

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

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – ķirurģija

Rīga, 2026

Promocijas darbs izstrādāts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Ķirurģijas klīnikā, Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta starpkatedru elektronmikroskopijas laboratorijā, Rīgas Stradiņa universitātes Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūtā, Latvijā.

Promocijas darba vadītāji:

Dr. habil. med. profesore **Valērija Groma**,
Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta starpkatedru
elektronmikroskopijas laboratorija, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Andris Gardovskis**,
Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Ķirurģijas klīnika, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. habil. med. profesors **Aigars Pētersons**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. vet. profesors **Ilmārs Dūrītis**,
Latvijas Biozinātņu un tehnoloģiju universitāte

Dr. habil. med. profesors **Frederic Ris**,
Ženēvas universitātes slimnīca, Šveice

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2026. gada 13. jūlijā plkst. 14.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē.

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

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. med. profesors **Arnis Eņģelis**

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi	4
Ievads	5
Darba mērķis	8
Darba uzdevumi	8
Darba hipotēzes	8
Darba novitāte	9
Darba praktiskā vērtība	9
Darba ētiskie aspekti	9
1. Materiāli un metodes	10
1.1. Pētījuma dizains	10
1.1.1. Pētījuma retrospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums	10
1.1.2. Pētījuma prospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums	11
1.2. Ķirurģiskās ārstēšanas tehniku apraksts	11
1.2.1. Vaļēja Miligana–Morgana hemoroidektomija	11
1.2.2. Ekscīzijas veida hemoroidektomija, izmantojot ierīci <i>LigaSure</i>	12
1.2.3. Hemoroidopeksija ar cirkulāro steipleri	12
1.3. Histopatoloģijas, histokīmijas un imūnhistokīmijas metodes	13
1.3.1. Operācijas materiāla iegūšana un sagatavošana morfoloģijas pētījumiem	13
1.3.2. Hemoroidālo mezglu audu histopatoloģiskā un histokīmiskā izmeklēšana	13
1.3.3. Hemoroidālo mezglu audu imūnhistokīmiskā izmeklēšana	14
1.4. Datu statistiskā apstrāde	14
1.5. Mākslīgā intelekta modelis un algoritmi	15
2. Rezultāti	16
2.1. Prolabējošās HS klīniskais pacientu raksturojums	16
2.2. <i>LigaSure</i> grupas pacientu pēcoperācijas perioda rādītāju analīze	19
2.3. Histopatoloģiski stratificētu audu paraugu analīze	20
2.4. Anorektālo audu strukturālās izmaiņas pacientiem ar prolabējošu HS	23
2.5. Kategorisko mainīgo sadalījums un savstarpējās attiecības HS pacientu grupās: aluviālo diagrammu analīze	34
2.6. Daudzfaktoru HS veicinošo faktoru analīze	35
2.7. IKŠ daudzums un blīvums hemoroidālo audu paraugos	37
Secinājumi	38
Praktiskas rekomendācijas	39
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	40
Literatūras un avotu saraksts	41

Darbā izmantotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums latviešu valodā	Skaidrojums angļu valodā
ANO1	Anoktamīns-1	<i>Anoactimin-1 (ANO1)</i>
CD 105	Endoglīns	<i>Endoglin (CD105)</i>
CD 34	Transmembrānas proteīns	<i>Transmembrane glycoprotein (CD 34)</i>
DNT	Dziļo neironu tīkls	<i>Deep neural network (DNN)</i>
FFPI	Formalīnā fiksētie un parafīnā ieguldītie	<i>Formalin- Fixed Paraffin-Embedded (FFPE)</i>
FI	Fēču inkontinence	<i>Faecal incontinence (FI)</i>
H&E	Hematoksilīns un eozīns	<i>Haemotoxilin and eosin (H&E)</i>
HS	Hemoroidālā slimība	<i>Haemorrhoidal disease (HD)</i>
IAS	Iekšējais anālais sfinkteris	<i>Internal anal sphincter (IAS)</i>
IHĶ	Imūnhistoķīmija	<i>Immunohistochemistry (IHC)</i>
IKŠ	Intersticiālās Kahala(<i>Cajal</i>) šūnas	<i>Interstitial cells of Cajal (ICC)</i>
IL	Citokīni, iekaisuma mediatori	<i>Pro-inflammatory cytokine (IL)</i>
KIT (CD117 / c-KIT)	III tipa receptoru tirozīna kināze	<i>Type III receptor tyrosine kinase (KIT)</i>
KZT	Kuņģa zarnu trakts	<i>Gastrointestinal tract (GIT)</i>
LH	Hemoroidektomija ar <i>LigaSure</i>	<i>LigaSure haemorrhoidectomy (LH)</i>
MI	Mākslīgais intelekts	<i>Artificial intelligence (AI)</i>
MMP	Matricas metaloproteīnāze	<i>Matrix metalloproteinase (MMP)</i>
PPH	Cirkulāra steiplera hemoroidopeksija (<i>Longo</i> modifikācija)	<i>Circular steipler haemorrhoidopexy (Longo modification) (PPH)</i>
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca	<i>Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (PSCUH)</i>
TGF β	Transformējošais augšanas faktors β	<i>Transforming growth factor β (TGF-β)</i>
TMEM	Transmembrānas proteīns	<i>Transmembrane preotein (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>

Ievads

Hemoroidālā slimība (HS) ir unikāli veidotās anālā kanāla sienīgas zemgļotādas spilventiņu patoloģiska palielināšanās ar prolapsu un/vai asiņošanu. Mūsdienās kolorektālie ķirurgi izmanto vairākas HS klasifikācijas, kuru pamatā ir Goligera (*Goligher*) klasifikācija, kas neatspoguļo iespējamus etioloģiskos faktoros, prolabēšanās simptomus, enteropatoģenēzi, vecuma un dzimuma atšķirības (Rubini et al., 2019). Klīniski nozīmīga ir trešā pakāpe, kad hemoroidālie audi prolabē zem zobainās līnijas, radot objektīvus 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 patoģenēzi 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 spilventiņos (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, ko savukārt varētu skaidrot ar arteriālo asiņu hiperperfūziju. Anālo spilventiņu noslīdējums varētu būt arī sekundārs 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 indivīdu 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 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 arī 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 (Mah et al., 2020; Kaji et al., 2023). 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.

Tika veikti pētījumi, lai izvērtētu iespējamās korelācijas starp augšējā KZT asiņošanas epizodēm un pacientu AB0 asinsgrupu (Bayan et al., 2009; Merle et al., 2018; Zheng et al., 2021). Lai gan dažas analīzes liecina par iespējamu saistību starp AB0 grupu un hemoroidālās asiņošanas biežumu, konsekventi statistiski nozīmīgi rezultāti galvenokārt novēroti pacientiem ar 0 asinsgrupu, savukārt B un AB grupas pacientiem šī saistība ir retāk konstatēta (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 izzināti. 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 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 mākslīgo intelektu (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.

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 AB0 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 imūnhistoķīmijas metodes, noteikt elektriski aktīvās IKŠ, kas koordinē gludo muskuļu kontrakcijas un peristaltiku, kā arī ANO1 (ar Ca^{2+} aktivētā Cl^- kanāla proteīna) ekspresiju un to nozīmi HS patoģenēzē. Vienlaikus, izmantojot DNT modeļus, kas apmācīti imūnhistoķīmisko (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 reakcijas 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 ķirurģu 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, 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.).

1. Materiāli un metodes

1.1. Pētījuma dizains

Promocijas darba ietvaros tika veikts pētījums, kurā analizētas prolabējošās HS III un 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 izvietojums un TMEM-16 ekspresija, kā arī veikta šo datu interpretācija, datu analīzē integrējot bioinformātikas metodes un MI. 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.).

1.1.1. 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 datubāze 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. 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 operācijas anamnēzē, nepieciešamība pēc papildu vai atkārtotas operācijas un aktīva imūnsupresantu lietošana (paaugstināta jutīguma pret infekcijām dēļ). Pacientiem medicīniskajā 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 operācija. Pēcintervences novērošana ietvēra klīnisko izmeklēšanu pēc veiktās ķirurģiskās metodes specifiskā 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 nepieciešamība pēc pacienta informētās piekrišanas. Tomēr tika izmantoti tikai to pacientu dati, kuriem slimības vēsturē bija apstiprinājuma paraksts pie atļaujas pēcoperācijas 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 Klīniskajā universitātes slimnīcā).

1.1.2. 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 pēcoperācijas sūdzības, komplikācijas un novērojumi pacienta vizītes laikā. Pēcoperācijas digitālie un anoskopiskie izmeklējumi tika veikti sešu nedēļu laikā pēcoperācijas vizītēs, līdz brūces bija pilnīgi slēgušās, ar noslēdzošu kontroles vizīti 9 mēnešus pēc operācijas. Operācijas laikā iegūtais materiāls tika nosūtīts morfoloģijas pētījumiem.

1.2. Ķirurģiskās ārstēšanas tehniku apraksts

1.2.1. Valēja Miligana–Morgana hemoroidektomija

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.

1.2.2. Ekscīzijas veida hemoroidektomija, izmantojot ierīci *LigaSure*

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.

1.2.3. Hemoroidopeksija ar cirkulāro steipleri

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.

1.3. Histopatoloģijas, histoķīmijas un imūnhistoķīmijas metodes

1.3.1. 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. 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. Formalinā 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).

1.3.2. Hemoroidālo mezglu audu histopatoloģiskā un histoķīmiskā izmeklēšana

Ķirurģiski iegūti 102 FFPI anorektālo audu paraugi tika sagatavoti atbilstoši 1.3.1. nodaļā aprakstītajai metodei. Rufīnas histopatoloģiskā krāsošana ar H&E tika izmantota HS diagnozes apstiprināšanai, patoloģisko izmaiņu lokalizācijas noteikšanai attiecībā pret zobaino līniju, kā arī epitēlija tipa verifikācijai. Saistaudu kolagēna noteikšanai tika izmantotas *Van Gieson* un *Picro Sirius Red* histoķīmiskās metodes, pēdējo analizējot arī polarizētā gaismā,

lai uzlabotu kolagēna šķiedru vizualizāciju. Kolagēno šķiedru blīvums tika novērtēts puskvantitatīvi skalā no 0 līdz 4. Papildus tika izvērtēts anālā kanāla gļotādas kriptu stāvoklis, iekaisuma šūnu infiltrācija, asinsvadu sienīņu bojājumi un hemorāģiju klātbūtne, analizējot piecus reprezentatīvus mikroskopiskos laukus katrā reģionā. Audu griezumu analīze tika veikta ar gaismas mikroskopiju un iegūtie attēli digitalizēti turpmākai izvērtēšanai.

1.3.3. Hemoroidālo mezglu audu imūnhistoķīmiskā izmeklēšana

Imūnhistoķīmiskā analīze tika veikta, izmantojot 4–5 µm biežus FFPI audu griezumus, kas sagatavoti uz *SuperFrost Plus* priekšmetstikliņiem, ievērojot standartizētus antigēnu atsegšanas un inkubācijas protokolus. Retrospektīvajā pētījuma daļā tika novērtēta V tipa kolagēna un CD34 ekspresija asinsvadu sienīnās, savukārt prospektīvajā daļā noteikti IKŠ marķieri – CD117 (*c-Kit*) un ANO1 (TMEM16A). Imūnreakcijas tika vizualizētas ar *HiDef Detection HRP* polimēra detekcijas sistēmu un diamīnbenzidīna substrāta komplektu, kodolu kontrastkrāsošanai izmantojot hematoksilīnu. Negatīvajās kontrolēs primārās anti vielas netika lietotas. Rezultātu izvērtēšanu neatkarīgi veica divi eksperti, nezinot klīniskos datus, izmantojot gaismas mikroskopiju un attēlu digitalizāciju. ANO1 ekspresija tika novērtēta puskvantitatīvi skalā no 0 līdz 3, atbilstoši pozitīvo šūnu īpatsvaram.

1.4. Datu statistiskā apstrāde

Datu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot *IBM SPSS 26*, *GraphPad Prism 9* un *JMP 16* programmatūru. Nepārtraukti mainīgie lielumi tika raksturoti ar vidējo vērtību un standartnovirzi vai mediānu un interkvartilu diapazonu, savukārt kategoriskie mainīgie lielumi – ar biežumu un procentuālo sadalījumu. Datu atbilstība normālajam sadalījumam tika pārbaudīta ar Šapiro–Vilka (*Shapiro–Wilk*) testu. Grupu salīdzināšanai tika izmantots Stjudenta (*Student*) t tests vai Manna–Vitnija (*Mann–Whitney*) U tests, bet korelāciju analīzei – Pīrsona (*Pearson*) vai Spīrmena (*Spearman*) koeficients. Pacientu grupu salīdzināmības uzlabošanai tika veikta tieksmes rādītāju piemeklēšana (*propensity score matching*). Histopatoloģijas, histoķīmijas un imūnhistoķīmijas dati tika analizēti ar Vilkoksona (*Wilcoxon*) saskaņoto pāru testu, savukārt kategorisko mainīgo sadalījumu izvērtēja ar hī kvadrāta testu. Datu struktūras un savstarpējo sakarību izpētei tika izmantota hierarhiskā klasteru analīze (Vorda (*Ward*) metode) un aluviālās diagrammas. Analīze tika veikta gan prospektīvajiem, gan retrospektīvajiem datiem, nodrošinot metodoloģisku vienotību. Statistiskā nozīmība tika noteikta pie $p < 0,05$.

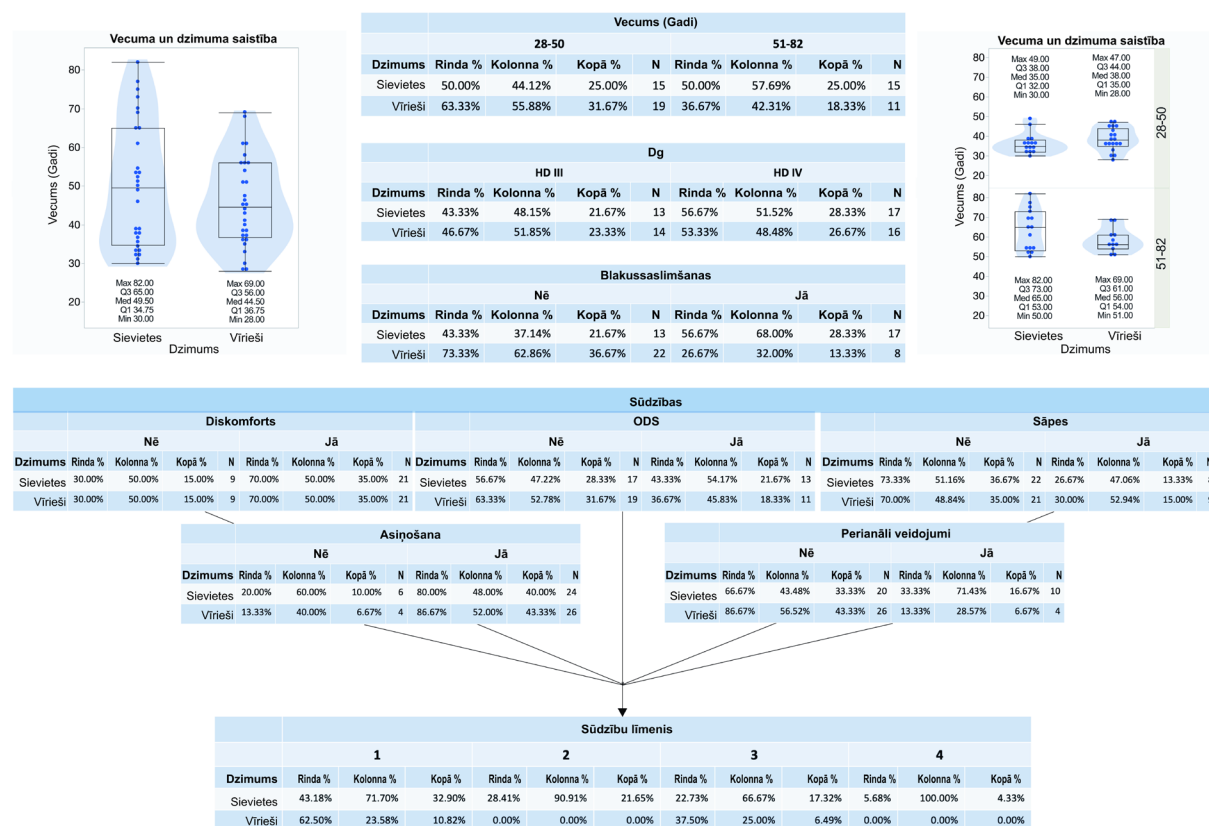
1.5. Mākslīgā intelekta modelis un algoritmi

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 digitālo histoloģisko preparātu attēli (angļu: *Whole Slide Images – WSI*), katrs ar izšķirtspēju 2048×2048 pikseļu, attēlojot imūnhistoķīmiski noteiktās IKŠ. Šie attēli sākotnēji tika iegūti ar maksimālo palielinājumu. Lai pielāgotos *YOLOv11* arhitektūras prasībām, katrs attēls tika sadalīts mazākos (1024×1024 pikseļu) fragmentos, 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.

2. Rezultāti

2.1. Prolabējošās HS klīniskais pacientu raksturojums

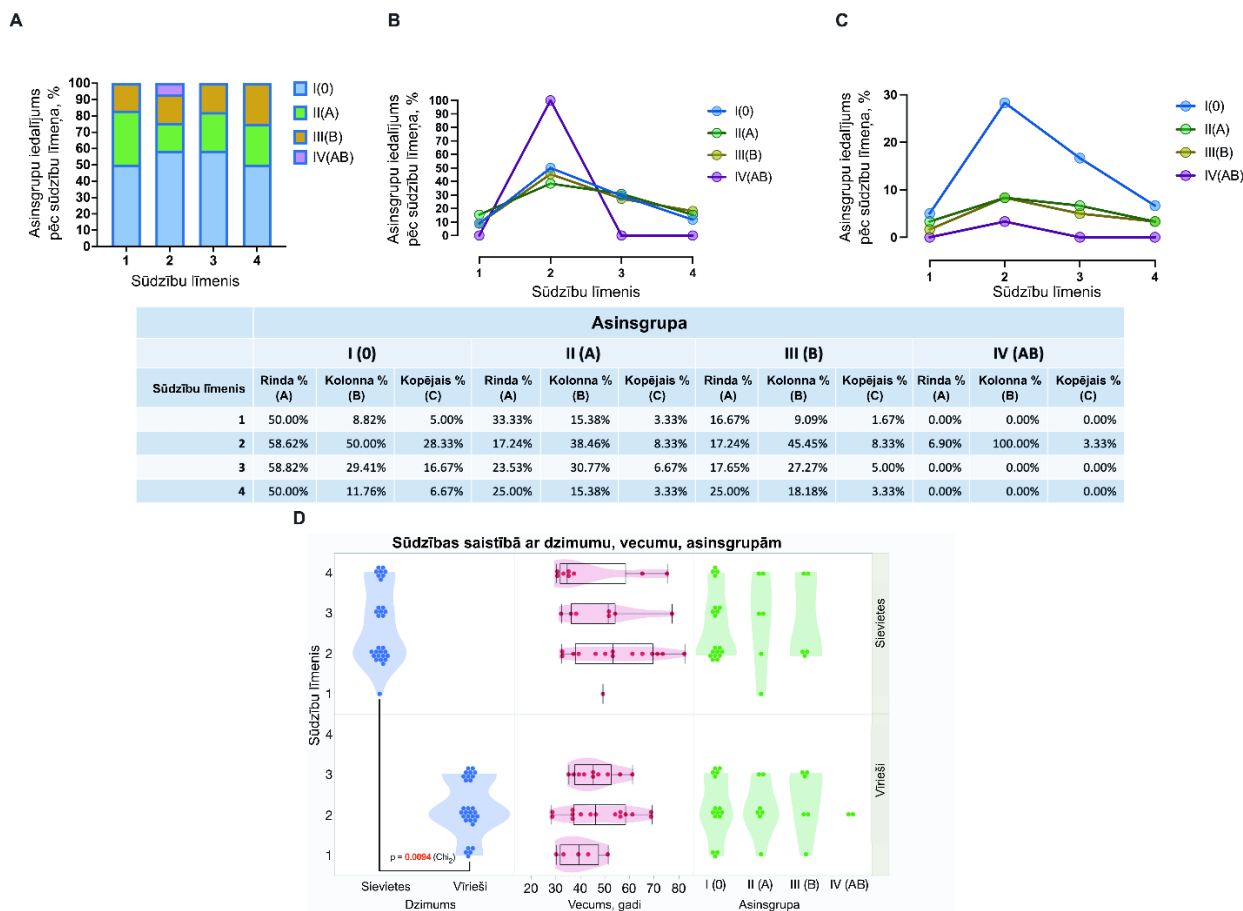
Retrospektīvās pētījuma daļas 60 pētāmo personu anorektālo audu izpēte saistībā ar pacientu vecumu, dzimumu, HS pakāpi, sūdzībām, blakusslimībām un piederību kādai no četrām asinsgrupām ir apkopota 2.1., 2.2. un 2.3. attēlā.



2.1. attēls. Pacientu demogrāfisko un klīnisko raksturlielumu kopsavilkums

No visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem 13 (21,67 %) sievietēm un 14 (23,33 %) vīriešiem tika diagnosticēta III pakāpes HS, savukārt 17 (28,33 %) sievietēm un 16 (26,67 %) vīriešiem – IV pakāpes HS (2.1. attēls). Šajā pētījumā lielākajai daļai pacientu tika konstatēta 0 asinsgrupa. III pakāpes HS pacientu vidū 55,56 % bija 0, 22,22 % – A, 14,81 % – B un 7,41 % – AB asinsgrupa. Savukārt IV pakāpes HS pacientu vidū 57,58 % bija 0, 21,21 % – A un 21,21 % – B asinsgrupa, savukārt AB asinsgrupa šajā grupā netika konstatēta. Diviem III pakāpes HS pacientiem vīriešiem bija AB asinsgrupa. Pētījumā netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm attiecībā uz asinsgrupu sadalījumu. Vienāds sieviešu skaits tika novērots pacientu grupā vecumā no 28 līdz 50 gadiem un pacientu grupā vecumā no 51 līdz 82 gadiem. Savukārt 19 (31,67 %) vīrieši veidoja pacientu grupu vecumā līdz 50 gadiem, bet 11 (18,33 %) vīrieši – pacientu grupu vecumā virs 51 gada; vidējais vecums šajā grupā bija mazāks nekā sieviešu grupā (2.1. attēls). Jāatzīmē, ka sievietēm bija ievērojami vairāk sūdzību nekā vīriešiem ($p = 0,0094$). Vienlaikus atšķirības starp vīriešu un sieviešu

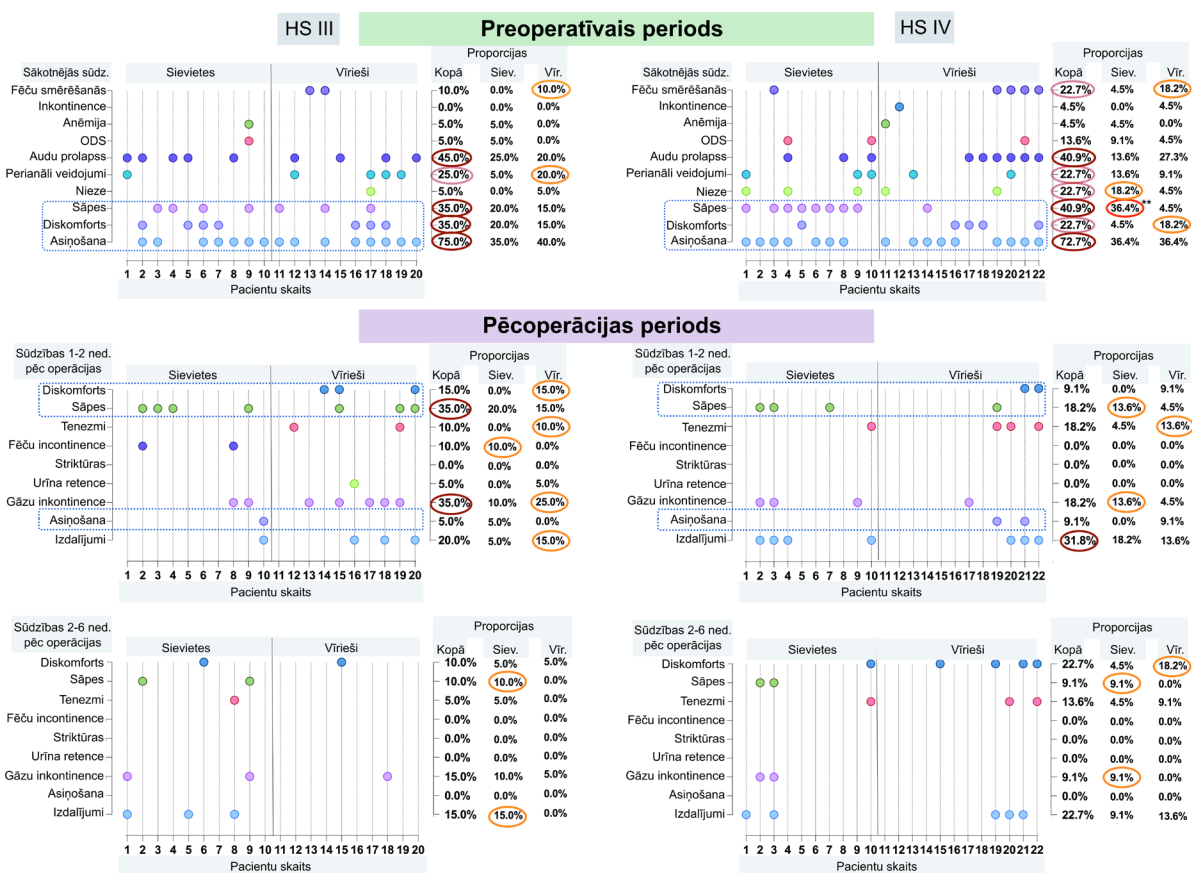
sūdzībām dažādās vecuma grupās netika konstatētas (2.2. D attēls). Vislielākā sūdzību variabilitāte tika konstatēta vecumā no 35 līdz 45 gadiem.



2.2. attēls. HS pacientu sūdzību spektrs un sadalījums atkarībā no asinsgrupas

Pētījuma prospektīvajā daļā tika iekļauti 42 pacienti ar verificētu III un IV pakāpes HS, kuriem tika veikta izolēti 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 ausu 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.



2.3. attēls. Pētījuma dalībnieku pirmsoperācijas un pēcooperācijas sūdzību dinamika un slimības gaitas raksturojums

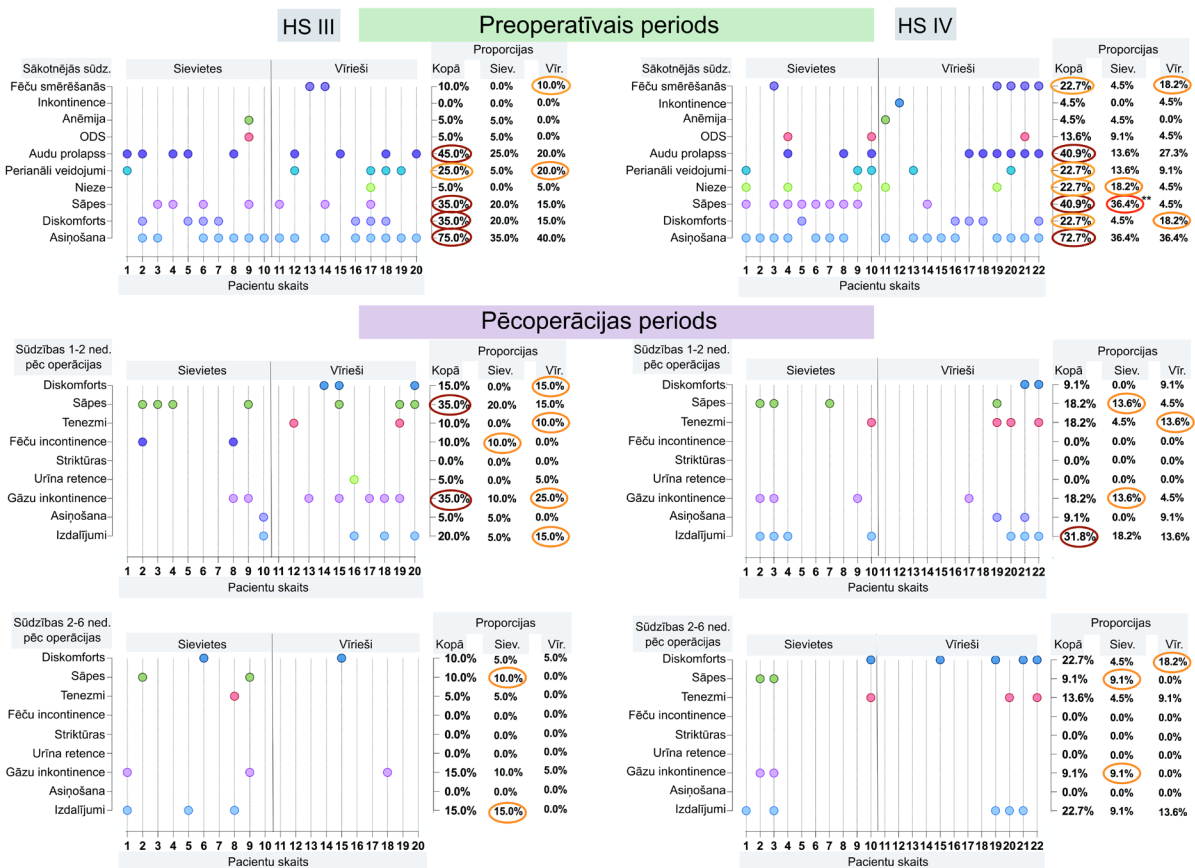
Pētījuma retrospektīvajā daļā hemoroidālā asiņošana, anālais un perianālais diskomforts, kā arī obstruktīva defekācija (ODS) bija visbiežāk ziņotās sūdzības. Deviņi vīrieši un astoņas sievietes ziņoja par sāpēm, bet četri vīrieši un desmit sievietes – par lieliem ārējiem hemoroidālajiem mezgliem (2.1. attēls). Visi pacienti ar A asinsgrupu ziņoja tikai par vienu sūdzību. Šajā pētījumā 0 asinsgrupas pacienti 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 (2.1. D attēls).

LigaSure grupā abiem dzimumiem galvenā sūdzība bija asiņošana, kam sekoja audu prolaps un sāpes, kas bija vai nebija saistītas ar defekāciju. Vīriešiem fēču smērēšanās abu slimības pakāpju gadījumā konstatēta kā būtiska sūdzība, kas netika fiksēta pētījuma retrospektīvajā daļā. Tikai vienam vīrietim šī bija atkārtota operācija HS recidīva dēļ. III pakāpes HS gadījumā skaitliski vairāk sūdzību tika konstatēts sievietēm, pretēji IV pakāpes

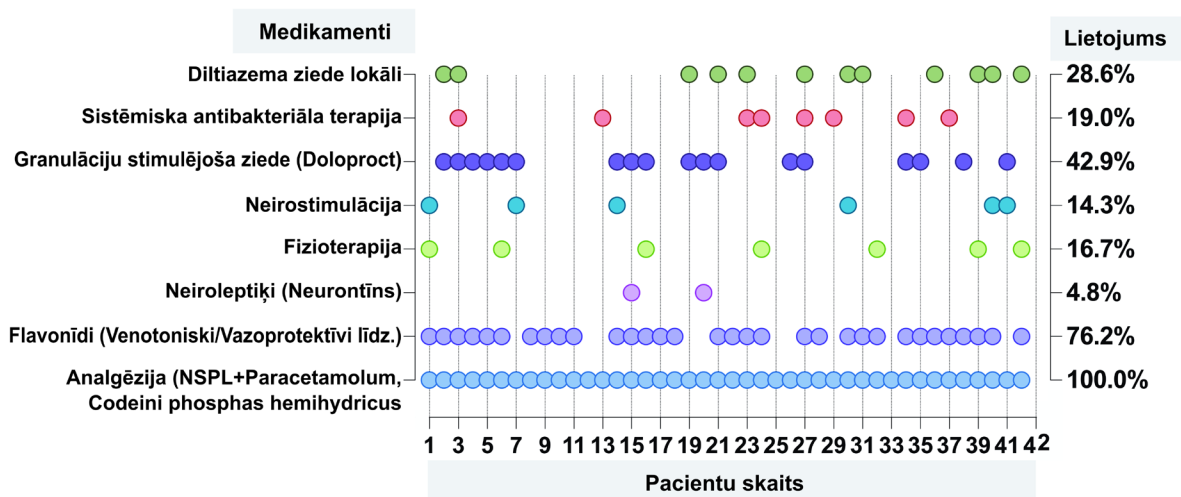
HS gadījumam, kad ievērojami vairāk sūdzību tika fiksēts vīriešiem ($p = 0,0010$). Lai gan operācijas ilgums būtiski neatšķīrās pacientiem ar abām prolabējošās HS pakāpēm, IV pakāpes HS gadījumā tas bija garāks vīriešiem nekā sievietēm. To var skaidrot ar abiem dzimumiem raksturīgajām anatomiskajām īpatnībām un izteiktu audu prolapsu, kā dēļ sfinkteru kompleksa identificēšana vīriešiem ir laikietilpīgāka.

2.2. LigaSure grupas pacientu pēcoperācijas perioda rādītāju analīze

Noteikts, ka pirmajā pēcoperācijas vizītē 1–2 nedēļas pēc LH anālais diskomforts un audu macerācija bija izteiktāka vīriešiem (15 %), tāpat arī 25 % vīriešu ziņoja par asiņošanu bez defekācijas pēc hemoroidektomijas III pakāpes HS dēļ, salīdzinot ar nevienu gadījumu pēc IV pakāpes HS ārstēšanas. FI manifestējās 10 % vīriešu pēc LH III pakāpes HS dēļ, bet ne tiem, kuriem tika ķirurģiski ārstēta IV pakāpes HS. Abu HS pakāpju ārstēšana izraisīja tenezmus vīriešiem, kas bija izteiktāki pēc IV pakāpes HS ķirurģiskas ārstēšanas (13,64%). Turpretim sievietēm bija mazāk pēcoperācijas sūdzību; 10 % gadījumu pēc III pakāpes HS ārstēšanas ar LH attīstījās FI. Pēc IV pakāpes HS ārstēšanas ar LH 13,64 % sieviešu bija asiņošana bez defekācijas. Par maksimālajām sāpēm (VAS rādītājs: 8) ziņoja 6 (30 %) sievietes vecumā no 43 līdz 66 gadiem (vidējais vecums: 56,83 gadi), pirmajās 24 stundās. No viņām vienai pirms operācijas tika konstatēts pazemināts anālā sfinktera tonuss, un nevienai pacientei netika veikta presakrālā blokāde. Vīriešu grupā tikai divi (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 gadu vecumā) 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 ODS. Visiem pacientiem pēc operācijas tika nozīmēta pretsāpju terapija (100,00 %), tomēr pirmajā pēcoperācijas vizītē 35,71 % no visiem operētajiem pacientiem sūdzējās par sāpēm (2.4. attēls). Vīrieši biežāk sūdzējās par gāzu inkontinenci – 25,00 % gadījumu pēc III pakāpes HS terapijas. Pēcoperācijas perioda taktika, balstoties uz pacientu ambulatoro karšu datiem, tika dinamiski koriģēta, tomēr bija izteikti variabla atkarība no ķirurga izvēles (2.5. attēls). Pēcoperācijas sāpes pirmajās 24 stundās tika vērtētas, izmantojot vizuālo analoģisko 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 no 42 pacientiem tikai 16 (38,09 %) tika veikta presakrālā blokāde, lai gan zināms, ka presakrālā nerva blokāde ar bupivakaīnu samazina pēcoperācijas sāpju intensitāti un palielina pacientu apmierinātību.



2.4. attēls. Pirmsoperācijas un pēcoperācijas periodā konstatētās sūdzības atkarībā no HS pakāpes un dzimuma



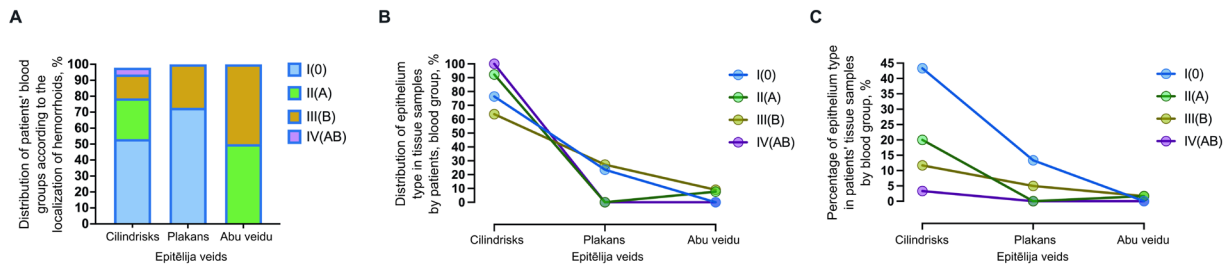
2.5. attēls. Pēcoperācijas periodā izmantotie analģētiskie, medikamentozie līdzekļi un terapeitiskās intervences

2.3. Histopatoloģiski stratificētu audu paraugu analīze

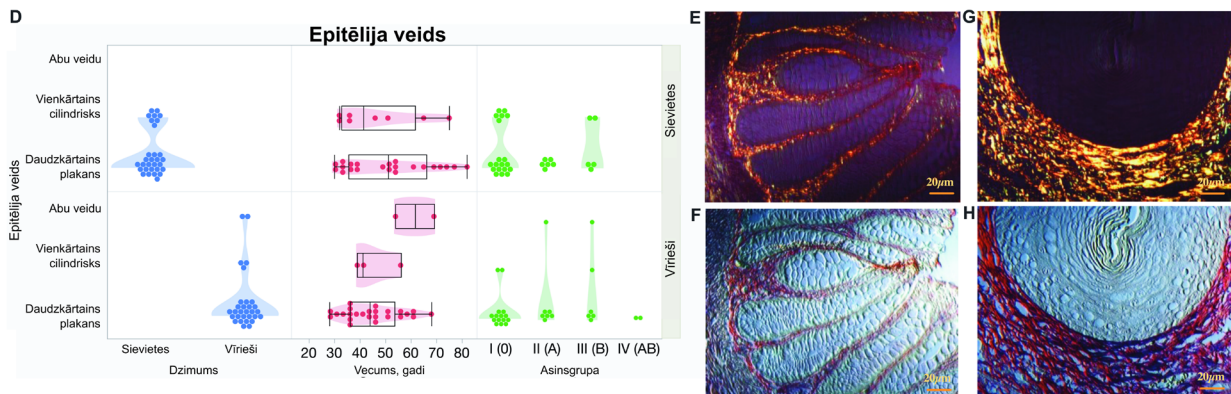
Šajā pētījumā retrospektīvi tika izmantoti 60 ķirurģiski iegūti III un IV pakāpes HS pacientu audu paraugi. Histopatoloģiski audi tika iedalīti divās grupās: paraugos, kuros gļotādu klāja vai nu vienkārtains cilindriskais epitēlijs, vai daudzkārtains plakans epitēlijs, un paraugos, kuros bija identificējami abi epitēlija veidi un pārejas zona. Tas attiecīgi atspoguļoja

iekšējo un ārējo hemoroidālo mezglu struktūru (2.6. attēls). Dažādas formas kriptas atradās gļotādas paš aizsargslāņa *lamina propria* irdenajos saistaudos (2.6. E un F attēls). Savukārt daudzkārtains plakans epitēlijs tika vizualizēts virs blīvāk sakārtotiem saistaudu kūlīšiem, kas atrodas zem bazālās membrānas (2.6. 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 (2.6. A attēls). Visbeidzot ķirurģiskie paraugi ar pārejas zonu un abiem epitēlija veidiem veidoja tikai pa 50 % no visiem A un B asinsgrupas pacientu paraugiem (2.6. 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 (2.6. 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 (2.7. attēls). Tāpat rezecētajos anorektālajos audos pēc *LigaSure* metodes izmantošanas 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).

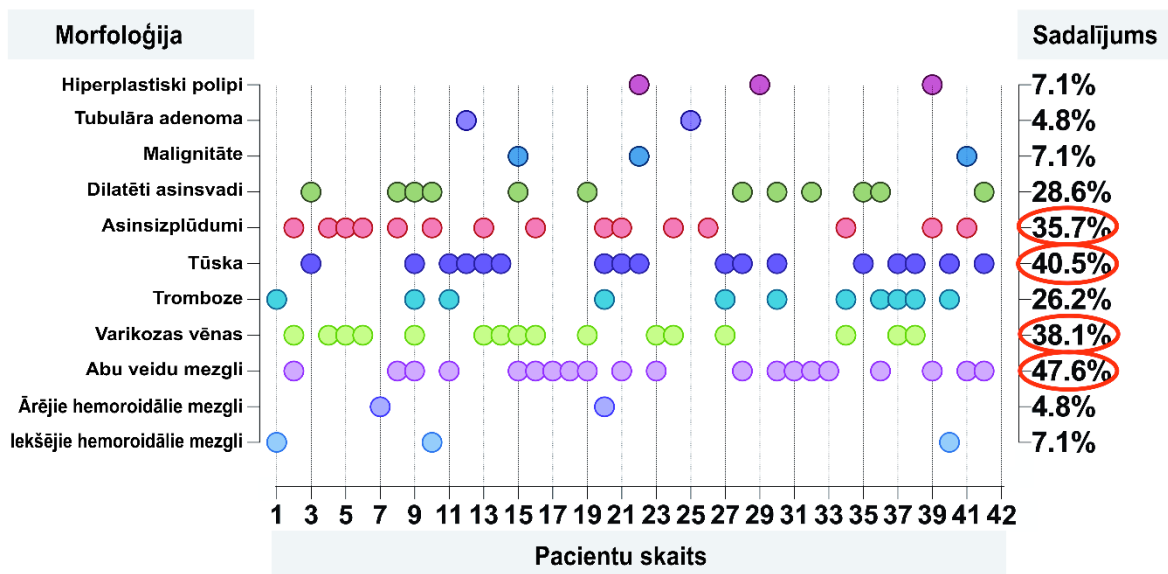


Epitēlijs	Asinsgrupas											
	I (O)			II (A)			III (B)			IV (AB)		
	Rinda % (A)	Kolonna % (B)	Kopā % (C)	Rinda % (A)	Kolonna % (B)	Kopā % (C)	Rinda % (A)	Kolonna % (B)	Kopā % (C)	Rinda % (A)	Kolonna % (B)	Kopā % (C)
Daudzkārtains cilindrisks	55.32%	76.47%	43.33%	25.53%	92.31%	20.00%	14.89%	63.64%	11.67%	4.26%	100.00%	3.33%
Vienkārtains cilindrisks	72.73%	23.53%	13.33%	0.00%	0.00%	0.00%	27.27%	5.00%	5.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Abu veidu	0.00%	0.00%	0.00%	50.00%	7.69%	1.67%	50.00%	9.09%	1.67%	0.00%	0.00%	0.00%



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

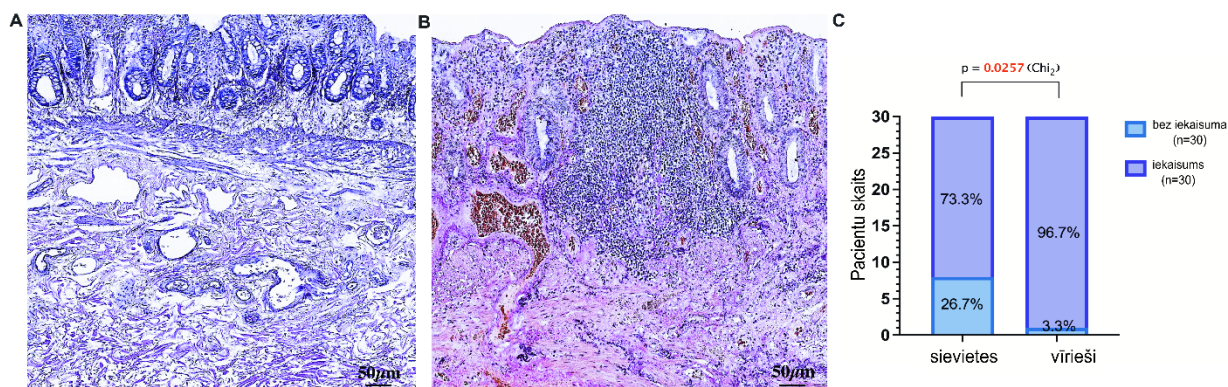
*Iegarenas un paralēlas kriptas, kas izvietotas irdenos saistaudos, redzamas polarizētā gaismā (E) un diferenciālās interferences režīmā (F). Daudzkārtainam plakanam epitēlijam, kas balstās uz bazālās membrānas, seko cieši sakārtoti kolagēna kūlīši; tos novēro, izmantojot polarizētu gaismu (G) un diferenciālās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



2.7. attēls. Rutīnas histopatoloģiskās izmeklēšanas rezultāti LigaSure grupā

2.4. Anorektālo audu strukturālās izmaiņas pacientiem ar prolabējošu HS

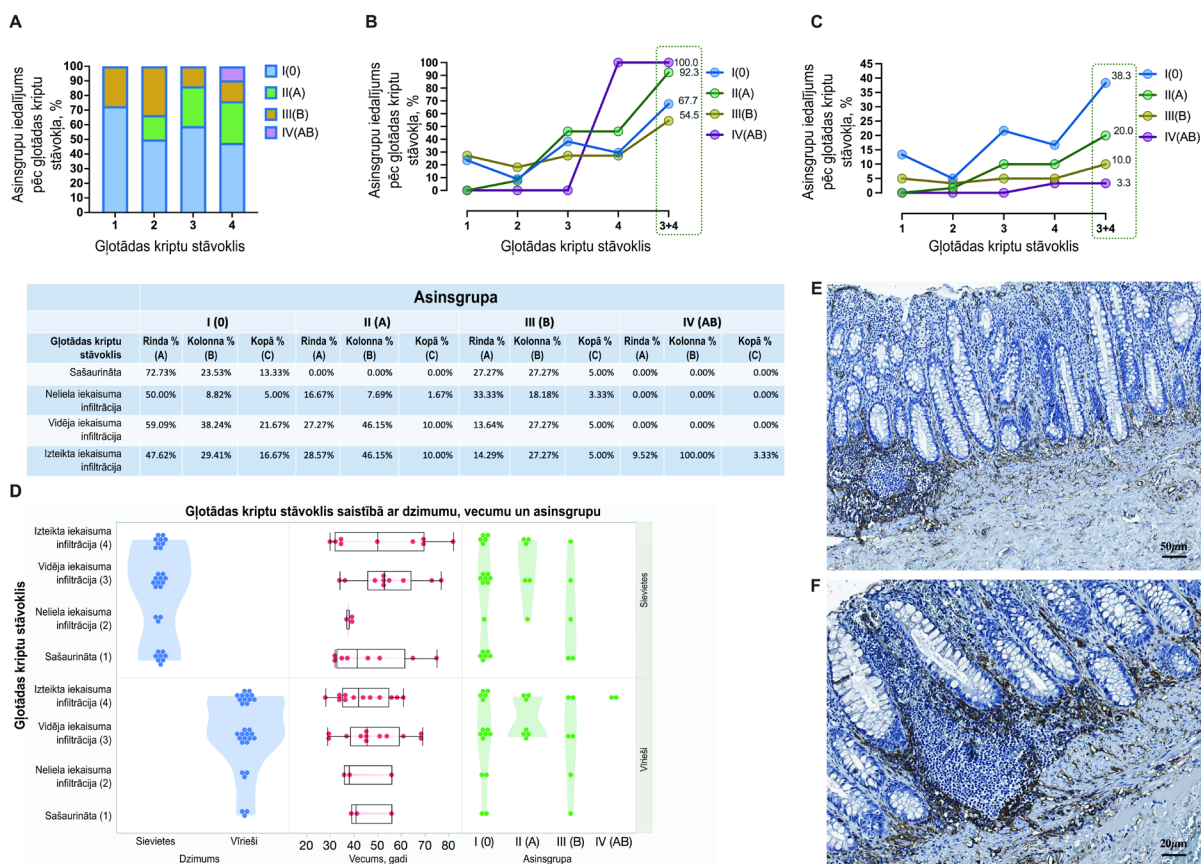
Hroniskas taisnās zarnas gļotādas strukturālās izmaiņas, ieskaitot iekaisuma šūnu infiltrāciju, kriptu deformāciju un kriptu skaita samazināšanos, tika konstatētas audu paraugos, kas iegūti no pacientiem ar HS (2.8. A un B attēls). Šajā pētījumā no vīriešiem iegūtie anorektālie audi uzrādīja izteiktākas iekaisuma pazīmes (96,72 % pret 3,28 %) nekā paraugi, kas iegūti no sievietēm ar HS (2.8. C attēls).



2.8. 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.

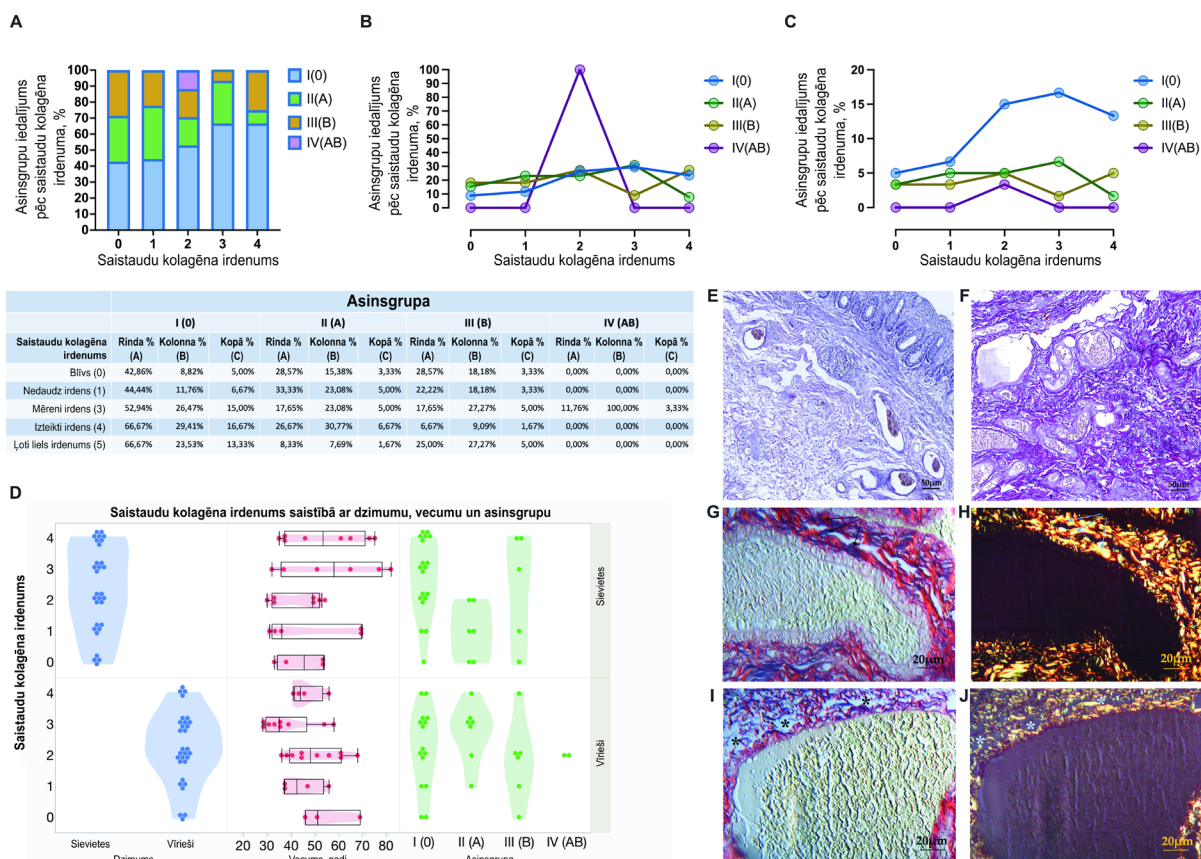
Turklāt, lai labāk izpētītu hroniskus gļotādas bojājumus HS gadījumā, tika veiktas IHĶ reakcijas, lai noteiktu asinsvadu un imūno šūnu iesaistīšanos audu pārmaiņās. Anti-CD34 imūnhistoķīmiskā krāsošana tika izmantota, lai analizētu gļotādas vaskularitāti, imūno šūnu klātbūtni un to izplatību. Mazo gļotādas 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 (2.9. E un F attēls). Gļotādas kriptas tika izvērtētas, un tika noteikta to bojājuma pakāpe (2.9. 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 (2.9. D attēls).



2.9. 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). Reprezentatīvs 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* (2.10. E–J attēls), kuru dati apkopoti rezultātu diagrammās (2.10. A–C attēls). Analīze HS pacientu audu paraugos apstiprināja kolagēna struktūras pārmaiņas saistaudos. Irdena kolagēna izkārtojuma klātbūtne audu paraugos tika apstiprināta un novērtēta proporcionāli pētāmo HS pacientu skaitam. Tas tika konstatēts lielai daļai 0 asinsgrupas HS indivīdu – 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 (2.10. D attēls).

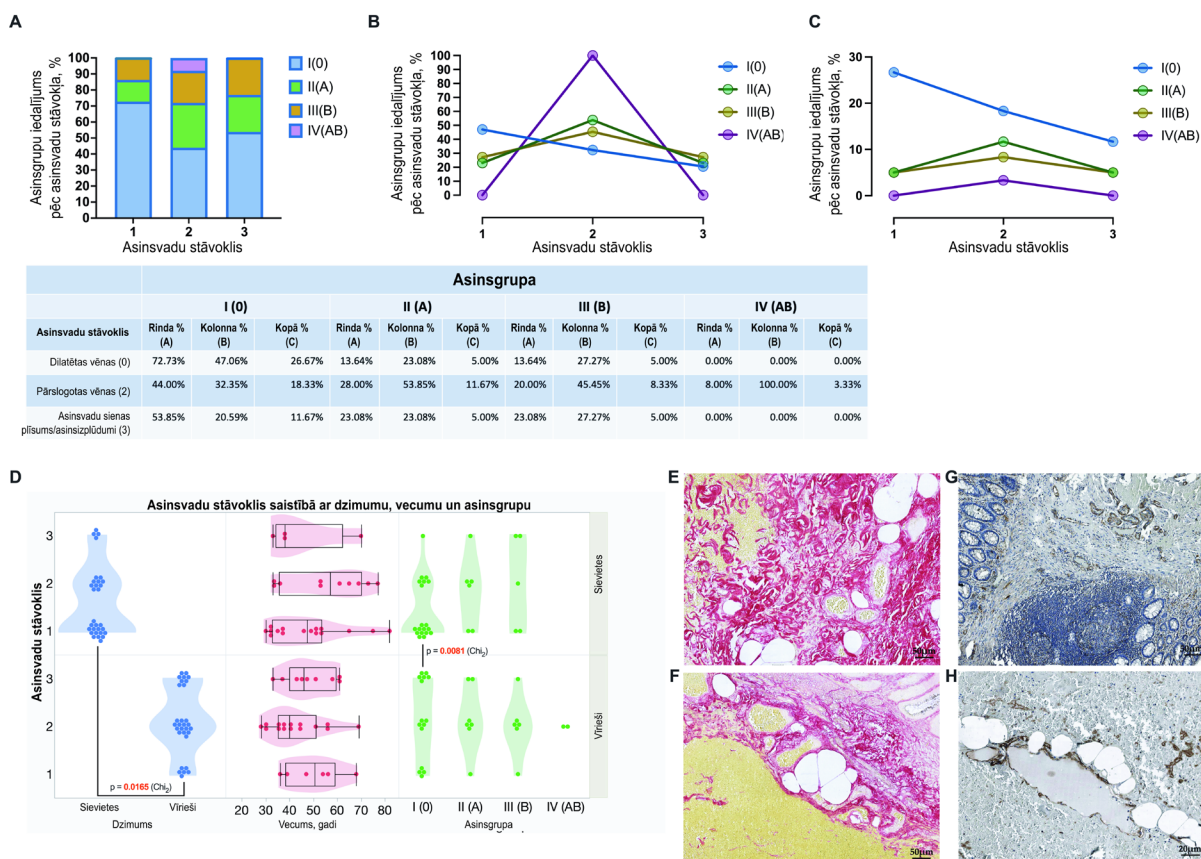


2.10. attēls. Saistaudu kolagēna šķiedru novērtējums pacientiem ar HS atkarībā no dzimuma un ABO asinsgrupas*

*Saistaudu kolagēna šķiedru histokīmiskais novērtējums vīriešiem un sievietēm ar HS, ar dažādām asinsgrupām (A-D). Irدنā (E) vai blīvā (F) zemgļotādās slānī redzami pārslogoti asinsvadi ar plānu vai biezu sienīņu, Van Gieson krāsojums (E, F). Mērogs: 50 μm. Perivaskulārais kolagēns novērtēts asinsvados ar biezu sienīņu (G un H) un plānu sienīņu (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.

Imūnhistoķīmiskās 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 imūnhistoķīmiskās reakcijas visos anorektālo audu paraugos (2.11. E–H attēls).

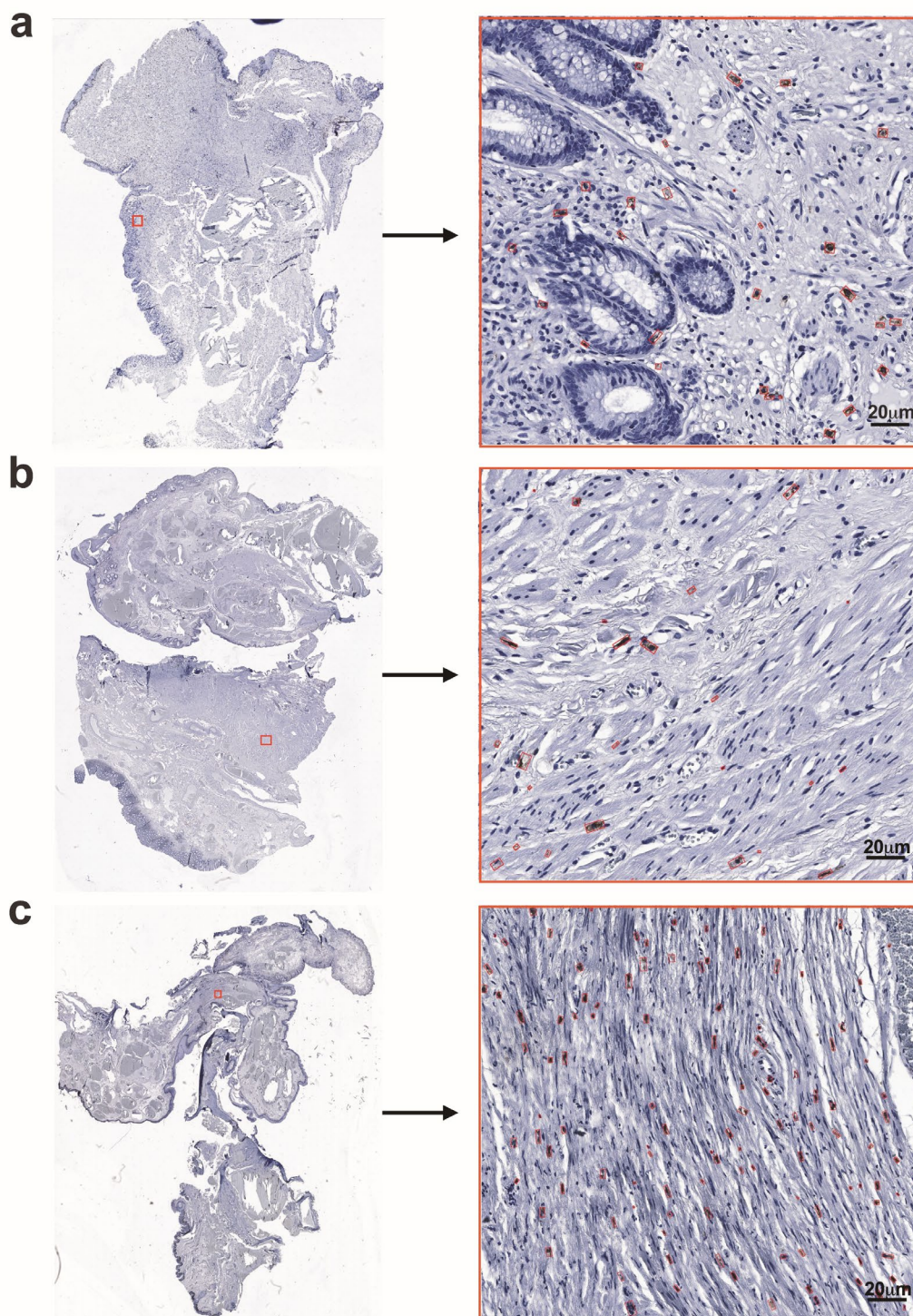
Paplašinātu un plīsušu zemgļotādās vēnu klātbūtne tika apstiprināta attiecīgi 72,73 %, 13,64 %, 13,64 % un 0 % gadījumu, kā arī 51,35 %, 27,03 %, 18,92 % un 2,70 % gadījumu 0, A, B un AB asinsgrupu pacientiem (2.11. A–C attēls). Novērtējot asinsvadu integritāti pacientu paraugos atkarībā no dzimuma, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības, turpretim dažādās vecuma grupās tās netika novērotas (2.11. D attēls). Šajā pētījumā tika pierādīts, ka 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 ($p = 0,0081$).



2.11. attēls. Kolagēna arhitektūras un asinsvadu sieniņu izmaiņu īpatnības HS pacientiem

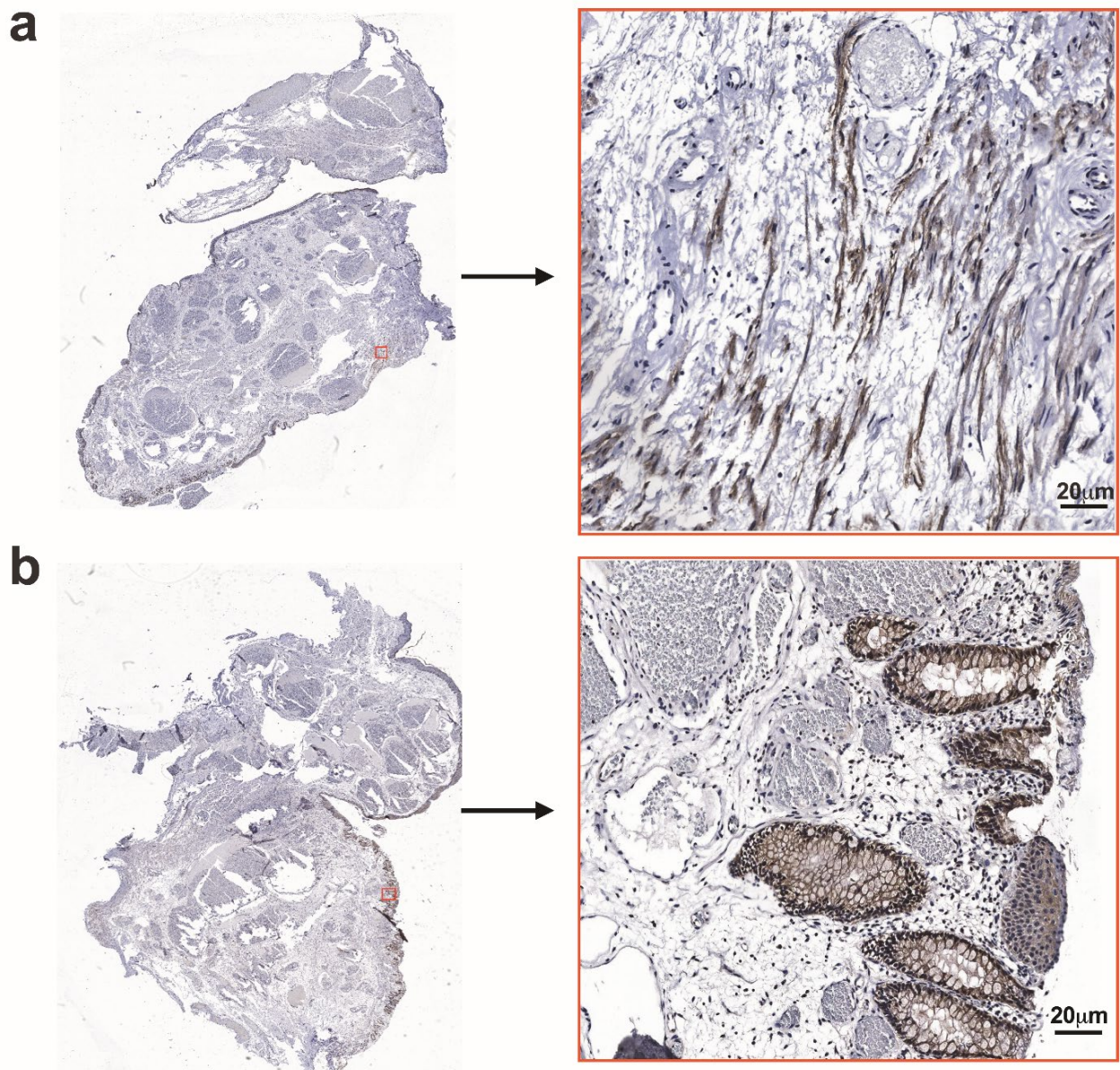
(A) Asinsgrupu sadalījums atkarībā no pacientu asinsvadu stāvokļa. (B) Asinsvadu stāvokļa sadalījums pēc pacientu asinsgrupām. (C) Asinsvadu stāvokļa sadalījums procentos pēc pacientu asinsgrupām. (D) Asinsvadu stāvokļa korelācija ar dzimumu, vecumu un asinsgrupu. (E) Saistaudu mazās arteriolas, kolagēnās 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 noteikti ar antivielu pret V tipa kolagēnu. (H) Mazie paplašinātie zemgļotādas asinsvadi, kas iezīmēti ar anti-V tipa kolagēnu antivielu un ieskauti 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).

Savukārt 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. IHĶ reakcijas demonstrēja, ka IKŠ ir sazarotas šūnas, kas izkļiedētas starp gludo muskuļu šūnām. IKŠ blīvums, kas saistīts ar anālā kanāla sieniņas muskuļu komponentu, pētījuma grupā pacientiem ar HS būtiski mainījās (2.12. a–c attēls). Mazinoties anālā kanāla sieniņas muskuļu komponentam un parādoties lieliem, paplašinātiem asinsvadiem, IKŠ tika konstatētas samazinātā skaitā, bieži perivaskulārā lokalizācijā (2.12. attēls). ANO1 imūnreaktivitāte galvenokārt tika novērota kriptu sieniņu epitēlija un gludo muskuļu šūnu membrānās (2.13. 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.



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

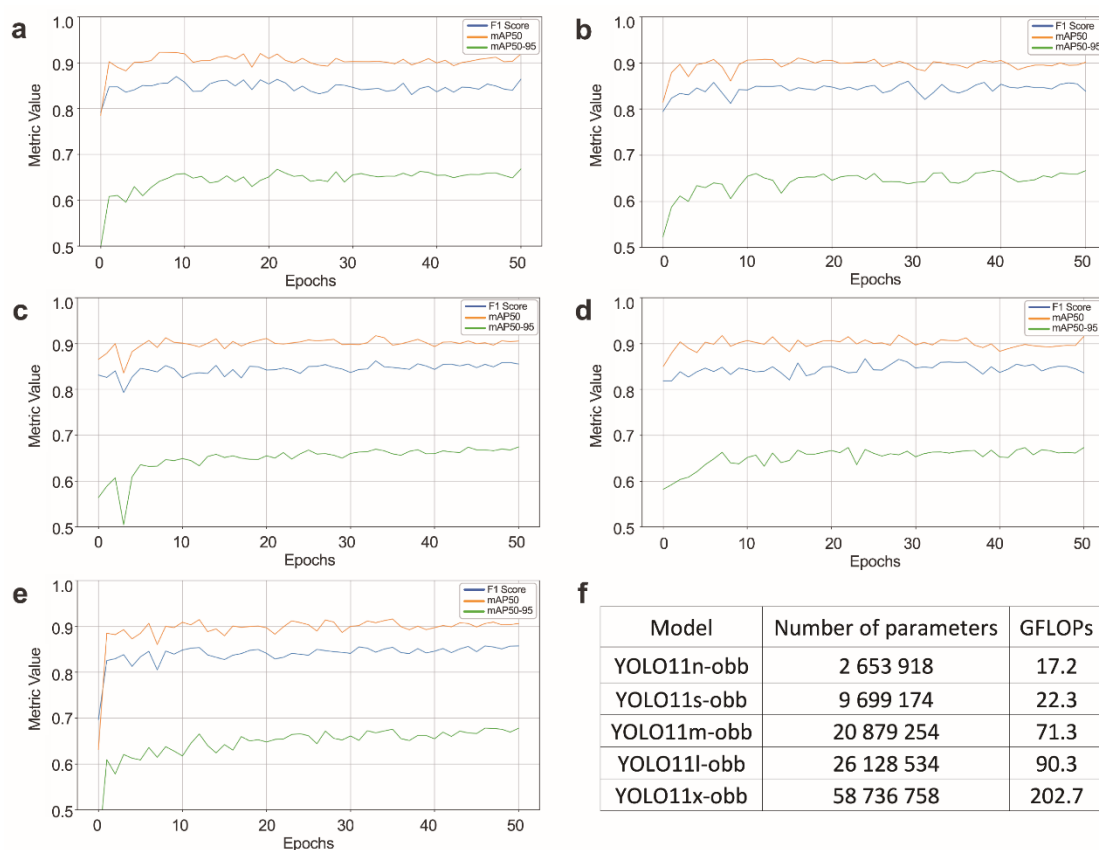
* (a) Reprēzentatīvs attēls, kurā redzama gļotādas muskuļslāņa (*lamina muscularis mucosae*) biezuma samazināšanās un haotiska miocītu orientācija, IKŠ uzrāda pozitīvu imūnhistoķīmisko reakciju (brūnā krāsā). (b) neliels IKŠ skaits *in muscularis externa*. (c) Blīvi izvietotas IKŠ *in muscularis externa*,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



2.13. attēls. ANO1 ekspresija miocītu (a) un kriptu sienas epitēlijšūnu (b) membrānās

Lai identificētu IKŠ, tika apmācīti vairāki dažāda izmēra modeļi, kā parādīts 2.14. attēlā. Apmācība tika veikta līdz 50 apmācības cikliem (angļu: *epochs*), novērtējot modeļa veikspēju un izmantojot trīs primāros rādītājus: mAP_{50} , mAP_{50-95} un F_1 rezultātu. Visiem MI modeļiem bija līdzīga veikspēja, sasniedzot mAP_{50} vērtību 92 %, kas tiek uzskatīts par pietiekamu rādītāju šūnu skaitīšanas uzdevumos. Veicot modeļa atlasī, prioritāte tika piešķirta efektivitātei, tiecoties uz mazāku parametru skaitu, lai nodrošinātu augstāku veikspēju un lielāku secināšanas (angļu: *inference*) ātrumu arī mazjaudas ierīcēs. Tādējādi 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 (2.14. attēls).

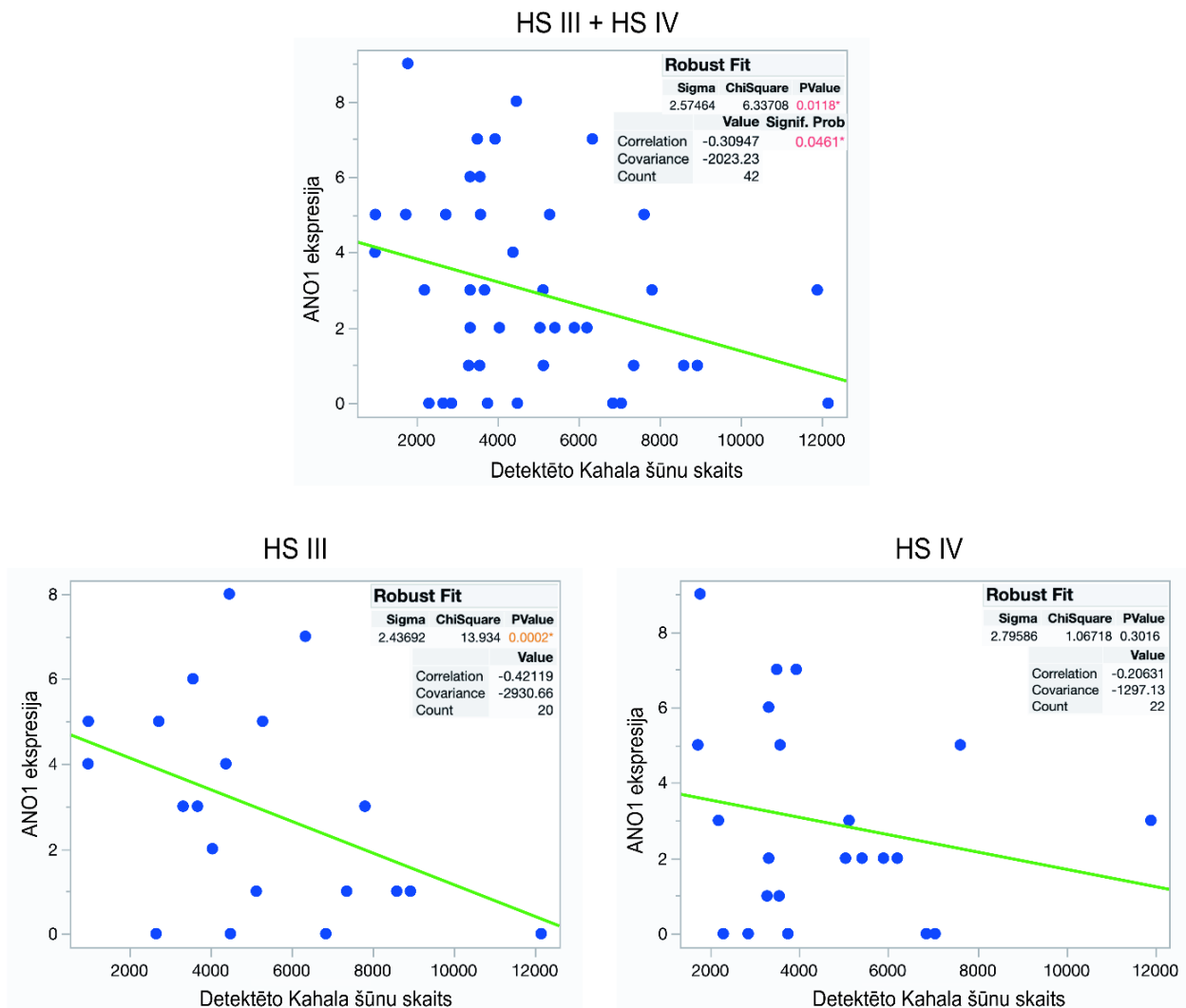


2.14. attēls. **Apmācīto modeļu veikspēja***

*(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 nerasniedza 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 – mazāks IKŠ skaits (2.15. attēls)

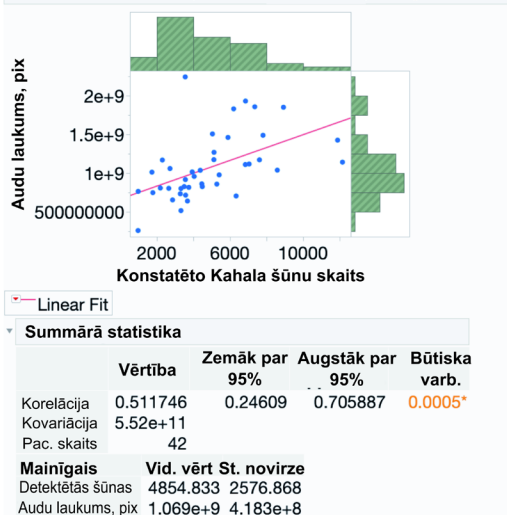


2.15. attēls. **Izkliedes diagrammas ar robustu lineāro regresiju IKŠ skaita un ANO1 ekspresijas intensitātes salīdzināšanai gludajos miocītos***

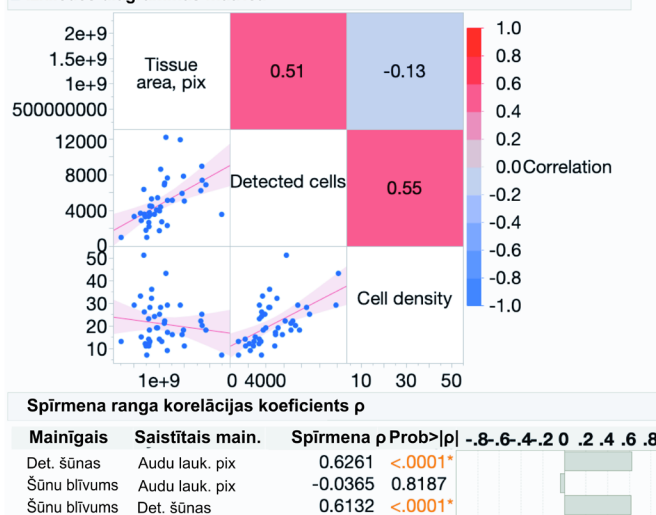
*Apvienotajā paraugā (III+ IV pakāpes HS, n = 42) konstatēta mērena, bet statistiski nozīmīga negatīva korelācija ($r \approx -0,30$; $p = 0,046$). III pakāpes HS (n = 20) inversā saistība ir stiprāka un augsti nozīmīga ($r \approx -0,42$; $p = 0,0002$), savukārt IV pakāpes HS (n = 22) gadījumā tā kļūst 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 2.15.1. attēlā.

Saistības analīze starp IKŠ skaitu un audu parauga laukumu

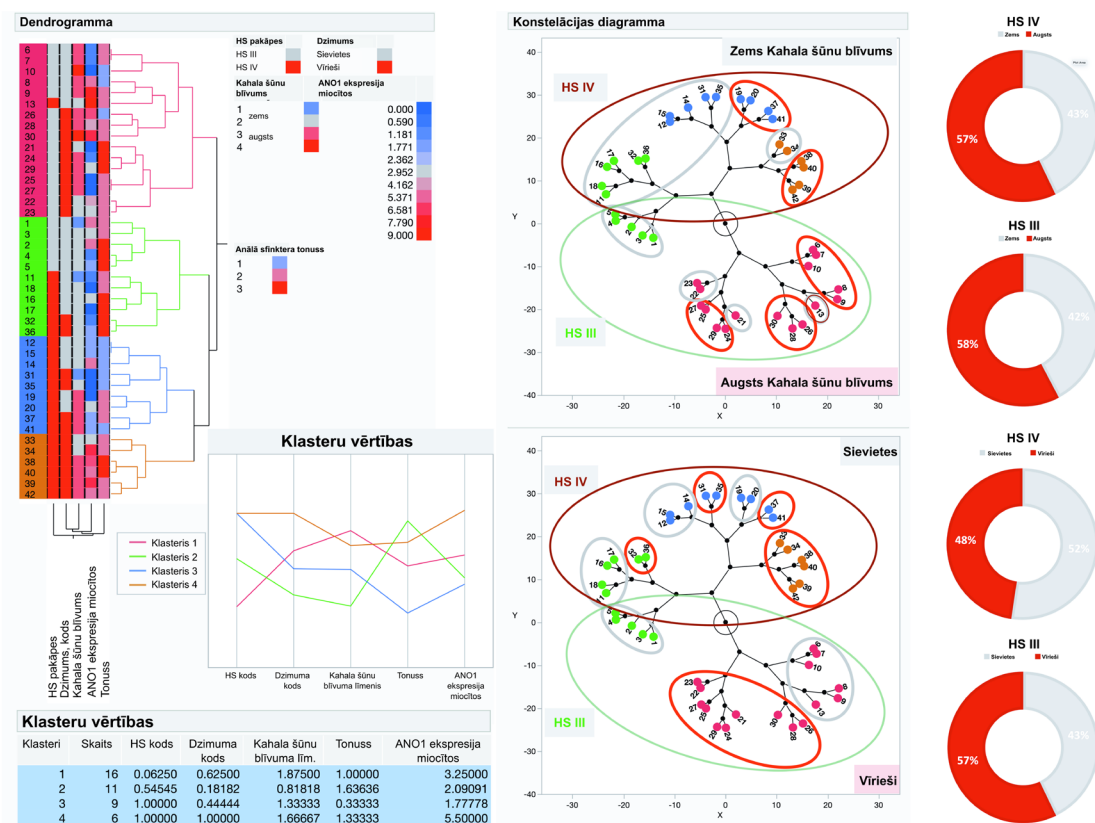


Izkliedes diagrammas matrica



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

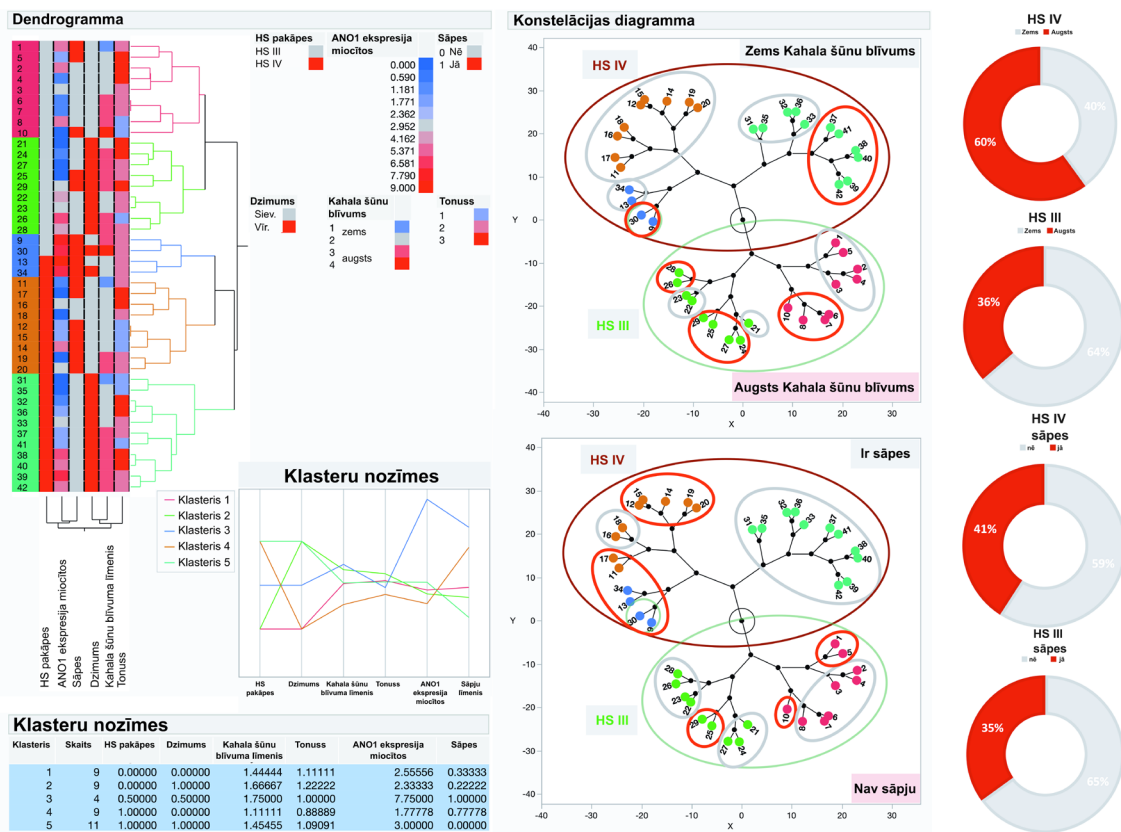
Pētījuma datu analīzei tika izmantota arī nekontrolētā klasterizācijas metode, iekļaujot klīniskos datus, IKŠ un ANO1 imūnhistoķīmiskās analīzes rezultātus, kā arī ar DNT modeļa palīdzību iegūtos datus par IKŠ kvantitatīvo novērtējumu. Hierarhiskajā klasteru analīzē tika iekļauti gan pieci (2.16. attēls), gan seši (2.17. 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 klāstos, 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 (2.16. 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.



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

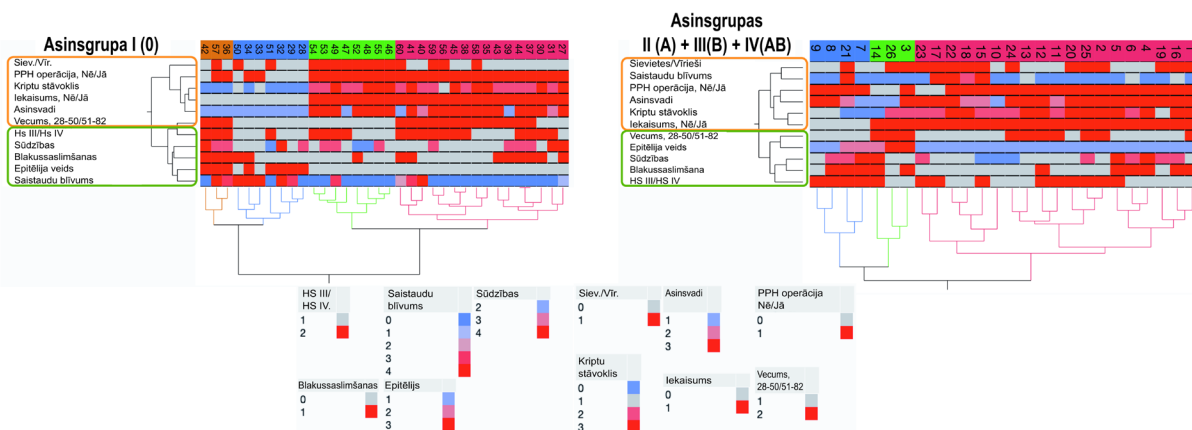
Izmantojot hierarhisko klasteru analīzi, tika identificētas pacientu grupas ar līdzīgām īpašībām, kurās konkrētā klastera ietvaros mainīgie lielumi ir savstarpēji līdzīgāki nekā starp dažādiem, šajā pētījumā izdalītajiem pieciem klasteriem. Hierarhiskās klasterizācijas dendrogramma 2.18. attēlā, ilustrē 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 (2.18.attēls).



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

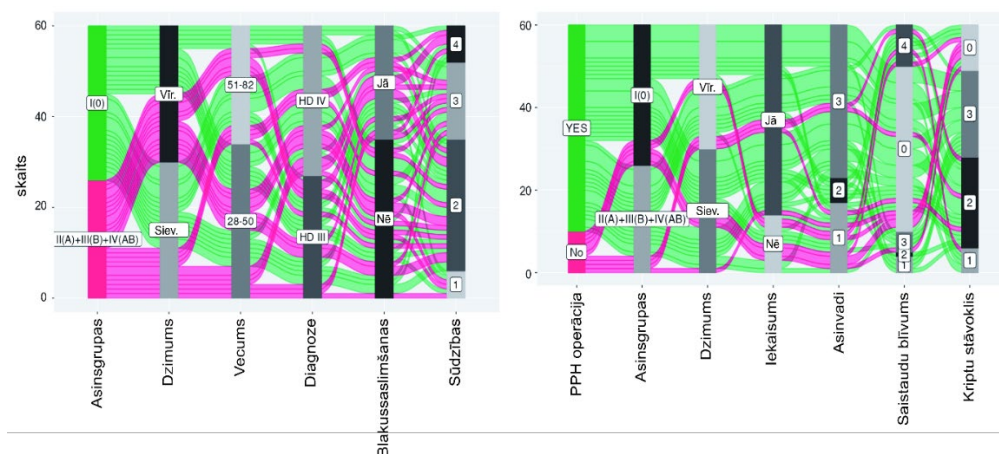
*Dendrogramma attēlo divdimensiju koka struktūru, kas attēlo ligzdoto klasteru secību pētītajā HS pacientu grupā attiecībā uz IKŠ blīvumu, sāpju izpausmēm, muskuļu tonusu, ANO1 ekspresijas līmeni miocītos, pacienta dzimumu un slimības smagumu. Mainīgie ir iedalīti krāsu skalā no zilas līdz sarkanai, 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 klasteros 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.



2.18. 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 HS 0 asinsgrupas vīriešiem, kuriem tika veikta hemoroidopeksija (PPH), 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.

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



2.19. attēls. Aluviālās diagrammas*

*Aluviālās diagrammas attēlo plūsmas jeb sakarību virzienus starp kategoriskajiem mainīgajiem, kas attēloti kā mezgli, kur katra individuālā novērojuma vienība ir attēlota rindā, savukārt mainīgo raksturojumi – kolonnās.

Katra savienošā 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),

blakussaslimšanām 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.

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

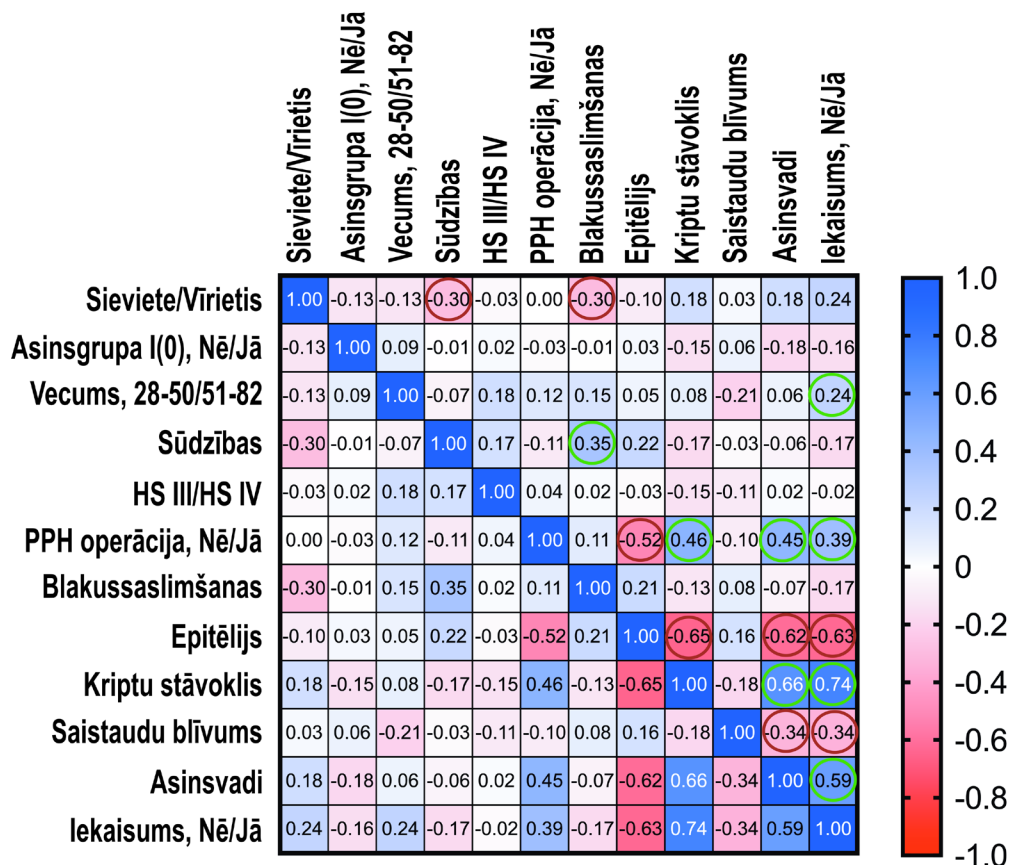
lielumiem kā dzimums, vecums, HS pakāpe, blakusslimības, sūdzības, PPH operācijas veikšana un anorektālo audu histoloģiskās īpatnības (2.19. attēls).

2.6. Daudzfaktoru HS veicinošo faktoru analīze

Daudzfaktoru analīze tika izmantota, lai labāk izpētītu sakarības starp vairākiem mainīgajiem lielumiem vienlaikus. Kā redzams korelācijas matricā, (2.20. attēls), šajā pētījumā sievietes par sūdzībām ziņoja nedaudz biežāk nekā vīrieši ($r = -0,30$).

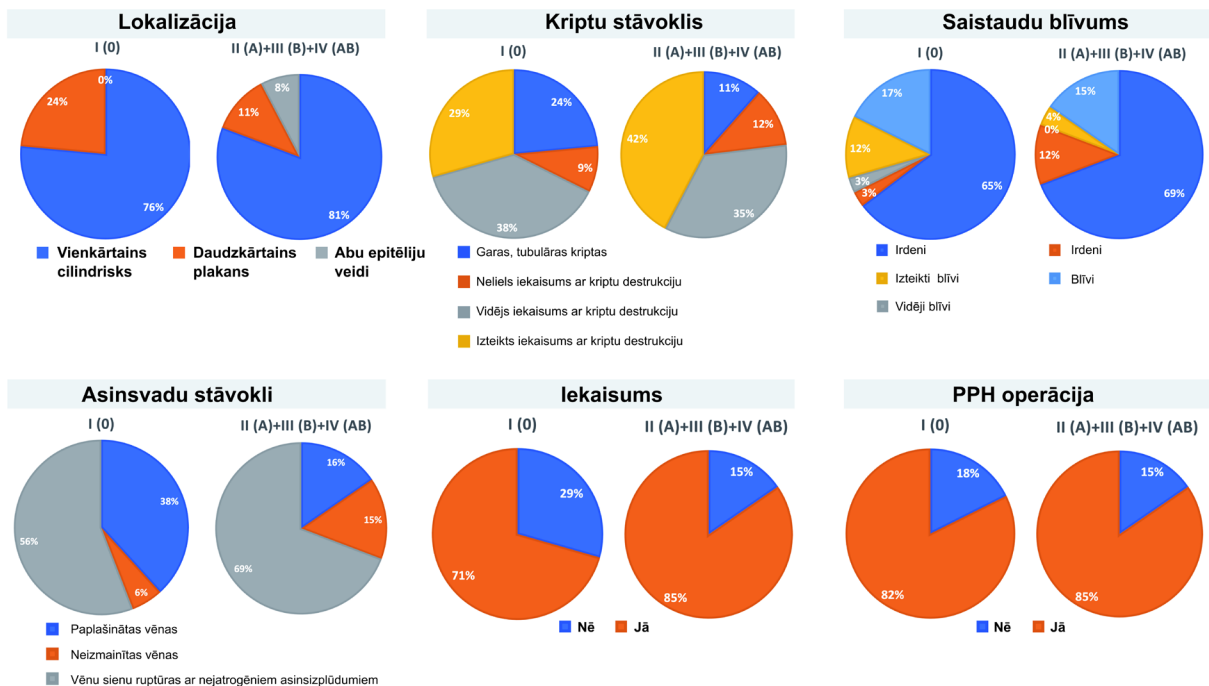
Gados vecākiem pacientiem ar HS tika novērota augstāka iekaisuma attīstības iespējamība nekā jaunākiem pacientiem ($r = 0,24$). Pacientu sūdzību skaits pozitīvi korelēja ar blakussaslimšanu klātbūtni ($r = 0,35$). PPH metodes izmantošana bija saistīta ar labākiem iznākumiem pacientiem, kuru audu paraugos 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 ($r = 0,59$).

Turpmāk tika veikta salīdzinošā analīze par galveno kategorisko mainīgo lielumu īpatsvaru, kas šajā darbā tika pētīts 0 asinsgrupas HS pacientiem un citiem asinsgrupu tiptiem (2.21.attēls). 0 asinsgrupas HS pacientiem tika veikta 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 tiptiem. Vienlaikus anorektālie audi, kas iegūti no 0 asinsgrupas pacientiem, bija mazāk iekaisuši (29 % pret 15 %), salīdzinot ar citu asinsgrupu paraugiem.



2.20. attēls. Pētīto mainīgo korelogramma*

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



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

2.7. IKŠ daudzums un blīvums hemoroidālo audu paraugos

IKŠ ir šūnas, kas atrodas starp gremošanas trakta gludo muskuļu slāņiem un pašos slāņos, no barības vada līdz IAS, un tām raksturīga CD117 (*c-Kit*) imūnpozitivitāte un morfoloģiskā heterogenitāte (Torihashi et al., 1999; Al-Sajee et al., 2012). Attiecības starp IKŠ un anālā kanāla funkciju progresējošas HS gadījumā līdz šim nav pietiekami izpētītas. Šajā pētījumā tika izmantoti DNT modeļi, kas apmācīti imūnhistoķīmisko attēlu analīzei, lai novērtētu IKŠ klātbūtni un daudzumu ar HS slimojošu pacientu anālā kanāla audos. 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 audu 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 pēcooperācijas sāpēm, kas, iespējams, bija saistītas ar IKŠ blīvumu. IAS hipertonus un hiperkontraktilitāte ir saistīti ar sāpēm, un IAS spazmas var būt arī pēcooperācijas sekas. HS gadījumā sāpes saistītas ar IAS spazmu un IKŠ aktivitāti, tomēr šī korelācija nenozīmē tiešu cēloņsakarību. Citu autoru pētījumi liecina, ka pacientiem ar apgrūtinātu defekāciju IKŠ ir blīvāk izvietotas taisnās zarnas priekšējā sienā nekā aizmugurējā, un to blīvums IAS ir lielāks nekā kontroles grupā (Hagger et al., 1998; Bruneniekis et al., 2017). KZT iekaisuma gadījumos IKŠ skaits samazinās, un tās funkcionālās un ultrastrukturālās izmaiņas veicina KZT dismotilitātes attīstību (Kaji et al., 2023). Nesen ir pierādīta saistība starp IKŠ un gremošanas trakta stromas audzējiem (GIST), jo IKŠ ar līdzīgām ģenētiskām izmaiņām var darboties kā priekšteči vai veidot atbalstošu mikrovidi audzēju augšanai (Wu et al., 2019). IKŠ ir elektriski aktīvas šūnas, kas ģenerē un pārraida lēnos viļņus, koordinējot gludo muskuļu kontrakcijas un peristaltiku (Yin et al., 2008; Chevalier et al., 2020). Lokālo audu faktoru ietekmē, kas aktivizē parakrīnos mehānismus, šī stimulācijas funkcija var pārsniegt normu, izraisot patoloģiskas kontrakcijas (Hwang et al., 2009; Forrest et al., 2009; Lee-Green et al., 2014; Sanders, 2019). ANO1, ar Ca²⁺ aktivēts Cl⁻ kanāls, ir būtiska molekula lēno viļņu mehānismu regulācijā (Hwang et al., 2009; Lee-Green et al., 2014; Sanders, 2019). Gludo muskuļu slāņos izkliedētās IKŠ regulē ritmiskas kontrakcijas (Sweet et al., 2023), un 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). IKŠ disfunkcija var veicināt motorās funkcijas traucējumus tādos stāvokļos kā lēna tranzīta aizcietējums, hroniska idiopātiska pseidoobstrukcija, Hiršsprunga slimība, divertikulārā slimība un FI (Huizinga et al., 2021; Choi et al., 2023). IKŠ skaits samazinās organismam novecojot, veicinot samazinātu relaksācijas spēju un vājāku gremošanas motilitāti (Truong et al., 2023). Tomēr IKŠ īpašā loma dažādās slimībās vēl nav pilnībā izprasta, uzsverot nepieciešamību tās detalizētāk raksturot.

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 veida hemoroidektomija. III pakāpes HS gadījumā ieteicama hemoroidopeksija (īpaši vīriešiem), bet IV pakāpē – ekscīzijas veida hemoroidektomija, tai skaitā ar *LigaSure* ierīci.
3. Pēc hemoroidopeksijas agrīnais pēcoperācijas periods ir vieglāks, ja šuve veidota optimālā augstumā, taču ilgtermiņā visaugstāko pacientu apmierinātību nodrošina radiāla hemoroidektomija ar *LigaSure*. Komplikāciju biežums nav atkarīgs no pacientu vecuma, tomēr vecākiem pacientiem pēc ekscīzijas operācijām atveseļošanās var būt vieglāka, iespējams, IKŠ blīvuma samazināšanās dēļ. Rehabilitācijas ilgums korelē ar simptomu ilgumu pirms operācijas, bet gados vecākiem pacientiem pieaug iekaisuma komplikāciju risks audu išēmijas un elastības zuduma dēļ.
4. Pacientiem ar 0 asinsgrupu konstatētas specifiskas klīniskas un morfoloģiskās īpatnības: samazināts kolagēna blīvums, izmainīta I un III tipa kolagēna attiecība un biežāk novērojamas paplašinātas zemgļotādas vēnas. Sievietēm ar 0 asinsgrupu raksturīgs zemāks iekaisuma līmenis, savukārt vīriešiem – biežāka asiņošana. A un B asinsgrupu pacientiem sūdzības biežāk saistītas ar kombinētu hemoroidālo mezglu klātbūtni.
5. Prolabējošas HS gadījumā 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 un I/III tipa kolagēna attiecības izmaiņas veicina audu protružiju un slimības progresēšanu, lai gan 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 ceturtās pakāpes hemoroidālās slimības (HS) gadījumā konstatēta apgriezta sakarība starp IKŠ skaitu un ANO1 ekspresiju, kas mazinās, slimībai progresējot. Augstāks IKŠ blīvums saistīts ar intensīvākām pēcoperācijas sāpēm. Morfoloģiski balstīti DNT modeļi, integrēti ar klīniskajiem datiem, uzlabo ķirurģiskā iznākuma prognozēšanu pacientiem ar prolabējošu HS.

Praktiskas rekomendācijas

1. Rekomendējams pārskatīt HS klasifikāciju, tajā papildus iekļaujot iespējamus etioloģiskos faktorus, simptomus, pacientu vecumu, dzimumu un blakusslimības.
2. Nepieciešams izveidot standartizētus operāciju protokolus ar precizētām tehniskā izpildījuma un pēcoperācijas perioda vadīšanas vadlīnijām katrai konkrētai metodei. Indikācijām konkrētas operācijas tehnikas izmantošanai jābūt skaidri definētām, pamatotām un vienotām.
3. Plānojot prolabējošas HS invazīvu ārstēšanu, prioritāte ir patoģenētiski pamatotas metodes izvēle, kas nodrošina minimālas pēcoperācijas sāpes, zemu komplikāciju biežumu un mazāko recidīva risku.
4. Ķirurģiskās iejaukšanās laikā rekomendējams veikt minimāli nepieciešamo audu disekciju un rezekciju, maksimāli precīzi izmantojot ierīces ar kontrolētu termisko komponenti.
5. Ņemot vērā vīriešu dzimuma klīniskos simptomus, anorektālo audu moroloģisko atradi un pēcoperācijas perioda īpatnības, 40–60 gadu vecuma grupā prolabējošas HS gadījumā ieteicams izvairīties no termisko ierīču lietošanas. Atbilstošu indikāciju gadījumā šiem pacientiem prioritāri pielietojama PPH operācijas metode savukārt HS IV pakāpes gadījumā šīs metodes izmantošana būtu stingri jāierobežo.
6. Sākot ar 14. pēcoperācijas dienu, kad samazinās audu tūska un pastiprinās audu dzīšana, pēc ekscīzijas veida hemoroidektomijām, tai skaitā LH, standartizēti rekomendējams nozīmēt granulāciju uzlabojošas ziedes lokālai lietošanai, kalcija kanālu blokatorus lokāli un medikamentus perifērisko neiropātisko sāpju mazināšanai vai novēršanai.
7. Nepārtraukt veikt rutīnas patohistoloģiskos izmeklējumus rezecētiem audiem iespējamu šūnu ļaundabīgu izmaiņu verificācijai.
8. Profilaktiska taisnās zarnas izmeklēšana būtu jārekomendē sākot no 35 gadu vecuma.
9. Rekomendēt Latvijas Ķirurgu asociācijai aktualizēt sertifikācijas prasības proktoloģijas papildspecialitātē, iekļaujot tajā obligātus apmācības kursus darbam ar specifiskām ķirurģiskajām ierīcēm, ko nodrošina ražotājs vai tā autorizēts 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., pp.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. 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
2. Aigner, F., Gruber, H., Conrad, F., Eder, J., Wedel, T., Zelger, B., Engelhardt, V., Lametschwandtner, A., Wienert, V., Böehler, 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
3. Al-Sajee, D., & Huizinga, J. D. (2012). Interstitial cells of Cajal: Pathology, injury and repair. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, *12*(4), 411–421. doi.org
4. 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.org
5. Bhadra, M., Kumar, P., Sharma, S., & Aggarwal, R. (2018). Association between ABO blood group and clinical outcomes in patients with gastrointestinal bleeding. *Internal Medicine: Open Access*, *8*(1), Article 1000265. doi.org
6. Bruneniekis, I., Pekarska, K., Kasyanov, V., & Groma, V. (2017). Biomechanical and morphological peculiarities of the rectum in patients with obstructed defecation syndrome. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, *58*(4), 1193–1200.
7. Chevalier, N. R., Ammouche, Y., Gomis, A., Teysaire, C., De Santa Barbara, P., & Faure, S. (2020). Shifting into high gear: How interstitial cells of Cajal change the motility pattern of the developing intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *319*(5), G519–G528. doi.org
8. Choi, E. L., Taheri, N., Tan, E., Matsumoto, K., & Hayashi, Y. (2023). The crucial role of the interstitial cells of Cajal in neurointestinal diseases. *Biomolecules*, *13*(9), Article 1358. doi.org
9. 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.org
10. Erol, T., & Çakcak, A. (2025). Technology based surgical treatment of hemorrhoidal disease. In B. Ege (Ed.), *Hemorrhoidal Disease: Diagnosis, Treatment and Complication Management* (1st ed., pp. 89–96). Turkey Clinics.
11. 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
12. Forrest, A. S., Hennig, G. W., Jokela-Willis, S., Park, C. D., & Sanders, K. M. (2009). Prostaglandin regulation of gastric slow waves and peristalsis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *296*(5), G1180–G1190. doi.org
13. 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
14. 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
15. 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.
16. Hagger, R., Gharai, S., Finlayson, C., & Kumar, D. (1998). Distribution of the interstitial cells of Cajal in the human anorectum. *Journal of the Autonomic Nervous System*, *73*(2-3), 75–79. doi.org
17. Holdstock, J., Dos Santos, S., Harrison, C., Price, B., & Whiteley, M. (2015). Haemorrhoids are associated with internal iliac vein reflux in up to one-third of women presenting with varicose veins associated with pelvic vein reflux. *Phlebology*, *30*(2), 133–139. doi.org

18. Hong, Y. S., Chang, D. K., Choi, S. W., & Shin, A. (2022). Risk factors for hemorrhoidal disease among healthy young and middle-aged Korean adults. *Scientific Reports*, *12*(1), Article 22210. doi.org
19. Huizinga, J. D., Hussain, A., & Chen, J.-H. (2021). Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *321*(5), G552–G575. doi.org
20. Hwang, S. J., Blair, P. J. A., Britton, F. C., O’Driscoll, K. E., Hennig, G., Bayguinov, Y. R., Rock, J. R., Harfe, B. D., Sanders, K. M., & Ward, S. M. (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
21. Kaji, N., & Hori, M. (2023). Interstitial cells of Cajal in gastrointestinal inflammatory diseases. *Journal of Smooth Muscle Research*, *59*, 1–13. doi.org
22. Kuivaniemi, H., & Tromp, G. (2019). Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*, *707*, 151–171. doi.org
23. 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. ijpcr.com
24. Lees-Green, R., Gibbons, S. J., Farrugia, G., Sneyd, J., & Cheng, L. K. (2014). Computational modeling of anoctamin 1 calcium-activated chloride channels as pacemaker channels in interstitial cells of Cajal. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *306*(8), G711–G727. doi.org
25. 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
26. Lohsiriwat, V. (2015). Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist’s view. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(31), 9245–9252. doi.org
27. Lohsiriwat, V. (2018). Anatomy, physiology, and pathophysiology of hemorrhoids. In C. Ratto, A. Parello, & F. Litta (Eds.), *Hemorrhoids. Coloproctology* (Vol. 2, pp. 9–17). Springer. doi.org
28. 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
29. 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
30. Maier-Hein, L., Vedula, S. S., Speidel, S., Navab, N., Kikinis, R., Park, A., Cruz-Urbe, M., Forestier, G., Galati, L., Germain, M., Gilbert, G., Jodogne, S., Julliard, P., Lalys, F., Meireles, O., Neumuth, T., Padoy, N., Pugh, C., Schoch, N., ... Jannin, P. (2017). Surgical data science for next-generation interventions. *Nature Biomedical Engineering*, *1*(9), 691–696. doi.org
31. Margetis, N. (2019). Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Annals of Gastroenterology*, *32*(3), 264–272. doi.org
32. Matkovic, Z., & Zildzic, M. (2021). Colonoscopic evaluation of lower gastrointestinal bleeding (LGIB): Practical approach. *Medical Archives*, *75*(4), 274–279. doi.org
33. Mir Mohammad Sadeghi, P., Rabiee, M., Ghasemi Darestani, N., Alesaheb, 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.
34. Mott, T., Latimer, K., & Edwards, C. (2018). Hemorrhoids: Diagnosis and treatment options. *American Family Physician*, *97*(3), 172–179.

35. 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
36. 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
37. 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
38. Sandler, R. S., & Peery, A. F. (2019). Rethinking what we know about hemorrhoids. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *17*(1), 8–15. doi.org
39. 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 (Rio de Janeiro)*, *36*(3), 124–129. doi.org
40. Serra, R., Grande, R., Butrico, L., de Franciscis, A., Buffone, G., Stillitano, D. M., Gallelli, L., & de Franciscis, S. (2015). Hemorrhoids and matrix metalloproteinases: A multicenter study on the predictive role of biomarkers. *Surgery*, *159*(2), 487–494. doi.org
41. Strege, P. R., Ou, Y., Sha, L., Rich, A., Gibbons, S. J., Szurszewski, J. H., Sarr, M. G., & Farrugia, G. (2003). Sodium current in human intestinal interstitial cells of Cajal. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *285*(6), G1111–G1121. doi.org
42. 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
43. Sweet, T., Abraham, C. M., & Rich, A. (2024). Origin and development of interstitial cells of Cajal. *International Journal of Developmental Biology*, *68*(3-4), 93–102. doi.org
44. Tian, H., Huang, J. J., Golzio, C., Gao, B., Hector-Greene, M., Katsanis, N., & Blobel, G. C. (2018). Endoglin interacts with VEGFR2 to promote angiogenesis. *The FASEB Journal*, *32*(6), 2934–2949. doi.org
45. Torihashi, S., Horisawa, M., & Watanabe, Y. (1999). c-Kit immunoreactive interstitial cells in the human gastrointestinal tract. *Journal of the Autonomic Nervous System*, *75*(1), 38–50. doi.org
46. Tradi, F., Mege, D., Louis, G., Bartoli, J. M., Sielezneck, 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
47. Truong Thuy Nguyen, V., Taheri, N., Choi, E. L., Kellogg, T. A., Linden, D. R., & Hayashi, Y. (2023). Insulin-like growth factor 1 preserves gastric pacemaker cells and motor function in aging via ERK1/2 activation. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, *16*(3), 369–383. doi.org
48. Ward, S. M., Ordog, T., Koh, S. D., Baker, S. A., Jun, J. Y., Amberg, G., Monaghan, K., & Sanders, K. M. (2000). Pacemaking in interstitial cells of Cajal depends upon calcium handling by endoplasmic reticulum and mitochondria. *The Journal of Physiology*, *525*(2), 355–361. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00355.x>
49. Won, K.-J., Sanders, K. M., & Ward, S. M. (2005). Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(41), 14913–14918. doi.org
50. Wu, C.-E., Tzen, C.-Y., Wang, S.-Y., & Yeh, C.-N. (2019). Clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): From the molecular genetic point of view. *Cancers*, *11*(5), Article 679. doi.org
51. Yıldız, T., Aydın, D. B., İlce, Z., Yucak, A., & Karaaslan, E. (2019). External hemorrhoidal disease in child and teenage: Clinical presentations and risk factors: Hemorrhoid in children. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *35*(3), 696–700. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.3.442>

52. Yao, Z., Lin, F., Chai, S., He, W., Dai, L., & Fei, X. (2024). Integrating medical imaging and clinical reports using multimodal deep learning for advanced disease analysis. In *2024 IEEE 2nd International Conference on Sensors, Electronics and Computer Engineering (ICSECE)* (pp. 1217–1223). IEEE. doi.org
53. Yin, J., & Chen, J. D. Z. (2008). Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: In vitro versus in vivo studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *12*(4), 1118–1129. doi.org
54. Zhang, C. H., Li, Y., Zhao, W., Chen, J. H., & Edelman, L. (2016). The molecular basis of the genesis of basal tone in internal anal sphincter. *Nature Communications*, *7*, Article 11358. doi.org
55. Zheng, T., Ellinghaus, D., Juzenas, S., Kossone, J., Ostensson, M., ... 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