A. (2018). Embolization of superior rectal arteries for transfusion dependent haemorrhoidal bleeding in severely cardiopathic patients: A new field of application of the emborrhoid technique. *Techniques in Coloproctology*, *22*(6), 453–455. doi.org
215. Vercauteren, T., Unberath, M., Padoy, N., & Navab, N. (2020). CAI4CAI: The rise of contextual artificial intelligence in computer assisted interventions. *Proceedings of the IEEE*, *108*(1), 198–214. doi.org
216. Vidal, V., Louis, G., Bartoli, J. M., & Sielezneff, I. (2014). Embolization of the hemorrhoidal arteries (the emborrhoid technique): A new concept and challenge for interventional radiology. *Diagnostic and Interventional Imaging*, *95*(3), 307–315. doi.org

217. Lin, W. Y., Hong, M. Y., Lin, C. H., Chang, P. P., Chu, S. C., & Kao, C. L. (2021). Association of ABO blood type with bleeding severity in patients with acute gastroesophageal variceal bleeding. *Medicina*, *57*(12), Article 1323. doi.org
218. Wallner, C. (2008). Is the puborectalis muscle part of the levator ani muscle? *Diseases of the Colon & Rectum*, *51*(7), 1165–1167. doi.org
219. Wang, W. G., Lu, W. Z., Yang, C. M., Yu, K. Q., & He, H. B. (2018). Effect of lateral internal sphincterotomy in patients undergoing excisional hemorrhoidectomy. *Medicine*, *97*(32), Article e11820. doi.org
220. Ward, S. M., & Sanders, K. M. (2006). Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. *The Journal of Physiology*, *576*(3), 675–682. doi.org
221. Ward, S. M., Beckett, E. A., Wang, X., Baker, F., Khoyi, M., & Sanders, K. M. (2000). Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *The Journal of Neuroscience*, *20*(4), 1393–1403. doi.org
222. Watson, A. J. M., Hudson, J., Wood, J., Glazener, C. M., McDonald, A., Norrie, J., ... & eTHoS Study Group. (2017). A pragmatic multicentre randomised controlled trial comparing stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease: The eTHoS study. *Health Technology Assessment*, *21*(70), 1–223. doi.org
223. Wei, D., Jiang, P., Gao, R., & Zhao, Y. (2023). Prevention and treatment of anastomotic strictures after procedure for prolapse and hemorrhoids. *Risk Management and Healthcare Policy*, *16*, 919–929. doi.org
224. Wei, R., Parsons, S. P., & Huizinga, J. D. (2017). Network properties of interstitial cells of Cajal affect intestinal pacemaker activity and motor patterns, according to a mathematical model of weakly coupled oscillators. *Experimental Physiology*, *102*(3), 329–346. doi.org
225. Willis, S., Junge, K., Ebrahimi, R., Prescher, A., & Schumpelick, V. (2010). Haemorrhoids – A collagen disease? *Colorectal Disease*, *12*(12), 1249–1253. doi.org
226. Wu, Y., Dabhoiwala, N. F., Hagoort, J., Shan, J. L., Tan, L.W., Fang, B. J., ... & DeRuiter, M. C. (2015). 3D topography of the young adult anal sphincter complex reconstructed from undeformed serial anatomical sections. *PLoS ONE*, *10*(8), Article e0132226. doi.org
227. Xu, L., Chen, H., & Gu, Y. (2019). Stapled hemorrhoidectomy versus transanal hemorrhoidal dearterialization in the treatment of hemorrhoids: An updated meta-analysis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, *29*(2), 75–81. doi.org
228. Xu, L., Chen, H., Lin, G., & Ge, Q. (2015). Ligasure versus Ferguson hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: A meta-analysis of randomized control trials. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, *25*(2), 106–110. doi.org
229. Zakharchenko, A., Kaitoukov, Y., Vinnik, Y., Kudryavtsev, A., & Chernykh, A. (2016). Safety and efficacy of superior rectal artery embolization with particles and metallic coils for the treatment of hemorrhoids (Emorrhoid technique). *Diagnostic and Interventional Imaging*, *97*(11), 1079–1084. doi.org
230. Zhang, C. H., Lifshitz, L. M., Uy, K. F., Ikebe, M., Fogarty, K. E., & ZhuGe, R. (2016). The molecular basis of the genesis of basal tone in internal anal sphincter. *Nature Communications*, *7*, Article 11358. doi.org
231. Zheng, T., Ellinghaus, D., Connors, K. N., Harrison, P., Schulz, A., ... & D'Amato, M. (2021). Genome-wide analysis of 944 133 individuals provides insights into the etiology of haemorrhoidal disease. *Gut*, *70*(8), 1538–1549. doi.org
232. Zhu, M. H., Sung, T. S., O'Driscoll, K., Koh, S. D., & Sanders, K. M. (2015). Intracellular Ca²⁺ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of Cajal. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *308*(8), C608–C620. doi.org

Pateicības

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātes Doktorantūras nodaļai par iespēju pilnveidoties akadēmiskajā un pētnieciskajā jomā, par stabiliem pamatiem zinātniskajai karjerai, kā arī par atbalstu un sadarbību promocijas darba tapšanas laikā.

Pateicos VSIA “Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca” Ķirurģijas klīnikas darbiniekiem un operāciju zāles personālam par iesaisti un atbalstu, asām šķērēm un palīdzību bioloģiskā materiāla iegūšanā un glabāšanā.

Pateicos visiem pacientiem, bez kuru uzticēšanās un piekrišanas nebūtu iespējams pētīt un izziņāt šos sarežģītos procesus.

Vissirsnīgākā pateicība mani darba vadītājiem: profesorei Valērijai Gromai par neizmērojamu pacietību, uzklauššanu, padomiem, cilvēcisku sapratni un atbalstu promocijas darba izstrādes laikā. Jūs bijāt ne tikai mentors, bet arī paraugs manā ceļā. Paldies profesoram Andrim Gardovskim par uzticēšanos, ieinteresētību, uzmundrinājuma vārdiem un iespēju atkal un atkal izmantot izziņāto klīniskajā praksē. Jūsu vērtējums un padomi man daudz nozīmēja. Paldies Jums par atbalstu, uzticību un vadību!

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorijas laborantiem par precīzo un skrupulozo ieguldījumu promocijas darba tapšanā.

Paldies profesoram Jānim Gardovskim par iedrošinājumu uzsākt doktorantūras studijas, uzticēšanos, profesionalitāti un iedvesmu interesantajā zinātnes ceļā.

Paldies medicīnas zinātņu doktoram Aigaram Martinsonam par profesionālu iedziļināšanos disertācijā, sniegtajiem ieteikumiem un labajiem vārdiem.

Neizsakāma pateicība profesoram Aigaram Pētersonam par atbalstu, padomiem un disertācijas novērtējumu. Jūsu uzmundrinājuma vārdi un iedrošinājums nepadoties pie nepierādāmām hipotēzēm bija neatsverami.

Paldies medicīnas zinātņu doktoram Simonam Svirskim un visiem viņa palīgiem Rīgas Stradiņa universitātes Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūtā par idejas vizualizēšanu un skaitļu pārvēršanu izcilos grafikos.

Paldies medicīnas zinātņu doktoram Edgaram Edelmeram par iepazīstināšanu ar mākslīgā intelekta pasauli, tās izveidošanu un manu attiecību nostiprināšanu ar to.

Paldies dakterei Sintijai Lapsai par spēju vienmēr atrast nozaudētos tekstus un sakārtot satura rādītāju.

Īpašu pateicību vēlos izteikt savai ģimenei un tuviniekiem par sapratni, pacietību un neatsveramu emocionālo atbalstu šajā ceļā. Šis darbs ir ar Jums nepavadīto, kopīgo mirkļu atspulgs.

Promocijas darba sagatavošana un doktorantūras studijas bija izaicinājums, kuru pavadīja kāpumi un kritumi, izdošanās un neveiksmes, bet Jūsu visu iedrošinājums un pleca sajūta palīdzēja šajā ceļā. Paldies ikvienam, kas ar savu darbu, padomu vai klātbūtni ir palīdzējis šī darba tapšanā!

Pielikumi

Informētās piekrišanas veidlapa

**PACIENTA INFORMĒTĀ PIEKRIŠANA DALĪBAI PĒTĪJUMĀ
“DAŽĀDA VECUMA PACIENTU TAISNĀS ZARNAS PROLABĀJOŠAS
HEMOROIDĀLĀS SLIMĪBAS (III/IV PAKĀPE) BIEŽUMA
(SASTOPAMĪBAS), KLĪNISKĀ UN MORFOLOĢISKĀ IZPĒTE”.**

Pētījums doktorantūras promocijas darba sagatavošanai.

Datu Pārzinis pētījuma ietvaros: Rīgas Stradiņa Universitāte (RSU)

Adrese: Dzirciema iela 16, Rīga

Personas datu speciālista kontaktinformācija: personu.dati@rsu.lv

Personas datu apstrādes tiesiskais pamats: Vispārīgās datu aizsardzības regulas 9. panta 2. punkta a) apakšpunkts.

Ar sīkāku informāciju var iepazīties RSU Privātuma politikā:

https://www.rsu.lv/sites/default/files/imce/Dokumenti/general/rsu_privatuma_politika.pdf

L.cien. / A.god. kundze/kungs! Cienījamais pacient!

Aicinām Jūs piedalīties pētījumā: **“Klīniskās un morfoloģiskās izmaiņas taisnās zarnas sienīnā, prolabējošu hemoroidālo mezglu gadījumā, dažādu vecuma grupu pacientiem”.**

Pirms Jūs izlemjat piedalīties pētījumā, vēlamies paskaidrot Jums pētījuma būtību un to, kādas darbības paredzētas pētījuma ietvaros. Lūdzu, veltiet pietiekamu laiku, lai iepazītos ar sekojošo informāciju. Jautāji par jebkurām neskaidrībām, vai arī, Ja Jums nepieciešama vēl kāda papildus informācija.

Pētījuma mērķis – noskaidrot prolabējošas hemoroidālās slimības (III/IV pakāpe) epidemioloģisko, klīnisko un morfoloģisko saistību.

Problēmas būtība – Hemoroidālā slimība ir ļoti izplatīta, īpaši attīstītās valstīs ar augstu sociālekonomisko stāvokli un sastopama arvien jaunākiem cilvēkiem. Patiesā incidence nav zināma, bet dažādos ziņojumos III un IV pakāpes hemoroidālā slimība sastopama 4–40 % pacientu. Neskatoties uz daudziem pētījumiem un uzkrātajām zināšanām par hemoroidālās slimības etioloģiju un patogēnēzi pēdējā desmitgadē, nav līdz galam saprotami mehānismi, kas ir atbildīgi par prolabējošas slimības attīstību. Iepriekš proponētie etioloģiskie faktori, tiek apstrīdēti un pat apgāzti. Tāpat kā pētīts ir kolagēna sastāvs, kura kvalitātes un vielmaiņas izmaiņas asociētas ar prolabējošiem hemoroidāliem mezgliem. Samazināts kolagēna I tipa daudzums un palielināts kolagēna III tipa daudzums hemoroidālās slimības gadījumā audos atrodams salīdzinājumā ar veselīgiem un jaundzimušo audiem. Piebilstot, ka šajos pētījumos netiek atrasta saistība nedz ar pacienta vecumu, ne dzimumu. Ir fundamentālas kolagēna vielmaiņas izmaiņas, tomēr nav noskaidrots tās rodas eksogēnas vai endogēnas ietekmes rezultātā. Jūsu operācijas laikā, tiek veikta audu izgriešana, kurus izvērtē mikroskopijas laikā veicot konvencionālo histoloģiju, pēc kuras, šos audus turpinātu izmeklēt mēs.

Pētījuma norise – Pētījumu veic VSIA “Paula Stradiņa KUS” Ķirurģijas klīnika, Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorija, kā arī Rīgas Stradiņa universitātes Augusta Kirhensteina mikrobioloģijas un viruloģijas institūts no 2020. gada oktobra līdz 2023. gada septembrim. Pētījuma ietvaros tiks analizētas Jūsu slimības vēsturē esošās analīzes: pilnā asins aina, CRO, urīna analīze, aknu un nieru bioķīmiskie rādītāji. Ievākta slimības simptomu attīstības anamnēze, blakusslimību esamība, reproduktīvā anamnēze, iepriekšējās operācijas un dzīvesgājums. Hemoroidektomijas laikā no Jūsu taisnā zarnā ekscidētiem audiem, tiks paņemti

tieši tikpat daudz audi, kā neiesaistoties pētījumā. Veiktā manipulācija neietekmē ne operācijas ilgumu, ne operācijas iznākumu. Paraugs tiks fiksēts formalīnā un glutaraldehidā tālākai sagatavošanai, griešanai un analīzei mikroskopā. Tad gaismas mikroskopā audu griezumiem tiks veiktas reakcijas iezīmējot audu speciālas molekulas – biomarķierus – CD 105 u. c. padziļinātai analīzei tiks izmantota elektronmikroskopija. Par nozīmīgām atradēm, kas varētu ietekmēt tālāko ārstēšanas gaitu, tiks informēts Jūsu ārstējošais ārsts.

Risks un neērtības (diskomforts) – Pacientiem, kuri piedalīsies pētījumā, nav gaidāms nekāds fizisks vai psiholoģisks kaitējums. Taisnās zarnas audu paraugi tiks paņemti no materiāla, kas tiek rezecēts (izgriezts operācijas laikā). Šī manipulācija notiek operācijas ietvaros, un ir standartprocedūras neatņemama sastāvdaļa.

Konfidencialitāte – Pētījumā tiks izmantoti Jūsu anamnētiskie un klīniski/morfoloģiskie dati. Operācijas laikā iegūtais materiāls tiks fiksēts un analizēts gaismas un elektronu mikroskopā. Pētījumā iegūto datu uzglabāšanā tiks ievērota pilnīga konfidencialitāte, tie būs pieejami tikai slēgtai pētnieku grupai, kas saistīta ar pētījumu. Pacientam, piekrītot piedalīties pētījumā, viņa dati tiks uzglabāti speciāli pētījumam izveidotā datu bāzē. Piekļuve šai datu bāzei būs tikai slēgtai pētnieku grupai. Pēc pētījuma beigām, visi personas dati tiks pseidonimizēti, turpmāka personas datu apstrāde netiks veikta. Paņemtie paraugi pēc pētījuma beigām tiks uzglabāti un utilizēti atbilstoši normatīvo aktu prasībām. Pacientu personas dati netiks nodoti ārpus ES vai EEZ valstīm. Projektā tiks ievērota pacientu datu aizsardzība un konfidencialitāte atbilstoši spēkā esošajiem normatīvajiem aktiem, vispārējo cilvēktiesību, fizisko personu datu aizsardzības un biomedicīnas jomā.

Tiesības atteikties vai pārtraukt piedalīšanos pētījumā – Jūsu piedalīšanās pētījumā ir pilnīgi brīvprātīga. Ja esat piekritis pētījumam, Jūs esat tiesīgs jebkurā laikā no tā izstāties. Tāpat informējam, ka atļaujas atsaukšanas gadījumā, pēc izdarītās audu materiāla paņemšanas drīkstat saņemt savu audu materiālu, t. i., parafinā un apoksīda sveķos ieguldināto audu gabaliņu, no Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorijas. Jūsu lēmums – piedalīties vai izstāties no pētījuma, neietekmēs Jūsu medicīniskās aprūpes kvalitāti vai attiecības ar Jūsu ārstu.

Jautājumi vai bažas – Jums vajadzētu jautāt ārstējošajam ārstam par visām neskaidrībām saistībā ar Jūsu dalību šajā pētījumā. Jūs arī turpmāk varat uzdot jautājumus, ja Jūs neizprotat, kas tiek darīts, vai vēlaties iegūt papildinformāciju.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo pētījumu, lūdzu sazināties ar pētnieku Inesi Fišeri, e pasts: inese.fisere@stradini.lv

Lūdzu, parakstiet šo piekrišanas veidlapu tikai tad, ja piekrītat dalībai šajā pētījumā un esat saņēmis izsmeļošas un apmierinošas atbildes uz visiem saviem jautājumiem!

Lūdzu, katrā ailē atzīmējiet “X”, norādot, ka piekrītat dotajiem apgalvojumiem.

1.	Esmu saņēmis, izlasījis un saprotu informāciju, kas sniegta informētās piekrišanas veidlapā par pētījuma “Klīniskās un morfoloģiskās izmaiņas taisnās zarnas sienīnā, prolabējošu hemoroidālo mezglu gadījumā, dažādu vecuma grupu pacientiem” (turpmāk – pētījuma mērķi, saturs un iespējamie riski). Uz visiem mani jautājumiem esmu saņēmis izsmeļošas atbildes un man ir izsniegta informācijas kopija.	
----	---	--

2.	Esmu saņēmis un iepazīnis ar informāciju par manu personas datu apstrādes tiesisko pamatu, mērķi, apjomu, glabāšanas ilgumu un iznīcināšanu, kā arī esošo un iespējamajiem personas datu saņēmējiem.	
3.	Esmu informēts, ka jebkura mani identificējoša informācija būs konfidenciāla, un manu personas datu apstrāde tiks veikta atbilstoši labas klīniskās prakses principiem un saskaņā ar spēkā esošo normatīvo aktu prasībām.	
4.	Piekrītu pētījuma rezultātā iegūto personas datu apstrādei un uzglabāšanai, kas nepieciešama pētījuma mērķa sasniegšanai, kā arī paņemto paraugu nodošanai Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorijai, kā arī Rīgas Stradiņa universitātes Augusta Kirhensteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūtam.	
5.	Esmu informēts, ka man ir tiesības jebkurā brīdī labot, papildināt vai pārtraukt manu personas datu apstrādi vai jautāt par savu personas datu iznīcināšanu, kā arī man ir tiesības iegūt visu informāciju, kas savākta par maniem personas datiem.	
6.	Apliecinu, ka brīvprātīgi piekrītu dalībai pētījumā, un apzinos, ka jebkurā brīdī, nesniedzot paskaidrojumu, varu atcelt šo piekrišanu un tas neietekmēs manu turpmāko ārstēšanos.	

Ja Jūs piekrītat piedalīties pētījumā, lūdzu, parakstieties zemāk.

(pacienta paraksts) (vārds, uzvārds)

(pilnvaroto personu paraksts) (vārds, uzvārds)

(pētnieka paraksts) (vārds, uzvārds)

Datums

*Piezīme. Parakstītās kopijas pa vienai jānodod projekta vadītājam un jāievieto pacienta medicīniskā kartē.

Pētījumu ētikas komitejas lēmums

Veidlapa Nr. E-9(3)
 APSTIPRINĀTA
 ar Rīgas Stradiņa universitātes rektora
 2018. gada 26. septembra rīkojumu Nr. 5-1/238/2018

Rīgas Stradiņa universitātes
 Pētījumu ētikas komitejas
LĒMUMS
 Rīgā

14.04.2021

22-2/264/2021

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1 Profesors Jānis Vētra	Dr. habil. med.	Morfoloģijas katedra
2 Asoc. Prof. Zanda Daneberga	Dr. med.	OI Molekulārās ģenētikas laboratorijas vadītāja
3 Asoc. Prof. Anita Vētra	Dr. med.	Rehabilitācijas katedras vadītāja
4 Professore Ingrīda Čēma	Dr. habil. med.	Mutes medicīnas katedras vadītāja
5 Docente Anna Junga	Dr. med.	Morfoloģijas laboratorijas vadītāja
6 Pētniece p. i. Karina Palkova	Ph. D.	Advokāte, Doktora studiju programmas vadītāja
7 Marina Siņkovska		Datu drošības un pārvaldības daļas vadītāja

Pieteikuma iesniedzējs/i:

**Inese Fišere,
 Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca**

Pētījuma / pētnieciskā darba nosaukums:

Klīniskās un morfoloģiskās izmaiņas taisnās zarnas sienīnās, prolabējošu hemoroidālo mezglu gadījumā, dažādu vecuma grupu pacientiem.

Pētījumu ētikas komitejas sēdes datums:

01.04.2021.

Pētījuma protokols:

Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) secinām, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot pacientu medicīniskās dokumentācijas (slimības vēstures) izpēti un audu paraugu ņemšanu standartprocedūras ietvaros (veicot papildus audu pārbaudes, izvērtējumu un analīzi), iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī publicējot iegūtos rezultātus. Personu (pacientu, dalībnieku) iegūto datu apstrāde un aizsardzība, to pielietošana, glabāšana, anonimitāte un konfidencialitāte ir nodrošināta. Pētījumā izvirzītais mērķis, pielietotās metodes un pētījuma sabiedrības veselības ieguvums ir samērojams, personas datu aizsardzība ir nodrošināta, pētījums atbilst pētījuma ētikas prasībām. Pētījuma protokols sastādīts atbilstoši Pacientu tiesību likuma 10. panta 8.¹ daļas prasībām. Pētījumā atļauts izmantot medicīniskajā dokumentācijā fiksētos pacienta datus pēc atbilstošo ārstniecības iestāžu atļaujas saņemšanas.

Komitejas lēmums:**Piekrist pētījumam**

Komitejas priekšsēdētājs Jānis Vētra

Tituls: Dr. habil. med., profesors.

ŠIS DOKUMENTS IR ELEKTRONISKI PARAKSTĪTS AR DROŠU ELEKTRONISKO PARAKSTU UN SATUR LAIKA ZĪMOGU

I.Bēniņa Tālrūnis: 67061596

A. rectalis superior embolizācija

- (A) Arteriogramma rāda IMA ostija kateterizāciju, kas veikta, izmantojot 4F Simmons katetru.
- (B) SRA arteriogramma parāda mērķa zarus, kas ļauj virzīt 2.4F mikrokatetru uz labo priekšējo zaru un embolizēt šo artēriju ar 2 un 3 mm lieliem mikrokoiliem (bultiņa).
- (C) Arteriogramma rāda citu SRA zaru (labā aizmugurējā, kreisā aizmugurējā un priekšējā) oklūziju. Procedūras beigās netika konstatēta ekstravazācija nevienā distālā zarā zem kaunuma kaula.