

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
RAKSTI

755. SĒJUMS

Medicīna

SCIENTIFIC PAPERS
UNIVERSITY OF LATVIA

VOLUME 755

Medicine

**SCIENTIFIC PAPERS
UNIVERSITY OF LATVIA**

VOLUME 755

Medicine

UNIVERSITY OF LATVIA

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
RAKSTI

755. SĒJUMS

Medicīna

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

UDK 61(082)
Me 082

Galvenā redaktore *Dr. habil. med. prof. Renāte Ligere*

Redkolēģija

Dr. habil. med. asoc. prof. Igors Aksiks (LU Medicīnas fakultāte)

Ph. D. prof. Pēteris Alberts (Zviedrija)

Dr. habil. med. Juris Bērziņš (Rīgas Austrumu slimnīca, Onkoloģijas centrs)

Ph. D. prof. Irje Kollans (Somija, Turku Universitāte)

Dr. habil. biol. prof. Ruta Muceniece (LU Medicīnas fakultāte)

Ph. D. prof. Zaiga Priede-Kalniņš (ASV)

Dr. habil. biol. prof. Nikolajs Sjakste (LU Medicīnas fakultāte)

Dr. habil. med. prof. Immanuel Taivans (LU Medicīnas fakultāte)

Dr. habil. med. prof. Uldis Vikmanis (LU Medicīnas fakultāte)

Dr. habil. med. prof. Aija Žileviča (LU Medicīnas fakultāte)

Latviešu valodas literārā redaktore **Ruta Puriņa**

Angļu valodas literārais redaktors **Imants Mežaraups**

Maketu veidojusi **Ieva Tiltiņa**

Visi krājumā ievietotie raksti ir recenzēti.

Pārpublicēšanas gadījumā nepieciešama Latvijas Universitātes atļauja.

Citējot atsauce uz izdevumu obligāta.

© Latvijas Universitāte, 2010

ISSN 1407-2157

ISBN 978-9984-45-287-6

Saturs/Contents

J. Markovs, D. Babarikins, G. Knipšce, M. Kalniņa <i>Intestinal Mucosa and Liver in Iron Deficiency Anemia / Aknu un tievās zarnas gļotādas izpēte dzīvniekiem ar eksperimentālu dzelzs deficīta anēmiju</i>	7
I. Līduma, T. Tračevska, A. Žileviča <i>Nozokomiālo koagulāzes negatīvo stafilokoku meticilīnrezistences un virulences faktoru pētījums / Study on Virulence Factors and Methicillin Resistance in Nosocomial Coagulase Negative Staphylococci</i>	13
K. Ducena, P. Tretjakovs, A. Jurka, I. Bormane, V. Pīrāgs <i>Cirkulējošo seruma citokīnu, augšanas faktoru un adhēzijas molekulu loma vairogdziedzera mezglu un audzēju attīstībā / Role of Circulating Serum Cytokines, Growth Factors and Adhesion Molecules in the Development of Thyroid Nodules and Cancer</i>	21
H. Karklina, Dz. Krumina, G. Knipse, I. Kokare, J. Valeinis <i>The Changes in Body Height, Body Weight and BMI Values of Latvian Preschool Children During the Last Decade</i>	31
I. Pontaga, M. Dzintare <i>Sporta spēļu un izturības sporta veidu pārstāvju aerobo spēju un intensīvu slodžu tolerances salīdzinājums / Comparison of Aerobic Capacity and High Intensity Loads Tolerance in Sport Games Players and Endurance Athletes</i>	41
B. Putniņa, A. Puķītis <i>Holedoholitiāzes ārstēšanas rezultāti, lietojot terapeitiskās endoskopiskās retrogrādās holangiopankreatogrāfijas metodes Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā / Results of the Treatment of Cholelithiasis Using Therapeutic Endoscopic Retrograde Holangiopancreatography Methods Pauls Stradins Clinical University Hospital Gastroenterology Centre</i>	49
V. Parfejevs, K. Jēkabsons, M. Boroduškis, I. Čakstiņa, J. Ancāns, R. Muceniece, U. Riekstiņa <i>Characterization of Human Skin-Derived Stem Cell Neurodifferentiation Potential / Cilvēka ādas cilmes šūnu neirodiferenciācijas potenciāla raksturošana</i>	61
J. Halwala, V. Pīrāgs <i>Characterization and Comparison of the Phenotype and Treatment Modalities of Type 2 Diabetics in Latvia and Canada / 2. tipa cukura diabēta pacientu fenotipa un ārstēšanas veidu salīdzinošs raksturojums Latvijā un Kanādā</i>	72
S. Rambadagalla, M. Rambadagalla, V. Pīrāgs <i>Comparison of the Family Clustering and Other Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus in Sri Lanka and Latvia among Known Diabetics / Ģimenes anamnēzes un citu 2. tipa cukura diabēta riska faktoru salīdzinājums Šrilankas un Latvijas diabēta pacientiem</i>	85
J. Karaškēvica, S. Rozīte, I. Rumba-Rozenfelde, I. Ebela <i>Medicīniskās palīdzības pieejamības saistība ar iedzīvotāju saslimstību un mirstību / Health Care Availability Relationship with Population Morbidity and Mortality</i>	102

I. Ivdra, I. Hartmane, I. Mikažāns

EGF (*Epidermal Growth Factor*) un tam atbilstošā receptora ietekme uz keratinocītu proliferāciju un diferenciāciju psoriāzes patoģenēzē / *The Influence of EGF and its Receptor on Keratinocyte Proliferation and Differentiation in Pathogenesis of Psoriasis* 122

L. Ventaskrasta, V. Lāriņš

Ārstnieciski pedagoģiskā korekcija sākumskolas skolēniem, kam ir UDS/UDHS simptomi / *Therapeutic and Pedagogical Correction in Primary School Pupils with ADD/ADHD Symptoms* 135

D. Šmite, G. Ancāne, P. Tretjakovs, A. Ancāns

Citokīnu, sāpju izpausmes un emocionālo un fizisko traucējumu mijiedarbība hronisku muguras lejasdaļas sāpju pacientiem / *Relationship between Cytokines, Pain Expression, Emotional and Physical Disturbances in Chronic Low Back Pain Patients* 146

Intestinal Mucosa and Liver in Iron Deficiency Anemia *Aknu un tievās zarnas gļotādas izpēte dzīvniekiem ar eksperimentālu dzelzs deficīta anēmiju*

Jurijs Markovs,¹ Dmitrijs Babarikins,²
Gundega Knipše,¹ Māra Kalniņa¹

¹ Faculty of Medicine
University of Latvia
Department of Anatomy and Histology
Lielvārdes 68, Rīga, LV-1006

² Institute of Innovative Biomedical Technologies
Inčukalna 2, LV-1014

Administration of an iron-deficient diet to Wistar-Kyoto rats resulted within 20 days in significantly reduced serum iron concentrations, a hypochromic anemia, and increased intestinal villus height but no pronounced effects on cell proliferation was observed. The iron concentration in the liver of iron-deficient rats was found to increase. At the same time, the most common laboratory tests for the detection of liver injury – serum aminotransferases (ASAT and ALAT) were altered. We considered that moderate iron deficiency results in complex systemic disorders, including hypochromic anemia, duodenum mucosal hyperplasia and hepatocellular injury.

Keywords: iron deficiency, hypochromic anemia, Kupffer cells phagocytosis of erythrocytes, intestinal villi.

Introduction

Iron has an essential role in mammalian physiology because iron-containing proteins are required for DNA synthesis, oxygen delivery and use by tissues as well as for many other physiological processes. Iron is absorbed from food by enterocytes in the duodenum. It circulates in the bloodstream bound to transferrin and is delivered to sites of utilization and storage. Most of the body's iron is found in two proteins: hemoglobin in the erythrocytes and myoglobin in the muscle cells. In both, iron helps accept, carry and then release oxygen. About 30% of iron is also stored as ferritin and hemosiderin in the bone marrow, spleen and liver.

In mammals the limited availability of soluble dietary iron is reflected in the lack of a true excretory system (iron is lost from the body through bleeding and sloughing of skin and mucosal cells) and the use of high affinity binding proteins for iron transport and storage. Iron deficiency and iron overload are among the most prevalent nutritional disorders worldwide. Severe iron deficiency results in complex systemic disorders including metabolism of energy and minerals. The role of iron deficiency as a cause of liver and small intestine dysfunction has never been studied in detail [5,12].

In addition, the data regarding villus height and crypt cell mitosis in such circumstances are still controversial. [1,7,9]. Therefore, the objective of the present experimental study conducted on laboratory animals was to evaluate the duodenal morphometry, the extent of hepatocellular injury and iron status indices of rats with iron-deficiency anemia under controlled environmental conditions.

Materials and Methods

It was found that early signs of nutritional iron deficiency appear after 20 days without iron supplementation [9]. The experiment was carried out with 8 male rats Wistar-Kyoto, which were given a semi-synthetic ID-diet with suboptimal iron (3 mg iron per kg diet) over a total of 20 days. The study also included a healthy control group (n=8) rats fed with the same diet, but enriched by iron – 270 mg iron/kg diet [4]. Blood erythrocytes and hemoglobin were detected on ILAB-300 analyzer (Instrumentation Laboratory), and blood serum ASAT, ALAT – on Colter Hmx (Beckman) ones. Fe determinations in liver dry ashed material (heated to 480 °C for 48 h in silica crucibles), as well as in deproteinized blood serum were measured by flame atomic absorption spectroscopy (Perkin-Elmer, AAnalyst 700). Blood samples were collected from the lateral caudal vein. Routine hematoxylin-eosin sections were prepared from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. Immunohistochemical studies were performed by indirect staining methods using antibodies against CD68 (macrophages) and CD 235 (glycophorin A). Perl's stain is used to detect stainable tissue hemosiderin. The mitotic index representing the percentage of cells in mitosis in the crypt was calculated. The length of villi in the duodenum was also measured. The datasets were statistically compared using the Student's unpaired test.

Results

In the liver of control rats Perl's stain did not show the stainable tissue hemosiderin. Otherwise in experimental group Perl's stain showed the presence of hemosiderin in Kupffer cells and in some hepatocytes. Immunohistochemical analysis of liver specimens from iron-deficient rats revealed that CD235-positive erythrocytes are frequently aggregated around Kupffer cells (Fig. 1). Some of these cells show erythrophagocytosis (Fig. 2). These events were also accompanied with an accumulation of iron in the liver. Liver iron concentrations in the iron – deficient rats were 128% of control values (183.43 +/- 4.93 vs 236.8 +/- 6.31 micrograms/g dry tissue weight; $p < 0.02$).

Rats fed an iron-deficient diet were anemic. These rats had significantly lower mean serum iron concentrations (1.15 +/- 0.35 vs 41.25 +/- 19.72 micrograms/ml serum; $p < 0.01$), and mean hemoglobin concentrations (10.10 +/- 0.54 vs 17.71 +/- 0.92 g/dL; $p < 0.001$). Statistically insignificant decrease in the erythrocyte count was also observed (6.11 +/- 0.55 vs 7.93 +/- 0.66 million/mm³).

A slight, but statistically insignificant increase of ASAT (289.53 +/- 74.07 vs 278.28 +/- 56.22) and ALAT (57.50 +/- 13.07 vs 52.00 +/- 6.08) was noted after 20 days of iron restriction. ASAT and ALAT were 114% and 111% of control values.

The cell proliferation parameters (mitotic index) did not differ between groups (5.1 +/- 0.1 vs 5.3 +/- 0.2 in the experimental group) (Fig. 3). In the experimental group, the mean length of the villi increased up to 623 +/- 41.2 µm in comparison to control group (437 +/- 36.7 µm) (Fig. 4, 5).

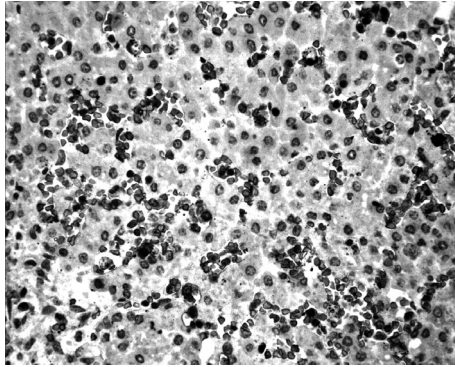


Fig. 1. Aggregation of CD 235-positive erythrocytes around Kupffer cell (arrow) in the liver of rats fed the iron-deficient diet. CD 235-positive staining by immunohistochemistry

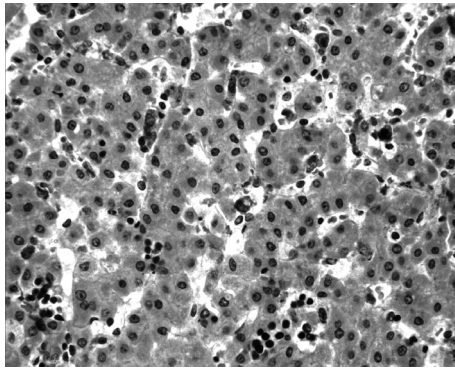


Fig. 2. Erythrophagocytosis by CD 68-positive Kupffer cell (arrow) in the liver of rats fed the iron-deficient diet. CD 68 staining by immunohistochemistry

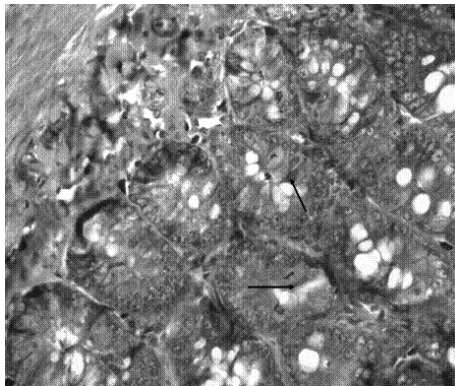


Fig. 3. Mitotic figures in crypt epithelium (arrows) of animals fed the iron-deficient diet. Hematoxilin and Eosin staining

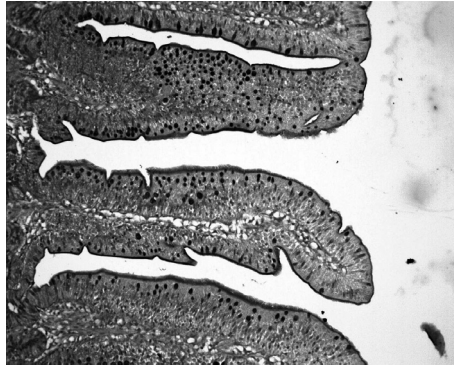


Fig. 4. The structure of control rat intestinal villi. PAS staining

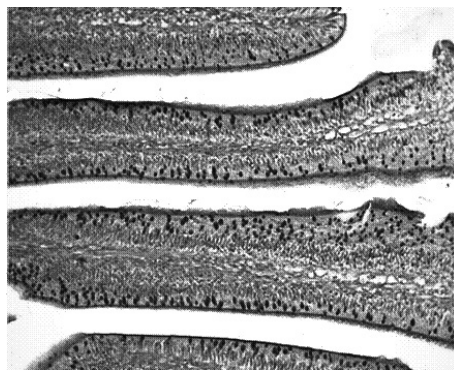


Fig. 5. Increased villus length of iron deficiency. PAS staining

Discussion

As iron metabolism principally takes place in the liver, intestines and blood, we studied the interference of iron deficient anemia in the morphofunctional changes of these organs and tissues. Intriguingly, iron deficiency results in accumulation of iron in the liver. We do not yet understand how this occurs, but we envision two possibilities. First of all, the induction of transferrin receptors might be one of the mechanisms of iron deposition in hepatocytes [6,10]. In the second place it may be that phagocytosis of damaged erythrocytes is closely related to the storage of iron derived from hemoglobin. Most of the iron in the organism is recycled when old erythrocytes are taken out of circulation and destroyed with their iron scavenged by macrophages, and returned to the storage pool for re-use. It is well established that peroxidative damage results in significant reduction in erythrocyte lifespan in iron deficiency [2]. Present study showed that iron deposition in the liver occurs primarily in Kupffer cells and then “spills over” into hepatocytes to a lesser degree.

Both inadequate and excessive iron cause significant mitochondrial malfunction [11]. In our previous studies we have also demonstrated that mitochondria are target

organelles for iron [3]. There was a tendency towards higher ALAT and ASAT values in experimental group. Therefore, alterations of the most reliable markers of hepatocellular injury (ALAT and ASAT) seemed to have been due more to iron induced damage of hepatocyte mitochondria. At the same time changes in the structure of the hepatocytes were not observed under the light microscope. It is known that the slight changes in hepatocyte architecture can be observed only at the ultrastructural level [13].

After 20 days of iron deficiency a duodenum mucosal hyperplasia was observed. The increase of villus height in iron-deficient rats is most probably due to the decreased rate of cell death among mature enterocytes. We are of the opinion that these changes reflect an attempt to increase iron absorption to counteract iron deficiency. Serum iron concentration decreased approximately 35 times in iron – deficient rats compared to controls. It can be concluded that serum iron value is a sensitive indicator of possible iron deficiency anemia. A short – term moderate iron deficiency with ranging hemoglobin from 17.71 to 10.1, was accompanied by a decrease of erythrocyte count. The results obtained in this study indicate the occurrence of hypochromic anemia in experimental animals.

We consider that our results offer a valuable tool for investigating nutritional disorders and for screening pharmaceutical compositions for improving iron absorption.

References

1. Guha D., Walia B., Tandon B., Deo M., Ghai O. Small Bowel Changes in Iron-deficiency Anemia of Childhood. *Archives of Diseases in Childhood*. 1968. v. 43: 239–244.
2. Jain S., Yip R., Hoesh R., Pramanok A., Dallman P., Shohet S. Evidence of Peroxidative Damage to the Erythrocyte Membrane in Iron Deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983, v. 37, N. 1: 26–30.
3. Markovs J., Rozentale B., Viksna L. Histochemical and Ultrastructural Study of Iron-loaded Liver Cells in Rodents and Men. *Latvijas Universitātes raksti*. 2004. v. 668: 135–139.
4. McCall M., Newman G., O'Brien J., Witts L. Studies in Iron Metabolism. *Brit. J. Nutr.* 1962, v. 16, N. 1, 305–323.
5. Morais M., Lifschitz C. Intestinal Permeability to Lactulose and Mannitol in Growing Rats with Iron-deficiency Anemia. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2004, v. 99, N. 1–3: 233–240.
6. Muller-Eberhard U., Liem H., Grasso J., Giffhorn-Katz, DeFalco M., Katz N. Increase in Surface Expression of Transferrin Receptors on Cultured Hepatocytes of Adult Rats in Response to Iron Deficiency. *J. Biol. Chem.* 1988, v. 263, N. 29: 14753–14756.
7. Naiman J., Oski F., Diamond L., Vawter G., Shwachman H. The Gastrointestinal Effects of Iron Deficiency Anemia. *Pediatrics*. 1984. v. 33, N. 1: 83–99.
8. Rodriguez-Matas M.C., Campos M.S., Lopez-Aliaga J. Iron-Manganese Interactions in the Evolution of Iron Deficiency. *Ann. Nutr. Metab.* 1998, v. 42, N. 2: 96–109.
9. Shan A. Iron Deficiency Anemia. *Indian J. Med. Sci.* 2004, v. 58, N. 2: 79–81.
10. Tong X., Kawabata H., Koeffler H. Iron Deficiency Can Upregulate Expression of Transferrin Receptor at Both the mRNA and Protein Level. *Br. J. Hematol.* 2002, v. 116, N. 2: 458–464.
11. Walter P., Knutson M., Paler-Martinez A., Lee S., Viteri F., Ames B. Iron Deficiency and Iron Excess Damage Mitochondria and Mitochondrial DNA in Rats. *PNAS*. 2002, v. 99, N. 4: 2264–2269.

12. Wayhs M., Patricio F., Amancio O., Pedroso M., Fagundes U., Morais M. Morphological and Functional Alterations of the Intestine of Rats with Iron-deficiency Anemia. *Br. J. Med. Biol.* 2004, v. 37, N. 5, 1631–1635.
13. Zigiang Meng, Yuxiang Lin. Cell Morphological Ultrastructural Changes in Various Organs from Mice Exposed by Inhalation of Sulfur Dioxide. *Inhal. Toxicol.* 2007, v. 19, N. 6–7, 543–551.

Kopsavilkums

Pētījumā Vistar-Kioto līnijas žurkām 20 dienas tika izmantota diēta ar samazinātu dzelzs daudzumu. Rezultātā novēroja būtisku dzelzs koncentrācijas samazināšanos asins serumā, hipohromu anēmiju un zarnu bārkstiņu garuma palielināšanos, kas nebija saistīta ar šūnu proliferāciju. Dzelzs koncentrācija eksperimenta dzīvnieku aknu paraugos pieauga. Vienlaikus ASAT un ALAT aktivitāte asins serumā bija paaugstināta, kas liecina par hepatocītu bojājumiem.

Mēs uzskatām, ka mērens dzelzs deficīts rada kompleksas izmaiņas, to skaitā hipohromu anēmiju, divpadsmitpirkstu zarnas gļotādas hiperplāziju un aknu šūnu bojājumus.

Atslēgvārdi: *dzelzs deficīts, hipohromā anēmija, eritrocītu fagocitoze aknās, tievās zarnas bārkstiņas.*

Nozokomiālo koagulāzes negatīvo stafilokoku meticilīnrezistences un virulences faktoru pētījums

Study on Virulence Factors and Methicillin Resistance in Nosocomial Coagulase Negative Staphylococci

Iveta Līduma, Tatjana Tračevska, Aija Žileviča

Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: iveta.liduma@lu.lv

Koagulāzes negatīvie stafilokoki (KONS) ir kļuvuši par nozīmīgiem hospitālo infekciju ierosinātājiem. Lai varētu diferencēt komensālos mikroorganismu celmus no invazīviem celmiem, ir jāizpēta, kādi faktori veicina KONS virulences paaugstināšanos. Koagulāzes negatīvo stafilokoku identificēšanai tika lietota *BBL™ Crystal™* identifikācijas sistēma (*Beckton, Dickinson and Company*, ASV), KONS jutības pret meticilīnu noteikšanai tika izmantota *Bauer-Kirby* metode. Metodes pamatā ir pretmikrobu aģenta, ar kuru piesātināts papīra disks, difūzija agarā gelā. Virulences faktoru noteikšanai bija lietotas molekulārās bioloģijas izmeklēšanas metodes, detektējot *aap* un *icaA* gēnu. Rezistence pret meticilīnu tika apstiprināta, nosakot *mecA* gēnu.

Iegūtie rezultāti liecināja, ka invazīvie KONS celmi visbiežāk ir rezistenti pret meticilīnu. Virulences faktoru – *aap* un *icaA* gēna – klātbūtne invazīvajos paraugos bija novērojama biežāk nekā kolonizējošo KONS paraugos.

Atslēgvārdi: koagulāzes negatīvie stafilokoki, meticilīnrezistence, virulences faktori.

Ievads

Koagulāzes negatīvie stafilokoki ir kļuvuši par galvenajiem polimērasociēto infekciju un bakterēmiju ierosinātājiem daudzās klīnikās. Interesi ir izraisījuši KONS grupas pārstāvji, kas spēj radīt infekcijas novājinātā organismā, piemēram, pēcoperācijas brūču infekcijas, bakterēmiju, endokardītu u. c. (6).

Klīnisko manifestāciju dažādība ir raksturīga galvenokārt *S. epidermidis* grupas pārstāvjiem. *S. epidermidis sensu stricto* visbiežāk izraisa katetru un protēžu infekciju ar bakterēmiju, brūču infekciju, peritonītu peritoneālās dialīzes gadījumā un osteomiēlītu. *S. haemolyticus* izraisa bakterēmiju un endokardītu, brūču, locītavu, kaulu infekcijas. Klīniski nozīmīgi piogēno infekciju ierosinātāji ir arī *S. hominis*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. capitis* u. c. (9, 16).

Lai gan koagulāzes negatīvos stafilokokus pieskaita pie nosacīti patogēno mikroorganismu grupas, daudzi hospitālie celmi ir ieguvuši izteiktas adhezīvās un invazīvās īpašības un tiek uzskatīti par īstiem patogēniem. Pēdējā laikā šie mikroorganismi cirkulē ne tikai slimnīcās, bet nereti sastopami arī sabiedrībā (10).

Koagulāzes negatīvo stafilokoku rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem ir plaši izplatīta. Nopietna problēma ir meticilīnrezistence, kas nozīmē rezistenci pret visiem antibakteriālajiem β -laktāmu preparātiem. Vairāk nekā 80% no hospitālajiem *S. epidermidis* celmiem ir rezistenti pret meticilīnu. Meticilīnrezistenci nosaka *mecA* gēna iegūšana ar tā integrāciju baktērijas genomā (2). Pierādīta ir meticilīnrezistences horizontālā izplatība, tas nozīmē – no rezidenta stafilokoku celma uz jutīgu celmu. *S. epidermidis* kaseti SCCmec spēj nodot arī citu sugu mikroorganismiem (10, 16). Spēja veidot un pārmantot rezistenci pret antibakteriālās terapijas līdzekļiem padara šos mikroorganismus sevišķi bīstamus priekšlaikus dzimušiem bērniem un pieaugušiem cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu (1). Meticilīnrezistentie stafilokoki viegli iegūst rezistenci arī pret citu grupu antibakteriālajiem preparātiem un kļūst polirezistenti. Ar rezistentajiem mikroorganismiem inficētas personas ir pakļautas ilgākam hospitalizācijas laikam. Turklāt biežāk ir nepieciešama otrās un trešās rindas antibiotiku lietošana, taču tās ir dārgākas. Jo augstāka ir rezistentu mikroorganismu izplatība populācijā, jo lielāks ir iespējamais risks inficēties ar rezistentu celmu (2, 14).

Tiek uzskatīts, ka *S. epidermidis* un pārējiem koagulāzes negatīviem stafilokokiem svarīgākais virulences faktors ir spēja kolonizēt uz implantēto biomateriālu virsmas: uz katetriem, protēzēm, mākslīgiem sirds vārstuļiem un izveidot biofilmu. Viens no svarīgākajiem biofilmu stabilizējošiem adhezīniem ir PIA (polisaharīdu intercelulārs adhezīns). Tas ir homoglikāns, 2-deoksi-2 amino-D glikopiranozila homopolimērs, kas satur nedaudz fosfātu un sukcināta. To tagad uzlūko par vienu no galvenajiem *S. epidermidis* virulences faktoriem, un parasti tas ir saistīts ar meticilīnrezistenci (4, 12). PIA produkciju nosaka *ica* ADBC operons, tas kodē virkni biosintētisku enzīmu, kuru darbības rezultātā veidojas PIA. *IcaA* gēns kodē transmembrānu proteīna N-acetilglikozaminila transferāzes producēšanu. *Ica* operons ir reti sastopams stafilokoku celmos, kas izdalīti ārpus klīniskās aprūpes iestādēm, tātad eventuāli tas ir saistīts ar nozokomiālām infekcijām. Visbiežāk *icaADBC* operons atrodams celmos, kuri izdalīti ar intravaskulārajiem katetriem saistīto bakterēmiju un septicēmiju gadījumos (5, 7).

Baktēriju apvienošanas biofilmā veicina Aap proteīns, kuru kodē *aap* gēns.

Ar akumulāciju asociētais Aap proteīns novietots mikroorganisma šūnas sienā un piedalās biofilmas veidošanā. Eksperimenti rāda, ka Aap ir vairāk izteikts klīniskiem izolātiem nekā komensāliem mikroorganismiem. Proteīnu kodējošais *aap* gēns, līdzīgi kā *ica* operona *icaA* gēns, ir biežāk konstatējams nozokomiālos izolātos, sevišķi bakterēmijas izraisītājos (4, 11). Biofilmu veidojošie celmi ir rezistentāki pret antibiotikām, tie ir arī pasargāti no organisma aizsargspēkiem – fagocītiem un antivielām. Biofilmā esošie mikroorganismi maina savas īpašības, samazinot augšanas ātrumu un gēnu ekspresiju, līdz ar to fenotipiski atšķiras no planktoniskām baktērijām (6).

Aap un *ica* gēna detektēšana bieži tiek izmantota stafilokoku virulences faktoru pētījumos. Iespējams, ģenētiski līdzīgiem celmiem ir jābūt *ica/aap* pozitīviem un biežāk sastopamiem starp invazīviem izolātiem, pateicoties to *ica* un *aap* faktoru priekšrocībām. Pētījumos ir aprakstīts, ka, izmantojot *icaADBC* operonu un proteīnu Aap kodējošo gēnu *aap* kā ģenētisko marķieri, ir iespējams diferencēt *S. epidermidis* komensālos celmus no invazīviem celmiem (13).

Materiāli un metodes

Koagulāzes negatīvo stafilokoku celmi iegūti, sadarbojoties ar P. Stradiņa Klīnisko universitātes slimnīcu, RAKUS klīniku „Gaiļezers” un Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcas bakterioloģiskajām laboratorijām. DNS izdalīšana, PCR un sekojošas analīzes tika veiktas LU Bioanalītisko metožu laboratorijā un Latvijas Infektoloģijas centra Mikobakterioloģijas nodaļas laboratorijā. Invazīvo paraugu grupā iekļauti stafilokoku celmi, kas izolēti no operāciju un brūču, kā arī asins bakterioloģiskajiem uzņēmumiem. Kontroles grupas celmi tika iegūti, ņemot iztriepes no deguna veseliem cilvēkiem.

Mikroorganismu identifikācijas testi

Koagulāzes negatīvo stafilokoku identificēšanai tika lietota *BBL™ Crystal™* identifikācijas sistēma (*Beckton, Dickinson and Company, ASV*). Mikroorganismi tika izolēti no Triptona sojas agara (*Oxoid CM0131*) ar 5% asins piedevu saskaņā ar standarta mikrobioloģisko tehnoloģiju. Identifikācijas sistēmās tika izmantoti standartizēti un miniaturizēti fermentatīvi testi, kā arī speciāli adaptēta datubāze. *BBL™ Crystal™* ir miniaturizēta 18 stundu identifikācijas metode, kurā tiek lietoti fluorogēnie un hromogēnie substrāti. Reakciju interpretācijai izmantoja krāsu karti, lai varētu izveidot profila skaitli. Iegūto profila skaitli un šūnu morfoloģijas datus ievadīja datorā, kurā instalēta *BBL Crystal ID* sistēmas elektroniskā datubāze, lai varētu identificēt izdalīto stafilokoku sugu.

Mikroorganismu antibiotiskās jutības noteikšana

Izmantota *Bauer-Kirby* metode, kas ir aprakstīta ASV Nacionālās komitejas klīnisko laboratoriju standartā (3). Metodes pamatā ir pretmikrobu aģenta, ar kuru piesātināts papīra disks, difūzija agara gelā. Testēšanai tika lietots *Mueller-Hinton* agars.

Disku difūzijas tests

Baktēriju suspensiju tika gatavota tieši no kolonijas fizioloģiskajā šķīdumā. Šim nolūkam izmanto kolonijas, kas augušas 18 līdz 24 stundas uz neselektīva agara plates. Suspensijas blīvums tiek mērīts vai salīdzināts ar 0,5 *McFarland* standartu. Lai standartizētu jutības testam nepieciešamā inokulāta blīvumu, tiek lietotas automātiskās ierīces, kas paredzētas baktēriju blīvuma noteikšanai mēģenē ar šķidru vidi. Iegūtā blīvuma rezultāts ir izteikts *McFarland* vienībās.

Diski 6 mm diametrā, kas piesūcināti ar antibakteriālo vielu – cefoksiīnu (30 µg), tika novietoti uz *Mueller Hinton* agara platēm. Agara plates tika inokulētas ar izolēto mikroorganismu tūrkultūrām. Inokulēšanai tika izmantota mikroorganismu suspensija, duļķainība atbilstoši 0,5 *McFarland* standarta vienībām. Plates tika inkubētas 24 stundas 36 °C temperatūrā.

Pēc inkubēšanas tika mērīta inhibīcijas zona. Zona mērāma milimetros, par zonas robežu uzskata nepārprotami redzamo inhibīcijas joslas malu. Inhibīcijas zonas tika novērtētas atbilstoši interpretācijas kritērijiem.

DNS izdalīšana

No iegūtajām stafilokoku tīrkultūrām natīvā genomiskā DNS tika izolēta ar standartprocedūru (izmantojot lizocīmu, proteināzi K un N-cetil-N,N,N,-trimetil amonija bromīdu) un izgulsnēta ar izopropanolu. Natīvās DNS paraugi uzglabāti saldētavā – 80 °C temperatūrā.

aap un *icaA* gēna noteikšana ar polimerāzes ķēdes reakciju

Polimerāzes ķēdes reakcija (PCR) *aap* gēnam tika veikta ar šādiem praimeriem: *aap1* (5'-ATA CAA CTG GTG CAG ATG GTT G-3') un *aap2* (5'-GTA GCC GTC CAA GTT TTA CCA G-3').

icaA tika lietoti praimerī: *ica1* (5'-CAC GTG CTC TAT GCT GGA TG-3') un *ica2* (CCG TTG GAT ATT GCC TCT GT 3').

PCR produktu: *aap* gēna 399-bp un *icaA* – 502 bp fragmentu klātbūtne tika analizēta elektroforētiski 1,5% agarozes gelā. Katrā PCR tika iekļauta pozitīvā *S. epidermidis* ATCC 35984 un negatīvā *S. epidermidis* ATCC 12228 kontrole.

mecA gēna noteikšana ar polimerāzes ķēdes reakciju

mecA-PCR tika veikta ar šādiem praimeriem: *mecA1* (5'-GTA GAA ATG ACT GAA CGT CCG ATA A) un *mecA2* (5'-CCA ATT CCA CAT TGT TTC GGT CTA A). Standarta PCR maisījumam uz 50 µl tika pievienota 20–50 ng DNS un veikta reakcija ar 30 amplifikācijas cikliem, *mecA* gēna 310-bp fragmenta klātbūtni analizēja elektroforētiski 1,5% agarozes gelā. Vizuālai analīzei agarozes gels tika krāsots ar etīdija bromīdu 10–15 minūtes. Lai pārliecinātos par metodes ticamību, katrs paraugs tika analizēts divreiz.

Rezultāti un diskusija

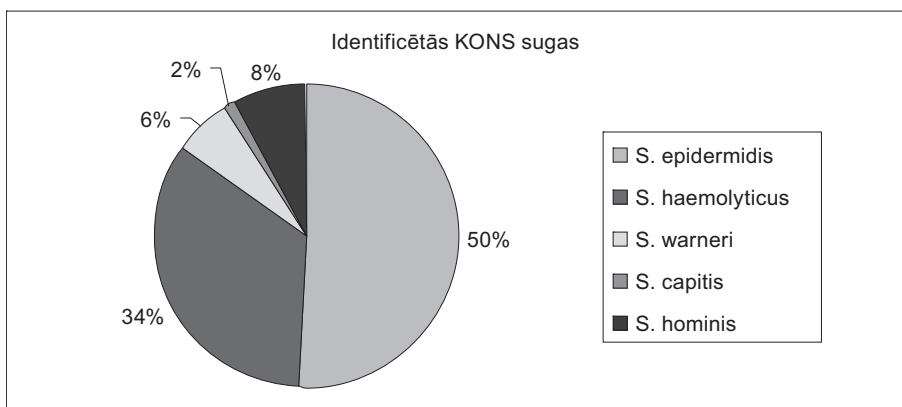
Pētījuma periodā tika ievākti 65 paraugi, no kuriem 41 bija invazīvais paraugs, 24 kontroles paraugi no veselīem pacientiem.

No izdalītajiem 65 KONS paraugiem *S. epidermidis* suga tika identificēta 33 izolātos, *S. haemolyticus* 22, *S. warneri* 4, *S. capitis* 1, *S. hominis* 5 izolātos. Izdalīto celmu mikroorganismi raksturoti fenotipiski, izmantojot mikrobioloģiskās testēšanas *BBL™ Crystal™* identifikācijas sistēmas. Visiem izdalītajiem stafilokoku celmiem noteikta jutība pret metecilīnu, lietojot cefoksiīna disku.

No invazīvajiem paraugiem izdalītā 41 celma rezistence pret metecilīnu konstatēta 34 KONS celmiem (82,9%). Taču, izmantojot PCR un nosakot *mecA* gēnu, vienā gadījumā metecilīna jutīgajam KONS celmam konstatēts *mecA* gēns. Iespējams, tādejādi izpaužas stafilokokiem raksturīgā heterorezistence, kuru grūti identificēt ar fenotipiskām metodēm, bet var skaidri atšķirt ar genotipiskām metodēm.

Invazīvajos paraugos abi *aap* un *ica* gēni detektēti 18 paraugos (43,9%), rezistence pret metecilīnu konstatēta 16 paraugos, divi celmi bija metecilīnjutīgi.

Virulences gēni netika atrasti sešos KONS paraugos (14,6%), metecilīnrezistence bija noteikta piecos gadījumos, un viens stafilokoku celms identificēts kā metecilīnjutīgs.



1. att. Pētījumā identificētās KONS sugas

Fig. 1. Species of CONS identified in this study

Viens no virulences gēniem – *icaA* vai *aap* – tika noteikts: *icaA* sešos paraugos (14,6%), *aap* detektēts 11 paraugos (26,8%).

Aap 11 pozitīvajiem paraugiem, nosakot rezistenci pret meticilīnu, konstatēts, ka meticilīnrezistenti ir deviņi un meticilīnjutīgi ir divi stafilokoku celmi.

IcaA pozitīvajiem paraugiem meticilīna rezistence noteikta pieciem celmiem, meticilīna jutīgs bija viens KONS celms.

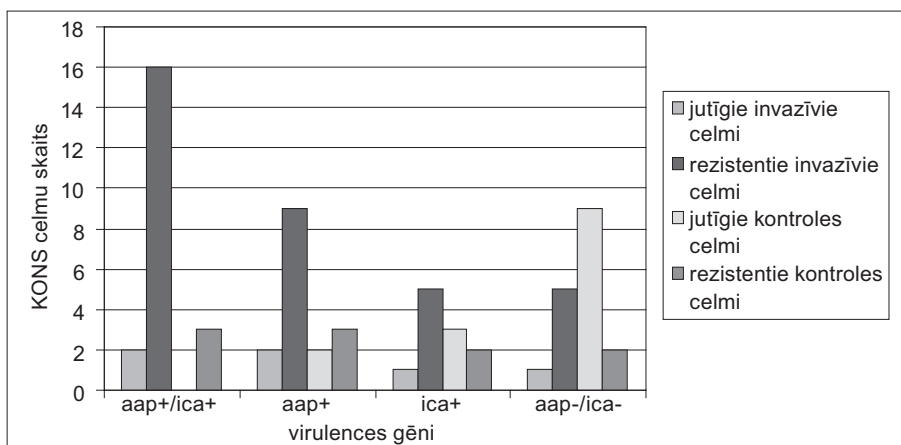
Kontroles grupā abi gēni *aap/icaA* noteikti trijos paraugos (12,5%), šajos paraugos rezistence pret meticilīnu konstatēta visiem KONS celmiem. Kontroles grupā *aap* gēns detektēts piecos paraugos (20,8%). Virulences *icaA* gēns noteikts pieciem stafilokoku celmiem (20,8%).

Pieciem *aap* pozitīvajiem paraugiem, nosakot rezistenci pret meticilīnu, tika konstatēts, ka trīs stafilokoku celmi bija meticilīnrezistenti un divi meticilīnjutīgi.

Pieciem *icaA* pozitīvajiem paraugiem kontrolējamajiem paraugiem meticilīnrezistence konstatēta divos KONS celmos, bet trīs celmi bija meticilīnjutīgi.

1. tabula. Atrasto *aap* un *ica* gēnu salīdzinājums starp meticilīnjutīgiem un meticilīnrezistentiem KONS izolātiemTable 1. Comparison of *aap* and *ica* genes between methicillin-sensitive and methicillin-resistant CONS isolates

Virulences gēni	Jutīgie invazīvie celmi	Rezistentie invazīvie celmi	Jutīgie kontroles celmi	Rezistentie kontroles celmi
<i>aap+/ica+</i>	2	16	0	3
<i>aap+</i>	2	9	2	3
<i>ica+</i>	1	5	3	2
<i>aap-/ica-</i>	1	5	9	2
Kopā:	6	35	14	10



2. att. KONS paraugos noteikto *aap* un *ica* gēnu dominēšana starp meticilīna rezistentiem paraugiem

Fig. 2. Prevalence of *aap*, *ica* genes determined in methicillin resistant CoNS

Pētījumos par KONS virulences faktoriem tika parādīts (13), ka visaugstākā *icaA* gēna un biofilmas marķiera Aap proteīna prevalence ir kolonizējošos izolātos, lai gan divās trešdaļās paraugu, kuri iegūti, ņemot iztriepes no ādas, arī sastopams viens no šiem gēniem. Pētījumos par *S. epidermidis* celmiem, kuri izdalīti bakterēmiju un septicēmiju gadījumos, parādīts, ka visbiežāk invazīvajos paraugos atrasti abi *aap* un *icaA* gēni kopā.

Vairākos pētījumos konstatēts, ka nepatogēnajiem celmiem atšķirībā no patogēnajiem nav *icaA* gēnu.

Apkopojot zinātnisko publikāciju informāciju, jāsecina, ka rezultāti ne vienmēr ir liecinājuši par virulences gēnu klātbūtnes specifiskumu un klīnisko nozīmīgumu.

Secinājumi

Analizējot pētījuma rezultātus, var secināt, ka virulences faktoru – *aap* un *icaA* gēna – klātbūtne invazīvajos paraugos ir biežāka. Abu *aap/ica* gēnu esamība meticilīna jutīgajos kontroles grupas celmos netika konstatēta. Pārbaudot jutību pret meticilīnu, var secināt, ka invazīvie celmi visbiežāk ir rezistenti pret meticilīnu, un to apstiprina arī citu pētījumu rezultāti. Invazīviem KONS paraugiem ir raksturīga polirezistence, un precīza identificēšana klīnikās ir ļoti nozīmīga.

Koagulāzes negatīvo stafilokoku virulences pētījumi Latvijā ir sākumstadijā, un iesāktais darbs tiks turpināts, lai izpētītu, kādi faktori veicina KONS spēju veidot biofilmas un to saistību ar rezistences īpašībām. Turpmākiem pētījumiem būs iekļauti papildus *S. epidermidis* paraugi, kuri tiks izdalīti ar katetru un citu invazīvo ierīču lietošanu saistīto infekciju gadījumos. No veselīgiem cilvēkiem iegūtie KONS paraugi tiks analizēti, lai varētu izprast situāciju par virulento un rezistentu stafilokoku nēsāšanu sabiedrībā. Ir svarīgi noteikt kritērijus, kas ļautu atšķirt kolonizējošos celmus no klīniski nozīmīgiem virulentiem KONS celmiem.

Pateicība

Autores izsaka pateicību par sadarbību LU Bioanalītiskās laboratorijas vadītājam Dr. *biol.* Jānim Ancānam un LIC Mikobakterioloģijas nodaļas vadītājam Ģirtam Šķenderam.

Literatūra

1. Amita Jain, Jyotsna Agarwal and Seema Bansal. Prevalence of methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci in neonatal intensive care units: findings from a tertiary care hospital in India. *J. Med Microbiol*, 2004, 53: 941–944.
2. Bogado E, Sutich A, Krapp P, Marchiaro M, Marzi J, Putero & N. Carrillo. Methicillin resistance study in clinical isolates of coagulase-negative staphylococci and determination of their susceptibility to alternative antimicrobial agents. *Journal of Applied Microbiology*, Vol. 2: 344–350.
3. CLSI 2007 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Tenth informational supplement (aerobic dilution), M100-S17 Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards.
4. Fitzpatrick F, Humphreys H, O’Gara JP. The genetics of staphylococcal biofilm formation. *J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 2005, 11: 967–973.
5. Fitzpatrick F, Humphreys H, Smyth E, Kennedy CA, O’Gara JP. Environmental regulation of biofilm formation in intensive care unit isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of hospital infection*, 2002, 52(3): 212–8.
6. James P, O’Gara, Hilary Humphreys. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications *Journ. Med. Microbiol*, 2001, Vol. 50: 582–587.
7. Rogers KL, Rupp ME, and Fey PD. The Presence of *icaADBC* Is Detrimental to Colonization of Human Skin by *Staphylococcus epidermidis*. *Appl Environ. Microb.*, October 2008, 74(19): 6155–6157.
8. Kok-Fai Kong, Cuong Vuong, Michael Otto. *Staphylococcus* quorum sensing in biofilm formation and infection *Journal of Clinical Microbiology*, February 2006, Vol. 296, Issues 3: 57–170.
9. Mack D, Rohde H, Harris LG, Davies AP, Horstkotte MA, Knobloch J. Biofilm formation in medical device-related infection. *Int. J. Artif. Organs*, 2006, 29: 343–359.
10. Maria Miragaia et al. Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Clones: Evidence of Geographic Dissemination *Journal of Clinical Microbiology*, February 2002, Vol. 40, No. 2: 430–438.
11. Rohde H, Burdelski C, Bartscht K, Hussain M, Buck F, Horstkotte MA. Induction of *staphylococcus epidermidis* biofilm formation via proteolytic processing of the accumulation-associated protein by staphylococcal and host proteases. *Mol. Microbiol.*, 2005, 55: 1883–1895.
12. Stevens NT, Tharmabala M, Dillane T, Greene CM, O Gara JP. Biofilm and the role of the *ica* operon and *aap* in *Staphylococcus epidermidis* isolates causing neurosurgical meningitis. *J. Clin. Microb. Inf. Dis.*, 2008, 14: 716–730.
13. Vandecasteele SJ, Peetermans WL, Merckx R, Rijnders BJA, van Eldere J. Reliability of the *ica*, *aap* and *atIE* genes in the discrimination between invasive, colonizing and contaminant *Staphylococcus epidermidis* isolates in the diagnosis of catheter-related infections. *J. Clin. Microb. Inf.*, 2003, 9: 114–119.
14. Zilevica A, Tracevska T, Vingre I, Pabērza R. Identification of methicillin resistance in staphylococci. *Acta Universitatis Latviensis*, 2004, 668.

15. Zilevica A., Vingre I. Update in staphylococcal infections. LU Zinātniskie raksti, IV (I), 2001, 151–159.
16. Tračevska T., Žilēvica A., Baumanis V. Stafilokoku molekulārā diagnostika. LU 62. zin. konference, medicīnas sekcija, 6/02/04. Rīga, LU, LEKMI, 67. 1pp.

Summary

Coagulase negative Staphylococci (CoNS), particularly the S. epidermidis and S. haemolyticus, have emerged as important cause of nosocomial infections in recent twenty years. CoNS are the opportunistic pathogens which colonize and infect both hospitalized patients with decreased host response and healthy, immuno-competent people in the community. The pathogenity of CoNS, which have been regarded for a long time as relatively innocuous inhabitants of the human skin, is mainly due to ability to form biofilms on indwelling medical devices. Up to now, the molecular basis of virulence in CoNS is not well understood. This study reveals that two genes, namely aap and icaA, involved in formation of quorum-sensing system, are mostly prevalent in invasive CoNS (43,9%), than in control group (12,5%). Our preliminary data indicates for potential role for combination of two gene icaA/aap for predicting invasiveness of CONS strains. We suppose that detection of colonization by icaA⁺/aap⁺ strains could help to evaluate the potential risk of infection by CoNS.

Keywords: *Coagulase negative staphylococci, virulence factors, methicillin resistance.*

Cirkulējošo seruma citokīnu, augšanas faktoru un adhēzijas molekulu loma vairogdziedzera mezglu un audzēju attīstībā

Role of Circulating Serum Cytokines, Growth Factors and Adhesion Molecules in the Development of Thyroid Nodules and Cancer

**Kristīne Ducena,^{1,2} Pēteris Tretjakovs,² Antra Jurka,^{1,2}
Inga Bormane,¹ Valdis Pīrāgs^{1,2}**

¹ Latvijas Universitāte
Raiņa bulv. 19, Rīga, LV-1586

² P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Pilsõņu iela 13, Rīga, LV-1002

E-pasts: kducena@inbox.lv, tretjako@latnet.lv, antra.jurka@latnet.lv,
inga.bormane@lu.lv, pirags@latnet.lv

Vairogdziedzera mezglus klīniskajā praksē atrod bieži, īpaši, uzlabojoties modernās diagnostikas iespējām. Tomēr joprojām nav izstrādātas diagnostikas metodes, ar kurām var novērtēt mezglu malignitātes risku pirmsoperācijas periodā, tāpēc vairogdziedzera mezglu un audzēju gadījumos aktuāla ir citokīnu, augšanas faktoru un adhēzijas molekulu izpēte, kas ir kā seroloģisks neinvazīvs tests, lai uzlabotu agrīno klīnisko diagnostiku.

Pētījuma mērķis: novērtēt šķīstošā E-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrācijas maiņu pacientiem ar labdabīgiem vairogdziedzera mezgliem pirms un pēc ķirurģiskās ārstēšanas.

Pētījuma vieta: P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Endokrinoloģijas centra zinātniskā laboratorija.

Metodika: publikācijā apskatīti jaunākie literatūras pētījumi par dažādu olbaltumu mediatoru lomu vairogdziedzera mezglu un audzēju attīstībā, kā arī apkopoti pētījuma rezultāti par serumā cirkulējošā šķīstošā E-selektīna un adhēzijas molekulu sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrācijas maiņu pacientiem pirms un pēc vairogdziedzera operācijas. Pētījumā tika iekļauti 42 pacienti, kam laika posmā no 2007. gada septembra līdz 2008. gada maijam P. Stradiņa KUS Ķirurģijas klīnikā bija operēts vairogdziedzeris. Citokīnu un adhēzijas molekulu koncentrācijas līmeni serumā noteica ar xMAP tehnoloģiju (*Luminex-200* analizatoru).

Rezultāti: pētījumā pierādījām statistiski ticamu paaugstinātu seruma sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrāciju pirms ķirurģijas salīdzinājumā ar koncentrāciju, kāda bija 2 mēnešus pēc operācijas. Seruma E-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrācija vairogdziedzera mezglu gadījumos bija ievērojami augstāka salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu.

Atslēgvārdi: šķīstošais E-selektīns, šķīstošā intercelulārā adhēzijas molekula-1 (sICAM-1), šķīstošā vaskulārā adhēzijas molekula-1 (sVCAM-1), nodoza eutireoīda struma, papillārs vairogdziedzera vēzis, folikulārs vairogdziedzera vēzis, medulārs vairogdziedzera vēzis, anaplastisks vairogdziedzera vēzis.

Ievads

Vairogdziedzera mezgli ir bieža atrade pieaugušo populācijā. Palpējami mezgli tiek diagnosticēti vidēji 5% gadījumu, ar incidenci apmēram 1 gadījums uz 1000 iedzīvotājiem gadā. Ultrasonoskopiski izmeklējot, mezglus atrod daudz biežāk – 40–67% gadījumu. Vairogdziedzera audzēji, savukārt, ir relatīvi reta atrade. Tie ir ap 20–80 gadījumu uz miljonu iedzīvotāju gadā ar letalitāti 5–8 gadījumi uz miljonu iedzīvotāju gadā. Aptuveni 90–95% ļaundabīgo audzēju ir augsti diferencētas papillāras (PTC) vai folikulāras (FTC) karcinomas, kas veidojas no vairogdziedzera folikulārajām šūnām, apmēram 3% ir medulāras karcinomas, kas veidojas no C šūnām, un 2–7% ir zemu diferencētas vai anaplastiskas karcinomas, kas, visticamāk, veidojas, progresējot PTC vai FTC.

Vairogdziedzera audzēju augšana un spēja metastazēt ir kompleksu procesu virkne, kas atkarīga no organisma angiogēnēzes un imunoloģiskām reakcijām. Pieauguša cilvēka organismā ir cieši regulēts līdzsvars starp angiogēnēzes stimulatoriem un inhibitoriem. Ja pastiprinās stimulatorie signāli vai samazinās inhibitorie signāli, šis balanss ir traucēts un attīstās patoloģiska angiogēnēze. Tās laikā izzūd koordinēta organizācija starp augšanas faktotiem, adhēzijas molekulām, ārpus šūnas proteīniem un proteāzēm (12). Jaunākās zinātniskās literatūras dati arvien biežāk pierāda, ka citokīniem, hemokīniem, iekaisuma un angiogēnēzes regulatoriem ir svarīga nozīme vēža attīstībā un metastāžu veidošanā. Palielinātu cirkulējošo adhēzijas molekulu koncentrācija atrodama dažādu audzēju, iekaisīgu zarnu slimību, septiska šoka, malārijas un autoimūnu slimību, tai skaitā vairogdziedzera, gadījumos, bet ir maz pētījumu par koncentrācijas izmaiņām mezglainu vairogdziedzera slimību gadījumos, kad neatrod autoimūnu ģenēzi. Šajā publikācijā apskatīti jaunākie pētījumi par šo olbaltumu mediatoru lomu vairogdziedzera labdabīgu mezglu un ļaundabīgu audzēju attīstībā.

Interleikīna-1 receptora antagonists (IL-1ra). Pirmo reizi tā darbība aprakstīta 1984. gadā, un sākotnēji to dēvēja par IL-1 inhibitoru. Šis proteīns bremzē IL-1 un IL-2, kā arī regulē iekaisuma reakcijas, kas saistītas ar IL-1. IL-1ra gēna polimorfisms var būt saistīts ar paaugstinātu osteoporozes risku un kuņģa vēža attīstību, kā arī aprakstīta saistība ar vairogdziedzera vēzi. IL-1ra līmenis serumā ievērojami paaugstinās pacientiem ar anaplastisku un folikulāru vairogdziedzera karcinomu salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šo faktu apstiprina vairāki pētījumi, piemēram, pētījums, kurā tika iekļauti 52 pacienti ar vairogdziedzera vēzi, no tiem 21 slimniekam tika konstatēts papillārs vēzis, 8 – folikulārs, 12 – medulārs (MTC) un 11 – anaplastisks vēzis (ATC). Kontroles grupu veidoja 15 pacienti ar labdabīgu vairogdziedzera adenomu un 27 veseli voluntieri. Pētījuma rezultāti liecināja, ka seruma IL-1ra koncentrācija bija ievērojami augstāka pacientiem ar FTC un ATC (4).

Arī vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (VEGF) iesaistās audzēju audu attīstībā. VEGF ir šūnu producēts ķīmiskais signāls, kas veicina angiogēnēzi, daļa no sistēmas, kas atjauno skābekļa piegādi audiem gadījumos, kad attīstās asins cirkulācijas traucējumi. VEGF fizioloģiskā funkcija ir radīt jaunus asinsvadus embrionālās attīstības periodā, pēc dažādiem ievainojumiem, kā arī veicināt kolaterāļu veidošanos blakus bloķētajiem asinsvadiem. Palielinātu VEGF ekspresiju atrod dažādu audzēju gadījumos, lai veicinātu angiogēnēzi, kas atvieglo vēža augšanu un metastazēšanos.

Zinātniskajā literatūrā atrodami daudzi pētījumi par VEGF lomu vairogdziedzera vēža attīstībā. Piemēram, Bunone un līdzautori publicējuši izcilu pētījumu, kurā analizēta dažādu augšanas faktoru stimulatoru un inhibitoru ekspresija veselos vairogdziedzera audos diferencētu vairogdziedzera audzēju un lokālo metastāžu gadījumos. Pētījums pierādīja, ka visu vairogdziedzera audzēju gadījumos dažādu VEGF izoformu ekspresija pieaug apmēram 2–10 reizes, savukārt netika novērots VEGF ekspresijas pieaugums labdabīgos mezglos un veselos vairogdziedzera audos. Papildus pētnieki demonstrēja, ka lielākā daļā analizēto limfmezglu metastāžu arī ir konstatēts palielināts VEGF līmenis un tas ir pat augstāks nekā primārā audzējā. Visi vairogdziedzera audzēji, izņemot sīkus mikropapillārus vēžus, pastiprināti ekspresē arī VEGF receptoru VEGFR-2, īpaši lieli papillāri audzēji, kuriem šī receptora ekspresija ir 2–4 reizes lielāka. Savukārt VEGFR-1 ekspresijas līmenis neatšķiras veselu vairogdziedzera audu un audzēju gadījumos (13).

Poulaki un līdzautori analizējuši VEGF regulācijas mehānismus pacientiem ar vairogdziedzera vēzi, pētot IGF-1 (insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1) ietekmi uz VEGF ekspresiju SW759 šūnu rindā, t. i., vairogdziedzera audzēju šūnu rindā. Viņi pierādīja, ka IGF-1 pastiprina VEGF mRNS un proteīna līmeni un šis efekts norit caur PI3K/Akt signālceļu. Ārstēšana ar IGF-1 arī pastiprina citu transkripcijas faktoru, piemēram, proteīna-1 aktivatora (AP-1) un hipoksijas inducētā 1 α faktora (HIF-1 α), ekspresiju. Tātad var secināt, ka līdzīgi kā citu audzēju gadījumos IGF-1 ir svarīga nozīme VEGF regulācijā vairogdziedzera audzēju attīstības procesā (14).

Zinātniskajā literatūrā atrodami arī pētījumi, kuru mērķis ir pierādīt, kā VEGF koncentrācija ir atšķirīga pacientiem ar metastātisku un nemetastātisku vairogdziedzera vēzi, polinodozas strumas gadījumos un veseliem voluntieriem. Piemēram, pētījums, kurā tika iekļauts 71 pacients (62 sievietes un 9 vīrieši) vecumā $44,9 \pm 12,3$ gadi ar diferencētu vairogdziedzera vēzi (50 pacientu ar papillāru, 17 – ar folikulāru, 4 – ar oksofilu vēzi). Viņiem veica totālu tireoidektomiju, un pēc tam viņi saņēma radioaktīvo joda terapiju. Pēc ārstēšanas 59 pacientiem konstatēja slimības remisiju, 12 pacientiem slimība recidivēja un persistēja. Pētījumā tika iekļautas divas kontroles grupas: 30 pacienti ar netoksisku polinodozu strumu un 30 veseli voluntieri. Rezultāti liecināja, ka seruma VEGF ir ievērojami augstāks pacientiem ar attālām metastāzēm salīdzinājumā ar pacientiem, kam sasniegta remisija, un veseliem voluntieriem. ($423,4$ vs $217,6$ vs $235,55$ pg/ml, $p < 0,05$). Pēc endogēnās TSH stimulācijas VEGF ievērojami samazinājās ($215,3$ vs $169,6$ pg/ml, $p < 0,05$). Pacientiem ar polinodozu strumu konstatēja ievērojami zemāku VEGF līmeni salīdzinājumā ar pārējām pētījuma grupām.

Secinājumi: seruma VEGF varētu izmantot kā papildu biomarķieri pacientiem ar vairogdziedzera metastātisku vēzi. Endogēnā TSH stimulācija samazina VEGF līmeni gan veseliem voluntieriem, gan vairogdziedzera slimību gadījumos. Tas liek domāt, ka tā regulatorie efekti ar receptoru palīdzību lokalizējas ārpus tireocītiem (5).

Jaunākie atklājumi rāda, ka tieši **vaskulārais endoteliālais augšanas faktors C (VEGF-C)** korelē ar metastāžu attīstību limfmezglos pacientiem ar papillāru vairogdziedzera vēzi. Zināms, ka VEGF veicina audzēja invāziju asinsvados un attālo metastāžu attīstību, turpretī VEGF-C piemīt limfangiogēns efekts, un tas sekmē metastazēšanos limfmezglos.

Pētījumā tika salīdzināta seruma VEGF un VEGF-C koncentrācija pacientiem ar PTC. Pirms ķirurģiskās ārstēšanas tika paņemti 85 asiņu paraugi pacientiem ar PTC un 44 kontroles pacientiem ar labdabīgām vairogdziedzera slimībām, tajos analizēts seruma VEGF un VEGF-C līmenis. Rezultātā konstatēts, ka pirms operācijas seruma VEGF un VEGF-C līmenis pacientiem ar PTC bija ievērojami augstāks salīdzinājumā ar kontroles grupu. Seruma VEGF-C līmenis bija ievērojami augstāks gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar audzēja izplatību ārpus vairogdziedzera un ar limfmezglu metastāzēm, savukārt VEGF ievērojami palielinājās pacientiem ar multifokāliem tumoriem (abās daivās). Seruma VEGF-C ievērojami samazinājās 3 mēnešus pēc operācijas pacientiem ar PTC, bet nemainījās kontroles grupā.

Secinājumi: seruma VEGF-C korelē ar limfmezglu metastāžu attīstību un audzēju izplatību pacientiem ar PTC (6).

Kolēģu grupa analizēja arī **VEFG**, **VEGF-C** un **VEGF-D** imunohistoķīmisko ekspresiju pacientiem ar papillāru vairogdziedzera vēzi. Pētījumā tika iekļauti 115 PTC analīžu paraugi un 20 paraugi ar labdabīgām vairogdziedzera adenomām. Tie tika analizēti imunohistoķīmiski. Ievērojami augstāka VEGF, VEGF-C un VEGF-D ekspresija tika vērota PTC grupā salīdzinājumā ar adenomu grupu (79,1%, vs 30%, 87,0% vs 15% un 72,2% vs 20,0%, $p < 0,01$), VEGF ekspresija korelēja ar audzēja izmēru. Statistiski ticama, ievērojami augstāka VEGF-C un VEGF-D ekspresija tika noteikta pacientiem ar pozitīvām limfmezglu metastāzēm salīdzinājumā ar limfmezglu negatīvo grupu (93,2% vs 80,4%, $p < 0,05$; 83,1% vs 60,7%, $p < 0,01$).

Secinājums: VEGF koncentrācija ir cieši saistīta ar PTC augšanu un izmēriem, savukārt VEGF-C un VEGF-D saistās ar limfmezglu metastāžu attīstību un var būt limfmezglu metastāžu biomarķieris (7).

Zinātniskajā literatūrā atrod arī pierādījumus, ka **MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9)** un VEGF pieder pie olbaltumiem, kuri ir visciešāk saistīti ar angioģenēzi. MMP ir cinka atkarīgas endopeptidāzes, kuras galvenokārt piedalās dažādu ekstracelulārās matricas olbaltumvielu degradācijā, taču iesaistās arī šūnas proliferācijas, migrācijas, attīstības un angioģenēzes procesos. Abu minēto proteīnu līmenis korelē ar papillāru vairogdziedzera vēža progresiju, tādēļ tie varētu būt preoperatīvs marķieris šai vēža formā (8).

Savukārt MMP-2 (**Matrix – metalloproteinase-2**) proteīna ekspresija ir cieši saistīta ar cervikālo limfmezglu metastāžu attīstību pacientiem ar PTC. Izteikta MMP-2 imunohistoķīmiska ekspresija tika konstatēta arī pacientiem ar MTC, tā cieši korelē ar MTC progresiju, tādēļ var būt viens no audzēja prognozes indikatoriem (9).

Materiāli un metodes

Pētījumā, kas tika veikts P. Stradiņa KUS Endokrinoloģijas centra laboratorijā, analizējam serumā cirkulējošo olbaltumu – šķīstošā sE-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 – koncentrācijas maiņu pacientiem ar labdabīgiem vairogdziedzera mezgliem, izslēdzot autoimūnu vairogdziedzera patoloģiju. Pētījumā tika iekļauti 42 pacienti, kuriem laikā no 2007. gada septembra līdz 2008. gada maijam P. Stradiņa KUS Ķirurģijas klīnikā tika izdarīta vairogdziedzera operācija mezglu dēļ. Pētījumā iekļautajiem pacientiem tika izslēgti galvenie faktori, kas ietekmē citokīnu un adhēzijas molekulu koncentrāciju: smēķēšana, koronārās sirds slimības un citas lokalizācijas audzēji. Pēcoperācijas histoloģijas atradē visos gadījumos

tika konstatēta folikulāra adenoma vai mikro/makro koloīdu struma. Citokīnu un adhēzijas molekulu koncentrācijas līmeni serumā noteica ar xMAP tehnoloģiju (*Luminex-200* analizatoru).

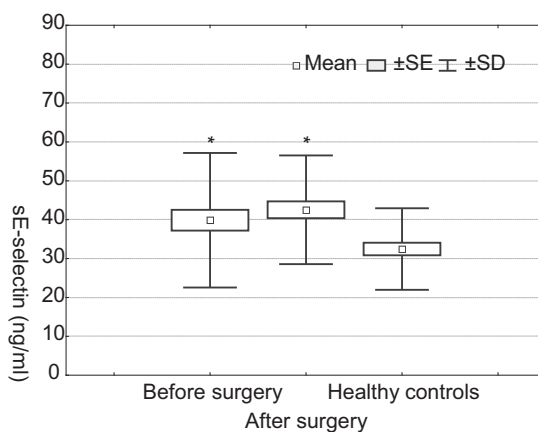
Šķīstošais *E*-selektīns, pazīstams arī kā CD62E, ir šūnu adhēzijas olbaltums, kurš citokīnu aktivācijas ietekmē ekspresējas uz endotēlijšūnām. Līdzīgi citiem selektīniem tam ir liela nozīme iekaisuma attīstībā.

Šķīstošā intercelulārā adhēzijas molekula-1 (sICAM-1), pazīstama arī kā CD54, zemā koncentrācijā pastāvīgi atrodas uz leikocītu membrānām un epitēlijšūnām. Tā nodrošina šūnu savstarpējo stabilitāti un veicina leikocītu migrāciju caur asinsvadu endotēlija slāni.

Šķīstošā vaskulārā adhēzijas molekula-1 (sVCAM-1), pazīstama arī kā CD106, ekspresējas asinsvadu endotēlijšūnās tikai citokīnu stimulācijas dēļ. Tā regulē limfocītu, monocītu, eozinofilu un citu asins šūnu adhēziju endotēlijam. sVCAM-1 veicina signālu pārnēsi no leikocītiem uz endotēliju, kā arī piedalās aterosklerozes un reimatoīdā artrīta attīstībā.

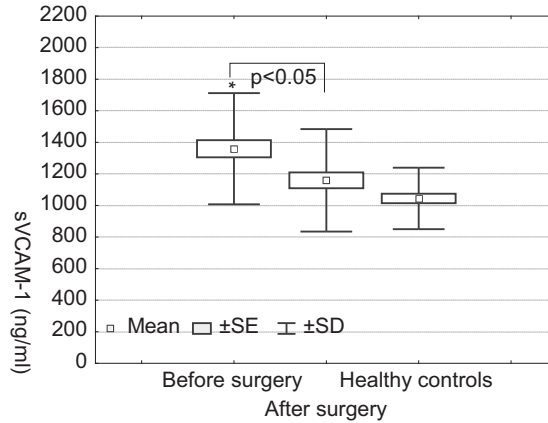
Rezultāti

Pētījumā pierādījām statistiski ticamu paaugstinātu seruma sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrāciju pirms ķirurģijas salīdzinājumā ar koncentrāciju, kāda bija 2 mēnešus pēc operācijas, savukārt statistiski ticamu atšķirību šķīstošā *E*-selektīna koncentrācijā nebija. Serumā šķīstošā *E*-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrācija vairogdziedzera mezglu gadījumos bija ievērojami augstāka salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu.



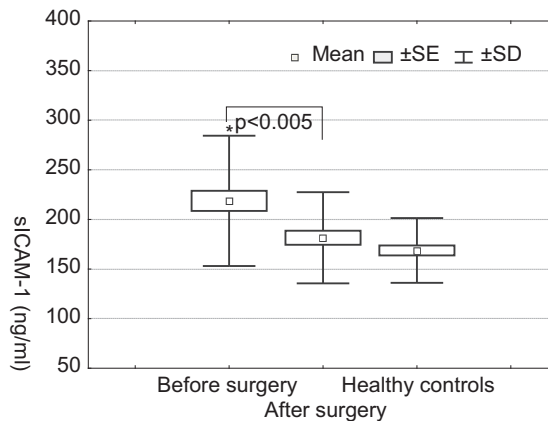
1. att. Serumā šķīstošā *E*-selektīna koncentrācijas līmenis pirms operācijas $39,86 \pm 17,30$ ng/ml un 2 mēnešus pēc operācijas $42,55 \pm 13,98$ ng/ml, $p = 0,3632$ liecina par statistiski nenozīmīgām atšķirībām, savukārt statistiski ticams koncentrācijas pieaugums tika konstatēts salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu $14,18 \pm 1,12$ ng/ml, $p < 0,05$

Fig. 1. Serum concentration levels of sE-selectin before surgery $39,86 \pm 17,30$ ng/ml and after surgery $42,55 \pm 13,98$ ng/ml, $p = 0,3632$ demonstrated no statistically significant change, but is increased significantly compared with healthy subjects $14,18 \pm 1,12$ ng/ml, $p < 0,05$



2. att. Seruma sVCAM-1 koncentrācijas līmenis pirms operācijas $1359,79 \pm 352,30$ ng/ml un 2 mēnešus pēc operācijas $1159,45 \pm 324,64$, $p = 0,0076$ samazinājās statistiski ticami, un tika konstatēts ievērojami augstāks seruma koncentrācijas līmenis salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu $788,79 \pm 16,28$ ng/ml, $p < 0,05$

Fig. 2. Serum concentration levels of sVCAM before 1359.79 ± 352.30 ng/ml and after surgery 1159.45 ± 324.64 , $p = 0.0076$ decreased statistically significantly and were significantly higher compared with healthy controls 788.79 ± 16.28 ng/ml, $p < 0.05$



3. att. Seruma sICAM koncentrācijas līmenis pirms operācijas $218,71 \pm 65,68$ ng/ml un 2 mēnešus pēc operācijas $181,52 \pm 45,95$, $p = 0,0086$ samazinājās statistiski ticami, un tika konstatēts ievērojami augstāks seruma koncentrācijas līmenis salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu $91,83 \pm 9,55$ ng/ml, $p < 0,05$

Fig. 3. Serum concentration levels of sICAM before 218.71 ± 65.68 ng/ml and after surgery 181.52 ± 45.95 , $p = 0.0086$ decreased statistically significantly and were significantly higher compared with healthy controls 91.83 ± 9.55 ng/ml, $p < 0.05$

Diskusija

Vairogdziedzera mezglu attīstība ir daudzpakāpju process, kur savstarpēji mijiedarbojas apkārtējās vides, ģenētiskie un endogēnie faktori. Zinātniskajā literatūrā ir daudz pētījumu par citokīnu un adhēzijas molekulu lomu autoimūnu vairogdziedzera slimību patoģenēzē, galvenokārt Greivsa slimības un ar to saistītās autoimūnās orbitopātijas norisē. Daudz mazāk pētīta TSH un to augšanas faktoru mijiedarbība, kuri iesaistās vairogdziedzera mezglu attīstībā. Nodozas eutireoidas strumas gadījumā vairogdziedzera funkcija ir neizmainīta, ir izslēgta autoimūna slimības izcelsme.

Mūsu veiktais pētījums liecina, ka ne tikai autoimūnu, bet arī mezglainu vairogdziedzera slimību gadījumos ievērojami paaugstinās šķīstošā E-selektīna, sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrācija serumā salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu, savukārt sICAM-1 un sVCAM-1 koncentrācija serumā būtiski pazeminās pēc vairogdziedzera mezglu ķirurģiskās ārstēšanas. Šie rezultāti ļauj domāt, ka pastāv TSH, augšanas faktoru un citokīnu mijiedarbība, tie stimulē vairogdziedzera epitēlijšūnu aktivāciju un noteiktu adhēzijas molekulu ekspresiju. Arī aprakstītie jaunākie zinātniskās literatūras pētījumi rāda, ka vairogdziedzera audzēju gadījumos novēro pastiprinātu olbaltumvielu mediatoru ekspresiju, kas korelē ar reģionālo un attālo metastāžu attīstību. Pierādīts, ka sICAM-1 koncentrācija serumā pieaug, palielinoties audzēja ļaundabības pakāpei: anaplastiska vairogdziedzera vēža gadījumā tā ir divas reizes augstāka salīdzinājumā ar papillāru vairogdziedzera vēzi (1). Apkopojot pētījumu rezultātus par angiogēneses faktoru lomu audzēju attīstībā, pakāpeniski tiek izstrādāti jauni medikamenti, kuru darbības galvenie pamatmērķi ir šādi:

- audzēja šūnu producēto angiogēneses stimulatoru blokāde;
- endogēno angiogēneses inhibitoru stimulācija vai angiogēneses inhibitoru (antiangiogēno līdzekļu) lietošana; piemēram, medikamenti, kuri veicina šūnu proliferācijas inhibīciju, hemotaksi vai migrāciju no audzēja endotēlijšūnām;
- audzēja asinsvadu tiešas destrukcijas izraisīšana.

Pēdējos gados arī plaši turpinās pētījumi ar jauniem ķīmijterapijas preparātiem, kurus varētu efektīvi izmantot anaplastiska vairogdziedzera vēža ārstēšanā, kas ir visagresīvākais vairogdziedzera audzējs ar vissliktāko prognozi. Laba terapeitiskā efektivitāte ir fosbretabulīnam, pretvēža medikamentam, kas bloķē audzēja asinsriti un samazina adhēzijas molekulu ekspresiju. Pēc 6 mēnešu terapijas pacientiem ar anaplastisku vairogdziedzera vēzi tika konstatēta būtiska sICAM koncentrācijas mazināšanās, tāpēc perspektīvā tas varētu būt terapijas biomarkieris.

Eksperimentos izmanto arī VEGF monolonālo antivielu, kuru ievada subkutāni eksperimentālām pelēm, izmantojot ARO-81 šūnu rindu, 1 nedēļu pēc audzēja implantācijas. Pēc 6 nedēļu terapijas anaplastiskā audzēja tilpums samazinās par 60% (15).

Samērā labu terapijas efektivitāti *in vitro* sasniedz, kombinējot manumicīnu (*Manumycin*) un paklitakselu (*Pactitaxel*), un var vērot audzēja augšanas inhibīciju (16).

Antiangiogēno līdzekļu efektivitāti pēta arī folikulāru vairogdziedzera audzēju gadījumos. Piemēram, PTK/ZK 75 mg/kg, ievadīts eksperimenta pelēm, inhibē

VEGF receptora tirozīnkināzi, tāpēc var vērot VEGF receptora blokādi un audzēja masas redukciju (41% redukcija salīdzinājumā ar kontroli), un samazinātu asinsvadu blīvumu (17).

Līdzīgu terapijas efektivitāti, ievērojami samazinot audzēja masas tilpumu un asinsvadu blīvumu, demonstrē arī antiVEGF monoklonālā antivielā (mAbA4.61), kā arī subkutāni ievadīts endostatīns (18).

Zinātniskajā literatūrā atrodami pētījumi, kas demonstrē pozitīvu korelāciju starp pastiprinātu E-selektīna ekspresiju papillāra vairogdziedzera vēža gadījumos un reģionālo limfmezglu metastāžu attīstību, tāpēc šo marķieri varētu izmantot agrīnā pēcooperācijas diagnostikā.

Klīniskajos pētījumos ar cilvēkiem arī kombinē dažādus antiangiogēnos medikamentus. Piemēram, labus sākotnējos rezultātus demonstrē CA4p, miktotubuļu depolarizējoša substance, kas veicina endotēlijšūnu skeleta izmaiņas, izraisot audzēja šūnu išēmisko nekrozi (19). Tuvākajā nākotnē, progresējot molekulārās ģenētikas pētījumiem, terapija būs mērķēta audzēja endotēlijšūnu specifisku biomarkieru virzienā, lai ietekmētu konkrētu proteīnu ekspresiju.

Kopumā varam secināt, ka pēc dažādu olbaltumvielu mediatoru koncentrācijas izmaiņām serumā ir iespējams konstatēt ļaundabīgus audzējus, noteikt limfmezglu vai attālo metastāžu klātbūtni vai arī prognozēt to veidošanos. Tuvākajā nākotnē būtu jāturpina pētījumi, kuros tiktu analizēta citokīnu, augšanas faktoru un adhēzijas molekulu ekspresija visos vairogdziedzera labdabīgu un ļaundabīgu audzēju veidos, un tas būtu papildu neinvazīvs preoperatīvs diagnozes un prognozes tests.

Literatūra

1. Pasička Z et al. Soluble intracellular adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) in peripheral blood of patients with thyroid cancer. *Neoplasma* 2004, 51(1): 34–7.
2. Hegedus L. The Thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004, 351(10): 1764–71.
3. De Bellis A, Bizzaro A et al. Behavior of intercellular adhesion molecule-1 and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 concentrations in patients with Graves disease with or without ophthalmopathy and in patients with toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Jul, 80(7): 2118–21.
4. Niedzwiecki S, Stepień T et al. Serum levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) in thyroid cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 May, 393 (3): 275–80.
5. Klubo-Gwiedzinska J, Junik R et al. The comparison of serum vascular endothelial growth factor levels between patients with metastatic and non-metastatic thyroid cancer, and patients with nontoxic multinodular goiter. *Eur J Endocrinol*. 2007 Oct, 157(4): 521–7.
6. Yu XM, Lo CY et al. Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high-risk tumor profiles in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2008 Mar, 247(3): 483–9.
7. Ai Zheng. Expression and significance of VEGF, VEGF-C, and VEGF-D in papillary thyroid carcinoma. 2005 Sep, 24(9): 1136–9.
8. Lin Sy et al. Preoperative plasma concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) are associated with stage progression in PTC. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 Apr, 58(4): 513: 8.

9. Cavalheiro BG et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase 2(TIMP-2) in medullary thyroid carcinoma: prognostic implications. *Thyroid*, 2008 Aug, 18(8): 865–71.
10. Bennedbak FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2493–2498.
11. Jarlov AE, Nygaard B, Hegedus L. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid* 1998, 8: 393–398.
12. Michell JC, Parangi S. Angiogenesis in benign and malignant thyroid disease. *Thyroid* 2005, 15: 494–510.
13. Bunone G, Vigneri P, Mariani L et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am Pathol.* 1999, 155: 1967–1976.
14. Poulaki V, Mitsiades CS, McMullan C et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression and insulin-like growth factor in thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5392–5398.
15. Bauer JA, Terell R, Doniparthi NK, Patel A et al. Vascular endothelial growth factor monoclonal antibody inhibits growth of anaplastic thyroid cancer xenografts in nude mice. *Thyroid* 2002, 12: 953–961.
16. Xu G, Pan J, Martin C, Yeung SC. Angiogenesis inhibition in vivo antineoplastic effect of manumycin and paclitaxel against anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1769–1777.
17. Schoenberger J, Grimm D, Kossmehl P et al. Effects of PTK 787/ ZK 222584, a tyrosine kinase inhibitor on the growth of poorly differentiated thyroid carcinoma: an animal study. *Endocrinology* 2004, 145: 1031–1038.
18. Soh EY, Eigelberger MS, Kim KJ et al. Neutralizing vascular endothelial growth factor activity inhibits thyroid cancer growth in vivo. *Surgery* 2000, 128: 1059–1065.
19. Cooney MM, Radivoyevitch T, Dowlati A et al. Cardiovascular safety profile of combrestatin a4 phosphate in a single-dose phase I study in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2004, 10: 96–100.

Summary

Nodular goiter is enlargement of thyroid gland characterized by excessive growth and structural and/or functional transformation of one or several areas within the normal thyroid tissue. Simple nodular goiter means absence of thyroid hyper/hypo function, autoimmune thyroid disease and thyroid malignancy.

The development of simple nodular goiter involves complex interactions between environmental, genetic and endogenous factors. Natural history of thyroid nodules is poorly understood.

In normal thyroid tissue TSH stimulates iodine uptake and metabolism, thyroid hormone synthesis and release. Numerous in vitro and in vivo studies demonstrate interactions between TSH and different growth factors. Growth of thyroid nodules and tumors is the multistep process, dependent on angiogenesis and immunological reactions of organism. Cytokines, including adhesion molecules, are a family of protein mediators that are important in transducing information between various cell types, were non-immune cells may also be important sources of certain cytokines. Recent studies have suggested that angiogenesis and cellular adhesion may be linked processes; therefore cytokines are important in the pathogenesis of tumor development.

Increased concentrations of circulating adhesion molecules are demonstrated in patients with malignancies, inflammatory bowel disease, septic shock, neonatal sepsis, malaria and various autoimmune disorders, including thyroid, but is little known about concentrations changes with non autoimmune, benign nodular thyroid disease.

The aim of this study was to evaluate of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and soluble E-selectin (sE-selectin) in patients with non autoimmune thyroid disease.

Materials and methods: we studied 42 patients with simple nodular goiter and measured concentrations of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and soluble E-selectin (s E-selectin) before and 2 months after surgery and control group of 42 healthy subjects. The study groups were matched for age, sex and body mass index. The histological examination revealed follicular adenomas or micr/macro colloid strumas in all of the cases. All patients were non smokers without autoimmune diseases, cancer and coronary heart disease. sICAM-1, sVCAM-1 and sE-selectin were measured by xMAP technology (Luminex-200 analyzer).

Results: We found statistically significant increased serum concentration of sICAM-1, sVCAM-1 before surgery compared with levels 2 months after surgery, but no statistically significant change in sE-selectin levels. The serum concentrations of sICAM-1, sVCAM-1 and sE-selectin were significantly higher compared with healthy subjects.

Conclusion: Our findings show that patients with non autoimmune nodular thyroid disease have significantly elevated sICAM-1, sVCAM-1 and sE-selectin levels compared with healthy controls. Serum concentration of sICAM-1, sVCAM-1 decreases significantly after surgery. These findings suggest that interaction between TSH, growth factors and cytokines, stimulates thyroid epithelial cell activation and expression of certain adhesion molecules.

Keywords: *soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and soluble E-selectin (sE-selectin), nodular goiter, autoimmune thyroid disease.*

The Changes in Body Height, Body Weight and BMI Values of Latvian Preschool Children During the Last Decade

Helena Karklina,¹ Dzanna Krumina,¹ Gundega Knipse,¹
Inese Kokare,² Janis Valeinis³

¹ University of Latvia, Faculty of Medicine

² Pauls Stradins Clinical University Hospital

³ University of Latvia, Faculty of Physics and Mathematics

E-mail: lienakarklina@inbox.lv

During the last 15 years the amount of adipose children has increased in most world countries (1, 3, 9, 10, and 11). The purpose of the research was to determine changes in the nutritional level of Latvian children aged 5–6 during the last 10 years and analyse children's physical development using WHO growth standards and Latvian growth charts (grids).

The WHO child growth standards are the product of a detailed process initiated in the early 1990s. They are based on primary data collected between 1997 and 2003 in Brazil, Ghana, India, Norway, Oman and USA. The study combined a cross-sectional component of children aged 18–71 months (4, 5).

The Latvian growth charts were prepared in 1998, based on longitudinal and cross-sectional research. They are based on primary data collected between 1998 and 2000 from all regions of Latvia – 13 cities and 20 countryside towns, using a random programme (Dž. Krūmiņa, I. Kokare, I. Čivča, J. Vētra and U. Teibe published the growth charts of the Latvian children in 2005 and 2007).

Analyzing body height, weight and BMI values in 5- and 6-year-old children from 1998 till 2007, we concluded there were no significant changes of BMI values in Latvian children (both in boys and girls) even with a tendency to decrease. It was concluded that there was no tendency for adiposity in 1998. In the 2007 the BMI values started to increase in 6-year-old children. The data of the year 2007 shows that this has been caused by faster body mass increase in comparison to body height increase.

Keywords: Latvian preschool children, WHO standards, height, body mass, body mass index (BMI).

Introduction

The problem of the nutrition level is very important, and it is highly essential that this issue is taken seriously and action taken promptly in the best favour of the future of the children.

The obesity of children is very vital at the moment. According to a prognosis of the WHO, in the Year 2010 every 10th child will be obese (1, 3).

Growth standards are essential to follow children's normal physical development and in case of disorder to determine the cause and promptly eliminate it. In most countries paediatricians and anthropologists consider regional growth charts as more accurate and employable due to socioeconomic, genetic and habitual differences

between the countries. As a result of biological adaptation in a particular territory the genetic component has been modified accordingly to the specific population in the optimal living conditions that are possible for this region (7, 12, 15).

Other authors consider that the WHO standards demonstrated that healthy children from around the world who are raised in healthy environments and follow recommended feeding practices have similar patterns of growth (4, 5).

The health status of the Latvian population has been under research since 2007 (6). According to the European Statistics of Income and Living Conditions (EU-SILC) data on the population health condition in 27 European countries, it has been determined that the Latvian population is in a very low rank (14). Cardiovascular diseases are the most common reason for death in Latvia (53.6%) (6).

The aim of our investigation was:

1. To compare the body weight, height and BMI of 5- and 6-year-old children in 1998 and 2007;
2. To compare the data with the Latvian (regional) growth charts and WHO child growth standards.

Materials and methods

The material was random sample investigation data (2007–2008) on growth processes of preschool-age children (253 boys and 273 girls) from all regions and socioeconomic groups of Latvia (H. Kārklīņa and J. Valeinis).

The above mentioned data were compared with similar investigation of Dž. Krūmiņa, I. Kokare, I. Čivča, J. Vētra and U. Teibe 1998–1999 data on 4374 children.

BMI was calculated additionally:

$$\frac{\text{Weight (kg)}}{\text{Height}^2 \text{ (cm)}} \times 10000$$

Table 1. Dž. Krūmiņa's, I. Kokare's anthropometrical characteristics of the children (1998/1999) (5)

Sex	Age (years)	Number of children (n)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI
Boys	5	185	111.0	19.6	15.9
	6	193	117.5	22.0	15.8
Girls	5	185	110.0	19.0	15.7
	6	193	116.0	21.0	15.6

Table 2. H. Kārklīņa's anthropometrical characteristics of the children, 2007/2008

Sex	Age (years)	Number of children (n)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI
Boys	5	139	116.3	21.2	15.7
	6	114	121.0	23.3	15.9
Girls	5	179	115.3	20.5	15.4
	6	94	121.2	23.2	15.8

The results of the 1998–1999 and 2007–2008 investigations on Latvian children were compared with the WHO standards 2007.

Results and discussion

From the changes of the BMI values in the analysed period (1998–2007) we can conclude that the values have decreased.

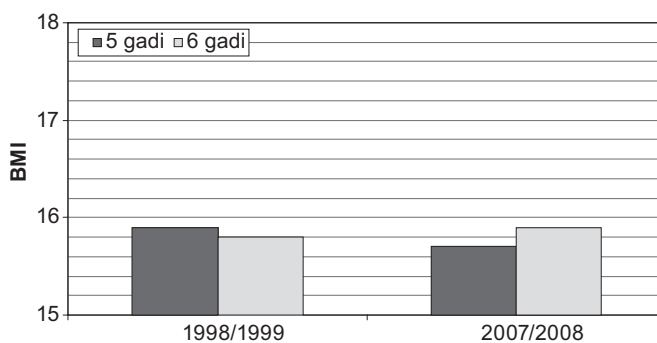


Fig. 1. Changes in BMI of Latvian boys aged 5 to 6 years

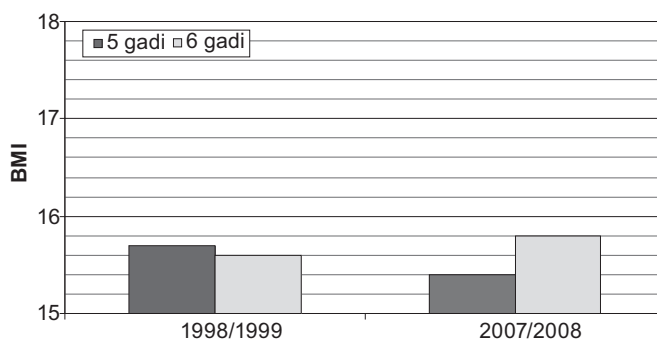


Fig. 2. Changes in BMI of Latvian girls aged 5 to 6 years

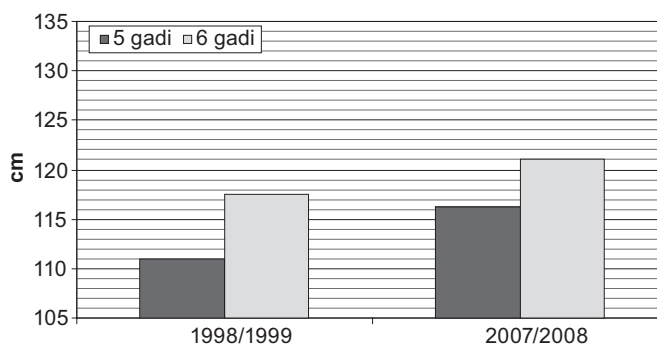


Fig. 3. Dynamics in Height (cm) of Latvian boys aged 5 to 6 years

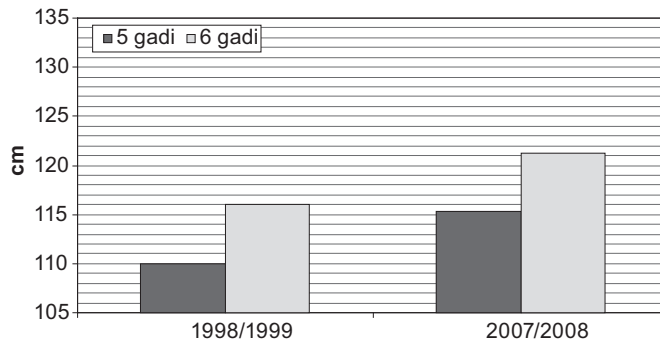


Fig. 4. Dynamics in Height (cm) of Latvian girls aged 5 to 6 years

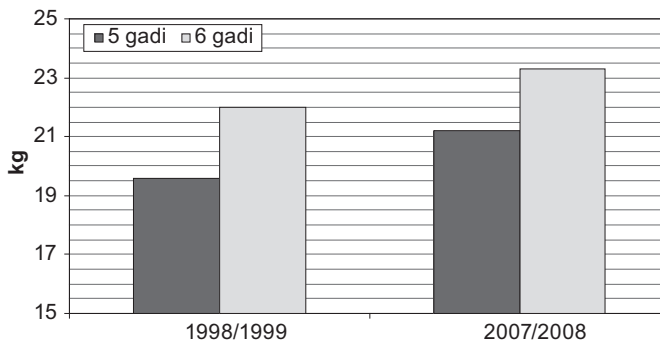


Fig. 5. Dynamics in body mass (kg) of Latvian boys aged 5 to 6 years

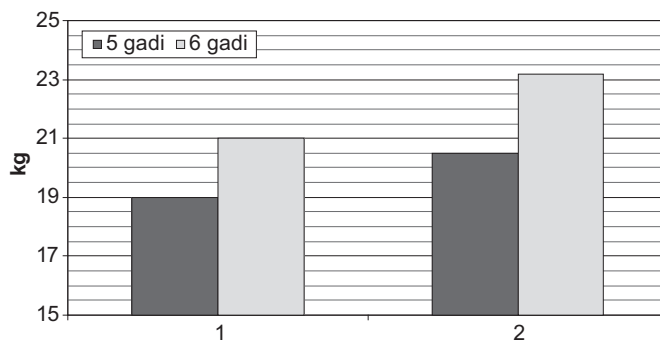


Fig. 6. Dynamics in body mass (kg) of Latvian girls aged 5 to 6 years

Two factors influence a body mass index – the weight and height of a child:

$$BMI = \frac{W}{H^2},$$

where W denotes body weight (kg) and H – height (m).

In order to find out which factor has stronger influence on the change of BMI over two periods, we propose to use the following formula

$$\frac{W_2}{H_2^2} - \frac{W_1}{H_1^2} = \left(\frac{W_2}{H_2^2} - \frac{W_2}{H_1^2} \right) + \left(\frac{W_2}{H_1^2} - \frac{W_1}{H_1^2} \right),$$

where W_2, H_2 and W_1, H_1 denote the weight and the height in the present and previous periods, respectively. It is convenient to use a shorter notation

$$I_T = I_H + I_W$$

where I_T is the total change of BMI, I_H and I_W – the influence of height and weight on the change of BMI, respectively.

Regarding 5- and 6-year-old children we have compared the most recently obtained data in 2007/2008 with the data from the previous period (1998–1999). The BMI change, height and weight influence have been shown in Table 3.

Table 3. Body height and weight influence on the BMI values*

Sex	Age (years)	Year	BMI*	Height (H)	Weight (W)	BMI changes	Height influence	Weight influence
Boys	5	2007	15.70	1.1634	21.24	-0.3030	-1.6474	1.3444
		1998	16.00	1.1067	19.60			
	6	2007	15.89	1.2102	23.27	0.0371	-1.0664	1.1035
		1998	15.85	1.1715	21.75			
Girls	5	2007	15.43	1.1527	20.50	-0.3323	-1.8336	1.5013
		1998	15.76	1.0897	18.72			
	6	2007	15.77	1.2118	23.15	0.1714	-1.1408	1.3121
		1998	15.60	1.1702	21.36			

*BMI calculated from the mean values of the weight and height

We conclude that:

- for 5-year-old boys BMI decrease can be explained by the height increase (height influence I_H is negative, thus $H_2 > H_1$) which dominates over the weight increase (I_W is positive, thus $W_2 > W_1$);
- for 6-year-old boys BMI change is not significant, still it is positive. In this case the influence of height increase is about the same as the influence of weight increase. However, in this case the weight increase slightly dominates over the height increase;
- for 5- and 6-year-old girls the situation is similar as for 5- and 6-year-old boys.

Using p -values we can determine whether the difference between the means of the two samples is statistically significant. The obtained p -values are given in the table.

Table 4 represents p -values obtained from the two-sample t -tests for the difference of the means of the height, weight and BMI in 1997/1998 and 2007/2008.

Using p -values we can determine whether the difference between means of the two samples is statistically significant.

Table 4. The difference in BMI, body height and body weight values between sample 1998 and 2007

Sex	Age (years)	BMI			Height (cm)			Weight (kg)		
		Mean value		p -value	Mean value		p -value	Mean value		p -value
		2007	1998		2007	1998		2007	1998	
Boys	5	15.64	15.96	0.0404	116.34	110.67	0.0000	21.24	19.60	0.0000
	6	15.83	15.81	0.8456	121.02	117.15	0.0000	23.27	21.75	0.0003
Girls	5	15.37	15.71	0.0323	115.27	108.97	0.0000	20.50	18.72	0.0000
	6	15.70	15.54	0.4788	121.18	117.02	0.0000	23.15	21.36	0.0002

The BMI mean values in 5-year-old boys and girls diminished during recent decades. The difference is statistically significant (the respective two-sample t -test p -value is < 0.05). The BMI mean value increase for 6-year-old boys and girls between 1998–1999 and 2007–2008 years statistically is not significant.

Additionally, we test the hypothesis, whether the means of two samples are the same, e.g.,

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \text{ against } H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

We can conclude that:

- the mean values of weight and height (both for boys and girls) differ significantly in both age groups if we choose 5% significance level for the test (p -values are smaller than 0.05 in this case);
- the mean values of BMI for 5-year-old girls and boys are statistically different, while the mean values of BMI for 6-year-old girls and boys are not significantly different;
- the positive changes are observed both in body height and weight during the recent decade ($p < 0.01$).
- the biggest changes we observed in 5-year-old girls.

When compared Latvian preschool children anthropometric data plot with WHO 2007 data, all the mean values of body height and weight (percentiles) of the Latvian children are placed about 1 channel above WHO standards (Figures 7, 8, 9, 10, 11, 12).

In our opinion the reason for the difference in body height and weight between Latvian children and WHO standards is because the WHO investigation was performed in countries with different socioeconomic conditions and ethnic composition in comparison to Latvia (Oman, USA, Ghana, Brazil, Norway and India) (5).

The correspondence between Latvian anthropometric data is greater when comparing preschool children measured in 1998 and 2007. This probably is because individual morphological features in the population are influenced both by genetic and environmental factors (socioeconomic situation).

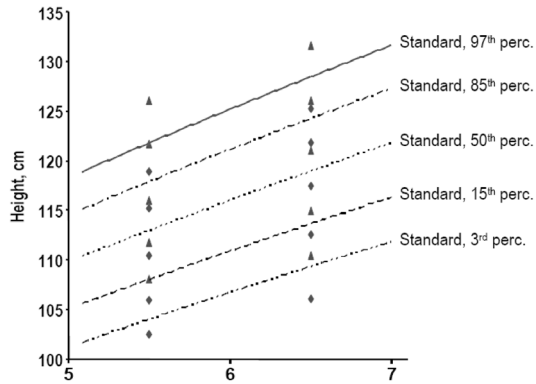


Fig. 7. The body height percentiles in boys in 1998 (◆) and 2007 (▲) in comparison with WHO standards

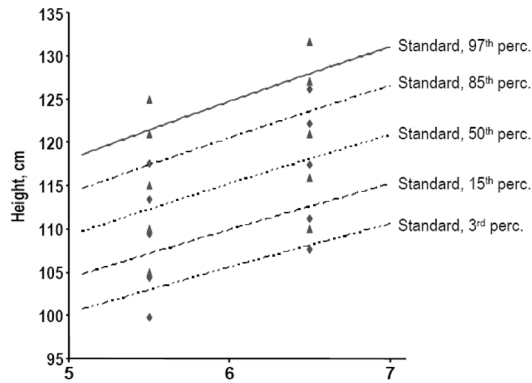


Fig. 8. The body height percentiles in girls in 1998 (◆) and 2007 (▲) in comparison with WHO standards

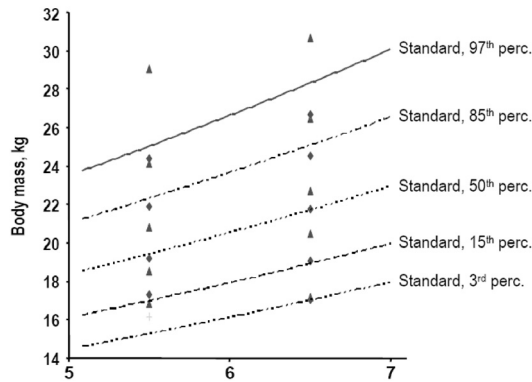


Fig. 9. The body mass percentiles in boys in 1998 (◆) and 2007 (▲) in comparison with WHO standards

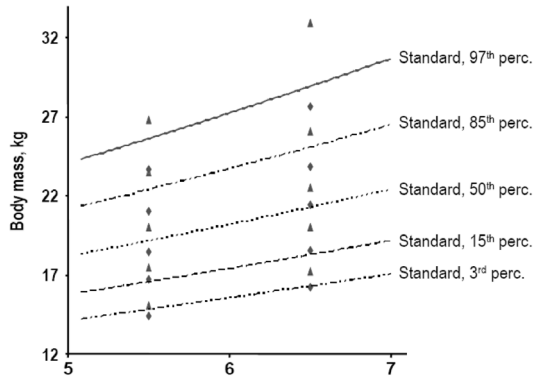


Fig. 10. The body mass percentiles in girls in 1998 (◆) and 2007 (▲) in comparison with WHO standards

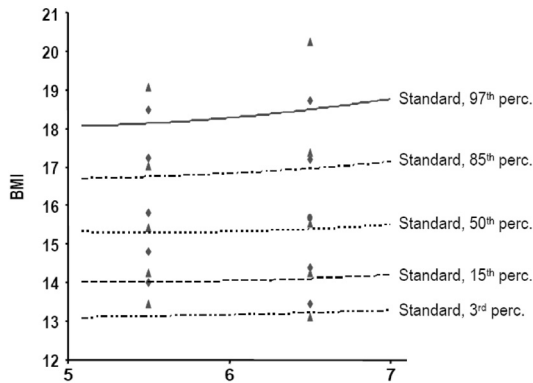


Fig. 11. The BMI percentiles in boys in 1998 (◆) and 2007 (▲) in comparison with WHO standards

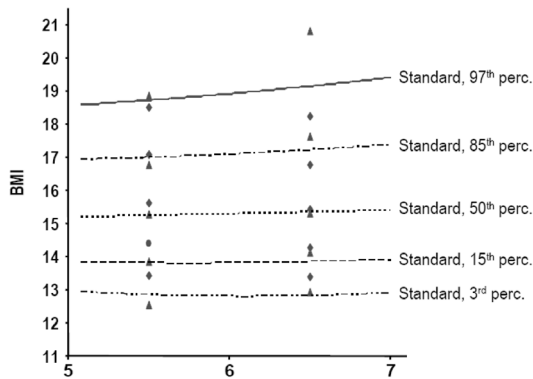


Fig. 12. The BMI percentiles in girls in 1998 (◆) and 2007 (▲) in comparison with WHO standards

Conclusions

In the recent decade (from 1998 till 2007) the body height and body weight showed a statistically significant increase.

The BMI of 5-year-old children has a tendency to decrease, but in 6-year-old children we observed an increase in BMI values in 1998 in comparison with 2007, but the difference is insignificant.

The WHO growth standards do not reflect the phenotypic range of the Latvian preschool and school children, and we recommend using the Latvian growth curves to evaluate the growth processes of Latvian children.

References

1. August G. P., Caprio S., Fennoy I., Freemark M., Kaufman F. R., Lustig R. H., Silverstein J. H., Speiser P. W., Styne D. M., Montori V. M. (2008). Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93: 4576–4599.
2. Baert K., De Norre B. Population and social Condition Perception of health and access to health care in the EU-25 in 2007. Eurostat. Statistics in Focus 24/2009.
3. Branca F. The challenge of obesity in the WHO European Region. Available: www.euro.who.int/document/mediacentre/
4. De Onis M., Garza C., Onyango A.W. and Martorell R. WHO child growth standards. *Acta Paediatrica* 2006, 95 (suppl. 450): 5–101.
5. De Onis M., Garza C., Onyango A.W., Borghi E., Garza K. And Hong Yang, for the WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organisation (WHO) Child Growth Standards and the Nation Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmēs. *Public Health nutrition*: 9 (7), 942–947.
6. Gīgele I., Rozentāle G., Skrulle J., Štāle M. Taisnīgums un solidaritāte veselības jomā. SVA, Rīga, 2008: 9–17.
7. Krūmiņa Dž., Kokare I., Biķis E. Latvijas bērnu fiziskās attīstības novērtēšana. SIA Medicīnas apgāds, Rīga, 2007, 40.–46.
8. Latvijas Medicīnas akadēmijas Anatomijas un antropoloģijas institūts. Latvijas skolēnu fiziskās attīstības normatīvi. Rīga, 1999: 23.–34.
9. Kurth B.-M. und Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt–Gesundheitsforschung–Gesundheitsschutz*: 2007. 5–6: 736–743.
10. Mangge H. Entwicklung effektiver diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen zur Früherkennung, Behandlung und Prävention von Stoffwechselstörungen und Atherosklerose bei Übergewichts-assoziierten und anderen Hochrisikoprofilen. Sk. Internetā (2007.30.08.) Pieejams: <http://www.gesundheit.steiermark.at/cms/beitrag/>
11. Misiņa D. Aptaukošanās problēma bērniem. *Doctus*. Februāris 2004.
12. Prokopec M. Secular trends in body size and proportions, and their biological meaning; *Studies in Human Ecology* 1984, 6: 37–61.
13. J. Tutkuvienė, A. Adomaitis. Trends in Height, Weight and Body mass Index of Lithuanian Schoolchildren in Vilnius between 1985 and 1998. *Acta medica Lithuanica* 12, Vilnius, December 2001: 25–31.

-
14. The data source in the European Statistics of Income and Living Conditions (EU-SILC) survey of 2009.
 15. Wolanski N. Indices of Body Build and Nutritional Status. *Journal of Human Ecology*, 1998: 137–151.

Sporta spēļu un izturības sporta veidu pārstāvju aeroobo spēju un intensīvu slodžu tolerances salīdzinājums

Comparison of Aerobic Capacity and High Intensity Loads Tolerance in Sport Games Players and Endurance Athletes

Inese Pontaga,¹ Maija Dzintare^{1,2}

¹ Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija
Brīvības gatve 333, Rīga, LV-1006
E-pasts: inese.pontaga@lspa.lv

² Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001

H⁺ jonu uzkrāšanos ietekmē sporta treniņu intensitāte, atpūtas intervālu ilgums un treniņu veids, kas izraisa atšķirīgas izmaiņas bufersistēmu kapacitātē un intensīvu fizisku slodžu tolerancē. Pētījuma **mērķis** bija salīdzināt handbolistu (sporta spēļu pārstāvju) un šosejas riteņbraucēju (izturības sportistu) aerobās spējas un spējas saglabāt darbības, palielinoties laktāta koncentrācijai asinīs.

Pētījumā piedalījās divas vīriešu dzimuma augstas kvalifikācijas atlētu grupas: handbolisti un riteņbraucēji. Viņi veica pieaugošanas intensitātes slodzes testu līdz spēku izsīkumam – handbolisti, skrienot pa slīdceļu, bet riteņbraucēji, braucot ar veloergometru. Gāzu maiņas rādītāju mērīšanai un elektrokardiogrammas reģistrācijai tika izmantota kardiopulmonālās diagnostikas iekārta. Pienskābes koncentrācija kapilārajās asinīs tika noteikta ar speciālu laktāta analizatoru.

Riteņbraucējiem ir ticami labākas aerobās spējas nekā handbolistiem, $p < 0,03$. Handbolisti labāk saglabā fiziskās darbības spējas, ja ir lielāka laktāta koncentrācija asinīs ($10,16 \pm 2,26$ mmoli/l), nekā riteņbraucēji ($8,14 \pm 2,42$ mmoli/l), $p < 0,02$. Tas netieši liecina, ka handbolistiem ir lielāka muskuļu un (vai) asins bufersistēmu kapacitāte nekā riteņbraucējiem.

Atslēgvārdi: aerobās spējas, intensīvu slodžu tolerance, laktāts, slodzes tests, riteņbraucēji, handbolisti.

Ievads

Intensīvas fiziskās slodzes izraisa metabolītu un jonu koncentrācijas izmaiņas skeleta muskuļos. Muskuļos, kas strādā ar maksimālu un submaksimālu fizisko slodzi, strauji norisinās enerģētiskās reakcijas, t. sk. anaerobā glikolīze, kuras dēļ muskuļū uzkrājas pienskābe, kas ātri disociē par laktātjonu un ūdeņraža jonu (H⁺) (19). H⁺ jonu koncentrācijas palielināšanās muskuļos un asinīs ietekmē vielmaiņu un muskuļu kontrakcijas procesu (9, 21), tā ir viens no muskuļu noguruma cēloņiem (24), un tā pazemina cilvēka organisma darbības intensīvās fiziskās slodzēs (1). Tāpēc var secināt, ka atlēta organisma spēja regulēt H⁺ jonu koncentrāciju muskuļos un asinīs intensīvās slodzēs paaugstina viņu darbības spējas, t. i., muskuļu spējas ilgstoši veikt spēcīgas kontrakcijas.

H^+ jonu koncentrāciju regulē vairāki mehānismi, t. sk. jonu transports un apmaiņa cauri muskuļšķiedras membrānai, un abu veidu – intracelulārās un ekstracelulārās – bufersistēmas (11, 14). Palielināta muskuļu bufersistēmu kapacitāte cilvēkam nodrošina lielākas fiziskās darbības, veicot noteiktas fiziskas slodzes, piemēram, uzlabo rezultātus sprinta distancēs, kuras var noskriet 30–60 sekundēs, kā arī nedaudz garāku distanču skrējienos, kas veicami 1–2 minūtēs (3, 13). Tā kā H^+ jonu uzkrāšanās ir muskuļu noguruma cēlonis, tad bufersistēmu kapacitātes palielināšanās var būt nozīmīgs faktors atlēta darbību paaugstināšanā augstas intensitātes slodzēs.

Sporta treniņi uzlabo muskuļu bufersistēmu kapacitāti un H^+ jonu koncentrācijas regulāciju (3, 12, 23). Tomēr ne visi pētījumi par treniņu ietekmi uz bufersistēmu kapacitāti apstiprina pieņēmumu par tās palielināšanos (10, 16). Šādu rezultātu iemesls var būt atšķirīgās sākotnējās atlētu darbības un atšķirīgās treniņu metodes. Tie pētījumu autori, kas atzīmē muskuļu bufersistēmu kapacitātes uzlabošanu treniņu rezultātā, norāda arī, ka uzlabojas skrējienu rezultāti sprinta skrējienā un atkārtotos sprinta skrējienos, kā arī īslaicīgā vispārējā izturība (slodzēs, kas ilgst līdz 10 minūtēm) (3, 6, 25). Adaptāciju intensīvām fiziskām slodzēm nosaka daudzi mehānismi, tāpēc ir grūti izvērtēt tieši muskuļu bufersistēmu nozīmi atlētu darbību noteikšanā (20). Lielāka skeleta muskuļu bufersistēmu kapacitāte uzlabo darbības intensīvās slodzēs, ļaujot anaerobās glikolīzes reakcijai ilgāku laiku norisināties submaksimālā intensitātē, jo to darbības rezultātā palielinās laktāta koncentrācija muskuļos (un vēlāk asinīs), bet nenotiek H^+ jonu uzkrāšanās muskuļos un asinīs. Iepriekš minētie autori, kas savos pētījumos ir pierādījuši muskuļu bufersistēmu kapacitātes palielināšanos lielas intensitātes intervālu slodžu ietekmē, ir konstatējuši arī laktāta koncentrācijas palielināšanos asinīs, kas nav saistīta ar asins pH izmaiņām pirms un pēc treniņa (3). Tas ir svarīgi atlētiem, kuriem rezultātu sasniegšanai ir nepieciešamas augstas anaerobās darbības. Atlētiem, kas skrien 800 m distanci, arī ir konstatēta lielāka muskuļu bufersistēmu kapacitāte un asinīs lielākā koncentrācijā uzkrājas laktāts salīdzinājumā ar maratonskrējējiem un netrenētiem cilvēkiem (15). Komandu sporta veidu pārstāvjiem pēc spēles ir konstatētas mazākas H^+ jonu koncentrācijas izmaiņas asins plazmā nekā laktāta koncentrācijas izmaiņas, un tas liecina par labām spējām veikt atkārtotus sprinta skrējienu (4).

Tā kā sporta spēlēs rezultātu sasniegšanai ir nepieciešamas dažādas fiziskās īpašības, atlēti treniņos veic gan izturības, gan sprinta skrējienu, cerot, ka abu veidu treniņi palielinās muskuļu bufersistēmu kapacitāti. Tomēr *Bagsbo et al.* nav konstatējuši ticamas atšķirības muskuļu bufersistēmu kapacitātē, ja analizē profesionālu futbolistu un vidējo distanču skrējēju slodzi (2). Zinātniskajā literatūrā ir pretrunīgi dati par skeleta muskuļu bufersistēmu kapacitāti un treniņu slodzēm, un tas padara neskaidru jautājumu, vai mainīgas intensitātes slodzes sporta spēļu laikā palielina muskuļu bufersistēmu kapacitāti vairāk nekā izturības sporta veidu pārstāvjiem un cilvēkiem ar vidēju fizisko aktivitāti. *Edge et al.* pētījuma mērķis bija salīdzināt jaunu sieviešu dzimuma atlētu, kas trenējas dažādos sporta veidos, muskuļu bufersistēmu kapacitāti un viņu spējas veikt atkārtotus sprinta skrējienu (7). Autori ir noteikuši, ka sporta spēļu pārstāvēm (basketbolistēm, futbolistēm, hokejistēm un netbola spēlētājām) muskuļu bufersistēmu kapacitāte ir lielāka un rezultāti atkārtotos sprinta skrējienos ir labāki nekā izturības sportistēm (riteņbraucējām, airētājām, triatlonistēm) un netrenētām jauniešiem.

Mūsu pētījuma **mērķis** bija salīdzināt handbolistu (sporta spēļu pārstāvju) un šosejas riteņbraucēju (izturības sportistu) aerobās spējas un spējas saglabāt darbības, palielinoties laktāta koncentrācijai asinīs.

Metodika

Pētījumā brīvprātīgi piedalījās divas dažādu sporta veidu pārstāvju grupas.

1. Atlēti, kas trenējas sporta spēlēs, 11 LSPA vīriešu komandas (virslīgas) handbola spēlētāji vecumā no 19 līdz 22 gadiem, kas trenējas handbolā piecas reizes nedēļā un regulāri nedēļas nogalēs piedalās spēlēs. Handbolistu treniņu pieredze bija no septiņiem līdz divpadsmit gadiem. Aerobās spējas tika noteiktas Latvijas Olimpiskās vienības fizisko darbības spēju noteikšanas laboratorijā, noslēdzoties sacensību sezonas pirmajai kārtai (17).
2. Izturības sporta veida, šosejas riteņbraukšanas pārstāvji, 14 Latvijas Olimpiskās vienības un tās tuvāko rezervju riteņbraucēji vecumā no 18 līdz 21 gadam. Viņu treniņu stāžs bija no septiņiem līdz desmit gadiem. Aerobās spējas tika noteiktas Latvijas Olimpiskās vienības fizisko darbības spēju noteikšanas laboratorijā treniņu sagatavošanas perioda sākumā vai vidū, 13 riteņbraucējiem pārbaudes tika veiktas divus gadus pēc kārtas (18).

Handbolistu aerobo spēju noteikšanai pārbaudes dalībnieki laboratorijā veica testus uz slīdceļiņa. Testā izmantojām kāpņveidīgi pieaugošu slodzi, kas tika palielināta ik pēc 2 minūtēm par 0,15 m/s. Atlēti veica testu līdz spēku izsīkumam. Izelpotā gaisa sastāvs, plaušu ventilācija un elektrokardiogramma tika reģistrēti ar *Oxygen Mobile Via Sys* kardiopulmonālās diagnostikas iekārtu (*Via Sys Healthcare GMBH*, Vācija) aparātūru. Testa vidējais ilgums bija 28 ± 2 minūtes. Aprēķinājām katra handbolista skrējienā veiktā darba jaudu (P):

$$P = m \cdot D/t = m \cdot v \text{ (kg} \cdot \text{m/s)};$$

kur m – atlēta ķermeņa masa, D – noskrietās distances garums, t – skrējiena laiks; v – skriešanas ātrums. Tad izteicām handbolistu darba jaudu vatos (W):

$$P \text{ (W)} = P \text{ (kg} \cdot \text{m/s)} \cdot 9,81.$$

Katrs riteņbraucējs veica pakāpeniski pieaugošu slodzi uz mehāniskā veloergometra (*Monark*, Zviedrija) līdz spēku izsīkumam. Slodzes intensitāte sākotnēji bija 27 W, tad tā tika palielināta ik pa divām minūtēm par 12 W. Slodzes laikā ar kardiopulmonālās diagnostikas iekārtu *Oxygen Mobile Via Sys* (*Via Sys Healthcare GMBH*, Vācija) tika reģistrēta elektrokardiogramma un gāzu maiņas rādītāji. Testa vidējais ilgums bija 28 ± 2 minūtes.

Abām atlētu grupām ik pēc divām minūtēm ar ekspresdiagnostikas metodi, izmantojot speciālus laktāta analizatorus *Biosen 5030* (*EKF – diagnostic*, Vācija), tika noteikta pienskābes koncentrācija asins plazmā.

Handbolistiem un riteņbraucējiem aprēķinājām vidējos aerobo spēju, veicamā darba intensitātes, maksimālās laktāta koncentrācijas (kapilārajās asinīs) rādītājus un to standartnovirzes. Handbolistu un riteņbraucēju grupu vidējo rādītāju atšķirību ticamību noteicām, izmantojot Stjudenta kritēriju nesaistītām kopām. Atšķirību uzskatījām par ticamu, ja $p < 0,05$.

Rezultāti

Handbolistu (17) un riteņbraucēju (18) antropometriskie rādītāji ir attēloti 1. tabulā.

1. tabula. Handbolistu un riteņbraucēju vidējie antropometriskie rādītāji
Mean anthropometric characteristics of handball players and road cyclists

Sporta veids	Vecums (gadi, vid. ± SD)	Augums (cm, vid. ± SD)	Ķermeņa masa (kg, vid. ± SD)	Ķermeņa masas indekss (kg/m ² , vid. ± SD)
Handbols	20 ± 1	186,7 ± 8,1	84,7 ± 11,1	24,2 ± 1,7
Riteņbraukšana	19,3 ± 1,1	183,6 ± 5,4	73,4 ± 3,8	21,7 ± 1,1
Atšķir. ticamība	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,007$	$p < 0,001$

Abu atlētu grupu vidējie vecuma un auguma rādītāji statistiski ticami neatšķiras ($p > 0,05$). Vidējā ķermeņa masa un vidējais ķermeņa masas indekss handbolistiem ir ticami lielāki nekā riteņbraucējiem ($p < 0,05$). To var izskaidrot ar lielāku skeleta muskuļu masu un tauku daudzumu handbolistu ķermenī salīdzinājumā ar šosejas riteņbraucējiem.

Handbolistu (17) un riteņbraucēju (18) aerobās spējas ir salīdzinātas 2. tabulā.

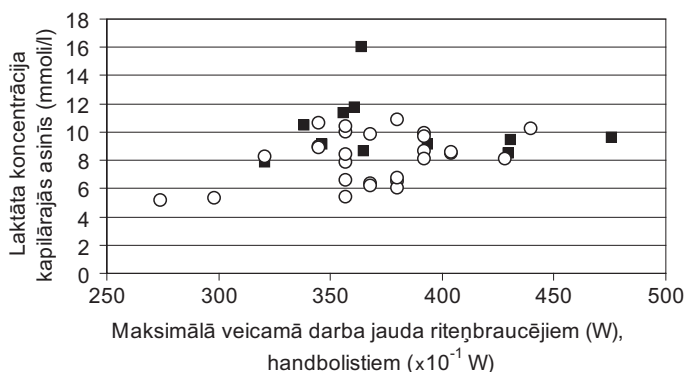
2. tabula. Handbolistu un riteņbraucēju vidējie aerobo spēju rādītāji
Mean characteristics of aerobic capacity in handball players and cyclists

Slodzes intensitāte	Anaerobā sliekšņa slodze			Maksimālā aerobā slodze		
	Rādītājs Sporta veids	VO ₂ (l/min., vid. ± SD)	Rel. VO ₂ (ml/kg·min., vid. ± SD)	Pulss (sit./min., vid. ± SD)	VO ₂ maks (l/min., vid. ± SD)	Rel. VO ₂ maks (ml/kg·min., vid. ± SD)
Handbolisti	3,46 ± 0,51	41,1 ± 4,9	169 ± 7	3,96 ± 0,54	46,4 ± 4,4	187 ± 6
Riteņbraucēji	3,85 ± 0,30	52,6 ± 3,7	167 ± 7	4,62 ± 0,40	63,2 ± 4,8	188 ± 9
Atšķirības ticamība	$p < 0,03$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,002$	$p < 0,001$	$p > 0,05$

Absolūtā un relatīvā skābekļa patēriņa vidējie lielumi riteņbraucējiem ir statistiski ticami augstāki nekā handbolistiem gan anaerobā sliekšņa intensitātes slodzē, gan skābekļa maksimālā patēriņa slodzē (maksimālā aerobā slodzē), $p < 0,03$. Šie rezultāti apstiprina, ka riteņbraucējiem kā izturības sporta veida pārstāvjiem ir ticami labākas aerobās spējas salīdzinājumā ar sporta spēļu pārstāvju – handbolistu – vidējiem rādītājiem. Vidējā pulsa frekvence anaerobās maiņas sliekšņa slodzē, kā arī maksimālās intensitātes aerobā slodzē handbolistiem un riteņbraucējiem statistiski ticami neatšķiras, $p > 0,05$.

Abu sporta veidu pārstāvji veica maksimālas intensitātes slodzi (handbolisti – skrienot pa slīdceļu, bet riteņbraucēji – braucot ar veloergometru līdz spēku izsīkumam. Slodzes testa beigās visiem atlētiem tika noteikta laktāta koncentrācija

kapilārajās asinīs. Sakarība starp maksimālās slodzes jaudu un laktāta koncentrāciju asinīs ir parādīta attēlā. Vairumam handbolistu laktāta koncentrācija asinīs ir lielāka nekā riteņbraucējiem.



Att. Sakarība starp maksimālo veicamā darba jaudu un laktāta koncentrāciju kapilārajās asinīs testa beigās:

- – handbolistiem testā noteikta jauda, skrienot ar maksimālu ātrumu pa slīdceliņu,
- – riteņbraucējiem noteikta maksimālā darba jauda uz veloergometra

Fig. Relationship between maximal power production and lactate concentration in periphery blood at the end of the load test:

- – maximal power of handball players is determined from running test on the treadmill,
- – maximal power of road cyclists is determined from load test on bicycle ergometer

Vidējā laktāta koncentrācija kapilārajās asinīs handbolistiem ($10,16 \pm 2,26$ mmoli/l) ir statistiski ticami lielāka nekā riteņbraucējiem ($8,14 \pm 2,42$ mmoli/l), $p < 0,02$.

Diskusija

Pētījuma rezultāti liecina, ka jauniem vīriešu dzimuma virslīgas handbolistiem ir augstāka intensīvu slodžu tolerance nekā augstas kvalifikācijas (Latvijas Olimpiskās vienības un tās tuvāko rezervju) šosejas riteņbraucējiem. Handbolisti spēj saglabāt darbaspējas, ja ir augstāka laktāta koncentrācija kapilārajās asinīs salīdzinājumā ar riteņbraucējiem. Tas liek domāt, ka regulāri augstas intensitātes treniņi un spēles ar dažāda ilguma ļoti intensīvām slodzēm un mazāk intensīvām slodzēm, ko veic sporta spēļu pārstāvji, var paaugstināt muskuļu un (vai) asins bufersistēmu kapacitāti. Izturības sportisti regulāri veic liela apjoma, bet mazākas intensitātes treniņu slodzi, kas ievērojami paaugstina viņu aerobās spējas, bet maz uzlabo muskuļu un asins bufersistēmu kapacitāti. Mūsu iegūtos datus apstiprina *Edge et al.* pētījuma rezultāti, kur jaunām sporta spēļu pārstāvēm (basketbolistēm, futbolistēm, hokejistēm un netbola spēlētājām) muskuļu bufersistēmu kapacitāte ir lielāka un rezultāti atkārtotos sprinta skrējienos ir labāki nekā izturības sportistēm (riteņbraucējām, airētājām, triatlonistēm) un netrenētām jauniešiem (7).

Vidējā laktāta koncentrācija (mmoli/l) kapilārajās asinīs handbolistiem ($10,16 \pm 2,26$) ir statistiski ticami lielāka nekā riteņbraucējiem ($8,14 \pm 2,42$), $p < 0,02$.

Tas nozīmē – ja ir lielāka laktāta koncentrācija asinīs, fiziskās darbības saglabā handbolisti, nevis riteņbraucēji.

Weston et al. uzskata, ka liela daudzuma H^+ jonu uzkrāšanās fizisku slodžu laikā veicina muskuļu bufersistēmu kapacitātes palielināšanos (26). H^+ jonu uzkrāšanos ietekmē sporta treniņu intensitāte, atpūtas intervālu ilgums un treniņu veids, kas var izraisīt atšķirīgas izmaiņas bufersistēmu kapacitātē (22, 27, 28). Daudzi autori ir konstatējuši laktāta koncentrācijas palielināšanos asinīs bez nozīmīgām vides pH izmaiņām sporta spēļu pārstāvjiem (2, 5). *Ellis et al.* (8) veica pētījumu ar intravenozu nātrija laktāta šķīduma ievadīšanu augstas klases riteņbraucējiem pirms 20 km distances veikšanas. Laktāta koncentrācija asinīs gan pirms, gan pēc distances veikšanas eksperimentālai riteņbraucēju grupai bija augstāka nekā kontrolgrupai. Laktāta koncentrācijas palielināšanās asinīs neietekmēja riteņbraucēju distances veikšanas laiku, darba jaudu un elpošanas rādītājus. Tas nozīmē, ka handbolistu muskuļos un asinīs pienskābe ātri tiek neitralizēta un pārvēršas par laktātu, kas neiespāido viņu darbības intensīvās slodzēs.

Secinājumi

1. Handbolistiem ir statistiski ticami lielāka vidējā ķermeņa masa ($p < 0,001$) un ķermeņa masas indekss ($p < 0,007$) nekā riteņbraucējiem. Tas izskaidrojams ar lielāku skeleta muskuļu masu un tauku daudzumu handbolistu ķermenī salīdzinājumā ar šosejas riteņbraucējiem.
2. Riteņbraucējiem kā izturības sporta veida pārstāvjiem ir ticami labākas aerobās spējas (absolūtais un relatīvais skābekļa patēriņš anaerobā sliekšņa un skābekļa maksimālā patēriņa intensitāšu slodzēs) salīdzinājumā ar sporta spēļu pārstāvju – handbolistu – vidējiem rādītājiem, $p < 0,03$.
3. Ja ir lielāka laktāta koncentrācija asinīs ($10,16 \pm 2,26$ mmoli/l), fiziskās darbības saglabā handbolisti, nevis riteņbraucēji ($8,14 \pm 2,42$ mmoli/l), $p < 0,02$. Tas netieši liecina, ka handbolistiem ir lielāka muskuļu un (vai) asins bufersistēmu kapacitāte nekā riteņbraucējiem.

Pateicība

Pateicamies sporta ārstei Dignai Jukmanei un Latvijas Olimpiskās vienības fizisko darbību noteikšanas laboratorijas kolektīvam par LSPA handbolistu un Latvijas izlases un tās rezervju riteņbraucēju darbību noteikšanu.

Literatūra

1. Allen DG, Westerblad H. Role of phosphate and calcium stores in muscle fatigue. *Journal of Physiology*, 2001, Vol. 536 (3): 657–665.
2. Bagsbo J, Michalsik L, Petersen A. Accumulated O_2 deficit during intense exercise muscle characteristics of elite athletes. *International Journal of Sports Medicine*, 1993, Vol. 14: 207–213.
3. Bell GJ, Wenger HA. The effect of one – legged sprint training on intramuscular pH and non – bicarbonate buffering capacity. *European Journal of Applied Physiology*, 1988, Vol. 58: 158–164.

4. Bishop D, Lawrence S, Spencer M. Predictors of repeated – sprint ability in elite female hockey players. *Journal of Science in Medicine and Sport*, 2003, Vol. 6: 199–209.
5. Bishop D, Spencer M. Determinants of repeated – sprint ability in well – trained team-sport athletes and endurance – trained athletes. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 2004, Vol. 44: 1–7.
6. Edge J, Bishop D, Dawson B, Goodman C. The effects of training intensity on muscle buffer capacity. *The European Congress of Sports Science*, 2002, 622.
7. Edge J, Bishop D, Hill – Haas S, Dawson B, Goodman C. Comparison of muscle buffer capacity and repeated – sprint ability of untrained, endurance – trained and team-sport athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 2006, Vol. 96: 225–234.
8. Ellis D, Simmons C, Miller B. Sodium lactate infusion during cycling time – trial does not increase lactate concentration or decrease performance. *European Journal of Sport Science*, 2009, Vol. 9: 367–374.
9. Favero TG, Zable AC, Bowman M, Thompson A, Abramson JJ. Metabolic end products inhibit sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release and H^+ ion binding. *Journal of Applied Physiology*, 1995, Vol. 78: 1665–1672.
10. Harmer AR, McKenna MJ, Sutton JR, Snow RJ, Ruell PA, Booth J, Thompson MW, Mackay NA, Stathis CG, Crameri RM, Carey MF, Eager DM. Skeletal muscle metabolic and ionic adaptations during intense exercise following sprint training in humans. *Journal of Applied Physiology*, 2000, Vol. 89: 1793–1803.
11. Juel C. Lactate – proton cotransport in skeletal muscle. *Physiology Review*, 1997, Vol. 77: 321–358.
12. Juel C. Muscle pH regulation: role of training. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1998, Vol. 162: 359–366.
13. Nevill ME, Boobis LS, Brooks S, Williams C. Effect of training on muscle metabolism during treadmill sprinting. *Journal of Applied Physiology*, 1989, Vol. 67: 2376–2382.
14. Parkhouse WS, McKenzie DC. Possible contribution of skeletal muscle buffers to enhanced anaerobic performance; a brief review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1984, Vol. 16: 328–338.
15. Parkhouse WS, McKenzie DC, Hochachka PW, Ovalle WK. Buffering capacity of deproteinized human vastus lateralis muscle. *Journal of Applied Physiology*, 1985, Vol. 58: 14–17.
16. Pilegaard H, Domino K, Noland K, Juel C, Hellsten Y, Halestrap AP, Bangsbo J. Effect of high – intensity exercise training on lactate/hydrogen ion transport capacity in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, 1999, Vol. 276: E.255–E.261.
17. Pontaga I., Židens J. Handbolistu fizisko īpašību izvērtējums. *LSPA Zinātniskie raksti*, 2006, 158.–163. lpp.
18. Pontaga I, Konrads A. Evaluation of endurance physiological characteristics in road cyclists. *Journal: Education. Physical Training. Sport (Lithuania)*, 2009, Vol. 72, No. 1: 85–91.
19. Robergs RA, Ghiasv F, Parker D. Biochemistry of exercise – induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2004, Vol. 287: R.502–R.516.
20. Sharp RL, Costill DL, Fink WJ, King DS. Effects of eight weeks of bicycle ergometer sprint training on human muscle buffer capacity. *International Journal of Sports Medicine*, 1986, Vol. 7: 13–17.

21. Spriet LL, Lindinger MI, McKelvie RS, Heigenhauser GJF, Jones NL. Muscle glycogenolysis and H⁺ concentration during maximal intermittent cycling. *Journal of Applied Physiology*, 1989, Vol. 66: 8–13.
22. Street D, Bangsbo J, Juel C. Interstitial pH in human skeletal muscle during and after dynamic graded exercise. *Journal of Physiology*, 2001, Vol. 537: 993–998.
23. Susuki Y, Ito O, Takahashi H, Takamatsu K. The effect of sprint training on skeletal muscle carnosine in humans. *International Journal of Sport and Health Sciences*, 2004, Vol. 2: 105–110.
24. Westerblad H, Bruton JD, Lannergren J. The effect of intracellular pH on contractile function of intact, single fibres of mouse muscle declines with increasing temperature. *Journal of Physiology*, 1997, Vol. 500: 193–204.
25. Weston AR, Myburgh KH, Lindsay FH, Dennis SC, Noakes TD, Hawley JA. Skeletal muscle buffering capacity and endurance performance after high – intensity interval training by well – trained cyclists. *European Journal of Applied Physiology*, 1997, Vol. 75: 7–13.
26. Weston AR, Wilson GR, Noakes TD, Myburgh KH. Skeletal muscle buffering capacity is higher in the superficial vastus than in the soleus of spontaneously running rats. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1996, Vol. 157: 211–216.
27. Yoshida T, Waitari H. ³¹P – Nuclear magnetic resonance spectroscopy study of the time course of energy metabolism during exercise and recovery. *European Journal Applied Physiology*, 1993 a, Vol. 66: 494–499.
28. Yoshida T, Waitari H. Changes in intracellular pH during repeated exercise. *European Journal Applied Physiology*, 1993 b, Vol. 67: 274–278.

Summary

Sport training intensity, rest interval duration and training mode influences the H⁺ ions accumulation, which causes different changes in buffering systems capacity and high intensity loads tolerance. The aim of our investigation was to compare aerobic capacity and ability to maintain performance at high blood lactate concentration in handball players (sport games players) and road cyclists (endurance athletes).

Two groups of high qualification male athletes participated in the investigation: handball players and cyclists. They performed incremental load test to maximal intensity: handball players - running test on a treadmill, but cyclists – the test on a bicycle ergometer. The cardiopulmonary diagnostic equipment is used for ventilatory characteristics measurement and registration of electrocardiography. The lactic acid concentration in the capillary blood was tested by special lactate analyzers.

The aerobic capacity is significantly greater in cyclists than in handball players, $p < 0.03$. Handball players maintain better performance at higher concentration of lactate in the blood (10.16 ± 2.26 mmol/l) in comparison with cyclists (8.14 ± 2.42 mmol/l), $p < 0.02$. It indirectly proves that muscles and (or) blood buffering systems capacity is greater in handball players than in the cyclists.

Keywords: *aerobic capacity, high intensity load tolerance, lactate, load test, cyclists, handball players.*

**Holedoholitiāzes ārstēšanas rezultāti, lietojot terapeitiskās
endoskopiskās retrogrādās holangiopankreatogrāfijas
metodes Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas
Gastroenteroloģijas centrā**

***Results of the Treatment of Choledocholithiasis
Using Therapeutic Endoscopic Retrograde
Holangiopancreatography Methods Pauls Stradins Clinical
University Hospital Gastroenterology Centre***

Baiba Putniņa, Aldis Puķītis

Rīgas Stradiņa universitāte
Dzirnciema iela 16, Rīga, LV-100
E-pasts: vejo@inbox.lv

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Gastroenteroloģijas centrs
Pilsuņu iela 13, Rīga, LV-1002
E-pasts: stradini@stradini.lv

Endoskopisko retrogrādo holangiopankreatogrāfiju (ERHP) mūsdienās arvien plašāk lieto gan holedoholitiāzes diagnostikai, gan terapijai. Endoskopisko metožu lietošanas iespējas pilnveidojas un tiek papildinātas ar jaunām tehnoloģijām, kas veicina terapijas efektivitātes palielināšanos. Vairumā terapeitisko ERHP izmanto papillotomiju selektīvai kopējā žultsvada kanulācijai, lai ar balonkatetru, ekstrakcijas groziņu vai kombinācijā ar mehānisko litotripsiju izvilktu akmeņus. Gadu gaitā ir ievērojami pieaudzis žultsakmeņu sekmīgas evakuācijas rādītājs līdz 85–99%, izmantojot papillotomiju un izvelkot akmeņus ar balonkatetru vai ekstrakcijas groziņu. Ja tika lietota groziņa ekstrakcija, žultsakmeņu evakuācijas rādītājs Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā bija nedaudz zemāks nekā citos ekspertu centros – 75,3%. Savukārt, ja tika izmantots balonkatetrs, veiksmīgas žultsakmens ekstrakcijas rādītāji ar 84,1% līdzinās daudzu citu pasaules centru rezultātiem. Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā, izmantojot papillotomiju un mehānisko litotripsiju, veiksmīgas žultsakmeņu ekstrakcijas rādītāji 79,7% ir līdzvērtīgi citu pasaules centru atspoguļotajiem rezultātiem. Iegūtie dati tiek izmantoti, lai pamatotu holedoholitiāzes endoskopiskās terapijas nozīmību salīdzinājumā ar citām saslīmšanām, kad tiek lietota ERHP, un lai panāktu efektīvāku diagnostiku un ārstēšanu (ar nelielu komplikāciju risku pacientam, ar mazāku līdzekļu izlietojumu, precīzāku, iepriekš zināmu, atbilstošu instrumentu izvēli), kas vērsta uz veselības aprūpes kvalitātes celšanu.

Atslēgvārdi: holedoholitiāze, endoskopiska retrogrāda holangiopankreatogrāfija (ERHP), endoskopiska papillotomija, endoskopiska žultsakmeņu evakuācija, litotripsija.

Ievads

Žultsakmeņu slimība ir mūsdienās izplatīta saslimšana gan Rietumvalstīs, gan arī ASV un Japānā. Aptuveni 15% ASV iedzīvotāju ir konstatēti žultsakmeņi. ASV katru gadu tiek veiktas apmēram 0,7 miljoni holecistektomiju. 15% no izdarītajām holecistektomijām atrod arī žultsakmeņus kopējā žultsvadā (holedoholitiāze). Pēc kopējās statistikas datiem, žultsvadu akmeņi gandrīz vienmēr ir saistīti ar žultspūšļa akmeņiem, un tos atrod aptuveni 10% pacientu. Ir zināms, ka arī pēc ķirurģiskās vai endoskopiskās holedoholitiāzes terapijas 5–20% gadījumu no jauna attīstās žultsakmeņi (2).

Klīniskajā praksē gan holedoholitiāzes diagnostiskos, gan terapeitiskos nolūkos arvien plašāk lieto endoskopisko retrogrādo holangiopankreatogrāfiju (ERHP). Vairumā terapeitisko ERHP izmanto papillotomiju kā tehniku selektīvai kopējā žultsvada kanulācijai, kas ir veiksmīga 80–95% gadījumu (5). Dziļo kanulāciju, kad katetra uzgalis šķērso *papilla duodeni major*, veic, lai ievadītu kontrastvielu, vizualizētu maģistrālos žultsvadus un izdarītu nepieciešamās terapeitiskās procedūras (2). Dziļā kopējā žultsvada kanulācija neizdodas (ap 5%), ja žultsvada atvere ir lokalizēta vairāk distāli, akmeņi cieši saspiež *ampulla hepatopancreatica* un ir papillas tūska. Šādos gadījumos veic *pre-cut* sfinkterotomiju, izmantojot adatas nazi. *Pre-cut* sfinkterotomija ir indicēta pacientiem ar apgrūtinātu kopējā žultsvada kanulāciju, lai piekļūtu žultsvadiem. Pēc sfinkterotomijas ir iespējams papildus veikt visas nepieciešamās terapeitiskās manipulācijas, piemēram, izvilkt akmeņus, ievietot stentu (endoprotēzi). Duodēna papillas balondilatācija var tikt lietota kā alternatīva sfinkterotomijai un ir rekomendējama pacientiem ar koagulopātijām, piemēram, aknu cirozi, kad ir paaugstināts asiņošanas risks, pacientiem ar izmainītu anatomiju, piemēram, pēc *Bilroth II* operācijām (19).

Viens no holedoholitiāzes terapijas paņēmieniem ir hidrostatiskā balonkatetra ievietošana žultsvadā, šķērsojot *sphincter of Oddi*. Fluoroskopijas kontrolē uzpilda balonkatetru līdz maksimālam diametram (8–10 mm). Ekstrakcijas balons kalpo akmeņu vai to daļu nosēsta ekstrakcijai (1). Pēc biliārās sfinkterotomijas sekojošā žultsakmens ekstrakcija, izmantojot groziņu vai balonkatetru, ir standarta endoskopiskā pieeja holedoholitiāzes ārstēšanai (19). Lietojot sfinkterotomiju un izvelkot akmeņus ar balonkatetru vai groziņu, daži endoskopiju eksperti ir sasnieguši ievērojamu evakuācijas rādītāju – 85–99% (2). Veicot diagnostisko ERHP, žultsvadu akmeņus var arī nepamanīt. Tāpēc ieteicams žultsvadu revīziju ar groziņu vai balonkatetru veikt pat tad, ja ir neizmainīta holangiogramma, kad ir aizdomas par žultsakmeņiem žultsvados (18). Žultsakmeņus, kuru izmērs ir līdz 20 mm, izdodas evakuēt 90–95% gadījumu. Ja to diametrs ir lielāks par 25 mm, groziņu nevar atvērt, lai aptvertu akmeni, un tos evakuēt nevar (1). Endoskopiskā terapija žultsakmeņiem ir apgrūtināta, ja akmens ir liels, tad parasti lieto endoskopisko mehānisko litotripsiju (akmeņu skaldīšanu žultsvadu lūmenā) (15). To lieto arī, lai samazinātu lielo vai grūti evakuējamo akmeņu izmērus, atvieglotu to izņemšanu vai pasāžu no žults vai aizkuņģa dziedzera vadiem vai tos fragmentētu (8).

Līdz šim Latvijā nav veikti salīdzinoši pētījumi par terapeitisko ERHP metožu lietošanu holedoholitiāzes ārstēšanai. Pētījuma **mērķis** bija Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā izvērtēt holedoholitiāzes ārstēšanas terapeitiskās endoskopiskās metodes un analizēt to efektivitāti.

Materiāls, metodes

Pētījumā no kopējiem 1364 pacientiem retrospektīvi tika atlasīti 498 pacienti, kam bija diagnoze holedoholitiāze, holelitiāze, holecistolitiāze un kam Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā no 2002. līdz 2009. gadam tika veikta diagnostiska vai terapeitiska ERHP. Pētījuma veikšanai tika saņemta Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta klīniski fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejas atļauja (Nr. 2, 25.02.2009.). No visiem 1364 pacientiem 87 (6,37%) netika atrasta patoloģija. No pētījumā analizētajiem 498 pacientiem holedoholitiāze bija biežākā patoloģija 480 pacientiem, holelitiāze – 13 pacientiem un holecistolitiāze – 5 pacientiem.

Dati tika konvertēti *Microsoft Office Excel 2003*, vajadzīgie dati tika kodēti. Darba rezultāti tika matemātiski un statistiski apstrādāti, lietojot datorprogrammu *SPSS for Windows, 17.0*. Kategorizētie lielumi tika salīdzināti ar Pīrsona χ^2 testu. Pacientu grupu salīdzināšanai pēc kvantitatīvas normāli sadalītas pazīmes tika izmantota parametriskā viena faktora dispersijas analīze (ANOVA). Nulles hipotēzes noraidīšanai tika pieņemts būtiskuma līmenis $p = 0,05$, nulles hipotēze tika noraidīta, ja p vērtība bija mazāka par 0,05. Simptomu un faktoru biežuma analīzē, salīdzinot pacientu grupas, tika noteikta salīdzināmo parametru konstatēšanas izredžu attiecība (OR) un 95% ticamības intervāls (95% CI), izmantojot Kornfilda metodi. Gadījumos, kad ticamības intervāla robežas bija pārāk lielas, tika aprēķinātas precīzas ticamības intervāla robežas. Situācijās, kad analizēto gadījumu skaits bija mazāks par 5, precīza varbūtības p vērtība pēc χ^2 testa tika noteikta ar divpusējo Fišera metodi.

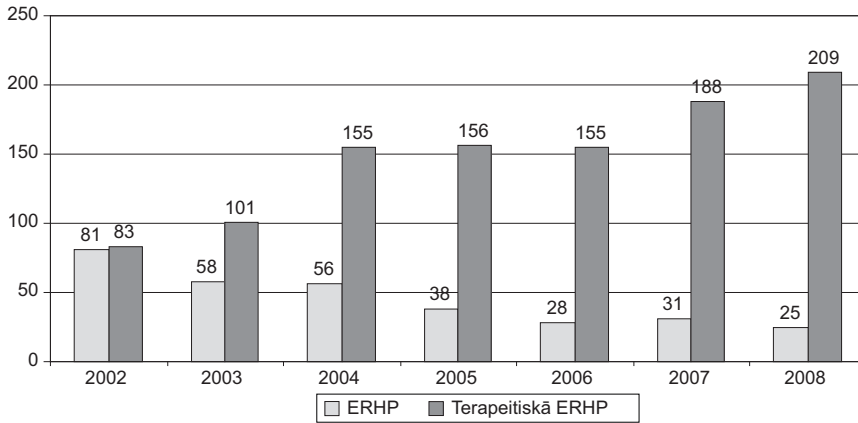
Rezultāti

Darbā tika analizēti 498 pacienti, tai skaitā 337 (67,6%) sievietes un 161 (32,4%) vīrieši. 480 pacientiem, tai skaitā 325 (67,7%) sievietēm un 155 (32,3%) vīriešiem, bija diagnoze holedoholitiāze. 13 pacientiem, tai skaitā 8 (61,5%) sievietēm un 5 (38,5%) vīriešiem, bija diagnoze holelitiāze. 5 pacientiem, tai skaitā 4 (80%) sievietēm un 1 (20%) vīrietim, bija diagnoze holecistolitiāze.

1. attēlā redzams visu 1364 diagnostisko un terapeitisko ERHP sadalījums pa procedūras izpildes gadiem. Tas parāda tendenci, ka diagnostisko ERHP skaits stabili samazinās, bet terapeitisko ERHP skaits no gada uz gadu palielinās. Redzams, ka 2002. gadā proporcija bija gandrīz līdzvērtīga, bet 2008. gadā terapeitisko ERHP pārsvars ir 8,36 reizes lielāks.

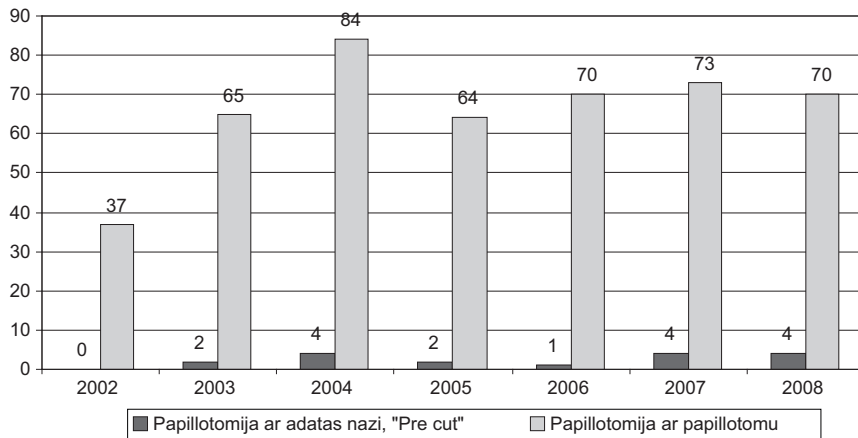
Visbiežāk veiktā terapeitiskā procedūra bija papillotomija. No visiem 498 pacientiem *pre cut* papillotomija un papillotomija ar papillotomu tika veiktas 480 (96,4%) slimniekiem. Papillotomija tika izdarīta 186 pacientiem, 38,7% no visām procedūrām. Papillotomija kopā ar citām procedūrām tika veikta 294 pacientiem, tai skaitā 198 sievietēm un 97 vīriešiem.

No visiem 498 pacientiem papillotomija ar papillotomu tika veikta 463 (96,5%) pacientiem un *pre cut* papillotomija – 17 (3,5%) slimniekiem (sk. 2. att.) Ar standarta papillotomu veikto papillotomiju ievērojamais skaitliskais īpatsvars gadu gaitā saglabājas stabils. Izteikti mazs procedūru skaits ir bijis 2002. gadā – 37 papillotomijas.



1. att. Diagnostisko un terapeitisko ERHP sadalījuma izmaiņas no 2002. gada līdz 2008. gadam

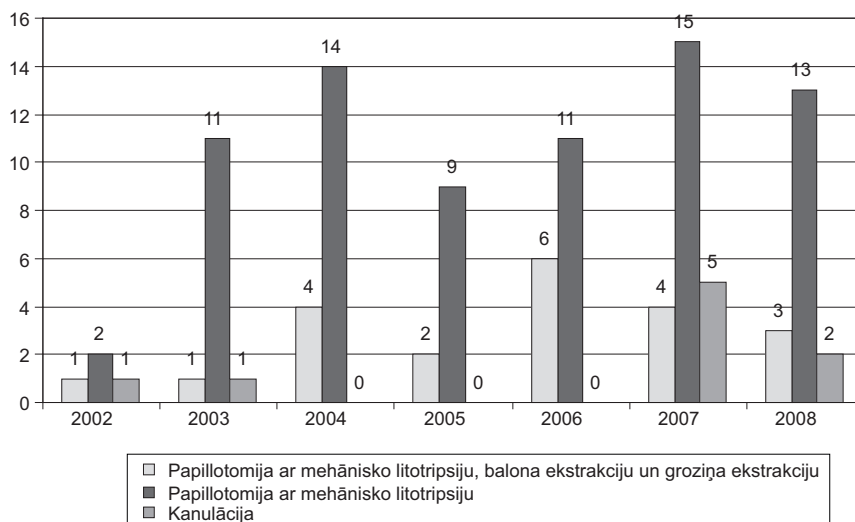
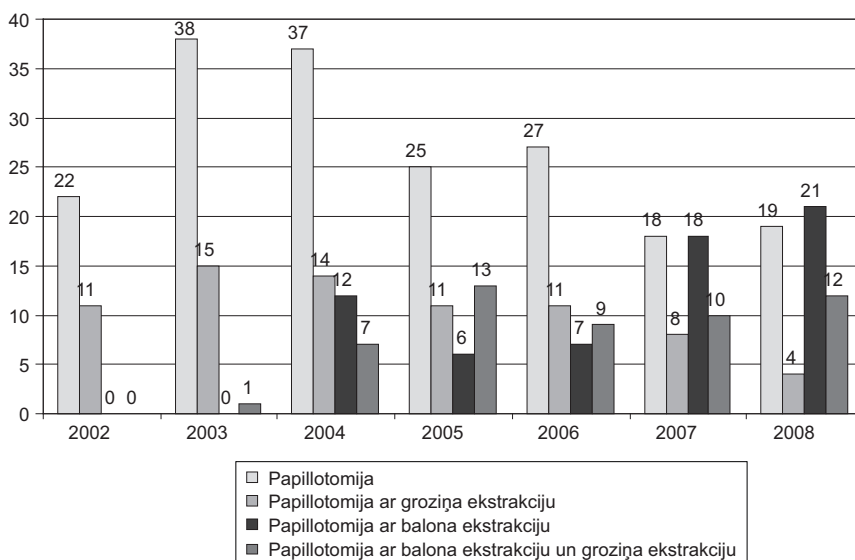
Fig. 1. Diagnostic and therapeutic ERCP change from year 2002 to year 2008



2. att. Pētījumā analizēto 480 pacientu, kuriem veikta papillotomija ar papillotomu un pre cut papillotomija, sadalījuma skaita izmaiņas no 2002. gada līdz 2008. gadam

Fig. 2. In study analysed 480 patients whom done papillotomy with papillotomy and „Pre cut” papillotomy quantity change from year 2002 to year 2008

Analizētajiem 480 pacientiem tika veiktas šādas procedūras: 186 (38,7%) pacientiem – papillotomija, 74 (15,4%) – papillotomija ar groziņa ekstrakciju, 64 (13,3%) – papillotomija ar balona ekstrakciju, 52 (10,8%) – papillotomija ar balona ekstrakciju un groziņa ekstrakciju, 21 (4,4%) – papillotomija ar mehānisko litotripsiju, balona ekstrakcija un groziņa ekstrakcija, 75 (15,6%) – papillotomija ar mehānisko litotripsiju, 9 (1,8%) – kanulācija. 2. un 3. attēlā redzams, ka gadu gaitā papillotomiju skaits sarūk, bet palielinās kombinētu terapeitisku ERHP procedūru īpatsvars.



3. att. Pētījumā analizēto pacientu, kuriem veiktas terapeitiskās ERHP procedūras, sadalījuma izmaiņas no 2002. gada līdz 2008. gadam

Fig. 3. In study analysed patients whom done therapeutic ERCP quantity change from year 2002 to year 2008

Lai statistiski salīdzinātu ERHP procedūru veiksmīgo rezultātu ar žultsakmens stāvokli pēc terapeitiskās ERHP, tika atlasītas vairākas pacientu grupas ar šādām pazīmēm:

- 1) pacienti ar diagnozi holedoholitiāze, holeritiāze un holecistolitiāze;
- 2) pacienti, kuriem tika veikta terapeitiskā ERHP;

- 3) pacienti, kuriem žultsakmens procedūras laikā tika ekstrahēts;
- 4) pacienti, kuriem žultsakmens procedūras laikā netika ekstrahēts;
- 5) pacienti, kuriem žultsakmens procedūras laikā netika atrasts.

Minētajiem parametriem atbilda 471 pacients. No pētījumā analizētajiem 498 pacientiem šajā grupā netika iekļauti tie, kuriem tika veikta diagnostiskā ERHP un kuriem procedūras aprakstā nebija datu par žultsakmens stāvokli pēc procedūras.

Papillotomija ar papillotomu kopumā tika veikta 453 pacientiem visās analizējamās vecuma grupās. No tiem 308 (67,9%) bija sievietes un 145 (32,1%) vīrieši. Papillotomija ar adatas nazi (*pre cut*) tika veikta 17 pacientiem visās analizējamās vecuma grupās, kur 12 (70,5%) bija sievietes un 5 (29,5%) vīrieši. Papillotomija ar groziņa ekstrakciju – 73 pacientiem visās analizējamās vecuma grupās. No tiem 55 (75,3%) bija sievietes un 18 (24,7%) vīrieši. Papillotomija ar balona ekstrakciju kopumā tika veikta 63 pacientiem visās analizējamās vecuma grupās, 40 (63,4%) bija sievietes un 23 (36,5%) vīrieši. Papillotomija ar balona ekstrakciju un groziņa ekstrakciju – 50 pacientiem visās analizējamās vecuma grupās, kur 32 (64%) bija sievietes un 18 (36%) vīrieši.

Papillotomija ar mehānisko litotripsiju, balona ekstrakciju un groziņa ekstrakciju kopumā tika veikta 21 pacientiem visās analizējamās vecuma grupās. No tiem 12 (57,1%) bija sievietes un 9 (42,9%) vīrieši. Papillotomija ar mehānisko litotripsiju tika veikta 74 pacientiem visās analizējamās vecuma grupās, 49 (66,2%) sievietēm un 25 (33,8%) vīriešiem. Žultsvadu kanulācija tika izdarīta 6 pacientiem visās analizējamās vecuma grupās. No tiem 4 (66,6%) bija sievietes un 2 (33,4%) vīrieši.

Kopumā žultsakmeni ekstrahēja 283 pacientiem (pavisam bija 471 slimnieks) (no 498 pacientiem šajā grupā netika iekļauti tie, kam tika veikta diagnostiskā ERHP un kam procedūras aprakstā nebija datu par žultsakmens stāvokli pēc procedūras), 181 gadījumā akmens netika ekstrahēts, 7 slimniekiem tas netika atrasts.

1. tabula. Žultsakmeņu ekstrakcijas rezultāti pēc dažādu terapeitisku ERHP metožu lietošanas

Table 1. Results of biliary stone extraction after different therapeutic ERCP procedures

Procedūra	Žultsakmens tika ekstrahēts	Žultsakmens netika ekstrahēts
Papillotomija	66 ($p < 0,001$)	118 ($p < 0,001$)
Papillotomija ar adatas nazi (<i>pre cut</i>)	14 ($p < 0,056$)	3 ($p < 0,056$)
Papillotomija ar groziņa ekstrakciju	55 ($p < 0,004$)	18 ($p < 0,004$)
Papillotomija ar balona ekstrakciju	53 ($p < 0,001$)	10 ($p < 0,001$)
Papillotomija ar groziņa un balona ekstrakciju	28 ($p < 0,533$)	22 ($p < 0,533$)
Papillotomija ar mehānisko litotripsiju, balona ekstrakciju un groziņa ekstrakciju	18 ($p < 0,014$)	3 ($p < 0,014$)
Papillotomija ar mehānisko litotripsiju	59 ($p < 0,001$)	15 ($p < 0,001$)
Kanulācija	4 ($p < 0,740$)	2 ($p < 0,740$)

Papillotomiju analizējamajā grupā veica 184 pacientiem. Žultsakmens tika ekstrahēts 66 (35,9%) gadījumos, bet 118 slimniekiem (64,1%) akmens palika vadā vai netika atrasts.

Papillotomija ar adatas nazi (*pre cut*) tika veikta 17 analizējamās grupas pacientiem. Žultsakmens tika ekstrahēts 14 (82,3%) gadījumos, bet 3 gadījumos (17,7%) akmens palika vadā vai netika atrasts. Papillotomija ar adatas nazi (*pre cut*) tika veikta deviņiem pacientiem, papillotomiju apvienojot ar papillotomu, diviem pacientiem to apvienojot ar groziņa ekstrakciju, trijiem pacientiem to apvienojot ar balona ekstrakciju, diviem pacientiem apvienojot ar groziņa ekstrakciju un balona ekstrakciju un vienam pacientam to apvienojot ar groziņa ekstrakciju, balona ekstrakciju un mehānisko litotripsiju.

Papillotomija ar groziņa ekstrakciju tika veikta 73 analizējamās grupas pacientiem. Žultsakmens tika ekstrahēts 55 (75,3%) gadījumos, bet 18 (24,7%) slimniekiem akmens palika vadā vai netika atrasts.

Papillotomija ar balona ekstrakciju tika veikta 63 analizējamās grupas pacientiem. Žultsakmens tika ekstrahēts 53 (84,1%) gadījumos, bet 10 (15,9%) slimniekiem akmens palika vadā vai netika atrasts.

Papillotomija ar groziņa ekstrakciju un balona ekstrakciju tika veikta 50 analizējamās grupas pacientiem. Žultsakmens tika ekstrahēts 28 (56%) gadījumos, bet 22 (44%) slimniekiem akmens palika vadā vai netika atrasts.

Papillotomija ar mehānisko litotripsiju, balona ekstrakciju un groziņa ekstrakciju tika veikta 21 analizējamās grupas pacientam. Žultsakmens tika ekstrahēts 18 (85,7%) gadījumos, bet 3 (14,3%) slimniekiem akmens palika vadā vai netika atrasts.

Papillotomiju ar mehānisko litotripsiju tika veikta 74 analizējamās grupas pacientiem. Žultsakmens tika ekstrahēts 59 (79,7%) gadījumos, bet 15 (20,3%) slimniekiem akmens palika vadā vai netika atrasts.

Kanulācija tika veikta 6 analizējamās grupas pacientiem. Žultsakmens tika ekstrahēts 4 (66,6%) gadījumos, bet 2 (33,4%) slimniekiem akmens palika vadā vai netika atrasts.

Diskusija

No iegūtajiem datiem var secināt, ka atskaites periodā vērojama tendence diagnostisko ERHP skaitam stabili samazināties, bet terapeitisko ERHP skaitam gadu no gada palielināties. Redzams, ka 2002. gadā diagnostisko un terapeitisko ERHP skaits bija līdzvērtīgs, bet 2008. gadā terapeitisko ERHP pārsvars bija 8,36 reizes lielāks (25 diagnostiskās ERHP un 209 terapeitiskās ERHP). Diagnostisko ERHP skaita samazināšanās ir progresīva pazīme, jo ERHP mūsdienās pakāpeniski kļūst par terapeitisku procedūru. Pēc pētījumā iegūtajiem datiem redzams, ka holedoholitiāzes terapijas taktika atbilst pasaulē atzītām tendencēm, kur pamatā lieto ERHP terapeitiskās metodes. Pacientu skaits, kam tiek veikta ERHP un kam nav holedoholitiāzes atrades, gadu gaitā samazinās. Šie dati liecina par efektīvu pirmsprocedūras izmeklēšanas taktiku un pamato tendenci, ka invazīvas izmeklēšanas metodes ikdienā tiek izmantotas arvien retāk. Līdzīga attīstība šobrīd ir arī citos gastroenteroloģijas centros pasaulē, jo terapeitiskā ERHP ir sarežģīta procedūra ar

nopietnu komplikāciju pacientam un izmaksu slogu veselības sistēmai, tādēļ tās izmantošanai jābūt racionālai.

Visbiežāk veiktā terapeitiskā ERHP manipulācija bija papillotomija. *Pre cut* papillotomija un papillotomija ar papillotomu kopumā tika veikta 480 (96,4%) no visiem 498 pētījumā analizētajiem pacientiem; papillotomija bez citām procedūrām – 186 pacientiem, 38,7% no visām procedūrām; papillotomija kopā ar citām procedūrām – 294 pacientiem; papillotomija ar papillotomu – 463 (96,5%) pacientiem; *pre cut* papillotomija – 17 (3,5%) no visiem 498 pētījumā analizētajiem pacientiem. Pētījuma dati pamato, ka, veicot papillotomiju bez citām procedūrām, tā nav pietiekami efektīva žultsakmens ekstrakcijai. Papillotomija galvenokārt tiek izmantota kā piekļuves veids žults ceļiem, nevis kā mērķprocedūra (reģistrēti tikai 35,8% žultsakmens evakuācijas gadījumi). Arī pasaules zinātniskajā literatūrā papillotomiju apraksta līdzīgi – kā galveno piekļuves veidu žultsvadiem (12, 13). Žultsakmeņu evakuācijas vislielāko īpatsvaru (99%), veicot sfinkterotomiju pirmoreiz, un pilnīgu žultsvadu konkrētu ekstrakciju apraksta *Catherine J. Larkin* (5). Šie rezultāti ir labāki par tiem, kas iegūti Gastroenteroloģijas centrā, un vienlaikus pamato papillotomijas nozīmi un iespējas veiksmīgai terapeitiskai intervencei holedoholitiāzes gadījumā.

Pēc zinātniskās literatūras datiem, adatas naža (*pre cut*) papillotomija uzlabo endoskopiskās procedūras ar sfinkterotomiju par aptuveni 10%, kas kopumā ir vērā ņemams panākums. Veicot papillotomiju ar adatas nazi, komplikāciju rādītāji ir apmēram tādi paši, kā veicot endoskopisko sfinkterotomiju. Adatas naža papillotomija var palielināt endoskopiskās sfinkterotomijas panākumus no 87% (sfinkterotomija) līdz 97% (sfinkterotomija un adatas naža papillotomija) (9). Adatas naža papillotomija ir droša un efektīva, tomēr tās izmantošana jāizvēlas tiem pacientiem, kam tā ir indicēta. Varētu rosināt arī Latvijas gastroenteroloģijas centros biežāk izmantot adatas naža papillotomiju, tādējādi palielinot terapeitiskās ERHP procedūras efektivitāti pacientiem ar holedoholitiāzi.

No visiem 498 pētījumā analizētajiem pacientiem 481 slimniekam tika veiktas šādas procedūras: papillotomija ar groziņa ekstrakciju – 74 (15,4%) slimniekiem, papillotomija ar balona ekstrakciju – 64 (13,3%), papillotomija ar balona un groziņa ekstrakciju – 52 (10,8%), papillotomija ar mehānisko litotripsiju, balona un groziņa ekstrakciju – 21 (4,4%), papillotomija ar mehānisko litotripsiju – 75 (15,6%), kanulācija – 9 (1,8%) pacientiem. Salīdzinot ar mult centru pētījumu (8204 pacienti tika ārstēti trijos endoskopiju centros Čīlē, Vācijā un Indijā), 86–91% no visiem kopējā žultsvada akmeņiem tika ekstrahēti pēc endoskopiskās papillotomijas, izmantojot *Dormia* groziņu (4, 16), un divu gadu laikā 791 pacientiem tika veikta sfinkterotomija un ar *Dormia* groziņu ekstrahēti žultsakmeņi. Tā bija veiksmīga 683 pacientiem (86%). Gastroenteroloģijas centrā žultsakmeņu ekstrakcijas rādītājs ir 75,3%, un tas ir nedaudz zemāks nekā citos apskatītajos centros, jo pētījumā tika iekļauti dati par ilgāku laika posmu un veikto terapeitisko procedūru skaits atskaites perioda sākumā bija neliels. Līdzīgi *Davidson BR* (7) apraksta, ka pirmās ERHP sesijās, izmantojot tikai ekstrakcijas balonu vai *Dormia* groziņu, ir aptuveni 70–75%, un tas ir sliktāks rādītājs nekā mūsu pētījumā. Kopumā var secināt, ka Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā papillotomiju ar balonkatetru ekstrakciju rādītāji žultsakmeņu terapijai līdzinās daudzu citu pasaules centru rādītājiem.

Pēc zinātniskās literatūras datiem, žultsakmeņu evakuācija ar balonkatetru un groziņu tiek apskatīta kopā. Nav konkrētu pētījumu tikai par papillotomiju ar balona ekstrakciju. Gastroenteroloģijas centrā holedoholitiāzes terapijas rezultāts ar papillotomiju un balona ekstrakciju ir 84,1%. Daži endoskopiju centri ir sasnieguši žultsvadu akmeņu evakuācijas koeficientu, kas visiem žultsvadu akmeņiem ir lielāks par 99% (2). Kompetentiem ERHP endoskopistiem veiksmīgs žultsakmeņu evakuācijas rezultāts ir vairāk nekā 85% gadījumu, kad tiek izmantota sfinkterotomija un akmeņu izvilkšana ar balonkatetru vai groziņu. Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centra sasniegumi norāda uz labiem centra kvalitātes rādītājiem un atbilstību labas prakses standartiem, piemēram, *Todd H. Baron* (2) veiktajam pētījumam.

Pēc zinātniskajiem publicējumiem ir zināms, ka pēc sfinkterotomijas, ekstrahējot žultsakmeņus un izmantojot ekstrakcijas balonus un *Dormia* groziņus, veiksmīgs procedūras rezultāts var tikt sasniegts 73% pacientu pirmajā endoskopijas mēģinājumā (10). Galvenais faktors, kas kavē akmeņu ekstrakciju, ir tā lielais izmērs (diametrs lielāks par 15 mm) un garais, tievais konusveida kopējais žultsvads (14). Zinātniskajā literatūrā aprakstīts, ka neveiksmīgas ekstrakcijas biežāk sastopamas sievietēm. Tas ir apstiprināts arī Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centra atradē. Šajā pētījumā nav analizēti dati par neveiksmīgām žultsakmeņu ekstrakcijām, taču pēc aptuveni aprēķiniem tie varētu būt tādi paši kā citu autoru darbos publicētie.

Aizkuņģa dziedzera un kopējā žultsvada akmeņu veiksmīgai ekstrakcijai ERHP laikā svarīga nozīme ir mehāniskai litotripsijai (17). Veicot endoskopisko sfinkterotomiju, ekstrakcijas ar balonu vai *Dormia* groziņu, pēc endoskopiskās mehāniskās litotripsijas ar dažām ERHP sesijām pilnīga akmeņu ekstrakcija bija iespējama 90–95% pacientu, un tas ir ļoti labs rādītājs (2, 3). Mūsu centra datu rezultāts ir nedaudz mazāks – 85,7%.

Ar mehānisko litotripsiju var pilnīgi iztīrīt žultsvadus aptuveni 80–90% gadījumu (6). *Gutiérrez Bermúdez* secinājis, ka mehāniskā litotripsija ir veiksmīga aptuveni 70% pacientu ar grūti ekstrahējamiem žultsvadu akmeņiem (11). Vienīgais faktors, kas prognozē procedūras neveiksmi, ir mehāniskās litotripsijas tips. Mehāniskā litotripsija ir veiksmīga vairāk nekā 80% gadījumu, kad standarta balona vai groziņa ekstrakcija nevar tikt veikta (19). Problēmas rodas, ja akmeņi ir iestrēdzis žultsvadā (19). Iestrēguši žultsakmeņi, akmeņu lielums (lielāks vai vienāds ar 30 mm) vai akmeņu lieluma un žults ceļu diametrs (lielāks par 1,0) ir neveiksmīgas endoskopiskās mehāniskās litotripsijas rādītāji (15). Daži centri, lietojot papillotomiju un mehānisko litotripsiju, sasnieguši ļoti labus žultsakmeņu ekstrakcijas rezultātus (70–90%). Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centra sasniegtais rezultāts (79,7%) ir labāks par citu valstu centru uzrādītajiem skaitļiem. Šo kombinēto metodi galvenokārt izmanto sarežģītos gadījumos, kad citas metodes nav devušas gaidīto rezultātu. Var secināt, ka papillotomiju veikšana ar mehānisko litotripsiju mūsu centrā ir ļoti labā līmenī. Ieteicams Gastroenteroloģijas centrā vēl biežāk izmantot mehānisko litotripsiju un tādējādi vēl vairāk uzlabot veiksmīgas žultsakmeņu ekstrakcijas rezultātu.

Secinājumi

1. Holedoholitiāzes ārstēšanai Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā lietoto diagnostisko ERHP skaitam laika posmā no 2002. līdz 2009. gadam ir tendence samazināties, bet terapeitisko ERHP skaitam ar katru gadu palielināties.
2. Visbiežāk veiktā ERHP terapeitiskā procedūra (96,4%) bija papillotomija (*pre cut* papillotomija un papillotomija ar papillotomu), kas galvenokārt tiek izmantota, lai nodrošinātu pieeju žultsvadam. Katru gadu vērojama tendence palielināties to papillotomiju skaitam, kas veiktas kopā ar mehānisko litotripsiju. Ar gadiem procedūru skaits strauji nemainās, bet nāk klāt jaunas, kas aizstāj vecās, un tādējādi palielinās terapijas efektivitāte.
3. Žultsakmeņu ekstrakcijas rādītājs papillotomijai ar groziņa ekstrakciju ir 75,3% ($p < 0,004$; $OR = 2,278$; $RR = 1,315$), un tas ir nedaudz zemāks nekā citos ekspertu centros, savukārt papillotomijai ar balona ekstrakciju tas ir 84,1% ($p < 0,001$; $OR = 4,102$; $RR = 1,315$) un līdzinās daudzu citu pasaules centru rezultātiem. Papillotomijai ar mehānisko litotripsiju šis rādītājs ir 79,7% ($p < 0,001$; $OR = 3,038$; $RR = 1,315$) un atbilst citu pasaules centru rādītājiem.

Pētījumā ir statistiski izanalizēts, kādas endoskopiskās procedūras holedoholitiāzes terapijā gadu gaitā ir bijušas visefektīvākās. Darbā iegūtie rezultāti sniedz jaunu, Latvijā līdz šim nepublicētu informāciju par holedoholitiāzes ārstēšanas iespējām, lietojot terapeitiskās ERHP metodes. Šie rezultāti varētu tikt izmantoti nākotnē, lai plānotu efektīvāku ārstēšanu ar mazākiem līdzekļiem, tas nozīmē precīzāku, iepriekš zināmu, atbilstošu instrumentu izvēli. Iegūtie rezultāti var tikt izmantoti, lai parādītu endoskopiskās terapijas kvantitatīvo nozīmi holedoholitiāzes ārstēšanā salīdzinājumā ar citām saslimšanām, kuru terapijā tiek lietota ERHP.

Literatūra

1. Pokrotnieks J. Gastrointestinālā endoskopija. Rīga: Pilatus, 2000, 9.–129. lpp.
2. Baron Todd H, Petersen Bret T, Mergener Klaus, Amitabh Chak, Cohen Jonathan, Deal Stephen E, Hoffinan Brenda, Jacobson Brian C, Petrini John L, Safdi Michael A, Faigel Douglas O, Pike Irving M. Quality Indicators for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *The American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101: 892–897.
3. Bergman JGG, Rauws EAJ, Tijssen JGP, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Biliary endoprosthesis in elderly patients with endoscopically irretrievable common bile duct stones: report on 117 patients. *Gastrointestinal endoscopy*, 1995, 42: 195–201.
4. Binmoeller KF, Bruckner M, Thonke F, Soehendra N. Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy*, 1993, 25: 201–206.
5. Catherine J. Larkin, Kees Huibregtse. Precut Sphincterotomy: Indications, Pitfalls, and Complications. *Current Gastroenterology Reports*, 2001, 3: 147–153.
6. Chang Wen-Hsiung, Chu Cheng-Hsin, Wang Tsang-En, Chen Ming-Jen, Lin Ching-Chung. Outcome of simple use of mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11: 593–596.

7. Davidson BR, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients with gallbladder in situ considered unfit for surgery. *Gut*, 1988, 29: 114–120.
8. DiSario James, Chuttani Ram, Croffie Joseph, Liu Julia, Mishkin Daniel, Shah Raj, Lehel Somogyi, William Tierney, Louis M. Wong Kee Song, Bret T. Petersen. Biliary and pancreatic lithotripsy devices. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2007, 65: 6750–6756.
9. Foutch PG. A prospective assessment of results for needle-knife papillotomy and standard endoscopic sphincterotomy. *Gastrointestinal endoscopy*, 1995, 41: 25–32.
10. García-Cano Lizcano J, González Martín JA, Pérez Sola A, Morillas Ariño MJ. Success rate of complete extraction of common bile duct stones at first endoscopy attempt. *Revista española de enfermedades digestivas*, 2002, 94: 340–350.
11. Gutiérrez-Bermúdez JA, Adalid-Martínez R, Güitrón-Cantú A. Endoscopic mechanical lithotripsy in choledocholithiasis of difficult extraction handling. *Rev Gastroenterol Mex.*, 2006, 71: 16–21.
12. Hamy A, Hennekinne S, Pessaux P, Lada P, Randriamananjo S, Lermite E, Boyer J, Arhaud P. Endoscopic sphincterotomy Endoscopic Sphincterotomy prior to Laparoscopic Cholecystectomy for treatment of cholelithiasis. *Surgical Endoscopy*, 2003, 17: 872–875.
13. Joseph B. Petelin. Surgical Management of Common Bile Duct Stones. NIH State-of-the-Science Conference on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) for Diagnosis and Therapy. 14–16.2002.01.
14. Lambert ME, Betts CD, Hill J, Faragher EB, Martin DF, Tweedle DEF. Endoscopic sphincterotomy: The whole truth. *British Journal of Surgery*, 1991, 78: 473–476.
15. Lee SH, Park JK, Yoon WJ, Lee JK, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB. Forecasting and Retreatment of Unsuccessful Endoscopic Mechanical Lithotripsy in Patients with Difficult Bile Duct Stones. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2005, 31: 374–382.
16. Seitz Uwe, Bapaye Amol, Bohnacker Sabine, Navarrete Claudio, Maydeo Amit, Soehendra Nib. Advances in Therapeutic Endoscopic Treatment of Common Bile Duct Stones. *World Journal of Surgery*, 1998, 22: 1133–1144.
17. Thomas M, Howell DA, Carr-Locke D, Mel Wilcox C, Chak A, Rajjman I, Watkins JL, Schmalz MJ, Geenen JE, Catalano MF. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: complications and available treatment options collected from expert centers. *American Journal of Gastroenterology*, 2007, 102: 1896–1902.
18. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, 56: 652–656.
19. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones. *Gut*, 2008, 57: 1004–1021.

Summary

Biliary stone disease with stone location in the common bile duct (choledocholithiasis) is nowadays widely treated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Majority of ERCP's are performed with sphincterotomy, the technique used for selective common bile duct cannulation in combination with stone extraction techniques as balloon or basket extraction or mechanical lithotripsy. The development of endoscopy techniques increases the success rate of stone evacuation from the bile ducts (85-99% for all stones using balloon or basket extraction techniques). In the study center bile duct

cleaning rate using basket extraction was 75.3%, with balloon extraction 84.1%, which exceeds the results from other similar studies. Our data showed that papillotomy and biliary stones extraction with basket was 55 (75.3%; $p=0.004$; $OR=2.278$), papillotomy and stone extraction with balloon catheter 53 (84.1%; $p<0.001$; $OR=4.102$), papillotomy and stone extraction with basket and balloon catheter 28 (56%; $p=0.533$; $OR=0.829$), papillotomy with basket and balloon extraction following mechanical lithotripsy 18 (85.7%; $p=0.014$; $OR=4.189$), papillotomy with mechanical lithotripsy 59 (79.7%; $p<0.001$; $OR=3.038$;). Our results demonstrate the quantitative and qualitative role of endoscopic therapy for choledocholithiasis to which ERHP was applied. The results could be used in order to achieve more effective treatment with less money to spend, more precise, previously known, efficient selection of instruments.

Keywords: *choledocholithiasis, endoscopic retrograde holangiopancreatography (ERCP), endoscopic papillotomy, endoscopic biliary stones evacuation, lithotripsy.*

Characterization of Human Skin-Derived Stem Cell Neurodifferentiation Potential

Cilvēka ādas cilmes šūnu neirodiferenciācijas potenciāla raksturošana

Vadims Parfejevs,¹ Kaspars Jēkabsons,¹ Mārtiņš Borodušķis,²
Inese Čakstiņa,² Jānis Ancāns,² Ruta Muceniece,¹ Una Riekstiņa¹

¹ Faculty of Medicine, University of Latvia
1a Sarlotes Str., Riga LV-1001, Latvia

² Faculty of Biology, University of Latvia
4 Kronvalda Blvd., Riga LV-1586, Latvia

In recent years it has been demonstrated that skin precursor cells (SKPs) differentiate into cell types with features characteristic of different germ layers, both *in vitro* and *in vivo*. Several studies have proved that cells of neuronal morphology could be generated from adult human skin cells. Thus SKPs could be future candidates for cell replacement therapies in trauma or degenerative nerve diseases.

In this study we investigated neurodifferentiation potential of human adult skin stem cells from five donor samples. Skin stem cells were differentiated in serum-free conditions in the presence of growth factors EGF and FGF-2 on a fibronectin coated surface. Our results demonstrate that skin stem cells from all donor samples could be differentiated into neuronal lineage cells, expressing markers nestin, tubulin βIII, GFAP and O4. However, the functional role of skin-derived neuronal precursors remains to be determined further.

Keywords: skin precursor cells, neurodifferentiation, nestin, tubulin βIII, GFAP, O4.

Introduction

Mammalian dermis as a niche for skin-derived multipotent precursor cell population (SKPs) able to differentiate into neural and mesodermal lineage cells was first described by Toma et al. in 2001. Several studies have confirmed that there are at least three different types of stem cells in the skin: hair follicle, bulge, and dermal precursor cells (Blanpain and Fuchs, 2006; Ohyama et al., 2006; Watt et al., 2006).

Differentiation potential of stem cells is determined by their ability to form certain cell or tissue types. Multipotent stem cells are capable of differentiating into other cell types but are lineage-restricted. In recent years, however, it has been extensively indicated that, under certain conditions, SKPs differentiate into cells with attributes characteristic to mature cells of different germ layers, both *in vitro* and *in vivo*. It has been shown that dermal and hair follicle precursor cells are able to differentiate into neuronal, smooth muscle, melanocyte, chondrocyte, adipocyte, osteoblasts and Schwann cells *in vitro* (Fernandes et al., 2004; Lavoie et al., 2009). Later another study proved that cells of neuronal morphology expressing markers of neuronal differentiation could

be elaborated from adult human skin cells (Joannides et al. 2004). Based on these findings, Fernandes et al. compared properties of SKPs with neural crest (NC) stem cells – an embryonic precursor population with a similar differentiation potential, and hypothesized that SKPs are NC-related multipotent precursors that were possibly laid down in human skin during embryogenesis and persisted to adulthood (Fernandes et al., 2004; Fernandes et al., 2008). Thus SKPs are strong future candidates for cell replacement therapies in trauma or degenerative nerve diseases.

If combined with their relative accessibility, skin MSCs may possess potential for vast clinical applications in regenerative medicine and transplantation. Such neurodegenerative conditions as Parkinson's disease and multiple system atrophy, resulting in loss of function due to degeneration of certain cell types, are among the possible future applications for adult stem cells. It has been shown that human skin-derived stem cells transplanted into immunodeficient mice migrate from ventricle into the recipient brain and differentiate into neurons and glia with integration preferentially occurring in cortex and striatum regions (Belicchi et al., 2004). Modest functional improvements have been reported after SKP's, modified to express tyrosine hydroxylase, were transplanted into rat Parkinson's disease model. SKP-derived Schwann cells have demonstrated efficacy in spinal cord injury models remyelinating endogenous axons and were able to remyelinate both peripheral and central nervous system in models of leukodystrophies in mice. (Reviewed by Hunt et al., 2009) Induced pluripotency exists as an alternative way to assess the problem. Recent study showed a remarkable functional recovery after transplantation of induced pluripotency stem (iPS) cell-derived midbrain dopamine neurons in Parkinsonian rats (Wernig et al., 2008).

Altogether, autologous skin-derived stem cells could potentially serve as a valuable source for regenerative therapy in neurodegenerative disorders. Therefore in this study we have investigated skin-derived stem cell in vitro neurodifferentiation potential in five donor samples.

Materials and Methods

Primary cell culture

Human skin samples were obtained from post-surgery materials in accordance with Latvian Central Ethics Committee authorized approval. Patients signed an informed consent form. Human skin tissue samples were transported to laboratory in ice-cold transport solution containing $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ion free PBS, 2% antibiotic mix (penicillin/streptomycin) and fungizone 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The specimens were washed with cold PBS buffer, cut into 4–6 mm^2 pieces and incubated in dispase 0.6 U/ml for 1–3 h at 37 °C.

SKPs cultures were obtained as described earlier (Riekstina et al., 2008). The epidermis was manually removed from tissue pieces after dispase incubation and dermis was cut into 1 mm^3 pieces following enzymatic digestion with Liberase Blendzyme 1 (0.62 Wunsch U/ml) for 30–40 min at 37 °C. Afterwards, tissue pieces were dissociated by pipetting into 5 ml pipette, passed through a 70- μm cell strainer (BD Falcon, USA), and centrifuged at 1500 rpm for 5 min. The pellet was suspended in cell growth media DMEM-F12 (3 : 1) containing penicillin and streptomycin 100 u/ml and 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectively, supplemented with variable concentrations of FBS, FGF-2, EGF and B27. Cell suspensions were transferred into 25- cm^2 tissue culture flasks (T-25) or 24-well

plates (Sardsted Inc.) and grown until 80% confluence. Five primary stem cell culture samples, from female donors (age from 29 to 65 years, passage number one) were selected for in-depth characterization from the total of forty cultures established.

Morphology analysis

Cell morphology was analysed on subconfluent cell monolayers at 100x magnification on phase-contrast microscope (Leica). Photos were taken by Kodak camera. Cells were counted in hemacytometer and cell viability was assessed by Trypan blue staining.

Neurodifferentiation of skin-derived stem cells

Neurodifferentiation was initiated according to the protocol supplied by R&D Systems together with Human Neural Stem Cell (NSC) Functional Identification Kit (catalog number SC011). In brief, cells were trypsinized at subconfluency using 0.25% trypsin-EDTA (Invitrogen), seeded on 24-well plate (Sarstedt) at 40000 cells/well and cultivated in 0,5 ml/well of Completed NSC Base Media with NSC Maintenance Supplement containing FGF-2 and EGF at 37° C and 5% CO₂ replaced with fresh after 24 hours. Differentiation of skin-derived samples was performed 48 hours after the initial cell plating adding 10 µl of Neural Differentiation Supplement to each well with Completed NSC Base Media. After seven days of differentiation, with differentiation media being changed once every three days, cells are ready for fixation and subsequent immunophenotyping.

Immunocytochemistry and immunofluorescence analysis

Prior to immunocytochemical staining procedure, samples were rinsed with PBS. Afterwards, specimens were fixed in 4% paraformaldehyde (PFA) for 20 min at room temperature. Cells were rinsed with PBS and incubated with blocking/permeabilization buffer consisting of 5% bovine serum albumin (BSA), 0.3% Triton X-100 in PBS for 45 min in room temperature. Endogenous peroxidase activity was blocked with 3% H₂O₂ peroxide for three minutes. Cells were subsequently incubated with primary antibody against nestin (clone196908), Tubulin βIII (clone TuJ 1), GFAP (Clone 273807), O4 (Clone o4) all in dilution 1 : 10 (all from Human Neural Stem Cell Functional Identification Kit, R&D Systems). A negative control with no primary antibodies was also included. Samples were incubated at +4 °C overnight. After incubation, cells were rinsed three times in PBS. Horse-radish peroxidase (HRP) conjugated secondary reagent and diaminobenzidine (DAB) substrate were applied to the cells according to the manufacturer's instructions (LSAB+ System-HRP, DakoCytomation). Specimens were counterstained with Mayer's haematoxylin (Lillie's modification, DakoCytomation), mounted (GelMount, DakoCytomation) and analyzed under microscope (Leica DMI4000 B). For image analysis, five randomly selected fields per tissue were photographed and recorded using Image-Pro® Express software.

For immunofluorescence analysis, cells were grown in a 4-well chamber slide (Nunc) until 50% confluence was reached. Specimens were rinsed with PBS and fixed with 4% PFA for 20 min at room temperature. After rinsing with PBS, cells were blocked and permeabilized with 5% BSA, 0.1% Triton X-100 in PBS for 45 min. Samples were subsequently incubated with goat polyclonal antibody against

human Oct4 in dilution 1 : 10 (R&D Systems), goat polyclonal antibody against Nanog I dilution 1 : 10 (R&D Systems) and mouse monoclonal antibody against human SSEA-4 in dilution 1 : 100 (Clone MC-813-70, R&D Systems) overnight at +4°C. Additionally samples were incubated with mouse monoclonal antibody nestin in dilution 1 : 10 (Clone 196908 R&D).

IgG3 antibodies in dilution 1 : 100 (R&D Systems) were used for isotype control. A negative control with no primary antibodies was also included. Cells were rinsed three times in PBS and incubated with secondary anti-mouse Ig antibody labeled with FITC (diluted 1 : 200) and secondary anti-goat Ig antibody labeled with TRITC (diluted 1 : 50; Jackson ImmunoResearch) 1h in the dark. Specimens were rinsed with PBS three times and counterstained with DAPI diluted in PBS. Then cells were rinsed, mounted with Fluoromount (Dako) and analyzed under the microscope (Leica DMI4000 B). For image analysis, five randomly selected fields per tissue were photographed and recorded. Image overlay was performed using Image-Pro® Express software.

Results

Primary cell cultures

Forty primary skin-derived precursor cell (SKP) cultures were established from both male and female donors (age 29 to 65 years) and five of them were randomly selected for in-depth characterization (Table 1). Cells from human skin samples exhibited different morphology in serum-free culture conditions (Fig 1). In majority of the samples, cells attached to the tissue culture flask and formed fibroblast-like spindle shaped morphology along with the spheroid bodies called neurospheres. Some cultures showed fibroblast-like spindle shaped morphology only (Fig 1).

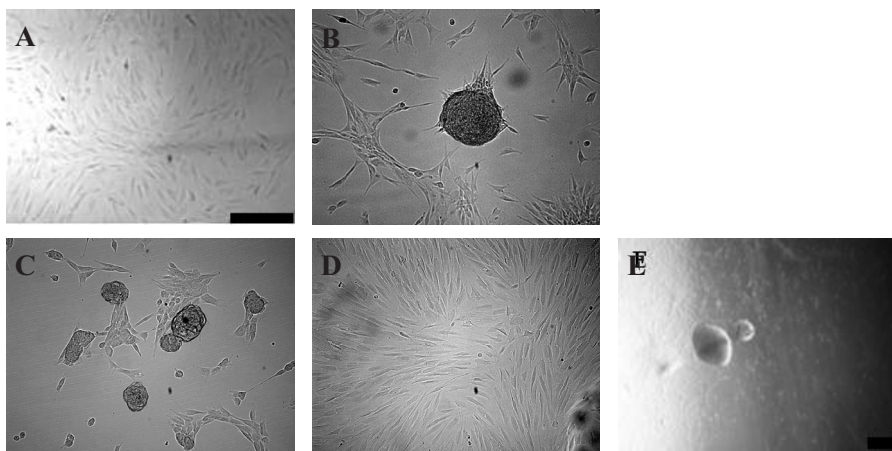


Fig. 1. Morphology of adult skin-derived stem cells isolated from different donors after propagation in serum-free medium. A – 01D, B – 07D, C – 10D, D – 11D, E – 23 D. Scale bar indicates 200 μm

1. att. No dažādiem donoriem iegūto cilvēka ādas cilmes šūnu morfoloģija pēc kultivēšanas bezseruma vidē. A – 01D, B – 07D, C – 10D, D – 11D, E – 23 D. Garuma nogrieznis atbilst 200 μm

Neural marker expression analysis

Adult skin-derived stem cell cultures were immunocytochemically analyzed for presence of neural markers nestin, GFAP, tubulin β III and O4. Results reveal that after maintenance in differentiation media most of dermis-derived stem cells express major neural precursor marker an intermediate filament protein nestin (Fig. 1 B). Expression of tubulin β III, a specific marker for neurons, was the strongest observed (Fig. 1 C). Presence of GFAP an astroglia specific protein in cytoskeleton showing less intense immunocytochemical staining is also evident (Fig. 1 D), while O4, a marker for neuroglial oligodendrocytes, The neural marker expression pattern among donors is summarized in Table 1.

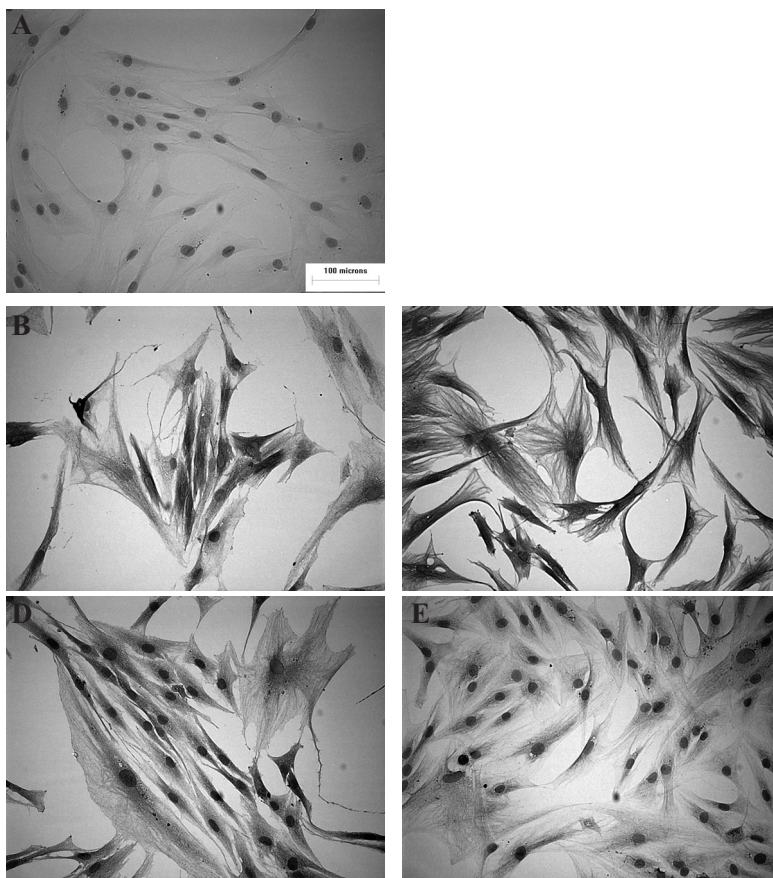


Fig. 2. Expression of neural lineage markers in differentiated skin-derived stem cells (a representative sample shown, $n = 5$). Immunocytochemistry images showing negative control (A); nestin (B); tubulin β III (C); GFAP (D); O4 (E). Scale bar indicates 100 μ m

2. att Neirālai šūnu līnijai raksturīgo marķieru ekspresija diferencētajās pieauguša cilvēka ādas cilmes šūnās (parādīti reprezentatīvie paraugi, $n = 5$). Imūncitoķīmijas attēli, kas parāda: negatīvo kontroli (A); nestīn (B); tubulīn β III (C); GFAP (D); O4 (E).
Garuma nogrieznis atbilst 100 μ m

Table 1. Characterization of skin sample donors
1. tabula. Dažādu donoru ādas paraugu raksturošanas apkopojums

Donor code	Age	Gender	Nestin	Tubulin β III	GFAP	O4
01D	59	Female	+	+	+	+
07D	37	Female	+	+	+	+
10D	62	Female	+	+	+	+
11D	65	Female	+/-	+	+	+
23D	29	Female	+	+	+	+

Abbreviations: “+” indicates positive staining in immunocytochemical analysis.

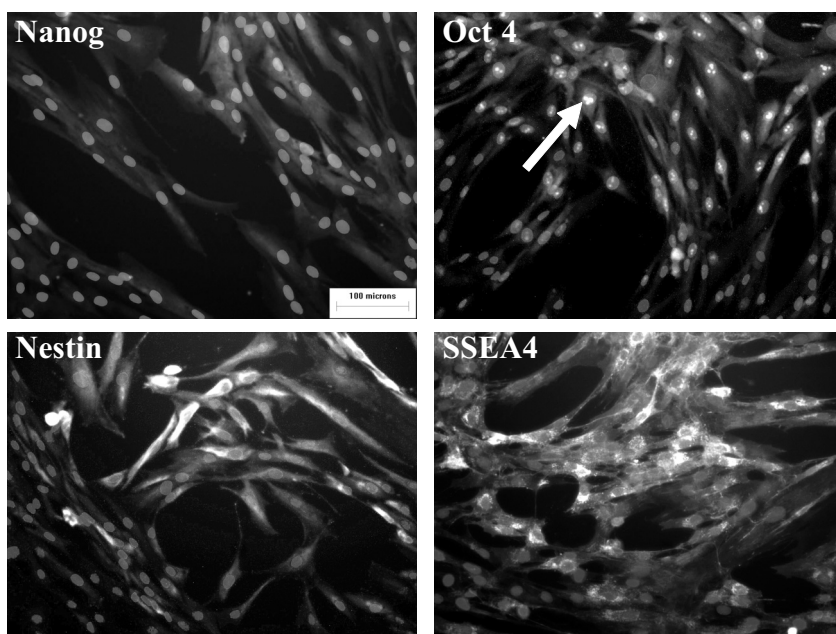


Fig. 3. Immunofluorescence images showing expression of embryonic stem cell markers Nanog, Oct4, SSEA4 and neural marker nestin in adult human skin stem cells (a representative sample is shown, n = 5). Scale bar indicates 100 μ m

3. att. Imūnfluorescences attēli, kas parāda embrionālo marķieru Nanog, Oct4, SSEA4 un neirālā marķiera nestin ekspresiju pieauguša cilvēka ādas cilmes šūnās (parādīti reprezentatīvie paraugi, n = 5). Garuma nogrieznis atbilst 100 μ m

Embryonic stem cell marker expression analysis

Adult skin-derived stem cell samples were evaluated for embryonic marker Oct4 and Nanog expression using immunofluorescence analysis. Results show that skin stem cells strongly express Nanog and Oct4 transcription factors known to be involved in self-renewal and pluripotency maintaining of undifferentiated embryonic stem cells. An obvious nucleoli staining for Oct4 can be observed (Fig 3), which is in

line with other reports (Kotoula et al., 2008). Nanog expression was detected in cell cytoplasm only and it could possibly indicate an expression of cytoplasm isoform. The majority of cells also appeared to be positive for stage specific embryonic antigen 4 (SSEA4) – a cell surface protein characteristic for human embryonic stem cells. Expression of neural precursor marker nestin was additionally detected using immunofluorescence.

Discussion

Although bone marrow is widely known as a “classical” source of adult stem cells, up to now mesenchymal stem cells (MSCs) are isolated from the vast variety of human tissues, including adipose tissue (Zuk et al., 2002), dermis (Toma et al., 2001), hair follicle (Cotsarelis et al., 2006), dental pulp (Gronthos et al., 2002), umbilical cord (Wang et al., 2004) and other tissues. Mesenchymal stem cells (MSCs) are usually defined by their ability to form plastic adherent colonies and differentiate into chondroblasts, osteoblasts and adipocytes *in vitro*. Another defining feature of MSCs is an expression of CD105, CD90 and CD73, while lacking CD45, CD34, CD14/CD11b, CD79 α /CD19 and HLA-DR surface molecules (Dominici et al., 2006). Human SKPs appear to match given criteria and express mesenchymal stem cell-like properties with considerable differences, for example, being CD34 positive (Shih et al., 2005; Riekstina et al., 2008; Riekstina et al., 2009).

We have investigated *in vitro* neurodifferentiation potential of skin-derived stem cells of a dermal niche taken from 5 different donors. Despite differences noted in morphology, similar expression of neural and glial lineage markers has been observed in all donor samples. These data together with previous reports of mesenchymal differentiation of SKPs (Riekstina et al., 2008; Lavoie et al., 2009) suggests that skin-derived stem cells after simple enzymatic isolation and specific culturing are able to differentiate into phenotypes of more than one germ layer and no inter-donor variability is observed regardless of age differences (age 29–65). Simultaneous expression of neural precursor (nestin), neural (*tubulin* β III) and glial (*GFAP* and *O4*) markers in differentiated cells support the fact that no specific agent that would exclusively induce glial or neural fate in 99% of the population has been identified (Hunt et al., 2009). Apart from that we have analyzed embryonic marker expression in samples while in undifferentiated state. Results have revealed that embryonic markers that are characteristic to embryonic stem cells and responsible for continuous proliferation and pluripotency maintenance such as Oct4 and Nanog (Niwa et al., 2000) are expressed in all donor samples. This would support the hypothesis that SKPs represent an endogenous neural crest-derived precursor cells that remain in the skin since their deposition in early embryogenesis (Fernandes et al., 2008).

Which of the MSC-like cells are more suitable for neural differentiation and most preferable candidates for therapy or pluripotency induction is a question open for debate. Since it was shown that bone marrow MSCs injected into the central nervous systems of newborn mice migrate throughout the brain and adopt morphological and phenotypic characteristics of astrocytes and neurons (Kopen et al., 1999), many attempts have been made to clarify the differentiation conditions *in vitro* and roots

of observed plasticity. Heterogeneity of cell populations, lack of neural marker specificity and significant inter-donor variability in marker expression (Montzka et al., 2009) are among the obstacles that these studies are facing. It appears that despite serious advances in the field and abundance of transdifferentiation induction agents and protocols bone marrow stem cell differentiation into fully functional neurons is still lacking definitive evidence (Reviewed by Phinney and Prockop, 2007). Recently a functional comparison between monocultured MSCs and neural stem cells (NSCs) assessed by morphological, immunocytochemical and electrophysiological methods has been conducted. MSCs failed to reach NSCs maturation stage and fire spontaneous action potentials or express synaptic activity (Lepski et al., 2009).

There is also evidence for the role of bone marrow MSCs in the peripheral nervous system. In presence of glial growth factor bone marrow MSC and adipose-derived stem cells differentiate along Schwann cell line and contribute to neuron outgrowth *in vitro* (Caddick et al., 2006; Kingham et al., 2007; Brohlin et al., 2009). Phase I/II clinical trial of bone marrow MSC transplantation for patients with complete spinal cord injury showed positive tendencies in acute group and safety of procedure, but was not too convincing and indicated the necessity for larger group studies (Yoon et al., 2007).

Similar confounding variables could be ascribed to SKPs. Recent studies indicate that SKP-derived neurons are partially functional and remain limited in electrophysiological properties, an ability to depolarize and fire action potentials, if not cultured with astrocyte-associated factors (Fernandes 2006). Though in favor of mammalian SKPs speak their ability to form glial progeny i.e. Schwann cells that appear to be highly functional and myelinating both *in vitro* and *in vivo* in rat spinal cord injury models (McKenzie et al. 2006, Biernaskie 2007). Another possible advantage of SKPs is the expression of SOX2 which makes them similar to neural stem cells. SOX2 is one of four factors needed to induce pluripotency. Thus SKPs could probably be used to generate IPs more easily (Hunt et al., 2009.)

We conclude that in our study immunocytochemical analysis of neuroectodermal markers indicates rather homogenous glial and neural differentiation potential among donors of different ages. SKPs are possible candidates for cell-replacement therapies in neurodegenerative disorders including Parkinson's disease with emphasis on disorders of myelin, nervous system injuries, diseases affecting the peripheral nervous system such as multiple sclerosis and leukodystrophies. With SKPs being readily isolated and propagated it is now important to examine more carefully electrophysiological properties and true functionality of neural and glial SKP progeny *in vitro* and *in vivo* considering pre-culturing and transplantation possibilities in animal models.

Acknowledgements

The presented work was supported by the European Social Fund project No. 2009/0162/1DP/1.1.2.1.1/09/IPIA/VIIAA/004 "Support for Master Studies at the University of Latvia".

References

1. Belicchi M, Pisati F, Lopa R, Porretti L, Fortunato F, Sironi M, Scalamogna M, Parati EA, Bresolin N, Torrente Y. Human skin-derived stem cells migrate throughout forebrain and differentiate into astrocytes after injection into adult mouse brain. *J Neurosci Res.* 2004; 77(4): 475–486.
2. Biernaskie J, Sparling JS, Liu J, Shannon CP, Plemel JR, Xie Y, Miller FD, Tetzlaff W. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells that promote remyelination and functional recovery after contusion spinal cord injury. *J Neurosci.* 2007; 27(36): 9545–9559.
3. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal Stem Cells of the Skin. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006; 22: 339–373.
4. Brohlin M, Mahay D, Novikov LN, Terenghi G, Wiberg M, Shawcross SG, Novikov LN. Characterisation of human mesenchymal stem cells following differentiation into Schwann cell-like cells. *Neurosci Res.* 2009; 64(1): 41–49.
5. Caddick J, Kingham PJ, Gardiner NJ, Wiberg M, Terenghi G. Phenotypic and functional characteristics of mesenchymal stem cells differentiated along a Schwann cell lineage. *Glia.* 2006; 54(8): 840–849.
6. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol.*, 2006; 126(7): 1459–1468.
7. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytherapy.* 2006; 8(4): 315–317.
8. Fernandes KJ, McKenzie IA, Mill P, Smith KM, Akhavan M, Barnabé-Heider F, Biernaskie J, Junek A, Kobayashi NR, Toma JG, Kaplan DR, Labosky PA, Rafuse V, Hui CC, Miller FD. A dermal niche for multipotent adult skin-derived precursor cells. *Nat Cell Biol.* 2004; 6(11): 1082–1093.
9. Fernandes KJ, Toma JG, Miller FD. Multipotent skin-derived precursors: adult neural crest-related precursors with therapeutic potential. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008; 363(1489): 185–198.
10. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, DenBesten P, Gehron Robey P, Shi S. Stem Cell Properties of Human Dental Pulp Stem Cells. *Journal of Dental Research,* 2002; 81(8), 531–535.
11. Hunt DP, Jahoda C, Chandran S. Multipotent skin-derived precursors: from biology to clinical translation. *Curr Opin Biotechnol.* 2009; 20(5): 522–530.
12. Joannides A, Gaughwin P, Schwiening C, Majed H, Sterling J, Compston A, Chandran S. Efficient generation of neural precursors from adult human skin: astrocytes promote neurogenesis from skin-derived stem cells. *Lancet.* 2004; 364(9429): 172–178.
13. Kingham PJ, Kalbermatten DF, Mahay D, Armstrong SJ, Wiberg M, Terenghi G. Adipose-derived stem cells differentiate into a Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Exp Neurol.* 2007; 207(2): 267–274.
14. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(19): 10711–10716.
15. Kotoula V, Papamichos SI, Lambropoulos AF. Revisiting OCT4 expression in peripheral blood mononuclear cells. *Stem Cells.* 2008; 1: 290–291.
16. Lavoie JF, Jeffrey A, Biernaskie, Yan Chen, Darius Bagli, Benjamin Alman, David R. Kaplan, Freda D. Miller. *Stem Cells and Development.* 2009; 18(6): 893–906.

17. Lee PH, Park HJ. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy as a candidate disease-modifying strategy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Clin Neurol*. 2009; 5(1): 1–10.
18. Lepski G, Jannes CE, Maciaczyk J, Papazoglou A, Mehlhorn AT, Kaiser S, Teixeira MJ, Marie SK, Bischofberger J, Nikkhah G. Limited Ca²⁺ and PKA-pathway dependent neurogenic differentiation of human adult mesenchymal stem cells as compared to fetal neuronal stem cells. *Exp Cell Res*. 2010; 316(2): 216–231.
19. McKenzie IA, Biernaskie J, Toma JG, Midha R, Miller FD. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells for the injured and dysmyelinated nervous system. *J Neurosci*. 2006; 26(24): 6651–6660.
20. Montzka K, Lassonczyk N, Tschöke B, Neuss S, Führmann T, Franzen R, Smeets R, Brook GA, Wöltje M. Neural differentiation potential of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells: misleading marker gene expression. *BMC Neurosci*. 2009; 10: 16.
21. Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat Genet*. 2000; 24(4): 372–376.
22. Ohyama M, Terunuma A, Tock CL, Radonovich MF, Pise-Masison CA, Hopping SB, Brady JN, Udey MC, Vogel JC. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest*. 2006; 116(1): 249–260
23. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. *Stem Cells*. 2007; 25(11): 2896–2902.
24. Riekstina U, Muceniece R, Cakstina I, Muiznieks I, Ancans J. Characterization of human skin-derived mesenchymal stem cell proliferation rate in different growth conditions. *Cytotechnology*. 2008; 58(3): 153–162.
25. Riekstina U, Cakstina I, Parfejevs V, Hoogduijn M, Jankovskis G, Muiznieks I, Muceniece R, Ancans J. Embryonic Stem Cell Marker Expression Pattern in Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow, Adipose Tissue, Heart and Dermis. *Stem Cell Rev Rep*. 2009; 5(4): 378–386.
26. Shih DT, Lee DC, Chen SC, Tsai RY, Huang CT, Tsai CC, Shen EY, Chiu WT. Isolation and characterization of neurogenic mesenchymal stem cells in human scalp tissue. *Stem Cells*. 2005; 23(7): 1012–1020.
27. Toma JG., Akhavan M, Fernandes KJL, Barnabé-Heider F, Sadikot A, Kaplan RD, Miller FD. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nature Cell Biology*. 2001; 3: 778–784.
28. Wang HS, Hung SC, Peng ST, et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells*. 2004; 22: 1330–1337.
29. Watt FM, Celso CL, and Silva-Vargas V. Epidermal stem cells: and update. *Current Opinion in Genetics & Development* 2006; 16: 518–524.
30. Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, Broccoli V, Constantine-Paton M, Isacson O, Jaenisch R. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(15): 5856–5861.
31. Yoon SH, Shim YS, Park YH, Chung JK, Nam JH, Kim MO, Park HC, Park SR, Min BH, Kim EY, Choi BH, Park H, Ha Y. Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. *Stem Cells*. 2007; 25(8): 2066–2073.

32. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H. Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2002; 13(12): 4279–4295.

Kopsavilkums

Nesenie pētījumi parāda, ka pieauguša cilvēka ādā ir atrodamas cilmes šūnas, kurām piemīt spēja diferencēties vairāk nekā vienas dīgļlapas šūnu līnijās. Ir atklāts, ka no ādas prekursoršūnām īpašos apstākļos ir iespējams iegūt šūnas, kas ekspresē neironiem, astrocītiem un glijai raksturīgos marķierus. Tas ļauj domāt, ka ādas cilmes šūnas varētu lietot neurodeģeneratīvu slimību ārstēšanā.

Mūsu pētījuma mērķis bija salīdzināt piecu donoru paraugu ādas cilmes šūnu neurodiferenciācijas potenciālu. Mēs konstatējām, ka visu donoru šūnas pēc audzēšanas bezseruma barotnē ar augšanas faktoru EGF un FGF-2 piedevām ekspresēja neironālos marķierus nestīnu, tubulīnu β III, GFAP un O4. Tomēr ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noskaidrotu no ādas cilmes šūnām iegūto neironālo prekursoru lomu perifērās vai centrālās nervu sistēmas defektu novēršanā.

Characterization and Comparison of the Phenotype and Treatment Modalities of Type 2 Diabetics in Latvia and Canada

2. tipa cukura diabēta pacientu fenotipa un ārstēšanas veidu salīdzinošs raksturojums Latvijā un Kanādā

Judith Halwala,¹ Valdis Pīrāgs^{1,2}

¹ University of Latvia, Faculty of Medicine
Šarlotes iela 1a, Rīga

² Centre of Endocrinology, Pauls Stradiņš Clinical University Hospital
Pilsõņu iela 13, Rīga
E-mail: pirags@latnet.lv

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is definitely a global concern because of a rapidly increasing prevalence, changing demographics and its status as an independent risk factor for mortality due to cardiovascular disease (CVD). Of the various complications that eventually affect most patients, CVD is responsible for the greatest morbidity and expense, and therefore identification of the modifiable risk factors that contribute to it is a top priority. Comparing two clearly different diabetic populations may provide insight into the various factors contributing to the onset of complications and the effectiveness of the management approach.

The main aim was to characterize and compare the phenotype and treatment modalities of T2DM patients in Latvia (group 1) and Canada (group 2). The objectives were to assess and compare the demographic profile, prevalence of diabetic complications, modifiable CV risk factors, mean glycated hemoglobin level (A1C) and management approach among established type 2 diabetics in the two groups. A total of 225 patients were included in this retrospective study. Data for group 1 was obtained by interview and patient file evaluation in the out-patient department of Pauls Stradiņš Clinical University Hospital, Latvia (n = 100). In group 2, data was collected from patient files at the West Toronto Diabetes Education Program (WTDEP) at the Lakeshore Area Multiservice Project (LAMP) community health center in Canada (n = 125).

The mean age in group 1 (Latvia) was 63.7 ± 9.9 (74% females) and the mean age in group 2 (Canada) was 58.8 ± 12.6 (44% females). Amongst the micro-vascular complications, neuropathy was more prevalent in group 2 compared with group 1 (21% vs. 10%, $p = 0.03$). With regard to macro-vascular complications, coronary artery disease (35% vs. 19%, $p = 0.01$) and peripheral artery disease (10% vs 2%, $p = 0.02$) were more prevalent in group 1 than group 2. From the modifiable cardiovascular risk factors assessed, both groups had a very high prevalence of abdominal obesity; 98% in group 1 and 94% in group 2. In group 1, a higher prevalence of hypertension (86% vs. 62%, $p < 0.0001$) and current smoker status (30% vs 17%, $p = 0.02$) was present compared with group 2. Logistic regression analysis of modifiable risk factors showed that only current smoker status was an independent predictor of CAD in group 1 (OR 3.69, CI 1.53 to 8.93, $p = 0.004$) and group 2 (OR 3.05, CI 1.05 to 8.87, $p = 0.04$). The mean A1C in group 1 was 7.7 ± 1.4 and that in group 2 was 8.3 ± 1.9 ($p = 0.01$). Assessment of the management approach revealed more intensive glucose control

in group 1 (Latvia) compared with group 2 (Canada) with higher use of insulin (63% vs 32%, $p < 0.0001$) and insulin combination with oral anti-diabetic drugs (47% vs 11%, $p < 0.0001$).

In conclusion, significant demographic differences were present among the two groups with a relatively older population seen in group 1 (Latvia) with female predominance. Amongst micro-vascular complications neuropathy was more common in group 2 (Canada) than group 1. Coronary artery disease and peripheral artery disease were more common in group 1. Current smoker status was an independent determinant of CAD incidence and therefore smoking cessation is an important component of T2DM management. The mean A1C was lower in group 1 due to more intensive and prompt management of hyperglycemia.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, prevalence of diabetic complications, modifiable cardiovascular risk factors.

Introduction

The International Diabetes Federation (IDF) states that “every ten seconds, two people are diagnosed with diabetes somewhere in this world.” Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with the potential to result in serious complications, ranging from cardiovascular disease to blindness. Type 2 diabetes is believed to account for over 90% of all cases of diabetes diagnosed worldwide, and the understanding regarding this ‘silent killer’ is truly undergoing a revolution. A few decades ago, an overweight, middle-aged Caucasian individual from a well-developed country was considered the stereotypical type 2 diabetic. The 3rd edition of the IDF Diabetes Atlas (1) which contains the latest data regarding the trends in prevalence and demographics of diabetes has changed that image to a younger individual who is not necessarily overweight, but likely to be a few shades darker in complexion.

A dramatic increase in prevalence causing T2DM to be labelled as an epidemic is noteworthy. These increasing rates are a consequence of obesity, increasing life expectancy, urbanization and poor lifestyle choices. The rapidly increasing twin epidemics of obesity and type 2 diabetes heralds a second epidemic of cardiovascular disease, the most costly and deadly complication of T2DM. Hence, identification of the modifiable risk factors that contribute to it and managing them promptly and aggressively is essential.

Micro-vascular complications are also a challenge because they often go undiagnosed due to the asymptomatic nature of diabetes in the early stages. Although an ideal management plan for T2DM continues to be the ‘holy grail’ of diabetology, there is a recurrent theme in the multimodal approach to diabetes management: individualization. The treatment is no longer gluco-centric as the significant contribution of hypertension, dyslipidemia and other metabolic abnormalities have been recognized as an important component of it. The effectiveness of the management of T2DM is usually judged by standard laboratory parameters to measure glycemic control (A1C), biochemical analyses to screen for metabolic abnormalities as well as time of onset of complications.

The purpose of this study was to compare type 2 diabetes patients in two very different populations: Latvia, a Northern European country with a predominantly Caucasian population and Canada, a country known for its racial diversity. Comparing individuals from opposite ends of the spectrum of the diabetes phenotype may highlight the importance of an individualized approach to diabetes management. The

demographic characteristics, cardiovascular risk profile based on routinely measured clinical and laboratory parameters and treatment modalities will be assessed and compared in the hope that identification of the major modifiable contributors to cardiovascular disease, the leading cause of death in diabetics, will benefit the management approach.

Subjects and Methods

This retrospective comparative group study was based on two populations of Type 2 diabetes with 225 patients included. Group 1 included out-patient department patients at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital in Riga, Latvia ($n = 100$). Data collection for this group took place from September 2008 till April 2009. Group 2 included patients enrolled at the West Toronto Diabetes Education Program (WTDEP) at the LAMP Community Health Centre in Ontario, Canada ($n = 125$). Data was gathered from this group from June 2008 till August 2008. Only patients who were diagnosed with Type 2 diabetes by a physician were included in this study. The diagnosis was confirmed from the patient files. Patients who did not have complete laboratory analyses that were required for this study were excluded.

In group 1 (Latvia), the data were collected by interview, while clinical parameters such as waist circumference and blood pressure were measured and biochemical analyses were obtained from patient files. In group 2 (Canada), data were obtained from patient files which included information regarding the patients' general profile (age, gender, ethnicity), duration of diabetes, diagnosis and/or treatment of diabetes-associated cardiovascular risk factors, smoking status, diagnosed complications and time of onset, annual influenza vaccination in the present year, evaluation report by a registered dietician regarding the patient's diet control (based on diet diaries) and exercise intensity (based on a log of weekly physical activity maintained by the patients), self-monitoring of blood glucose frequency, clinical evaluation report by a nurse (blood pressure, weight, height, waist circumference), biochemical analyses and drug regimen.

Waist circumference was measured using a measuring tape applied to the midpoint between the lower border of the rib cage and the superior border of the iliac crest. The waist circumference was used to determine the presence of abdominal obesity according to IDF guidelines. BMI was calculated using the weight and height of the patient according to the following equation: $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$. Patients body mass index was then classified accordingly: normal 18.5–24.9, overweight 25–29.9, obesity class I 30–34.9, obesity class II 35–39.9, obesity class III $> 40 \text{ kg} / \text{m}^2$.

The blood pressure was measured using a standard sphygmomanometer at the time of interview and the average of two readings was considered as the final result. Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using an online calculator on the website: http://nephron.org/cgiin/MDRD_GFR/cgi according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. Moderate physical activity was considered as 150 min/week. The laboratory data obtained from the patient files included A1C levels, total cholesterol, LDL-c, HDL-c, triglyceride levels and serum creatinine. Dyslipidemia was defined as the presence of abnormally changed serum lipids/receiving treatment for it.

Statistical analyses were performed using SPSS software (v 12.0) and Microsoft Excel 2007. The continuous variables were expressed in means and standard deviations where as the categorical variables were expressed by number (n) and percentages (%). Continuous variables were compared between the two groups using unpaired Student's t-test and categorical variables were compared using Pearson's test. Multiple regression analysis was used to evaluate the contribution of cardiovascular risk factors to incidence of CAD. A p value of < 0.05 was considered significant.

Results

The mean age of diabetic patients in the Latvian cohort was 63 ± 10 years and the mean age in the Canadian cohort was 59 ± 12.6 years ($p < 0.01$). The highest percentage of diabetic patients in the Latvian cohort was found in the >65 years age group (41.6%) whereas only 27.2% of Canadian diabetics belonged to this group. In the Canadian cohort, the majority of diabetic patients belonged to the 46–55 years age group (31.2%) while only 15.2% of Latvian diabetics fell into this category (Figure 1).

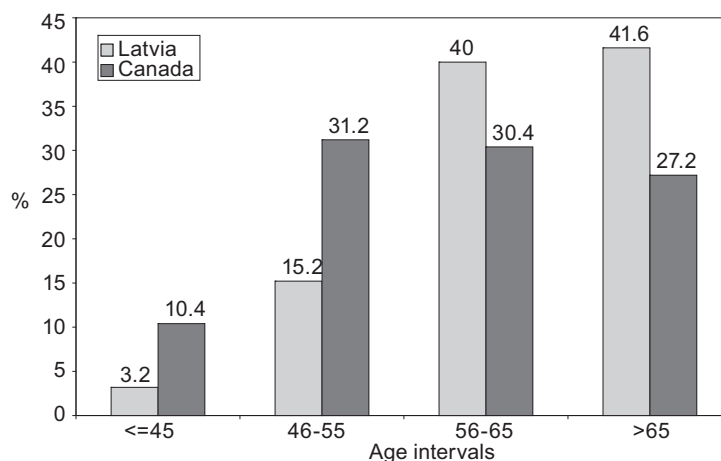


Fig. 1. Comparison of age of Type 2 diabetics in Latvian and Canadian cohorts

1. att. 2. tipa cukura diabēta pacientu vecuma sadalījums Latvijas un Kanādas kohortās

In the Latvian cohort there was a female predominance (73.6%) in contrast to the Canadian cohort, in which the percentage of female diabetics was 43.2%. The majority of type 2 diabetes patients in the Canadian cohort were males (56%), whereas the males in the Latvian sample comprised only 26.4% of the diabetic population.

Among the various ethnic groups present in the Canadian diabetic population the majority were Caucasians (56.8%). This was followed by South Asians with 18.4%, Hispanics with 10% of the population, and a lower prevalence in African-Americans (8%) and the least in East Asians (6.4%).

Hypertension was more prevalent in the Latvian cohort affecting 72% while it was present in only 55.2% of Canadian diabetics. However, dyslipidemia was more prevalent in Canadians (72%) which is comparable to the 65.6% of Latvians with it.

Known micro-vascular complications were more prevalent in Canadian patients as the percentage of patients with no complications were lower (48%) than in the Latvian cohort (67.2%). Canadian patients had a higher prevalence of all the micro-vascular complications, the most common being neuropathy with prevalence 20.8% which was exactly double the percentage of Latvian patients with the same condition. Another important difference was seen in a combination of 2 or more complications which was 10.4% in Canada and 4.8% in Latvia (Figure 2).

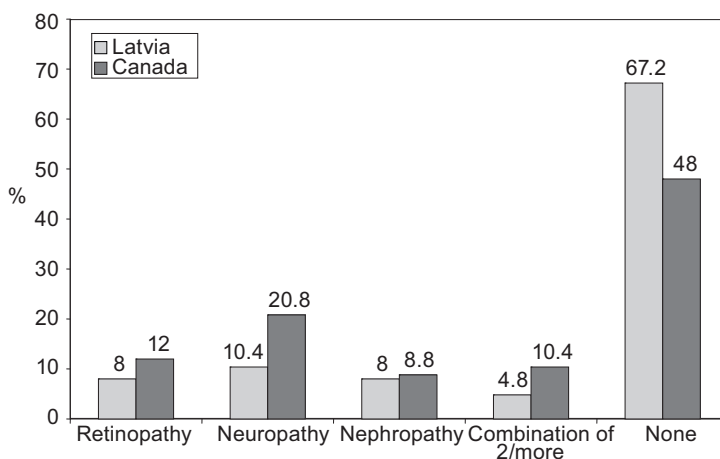


Fig. 2. Comparison of known micro-vascular complications in Latvian and Canadian cohorts

2. att. Mikrovaskulāro komplikāciju sadalījums Latvijas un Kanādas pacientu kohortās

Patients in the Latvian cohort had a higher percentage of macro-vascular complications as evidenced by the lower number of patients with no complications (74.4%), whereas the percentage of diabetics without complications was 64% in Canada. Out of the macro-vascular complications the biggest difference was seen in the prevalence of coronary artery disease, which was present in 28% of Latvian diabetics and 19.2% of Canadians (Figure 3).

The percentage of patients who have received the influenza vaccination in Latvia and Canada was 5.6% and 76% respectively. Patients in the Latvian cohort had a better diet control with 14.4% having good control and 43.2% having moderate control. This was in contrast to the Canadian population with only 6.4% having good control and 31.2% having moderate control. Well over half of the Canadian diabetic population had poor diet control (61.6%) which was comparable to 40.8% in Latvia.

The Canadian diabetic population appeared to be generally more physically active than the Latvian diabetic population, with 13.6% reporting a high level of physical activity. Only 6.4% of the Latvian diabetics reported a high level of physical

activity. 52% of the Latvian patients and 32.8% of Canadians had an insufficient level of physical activity,

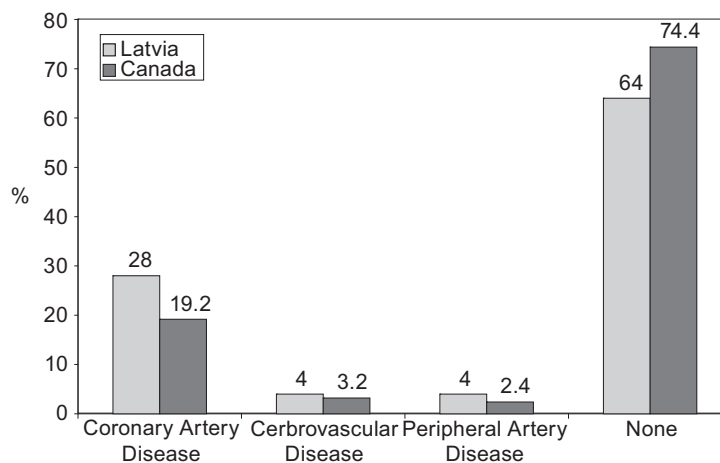


Fig. 3. Comparison of known macro-vascular complications in Latvian and Canadian cohorts of diabetic patients

3. att. Makrovaskulāro diabēta komplikāciju sadalījums Latvijas un Kanādas diabēta pacientu kohortās

Frequency of blood glucose self-monitoring was different in both countries. Prevalence of diabetic patients controlling blood glucose once-daily was 42.4% in Canada and 25.6% in Latvia. The percentage of patients controlling glucose twice- and thrice-daily was higher in Latvia; 33.6% and 21.6% respectively. In Canada the prevalence of patients in the twice-daily was 33.6% and that in the thrice-daily group was 2.4%. A higher percentage of patients in the Canadian cohort did not monitor blood glucose regularly with 12.8% in the <1/month group, while only 2.4% of Latvian patients belonged to this group.

A higher number of patients in Canada was given the responsibility of managing hyperglycemia on their own as evidenced by the high percentage belonging to the lifestyle only group (16%). Only 2.4% of Latvian diabetics managed glycemia with lifestyle alone. Another clear difference was seen in the use of oral hypoglycemia drugs with 63.2% of Canadians and 31.2% of Latvians belonging to this group. The use of insulin was clearly more common in Latvia with 17.6% on an insulin only regimen and 47.2% on oral hypoglycemic drugs plus insulin regimen (intensive therapy). The percentages of Canadians belonging to these groups were 8.8 and 11.2 respectively. There was a higher prevalence of overweight and obesity among the Latvian diabetic population with only 14.4% in the normal weight range, whilst the percentage of Canadians in this group was 23.2% (Figure 4). The highest prevalence in both countries was seen in class 1 obese patients (29.6% in Latvia and 24% in Canada) and the lowest in class 3 (11.2% in Canada compared with 8% in Latvia). Mean BMI in Latvia was 32.1 ± 6.2 and the mean BMI in Canada was 31.1 ± 7 ($p = 0.265$).

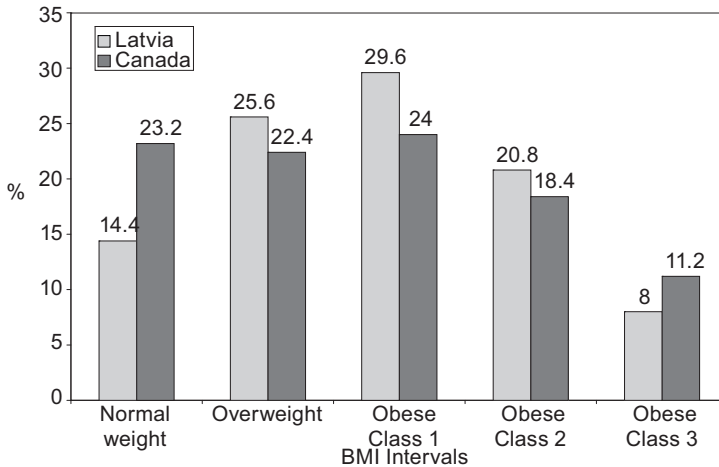


Fig. 4. Comparison of body mass index in Latvian and Canadian cohorts

4. att. *Diabēta pacientu sadalījums pēc ķermeņa masas indeksa Latvijas un Kanādas kohortās*

A very clear difference in prevalence of systolic hypertension was seen between the two cohorts (Figure 5). 44.8% of the Canadian patients had an ideal systolic pressure (<130 mmHg) compared to 20% of Latvian diabetics. The prevalence of elevated systolic pressure was higher in the Latvian population with a significant difference seen in the grade 1 hypertension class. 32.8% of Latvian diabetics belonged to this group while only 20% of Canadians have Grade 1 hypertension. The mean SBP in Latvia was 141 ± 20.2 and the mean SBP in Canada was 131.6 ± 15.3 ($p < 0.01$).

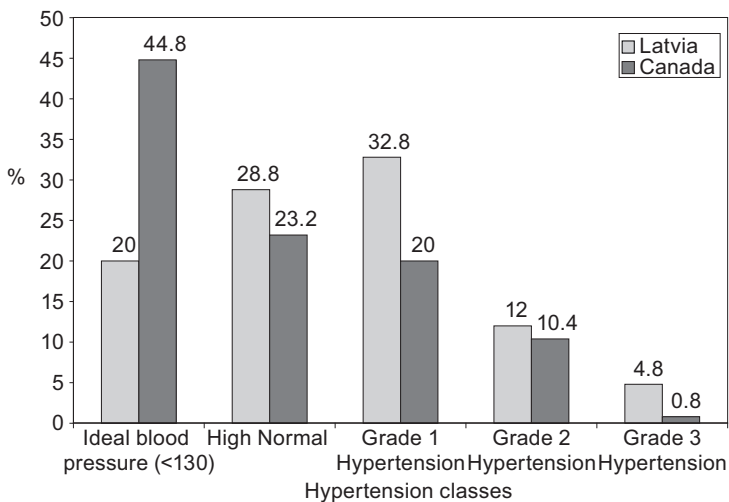


Fig. 5. Comparison of grade of systolic hypertension in Latvian and Canadian cohorts

5. att. *Sistoliskās hipertensijas pakāpju salīdzinājums Latvijas un Kanādas pacientu kohortās*

A higher prevalence of diastolic hypertension in Latvia was seen as evidenced by the prevalence of 46.4% diabetics in the ideal blood pressure group compared with 72% of Canadian patients. A significant difference was seen in the grade 1 hypertension class in with 28% in Latvia and 12% in Canada. Mean DBP in Latvia was 84.7 ± 11.4 and the mean DBP in Canada was 80.2 ± 11.8 ($p < 0.01$).

The percentage of patients with A1C levels below 7% was similar in the two groups; 32% in Latvia and 34.4% in Canada. Group 2 had a higher percentage of patients with A1C values between 7.1% and 8% (36.8%) compared to Latvia (24%). However the prevalence was higher in the Latvian population of A1C levels greater than 8% (Figure 6). Mean A1C in Latvia was $8.2 \pm 1.8\%$ and the mean A1C in Canada was $7.7 \pm 1.4\%$ ($p < 0.05$).

The presence of dyslipidemia in Canada was higher except for low HDL-C in females with a prevalence of 34.4% in Latvia and 22.4 % in Canada.

In comparison of renal function determined by glomerular filtration rate group 2 had a higher prevalence of normal kidney function or stage 1 chronic kidney disease (CKD) with 70.4% compared with group 1 in which the prevalence was 64%. In group 1 the percentage of patients with stage 3 CKD (17.6%) was comparably higher than that in group 2 (8.8%). The mean GFR in the Latvian cohort was 84.2 ± 25.6 and the mean GFR in the Canadian cohort was 89.5 ± 23.7 ($p = 0.09$).

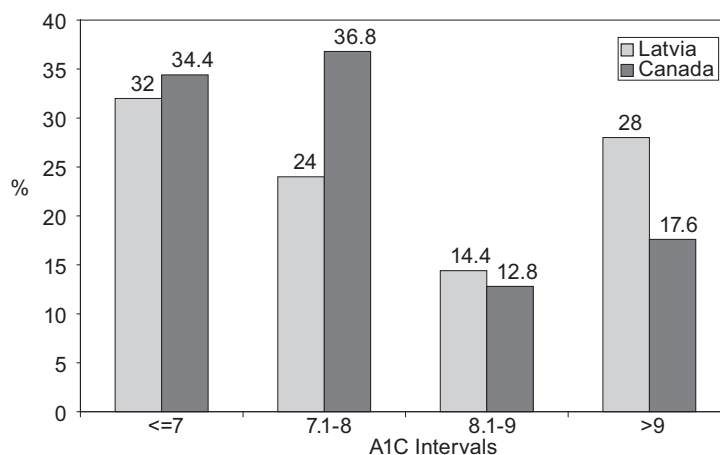


Fig. 6. Comparison of A1C levels in the Latvian and Canadian cohorts

6. att. Glikozētā hemoglobīna (A1C) līmeņu salīdzinājums Latvijas un Kanādas pacientu kohortās

Discussion

Much research has been conducted regarding the various aspects of type 2 diabetes mellitus globally. Few, if any, have compared the diabetic patient as a whole between two countries. The aim of this study was to characterize and compare type 2 diabetics at the demographic and clinical level along with the management approach in the outpatient department of the Pauls Stradiņš Clinical University Hospital in

Riga, Latvia (group 1) and the West Toronto Diabetes Education Program of LAMP Community Health Centre in Ontario, Canada (group 2). The average age of the patients was 64 years in group 1 and 59 years in group 2 ($p < 0.001$). This significant difference may reflect an earlier onset of diabetes in the Canadian group, which is supported by studies which show that Canada is experiencing a trend of earlier onset of T2DM (1). This could be due to the presence of high risk ethnic groups among this population who are known to develop diabetes at younger ages than their Caucasian counterparts (2). Group 1 consisted of a predominantly female population (74%). Since this group consisted of mostly older individuals, this gender distribution may be a reflection of the lower life expectancy of males in Latvia, which is 65 years compared to 76 years in females (WHO 2006). The difference in prevalence among gender was not so pronounced among Canadian diabetics; however a slight male predominance was seen (56%). The patients in group 1 were exclusively of Caucasian origin while the ethnic variation in group 2 was high.

Among the diagnosed micro-vascular complications, the prevalence of neuropathy was significantly higher in group 2 (Canada) than group 1 (Latvia). This may be a result of the comparatively higher mean A1C level in group 2 as poor glycemic control is associated with higher incidence of micro-vascular complications (3, 4). Another possible reason for an apparently higher incidence of neuropathy is intensive screening, because all patients who were registered at the WTDEP were assessed with the 10-g Semmes-Weinstein monofilament by a registered nurse. From the macro-vascular complications coronary artery disease (CAD) was diagnosed in 35% of group 1 patients compared with 19% of the group 2 patients ($p = 0.01$) and peripheral artery disease (PAD) was also present in a significantly higher proportion of patients. Age is likely to play an important role in the higher prevalence of CAD among group 1 as it is known to be one of the most significant non-modifiable risk factors (5). Other likely contributors include a higher prevalence of modifiable CV risk factors, such as current smoker status and hypertension along with abdominal obesity that are known to be strongly associated with CAD (6). According to *Fox et al.* a longer duration of diabetes increases the risk of CAD independent of coexisting risk factors (7) which is plausible, considering that a significantly longer mean duration of T2DM was seen in group 1.

Abdominal obesity, which was assessed using ethnic-specific cut-off values according to the IDF criteria, was present in 98% of group 1 and 94% of group 2. Interestingly, the prevalence of obesity determined by BMI was 86% and 77% in group 1 and 2, respectively. This is in concordance with literature that states that a high proportion of abdominal fat, independent of overall obesity, is an important component of the insulin resistance linked to obesity and type 2 diabetes mellitus (8). It is proof that waist circumference is a better indicator of 'metabolic obesity' in those who may not fall into the obese category by conventional standards, especially those belonging to high risk ethnic groups who are known to suffer the consequences of even mild abdominal obesity (9). Group 1 had a significantly higher prevalence of hypertension patients. The prevalence of high blood pressure has also been shown to increase with age and inadequate control is more common among the elderly (10). The percentage of patients with current smoker status was also higher in group 1. The mean A1C in group 1 (Latvia) was significantly lower than that in group 2

(7.7% vs. 8.3%). This may be due to more intensive hyperglycemia management in this group of patients along with more frequent self-monitoring of blood glucose.

A significant difference was seen in the proportion of patients in whom lifestyle modification was the only intervention for hyperglycemia; group 2 (Canada) had a significantly higher proportion. The rationale for this approach in Canada is probably the existence of numerous studies proving the benefits of physical activity (11) and dietary modification (12–15) on blood glucose levels. Since the group 2 patients were relatively younger, it is likely that they were deemed to be capable of the intensive physical activity required to revert hyperglycemia. However, this approach is not practical in the long term and is not applicable in the elderly.

Another important difference was that insulin was used alone or in combination in over 60% of group 1, and this is in agreement with studies that state that most patients will require exogenous insulin because of the progressive nature of T2DM (16).

In group 2, insulin was prescribed in only 21% of the patients and this is consistent with studies that have confirmed that the use of insulin ranges from 6% to 20% in the primary care setting in Canada (17). This low use has been shown to be due to physician fears of weight gain, hypoglycemic attacks and dosing errors (18) and patient misconceptions about insulin and phobias of needle use (19). Amongst the oral anti-diabetic drugs used, the preference of drug classes were similar in both groups. Metformin was the most popular choice followed by combination therapy, sulphonylureas, thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors and DPP-4 inhibitors (in decreasing order of use) in both countries. Patients diagnosed with hypertension and dyslipidemia were initiated on pharmacotherapy in both groups, which is in concordance with literature recommending intensive control (20, 21).

Backward logistic regression analysis was done to determine the significance of the presence of modifiable cardiovascular risk factors on the incidence of CAD. All four risk factors were shown to have a significant combined contributory effect to CAD incidence, and this is in agreement with literature (22). However, only smoking stood out as a potential individual contributor.

The limitation of this study is the relatively small study population ($n = 225$). Therefore it may not be a reflection of the entire diabetic population in the two countries investigated. However, significant differences that correspond with previous research are present; from the demographic profile to the management approach in the countries.

The two populations were managed differently, but, this was due to a difference in demographics. The management in each population was appropriate considering the patient population. However, the fact that the mean A1C was higher among group 2 (Canada) patients may be an indication for earlier initiation of pharmacotherapy in T2DM individuals. The high proportion of current smokers and the significantly high contribution of smoking to CAD incidence (according to this study) are indicative of the need to include strong interventions for smoking cessation as a component of diabetes management. The importance of targeting modifiable cardiovascular risk factors cannot be over-emphasized, and it is highly likely that interventions targeting them will reduce the incidence of cardiovascular outcomes.

Conclusions

1. Significant demographic differences were present among the two groups with a relatively older population seen in group 1 (Latvia) with female predominance.
2. Amongst micro-vascular complications neuropathy was more common in group 2 (Canada) than group 1. Coronary artery disease (CAD) and peripheral artery disease were more common in group 1.
3. The modifiable risk factors hypertension and smoking were more prevalent in group 1 (Latvia). Among the modifiable cardiovascular risk factors assessed, current smoker status was an independent determinant of CAD incidence and therefore smoking cessation is an important component of T2DM management.
4. The mean A1C was lower in group 1 (Latvia) due to more intensive and prompt management of hyperglycemia.

Acknowledgments

The study was performed as a part of the graduation thesis of Madupriyani Judith Halwala at the University of Latvia.

References

1. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study. *Lancet* 2007; 369: 750–756.
2. Razak F, Anand S, Vuksan V, et al. Ethnic differences in the relationships between obesity and glucose-metabolic abnormalities: a cross-sectional population-based study. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29: 656–667.
3. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 341–350.
4. UKPDS Group. Association of glycaemia with macro-vascular and micro-vascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*. 2000; 321: 405–412.
5. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006; 368: 29–36.
6. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998; 316: 823–828.
7. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, et al. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 704–708.
8. Carr DB, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004; 53: 2087–2094.
9. Weng X, et al. Use of body mass index to identify obesity-related metabolic disorders in the Chinese population. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60: 931–937.

10. Geiss LS, Rolka DB, Engelgau MM. Elevated blood pressure among U.S. adults with diabetes, 1988-1994. *Am J Prev Med.* 2002; 22: 42–48.
11. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286: 1218–1227, 2001.
12. UK Prospective Diabetes Study 7: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients. *Metabolism* 1990; 39: 905–912.
13. Franz MJ, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 95: 1009–1017, 1995.
14. Johnson EQ, Valera S. Medical nutrition therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus improves clinical outcomes. *J Am Diet Assoc* 95: 700–701, 1995.
15. Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1651–1654.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care*. 2007; 30(suppl 1): S4–S41.
17. Harris SB, Ekoé J-M, Zdanowicz Y, et al. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 90–97.
18. Riddle MC. The underuse of insulin therapy in North America. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(Suppl 3): S42–49.
19. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 292–298.
20. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(suppl 2): S153–S155.
21. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002; 61: 1086–1097.
22. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823–828.

Kopsavilkums

2. tipa cukura diabēts neapšaubāmi ir pasaules mēroga veselības problēma sakarā ar šīs slimības strauji augošo prevalenci, demogrāfiskām pārmaiņām un sakarā ar to, ka diabēts ir neatkarīgs kardiovaskulārās mirstības riska faktors. Kardiovaskulārās diabēta komplikācijas rada lielākās ar diabētu saistītās izmaksas, un tās riska faktoru savlaicīga atklāšana ir ļoti svarīgs profilakses uzdevums. Dažādu atšķirīgu populāciju salīdzinājums var sniegt ieskatu par dažādiem komplikāciju riska faktoriem un to ārstēšanas efektivitāti.

Mūsu pētījuma mērķis bija salīdzināt 2. tipa cukura diabēta pacientu fenotipu un ārstēšanas metodes Latvijā un Kanādā. Šai nolūkā mēs novērtējām pacientu demogrāfisko profilu, diabētisko komplikāciju izplatību, modificējamās kardiovaskulārās riska faktorus, glikozēto hemoglobīnu un ārstēšanas veidus divās pacientu grupās. Kopumā šajā retrospektīvajā pētījumā tika iekļauti 225 pacienti, Latvijas pacientu dati (n = 100) tika iegūti no Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Endokrinoloģijas centra ambulatorās daļas, bet Kanādas pacientu dati (n = 125) no Lakeshore Area Multiservice Project (LAMP) Veselības centra.

Diabēta pacientu vidējais vecums – $63,7 \pm 9,9$ gadi bija lielāks Latvijas grupā, turklāt 74% no šiem pacientiem bija sievietes, turpretī Kanādas pacientu grupā vidējais vecums bija $58,8 \pm 12,6$ gadi un sieviešu īpatsvars šajā grupā bija tikai 44%. Diabēta mikrovaskulāro komplikāciju ziņā ticama atšķirība bija vienīgi diabētiskajai neiropatijai, kas bija salīdzinoši augstāka Kanādas grupā (21% vs. 10%, $p = 0,03$). Savukārt Latvijas pacientu grupā biežāk atklāja diabēta makrovaskulārās komplikācijas – koronāro sirds slimību (35% vs. 19%, $p = 0,01$) un perifērisko obliterējošo aterosklerozi (10% vs. 2%, $p = 0,02$). Abās grupās bija vērojama ļoti augsta vidukļa aptaukošanās prevalence – 98% Latvijā un 94% Kanādā. Tomēr Latvijas grupas pacientiem bija biežāka arteriālā hipertensija (86% vs. 62%, $p < 0,0001$) un smēķēšanas biežums (30% vs. 17%, $p = 0,02$). Loģistiskās regresijas analīze parādīja, ka smēķēšana ir neatkarīgs kardiovaskulārā riska faktors gan Latvijas (OR 3,69, CI 1,53 līdz 8,93, $p = 0,004$), gan Kanādas pacientu grupā (OR 3,05, CI 1,05 to 8,87, $p = 0,04$). Vidējais HbA1c bija zemāks Latvijas pacientu grupā ($7,7\% \pm 1,4\%$ vs. $8,3\% \pm 1,9\%$; $p = 0,01$), turklāt Latvijas pacienti relatīvi biežāk tika ārstēti ar insulīnu (63% vs. 32%, $p < 0,0001$) un kombinēto terapiju (47% vs. 11%, $p < 0,0001$).

Nobeigumā mēs secinām, ka mūsu salīdzinošajā pētījumā ietvertajiem ambulatori ārstētajiem pacientiem bija būtiskas demogrāfiskas atšķirības, šajā pacientu grupā Latvijā ir lielāks vidējais vecums un lielāks sieviešu īpatsvars. Mikrovaskulārās komplikācijas bija biežākas Kanādas pacientu grupā, bet makrovaskulārās komplikācijas – Latvijas pacientu grupā. Smēķēšana bija neatkarīgs riska faktors abās pacientu grupās un relatīvi biežāk izplatīta starp Latvijas pacientiem. Vidējais glikēmijas līmenis, ko raksturo HbA1c, bija zemāks Latvijā, un tas izskaidrojams ar lielāko insulīna terapijas īpatsvaru.

Atslēgvārdi: 2. tipa cukura diabēts, diabēta komplikāciju prevalence, modificējamie kardiovaskulārā riska faktori.

Comparison of the Family Clustering and Other Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus in Sri Lanka and Latvia among Known Diabetics

Gimenes anamnēzes un citu 2. tipa cukura diabēta riska faktoru salīdzinājums Šrilankas un Latvijas diabēta pacientiem

Savinki Rambadagalla,¹ Malinka Rambadagalla,¹ Valdis Pīrāgs^{1,2}

¹ University of Latvia, Faculty of Medicine
Šarlotes iela 1a, Rīga

² Centre of Endocrinology, Pauls Stradiņš Clinical University Hospital
Pilsõņu iela 13, Rīga
E-mail: pirags@latnet.lv

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic progressive disease which could lead to debilitating complications if not managed well. Long term use of antidiabetic medication is essential and all this eventually leads to an increased health cost burden. In the industrialized era T2DM prevalence had risen rapidly, and additionally the onset of the disease is shifting to an earlier age.

Main aim of this study was to determine the prevalence of risk factors of T2DM among known diabetics in Sri Lanka and Latvia, and to compare the two different ethnic groups. Furthermore, we focused on the assessment of differences in the age of onset of T2DM between parent and offspring.

430 T2DM patients, 224 from Sri Lanka (SL) and 206 from Latvia (LV) took part in face to face interviews which were conducted using a structured questionnaire followed by the measurement of waist and hip circumference. A significantly higher percentage of patients in Sri Lanka had maternal family history of diabetes: SL 37% vs. LV 18%, $p < 0.0001$, paternal family history: SL 20% vs. LV 9%, $p = 0.0001$, and other family history: SL 40% vs. LV 10%, $p < 0.0001$. Overall maternal transmission was higher than paternal transmission in both populations. If positive maternal family history, the age of onset of type 2 diabetes in offspring was significantly earlier than in the mother (44.6 ± 11.4 vs. 55.2 ± 10.5 years, $p < 0.0001$ in SL and 51.6 ± 8.4 vs. 58.2 ± 15.3 years, $p = 0.003$ in LV). Similarly, in families with positive fraternal family history of type 2 diabetes, the age of onset of diabetes in offspring was significantly earlier than in the father (42.3 ± 10.6 vs. 57.5 ± 11.9 years, $p < 0.0001$ in SL and 47.7 ± 8.8 vs. 56.2 ± 10.5 years, $p = 0.01$ in LV).

T2DM risk factors that were predominant in Latvia were obesity, which was measured by BMI: SL 24.2 ± 3.6 kg/m² vs. LV 33.6 ± 6.5 kg/m², $p < 0.0001$ and waist-to-hip ratio: SL 0.92 ± 0.07 m vs. LV 0.96 ± 0.09 m, $p < 0.0001$. The prevalence of hypertension and dyslipidemia was significantly higher in Latvia: SL 30% vs. LV 58%, $p < 0.0001$, as well as regular consumption of alcohol in SL 27% vs. LV 61%, $p = 0.001$, smoking in SL 21% vs. LV 31%, $p = 0.02$. There was a significant difference regarding treatment with oral antidiabetic drugs: LV 29% vs. SL 81%, $p < 0.0001$, and insulin: LV 38% vs. SL 7%, $p < 0.0001$.

In conclusion, there were significant demographical differences in the distribution of risk factors of T2DM in the two populations. Generally people in Sri Lanka are affected with diabetes at an earlier age when compared to Latvia. By familial clustering maternal influence in transmission to the offspring was predominant. In both countries obesity and heredity were predominant risk factors of T2DM. To prevent the burden of diabetes and control diabetes-related complications, education of the general public about life style modification programs are important. Screening for diabetes should be focused on those with a family history.

Key words: type 2 diabetes mellitus, familial clustering, modifiable risk factors.

Introduction

Diabetes is one of the most common non-communicable diseases in the world. Type 2 Diabetes (T2DM) is the predominant form of diabetes, accounting for 90% of cases globally. An epidemic of T2DM is under way in both developed and developing countries, globally, the number of people with diabetes is expected to rise from the current estimate of 150 million to 220 million in 2010 and 300 million in 2025.

Sri Lanka, which belongs to the South Asian region, has a very high prevalence of T2DM – at least one in every 6 persons has been shown to have this disease. Latvia, on the other hand, is a Northern European country which had a lower diabetic prevalence but has witnessed a sudden growth in the T2DM patient population. Urbanization in both countries has been associated with changes in physical activity and dietary patterns that have promoted the development of non-communicable diseases. This may also be a reason as to why since of late, T2DM which was primarily a disease of the adult population, shows increasing evidence of onset in young adolescents.

Large randomized controlled trials involving intensive lifestyle intervention programs in Finland, China, and the United States have demonstrated that increasing physical activity and diet modification can effectively reduce the onset of diabetes by up to 58% in individuals with IGT (1, 2, 3). Therefore, controlling risk factors of diabetes has a vital role and is the most cost effective method in this long term treatment. Hence, taking a look at the risk factors is of utmost importance due to the following reasons: firstly, to facilitate prevention of T2DM in non diabetic individuals; secondly, to facilitate management and prevention of diabetic complications in already diagnosed T2DM individuals. Determining the role of various risk factors in the causation of type 2 diabetes in the local epidemiological set up would be worthwhile and important, so that appropriate local risk factor interventions can be planned.

A survey done in Sri Lanka (4) showed the difference in values between the rural and urban sectors. In the rural areas in 1987 the prevalence of T2DM was 3.6% and in 1995 it rose to 7.7%, whereas in the urban sector, in 1995 the prevalence of T2DM was 12.1% (5). The hidden problem with this disease is that many patients are not diagnosed and do not know that they are suffering from diabetes. Therefore there is a high number of patients who are under-diagnosed and so to find the exact prevalence is very difficult. With the increasing consumption of sugar, wheat flour, and oils among the urban and rural Sri Lankans, diabetes has become a national threat to the nation. Also according to the epidemiological data the life span in Sri Lanka has increased, therefore the percentage of senior citizens has increased which could be hypothesized

as another reason for why the diabetic population is rising by the year. In Latvia a study showed that in 2002 the prevalence of diabetics was 8.2% in the age group >45 years (6). This is an increase since previously Latvia was considered a country with the lowest recorded diabetic prevalence in Europe with a prevalence of only 2.9%.

The aim of our study was to compare the prevalence of individual risk factors for type 2 diabetes mellitus in Sri Lanka and Latvia among known diabetics, to assess difference in the age of disease onset in both countries; and to elaborate recommendations considering treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in each country.

Subjects and Methods

This study was carried out from June 2008 till April 2009. It was arranged in 2 parts, the first section (cohort 1) was conducted from June 2008 – August 2008 in the Diabetes Association of Sri Lanka in Rajagiriya, whilst the second part (cohort 2) was conducted in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital in Latvia during September 2008 till April 2009.

Informed consent was obtained from all patients prior to initiating the study. On recruitment into the study, people with diabetes were excluded if they were confirmed by their general practitioner as having T1DM and patients who were already confirmed as pregnant were also excluded from the study, as this may interfere with the waist to hip ratio. Although MODY and atypical autoimmune diabetes were not specifically excluded, they are uncommon in this study population. Information on physician-diagnosed diabetes was collected by asking the following question in a self-administered questionnaire, “Have you had a history of diabetes diagnosed by a doctor?” Face-to-face interviews were conducted using a structured questionnaire followed by the measurement of waist and hip circumference. A total number of 430 patients was included in the study. All patients recruited were already established T2DM patients. The Sri Lankan cohort consisted of 224 patients, while the Latvian cohort consisted of 206 T2DM patients.

All statistical calculations were performed with SPSS software (version 12.0) and Microsoft Excel 2002. The continuous variables were expressed in means and standard deviations where as the categorical variables were expressed by numbers (n) and percentages (%). Univariate analysis for continuous variables was performed using Student’s t-test whereas categorical variables were analyzed with Pearson’s χ^2 test or Fisher exact test as appropriate. The paired t test was used when comparing the age at diagnosis in successive generations. A p value of < 0.05 was considered significant.

Results

In both countries the highest number of patients was found in the age group of 56–65 years, which in the Sri Lankan cohort formed 32% and in the Latvian cohort 42% of patients. However, there was a significantly higher number of patients in the age groups of < 45 years and 45–55 years in the Sri Lankan cohort when compared to the Latvian cohort, clearly showing that the relatively younger population is more affected in Sri Lanka.

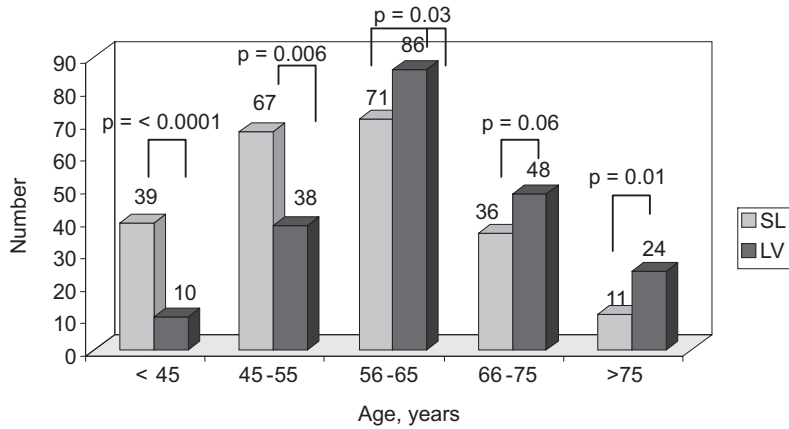


Fig. 1. Distribution of patients according to age in Sri Lankan and Latvian cohorts

1. att. Pacientu sadalījums pēc vecuma Šrilankas un Latvijas kohortās

Maternal family history of diabetes had a significantly higher percentage in Sri Lanka (37%, $n = 82$) when compared to Latvia (18%, $n = 38$). Similarly, paternal family history was also more frequent in Sri Lanka (20%, $n = 45$) than in Latvia (9%, $n = 18$).

In Sri Lanka 10% ($n = 11$) of females, whereas in Latvia 14% ($n = 20$) of females were positive for the history of gestational diabetes, but the difference was not significant ($p = 0.25$). The number of smokers was higher in the Latvian patient cohort (31%, $n = 64$) than in the Sri Lankan cohort (21%, $n = 47$).

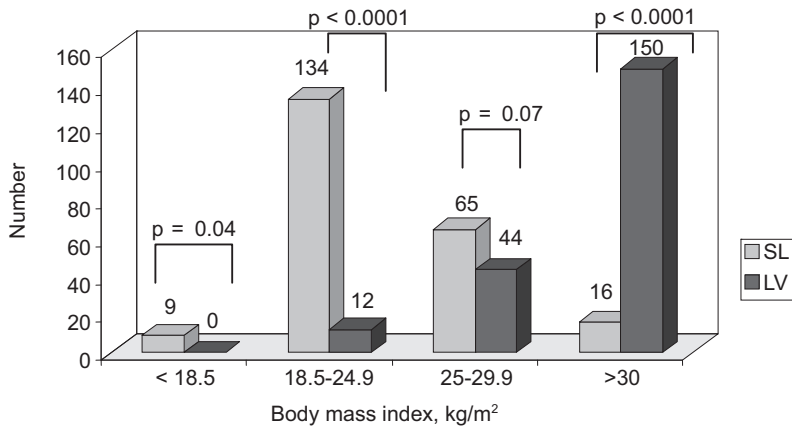


Fig. 2. Distribution of BMI in Sri Lankan and Latvian cohorts

2. att. Pacientu sadalījums pēc ķermeņa masas indeksa Šrilankas un Latvijas kohortās

There was a significant difference ($p < 0.0001$) in distribution of the body mass index (BMI) in the two cohorts. The mean BMI in the Sri Lankan cohort was 24.2 ± 3.6 kg/m² and the mean BMI in Latvian cohort was 33.6 ± 6.5 kg/m². Figure 2 illustrates that in the Sri Lankan cohort the highest number of patients had BMI in

the normal range of 18.5–24.9 (59.8%, $n = 134$); which significantly differs from the Latvian cohort (5.8%, $n = 12$). In Latvia the highest number of patients (72.8%, $n = 150$) had BMI in the range of $>30 \text{ kg/m}^2$, which is considered obese according to the BMI classification, whereas in Sri Lanka the BMI in range $>30 \text{ kg/m}^2$ was considerably lower (7.1%, $n = 16$).

Overall physical activity was higher among the Sri Lankan patients when compared with Latvian patients, but the difference was not significant. The percentage of patients not doing any physical activity in Latvia (48%, $n = 98$) was almost significantly lower ($p = 0.07$) when compared to Sri Lanka (39%, $n = 87$). Alcohol consumption was significantly higher in the Latvian cohort. The number of patients who did not use alcohol in Sri Lanka was 73% ($n = 166$), but in Latvia it was 59% ($n = 122$).

In both cohorts we discovered considerable number of patients with either maternal (82 in Sri Lanka, 38 in Latvia) or paternal family history of diabetes. In both countries it is quite clear that the difference in years between mother and offspring was more leaned towards the positive range, but the difference in distribution among the 2 countries did not reach the level of significance ($p = 0.09$). In Group 1 the total with positive difference was 60 patients out of 82 total number who had a maternal family history (73%), whereas in Latvia there was a total of 28 in the positive range out of a total of 38 (74%). Considering the distribution of the positive difference, in Sri Lanka the highest number of patients appeared to fall under the range >10 years ($n = 41$, 18.3%), where as in Latvia it was significantly lower ($n = 10$, 4.8%; $p < 0.0001$).

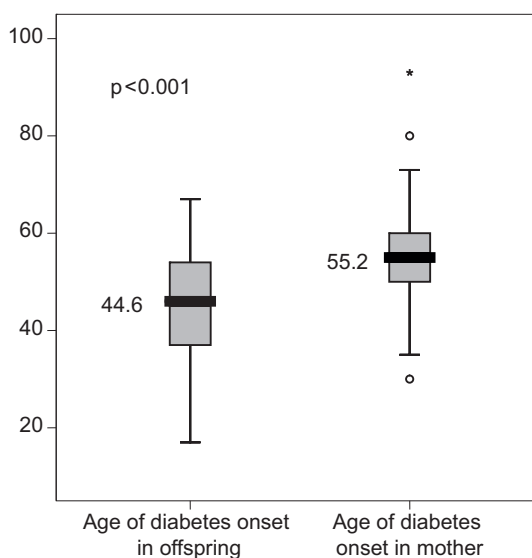


Fig. 3. Comparison of age at diabetes onset in mother and offspring in the Sri Lankan cohort

3. att. *Diabēta saslimšanas vecuma salīdzinājums mātēm un viņu bērniem Šrilankas kohortā*

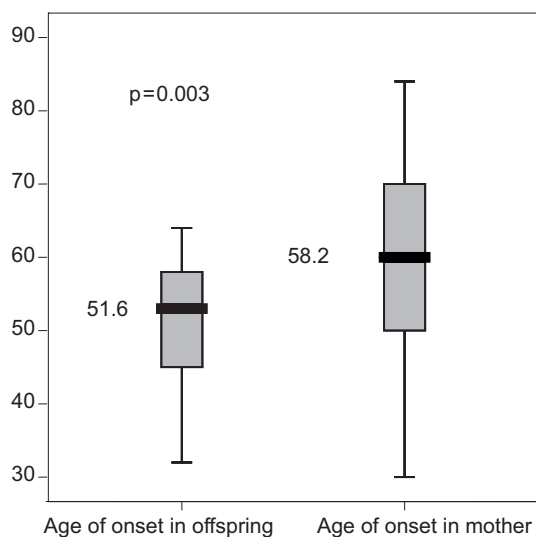


Fig. 4. Comparison of age at diabetes onset in mother and offspring in the Latvian cohort

4. att. *Diabēta saslimšanas vecuma salīdzinājums mātēm un viņu bērniem Latvijas kohortā*

In the Sri Lankan cohort the mean age of onset of patient was 44.6 ± 11.4 years and the mean age of onset of the parent (mother) was 55.2 ± 10.5 years. There was a significant difference ($p < 0.0001$) showing a younger onset of the successive generation. Also in the Latvian cohort the mean age of patient onset was significantly lower (51.6 ± 8.4 years) than in their parent (mother) – 58.2 ± 25.0 years (paired t test, $p = 0.003$).

Furthermore this data elaborates that in both groups there was an earlier onset of diseases in the successive generations, and that in the Sri Lankan cohort onset of disease was much earlier compared to the Latvian cohort.

The difference in the age of onset of the father and the offspring showed similar results to the difference in the age of onset of the mother and the offspring. In both groups the higher number of patients fell into the positive range, emphasizing the earlier age of onset on the offspring. In Sri Lankan cohort the total number of patients in the positive difference range was 39 out of 45 patients who had the paternal influence (87%), but in Latvia the total in the positive range was 16 patients out of 18 who were affected (89%). The distribution in Sri Lankan cohort showed that the majority was in the >10 range ($n = 26$) whereas in Latvia it was similarly distributed among the positive range 0–5, 6–10 and >10 had number of 6, 4, 6 respectively. There was no significant difference in the distribution among the 2 groups ($p = 0.3$). But if we take the range >10 into consideration there was a significant difference ($p = 0.001$) between the Sri Lankan cohort ($n = 26$; 11.6%) vs. Latvian cohort ($n = 6$; 2.9%).

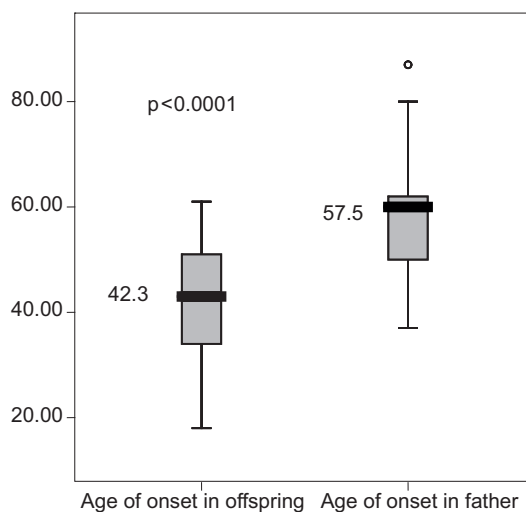


Fig. 5. Comparison of age at diabetes onset in father and offspring in the Sri Lankan cohort

5. att. Diabēta saslimšanas vecuma salīdzinājums tēviem un viņu bērniem Šrilankas kohortā

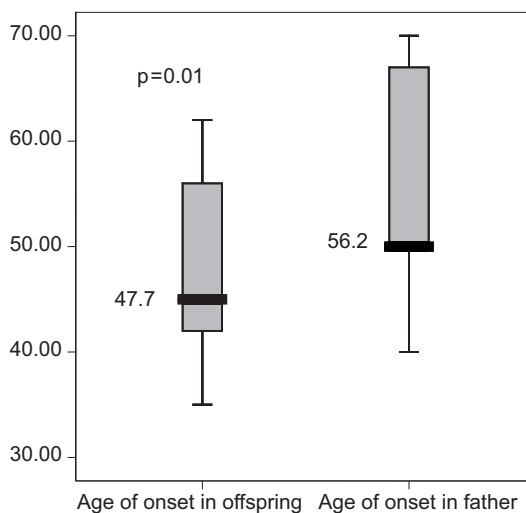


Fig. 6. Comparison of age at diabetes onset in father and offspring in the Latvian cohort

6. att. Diabēta saslimšanas vecuma salīdzinājums tēviem un viņu bērniem Latvijas kohortā

In the Sri Lankan cohort, the mean onset of disease in patients was 42.3 ± 10.6 and the mean age of onset was 57.5 ± 11.9 ; $p < 0.0001$. In the Latvian cohort the mean age of onset of the patient was 47.7 ± 8.8 while the mean age of onset in the father was 56.2 ± 10.5 ; $p = 0.01$.

Comparatively to the Sri Lankan cohort, the Latvian cohort shows to have either been diagnosed of hypertension, dyslipidemia or both. The percentage of patients not affected in the Sri Lankan cohort is 34% (n = 77), whereas in the Latvian cohort it is 10% (n = 20). Also a significant difference in Latvian cohort, was the higher percentage of T2DM patients with both hypertension and dyslipidemia 58% (n = 120) when comparing with Sri Lankan cohort which was 30% (n = 67); p < 0.0001.

The mean WHR among the Sri Lankan cohort was 0.9 ± 0.1 and in the Latvian cohort it was 1.0 ± 0.1 . It was clear that in both countries most of the diabetic population was found in the higher range of WHR. There seems to be a significant difference in the distribution of patients among the different ranges between the 2 countries p < 0.0001. The most clear difference, at first glance was that in the Latvian cohort; 71% (n = 146) of the whole patient population fell under the range of >0.95, where as in the Sri Lankan cohort there were 35.3% (n = 79).

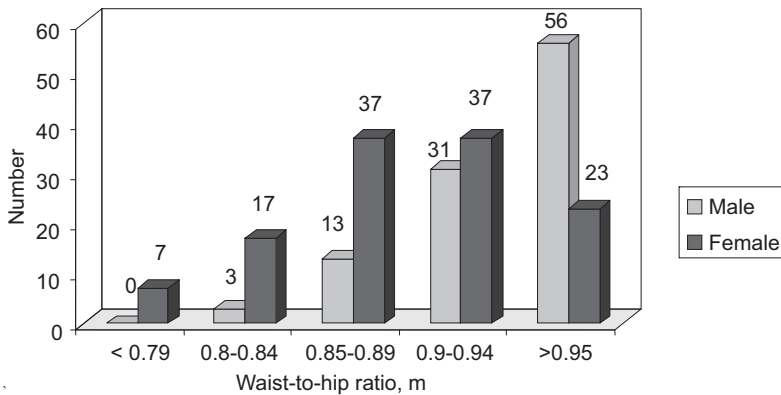


Fig. 7. Distribution of waist-to-hip ratio in diabetic patients according to the gender in the Sri Lankan cohort

7. att. Pacientu sadalījums pēc vidukļa-gurnu attiecības Šrilankas kohortā

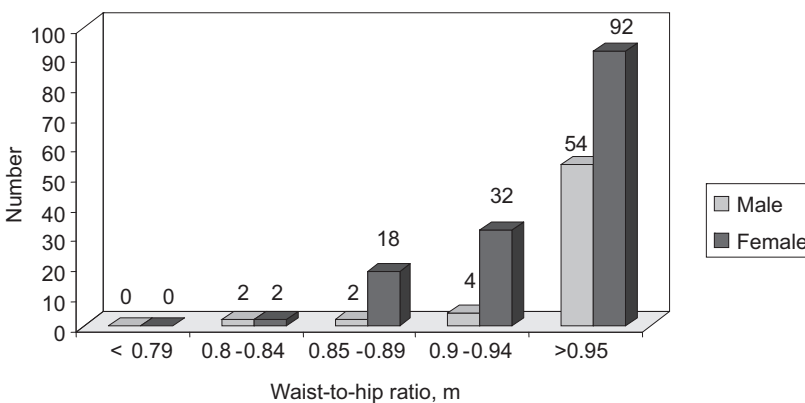


Fig. 8. Distribution of waist-to-hip ratio in diabetic patients according to the gender in the Latvian cohort

8. att. Pacientu sadalījums pēc vidukļa-gurnu attiecības Latvijas kohortā

Considering the difference in distribution among gender, the most significant difference was among the >0.95 category. In the Sri Lankan cohort there was a higher number of male patients than females (male vs. female; $n = 56$ vs. $n = 23$) whereas in the Latvian cohort there were a higher number of females comparatively to males (male vs. females; $n = 54$ vs. $n = 92$; $p = 0.001$).

There was a significant difference in the treatment of diabetes among Sri Lankan cohort and Latvian cohort patients. In the Sri Lankan cohort the majority 81% ($n = 183$) were treated with tablets, which is in contrast to the Latvian cohort; 29% ($n = 60$), while in Latvia many patients were dominantly using insulin 38% ($n = 78$) which is in contrast to Sri Lanka; 7% ($n = 15$); $p < 0.001$.

Discussion

There are numerous studies carried out all around the world regarding analysis of risk factors of T2DM. This research was based on the data that was taken by the Diabetes Association of Sri Lanka in Rajagiriya and Paula Stradina Clinical University hospital Riga. The respective risk factors influenced on each country will be discussed in correspondence to the literature.

When taking age as a risk factor of T2DM there was a significant difference in the distribution among the 2 groups. As described earlier the number of patients affected with T2DM seem to be higher among the relatively younger population (age < 55) in Sri Lankan cohort which is in contrast to Latvian cohort which has a higher percentage when comparing the relatively older category (age >65). This can be interpreted as Sri Lanka having an earlier onset of T2DM when compared to Latvia. This is also in concordance to certain research that showed that there is increased evidence for a high prevalence of T2DM among the young, which is especially common among non-Caucasians (7, 8). The change in the prevalence of diabetes in Asia has been emphasized in a number of cross sectional studies. A study in Chennai (representing urban India), the prevalence of diabetes was 8.3%, 11.6%, 13.5%, and 14.3% in 1989, 1995, 2000, and 2004, respectively. The age of onset of diabetes seemed to become younger over time (9).

It has been shown in one study (10) that in developing countries, the majority of people with diabetes were in the range of 45–64 years. This correlates with the results in this study, as it shows that in both Sri Lanka and Latvia the highest percentage of patients fell into the 55–65 age group categories – 32%, 42% respectively. This maybe explained by the drastic change both countries had regarding diet and lifestyle. In Sri Lanka the ongoing civil war which affects each and every individual into some extent could cause additional stress, therefore it could be hypothesized that it could also increase the chance of the disease onset at an earlier age.

Another reason could be that familial (possibly genetic) factors may promote younger onset of the disease. This hypothesis was also in concordance to the current study which showed that in both countries, the age at diagnosis of offspring was found to be inversely correlated with the age of diagnosis of the parent. This is consistent with many studies which also showed a trend of decrease in age at diagnosis in successive generations (11). A study in Italy (12) showed evidence that parental diabetes brings to an earlier onset of the disease in the offspring and notably,

also showed that the presence of diabetes in relatives other than parents constituted a small risk for earlier manifestation of the disease. It could also be thought that such a result may be due to the fact that there is increased awareness and greater medical interest in diabetes in both countries. This may have led to increased surveillance which can be associated with an earlier diagnosis. Since the younger onset of disease means that there is a longer exposure to hyperglycemia and the higher risk of getting complications screening for T2DM specially for those with family history should be encouraged as a preventative method of disease progression and to decrease the tremendous health cost due to such health hazards.

In our study the percentage of patients who had GDM was quite high, but there was no significant difference among the 2 study groups. Many countries have confirmed an association between GDM and later T2DM (13–17). According to a systemic review the incidence of diabetes varied from 2% to 70%, depending on the length of follow-up (6–8 weeks to 28 years) (14). Unfortunately this study did not include a follow up which could be a limitation to finding an exact impact of GDM in developing T2DM. According to a recent estimate, about 10–31% of diabetes in parous women can be ascribed to previous GDM (18). Unfortunately for developing countries poverty associated health risks and giving little priority to GDM seem to increase the incidence of getting T2DM in the later years. Ethnicity has been proven to be an independent risk factor for GDM. In the U.S., Native Americans, Asians, Hispanics, and African-American women are at higher risk for GDM than non-Hispanic white women (19–28). In Australia, GDM prevalence was found to be higher in women who were natives of China or India than in women whose country of birth was in Europe or Northern Africa (29). In Europe, GDM has been found to be more common among Asian women than among European women (31). But according to our study the percentage of Europeans having GDM is higher (in percentage) than for South Asians. The high percentages here may be due to the fact that in this study a patient was classified as GDM, if they had an offspring who was >4kg which is not very specific. Therefore it could have led to a false higher number of patient populations.

Hereditary influence as a risk factor has been shown in many studies (32–34). Many studies also showed that as a race, Caucasians had a less genetic impact when compared to others. This agrees with the results of this study as well. Many also looked into whether it was the maternal or paternal influence that was higher during transmission to the offspring. According to the Framingham offspring study, which was primarily done on Caucasians, it showed no difference of parental influence on the offspring; another study in Italy also showed similar results (35), but on the contrary many studies showed that the maternal influence was much higher than the paternal influence on the offspring, especially among the Caucasians (36–43). In Hong Kong (44) a study showed that the paternal influence was higher. What was more interesting regarding an epidemiological aspect was a study done in south India (45); this study showed that there was no maternal influence on the offspring, which caused interest and led to a study in Sri Lanka (46) to see which parental influence was higher. The study in Sri Lanka was contrary to the study in India because it showed that there was a significant maternal influence. The current study also is consistent in having a significant maternal influence over the paternal influence in both countries.

As it is well known and already mentioned in the theoretical review, there are studies showing positive results of the association of smoking. At the same time there were certain studies that showed that there was no significant role of smoking in diabetes. In this study cigarette smoking distribution was significantly different among both groups. If smokers are diagnosed at higher rates than non-smokers, the result might lead to a stronger positive association between smoking and diabetes than actually exists. Conversely, if smokers are diagnosed at lower rates than non-smokers, any bias would be toward the null value. In one report, smokers were marginally less likely than non-smokers to use health services (47) Therefore, the results are most likely conservative estimates of the smoking and diabetes association. However, a limitation of my study would be not focusing on the frequency of smoking to see if there is a dose related association or not.

BMI had a significant difference in the distribution where in Latvia most of the patients fell into the larger range of the BMI categories. It showed that obesity seems to be more prevalent among the Europeans. This result agreed with some studies which showed that one of the main factors, contribution to insulin resistance in Caucasians was obesity, where as studies in South Asians reveal that even a moderate degree of obesity can produce insulin resistance, because fat tends to accumulate more in the abdominal region in people of this ethnic group (48). New data suggest that South Asians are more susceptible to developing truncal obesity which increases the risk of insulin resistance. This is called the “Asian Indian phenotype” (49). This could also be shown by the WHR relationship. In this study the majority of Latvians fell into the >0.95 range, Sri Lankans were also in the higher range, but the increase of the number of patients started from 0.85 onwards. This may also be due to the previously mentioned information that a moderate degree of obesity could cause diabetes in South Asians, but it did not agree with the fact that truncal obesity was more susceptible among South Asians. Some studies have shown that levels of adiponectin are lower, and CRP levels are higher, in South Asians compared to Europeans (50–53). The cut-off point of waist to hip ratio is controversial. So further studies should be focused upon the WHR cut-off point difference among different ethnicities.

Physical activities seem to have had a significant influence on diabetic patients, as most of the patients who have T2DM seem to have fallen under the category of no exercise at all. Certain studies show that an increase in physical activity reduces the risk of T2DM (54), whereas certain studies are opposed to this concept showing there is no significance between the 2 variables (55). The reason for positive T2DM patients is most likely because they have the same motivational barriers, including lack of interest; T2DM patients often have physical disabilities (56) and usually have decreased exercise capacity (57). A limitation to the study could be that the information was self-reported and therefore the risk factor could be underestimated.

In this study alcohol consumption does seem to have had a significant difference in association with diabetes in both groups. The lower percentage of alcohol in Sri Lanka maybe attributed to the fact that alcohol consumption among the female population is greatly low due to cultural reasons. It also in correlation with the WHO global risk factor statistics systemic review of alcohol consumption and T2DM by Andrea A. Howard et al. showed that moderate alcohol consumption is associated

with a decreased incidence of diabetes mellitus and a decreased incidence of heart disease in persons with diabetes. Another study (58) suggests that there was an approximately 30% reduced risk of T2DM in moderate alcohol consumers, whereas no risk reduction is observed in consumers of ≥ 48 g/day.

When taking concomitant medications that involved hypertension and lipid lowering medications, what was most important was that in Latvia there was a majority of patients with diabetes who used lipid lowering +/- antihypertensive medications. This correlates with some studies which also compared European Caucasians and South Asians (59, 60). The difference for this could be related to the difference in the setting of patient data collection. In Sri Lanka the data collection was from an outpatient department, whereas in Latvia it was from a hospital environment. In a hospital environment it is highly likely that the patients have more concomitant chronic diseases than in an outpatient setting causing the increased usage of the above mentioned medications. Another reason for this could be that as shown earlier, Latvian patients seem to have a higher BMI and WHR which could indicate that they are more obese. Therefore obesity could also lead to the increased incidence of hypertension and dyslipidemia that has been shown. Overall there seems to be an association of T2DM with hypertension (61, 62) and hyperlipidemia (63–65) which is consistent with many studies.

The gender in this study was predominantly the female population, and the age group mostly affected is between 55–65 years. This is similar to findings from certain studies (56, 57). This may not be consistent in every research, change in prevalence could be due to different distributions of risk factors such as body mass index, physical activity, and genetic differences. The predominance of women in the age group 55–65 could be due to the loss of protective hormones at this age due to menopause.

There is a remarkable difference between the two countries regarding treatment. It is clearly depicted that in Sri Lanka the majority of patients take tablets, and the usage of insulin is low, which is in contrast to Latvia. The reason for this could be that in Sri Lanka, anti-diabetic medications are not reimbursed by the government. Tablets are less costly than insulin, therefore it could be a reason why this mode of treatment is more popular among patients. In Latvia all anti diabetic medications are reimbursed by the government, therefore this could be the reason that insulin is used in a significantly higher percentage.

Due to the fact that the number of patients collected in this study was only a small percentage of the general population, this study cannot represent the whole population but rather an overview of the prevalence of risk factors among known diabetics in the two countries.

In conclusion, during assessment of the prevalence of risk factors in Sri Lanka, it was quite evident that familial clustering played a dominant role comparatively to the other known diabetic risk factors. In Latvia, hypertension seems to predominate which was also closely accompanied by obesity. Following these were dyslipidemia, lack of physical exercise, alcohol, age, smoking and family history. The parental diabetes brings an earlier onset of disease on the offspring; this is further elaborated that it is the maternal transmission that is dominant comparatively to the paternal

influence. When considering the distribution of risk factors between the two groups, although genetics is a non-modifiable risk factor, we could increase awareness about risk factors and educate more on prevention. Special attention should be made to those with a positive family history. Furthermore, since the results show that in Sri Lanka comparatively younger individuals are affected, we should also try to promote individuals who already have been diagnosed of T2DM for routine checkups for complications due to the longer hyperglycemic period. In Latvia weight loss seems to be the most important preventative method; additionally advice to stop smoking and other risk factor reduction methods should be elaborated among the general public. Finally, it is important to stress that prevention is better than cure, so in both countries risk factor intervention should be further emphasized with focus on the high risk population.

References

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
2. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
3. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. Position statements. *Diabetes Care* 2003; 26: S62–S69.
4. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Global Estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 155–177.
5. Samarage SM. Prevalence of Diabetes Mellitus in Sri Lanka. (Msc Thesis).
6. Pīrāgs V, Bricina N, Dzērve V, Eisaka I. Screening for unknown diabetes in individuals with increased cardiovascular risk in Latvia. *Baltic Journal of Endocrinology* 2005; 1: 11–16.
7. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemics of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22: 345–354.
8. Mather HM, Keen H. The Southall diabetes survey: prevalence of known diabetes in Asians and Europeans. *Br Med J* 1985; 291: 1081–1084.
9. Mohan V, Deepa M, Deepa R, Shanthirani CS, Farooq S, Ganesan A, Datta M. Secular trends in the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in urban South India—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-17). *Diabetologia* 2006; 49: 1175–1178.
10. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
11. Lee SC, Ko GTC, Li JKY, Chow CC, Yeung VTF, Critchley JAJH, Cockram CS, Chan JCN. Factors Predicting the Age When Type 2 Diabetes Is Diagnosed in Hong Kong Chinese Subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 646–649.
12. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Influence of a familial history of diabetes on the clinical characteristics of patients with Type 2 diabetes mellitus *Diabetic Medicine* 2000; 17: 538–542.

13. Siribaddan SH, Deshabandu R, Rajapakse D, Silva K, Fernando DJ. The prevalence of gestational diabetes in a Sri Lankan antenatal clinic. *Ceylon Medical Journal*, 1998; 43(2): 88–91.
14. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862–1868.
15. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 103–113.
16. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, De Leiva A, Corcoy R. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1199–1205.
17. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pedersen L, Hornnes P, Locht H, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: A long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004; 27: 1194–1199.
18. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2005–2009.
19. Doery JC, Edis K, Healy D, Bishop S, Tippett C. Very high prevalence of gestational diabetes in Vietnamese and Cambodian women (Letter). *Med J Aust* 1989; 151: 111.
20. Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, Perry J, Kretchmer N. Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 86–92.
21. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Gestational diabetes mellitus: influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl. 2): 25–29.
22. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 965–973.
23. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278: 1078–1083.
24. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310: 555–559.
25. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002; 25: 1625–1630.
26. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry C, Riley C, Hedderon MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991–2000. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 526–533.
27. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005; 28: 579–584.
28. Montana Department of Public Health and Human Services Chronic Disease Prevention and Health Promotion Program: Trends in Pregnancy among American Indian and White Mothers in Montana 1989–2003. 2005, 1–8.
29. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettegowda VR, Brown G, Matte T, Bassett M, Frieden TR. Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990–2001. *Am J Public Health* 95: 1536–1539.

30. Beischer NA, Oats JN, Henry OA, Sheedy MT, Walstab JE. Incidence and severity of gestational diabetes mellitus according to country of birth in women living in Australia. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl. 2): 35–38.
31. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992; 9: 820–825.
32. Mitchell BD, Kammerer CM, Reinhart LJ, Stern MP. NIDDM in Mexican-American families. Heterogeneity by age of onset. *Diabetes Care* 1994; 17(6): 567–73.
33. Harlan LC, Harlan WR, Landis JR, Goldstein NG. Factors associated with glucose tolerance in adults in the United States. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 674–684.
34. Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkoff RK, Rimm AA. Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 112–121.
35. Bo S, P. Cavallo-Perin, L. Gentile, E. Repetti, G. Pagano: Influence of a familial history of diabetes on the clinical characteristics of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 538–542 .
36. Mitchell BD, Valdez R, Hazuda HP, Haffner SM, Monterrosa A, Stern MP. Differences in the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance according to maternal or paternal history of diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1262–1267.
37. Klein BEK, Klein R, Moss SE, Cruikshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996; 19: 827–830.
38. Alcolado JC, Alcolado R. Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ* 1991; 302: 1178–1180.
39. Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM: the CODIAB Study. *Diabetes* 1994; 43: 63–67.
40. Young CA, Kumar S, Young MJ, Boulton AJ. Excess maternal history of diabetes in Caucasian and Afro-origin non-insulin-dependent diabetic patients suggests dominant maternal factors in disease transmission. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 47–49.
41. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissen M, Ehrnstrom B-O, Forsen B, Isomaa B, Snickars B, Taskinen M-R. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 1996; 45: 1585–1593.
42. Riley MD, Blizzard CL, McCarty DJ, Senator GB, Dwyer T, Zimmet P. Parental history of diabetes in an insulin-treated diabetes registry. *Diabet Med* 1996; 14: 35–41.
43. Karter AJ, Rowell SE, Ackerson LM, Mitchell BD, Ferrara A, Selby JV, Newman B. Excess maternal transmission of type 2 diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1999; 22: 938–943.
44. Lee SC., Gary TC Ko, June KY Li, Chun C Chow, Vincent TF Yeung, Julian AJH Critchley, Clive S Cockram, Juliana CN Chan. Factors Predicting the Age When Type 2 Diabetes Is Diagnosed in Hong Kong Chinese Subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 646–649.
45. Viswanathan M, McCarthy MI, Snehathatha C, Hitman GA, Ramachandran A. Familial aggregation of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in south India; absence of excess maternal transmission *Diabet Med*. 1996; 13(3): 232–237.
46. De Silva SN, Weerasuriya N, De Alwis NM, De Silva MW, Fernando DJ. Excess maternal transmission and familial aggregation of Type 2 diabetes in Sri Lanka. 213. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995; 96: 88–98.

47. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310: 555–559.
48. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995; 96: 88–98.
49. Joshi R. Metabolic syndrome – Emerging clusters of the Indian Phenotype. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 445–446.
50. Balarajan R, Bulusu L, Adelstein AM, Shukla V. Patterns of mortality among migrants to England and Wales from the Indian subcontinent. *Br Med J* 1984; 289: 1185–1187.
51. Snehalatha C, Mukesh B, Simon M et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care* 2003; 26: 3226–3229.
52. Viswanathan V, Snehalatha C, Nair MB, Ramachandran A. Markers of endothelial dysfunction in hyperglycaemic Asian Indian subjects. *J Diab Comp* 2004; 18: 47–52.
53. Mohan V, Deepa R, Velmurugan K, Premalatha G. Association of C-reactive protein with body fat, diabetes and coronary artery disease in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-6). *Diabetic Med* 2005; 22: 863–870.
54. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl. 1): S4–S42.
55. Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical Activity in U.S. Adults With Diabetes and At Risk for Developing Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 30: 203–209.
56. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, Narayan KM. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care* 2000; 23: 1272–1277.
57. Cowie CC, Eberhardt MS. Sociodemographic characteristics of persons with diabetes. In: National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*, 2nd ed. Washington, DC: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995: 85–116.
58. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. Moderate Alcohol Consumption Lowers the Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 719–725.
59. Patel JV, Lim HS, Gunarathne A, Tracey I, Durrington PN, Hughesand EA, Lip GYH. Ethnic differences in myocardial infarction in patients with hypertension: effects of diabetes mellitus. *QJM* 2008; 101(3): 231–236.
60. Balarajan R, Bulusu L, Adelstein AM, Shukla V. Patterns of mortality among migrants to England and Wales from the Indian subcontinent. *Br Med J* 1984; 289: 1185–1187.
61. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, OlegginiM, Grazadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350–357.
62. Shen D-C, Shieh S-M, Fuh MM-T, Wu D-A, Chen Y-DI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 580–583.
63. Abbott WGH, Lillioja S, Young AA, Zawadzki JK, Yki-Jarvinen H, Christie L, Howard B. Relationships between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 1987; 36: 897–904.
64. Garg A, Helderma JH, Koffler M, Ayoso R, Rosenstock J, Raskin P. Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metabolism* 1988; 37: 982–987.

65. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 223–231.
66. Pirags V, Assert R, Haupt K, Schatz H, Pfeiffer A. Activation of Human Platelet Protein Kinase C-beta2 *in vivo* in Response to Acute Hyperglycemia. *Exp Clin Endocrinology and Diabetes* 1996; 104: 431–440.

Kopsavilkums

2. tipa cukura diabēts (2TCD) ir hroniska progresējoša slimība, kas var novest pie invalidizējošām komplikācijām, ja netiek pienācīgi ārstēta. Ir nepieciešama ilgstoša antidiabētisko medikamentu lietošana, kas palielina veselības aprūpes izmaksas šiem pacientiem. Industrializācijas laikmetā 2TCD prevalence ir strauji palielinājusies un saslimšanas sākums ir kļuvis agrāks.

Šī pētījuma **mērķis** bija noteikt 2TCD riska faktoru izplatību zināmiem diabēta pacientiem Šrilankas un Latvijas populācijās un raksturot etniskās atšķirības. Īpaša vērtība tika velīta saslimšanas vecuma atšķirībām ģimenēs, kurās ar diabētu slimoja gan vecāki, gan bērni.

Pētījumā tika iekļauti 430 pacienti ar zināmu 2. tipa cukura diabētu, 224 Šrilankas kohortā (ŠL) un 206 pacienti Latvijas kohortā (LV). Visi pacienti tika aptaujāti ar strukturētu anketu palīdzību, un viņiem tika izmērīts vidukļa un gurnu apkārtmērs. Pētījuma rezultāti uzrādīja, ka Šrilankas pacientu kohortā diabēta ģimenes anamnēze bija statistiski ticami biežāka gan pa mātes līniju (ŠL 37% vs. LV 18%, $p < 0,0001$), gan pa tēva līniju (ŠL 20% vs. LV 9%, $p = 0,0001$), gan arī kopējā diabēta ģimenes anamnēze (ŠL 40% vs. LV 10%, $p < 0,0001$). Kopumā iedzimtība pa mātes līniju bija biežāka abās populācijās. Pacientiem, kuriem ar diabētu slimoja arī māte, pacienta saslimšanas vecums bija statistiski ticami zemāks nekā mātes saslimšanas vecums abās populācijās (ŠL $44,6 \pm 11,4$ vs. $55,2 \pm 10,5$ gadi, $p < 0,0001$ un LV $51,6 \pm 8,4$ vs. $58,2 \pm 15,3$ gadi, $p = 0,003$). Līdzīga atrade bija arī pacientiem, kuriem diabēta iedzimtība bija pa tēva līniju (ŠL $42,3 \pm 10,6$ vs. $57,5 \pm 11,9$ gadi, $p < 0,0001$ un LV $47,7 \pm 8,8$ vs. $56,2 \pm 10,5$ gadi, $p = 0,01$).

Latvijas kohortā bija biežāk izplatīti šādi 2TCD riska faktori: palielināts ķermeņa svars, izteikts kā ķermeņa masas indekss (LV $33,6 \pm 6,5$ kg/m² vs. ŠL $24,2 \pm 3,6$ kg/m², $p < 0,0001$) un vidukļa-gurnu apkārtmērs (LV $0,96 \pm 0,09$ m vs. ŠL $0,92 \pm 0,07$ m, $p < 0,0001$). Arī arteriālās hipertensijas un dislipidēmijas izplatība Latvijā bija augstāka (LV 58% vs. ŠL 30%, $p < 0,0001$). Latvijā bija lielāks regulāro alkohola lietotāju īpatsvars (LV 61% vs. ŠL 27%, $p = 0,001$) un smēķētāju īpatsvars (LV 31% vs. ŠL 21%, $p = 0,02$). Statistiski būtiskas atšķirības tika atrastas arī morālo antidiabētisko medikamentu lietošanā (ŠL 81% vs. LV 29%, $p < 0,0001$) un insulīna lietošanā (ŠL 7% vs. LV 38%, $p < 0,0001$).

Nobeigumā mēs secinām, ka Latvijas un Šrilankas diabēta pacientu kohortās bija vērojamas statistiski būtiskas atšķirības. Šrilankas diabēta pacientiem bija zemāks saslimšanas vecums nekā Latvijā, turklāt abās populācijās dominēja diabēta iedzimtība pa mātes līniju. Abās populācijās kā galvenie diabēta riska faktori bija iedzimtība un aptaukošanās. 2. tipa cukura diabēta prevencijas programmās lielāka uzmanība ir jāpievērš sabiedrības izglītošanai par veselīgu dzīvesveidu un diabēta skrīnings jāveic ģimenēs, kurās ir atkārtoti saslimšanas gadījumi ar cukura diabētu.

Atslēgvārdi: 2. tipa cukura diabēts, 2. tipa cukura diabēta iedzimtība, modificējamie diabēta riska faktori.

Medicīniskās palīdzības pieejamības saistība ar iedzīvotāju saslimstību un mirstību *Health Care Availability Relationship with Population Morbidity and Mortality*

Jaurīte Karaškēvica,¹ Santa Rozīte,² Ingrīda Rumba-Rozenfelde,³
Inguna Ebela⁴

¹ Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte
Raiņa bulv. 19, Rīga, LV-1007
E-pasts: jaurite.karaskevica@livas.lv

² Veselības ekonomikas centrs
Duntes iela 12/22, Rīga, LV-1005
E-pasts: santa.rozite@vec.gov.lv

³ Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte
Raiņa bulv. 19, Rīga, LV-1586
E-pasts: ingrida.rumba@lu.lv

⁴ Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte
Raiņa bulvāris 19, Rīga, LV-1586
E-pasts: inguna.ebela@inbox.lv

Veselības statistikas dati apliecina augstu Latvijas iedzīvotāju, tajā skaitā bērnu, mirstību, saslimstību ar atsevišķām slimībām, invaliditāti un hronisko slimību izplatību. Augsta ir iedzīvotāju mirstība to nāves cēloņu dēļ, kurus Pasaules Veselības organizācija ir definējusi kā „novēršamus”. Tai pašā laikā medicīniskās palīdzības pieejamības rādītājs – ambulatoro apmeklējumu skaits uz 1 iedzīvotāju – būtiski nemainās.

Darba mērķis: salīdzināt un izvērtēt veselības aprūpes finansējumu trijās Baltijas valstīs. Novērtēt saslimstības, mirstības un veselības aprūpes pieejamības sakarības.

Materiāli un metodes: izmantotas veselības nozares resursu un to lietošanas statistikas datubāzes, PVO *European Health for All*, Nāves cēloņu datubāze, onkoloģisko un citu slimību reģistru informācija. Datu apstrādē izmantota SPSS programmas 15. versija. Analīzei lietotas statistiskās datu analīzes, aprakstošās statistikas un sakarību pētīšanas metodes.

Rezultāti: Latvijā ir viszemākais valdības un visaugstākais privātā veselības aprūpes finansējuma īpatsvars, kā arī viszemākais pirktspējas paritātes standarta līmenis uz 1 iedzīvotāju. Šie rādītāji ietekmē veselības aprūpes pieejamību. Izmantojot sakarību pētīšanas metodes, iegūti rezultāti, kas apliecina saslimstības, mirstības un veselības aprūpes pieejamības sakarības. Korelācijas koeficients ($r = -0,78$) apstiprina ciešu negatīvu saistību starp ambulatoriem apmeklējumiem (pieejamības rādītājs) un saslimstību ar visu formu aktīvu tuberkulozi uz 100 000 iedzīvotāju, starp ambulatoriem apmeklējumiem un ļaundabīgo audzēju 4. stadijas klīniskās grupas

īpatsvaru ($r = -0,89$), starp ambulatoriem apmeklējumiem un operēto skaitu čūlas perforācijas dēļ ($r = -0,83$), ambulatoriem apmeklējumiem un jauniem invaliditātes gadījumiem ($r = 0,78$).

Secinājumi: nepietiekamais veselības aprūpes valdības finansējums ietekmē veselības aprūpes pieejamību, kura savukārt būtiski iespaido saslimstību un mirstību. Pieaugot ambulatoro apmeklējumu skaitam, var būtiski samazināt atsevišķu slimību incidenci un tās izraisīto mirstību. Iegūtos rezultātus var lietot slimību skaita prognozēšanai un kompensējamo medikamentu iegādes plānošanai.

Atslēgvārdi: medicīniskās palīdzības pieejamība, mirstība, saslimstība, slimību ielaistība, ambulatorie apmeklējumi, „novēršamās” nāves.

Ievads

Veselības statistikas dati apliecina augstu Latvijas iedzīvotāju mirstību, saslimstību ar atsevišķām slimībām, invaliditāti un hronisko slimību izplatību, tādat objektīvi sliktu veselību (8).

Vidējais paredzamais mūža ilgums, kas raksturo iedzīvotāju veselības stāvokli, Latvijā ir viens no zemākajiem Eiropā (2). To ietekmē augstie mirstības rādītāji, kā arī citi rādītāji, kas raksturo medicīniskās palīdzības pieejamību un tās kvalitāti (7).

Pasaules Veselības organizācija ir definējusi „novēršamās” nāves cēloņu grupu. Latvijā ir augsta iedzīvotāju mirstība no šajā grupā iekļautiem nāves cēloņiem. Sevišķi jāatzīmē mirstība darbspējas vecumā, no pneimonijas, tuberkulozes un čūlas slimības.

„Novēršamās” nāves ir labs instruments, lai novērtētu veselības aprūpes kvalitāti. Tās identificē apstākļu vai gadījumu skaitu, kam nebūtu jānotiek labi funkcionējošā veselības aprūpes sistēmā, un argumentē, ka jebkuri šādi gadījumi norāda uz veselības aprūpes trūkumiem (13).

Pētījumi liecina, ka veselības aprūpes sistēmas modeļi var būt saistīti ar atbilstošo populāciju mirstības un saslimstības rādītājiem. Piemēram, veselības aprūpes pieejamība ietekmē slimību vēlāku diagnostiku, biežas komplikācijas, kas palielina ārstēšanas izmaksas.

20. gadsimtā visās Eiropas reģiona valstīs ir notikusi veselības aprūpes sistēmas maiņa, tās reformas. Ir cēlušās medicīnisko pakalpojumu izmaksas. Daudzu cilvēku veselība ir kļuvusi atkarīga no viņu spējām maksāt par veselības pakalpojumiem un citiem sistēmas pieejamības un izmantošanas aspektiem.

Arī Latvijā kopš 1993. gada notiek un turpinās veselības aprūpes reforma. Kopējais veselības aprūpes finansējums ir nepietiekošs, palielinās pacientu maksājumu īpatsvars. Iespējams, ka viens no Latvijas iedzīvotāju sliktās veselības iemesliem ir medicīniskās palīdzības pieejamības pasliktināšanās kopējā zemā veselības aprūpes finansējuma un ieilgušo reformu dēļ (6).

1. Saslimstība ar atsevišķām infekcijas un neinfekcijas slimībām

Kopš 1991. gada dažādu sociālekonomisku un politisku pārmaiņu dēļ Latvijā bija vērojams straujš saslimstības pieaugums ar tuberkulozi. Tuberkuloze ir sociāla slimība – nabadzība, bezdarbs, alkoholisms, narkomānija, nevērība pret savu veselību ir galvenie faktori, kas veicina tuberkulozes izplatību. Viens tuberkulozes slimnieks, kas izdala tuberkulozes mikobaktērijas, gada laikā var inficēt 10–15 veselos cilvēkus, un sevišķi bīstams šāds slimnieks ir bērniem.

Pēc 11 gadus ilgstoša, ikgadēja tuberkulozes izplatības pieauguma 2002. gads iezīmējas ar tās samazināšanos gan pieaugušiem, gan bērniem. Latvijā 2008. gadā saslimstība ar tuberkulozi sasniegusi zemāko līmeni pēdējo 13 gadu laikā, vērojama arī multirezistentās tuberkulozes gadījumu skaita samazināšanās. Tomēr satraukumu rada to pacientu skaita pieaugums, kuri slimo ar tuberkulozi un HIV vienlaikus. 1998. gadā Latvijā bija 1 pacients ar šādu duālu infekciju, bet 2008. gadā to skaits pieaudzis līdz 56.

Saslimstības samazināšanos Latvijā daļēji var skaidrot ar to, ka tika izstrādāta Nacionālā tuberkulozes apkarošanas programma, kurā ir noteikta tuberkulozes apkarošanas nacionālā stratēģija.

Tās izstrādē un plānošanas procesā tika izmantotas Pasaules Veselības organizācijas rekomendācijas tuberkulozes apkarošanā valstīs ar augstu tuberkulozes saslimstību un multirezistenci.

2008. gadā saslimstība ar dažāda veida tuberkulozi bija 40,3 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju jeb 918 saslimušie salīdzinājumā ar 1998. gadu, kurā bija visaugstākā saslimstība ar tuberkulozi Latvijā kopš 20. gs. 70. gadiem. Saslimstība ir samazinājusies par 33,7 saslimšanas gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju. Tomēr, salīdzinot Latvijas rādītājus ar citu valstu rādītājiem, jāsecina, ka saslimstības līmenis joprojām ir augsts.

Augsts ir saslimstības līmenis ar ļaundabīgiem audzējiem, augsti ir to ielaistības rādītāji (sk. 1. tab.).

Neapmierinoši jāvērtē vizuālās lokalizācijas vēža formu novēlota diagnostika. 2009. gadā tika veikts pētījums (10), lai noskaidrotu, vai pastāv sakarības starp sociāldemogrāfiskiem faktoriem (dzimumu, vecumu, tautību, dzīvesvietu), kas raksturo pacientu, un novēlotu griešanos pie ārsta, kā arī iemeslus, kādēļ pacienti vēršas pie ārsta parāk vēlu. Konstatēts, ka Latvijā laika posmā no 2005. līdz 2007. gadam ir reģistrēti 28077 jauni vēža gadījumi, no tiem 14381 gadījums (51%) diagnosticēts 3. vai 4. slimības stadijā. No visiem gadījumiem, kuros bija norādīts novēlotas diagnosticēšanas iemesls, 64% gadījumu ir bijusi pacienta novēlota vēršanās pie ārsta, 34% gadījumu – slēpta slimības gaita un tikai 2% gadījumu – veselības aprūpes kļūdas. Šie dati liecina par slimību ielaistību un dinamiskās novērošanas trūkumu.

Analizējot garīgo saslimšanu izplatību Latvijā pēdējo desmit gadu griezumā, redzams, ka ar katru gadu palielinās reģistrēto pacientu skaits ar garīgām saslimšanām. Pēdējos gados saslimstības rādītājs ir stabilizējies, un tas var liecināt par zināmu konsekvenci diagnostikas jautājumos, pacientu aprūpes un reģistrācijas nosacījumos.

Sirds un asinsvadu slimību izplatības struktūrā nozīmīgāko vietu ieņem hipertensīvā slimība (36%), tad seko cerebrovaskulārās slimības (25%) un hroniska išēmiskā slimība (25%). Analizējot saslimstību ar sirds un asinsvadu slimībām, jāsecina, ka, tāpat kā izplatības struktūrā, 2008. gadā vislielāko daļu veidoja pacienti ar hipertensīvo slimību – 36%, tad seko cerebrovaskulārās slimības – 25% un hroniska sirds išēmiskā slimība – 25%. Arī pacientu sastāva analīze stacionāros norāda, ka 2008. gadā vislielākā stacionāros ārstētā pacientu grupa ir tieši sirds un asinsvadu slimību pacienti – kopā 88 046 pieaugušie, tādējādi stacionāros ārstēto pieaugušo iedzīvotāju skaits ir palielinājies par 1,7% salīdzinājumā ar 2006. gadu (15).

I. tabula. Saistība starp ambulatoriem apmeklējumiem un citiem rādītājiem
Table 1. The correlation between outpatient's visits and other indicators

Rādītāji	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Ambulatoro apmeklējumu skaits uz 1 iedzīvotāju	7,4	6,1	5,0	5,1	4,8	4,3	4,5	4,6	4,5	4,8	4,8	4,6	4,7	5,0	5,2	5,4	5,8
Ļaundabīgi audzēji diagnosticēti (%)																	
✓ IV stadijā	19,1	22,0	22,6	24,0	25,0	26,9	26,2	25,3	24,2	24,4	26,0	23,9	24,1	23,6	23,9	22,4	21,4
✓ Vizuālie ļaundabīgie audzēji III, IV stadijā	27,3	30,0	29,7	31,3	31,4	32,1	31,7	30,5	29,7	29,4	32,6	30,0	29,2	28,9	28,9	27,3	26,5
Mirstība no ļaundabīgiem audzējiem uz 100 000 iedzīvotāju	211,0	212,9	213,6	222,3	218,9	222,8	222,7	231,7	237,3	234,7	243,4	240,6	249,6	251,3	256,5	267,2	264,1
Saslimstība ar visu formu tuberkulozi uz 100 000 iedzīvotāju	28,4	29,3	33,9	44,9	51,3	60,1	69,4	75,7	70,0	72,3	73,4	63,2	62,4	59,4	53,8	49,7	47,2
Mirstība no akūtas pneimonijas uz 100 000 iedzīvotāju	8,9	10,0	11,7	22,6	22,8	16,9	15,8	17,6	13,0	15,4	15,0	15,0	17,9	17,8	22,6	12,8	17,6
Operētie čūlas perforācijas dēļ uz 100 000 iedzīvotāju	13,0	21,2	26,2	25,1	25,2	29,9	27,7	24,2	22,9	25,0	26,3	22,7	22,6	23,3	21,0	19,2	16,4

Avots: izstrādājušas autore; sākotnējo datu pirmavots – Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūras datubāzes.
Data source: Development of the authors; the initial data provenance – data base of Health Statistic and Medical Technology State Agency.

Ik pēc 10 sekundēm visā pasaulē 2 cilvēki saslimst ar cukura diabētu un ik pēc 10 sekundēm mirst viens cilvēks no cukura diabēta izraisītajām komplikācijām. Cukura diabēts ir ceturtais izplatītākais nāves cēlonis pasaulē un rada daudz komplikāciju, kas var pasliktināt pacientu dzīves kvalitāti, izraisīt invaliditāti un novest pie priekšlaicīga darbaspēju zuduma. Latvijā no 2006. līdz 2008. gadam tādām cukura diabēta komplikācijām kā miokarda infarkts un stenokardija bija tendence pieaugt (8).

2. tabula. Jauni invaliditātes gadījumi uz 1000 iedzīvotājiem Baltijas valstīs

Table 2. The new invalidity cases in the Baltic countries per 1000 population

Gadi	Jauni invaliditātes gadījumi uz 1000 iedzīvotājiem		
	Igaunija	Latvija	Lietuva
1992	5,38	3,22	7,63
1993	6,17	2,28	6,32
1994	6,14	1,76	6,65
1995	5,16	1,65	6,74
1996	6,55	1,57	6,90
1997	6,50	1,12	7,51
1998	7,18	1,17	8,04
1999	8,46	1,22	8,79
2000	33,2	1,12	8,01
2001	42,9	1,05	8,03
2002	14,6	1,02	9,03
2003	12,7	1,18	10,41
2004	13,4	1,46	10,07
2005	13,0	1,59	6,13
2006	13,6	1,81	6,70
2007	12,8	2,16	8,31

Avots: izstrādājušas autoras; sākotnējo datu pirmavots – PVO datubāze *European Health for All*.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – data base of WHO „European Health for all”.

Traumu izraisītais mirstības līmenis ES valstīs atšķiras. Diemžēl Baltijas valstīs šajā sarakstā ierindojas pirmajās trijās vietās – Lietuvā šis rādītājs ir 149,0, Latvijā 132,4 un Igaunijā 123,4 uz 100 000 iedzīvotāju. Viszemākā mirstība no traumām ir Nīderlandē – 27,7 uz 100 000 iedzīvotāju, bet vidējais rādītājs Eiropā ir 43,9 uz 100 000 iedzīvotāju (2).

Pašreizējās veselības aprūpes sistēmas juridiskā bāze nereglamentē hroniski slimo pacientu dinamiskās novērošanas biežumu un izmeklējumu apjomu. Šie jautājumi ir atstāti katra ģimenes ārsta un speciālista kompetencē.

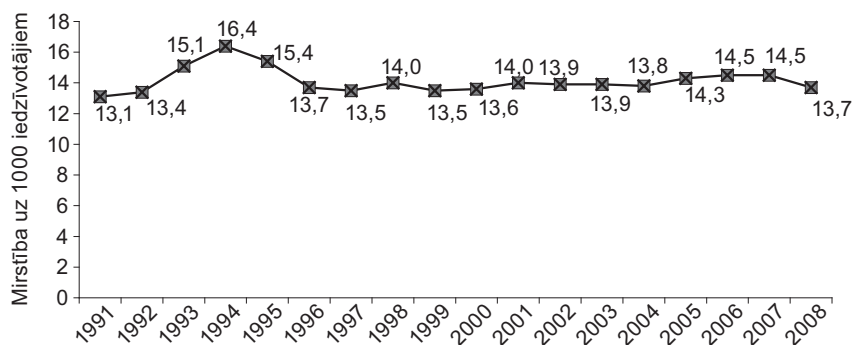
1996. gada 27. jūnijā pieņemtajam Labklājības ministrijas rīkojumam Nr. 178 „Par diagnozes noteikšanas un ārstēšanas standartiem” kopš 1998. gada ir tikai rekomendējošs raksturs. Diagnozes noteikšanas un ārstēšanas standarti tika izstrādāti, lai atvieglotu ārstu darbu, aprakstot standartprasības katrai nozoloģiskai vienībai, norādot izmeklēšanas metodes, nepieciešamās konsultācijas, maksimālos diagnozes noteikšanas termiņus un ārstēšanas izvēli. Vienlaikus tika norādīts, ka tā ir vairāk orientējoša nekā reglamentējoša un katrā konkrētā gadījumā būs atkarīga gan no

slimības klīniskās formas un norises, gan no blakus slimībām, pacienta vecuma un citām individuālām īpatnībām.

Nepietiekamais finansējums veselības aprūpē praktiski liedza ieviest šos diagnozes noteikšanas un ārstēšanas standartus, un sekas tam ir slimību ielaistība primārajā veselības aprūpē.

2. Mirstība

Latvijā ir augsts iedzīvotāju mirstības rādītājs (sk. 1. att.). Situācija uzlabojās 1996. gadā, kad mirstība uz 1000 iedzīvotājiem ievērojami samazinājās, taču turpmākajos gados tā ir svārstīga. 2002. gadā Latvijā bija visaugstākais mirstības rādītājs Eiropas Savienībā (ES vidējais 2002. gadā – 9,7). 2007. gadā kopējais standartizētais mirstības rādītājs uz 100 000 iedzīvotāju bija otrais augstākais ES. 2008. gadā mirstība uz 1000 iedzīvotājiem bija zemākā pēdējos četros gados.



1. att. Mirstība uz 1000 iedzīvotājiem 1991.–2008. gadā

Fig. 1. Mortality per 1000 population, 1991–2008

Avots: izstrādājušas autore; sākotnējo datu pirmavots – Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūras Nāves cēloņu datubāze.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – Health Statistic and Medical Technology State Agency Data base Causes of Death.

Raugoties no cilvēciskā un sociālekonomiskā zaudējuma viedokļa, priekšlaicīgas mirstības dēļ tiek zaudēti dzīves gadi, kurus var aprēķināt: tie ir potenciāli zaudētie dzīves gadi (PZDG), kurus cilvēks būtu nodzīvojis līdz 65 gadu vecumam, ja nebūtu gājis bojā. Kaut arī biežākais nāves cēlonis ir asinsrites slimības, kam seko ļaundabīgi audzēji, visvairāk potenciālie dzīves gadi tiek zaudēti, ejot bojā darbības spējas vecumā. Ar vienu PZDG valsts zaudē ap Ls 2496, tātad Latvijā 2007. gadā zaudēti gandrīz 375 miljoni latu par vairāk nekā 150 tūkstošiem PZDG (8).

Zinātniskās literatūras avoti liecina, ka nepilnības veselības aprūpē neapšaubāmi ietekmē mirstības rādītājus. Taču mirstības rādītāju pieauguma būtiskākais iemesls ir slimību un nelaimes gadījumu skaita palielināšanās, ko savukārt nosaka veselību ietekmējošie faktori: dzīvesveida un paradumu riska faktori, sociālā un ekonomiskā nevienlīdzība, ilgstošs bezdarbs, nabadzība, sociālā izolētība u. c. Šiem faktoriem ir liela nozīme kā slimību veicinātājiem un jāucējfaktoriem.

Daudzās valstīs mirstības rādītājs tiek izmantots iedzīvotāju veselības stāvokļa mērīšanai. Piemēram, autori Duglass (*Douglas*), Noralajs (*Noralou*), Ross (*Roos*) (11) standartizēto mirstības rādītāju lietoja Manitobas provincē reģiona iedzīvotāju veselības stāvokļa mērīšanai un salīdzināšanai. Šo rādītāju valstu iedzīvotāju veselības stāvokļa mērīšanai izmanto arī Pasaules Veselības organizācija un Eiropas Savienības statistikas institūcija – *Eurostat*.

Lietojot mirstības rādītāju Latvijas iedzīvotāju veselības stāvokļa mērīšanai, jāsecina, ka salīdzinājumā ar citām Eiropas Savienības dalībvalstīm Latvijas iedzīvotājiem ir sliktā veselība. To vēl vairāk pastiprina ielaistas slimības.

3. Veselības aprūpes organizācija un finansēšana

Neatkarības gadu sākumā visas trīs Baltijas valstis savu veselības aprūpes sistēmas pārveidi sāka no vienāda starta punkta – Semaško vārdā nosauktās veselības aprūpes sistēmas, kurā visus veselības aprūpes pakalpojumus finansēja valsts. Bija radīts mērķis priekšstats, ka veselības aprūpe nemaksā neko. Sistēma bija augsti specializēta un orientēta uz slimnīcu sniegto palīdzību. Primārā veselības aprūpe tās klasiskajā izpratnē nefunkcionēja.

Igaunija jau 1992. gadā ieviesa obligāto veselības apdrošināšanu, un tā pamatojas uz solidaritātes principu: Veselības apdrošināšanas fonds sedz izmaksas par medicīnas pakalpojumiem, neraugoties uz to, cik lielu sociālo nodokli konkrētā persona ir maksājusi. Strādājošo samaksāto sociālo nodokli fonds izmanto arī, lai nestrādājošiem sniegtu veselības aprūpes pakalpojumus.

Lietuvā obligātā apdrošināšana darbojas kopš 1996. gada un ir trīs veidi, kādos tiek apdrošināta iedzīvotāju veselība: strādājošiem daļa nodokļa tiek ieskaitīta slimokasē kā sociālā apdrošināšana, cilvēks pats iemaksā noteiktu summu Valsts ieņēmumu dienestā (pārsvārā tie, kas saņem honorārus, un zemnieki); par bērniem, pensionāriem un invalīdiem slimokasē naudu pārskaita valsts.

Latvijā ir valsts finansēta veselības aprūpe. Lai ieviestu obligāto veselības apdrošināšanu, valstij jāpieņem vairāki lēmumi. Ir precīzi jānosaka, par kuriem pakalpojumiem valsts ir gatava norēķināties ar medicīnas iestādēm un kādi pakalpojumi tiek nodoti samaksai privāto apdrošinātāju pārziņā. Jāapzinās arī tas, ka apdrošinātājs nav sociālās palīdzības organizācija un valstij jāturpina uzņemties rūpes par bērniem, pensionāriem, garīgi slimajiem u. c. Patlaban veselības apdrošināšana valstī ir brīvprātīga. Iegūstamā informācija liecina, ka veselība Latvijā apdrošināta 20–25% strādājošo. Polises lielākoties kā bonusu darbiniekiem iegādājas uzņēmumi un iestādes.

Pasaulē pastāv vairāki veselības aprūpes finansēšanas modeļi. Kā labs piemērs nereti tiek minēta Lielbritānijas nacionālā veselības aprūpes sistēma, kas tiek finansēta no vispārējiem nodokļu ieņēmumiem. Sistēma ir centralizēta – valsts finansē ārstus, slimnīcas un pārējo infrastruktūru.

Veselības aprūpi var saņemt visi, arī neapdrošināti cilvēki. Ja viņi vēlas papildu pakalpojumus, tad var apdrošināties brīvprātīgi. Šo sistēmu dēvē par Beveridža modeli, un tā būtība ir nodrošināt veselības aprūpi atkarībā no aprūpes nepieciešamības, nevis no maksātspējas. Ģimenes ārsti – primārie pakalpojumu sniedzēji – ir kā sekundārās aprūpes (slimnīcā) vārtsargi. Pēc līdzīga modeļa darbojas veselības aprūpes sistēma Latvijā, Somijā, Zviedrijā un Francijā (8).

Pasaules Veselības organizācija par vislabāko ir atzinusi Francijas sistēmu, kura pamatā tiek finansēta no nodokļiem. Visa nauda iet caur attiecīgo valsts institūciju un tās uzraudzītiem fondiem, kas to sadala pēc vaučeru sistēmas principa. Tas nozīmē, ka katrs var nopirkt pakalpojumus pie jebkura pakalpojumu sniedzēja.

Pretējs Beveridža modelim ir Bismarka modelis – veselības aprūpes finansēšana no veselības apdrošināšanas prēmijām. Apdrošināšana ir obligāta, un prēmiju var maksāt gan darba devējs, ganņēmējs. Maksājums lielā mērā ir atkarīgs no cilvēka ienākumiem – ja tie pārsniedz noteiktu līmeni, var izvēlēties, vai prēmiju maksāt slimokasē vai privātajam apdrošinātājam. Šīs sistēmas principi ir solidaritāte – turīgākie maksā par mazāk maksātspējīgiem, veselie – par tiem, kam ir veselības problēmas. Arī šajā sistēmā būtiska nozīme ir ģimenes ārstam, taču pati sistēma ir decentralizēta un valstij ir salīdzinoši necilā loma (8).

Eksperti uzskata, ka ideālas veselības aprūpes finansēšanas sistēmas nav, katram modelim ir savi plusi un mīnusi, turklāt tas, kas der vienā valstī, var nederēt citā. Diskusija par obligāto veselības apdrošināšanas ieviešanu Latvijā ir tikai sākusies, un iespējamie varianti ir vairāki.

Visās trijās valstīs neatkarības gados izveidots un funkcionē ģimenes ārstu dienests, kas veido veselības aprūpes sistēmas pamatu.

Pasaules Veselības organizācijas datubāzes *European Health for All* dati liecina, ka no trijām Baltijas valstīm viszemākais veselības aprūpei piešķirtais budžeta īpatsvars no IKP, sākot ar 1998. gadu, ir Igaunijai (sk. 3. tab.). Taču būtiski ir, ar kādu daļu valdība piedalās kopējā veselības aprūpes budžeta veidošanā. Igaunijā valdības finansējuma īpatsvars analizējamā perioda sākumā ir 89,8% (1995) un beigās – 78,2% (2007).

3. tabula. Līdzekļi veselības aprūpei procentos no iekšzemes kopprodukta Baltijas valstīs

Table 3. Total expenditure on health as % of GDP in the Baltic countries

Gads	Līdzekļi veselības aprūpei procentos no iekšzemes kopprodukta Baltijas valstīs		
	Igaunija	Latvija	Lietuva
1995	6,3	5,9	5,6
1996	6,6	6,2	6,0
1997	6,2	6,4	6,0
1998	5,6	6,4	6,1
1999	5,9	6,5	6,2
2000	5,3	6,0	6,5
2001	4,9	6,1	6,3
2002	4,9	6,2	6,4
2003	5,0	6,1	6,5
2004	5,2	6,1	5,7
2005	5,0	5,9	5,9
2006	5,2	6,6	6,2
2007	5,4	6,2	6,3

Avots: izstrādājušas autores; sākotnējo datu pirmavots – PVO datubāze *European Health for All*.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – WHO data base „European Health for All”.

Latvijā vairāk nekā Igaunijā tiek piešķirti līdzekļi veselības aprūpei procentos no iekšzemes kopprodukta, īpaši sākot ar 1997. gadu (sk. 3. tab.), taču valdības finansējuma īpatsvars ir ievērojamāki zemāks nekā abās pārējās Baltijas valstīs (sk. 4. tab.).

4. tabula. Valdības un privātā finansējuma īpatsvars no kopējā veselības aprūpes finansējuma Baltijas valstīs

Table 4. General government and private sector expenditure on health as % of total health expenditure in the Baltic countries

Gads	Valdības un privātā finansējuma īpatsvars no kopējā veselības aprūpes finansējuma Baltijas valstīs					
	Igaunija		Latvija		Lietuva	
	Valdības finansējuma īpatsvars	Privātā finansējuma īpatsvars	Valdības finansējuma īpatsvars	Privātā finansējuma īpatsvars	Valdības finansējuma īpatsvars	Privātā finansējuma īpatsvars
1995	89,8	10,2	66,3	33,7	74,2	25,8
1996	88,4	11,6	57,8	42,2	70,4	29,6
1997	89,2	10,8	55,8	44,2	72,5	27,5
1998	86,3	13,7	59,2	40,8	76,0	24,0
1999	81,0	19,0	58,4	41,6	74,9	25,1
2000	77,5	22,5	54,4	45,6	69,7	30,3
2001	78,6	21,4	51,2	48,8	72,6	27,4
2002	77,1	22,9	52,1	47,9	74,9	25,1
2003	77,1	22,9	52,8	47,2	76,0	24,0
2004	76,0	24,0	54,2	45,8	67,6	32,4
2005	76,9	23,1	57,4	42,6	67,3	32,7
2006	73,3	26,7	59,2	40,8	70,0	30,0
2007	78,2	21,8	57,9	42,1	70,4	29,6

Avots: izstrādājušas autores; sākotnējo datu pirmavots – PVO datu bāze *European Health for All*.
Data source: Development of the authors; the initial data provenance – WHO data base „European Health for All”.

Latvijā valdības finansējums veido tikai no 66,3% (1995) līdz 57,9% (2007) no kopējā veselības aprūpes finansējuma. Tai pašā laikā privātā finansējuma īpatsvars ir gandrīz divas reizes lielāks nekā Igaunijā un vidēji 1,4–1,8 reizes lielāks nekā Lietuvā. Privātais finansējums perioda sākumā bija 33,7% (1995) un beigās jau 42,1% (2007).

Lietuvā valdības finansējuma īpatsvars analizējamā perioda sākumā ir 74,2% (1995) un beigās – 70,4% (2007). Privātais finansējums perioda sākumā ir 25,8% (1995) un beigās – 29,6% (2007).

Tādējādi jāsecina, ka Latvijā veselības aprūpe reāli nav bijusi valdību prioritāte, jo ļoti liela ir valsts nefinansēto vai daļēji finansēto veselības aprūpes pakalpojumu daļa, kas gulstas uz pacientu vai trešo personu pleciem (pašvaldības, darba devēji utt.) (3).

4. Veselības aprūpes pieejamība

Novēlota ārsta vizīte noved pie situācijas, ka arvien vairāk cilvēku sirgst ar ārstējamām, taču smagām slimībām. Krasi palielinās saslimstība ar atsevišķām

hroniskām slimībām. Arvien pieaugošs cilvēku skaits mirst no ielaistām un neārstētām slimībām. Nepietiekama medicīnisko pakalpojumu izmantošana var novest valsti un sabiedrību pie augstām ekonomiskām un sociālām izmaksām.

Viens no rādītājiem, kas raksturo veselības aprūpes pieejamību, ir ambulatoro apmeklējumu skaits uz 1 iedzīvotāju (t. sk. arī uz 1 bērnu, kam šis rādītājs atsevišķi nav noteikts).

Veselības statistikas dati liecina, ka ambulatoro apmeklējumu skaits uz 1 iedzīvotāju (pieejamības rādītājs) no 1991. līdz 1997. gadam samazinājās, no 1998. gada nedaudz pieauga un 2007. gadā bija 5,8 apmeklējumi uz 1 iedzīvotāju.

Veselības aprūpes pieejamības saistība ar iedzīvotāju finansiālo situāciju ir pētīta vairākos zinātniskos darbos. Pētot veselības aprūpes pakalpojumu pieejamību Rīgā un Vidzemē (1), noskaidrots, ka daudziem respondentiem visproblemātiskākā ir finansiālā pieejamība. Pierādīts, ka Latvijā veselības aprūpes sistēmas reformas gaitā laikposmā no 1993. līdz 1997. gadam bija radīta netaisnīga veselības aprūpes finanšu līdzekļu sadale, kas savukārt noteica atšķirības veselības aprūpes pakalpojumu pieejamībā un dažādu administratīvo teritoriju iedzīvotāju veselības stāvoklī. Iegūti statistiski dati/rezultāti par veselības aprūpes pakalpojumu pieejamības problēmām saistībā ar iedzīvotāju ienākumiem (9).

Izmantojot aprakstošās statistikas un sakarību pētīšanas metodes, rakstā pētīta veselības aprūpes pieejamības saistība ar iedzīvotāju pirktspēju un iedzīvotāju veselību, šim nolūkam izmantojot attiecīgus statistikas datus, mainot faktoriālās rezultatīvās pazīmju skalas rādītājus.

Sakarību pētīšanai lietotas laikrindu datu kopas, katru gadu uzskatot par vienu novērojumu. Analizēta korelācijas regresija. Šie rādītāji parāda sakarību ciešumu starp dinamikas rindām. Iegūtie dati liecina, ka apgabalā no 5,8 ambulatoriem apmeklējumiem uz 1 iedzīvotāju līdz 7,4 sakarības ir lineāras. Pēc korelācijas koeficienta lieluma tika vērtēts sakarību ciešums: $r = 0-0,19$ – ļoti vāja korelācija, $r = 0,2-0,39$ – vāja korelācija, $r = 0,4-0,59$ – vidēja korelācija, $r = 0,6-0,79$ – cieša korelācija, $r = 0,8-1$ – ļoti cieša korelācija. Ņemts vērā, ka regresijas koeficients var būt robežās no -1 līdz +1. Ja koeficients ir pozitīvs, tiek uzskatīts, ka starp mainīgajiem pastāv pozitīva korelācija, ja koeficients ir negatīvs – pastāv negatīva korelācija, bet, ja koeficients ir 0, starp konkrētajiem faktoriem korelācija nepastāv.

Par statistiski ticamu tiek uzskatīta p vērtība, kas $< 0,05$. Statistiskai datu apstrādei izmantota SPSS programmas 15. versija.

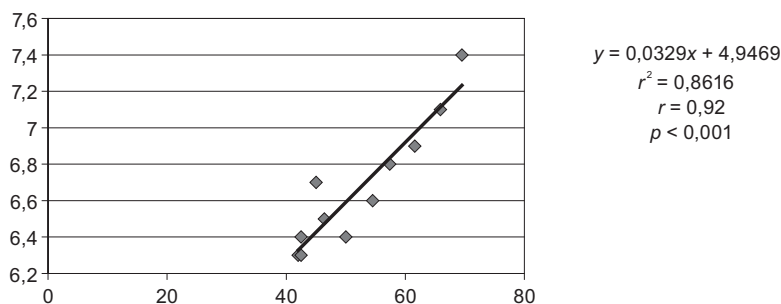
Analizējot korelācijas, tika ņemts vērā, ka korelācija nav cēlonība (šeit var būt, bet var arī nebūt), bet kauzāla saistība starp diviem mainīgajiem.

4.1. Saistība starp pieejamību un IKP – pirktspējas paritātes standarta vienībās

Pirktspējas paritātes standarta vienības (PPS) ir mākslīga kopēja valūtas vienība (indekss), ko Eiropas Savienībā izmanto ekonomikas summāro rādītāju apjoma izteikšanai, lai salīdzinātu valstis un likvidētu cenu atšķirības dalībvalstīs. Eiropas Savienības 27 dalībvalstīs tā ir vienāda ar 100. Ja kādai valstij šis indekss ir lielāks par 100, tas nozīmē, ka šai valstij IKP uz 1 iedzīvotāju ir augstāks nekā vidēji Eiropas Savienībā.

Eurostat datubāzes dati liecina, ka, piemēram, 2007. gadā IKP – PPS Dānijai bija 121,3, Luksemburgai – 275,2, Igaunijai – 68,8, Latvijai – 55,7, Lietuvai – 59,3. Latvijā ir viszemākais pirktspējas paritātes standarta līmenis uz 1 iedzīvotāju. No trijām Baltijas valstīm Igaunijā visā analizējamā periodā ir visaugstākais pirktspējas paritātes standarta līmenis, tad seko Lietuva un kā pēdējā ar viszemāko pirktspējas paritātes standarta līmeni – Latvija. Līdz šim nav pētīta saistība starp pieejamību un IKP – pirktspējas paritātes standarta līmeni.

Laikrindu datu kopas aptver 11 gadus. Regresijas vienādojumus uz horizontālās jeb abscisu ass tika atlikta faktoriālā pazīmju skala – IKP – pirktspējas paritātes standarta vienības, uz vertikālās jeb ordinātu ass – rezultatīvo pazīmju skala – ambulatoro apmeklējumu skaits uz 1 iedzīvotāju (pieejamības rādītājs).

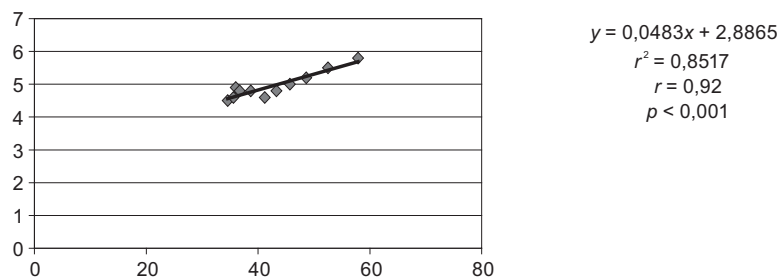


2. att. Saistība starp pieejamību un IKP – pirktspējas paritātes standarta vienībās Igaunijā

Fig. 2. The correlation between outpatient visits and GDP – purchasing power standard units in Estonia

Avots: izstrādājušas autores; sākotnējo datu pirmavots – *Eurostat* datubāze, PVO datubāze *European Health for All*.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – date base of Eurostat, data base of WHO „European Health for All”.



3. att. Saistība starp pieejamību un IKP – pirktspējas paritātes standarta vienībās Latvijā

Fig. 3. The correlation between outpatient visits and GDP – purchasing power standard units in Latvia

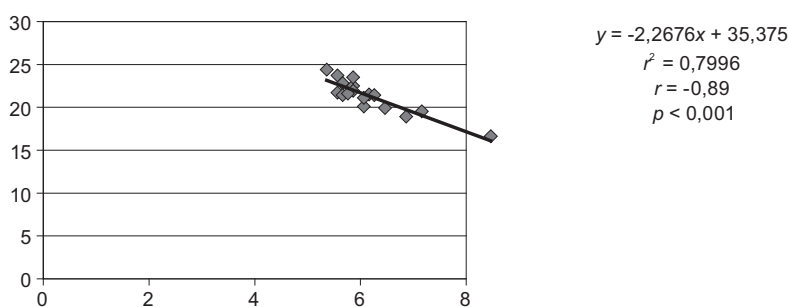
Avots: izstrādājušas autores; sākotnējo datu pirmavots – *Eurostat* datubāze, PVO datubāze *European health for All*.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – date base of Eurostat, data base of WHO „European Health for All”.

Analizējot Latvijas un Igaunijas datus, tika secināts, ka pastāv ļoti cieša saistība starp IKP, kas izteikts pirktpējas paritātes standarta vienībās uz 1 iedzīvotāju, un veselības aprūpes pieejamību raksturojošo rādītāju – ambulatoro apmeklējumu skaitu uz 1 iedzīvotāju ($r = 0,92, p < 0,001$). Korelācijas vienādojumu var izteikt šādi: IKP pirktpējas paritātes standarta vienībām uz 1 iedzīvotāju pieaugot par 1, pieejamības rādītājs uz 1 iedzīvotāju Igaunijā pieaugtu par 0,032, Latvijā par 0,048. Lietuvas statistisko datu analīze šādu saistību neuzrāda.

4.2. Pieejamība un iedzīvotāju veselība

Laikrindu datu kopas aptver 16 gadus. Regresijas vienādojumus uz horizontālās jeb abscisu ass tika atlikta faktoriālā pazīmju skala – pieejamības rādītājs – ambulatoro apmeklējumu skaits uz 1 iedzīvotāju, uz vertikālās jeb ordinātu ass – rezultatīvo pazīmju skala – saslimstība un mirstība ar noteiktām slimībām.



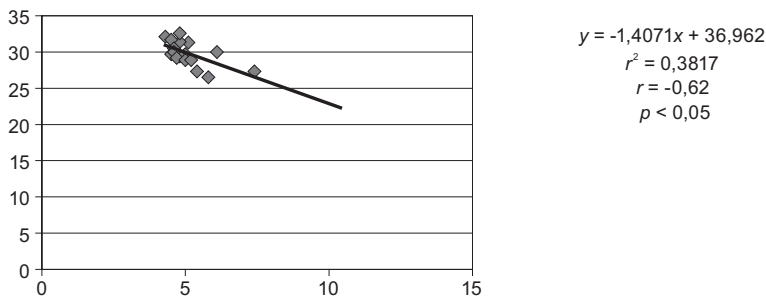
4. att. Saistība starp pieejamību un IV stadijā diagnosticēto ļaundabīgo audzēju īpatsvaru

Fig. 4. The correlation between outpatient visits and proportion of malignant tumours diagnosed at the 4th stage

Avots: izstrādājušas autore; sākotnējo datu pirmavots – Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūras datubāze.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – date base of Health Statistic and Medical Technology State Agency.

Pastāv ļoti cieša un statistiski ticama korelācija starp veselības aprūpes pieejamības rādītāju – ambulatoro apmeklējumu skaitu uz 1 iedzīvotāju un veselības aprūpes rezultatīvo rādītāju – IV klīniskajā stadijā diagnosticēto ļaundabīgo audzēju īpatsvaru (procentos) ($r = -0,89, p < 0,001$). Korelācijas vienādojumu var izteikt šādi: ambulatoro apmeklējumu skaitam uz 1 iedzīvotāju pieaugot par 1, IV klīniskajā stadijā diagnosticēto ļaundabīgo audzēju īpatsvars samazinātos par 2,26%.



5. att. Saistība starp pieejamību un III–IV stadijā diagnosticēto vizuālās lokalizācijas ļaundabīgo audzēju īpatsvaru

Fig. 5. The correlation between outpatient visits and visually localised tumours diagnosed at either 3th or 4th stage

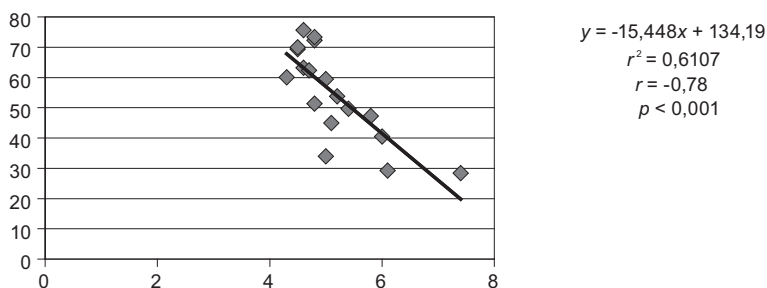
Avots: izstrādājušas autores; sākotnējo datu pirmavots – Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūras datubāze.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – date base of Health Statistic and Medical Technology State Agency.

Cieša un statistiski ticama saistība pastāv starp veselības aprūpes pieejamības rādītāju – ambulatoro apmeklējumu skaitu uz 1 iedzīvotāju un veselības aprūpes rezultatīvo rādītāju – III–IV klīniskajā stadijā diagnosticēto vizuālās lokalizācijas ļaundabīgo audzēju īpatsvaru (procentos) ($r = -0,62$, $p < 0,05$).

Korelācijas vienādojumu var izteikt šādi: ambulatoro apmeklējumu skaitam uz 1 iedzīvotāju pieaugot par 1, III–IV klīniskajā stadijā diagnosticēto vizuālās lokalizācijas ļaundabīgo audzēju īpatsvars samazinātos par 1,40%.

4. un 5. attēlā parādītie rādītāji starptautiski netiek salīdzināti, un datubāzēs nav iegūstamas attiecīgās Igaunijas un Lietuvas laicrindu datu kopas.



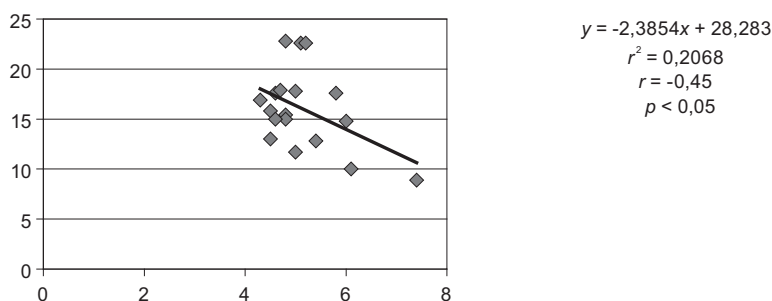
6. att. Saistība starp pieejamību un saslimstību ar visu formu tuberkulozi uz 100 000 iedzīvotāju

Fig. 6. The correlation between outpatient visits and incidence of all forms of tuberculosis per 100,000 population

Avots: izstrādājušas autores; sākotnējo datu pirmavots – PVO datubāze *European Health for all*.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – data base of WHO „European Health for All”.

Pastāv cieša un statistiski ticama saistība starp veselības aprūpes pieejamības rādītāju – ambulatoro apmeklējumu skaitu uz 1 iedzīvotāju un veselības aprūpes rezultatīvo rādītāju – saslimstību ar visu formu tuberkulozi uz 100 000 iedzīvotāju ($r = -0,78$, $p < 0,001$). Korelācijas vienādojumu var izteikt šādi: ambulatoro apmeklējumu skaitam uz 1 iedzīvotāju pieaugot par 1, saslimstība ar visu formu tuberkulozi samazinātos par 15,4 uz 100 000 iedzīvotāju. **Igaunijas** attiecīgo statistikas datu apstrāde uzrāda vidēji ciešu un statistisku ticamu saistību starp iepriekš minētajiem rādītājiem ($r = -0,46$, $p < 0,02$), **Lietuvas** – ciešu un statistisku ticamu saistību ($r = -0,79$, $p < 0,0001$). Iegūtos korelācijas vienādojumus var izteikt šādi: ambulatoro apmeklējumu skaitam uz 1 iedzīvotāju pieaugot par 1, saslimstība ar visu formu tuberkulozi Igaunijā samazinātos par 3,70, bet Lietuvā par 7,52 uz 100 000 iedzīvotāju.



7. att. Saistība starp pieejamību un mirstību no akūtas pneimonijas uz 100 000 iedzīvotāju

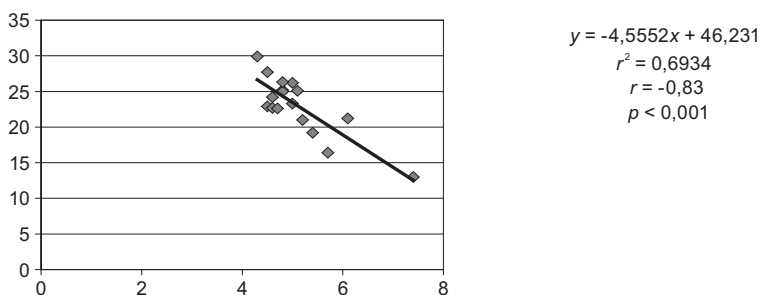
Fig. 7. The correlation between outpatient visits and mortality from acute pneumonia per 100,000 population

Avots: izstrādājušas autores; sākotnējo datu pirmavots – Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūras Nāves cēloņu datubāze.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – Health Statistic and Medical Technology State Agency data base of „Causes of death”.

Pastāv vidēja un statistiski ticama saistība starp veselības aprūpes pieejamības rādītāju – ambulatoro apmeklējumu skaitu uz 1 iedzīvotāju un veselības aprūpes rezultatīvo rādītāju – mirstību no akūtas pneimonijas uz 100 000 iedzīvotāju ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Korelācijas vienādojumu var izteikt šādi: ambulatoro apmeklējumu skaitam uz 1 iedzīvotāju pieaugot par 1, mirstība akūtas pneimonijas dēļ samazinātos par 2,3 uz 100 000 iedzīvotāju.

Pastāv ļoti cieša un statistiski ticama korelācija starp veselības aprūpes pieejamības rādītāju – ambulatoro apmeklējumu skaitu uz 1 iedzīvotāju un veselības aprūpes rezultatīvo rādītāju – operētiem čūlas perforācijas dēļ uz 100 000 iedzīvotāju ($r = -0,83$, $p < 0,001$). Korelācijas vienādojumu var izteikt šādi: ambulatoro apmeklējumu skaitam uz 1 iedzīvotāju pieaugot par 1, operēto pacientu skaits čūlas perforācijas dēļ samazinātos par 4,5 uz 100 000 iedzīvotāju.



8. att. Saistība starp pieejamību un operēto skaitu čūlas perforācijas dēļ uz 100 000 iedzīvotāju

Fig. 8. The correlation between outpatient visits and operations due to perforation of peptic ulcer, per 100, 000 population

Avots: izstrādājušas autore; sākotnējo datu pirmavots – Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūras datubāze.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – data base of Health Statistic and Medical Technology State Agency.

7. un 8. attēlā atspoguļotie rādītāji starptautiski netiek salīdzināti, un datubāzēs nav iegūstamas Igaunijas un Lietuvas attiecīgās laikrindu datu kopas.

Tā kā regresijas vienādojumi nav aprēķināti pēc klasisku gadījumiem dati, bet dinamikas rindu veidotām datkopām, iegūtie secinājumi tika pārbaudīti pēc teritorijā variējošas datkopas skaitļiem (2008. gada rajonu dati). Piemēram, par onkoloģisko saslimstību ar vizuālās lokalizācijas audzējiem 3, 4 stadijā tika iegūti šādi regresijas vienādojumi:

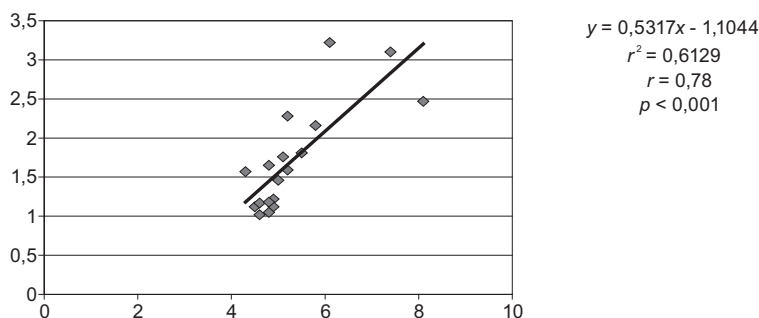
- pēc dinamikas rindu datkopām: $y = -1,40 + 36,9$;
- pēc rajonu datiem: $y = -1,39 + 34,7$

Abos vienādojumos starp rādītājiem pastāv statistiski ticama saistība. Pirmajā vienādojumā starp rādītājiem pastāv cieša saistība ($r = -0,62$, $p < 0,05$), otrajā vienādojumā – vāja ($r = -0,31$, $p < 0,04$). Tādējādi var secināt, ka ar divām dažādām metodēm un datkopām iegūti gandrīz līdzīgi secinājumi. Tas apstiprina viņu ticamību un kompensē zināmas atkāpes no klasiskās izlases metodes.

4.3. Saistība starp pieejamību un jauniem invaliditātes gadījumiem uz 1000 iedzīvotājiem trijās Baltijas valstīs

Invaliditāte ir saistīta gan ar slimību ielaistību tās ierobežotās pieejamības dēļ, gan ārstu kļūdām, laikus nekonstatējot smagu saslimšanu un neuzsākot adekvātu ārstēšanu, gan pašu pacientu atteiksmi pret savu veselību, atstājot rūpes par to vēlākam laikam. Invaliditātes noteikšanai ES neizmanto vienotu metodoloģiju.

2008. gada beigās 15% visu ES iedzīvotāju bija cilvēki ar invaliditāti un hroniskām slimībām. Līdz šim nav pēfita saistība starp jauniem invaliditātes gadījumiem un veselības aprūpes pieejamību.



9. att. Saistība starp veselības aprūpes pieejamību un jauniem invaliditātes gadījumiem uz 1000 iedzīvotājiem Latvijā

Fig. 9. The correlation between outpatient visits and new invalidity cases per 1000 population in the Latvia

Avots: izstrādājušas autores; sākotnējo datu pirmavots – Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūras datubāze, PVO datubāze *European Health for All*.

Data source: Development of the authors; the initial data provenance – data base of Health Statistic and Medical Technology State Agency, data base of WHO „European Health for All”.

Pastāv cieša un statistiski ticama saistība starp veselības aprūpes pieejamības rādītāju – ambulatoro apmeklējumu skaitu uz 1 iedzīvotāju un jaunu invaliditātes gadījumu skaitu uz 1000 iedzīvotājiem ($r = 0,78, p < 0,001$). Korelācijas vienādojumu var izteikt šādi: ambulatoro apmeklējumu skaitam uz 1 iedzīvotāju pieaugot par 1, jauno invaliditātes gadījumu skaits pieaugtu par 0,5 uz 1000 iedzīvotājiem.

Igaunijas un Lietuvas attiecīgie korelācijas vienādojumi uzrāda vidēju (Lietuva) vai nenozīmīgu (Igaunija) saistību starp rādītājiem, taču tā nav statistiski ticama. Jādomā, ka tas ir saistīts ar atšķirīgu invaliditātes noteikšanas metodoloģiju un attiecīgo statistikas datu apstrādi. To apliecina arī 2. tabulas dati. Jādomā, ka Igaunijā invaliditātes noteikšanas metodika ir mainīta ar 2000. gadu, jo rādītāja vērtība 2000. gadā salīdzinājumā ar 1999. gadu pieaugusi 3,9 reizes. Lietuvas rādītāju vērtība, salīdzinot ar Latviju, ikgadēji ir 2,38–7,6 reizes lielāka. Latvija starp Baltijas valstīm izceļas ar ikgadēji viszemāko jaunu invaliditātes gadījumu skaitu uz 1000 iedzīvotājiem. Tas liek domāt, ka Latvijā ir noteikti stingri ierobežojumi invaliditātes grupu iegūšanai un daļai pacientu ar hroniskām un smagām saslimšanām ir liegta iespēja saņemt valsts garantēto pabalstu.

Diskusija

Iedzīvotāju saslimstības, mirstības un medicīniskās palīdzības pieejamības sakarības Latvijā ir pētītas vairākos darbos.

Tirgus ekonomikas un deklarētās brīvības apstākļos par savu veselību katram jā rūpējas pašam, bet, kā liecina veiktās aptaujas, iedzīvotāji nav gatavi paši pilnībā uzņemties rūpes par savu veselību un laikus diagnosticēt slimību. Ne visos gadījumos tas ir saistīts ar materiālajām iespējām, jo vairāki profilaktiskie pasākumi ir bezmaksas. Trūkst informācijas par sniegtajiem pakalpojumiem, to saņemšanu un izmaksām, un valda uzskats, ka veselības aprūpe ir ļoti dārga un grūti pieejama.

Ierobežotā veselības aprūpes finansējuma dēļ 2009. gada vidū tika pārtraukta pacientu uzņemšana plānveida operāciju veikšanai, vienlaikus tika samazināts kompensējamo medikamentu apjoms. Līdz ar to pacienti mazāk lieto zāles vai nelieto tās nemaz, tāpat viņi laikus netiek izmeklēti un izoperēti un nonāk slimnīcā jau akūtā stāvoklī.

Salīdzinot veselības statistikas datus ar Latvijas Universitātes Filozofijas un socioloģijas institūta 2001. gadā veiktā pētījuma „Veselības aprūpes pakalpojumu pieejamība un izmantošana trūcīgo iedzīvotāju vidū” datiem, jāsecina, ka novērojama tā pati tendence. Aptaujājot trūcīgos iedzīvotājus ($n = 600$), konstatēts, ka slimību ārstēšana vairumā gadījumu ir sākta novēloti, tāpēc bieži sastopamas ielaistas slimības.

Veselības aprūpes pieejamību analizējot trīs aspektos – vispārējā pieejamība, ģeogrāfiskā un finansiālā pieejamība (1), noskaidrots, ka daudziem respondentiem visproblemātiskākā ir finansiālā pieejamība.

Atkārtotas sabiedrības aptaujas, kuras aptver 90. gadus, kā arī dažus gadus pirms un pēc iestāšanās ES, liecina, ka uz kvalitatīvas medicīnas aprūpes, tajā skaitā optimālu medikamentu, nepietiekamu pieejamību līdzekļu trūkuma dēļ norāda aptuveni puse ģimeņu ar bērniem (12, 16). Slimību ielaistību veicina arī ārstniecības iestāžu attālums, transporta izdevumi un informācijas trūkums, kas vēl vairāk sadārdzina medicīniskā pakalpojuma saņemšanu (9).

Zinātniskajā literatūrā ir dati, ka medicīnisko pakalpojumu pieejamībā pastāv valodas un kultūras barjeras. Pētījumā „Veselības aprūpes pakalpojumu pieejamība Rīgā un Vidzemē” konstatēts, ka par finansiālās pieejamības problēmām biežāk sūdzas respondenti, kas aptaujāti Rīgā, kā arī krievvalodīgie iedzīvotāji. Tas liecina, ka dažādās Latvijas iedzīvotāju etniskās grupas ir atšķirīgi informētas par veselības aprūpes iespējām.

„Iedzīvotāju veselības stāvoklis ir atkarīgs no veselības aprūpes sistēmas struktūras, sociālekonomiskiem un apkārtējās vides nosacījumiem.” (13) Veselības aprūpes dažādās sistēmas ir ļoti atšķirīgas, taču katrai veselības aprūpes sistēmai ir noteikti mērķi. Salīdzinot tos, mēs varam noteikt dažādu veselības aprūpes sistēmu lietderību. Veselības mērījumu salīdzināšanai starp valstīm ir gara vēsture (13).

1996. gada 24. septembrī LR Ministru kabinetā tika pieņemta „Latvijas veselības aprūpes attīstības stratēģija”, kuras ieviešanas pamatmērķis bija „Pagarināt Latvijas iedzīvotāju pilnvērtīgā mūža ilgumu”. Tas ir pirmais neatkarības gados pieņemtais nozares stratēģiskais dokuments, kurā valdība izteikusi savu politisko gribu, par pamatmērķi izvirzot Latvijas iedzīvotāju pilnvērtīgā mūža pagarinājumu. Šis rādītājs ir izmērāms un salīdzināms.

Vīriešu zemais vidējā mūža ilgums tuvā nākotnē var izvērsties par nozīmīgu valstisku problēmu. Šo rādītāju visvairāk ietekmē tie nāves cēloņi, kas piemeklē gados jaunākus cilvēkus. Pirmkārt, tā ir bērnu mirstība, kas Latvijā ir aptuveni trīsreiz lielāka nekā Ziemeļvalstīs, un, otrkārt, tie ir nelaimes gadījumi un traumas, kas ir viens no izplatītākajiem Latvijas darbaspējīgo iedzīvotāju, īpaši vīriešu, mirstības cēloņiem. Mazāka nozīme ir veselības aprūpes sistēmas uzlabojumiem. Paredzamā mūža ilguma atšķirībā svarīgu vietu ieņem abu dzimumu dažādā saslimstība un

invaliditāte fizisko un psiholoģisko riska faktoru (smēķēšana, alkoholisms un darba apstākļi) nelabvēlīgās ietekmes dēļ.

Paredzamā mūža ilguma samazināti rādītāji ir augstu mirstības rādītāju rezultāts, īpaši jaunākajās vecuma grupās. Latvija Eiropas Savienības valstu vidējo iedzīvotāju mirstības līmeni pārsniedz visās galvenajās nāves cēloņu grupās. Bērnu mirstība ārēju cēloņu dēļ līdz 5 gadu vecumam Latvijā ir četras reizes augstāka par vidējo mirstību ES, bet 5–19 gadu vecumā – divas reizes augstāka. 2007. gadā zīdaiņu mirstība Latvijā bija trešā augstākā ES (2,5).

Latvijā ir augsta mirstība arī no pneimonijas, tuberkulozes un čūlas slimības. Arī šie rādītāji apliecina Latvijas iedzīvotāju slikto veselību. To vēl vairāk pastiprina slimību ielaistība.

Nenovēlota audzēju atklāšana sekmē mirstības samazināšanu un pacientu dzīvildzes uzlabošanu. Diemžēl agrīnā vēža diagnostika, sākot ar 1991. gadu, ir zema. To veicināja stingri noteiktās Obligātās profilaktiskās apskaušu programmas (KASMON) sabrukums un ieilgusī nenoteiktā Veselības ministrijas nostāja preventīvā darba novērtēšanā, kā arī zemais finansējums, kas jau pastāv divdesmit gadus šī pakalpojuma samaksai.

Secinājumi

1. Nepietiekamais veselības aprūpes finansējums un zemā pirktspēja ir ietekmējusi veselības aprūpes pieejamību iedzīvotājiem, arī bērniem.
2. Veselības aprūpes pieejamība būtiski ietekmē saslimstību un mirstību ar atsevišķām slimībām. Uzlabojoties pieejamībai, var būtiski samazināties saslimstība ar atsevišķām slimībām, to izraisītā invaliditāte un mirstība.
3. Latvijas iedzīvotāji kopš valstiskās neatkarības atjaunošanas atrodas vissliktākos veselības aprūpes finansējuma un pieejamības apstākļos Baltijas reģionā.
4. Iegūtos rezultātus var izmantot slimību skaita un valsts kompensēto medikamentu iegādes plānošanai.

Literatūra

1. Baltiņš M., Šiliņš V., Trapenciere I., Koroļova I., Sņikere S. Veselības aprūpes pakalpojumu pieejamība Rīgā un Vidzemē. Latvijas Universitātes pēcdiploma medicīniskās izglītības institūts, Latvijas Universitātes Filozofijas un socioloģijas institūts, 2006, 58.–59. lpp.
2. European Health for All database 2009. Available: www.euro.who.int/HFADB.
3. Fafo – Report. Better or worse? Living conditions, developments in Estonia, Latvia and Lithuania, 1994–1999. Norway, 2000, 32.
4. Highlights on Health in Latvia. WHO Regional Office for Europe, European Commission, May 2002, 12–24.
5. Ebela I., Karaškēvica J., Rumba-Rozenfelde I. Bērnu mirstība. Riska faktori, cēloņsakarības, novēršanas iespējas. Bērnu slimību riska faktori. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009, 141.–179. lpp.
6. Ebela I., Biķis E., Rumba-Rozenfelde I. Bērnu mirstības vecumā līdz 5. gadiem cēloņsakarības un samazināšanas iespējas starptautiskā kontekstā. LU Raksti, 750. sēj. Medicīna. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009, 8.–27. lpp.

7. Karaškēvica J., Birzule I., Mihalovska D., Karlson S. Piecpadsmit gadu pārskats par tautas veselību un veselības aprūpi Latvijā 1991.–2005. g. Rīga: Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju aģentūra, 2007, 35.–56., 79.–82. lpp.
8. Karaškēvica J., Karlson S., Rozīte S. Sabiedrības veselības analīze Latvijā 2007. Rīga: Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju aģentūra, 2008, 110.–176., 186. lpp.
9. Karaškēvica J. Latvijas veselības aprūpes sistēmas reforma un iedzīvotāju veselība laikposmā no 1993. gada līdz 2003. gadam. Promocijas darbs. Rīga: RSU, 2004, 64.–67. lpp.
10. Karaškēvica J., Rozīte S. Novēloti diagnosticēto vēža gadījumu raksturojums Latvijā 2005.–2007. gadā. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2009. gada zinātniskās konferences tēzes, 193. lpp.
11. Noralou P. Roos, Charlyn D. Black, Leslie L. Roos. Managing health services: how administrative data and population – based analysis can focus the agenda. Health service management research 11, 1998, 49–67.
12. NVO Bērnu tiesību tīkla ziņojums ANO par bērnu tiesību aizsardzības stāvokli Latvijā. Latvijas organizācija „Glābiet Bērņus”: Neatkarīgais bērnu Ombuds. Rīga, 2006.
13. The World Health Report 2000. Health systems improving performance, World Health Organization, 2002, 1–5, 706.
14. Tragakes E, Briģis Ģ, Karaškēvica J, Rurāne A, Stuburs A, Zušmane E. Health Systems in Transition, Latvia health system review, European Observatory on Health Care Systems, 2008, 13–24, 59.
15. Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūras datubāzes.
16. Ziņojumi ANO: Alternative Report to the United Nations on Situation in Area of Protection of the Rights of the Child in Latvia 1992–1997 and 1998–2000, Latvian Save the Children. Rīga, 1998 and 2002.

Summary

There is high mortality, incidence of some diseases, disability and spread of chronic diseases according to health statistics in Latvia. Proportion of deaths from causes defined as “preventable” by the World Health Organization is high as well.

At the same time healthcare access, which can be characterized by number of outpatient visits per capita, has not changed substantially.

Objective: Compare and assess health care financing level in the three Baltic countries. Assess relationship between incidence and mortality rates and access to healthcare.

Materials and methods: Database of health resources and their utilization, WHO data base “European Health for all”, Death causes database, and the Register of Patients Suffering from Certain Diseases were used as data sources. SPSS version 15 was applied to data processing, descriptive statistics, correlation/regression research methods.

Results: Latvia has the lowest governmental and highest private healthcare funding levels among Baltic countries, as well as the lowest purchasing ability standard level per inhabitant as well.

Relation survey methods (Pearson’s correlation coefficient, simple linear regression) have confirmed relation between incidence and mortality rates and access of healthcare. Correlation coefficient ($r = -0.78$) has confirmed close negative relation between number of outpatient visits (access) and incidence of tuberculosis per 100,000 population, between number of outpatient visits and tumours diagnosed at 4th stage ($r = -0.89$), between

number of outpatient visits and number of patients operated due to ulcer perforation ($r = -0.83$), and outpatient visits and new cases of invalidity ($r = 0.78$).

Conclusions: Insufficient healthcare funding influences healthcare access, which has significant impact on incidence and mortality rates. Rise of number of outpatient visits can significantly decrease incidence of some diseases and mortality from these diseases. Obtained results can be used for forecasting rates of diseases as well as for the planning of the purchase of recompensed drugs.

Keywords: *healthcare access, mortality, incidence, negligence of diseases, outpatient visits, “preventable” death.*

**EGF (*Epidermal Growth Factor*) un tam atbilstošā
receptora ietekme uz keratinocītu proliferāciju un
diferenciāciju psoriāzes patoģenēzē**
*The Influence of EGF and its Receptor on Keratinocyte
Proliferation and Differentiation in Pathogenesis of
Psoriasis*

Iveta Ivdra,¹ Ilona Hartmane,¹ Ingmārs Mikažāns^{1,2}

¹ Ādas un STS Klīniskais centrs

A. Briāna iela 2, Rīga, LV-1009

E-pasts: *iv_vi@tvnet.lv; ingmars@delfi.lv*

² Paula Stradiņa Klīniskā Universitātes slimnīca,

Pilsoņu iela 13, Rīga

E-pasts: *ingmars@apollo.lv*

Psoriāze ir viena no biežāk sastopamām ādas slimībām. Pēdējo gadu laikā tās sastopamības biežums pieaug. Psoriāzes procesā iesaistītiem keratinocītiem raksturīga pastiprināta dalīšanās un nepilnvērtīga diferenciācija, rezultātā izveidojas defektīvs raga slānis un zūd normāla epidermas funkcija. Imunocītu izdalīto mediatoru ietekmē keratinocīti sāk producēt daudz dažādas ar iekaisumu saistītas molekulas, tiek ieslēgts arī autokrīnais keratinocītu aktivācijas mehānisms un notiek ilgstoša ķēdes reakcija iekaisuma uzturēšanai. EGF un tam atbilstošais receptors EGFR ir viens no cēloņiem, kas izraisa keratinocītu aktivāciju psoriāzes gadījumā.

EGF un tam radniecīgo ligandu – amfiregulīna, epiregulīna, TGF- α , HB-EGF ekspresijas pieaugums ir viena no pazīmēm, kas raksturo labdabīgas un malignas izcelsmes proliferatīvos procesus epitēlija audos. Pievienots noteiktā daudzumā keratinocītu kultūrās *in vitro*, kā arī *in situ* normālā epidermā, EGF izraisa psoriāzei raksturīgo klīnisko patomorfoloģisko izpausmju veidošanos. EGF veicina keratinocītu proliferāciju, vienlaikus kavējot to diferenciācijas norisi.

EGF daļa kopīgu receptoru ar pārējiem savas saimes locekļiem TGF- α , AR, HB-EGF BTC, NRG 1-4. Pēc EGF sasaistes ar receptoru tiek ierosināti vairāki savstarpēji atšķirīgi intracelulāro signālu ceļi, kas nodrošina nepieciešamā gēna aktivāciju vai inhibīciju konkrētajā situācijā. Tajos iesaistītajiem transkripcijas faktoriem c-fos, c-jun, c-myc un STAT signālmolekulām ir konstatēta cieša saistība ar psoriāzes patoģenēzi.

Pārmērīgi ekspresējoties EGF un TGF- α psoriāzes gadījumā, tiem atbilstošo receptoru EGFR daudzums pieaug. To izvietojums korelē ar keratinocītu pastiprinātas proliferācijas lokusiem epidermā. Vairāku autoru zinātniskajās publikācijās EGFR ir mērķmolekula psoriāzes ārstēšanā. Tomēr EGF receptoram piemīt arī aizsargfunkcija. Iekaisuma gadījumā EGFR novērš hemokīnu izdali un limfocītu plūsmu ādā. Savukārt EGF receptoru bloķēšana, ja lieto EGF receptora antagonistus ļaundabīgu audzēju ārstēšanā, var izraisīt psoriāzes paasinājumu ar šo kaiti predisponētiem vai jau slimojošiem indivīdiem. Lai gan atsevišķu zinātnisku publikāciju autori iesaka izmantot EGF antagonistus psoriāzes ārstēšanā, jautājums par to lietderību ir diskutabls. *In vitro* EGFR antagonistiem piemīt augsta efektivitāte epidermas struktūras normalizācijā iekaisīgi proliferatīvu ādas slimību gadījumos.

Interesanti, ka EGF ekspresijas pieaugums psoriāzes gadījumā ir uzskatāms kā kompensējošs mehānisms, kas samazina EGF receptoru skaitu, tādējādi vājinot pārējo ligandu – galvenokārt TGF- α un amfiredulīna – ietekmi uz proliferatīvajiem procesiem.

Atslēgvārdi: psoriāze, EGF, EGFR, keratinocīti, EGFR antagonistis.

Ievads

Psoriāze ir viena no biežāk sastopamām ādas slimībām. Tās vidējā kumulatīvā prevalence vispasaules populācijā ir aptuveni 2–3%, bet Baltijas valstu reģionā sasniedz 5%. Pēdējo gadu laikā saslimstība ar psoriāzi pieaug. Jāpiebilst, ka šie skaitļi neietver tās slimnieku grupas, kurām ir ģenētiska predispozīcija saslimt ar psoriāzi nākotnē, kā arī indivīdus, kuriem psoriāze nav diagnosticēta tās vieglo vai nepamanāmo izpausmju dēļ (6). Pēc savas būtības psoriāze ir hroniska neskaidras etioloģijas un patoģenēzes ādas slimība, ko raksturo iekaisuma infiltrācija dermā un epidermā, epidermas šūnu – keratinocītu – proliferācija, kas klīniski izpaužas ar eritroskavamozu papulu veidošanos un nereti noris kopā ar locītavu vai nagu iekaisumu (44).

Hiperproliferatīvu keratinocītu nozīme psoriāzes attīstībā

Ādas keratinocīti piedalās normālās imūnaizsargreakcijās, kā arī ir viens no posmiem daudzām patoloģiskām imūnreakcijām, to skaitā psoriātiskam iekaisumam.

Psoriāzes procesā iesaistītos keratinocītus raksturo divas galvenās iezīmes – pastiprināta to dalīšanās un nepilnvērtīga diferenciācija, kuru rezultātā izveidojas defektīvs raga slānis. Patohistoloģiskā atrade: epidermas tapiņu vāļišformas elongācija, plānināts suprabazālais slānis keratinocītu pastiprinātas proliferācijas dēļ. Bazālajā slānī ievērojami pieaug mitožu skaits, un dalīšanās procesā tiek iesaistītas arī suprabazālā slāņa šūnas. Virsējā epidermas slānī izvietojas šūnas ar parakrātiski pārveidotu kodolu atliekām. Sarūkošais raga slānis mijas ar graudainā slāņa perēkļveida iztrūkumu (38).

Tikai pēc pilna diferenciācijas posma keratinocīti ir spējīgi veidot pilnvērtīgu epidermas struktūru un saglabāt tās funkcijas. Keratinocīti ir ne tikai materiāls epidermas struktūras veidošanai, tie piedalās imūnās aizsargbarjeras veidošanā. Hronisku iekaisīgu ādas slimību gadījumā keratinocīti kā imūnsistēmas komponents ir nozīmīgi patoģenēzē, kas nosaka iekaisuma reakcijas uzturēšanu (12). Patstāvīgi, kā arī indukcijas rezultātā keratinocīti producē vairāku veidu imūnmodulējošās molekulas – interleikīnus IL-1 α , IL-1 β , IL-1 ra, IL-3, IL-6, IL-18, TNF- α , hemokīnus CXCL8/IL-8, CCL17/TARC, CCL2/MIP-3 α , augšanas faktorus VEGF, TGF- β , TGF- α , GM-CSF, šūnu virsmas molekulas CD40: MHCI, kas autokrīnā ceļā regulē pašu keratinocītu proliferāciju un diferenciāciju, bet darbojoties parakrīni daudzpusīgi ietekmē imūnkompetentās šūnas, stimulē vai nomāc imūnas iekaisuma reakcijas. Hronisku iekaisīga rakstura ādas slimību gadījumā, pastiprinoties keratinocītu dalīšanās procesam, imūnmodulējošo molekulu daudzums pieaug un kļūst par spēcīgu stimulu turpmākajai keratinocītu proliferācijai, tādējādi uzturot ilgstošu noslēgtu ķēdes reakciju turpmākai iekaisuma attīstībai (1). Molekulārie mehānismi, kas ierosina keratinocītu proliferāciju un tai sekojošu epidermas hiperplāziju, psoriāzes gadījumā nav pilnībā izzināti. Aktuāls ir jautājums, cik lielā

mērā keratinocītu dalīšanos ietekmē psoriātiskā iekaisuma infiltrātā, ārpusšūnu matricē esošie augšanas faktori un cik lielā mērā pārmērīga proliferācija ir pašu keratinocītu patoloģijas rezultāts. EGF un tam atbilstošā receptora EGFR pastiprināta ekspresija ir viens no cēloņiem psoriāzei raksturīgajam keratinocītu fenotipam (5).

EGF kā epidermālo audu attīstības un iekšējās vides līdzsvaru regulējošs faktors

EGF ir viens no svarīgākajiem keratinocītu augšanu regulējošiem faktoriem, kas ar autokrīniem un parakrīniem mehānismiem stimulē keratinocītu proliferāciju un diferenciāciju, nosaka migrāciju, aizkavējot apoptozes norisi, palielina keratinocītu pretestību pret ārējo stresa faktoru ietekmi (45).

Pēc savas uzbūves EGF ir gara peptīdu molekula, kuru veido 53 aminoskābju virkne un kuras molekulmasa ir 6045 KDa. Tai raksturīgas disulfīdsaites starp cisteīna molekulām, kas veido telpisku struktūru. EGF tiek sintezēts transmembrāna 1207 aminoskābju gara prekursora veidā uz šūnu virsmas, kas tālāk tiek proteolītiski šķeltas, atbrīvojot EGF aktīvo formu (29).

EGF darbība nav ierobežota tikai epidermālajos audos. Tā noteikts daudzums konstatējams praktiski visos organisma šķidrums un audu ekstraktos. EGF ir augšanas faktors, kas ierosina šūnu proliferāciju, apoptozi, migrāciju un diferenciāciju gan ektodermālas, gan mezodermālas izcelsmes audos (20).

EGF nosaka vairāku orgānu – zobu, smadzeņu, reproduktīvo orgānu –, kuņģa un zarnu trakta, kardiovaskulārās sistēmas morfoģenēzi embrionālajā periodā un funkciju saglabāšanos pieaugušiem indivīdiem. Pieaugušu indivīdu organismā EGF galvenais uzdevums ir epidermālo audu struktūras atjaunošana ievainojuma gadījumā.

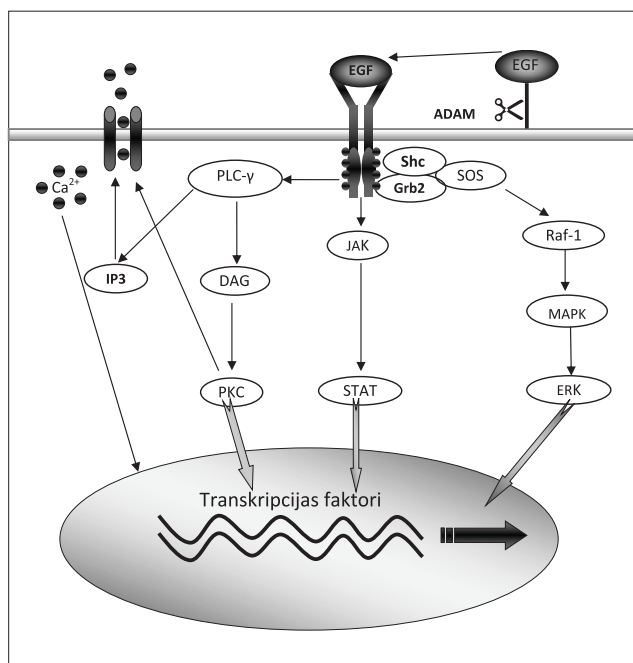
EGF piedalās arī endokrīnajos procesos, piemēram, glikozes metabolisma regulācijā, horiongonadotropā hormona, prolaktīna, steroīdu veidošanās stimulēšanā. Ar daudzveidīgu un sarežģītu patoģenēzes mehānismu starpniecību EGF ietekmē praktiski visus organisma audus, izņemot hematopoētiskās izcelsmes šūnas (10).

Nosaukums „epidermālais augšanas faktors” tika ieviests sešdesmito gadu sākumā, pētot no peļu submaksilāriem siekalu dziedzeriem izolētu proteīnu ietekmi uz epidermālo audu attīstību. Tos eksogēni ievadot, jaundzimušām pelēm novēroja acu spraugas priekšlaicīgu atvēršanos, paātrinātu zobu izšķīlšanos un epidermas sabiezēšanos. Lielākais EGF daudzums ir konstatēts smadzenēs, ādā, vairāgdziedzerī, plaušās, aknās, placentā. Uz šodienu zināmas vairākas EGF saimei piederošas polipeptīdu molekulas, pie kurām pieder EGF (angl. *epidermal growth factor*), TGF- α (angl. *transforming growth factor- α*), AR (angl. *amphiregulins*), HB-EGF (angl. *heparin binding epidermal growth factor- α*), BTC (angl. *betacelulins*), NRG 1-4 (angl. *neuregulins 1-4*), un no teratokarcinomas izdalāmais augšanas faktors – *CIRP to* (36).

Šos augšanas faktorus apvieno vienādas struktūras disulfīdsaiti saturošs domēns un kopīgi receptori. Vairāku radniecīgu ligandu atbilstība vienam un tam pašam receptoram vienlaikus nodrošina vairākas līdzīgas specifiskas atbildes reakcijas ar atšķirīgām niansēm un dažādu to intensitātes komplektāciju, piemērotāku konkrētajai situācijai epidermas struktūras veseluma funkcijas saglabāšanai (10).

EGFR aktivācijas signālu pārvade šūnas iekšējā vidē

EGF receptors (saīs. EGFR – angl. *epidermal growth factor receptor*) pēc savas uzbūves un funkcijām ir I tipa tirozīnkināze, kuras molekulas veido 1210 aminoskābju atlikumu un kuras molekulmasa ir 170 kDa. To veido ligandu satverošs ekstracelulārais domēns, īss transmembrānais segments un intracelulārais signālu pārvadošais reģions, kas sastāv no tirozīnu donora, jukstamembrānā reģiona un karboksiterminālā esošā regulatorā reģiona. Konstatētas ir vēl trīs EGFR radniecīgas molekulas – Erb2, Erb3, Erb4, kas piedalās signālu pārvadē. (Apzīmējums Erb ir atvasināts no aitas eritroblastozes vīrusa onkogēna *v-erbB* (angl. *virus eritroblastosis B*), kurš ir EGFR intracelulārā reģiona homologs. EGFR (otrs apzīmējums Erb1). ErbB4 ir funkcionālas signālu pārvadošas struktūras, kurām nav nepieciešama citu receptoru klātbūtne (17).



1. att. EGF receptora signālu pārvades mehānismi šūnas iekšējā vidē

Vairums EGF saimes ligandu EGF, TGF α , HB-EGF, AR spēj saistīties tikai ar EGFR (ERb 1 (*Estrogen receptor related beta*)), bet pēc liganda receptora kompleksa izveidošanās notiek receptoru dimerizācijas process un rodas homodimēri vai arī heterodimēri, iesaistot arī Erb2 un ERb3 receptorus. Dažādas dimerizācijas receptoru izveides iespēja nodrošina signāla pārneses kvantitatīvas un kvalitatīvas variācijas dažādos šūnu tipos.

Dimēru izveidošanās pēc liganda sasaistes ar receptoru ļauj intracelulārā reģionā esošajām kināzēm ieņemt aktīvu konformāciju, kā rezultātā notiek receptora

autofosforilēšanās, kas savukārt karboksiterminālā ļauj piesaistīties intracelulārajām signālu transducējošām un adaptorajām molekulām. Rezultātā turpmākajā etapā tiek veidota sarežģīta secīgu intracelulāru signālu kaskāde, kas tiek pārvadīta uz šūnas kodola iekšieni, izraisot noteiktu gēnu aktivāciju vai inhibīciju (18).

EGF receptora aktivācijas rezultātā vienlaikus var tikt ierosināti vairāki savstarpēji atšķirīgi intracelulārās signālu pārvades ceļi, kas savstarpēji pārklājas un mijiedarbojas. (21).

Shc-, Grb2 Ras/MAPK, JAKS- STAT un fosfoinositīdu metabolisma ceļi ir visvairāk pētītie signālu pārvades mehānismi (5, 37). Tajos iesaistītajam transkripcijas faktoriem c-fos, c-jun, c-myc un STAT signālmolekulām ir konstatēta cieša saistība ar psoriāzes patoģenēzi, jo veicina to gēnu transkripciju, kas izraisa pastiprinātu keratinocītu proliferāciju un imūnajās reakcijās iesaistīto molekulu sintēzi (20, 24).

Receptora aktivācijas rezultātā ar disulfīdsaitēm pie tirozīniem tiek piesaistīti trīs komponenti: Grb2 adaptora (angl. *growth factor receptor binding protein*), SOS – faktora (angl. *son of sevenless*) un Shc adaptora komplekss, kas turpmākajā posmā piesaista un aktivē ar šūnas membrānu saistītu RAS proteīnu. Rezultātā RAS proteīns maina savu konformāciju un notiek sasaiste ar šūnas citoplazmā esošo Raf-1 kināzi. Daudzpakāpju mehānisma ceļā ar vairāku citu kināžu starpniecību Raf-1 kināze tiek aktivēta, kas savukārt izraisa MAPK (angl. *mitogen activated protein kinase*) aktivāciju (3). Tai seko ERK aktivācija (angl. *extracellular signal regulated kinase*) un atšķelšanās no receptora. Rezultātā ERK nokļūst šūnas kodola iekšienē, kur izraisa vairāku transkripcijas faktoru fosforilēšanos, nodrošinot noteiktu gēnu ekspresijas regulāciju. Arī citosolā ERK saista vairākas vielas, piemēram, citoskeleta proteīnus, fosfolipāzes, vairākas signālmolekulas, estrogēnu receptorus. Tādējādi tiek kontrolētas daudzas šūnu funkcijas: motilitāte, endokrīnās norises, fosfolipīdu metabolisms, receptoru signālu regulācija (34).

EGFR intracelulārām domēnam ir piesaistīts arī STAT (angl. *signal transducer and activator of transcription*) proteīns. STAT ir vairāku citokīnu receptoru intracelulāra signālmolekula, kas darbojas kā universāls transkripciju inducējošs faktors (31). Tās funkcionālā aktivitāte ir stipri atkarīga no EGF piesaistīto kināžu aktivitātes. Piedaloties MAPK, JAK (angl. *just another kinase*) un Src (atvas. no angl. *sarcoma*) kināzēm, tiek ierosināta STAT translokācija kodolā, kur minētais proteīns izraisa ar iekaisumu saistītu gēnu transkripciju (8).

Cits EGF receptoram pakļautais substrāts – PLC- γ (*phospholipase- γ*) – aktivētā stāvoklī darbojas kā katalizators DAG (*diacylglycerol*) un IP3 (*inositol triphosphate*) sintēzes procesā. Šo divu produktu daudzuma pieaugumu pavada kalcija uzkrāšanās šūnas citosolā un secīga noteiktu proteīnkināžu aktivācija. Rezultātā tiek ierosināti vairāki no Ca²⁺ atkarīgi mehānismi (14, 15). Viens no tiem ir psoriāzes iekaisuma patoģenēzē iesaistītā transkripcijas faktora NF κ B ekspresija. NF κ B savukārt stimulē veselu virkni ar iekaisumu saistītu molekulu, kuras nosaka psoriātiskā iekaisuma ierosināšanu un uzturēšanu (40).

EGF receptoru aktivāciju izraisa arī noteikti ekstracelulāri EGF saimei neradniecīgi ligandi, saistoties ar sev komplementāru receptoru. Šajā gadījumā EGF receptori tiek aktivēti, notiekot atšķirīgu receptoru signālsistēmu transaktivācijai. Pie faktoriem, kas spējīgi izraisīt EGF receptoru transaktivāciju, pieder GPCR

(angl. *G protein coupled receptors*) prolaktīns, somatotropais hormons, adhēzijas receptori, ultravioletais un γ starojums, hiperosmoze. EGFR transaktivācijas process nodrošina šūnai specifisku signālpārvades mehānismu konkrētā brīdī nepieciešamo gēnu aktivācijai (39).

Noteiktas šūnas funkciju pilnvērtīgai izpildei bieži nepieciešama vairāku signālpārvades mehānismu kombinācija. Joprojām nav izzināti daudzi EGFR signāla pārvades posmi, kā arī nav atklāts mehānisms, kas nosaka, tieši kura no šūnas atbildes reakcijām tiks ierosināta.

EGF nozīme psoriāzes patomorfoloģisko un klīnisko pazīmju izraisīšanā

EGF un tam radniecīgo ligandu TGF- α , amfiregulīna, epiregulīna, HB-EGF ekspresijas pieaugums ir viena no pazīmēm, kas raksturo labdabīgas un malīgnas izcelsmes proliferatīvos procesus epitēlija audos.

Citokīnu TNF- α (angl. *tumor necrosis factor- α*) un IFN- γ (angl. *interferon- γ*) pārprodukcija psoriāzes gadījumā stimulē EGF ekspresiju. Turklāt iekaisuma citokīnu ietekmē palielinās arī ADAM (angl. *a disintegrin and metalloproteinase*) metaloproteināžu daudzums, kas atšķēļ EGF aktīvo formu no šūnu virsmas (42).

Ir pierādīts, ka pārmērīgi izstrādāts vai eksogēni ievadīts EGF daudzums spēj izraisīt psoriāzei raksturīgās pazīmes – hiperproliferāciju, akantozi, *rete ridges* elongāciju pat normālā epidermā, savukārt EGF receptoru bloķēšana izraisa psoriātisko pazīmju samazināšanos ādā (13).

EGF ir stimulējoša iedarbība uz keratinocītu proliferāciju, kas notiek daudzveidīgu darbības mehānismu rezultātā. EGF pastiprina DNS sintēzi un veicina keratinocītu dalīšanās cikla pāreju no G1 fāzes uz S fāzi (10). Inducējot signālu pārvades inhibitoru molekulas SMAD-7 sintēzi keratinocītu šūnās, EGF darbojas kā antagonists vienam no spēcīgākajiem šūnu augšanas un vairošanās inhibitoriem – TGF- β 1 (angl. *transforming growth factor β -1*) (14). Turklāt EGF pastiprina cita spēcīga keratinocītu mitogēna IGF (angl. *insulin growth factor*) darbību. EGF ietekmē ievērojami palielinās dalīšanās procesā iesaistīto keratinocītu skaits (48).

Salīdzinot šūnu dalīšanās cikla ilgumus psoriātisku un normālu keratinocītu kultūrās, ir konstatēts, ka psoriāzes skartā epidermā visu keratinocītu vidējais aritmētiskais dalīšanās cikla laiks ir īsāks nekā normālā epidermā. Pētījumi, kuros tika veikta mitožu iezīmēšana ar radioaktīvo jodheksouridīnu, liecina, ka psoriātiskie keratinocīti nedalās ātrāk kā normālas epidermas šūnas. Ir pierādīts, ka psoriātiskā epidermā dalīšanās procesā katrs iesaistītais keratinocīts pilnu mitotisko ciklu veic 36–37,5 stundās, t. i., tieši tikpat ilgā laikā kā normālas šūnas. Vienādi ir arī mitotiskā cikla visu fāžu – G1, S, G2 ilgumi un to savstarpējās attiecības. Atsevišķu pētījumu rezultāti parāda pat pagarinātu psoriātisku keratinocītu dalīšanās cikla laiku.

Nosakot Ki-67 antigēnu proliferējošās keratinocītu šūnās, konstatēts, ka normālā epidermā mitotiskajam ciklam ir pakļautas tikai bazālā slāņa šūnas, suprabazālā slānī novēro tikai ļoti retas atsevišķas mitozes. Pārējās šūnas 90–95% no keratinocītu kopējā skaita atrodas tā saucamajā Go jeb mierā fāzē. Šīs šūnas nedalās un ir pilnībā un neatgriezeniski izslēgtas no mitotiskā cikla, lai tālāk tiktu iesaistītas diferenciācijas

procesā. Psoriāzes skartā epidermā kopējā mitotiskā ciklā ir iesaistīti 80% šūnu no visiem keratinocītiem. Aktīvi dalās ne tikai bazālā slāņa šūnas. Daudzu šūnu mitozes perēkļi konstatējami arī epidermas suprabazālajos slāņos. Psoriāzes gadījumā vidējais aritmētiskais keratinocītu dalīšanas cikla laiks saīsinās, jo ievērojami lielāks šūnu skaits salīdzinājumā ar veselu epidermu ir iesaistīts dalīšanās procesā (44).

Pieaugot proliferējošo keratinocītu skaitam, psoriāzes gadījumā vienlaikus tiek kavēta to diferenciācija uz dalīšanas procesā iesaistīto šūnu rēķina. EGF piedalās keratinocītu diferenciācijas aizkavēšanā, iedarbojoties arī tiešā veidā, jo inhibē to diferenciācijas marķieru – profilagrīna, transglutamināzes, keratīna 1 un keratīna 10 izstrādi. EGF ietekmes rezultātā keratinocītu kultūrās pieaug keratīna 16 ekspresija, kas ir viens no aktivētu un hiperproliferatīvu keratinocītu galvenajiem rādītājiem (46).

In vitro pievienots 10 ng/ml keratinocītu kultūrām EGF stimulē IL-1 izstrādi. Jāatzīmē, ka iekaisīgām hiperproliferatīvām ādas slimībām tipisks ir IL-1 un tā receptora IL-1R ekspresijas pieaugums. IL-1 audos veic lokālā iekaisuma mediators funkciju. Tā ietekmē pieaug imunocītu migrācijai nepieciešamo adhēzijas molekulu pārējo iekaisumu izraisošo citokīnu TNF- α , IL-6, IL-8 ekspresija (22).

EGFR nozīme psoriāzes patomorfoloģisko un klīnisko pazīmju izraisīšanā

EGF un TGF- α pārmērīga izstrāde psoriāzes gadījumā ir viens no faktoriem, kas stimulē EGFR ekspresiju audos. Ilgstoša un pārmērīga šo ligandu iedarbība izraisa EGFR kināzes domēna noturīgu autokrīnu stimulāciju, un tāpēc pastiprinās receptora signālu aktivitāti un psoriāzes attīstībai labvēlīgu gēnu ekspresija (43). Veselā ādā EGFR pārsvarā izvietojas bazālajā slānī vietās, kur notiek keratinocītu dalīšanās (2). Psoriātiskā epidermā EGF receptori pastiprināti ekspresējas bazālajā slānī, kā arī suprabazālajos kodolus saturošajos ādas slāņos, atbilstoši keratinocītu patoloģiskas proliferācijas lokusiem. Jo izteiktākas ir akantozes un parakeratozes izpausmes, jo vairāk EGF receptoru ekspresējas. Turklāt psoriāzes skartajos epidermas augšējos slāņos EGF piesaiste receptoram ir ievērojami palielināta, kas rezultātā stimulē keratinocītu proliferāciju un epidermas sabiezēšanos. Psoriātiskajam procesam regresējot, EGF receptoru daudzums normalizējas. Ir konstatēts, ka EGFR ekspresija notiek jau pirms psoriātiskā procesa klīnisko un patohistoloģisko pazīmju izveidošanās, kas liecina par EGF receptoru un to ligandu nozīmi psoriāzei raksturīgā epidermas fenotipa izveidē (23).

Arī epiteliālas izcelsmes ļaundabīgu audzēju gadījumos EGF receptora pārmērīga aktivitāte ir audzēja šūnu vairošanās un progresēšanas cēlonis (27). Atšķirībā no iekaisīga rakstura dermatozēm receptora pārmērīgas aktivitātes iemesls ir mutācijas receptorus, kas izraisa signālu nepārtrauktu transdukciju bez liganda klātbūtnes. Mutācijas EGF konstatē 70% audzēju (36). Iekaisīgu ādas dermatozu gadījumos mutācijas EGFR nav konstatētas. Izolēta nemutantu EGF receptoru pastiprināta ekspresija bez liganda palielināta daudzuma klātbūtnes nav pietiekama slimības izraisīšanai (9). Tādējādi iekaisīgu ādas dermatozu patogenēzē akcentējama tieši to EGFR atbilstošo ligandu nozīme, kuru pastiprināta ekspresija izraisa receptora pārmērīgu aktivāciju un psoriāzes klīnisko un patomorfoloģisko pazīmju attīstību.

Nav konkrēti zināms, vai EGF un tā receptoru palielināta ekspresija psoriāzes gadījumā ir saistāma ar primāru patoloģiju vai arī ir sekas citām novirzēm, kas attiecināmas uz šīs slimības patoģenētiskajiem procesiem. Pastāv uzskats, ka psoriāzes gadījumā EGFR un to pieaugums sākotnēji ir kompensatora atbildes reakcija apoptozes aizkavēšanai, nevis primārs psoriāzes patoģenētisko mehānismu ierosinātājs.

Psoriāzes gadījumā iekaisuma reakciju izraisošie mediatori keratinocītu virsmā izjauc normālu integrīnu molekulu izvietojumu un polaritāti, tāpēc tiek traucēta informācijas apmaiņa starp keratinocītiem un ekstracelulāro matrici. Saskaņā ar zudums starp keratinocītiem un ārpusšūnu matrici ir spēcīgs apoptozes ierosinātājmehānisms, kas novērš šūnu migrāciju un nekontrolētu proliferāciju ārpus izcelsmes vietas. *In vitro* pētījumi liecina, ka EGF stimulēta EGFR receptoru aktivācija mazina apoptozes procesam pakļauto keratinocītu skaitu. Eksogēni pievienoti keratinocīti kultūrās EGF izraisa apoptozi kavējošo Bcl2 saimes molekulu Bcl-xL koncentrācijas pieaugumu. Normālos apstākļos EGF nosacīta apoptozes kavēšana pasargā epidermu no atrofijas vai izteikta bojājuma ievainojuma situācijās, bet iekaisīgu ādas slimību gadījumā rada hiperproliferatīvas epidermas veidošanos. Zūdot EGFR un tā ligandu ekspresijas kontroles mehānismiem, EGFR protektīvā iedarbība kļūst par proliferatīvu (33).

EGF un tā receptoru ekspresija dramatiski pieaug ļaundabīgu audzēju gadījumos, un sekmē audzēja šūnu disemināciju un proliferāciju ārpus to izcelšanās vietas. Atšķirībā no ļaundabīga audzēja radītajiem procesiem pārmaiņas epidermā ir atgriezeniskas. Atšķirīgs ir arī veids, kādā receptoram pakļauto intracelulāro signālu plūsma ietekmē šūnu proliferācijas kontroles mehānismus. Tiek uzskatīts, ka hronisku iekaisīgu ādas slimību gadījumā šūnu proliferācijas kontrole tiek izjaukta, pastiprināti aktivējoties vairākiem EGF receptoriem pakļauto intracelulāro signālu pārvades mehānismiem, kam cēlonis meklējams ārpus šūnas. Savukārt ļaundabīgu audzēju gadījumā izteikti aktivējās viena veida EGFR intracelulāro signālu pārvades mehānismi, kam iemesls ir mutācijas receptoros vai tiem pakļautajās signālmolekulās (18).

EGFR kā potenciālā mērķa molekula psoriāzes ārstēšanā

Ņemot vērā EGFR aktivitātes saistību ar epidermālajiem proliferatīvajiem procesiem, pēdējo gadu laikā tiek izmantotas EGFR antivielas (*cetuximab*) un dažādi mazmolekulāri EGFR inhibitori (*gefitinib*, *erlotinib*, *lapatinib*, *canertib*), ārstējot pret ķīmijterapiju rezistentus ļaundabīgus epiteliālas izcelsmes audzējus. Ārstnieciskais efekts tiek sasniegts, kavējot pārmērīgi izteikto EGFR aktivāciju un tai pakļauto intracelulāro molekulu iedarbību uz gēnu ekspresiju (16).

Pamatojoties uz EGFR antagonistu spēju nomākt keratinocītu proliferāciju, daži zinātnisko rakstu autori piedāvā tos lietot psoriāzes ārstēšanā monoterapijas veidā vai kombinējot ar citiem keratinocītu diferenciaciju veicinošiem līdzekļiem (4, 28, 41).

Gan EGFR receptoru antivielu, gan inhibitoru sistēmiskās blakus ietekmes ir ievērojami retākas un mazāk nelabvēlīgas salīdzinājumā ar pašlaik psoriāzes ārstēšanā lietotajiem jaunākiem līdzekļiem, to skaitā arī bioloģiskiem imūnkorektoriem. Biežākās blaknes ir lokālas ietekmes iekaisīgi toksiski efekti ādā papulāru vai aknes veida papulopustulozu elementu izsītu veidā (11).

Lai gan EGFR inhibitoru efektivitāte ir pierādīta, ārstējot malignus epiteliālas izcelsmes audzējus, jautājums par EGFR inhibitoru lietošanu iekaisuma reakciju izraisītas proliferācijas novēršanai epidermā ir samērā diskutabls.

In vitro EGFR inhibitori apstādina psoriātisku keratinocītu dalīšanās ciklu pat mikromolekulārās koncentrācijas. Orgānu kultūrās ādas paraugiem, kas iegūti no psoriāzes skartajiem apvidiem, EGFR antagonistu pievienošana izraisīja efektīvu normālas ādas struktūras atjaunošanos. Novērots, ka EGF inhibitoru lietošana *in vivo* malignu slimību ārstēšanā var izraisīt psoriāzes paasinājumu pret šo kaiti predisponētiem vai jau slimiem indivīdiem, jo tiek stimulēta iekaisuma reakcija, aktivējot noteiktus mediatorus (49). Keratinocītu proliferācijas nomākšana nav vienīgais efekts, kas tiek sasniegts, bloķējot EGF receptoru. Veselā ādā EGFR kontrolē ne tikai šūnu dalīšanos epidermā, bet arī regulē limfocītu, neitrofilo leukocītu un makrofāgu plūsmu ādā, jo kavē vairāku ar iekaisumu saistītu mediatoru RANTE, MCP-1, IP-10, CXCR3 izdalīšanos no keratinocītiem (32). EGFR antivielas vai antagonistu pievienošana TNF- α stimulētām šūnu kultūrām izraisīja ievērojami lielāku šo hemokīnu pieaugumu. Ar alergisku dermatītu slimojošām pelēm EGFR antagonistu ievadīšana *in vivo* izraisīja iekaisuma reakciju saasināšanos, kam cēlonis bija masīva hemokīnu izdalīšanās un leukocītu infiltrācija ādā (26).

Lai gan EGFR ir būtiska nozīme epidermas pasargāšanā no pārlietu liela iekaisuma infiltrāta, tiek uzskatīts, ka iekaisīga rakstura proliferatīvu ādas slimību gadījumā, to skaitā arī psoriāzes gadījumā, receptoru daudzuma ekspresijas palielināšanās tomēr saistāma ar primāru patogenitāti, nevis ar to protektīvo funkciju. Savukārt EGF ekspresijas pieaugums ir kompensatora atbildes reakcija uz EGF receptoru daudzuma palielinājumu un pārmērīgu aktivāciju. Psoriāzes patogēnēzē iesaistītie pārējie EGF saimes pārstāvji – amfiregulīns un TGF- α – ir daudz spēcīgāki keratinocītu proliferācijas veicinātāji nekā EGF (7, 25). Jaunākie pētījumi liecina, ka EGF atšķirībā no TGF- α un amfiregulīna, saistoties ar receptoru, izraisa tā endocitozi ar sekojošu lizosomālu degradāciju un izslēgšanu no aprites. Savukārt pēc sasaistes ar TGF- α vai amfiregulīnu EGFR tiek iekļauts šūnas iekšienē, bet lizosomālas degradācijas nenotiek (30). Tās vietā norisinās vairākkārtējā receptora recirkulācija atpakaļ uz šūnas virsmu, kas gala rezultātā izraisa ilgstošu un noturīgu signālu pārvadi un līdz ar to keratinocītu proliferāciju. EGF ekspresijas pieaugums psoriāzes gadījumā kavē pārējo ligandu piekļuvi receptoriem, un tiek reducēts EGF receptoru skaits, mazināta tā ligandu, galvenokārt TGF- α un amfiregulīna, ietekme uz keratinocītiem (35). To apstiprina pētījums: ja psoriāzes slimniekiem nozīmē lokālas EGF aplikācijas, tiek novērota slimības klīnisko un morfoloģisko pazīmju ievērojama samazināšanās ādā samērā īsā laika posmā (28).

Secinājumi

Keratinocītu proliferācija psoriāzes gadījumā saistāma ar EGF receptora un tā ligandu ekspresijas pieaugumu. Lai gan EGF ir stimulējoša ietekme uz keratinocītu dalīšanās procesu, tā ekspresijas pieaugums audos kompensē pārmērīgu EGFR aktivāciju, ko izraisa pārējie EGF saimes ligandi. Dažādu zinātnisko rakstu autoru skatījumā EGFR tiek piedāvāts kā mērķa molekula psoriāzes ārstēšanā, lietojot gan rekombinantas tehnoloģijas, gan sintētiskos preparātus. Tomēr jautājums par

šo preparātu lietošanu psoriāzes ārstēšanā ir diskutabls. Ir nepieciešama turpmāka izpēte, lai pilnībā izziņātu EGFR lomu iekaisīgu labdabīgu hiperproliferatīvu slimību patoģenēzē un tā ietekmi uz atveseļošanās procesiem, kas ļautu labāk izvērtēt iepriekš minēto preparātu lietderību psoriāzes ārstēšanā.

Literatūra

1. Albanesi C, Scarponi C, Giustizieri ML et al. Keratinocytes in inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005, 4: 329–334.
2. Amagai M, Ozawa S, Ueda M, Nishikawa T, Abe O, Shimizu N. Distribution of EGF receptor expressing and DNA replicating epidermal cells in psoriasis vulgaris and Bowen's disease. *British journal of dermatology*. 2006, 119: 661–668.
3. Batzer AG, Rotin D, Urena JM et al. Hierarchy of binding sites for Grb2 and Shc on the epidermal growth factor receptor. *Molecular and Cellular Biology*. 1994, 14: 5192–5201.
4. Ben-Bassat H. Biological activity of tyrosine kinase inhibitors: novel agents for psoriasis therapy. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001, 2: 1539–1545.
5. Boulougouris P, Elder J. Epidermal growth factor receptor structure, regulation, mitogenic signalling and effects of activation. *Anticancer Research*. 2001, 21: 2769–2775.
6. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoeidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *The journal of autoimmunity*. 2009 [Epub ahead of print].
7. Cook PW, Brown JR, Cornell KA et al. Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: Expression of amphiregulin in the basal epidermis is also associated with synovitis. *Journal of Experimental Dermatology*. 2004, 13: 347–356.
8. David M, Wong L, Flavell R et al. S. A. STAT activation by epidermal growth factor (EGF) and amphiregulin. Requirement for the EGF receptor kinase but not for tyrosine phosphorylation sites or JAK1. *J. Biol. Chem*. 1996, 271: 9185–9188.
9. Dosaka N, Fujita M, Tanaka T et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene in psoriasis. *Dermatol*. 1989, 16: 184–6.
10. Edwin F, Wiepz GJ, Singh R et al. A historical perspective of the EGF receptor and related systems. *Methods of Molecular Biology*. 2006, 327: 1–24.
11. Govindan R, Behnken D, Read W et al. Wound healing is not impaired by the epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor gefitinib. *Annals of Oncology*. 2003, 14: 1330–1331.
12. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H. Et al Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin. Exp. Immunol*. 2004, 35: 1–8.
13. Higashiyama M, Hashimoto K, Matsumoto K, Yoshikawa K. Differential expression of transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) and EGF receptor in transitional area of psoriatic epidermis. *Journal of dermatological science*. 1994, 7: 45–53.
14. Hofer F, Berdeaux R, Martin GS. Ras-independent activation of Ral by a Ca²⁺-dependent pathway. *Curr. Biol*. 1998, 8: 839–842.
15. Houle MG, Bourgoin S. Regulation of phospholipase D by phosphorylation-dependent mechanisms. *Biochem. Biophys. Acta*. 1999, 1439: 135–149.
16. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *Journal of American Academy of Dermatologists*. 2007, 56: 317–326.

17. Jennifer Stamos J, Sliwkowski MX, Eigenbrot C et al. Structure of the Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Domain Alone and in Complex with a 4-Anilinoquinazoline Inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*. 277: 46265–46272.
18. Johnson GL, Vaillancourt RR. Sequential protein kinase reactionscontrolling cell growth and differentiation, *Currently Opinion. Cell. Biology* 1994, 6: 230–238.
19. Jost M, Hugett TM, Csaba K. Epidermal growth factor receptor-dependent control of keratinocyte survivaland Bcl-xL expression through MERK – dependent pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001, 276: 6320–6326.
20. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor – an essential regulator of multiple epidermal functions. *European Journal of Dermatology*. 2000, 10: 505–510.
21. Kamer AR, Sacks PG, Vladutiu A, and Liebow C. EGF mediatesmultiple signals: dependence on the conditions. 2004 *Int. J. Mol. Med*. 13: 143–147.
22. Kim DS, Korting HC, Schäfer-Korting M. Effects of growth factors on the proliferation of human keratinocytes and fibroblasts in vitro. *Pharmazie*. 1998, 53: 51–57.
23. Krueger JG, Krane JF, Carter DM, Gottlieb AB. Role of growth factors, cytokines, and their receptors in the pathogenesis of psoriasis. *Journal of investigative dermatology*. 1990, 94: 135–140.
24. Leonard WJ. Role of Jak kinases and STATs in cytokine signaltransduction. *Int. J. Hematol*. 2001, 73: 271–277.
25. Li Y, Fan L, Chen M et al. Tranforming growth factor-alpha: a major human serum factro that promotes human kerattinocyte migration. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006, 126: 2096–2105.
26. Mascia F, Mariani V, Girolomoni G et al. Blockade of the EGF Receptor Induces a Deranged Chemokine Expression in Keratinocytes Leading to Enhanced Skin Inflammation. *American Journal of Pathology*. 2003, 163: 303–312.
27. Monick MM, Cameron K, Staber, Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, and Normanno N. Epidermalgrowth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 1995, 19: 183–232.
28. Neirinckx Rudi D. Treatment of psoriasis through down-regulation of the EGF-receptor with topically-applied EGF, 2006. Available: <http://www.freepatentsonline.com/7015199.html>
29. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O et al. (2002) Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. *Cell*. 2002, 110: 775–787.
30. Oksvold MP, Thien CBF, Widerberg J, Chantry A, Huitfeldt HS, Langdon WY. UV-Radiation-Induced Internalization of the Epidermal Growth Factor Receptor Requires Distinct Serine and Tyrosine Residues in the Cytoplasmic Carboxy-Terminal Domain *Radiation Research*. 2004, 161: 685–691.
31. Park OK, Schaefer TS, Nathans D. In vitro activation of Stat3 byepidermal growth factor receptor kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1996, 93: 13704–13708.
32. Pastore S, Mascia F, Mariott F et al. ERK1/2 Regulates Epidermal Chemokine Expression and Skin Inflammation. *The Journal of Immunology*. 2005, 174: 5047–5056.
33. Pellegrini G, De Luca M, Orecchia G et al. Expression, topography, and function of integrin receptors are severely altered in keratinocytes from involved and uninvolved psoriatic skin. *Journal of Clinical Investigation*. 1992, 89: 1783–1795.
34. Pouyssegur J, Volmat V, Lenormand P. Fidelity and spatiotemporalcontrol in MAP kinase (ERKs) signalling. *Biochem. Pharmacol*. 2002, 64: 755–763.
35. Roepstorff K, Grandal MV, Henriksen L et al. Differential effects of EGFR ligands on endocytic sorting of the receptor. *Traffic*. 2009, Aug, 10: 1115–1127.

36. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995, 19: 183–232.
37. Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell* 2002, 110: 669–672.
38. Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest.* 2006, 116: 1150–1158.
39. Shilo BZ. Regulating the dynamics of EGF receptor signaling in space and time. *Development.* 2005, 132: 4017–4027.
40. Sun L, Carpenter G. Epidermal growth factor activation of NFκB mediated through IkappaB degradation and intracellular free calcium. *Oncogene.* 1998, 16: 2095–2102.
41. Sutter TR. Combined use of egf pathway inhibitors and differentiation promoting compounds. 2007. Available: <http://www.faq.s.org/patents/app/20080269339.html>
42. Tanida S, Joh T, Itoh K et al. The mechanism of cleavage of EGFR ligands induced by inflammatory cytokines in gastric cancer cells. *Gastroenterology.* 2004, 127: 559–569.
43. Valyi-Nagy I, Jensen PJ, Albelda SM et al. Cytokine-induced expression of transforming growth factor-α and the epidermal growth factor receptor in neonatal skin explants. *Journal of Investigative Dermatology.* 1992, 99: 350–356.
44. Van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ. The Role of Epidermal Proliferation in the Pathogenesis of Psoriasis. *Skin Pharmacol.* 1996, 9: 343–354.
45. Varani J, Kang S, Stoll S, Elder JT. Human Psoriatic Skin in Organ Culture: Comparison with Normal Skin Exposed to Exogenous Growth Factors and Effects of an Antibody to the EGF Receptor. *Pathobiology.* 1998, 66: 253–259.
46. Wang YN, Chang WC. Induction of disease-associated keratin 16 gene expression by epidermal growth factor is regulated through cooperation of transcription factors Sp1 and c-Jun. *The Journal of Biological Chemistry.* 2003, 276: 45848–45857.
47. Xiaohua Y, Ziyang L and Yequang C. Regulation of TGF-β signaling by Smad7. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.* 2009, 41: 263–272.
48. Zielinski R, Przytycki PF, Zheng J. The crosstalk between EGF, IGF, and Insulin cell signaling pathways – computational and experimental analysis. *BMC Systems Biology.* 2009, 3: 88–97.
49. Zorzou MP, Stratigos A, Efstathiou E et al. Exacerbation of psoriasis after treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor. *Acta Dermatology Venereology.* 2004, 84: 308–309.

Summary

The mean prevalence of psoriasis in a worldwide population reaches ~3%. Activation of skin immune system and elevated keratinocyte proliferation results with red scaly plaques formation typical psoriasis. EGF stimulates proliferation and differentiation of keratinocytes through paracrine and autocrine mechanisms. In healthy skin EGF determined processes maintain adequate epidermal thickness and normal functions.

EGF shares common receptor with other ligands of his family like Amphiregulin, betacellulin, TGF-α, neuregulin 1-3, HB-EGF and epicellulin. Ligand binding to EGFR causes receptor dimerisation and activates its kinases. In turn this leads to multiple downstream signalling pathways activating or inhibiting definite genes necessary for control of cell functions. The best known downstream pathways are Shc,- Grb2 - Ras/ MAPK, JAKS- STAT and phosphoinositides metabolism signal transduction.

Up regulated expression EGFR and its ligands is a characteristic feature of both benign and malignant hyperproliferative conditions of the skin. Elevated level of EGF amplifies synthesis of DNS and contributes cell cycle progression from G1 phases to S. The skin keratinocytes gain incompletely differentiated phenotype of elevated EGF, which results with defective corneal layer formation and loss of epidermal function.

There is also excessive expression of EGF receptors in basal and suprabasal compartments of the psoriatic skin. Elevated EGFR level in psoriasis should be considered as a target in treatment of psoriasis. EGFR inhibitors were found to block EGFR dependent keratinocyte proliferation in psoriatic skin cultures very effective. From other side prescribing EGF antagonists in malignancy treatment caused exacerbation of latent or silent psoriasis, because of blockage of EGFR leads to chemokine expression and subsequent influx of inflammatory cells. Further studies are necessary to determine usefulness of EGFR antagonists in treatment of psoriasis.

Keywords: *Psoriasis; EGF; EGFR; keratinocytes; antagonists of EGFR.*

**Ārstnieciski pedagoģiskā korekcija sākumskolas
skolēniem, kam ir UDS/UDHS simptomi**
*Therapeutic and Pedagogical Correction in Primary School
Pupils with ADD/ADHD Symptoms*

Luīze Ventaskrasta,¹ Viesturs Lāriņš²

¹ Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: luize_ventaskrasta@yahoo.com

² Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija
Sporta medicīnas katedra
Brīvības iela 333, Rīga, LV-1006
E-pasts: viesturs.larins@lspa.lanet.lv

Pētījumā ir aplūkotas uzmanības deficīta sindroma (UDS) un uzmanības deficīta sindroma ar hiperaktivitāti (UDHS) iespējamie simptomi sākumskolas skolēniem.

Pētītas pasaules mediķu teorētiskās atziņas par UDS/UDHS raksturīgākajiem simptomiem jaunāko klašu skolēniem ar fiziskās un garīgās attīstības īpatnībām. Sniegts ieskats par šo bērnu uzvedības, mācību un balsta kustību aparāta traucējumiem un to iespējamajiem korekcijas veidiem.

Pētījuma gaitā ir izveidots, pielāgots un aprobēts Latvijas videi atbilstošs pedagoģisko testu un aptauju kopums sākumskolas bērniem UDS/UDHS simptomu novērtēšanai. Šajā kopumā iekļauti trīs testi bērnu stājas, kustību iemaņu, uzvedības un uzmanības izvērtēšanai, kā arī adaptētas trīs aptaujas sociālo prasmiņu un iemaņu, kā arī sociālās uzvedības un pašvērtējuma noteikšanai.

Pēc jaunizveidotā pedagoģisko testu un aptauju kopuma parauga sadarbībā ar sākumskolas skolēnu vecākiem ir veiktas divas pārbaudes – šo bērnu testēšana un aptauja ar anketēšanu. Pēc tam ir apkopoti un analizēti testu un aptauju rezultāti, kas parāda, ka sākumskolas bērniem, kuri ar neirologa norīkojumu iekļauti ārstnieciskās vingrošanas un peldēšanas nodarbībās, ir nelielas UDS/UDHS simptomu izpausmes, vai arī tās ir ar vidēju atkāpi no normas.

Tātad primāro kustību iemaņu un balsta kustību aparāta traucējumi, uzvedības, uzmanības un sociālās saskarsmes īpatnības, kā arī samazinātais pašvērtējums šiem bērniem rada kustību pamatiemaņu deficītu, izmaiņas balsta kustību aparāta sistēmā, impulsivitāti un veiksmīgas socializēšanās problēmas.

Ir izveidota jauna ārstnieciski pedagoģiska korekcijas metode – ārstnieciskās vingrošanas un ārstnieciskās peldēšanas komplekss sākumskolas bērniem ar UDS/UDHS simptomiem. Lietojot jauno komplekso ārstnieciski pedagoģisko korekcijas metodi, UDHS/UDS simptomiem, kas vērojami sākumskolas bērniem, ir tendence samazināties.

Ir izpētīts, ka UDS/UDHS simptomi problēmas skarto personu psihosociāli ietekmē visu mūžu, izpaužoties visdažādākajās jomās, tāpēc praktizējošie speciālisti cenšas atrast veidu, kā ar UDHS/UDS medicīnisko kontroli samazināt iespējamus simptomus. Un ļoti svarīgs ir faktors, kas varētu šīs problēmas risinājumu nodrošināt ilgtermiņā.

Pētījumā izvirzītie **uzdevumi**.

1. Pielāgot un aprobēt Latvijas videi pedagoģisko testu un aptauju kopumu sākumskolas bērniem UDS/UDHS simptomu novērtēšanai.
2. Noteikt un izvērtēt sākumskolas bērniem iespējamus UDS/UDHS simptomus.
3. Izveidot un praktiski lietot jauno ārstnieciski pedagoģisko korekcijas metodi – ārstnieciskās vingrošanas un ārstnieciskās peldēšanas kompleksu sākumskolas bērniem, kam ir UDS/UDHS simptomi.

Šie darba izvirzītie uzdevumi pētījuma gaitā ir paveikti.

Aplūkotā problēma – UDS/UDHS simptomi un to iespējamā pedagoģiski medicīniskā korekcija sākumskolas skolēniem Latvijā nav plaši izpētīta. Latviešu valodā ir maz zinātniskās literatūras un praktiski nav metodisko materiālu šajā jomā. Tas arī nosaka darba aktualitāti un praktisko nozīmību.

Atslēgvārdi: UDS/UDHS simptomi, pedagoģiskie testi un aptaujas, pedagoģiski medicīniskā korekcija, ārstnieciskā vingrošana, ārstnieciskā peldēšana, sākumskolas skolēni.

Ievads

Mūsdienu dinamiskajā pasaulē arvien biežāk tiek pedagoģiski apzināts un medicīniski diagnosticēts liels skaits bērnu ar iedzimtiem vai iegūtiem attīstības traucējumiem, kas izpaužas kā uzmanības deficīts un hiperaktivitātes sindroms (UDHS). Biežāk sastopamie simptomi ir nepietiekama uzmanības noturība, hiperaktivitāte, trauksme un impulsivitāte, kā arī psihoemocionālās un fiziskās attīstības traucējumi (11).

Rehabilitācijas speciālistiem, pedagogiem un vecākiem ir jāizprot šī problēma gan katras konkrētās ģimenes, gan arī sabiedrības nākotnes perspektīvā. Bērniem ar minētajiem traucējumiem novēro traucētu vai kavētu psihoemocionālo, sociālo un fizisko attīstību. Latvijas skolās būtu nepieciešams apzināt šos bērnus ar uzmanības deficīta sindromu (UDS) un sniegt gan viņiem, gan viņu vecākiem atbalstu un vispusīgu, atbilstošu palīdzību.

Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem, UDS/UDHS (uzmanības deficīta sindroms bez hiperaktivitātes) un UDHS (uzmanības deficīta sindroms ar hiperaktivitāti) sindroma izplatība pasaulē ir ļoti liela – 2000. gadā ASV šie sindromi bija 10 miljoniem bērnu, Vācijā – aptuveni 350 000 bērnu (6).

Pēc vispārīzglītojošo skolu pedagogu vērtējuma, Latvijā 25% skolēnu ir uzmanības deficīta sindroma simptomi (2).

Šī gadsimta sākumā pasaulē UDS/UDHS un sociālās integritātes problēmas risināšanai tiek pieaicinātas šādas zinātņu nozares: medicīna, pedagoģija, psiholoģija, psihoterapija, socioloģija, rehabilitācija, habilitācija un fizioterapija (8).

UDHS sindroma attīstības cēloņi vēl nav pietiekami izziņāti, lai gan lielākā daļa klīnisko ekspertu atzīst, ka šo traucējumu pamatā ir komplicēts cēloņu komplekss, kas saistīts ar dažādiem neiroloģiskiem, ģenētiskiem, sociāliem un psiholoģiskiem faktoriem. Pētījumi apstiprina arī teoriju par bioloģisko predestināciju, jo ir atklāti un pierādīti konkrēti smadzeņu rajoni, kas atbild par UDS/UDHS simptomu rašanos (17).

Minētie medicīniskie un psihosociālie faktori var būt par iemeslu tam, ka arī Latvijā sākumskolās daļai bērnu ir nopietnas problēmas ar uzvedību, uzmanības

noturēšanu, stundas vielas izpratni un apguvi, kā arī šiem bērniem ir pazeminātas normālas komunikācijas spējas.

UDS/UDHS simptomu korekcijā dažādu valstu mediķi, psihologi un pedagogi sākumskolas skolēniem praktizē un iesaka atšķirīgas atveseļošanas metodes.

Viena no visplašāk lietotām bērnu uzvedības traucējumu korekcijas metodēm ir medikamentozā terapija. UDS/UDHS terapijā plaši izmantotie smadzeņu darbības stimulantu (*Prozac* un *Ritalin*) ievērojami uzlabo bērnu stāvokli, taču ilgtermiņā vērojamas arī daudzas nelabvēlīgas blakusparādības (11). Tāpēc pēdējos gados populārākas ir multidisciplinārās terapijas metodes, kur līdztekus medikamentozai ārstēšanai liela nozīme ir pielāgotām fiziskām aktivitātēm un pedagoģiskai darbībai labvēlīgā sociālā vidē (1; 18). Vienlaikus tiek meklētas un attīstītas arī jaunas un alternatīvas metodes – pedagoģiski medicīniskās un arī psihoemocionālā stāvokļa korekcijas metodes, kas harmonizē bērnu psihisko un fizisko stāvokli, kā arī mazina spriedzi, tāpēc bērni attīstās ne vien fiziski, bet arī garīgi, un reizē tiek atrisītas viņu radošās spējas (5; 16).

Lai pētījumu tālākajā gaitā varētu gūt apstiprinājumu teorētiski izvirzītajai pedagoģiski medicīniskai korekcijas metodei, sākotnēji nepieciešams noteikt un novērtēt UDS/UDHS simptomus jaunākā skolas vecuma bērniem. Tā kā vienots šāds aptauju un testu kopums zinātniskajā literatūrā praktiski nav pieejams, tā izveide, pielāgošana un aprobācija tika iekļauta šī darba uzdevumos.

Darba mērķis: noteikt un izvērtēt UDS/UDHS simptomus sākumskolas bērniem, lietojot jauno ārstnieciski pedagoģisko korekcijas metodi – ārstnieciskās vingrošanas un ārstnieciskās peldēšanas kompleksu.

Darba uzdevumi.

1. Izveidot, pielāgot un aprobēt Latvijas videi pedagoģisko testu un aptauju kopumu sākumskolas bērniem UDS/UDHS simptomu novērtēšanai.
2. Noteikt un izvērtēt sākumskolas bērniem iespējamus UDS/UDHS simptomus.
3. Izveidot un praktiski lietot jauno ārstnieciski pedagoģisko korekcijas metodi – ārstnieciskās vingrošanas un ārstnieciskās peldēšanas kompleksu sākumskolas bērniem, kam ir UDS/UDHS simptomi.

Metodika. Pētījumā piedalījās 24 bērni, kuriem pēc neirologa profesora V. Folkmaņa un neiroloģes I. Mežinskas ieteikuma tika ieteiktas ārstnieciskās vingrošanas un peldēšanas nodarbības. Tika izveidotas divas grupas. 1. grupā tika iekļauti 12 Rīgas 84. vidusskolas sākumskolas skolēni, kuri fizioterapeita vadībā 3 reizes nedēļā piedalījās ārstnieciskās vingrošanas (ĀV) nodarbībās (Rīgas 84. vidusskolas Bērnu attīstības un izglītības centrā (BAIC)), 2. grupā – 12 bērni, kas ir Jokerkluba Ūdens relaksācijas centra (ŪRC) apmeklētāji un 2 reizes nedēļā fizioterapeita vadībā darbojās ārstnieciskās vingrošanas nodarbībās (Rīgas 84. vidusskolas BAIC) un 1 reizi nedēļā – ārstnieciskās peldēšanās (ĀP) nodarbībās (Jokerkluba ŪRC baseinā).

Šajā pētījumā lietoto testu un aptauju izvēle balstās uz pasaulē pazīstamu pētnieku Bārklīja (*Barkley R.*), Goldšteina (*Goldstein S. & M.*), Šerila (*Sherrill C.*), Holtera (*Holter G.*) un L. Jaskukovas (Ясюкова Л. А.,) atziņām par UDS/UDHS

raksturīgākajiem simptomiem un to būtiskākajām izpausmēm (4; 9; 18; 11; 12). Lai no testu un aptauju klāsta izvēlētos tos, kas visprecīzāk raksturotu UDS/UDHS simptomus, kas piemīt tieši Latvijas sākumskolas bērniem, tika uzklauti praktiskās pieredzes bagāto UDS/UDHS pedagoģiski medicīniskās terapijas speciālistu M. Bloka (*Block M.*, ASV, Virdžīnijas Universitāte), L. Jaskukovas (*Ясюкова Л. А.*, Sanktpēterburga, KZA Psiholoģijas institūts) un T. Liepiņas (Latvija, RPIVA) padomi un ieteikumi.

Tātad visā pētījuma gaitā ir izmantotas jaunizveidotās aptaujas ar anketēšanu, pedagoģiskie testi kustību iemaņu, sociālo prasmju, uzvedības, uzmanības un skolēnu pašvērtējuma izvērtēšanai, kā arī pašreizējā standarta somatoskopijas metode stājas un balsta kustību aparāta traucējumu noteikšanai.

Pedagoģiski psiholoģiskos testus un aptaujas izveidoja, pielāgoja Latvijas videi un aprobēja šī pētījuma autore un neatkarīgie eksperti – latviešu valodas filoloģe S. Paegle un angļu valodas filoloģes Iveta Berga un Alda Apiņa. Empīriskos pētījumus pārbaudīja sertificēta fizioterapeite L. Ventaskrasta un neatkarīgie eksperti – sertificētas fizioterapeites V. Lakša un K. Kaņepa.

Pēc pirmās pārbaudes, kas notika 2007. gada aprīlī, abās pētāmajās grupās sākumskolas bērniem tika piedāvātas pedagoģiski medicīniskās korekcijas metodes, lai mazinātu UDS/UDHS simptomus. Tātad visā pētījuma gaitā 1. grupa piedalījās ārstnieciskās vingrošanas (ĀV) nodarbībās, kas notika vingrošanas zālē un kur tika lietoti vispārattīstošie un speciālie, dinamiskie un statiskie vingrojumi, kas nostiprina galvenās muskuļu grupas, normalizē muskuļu tonusu, mazina disbalansu, kā arī uzlabo stāju un gaitu. Rotaļas un spēles attīsta bērnos uzmanību, koncentrēšanos, līdzsvaru, koordināciju un komunikācijas prasmes. Vingrojot bērni labāk izprot savu muskuļu un balsta un kustību aparāta darbību.

Jaunā kompleksā ārstnieciski pedagoģiskā korekcijas metode (ĀV un ĀP) tika lietota 2. grupai. ĀP nodarbības bija baseinā, un tās laikā atslodzoša ķermeņa sākumstāvoklī notika vispārējie un speciālie elpošanas vingrinājumi, vispārattīstošie vingrojumi, kas simetriski nostiprina visas muskuļu grupas un atslod locītavas, kā arī klasiskie peldētapmācības vingrinājumi. Spēles un rotaļas ūdenī bērniem attīsta smalko motoriku, domāšanu un runas iemaņas, kā arī uzlabo viņu sociālās un komunikatīvās prasmes. Darbojoties baseinā, bērni iemācās peldēt, celt pašapziņu, attīstīt uzmanību un normalizēt savu ikdienas aktivitāti. Ūdens vide norūda un stiprina imunitāti, nomierina pārlieku aktīvos bērnus, bet uzmundrina lēnīgos.

Pētījuma gaitā ir izveidota un praktiski tiek lietota jauna kompleksa ārstnieciski pedagoģiska korekcijas metode UDS/UDHS raksturīgāko simptomu mazināšanai. Jaunizveidotajā metodē ir apvienota ĀV un ĀP pedagoģiskā, psiholoģiskā, fizioloģiskā un tātad arī ārstnieciskā iedarbība uz bērna organismu, un tā, iespējams, mazinās UDS/UDHS simptomus sākumskolas skolēniem, kas tika iesaistīti pētījumā.

Otrā pārbaude notika 2008. gada aprīlī. Pēc tās rezultātiem jau var pamatot, kā arī noteikt ārstnieciski pedagoģiskās korekcijas metodes – ĀV un ĀP – komplekso ietekmi uz sākumskolas bērniem, kam ir UDS/UDHS simptomi.

Rezultāti. 2005. gadā EMDAPA (*European Master Degree in Adapted Physical Activity*) studiju programmā profesora M. Bloka vadībā tika atlasīti vairāki testi un aptaujas UDS/UDHS iespējamo simptomu noteikšanai un izvērtēšanai. Darba gaitā paši būtiskākie testi un aptaujas, kas atspoguļo UDS/UDHS raksturīgākos

simptomus, tika pārtulkoti, aprobeiti un pielāgoti Latvijas videi sākumskolas bērnu kustību iemaņu, sociālo prasmju, viņu uzmanības un pašvērtējuma izvērtēšanai (15).

Lai izvērtētu sākumskolas bērnu UDS/UDHS iespējamus simptomus, tika izmantoti primāro kustību iemaņu un uzmanības traucējumu noteikšanas testi (8). Testu rezultāti tika vērtēti 4 ballu sistēmā, kur 0 balles apzīmē nespēju izpildīt testu, 1 balle – nelielas spējas, 2 balles – gandrīz labas spējas un 3 balles – ļoti labas testa izpildes spējas.

Sākumskolas bērnu uzvedības traucējumi tika vērtēti pēc T. Liepiņas (13) pielāgotā Šerilla (*Sherrill C.*) testa, kur ar 0 ballēm tika vērtēta uzvedības atbilstība normatīviem rādītājiem, ar 1 balli – uzvedība ar nelielām atkāpēm no normas, ar 2 ballēm – būtiski uzvedības traucējumi un ar 3 ballēm – ļoti izteikti uzvedības traucējumi (4; 14).

Lai izvērtētu bērna sociālās saskarsmes pamatiemaņas un bērnu sociālo spēju atbilstību, tika lietota aptauja ar anketēšanu (20). Sociālās spējas tika izteiktas 4 ballu vērtēšanas sistēmā, kur ar 0 ballēm tika vērtētas ļoti vāji attīstītas bērna sociālās saskarsmes pamatiemaņas, ar 1 balli – vāji attīstītas, ar 2 ballēm – vidēji attīstītas un ar 3 ballēm – labi attīstītas sociālās saskarsmes pamatiemaņas. Bērnu sociālās uzvedības un pašvērtējuma izvērtēšanai tika izmantota psihosociālo vērtēšanas kritēriju aptauja (20). Šajā aptaujā 0 balles apzīmē atbilstību normatīvajiem rādītājiem, 1 balle – nobīdi no normas, 2 balles ir būtiska atkāpe un 3 balles – ļoti būtiska atkāpe no normatīvajiem rādītājiem.

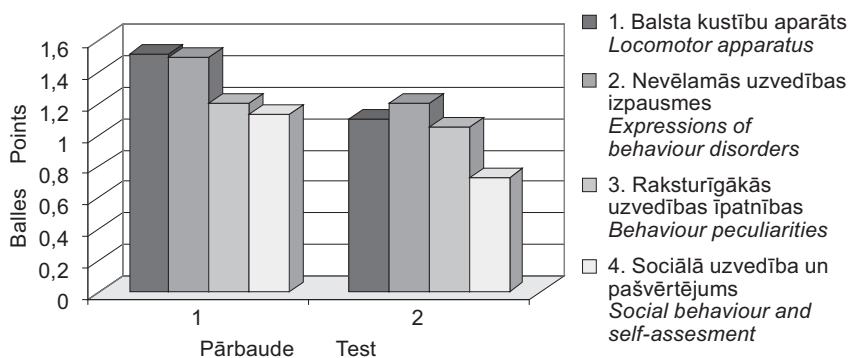
Ar standarta somatoskopijas metodi tika vērtēti stājas un balsta kustību aparāta traucējumi, kuri tika izteikti 4 ballu vērtēšanas sistēmā, kur 0 balles pielīdzinātas pareizas stājas normatīvajiem rādītājiem, 1 balle – nelielām stājas novirzēm no normas, 2 balles – izteiktām novirzēm un 3 balles – ļoti izteiktām novirzēm no pareizas stājas rādītājiem.

Tā kā testos autori 4 ballu vērtēšanas sistēmā lieto atšķirīgu vērtējuma skalu, vienā gadījumā normu vērtējot ar nulli, bet citā – ar trīs ballēm, tad šie pētījuma rezultāti atainoti atsevišķās diagrammās (sk. 1.–4. att.).

Stājas un balsta kustību aparāta vērtējums. Somatoskopiski tika noteikts, ka pētījumā iesaistītajiem skolēniem pēc pirmās pārbaudes ir nelielas stājas novirzes ar tendenci uz izteiktu novirzi no pareizas stājas normatīviem rādītājiem. Vērtējums – 1,52 balles vidēji 1. grupā (sk. 1. att.) un 1,01 balles 2. grupā (sk. 2. att.).

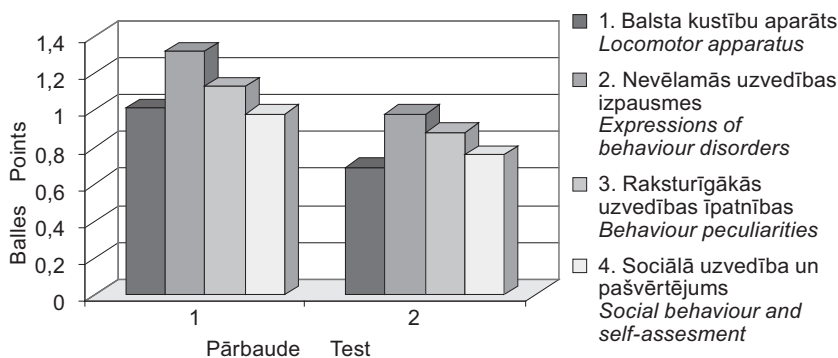
Pēc L. Jasjukovas pētījumu datiem (21; 12), agrīnu mugurkaula, īpaši kakla daļas muskulatūras pārslodzi un tādējādi, iespējams, arī kakla skriemeļu deformāciju veicina UDS/UDHS saslimšana vai arī izteikti šīs slimības simptomi, sarežģījumi dzemdību laikā, kad bērna smadzenes netiek pilnvērtīgi apgādātas ar skābekli, zīdaiņu mazkustīgums, ilglaicīga un nepiemērota poza. Kakla skriemeļu deformācija savukārt var traucēt normālu smadzeņu apgādi ar skābekli. L. Jasjukovai ir ilglaicīga pieredze darbā ar šādiem bērniem, tāpēc šie dati ir ticami. Iespējams, tā arī veidojas UDS/UDHS simptomi – gan stājas un kustību iemaņu, gan psihosociālie traucējumi, gan uzvedības un uzmanības īpatnības.

Pēc otrās pārbaudes somatoskopijas izvērtējuma balsta kustību aparāta vidējie rādītāji 1. grupā – 1,1 balle (sk. 1. att.) un 2. grupā 0,69 balles (sk. 2. att.). Šie otrās pārbaudes rezultāti liecina, ka abu pētāmo grupu bērniem tendence uz izteiktu novirzi no pareizas stājas normatīviem rādītājiem ir samazinājusies.



1. att. Pirmās grupas UDS/UDHS simptomu vērtējums ballēs pēc 1. un 2. pārbaudes (norma ir 0 balles)

Evaluation's the average parameters of ADS/ADHS symptoms of the first group after the 1st and 2nd test (norm is 0 points)



2. att. Otrās grupas UDS/UDHS simptomu vērtējums ballēs pēc 1. un 2. pārbaudes (norma ir 0 balles)

Evaluation's of the average parameters of ADS/ADHS symptoms of the second group after the 1st and 2nd test (norm is 0 points)

Raksturīgākos bērnu uzvedības traucējumus, kurus fizioterapeits nosaka sadarbībā ar bērnu vecākiem, pēc pirmās pārbaudes var raksturot kā atkāpi no normas ar nelielu tendenci uz būtiskiem uzvedības traucējumiem. *Nevēlamās uzvedības* vērtējums 1. grupā vidēji ir 1,5 balles (sk. 1. att.) un 2. grupā – 1,32 balles (sk. 2. att.), savukārt *raksturīgāko uzvedības īpatnību vērtējums* attiecīgi 1. un 2. grupā vidēji ir 1,2 (sk. 1. att.) un 1,13 balles (sk. 2. att.).

Šiem bērniem ir raksturīga tāda uzvedības un uzmanības īpatnība kā impulsivitāte, tāpēc gan pieaugušie, gan vienaudži viņus bieži vien apvalda, jo viņu rīcība ir riskanta un nevēlama (7; 19).

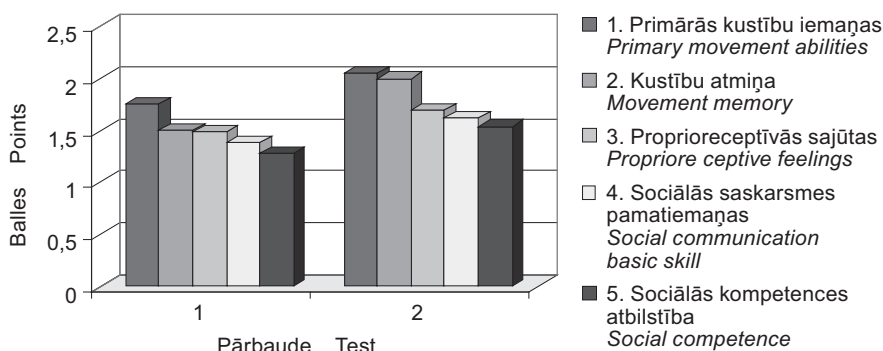
Pēc otrās pārbaudes sākumskolas skolēnu nevēlamās uzvedības vērtējums 1. grupā vidēji ir 1,2 (sk. 1. att.) un 2. grupā 0,98 balles (sk. 2. att.), un raksturīgāko uzvedības īpatnību vērtējums attiecīgi 1. un 2. grupā vidēji ir 1,05 (sk. 1. att.) un

0,88 balles (sk. 2. att.). Tātad otrās pārbaudes rezultāti liecina, ka abu pētāmo grupu bērniem tendence uz būtiskiem uzvedības traucējumiem ir mazinājusies.

Bērna sociālo uzvedību un pašvērtējumu vērtē pēc aptaujas ar anketēšanu. Bērnu vecāki vērtē bērnu sociālo uzvedību un pašvērtējumu. Bērnu sociālā uzvedībā un pašvērtējumā pēc pirmās pārbaudes ir neliela atkāpe no normas, jo vidēji 1. grupā vērtējums ir 1,13 balles (sk. 1. att.) un 2. grupā – 0,98 balles (sk. 2. att.).

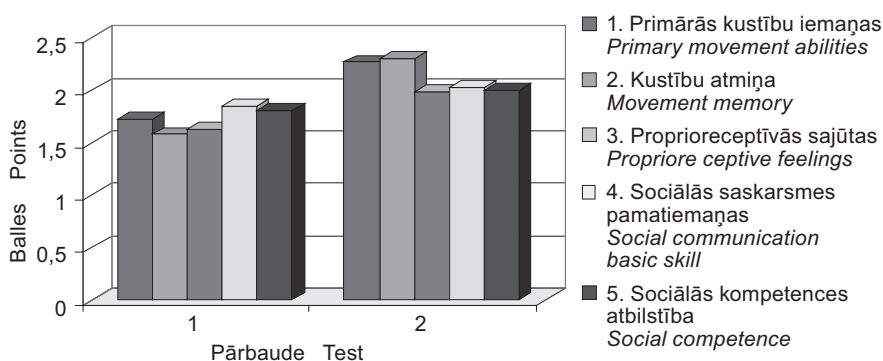
Bērniem, kam ir UDS/UDHS simptomi un pašvērtējuma problēmas, raksturīgi, ka viņi iesāko bieži vien pamet, nonāk rezignācijā un jūtas atstumti (10; 19).

Pēc otrās pārbaudes bērnu sociālās uzvedības un pašvērtējuma vērtējums attiecīgi 1. un 2. grupā vidēji ir 0,73 (sk. 1. att.) un 0,76 balles (2. att.). Pēc otrās pārbaudes bērnu sociālā uzvedība un pašvērtējuma rādītāju atkāpe no normas ir samazinājusies.



3. att. Pirmās grupas UDS/ADHS simptomu vērtējums ballēs pēc 1. un 2. pārbaudes (norma ir 3 balles)

Evaluation's the average parameters of ADS/ADHS symptoms of the first group after the 1st and 2nd test (norm is 3 points)



4. att. Otrās grupas UDS/ADHS simptomu vērtējums ballēs pēc 1. un 2. pārbaudes (norma ir 3 balles)

Evaluation's the average parameters of ADS/ADHS symptoms of the second group after the 1st and 2nd test (norm is 3 points)

Primārās kustību iemaņas pirmajā pārbaudē iesaistītajiem skolēniem testā tiek vērtētas kā nelielas vai gandrīz labas, vidēji – 1,75 balles 1. grupā (sk. 3. att.) un 1,73 balles 2. grupā (sk. 4. att.).

Otrajā pārbaudē šo pašu skolēnu primāro kustību iemaņu rādītāji 1. grupā ir vidēji 2,05 (sk. 3. att.) un 2. grupā – 2,27 balles (sk. 4. att.). Salīdzinājumā ar pirmo pārbaudi tie ir ievērojami uzlabojušies un vērtējami kā gandrīz labi.

Uzmanības traucējumi, nosakot pēc *kustību atmiņas* un *proprioceptīvās sajūtas*, testā pirmajā pārbaudē tiek vērtēti kā nelieli, tātad uzmanība ir gandrīz laba. Kustību atmiņas vērtējums attiecīgi 1. un 2. grupā vidēji ir 1,5 (sk. 3. att.) un 1,58 balles (sk. 4. att.), savukārt proprioceptīvo sajūtu vērtējums attiecīgi – 1,49 (sk. 3. att.) un 1,63 balles (sk. 4. att.).

Otrajā pārbaudē pētāmo bērnu uzmanības traucējumi, nosakot pēc kustību atmiņas, attiecīgi 1. un 2. grupā tiek vērtēti kā vidēji – 2 balles (sk. 3. att.) un 2,3 balles (sk. 4. att.), un, nosakot pēc proprioceptīvām sajūtām, arī tiek vērtēti kā vidēji – 1,7 balles 1. grupā (sk. 3. att.) un 1,99 balles 2. grupā (sk. 4. att.). Tātad pēc otrās pārbaudes pētīto uzmanību sākumskolas bērniem var vērtēt kā gandrīz labu.

Sociālās saskarsmes traucējumus vērtē pēc aptaujas ar anketēšanu, aptaujājot bērnu vecākus par viņu bērnu *sociālās saskarsmes pamatiemaņām* un *sociālās kompetences atbilstību*. Pirmajā pārbaudē pēc aptaujas rezultātiem tika noteikts, ka sociālās spējas bērniem var vērtēt kā nelielas, bet sociālās saskarsmes spējas – kā gandrīz labas. Sociālās saskarsmes pamatiemaņu vidējais vērtējums 1. grupā ir 1,38 balles (3. att.) un 2. grupā – 1,85 balles (4. att.), bet sociālās kompetences atbilstība attiecīgi tiek vērtēta ar 1,28 ballēm (sk. 3. att.) un 1,81 balli (sk. 4. att.).

Tādējādi var secināt, ka ar UDS/UDHS saistītās problēmas rada šiem bērniem raksturīgo svarīgo pamatiemaņu deficītu, impulsivitāti, kā arī sociālās problēmas (20; 7; 9).

Otrajā pārbaudē sociālās saskarsmes pamatiemaņu rādītāji 1. grupā vidēji ir 1,62 balles (sk. 3. att.) un 2. grupā – 2,03 balles (sk. 4. att.), bet sociālās kompetences atbilstība attiecīgi ir 1,54 (sk. 3. att.) un 2,005 balles (sk. 4. att.). Pēc šīs pārbaudes rezultātiem tika noteikts, ka sociālās saskarsmes traucējumi abu grupu pētāmajiem sākumskolas bērniem, kam ir UDS/UDHS simptomi, mazinājušies un sociālā saskarsme tiek vērtēta kā gandrīz laba.

Sākumskolas bērniem abās pētāmajās grupās pēc otrās pārbaudes izvērtējuma UDS/UDHS simptomi ir mazinājušies. Otrajā grupā, kur skolēniem tiek piedāvāta jaunā ārstnieciski pedagoģiskā korekcijas metode – ĀV un ĀP komplekss, ir vērojama lielāka vidējo rādītāju izvērtējuma dinamika.

Diskusijas

Vadošie klīniskie speciālisti atdzīst, ka UDS/UDHS simptomi fiziski, psiholoģiski un sociāli ietekmē problēmas skarto personu visu mūžu un izpaužas daudzveidīgi, tāpēc praktizējošie speciālisti ar UDHS/UDS medicīnisko kontroli iespējamus simptomus cenšas samazināt. Ļoti svarīgi ir rast šīs problēmas risinājumu un nodrošināt stabilitāti ilgtermiņā.

Individuālās spējas bērniem, kam ir UDS/UDHS simptomi, daži autori diferencē atbilstoši kādam noteiktam uzvedības tipam. Ar fizisko aktivitāti saprot jebkuru

ķermeņa kustību, ko izdara atbilstoši fiziski sagatavots muskulis vai attiecīgais muskuļu kopums (3). Šī autora koncepcija liecina par to, ka fiziskās, bioloģiskās un psihosociālās izmaiņas cilvēka organismā caur CNS notiek gan automātiski, gan sinapšu bloku ignorēšanas dēļ.

Bērņībā UDS/UDHS simptomus atklāt un koriģēt ir visvieglāk. Gadiem ejot, organisma disfunkcijas arvien saglabā savu postošo ietekmi un bērnu vecāki sāk meklēt dažādus kvalificētus UDS/UDHS speciālistus. Daži no viņiem savā klīniskajā praksē līdztekus lieto vārdus „hiperaktivitāte” un „virsuzbudinājums”, kas raksturo ne vien ķermeņa stāvokli laikā un telpā, bet arī tam atbilstošo psihoemocionālo stāvokli (9). Tas ir būtisks aspekts, kas jāņem vērā, un, iespējams, ka visas iepriekš minētās bērnu problēmas kopumā ir cieši saistītas ar UDS/UDHS simptomiem un izpaužas kā dažādu primāro spēju deficīts, impulsivitāte un virsuzbudinājums.

Secinājumi

1. Lai sākumskolas bērniem novērtētu UDS/UDHS simptomus, tika izveidots un Latvijas videi pielāgots pedagoģisko testu un aptauju kopums. Tajā ir iekļauti trīs testi bērnu stājas, kustību iemaņu, uzvedības un uzmanības izvērtēšanai, kā arī adaptētas trīs aptaujas sociālo prasmju un iemaņu, kā arī sociālās uzvedības un pašvērtējuma noteikšanai.
2. Sākumskolas bērniem, kuri pēc neirologa norīkojuma piedalās ārstnieciskās vingrošanas un peldēšanas nodarbībās, ir atklāti UDS/UDHS simptomi, kas novērtēti kā nelieli vai kā vidēja atkāpe no normas. Tie ir primāro kustību iemaņu un uzvedības traucējumi, uzmanības, sociālo saskarsmju un balsta kustību aparāta traucējumi. Sliktā sociālā uzvedība un zemais pašvērtējums savukārt nosaka šiem bērniem raksturīgo pamatiemaņu deficītu, impulsivitāti un sociālās komunikācijas traucējumus.
3. Ir izveidota un praktiski tiek lietota jauna ārstnieciski pedagoģiska korekcijas metode – ārstnieciskās vingrošanas un ārstnieciskās peldēšanas komplekss sākumskolas bērniem, kam ir UDS/UDHS simptomi. Lietojot jauno komplekso ārstnieciski pedagoģisko korekcijas metodi, UDHS/UDS simptomiem, kas vērojami sākumskolas bērniem, ir tendence samazināties.

Pētījums par agrīnu UDS/UDHS simptomu diagnostiku skolas vecuma bērniem varētu būt nozīmīgs ne tikai pedagoģijā, bet arī medicīnā un sociālekonomiskajā jomā, jo, iespējams, veicinātu Latvijas ekonomikas attīstību – bērni, kam ir UDS/UDHS simptomi un kas saņēmuši agrīnu diagnostiku un adekvātu ārstnieciski pedagoģisko korekciju, būdami pieauguši, labāk iekļautos darba tirgū, tāpēc ilgtermiņā uzlabotos ne tikai pašu bērnu fiziskā un garīgā veselība, viņu vecāku pašsajūta, bet arī tiktu atslogots valsts veselības un sociālais budžets.

Literatūra

1. Allen JL. Jogging can modify disruptive behaviors. Teaching. Exceptional Children. 1980, 66–70.
2. Aut. kol. Skola visiem. Palīgs pedagogiem, psihologiem un vecākiem. Rīga: SAC, 2002. 291 lpp.

3. Block ME. Teachers's Guide to Including Students with Disabilities in General Physical Education – sec. ed. Baltimore, Maryland: Paul H. Brookes Publishing Co, 2003, 337–353.
4. Barkley R. Attention deficit hyperactivity disorder, a handbook for diagnosis and treatment. Available Guilford Press, New York, 1990, 215.
5. Bass CK. Running can modify classroom behavior. *Journal of Learning Disabilities*, 18(3), 1985, 160–161.
6. Bonney H, Kalff AC. Neurocognitive Performance and Demographic. Variables in Children at risk of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder, Maastricht: Neurosis Publishers department of Psychiatry and Neuropsychiatry Maastricht University, 2002, 11–19.
7. Fowler M. (May 23, 1996). Attention – Deficit / Hyperactivity Disorder. NICHCY Briefing Paper, p. 1–4; 9–13; gopher: aed. org: 7.
8. Gabbard CP. *Lifelong motor development* [4. p]. San Francisco: Pearson/Benjamin Cummings 2004, 97.
9. Goldstein S & M. Managing Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children: A Guide for Practitioner – seced, New York: John Willey & Sons, Inc. 1998, 15–21; 48–49; 60–64.
10. Harter S. Manual for the self-perception profile for children. Denver: Author. 1988, 234.
11. Holter G. APA and Attention – Deficit / Hyperactivity Disorder. Presentation for EMDAPA students, Leuven, November, 2005. 2–12.
12. Jaskukova L. A. Sākumskola – no skolēna diagnostikas uz apmācību un attīstību. Zinātniski praktisks seminārs. Sanktpēterburga, KZA Psiholoģijas institūts. Rīga, 2009. 371 lpp.
13. Liepiņa T. Hiperaktīvo bērnu uzmanības attīstība. Promocijas darbs. Rīga, 1998. 123 lpp.
14. Mc'Burnett K, Lahey BB & Pfifner LJ. Diagnosis of attention deficit disorders in DSM-W. Scientific basis and implications for education. *Exceptional Children*, 60, 1993, 108–117.
15. Raščevska M. Psiholoģisko testu un aptauju konstruēšana un adaptācija. Rīga: RaKa, 2005, 281 lpp.
16. Rief SF. How To Reach and Teach ADD/ADHD Children. Practical Techniques, Strategies, and Interventions for Helping Children with Attention Problems and Hyperactivity, New York: The Center for Applied Research in Education, 1995, 59–61.
17. Steyaert J. Child Psychiatry. Presentation for EMDAPA students, Leuven, December, 2005. 14–55.
18. Sherrill C. Adapted physical activity, recreation and sport. Cross disciplinary and lifespan, [5th ed]. Dubuque, I A: WCB/McGraw-Hill. 1998, 108.
19. Špalleka R. Palīdzība maziem haotiķiem. Rīga: SIA Nordik, 2003, 5.–48. lpp.
20. Walker HM, Colvin G & Ramsey E. Antisocial behaviour in school. Strategies and best practices. Pacific Grove, CA: Brookes/Scale. 1995, 121.
21. Ясюкова Л. А., Закономерности развития понятийного мышления и его роль в обучении. Санкт-Петербург: ГП ИМАНОТ, 2005. 256 с.

Summary

Manifestation of possible symptoms of ADS and ADHS in primary school children is discussed in the research paper.

World-wide theoretical conclusions about the most characteristic ADS/ADHS symptoms in primary school pupils with physical and mental development peculiarities are examined. An insight in the disorders of behaviour, learning and loco-motor apparatus and possible ways of their correction in ADS/ADHS children is given.

In the course of the research a set of pedagogical tests and questionnaires for assessment of manifestation of ADS/ADHS symptoms in primary school children has been developed, adapted and approbated for the needs of the Latvian environment. In this set there are three tests for the assessment of children's posture, movement skills, behaviour and attention as well as three adapted questionnaires for determining social abilities and skills as well as social behaviour and self-appraisal.

In accordance with the standard of the developed set of pedagogical tests and questionnaires two probations have been carried out – testing and questionnairing of primary school pupils in cooperation with their parents. After that the results of the tests and questionnaires have been summarized and analysed. They state that primary school children who, on neurologist's recommendation, have been included in classes of therapeutical gymnastics and swimming, have definite manifestations of ADS/ADHS symptoms as a small or medium deviation from the norm.

Consequently, disorders of primary movement skills and those of the loco-motor apparatus, peculiarities of behaviour, attention and social communication as well as diminished self-appraisal determine the characteristic features of those children – deficiency of primary movement skills, changes in the system of the loco-motor apparatus, impulsivity and problems of successful socializing.

Recognizing ADS/ADHS this is a psycho-social disorder affecting individuals differently but remaining throughout their life span shifts clinical practitioners' focus from attempting to search for a cure to developing a balance between manangement and reduction of immediate symptom problems and the building in of resilience factors, increasing the likelihood of positive long-term adult outcome.

Tasks of the research:

- 1. To adapt and approbate for Latvian environment a set of pedagogical tests and questionnaires for assessment of manifestation of ADS/ADHS symptoms in primary school children.*
- 2. To determine and assess the possible manifestations of ADS/ADHS symptoms in primary school children.*
- 3. To develop and put into practice a new physiotherapeutical-pedagogical correction method – a complex of therapeutical gymnastics and therapeutical swimming for primary school children with manifestations of ADS/ADHS symptoms.*

Thus, all the tasks set in the research have been completed:

The problem under discussion – ADS/ADHS symptoms and their possible pedagogically-therapeutical correction in primary school children in Latvia has not been widely examined. There are not many publications and practically there are no methodical materials in this field. That determines the necessity and practical importance of the research work.

Keywords: *ADS/ADHS symptoms, pedagogical tests and questionnaires, pedagogically-therapeutical correction, therapeutic gymnastics, therapeutic swimming, primary school pupils.*

Citokīnu, sāpju izpausmes un emocionālo un fizisko traucējumu mijiedarbība hronisku muguras lejasdaļas sāpju pacientiem
Relationship between Cytokines, Pain Expression, Emotional and Physical Disturbances in Chronic Low Back Pain Patients

Daina Šmite, Gunta Ancāne, Pēteris Tretjakovs, Andrejs Ancāns

Rīgas Stradiņa universitāte

Dzirnciema iela 16, Rīga, LV-1007

E-pasts: Daina.Smite@rsu.lv, Gunta.Ancane@rsu.lv,

[Pēteris.Tretjakovs@rsu.lv](mailto:Peteris.Tretjakovs@rsu.lv), Andrejs.Ancans@rsu.lv

Darba **mērķis**: analizēt sakarības starp citokīnu līmeni asins serumā, trauksmes un depresijas simptomiem mugurkaula jostas daļas muskuļu funkciju, sāpju sindromu un fiziskajām funkcionālajām spējām pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm. **Metodes**: pētījumā tika iesaistīti un analizēti 43 pacienti ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm. Lai noteiktu citokīnu līmeni asins serumā, izmantota asins seruma imunoloģiskā analīze. Trauksmes un depresijas simptomi analizēti ar HADS skalu. Tika izmantoti 2 standartizēti motorās kontroles testi un palpācija, lai izvērtētu muguras jostas daļas un iegurņa muskuļu funkciju. Lai izvērtētu sāpju intensitāti, lietota vizuālā analoģu skala, bet fiziskās funkcionālās spējas analizētas ar SF-36 PF apakšskalu. **Rezultāti un secinājumi**: Citokīnu: IL-6, IL-8, IL-10, IL-2 līmenis asins serumā uzrādīja statistiski ticamas korelācijas gan ar emocionālā, gan fiziskā stāvokļa, gan sāpju sindroma raksturlielumiem, tādējādi pamatojot hronisku muguras lejasdaļas sāpju sindroma komplicēto, biopsihosociālo dabu. Pētījuma rezultāti uzrādīja, ka sāpju sindromam ieilgstot, samazinās IL-10 līmenis asins serumā, kas korelē ar depresijas simptomu saasināšanos un muskuļu funkciju pasliktināšanos. Paaugstināts trauksmes līmenis ir saistīts ar IL-8 pieaugumu asins serumā un sāpju intensitātes pieaugumu. Emocionālā labsajūta, ko cilvēks iegūst, sajūtot ģimenes, draugu, kolēģu un dažādu sociālo aktivitāšu grupu, kā arī veselības aprūpes sniedzēju atbalstu, ir saistīta ar IL-2 līmeņa paaugstināšanos, IL-6 līmeņa samazināšanos asins serumā, trauksmes un depresijas simptomu un sāpju intensitātes samazināšanos, un muskuļu funkciju uzlabošanu.

Atslēgvārdi: citokīni, hroniskas sāpes, trauksme, depresija, muskuloskeletālā disfunkcija.

Ievads

Eiropas Sāpju asociāciju federācija ir izvirzījusi pieņēmumu par hronisko sāpju epidēmiju, kas pēdējā desmitgadē rada finansiāli lielāko veselības aprūpes problēmu Eiropā. Mugurkaulāja slimības ir viens no biežākajiem darba nespējas cēloņiem (13% no kopējā darba nespējas laika) un viens no biežākajiem ārsta apmeklējuma cēloņiem (10% no gadījumu skaita).

Hronisku muguras sāpju un to izraisītās darba nespējas pieaugums Rietumu zemēs tiek dēvēts pat par sociālu epidēmiju, kuras rašanās galvenokārt tiek saistīta ar kulturāliem un psihoemocionāliem faktoriem, jo netiek novērotas būtiskas bioloģiskās patoloģijas izmaiņas (2; 16). Tas akcentē biopsihosociālās pieejas nozīmību gan novērtēšanas, gan ārstniecības, gan izpētes procesā pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm.

Nesenie pētījumi psihoneiroimunoloģijā ir apstiprinājuši citokīnu sistēmas patoģenētisko lomu gan hronisku sāpju (27), gan emocionālu traucējumu gadījumā (5; 3). Pētījumos atklājies, ka citokīnu sistēmai ir arī tieša ietekme uz muskuļu funkciju (7), kā arī tā ir iesaistīta neiropātisko sāpju patoģenēzē pacientiem ar mugurkaula jostas daļas diska patoloģiju (15; 20).

Pētījuma **mērķis**: analizēt sakarības starp citokīnu līmeni asins serumā, trauksmes un depresijas simptomiem, mugurkaula jostas daļas muskuļu funkciju, sāpju sindromu un fiziskajām funkcionālajām spējām pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm.

Pētījuma grupa un metodes

Pētījumā tika iekļauti visi tie pieaugušie pacienti, kuri uzsāka ārstēšanos rehabilitācijas centrā un atbilda visiem pētījuma iekļaušanas kritērijiem:

- 1) pacienti ar pamata klīnisko diagnozi: mugurkaula jostas daļas diska patoloģija (M 51), viņu primārā sūdzība bija par muguras lejasdaļas sāpēm ar izstarpumu vai bez tā;
- 2) pacienta muguras lejasdaļas sāpju ilgums vairāk nekā 3 mēneši (hroniskas sāpes);
- 3) pacienta vecums 18–60 gadi;
- 4) pacients piekrīt piedalīties pētījumā.

No pētījuma tika izslēgti tie pacienti, kuriem bija piemērojams kāds no pētījuma izslēgšanas kritērijiem:

- muskuļu spēks apakšējās ekstremitātēs mazāks par 3 ballēm (pēc *Kendall*);
- blakus saslimšanas (nesaistītas ar mugurkaulāju), kas rada funkcionālu ierobežojumu;
- psihiatriska saslimšana;
- mugurkaulāja saslimšanas, kuru pamatā ir infekciozs process, autoimūna patoloģija, traumatisks bojājums, neoplastisks process vai iekšējo orgānu patoloģija, osteoporoze;
- iepriekš mugurkaulājs ārstēts ķirurģiski;
- grūtniecība un kopš dzemdībām pagājuši mazāk nekā 2 gadi;
- absolūtas vai relatīvas kontrindikācijas aktīvai rehabilitācijai.

Pētījumā tika iesaistīti 43 pacienti – 25 sievietes un 18 vīrieši. Pacientu vecums bija robežās no 24 līdz 55 gadiem, vidējais vecums – $45 \pm 1,3$ gadi. Visu pētījumā iekļauto pacientu izmeklēšanas dati bija pilnīgi, un tos varēja izmantot datu apstrādes un analīzes procesā.

Visi pētījumā iesaistītie pacienti pirmo 48 stundu laikā pēc iestāšanās rehabilitācijas centrā tika kompleksi novērtēti ar šādām novērtēšanas metodēm.

- Sāpju sindroma izvērtējums. Ar vizuālo analoģu skalu (VAS) (12) izmeklēšanas brīdī tika izvērtēta muguras lejasdaļas sāpju intensitāte. Tika izvērtēts Muguras lejasdaļas sāpju epizodes ilgums (mēnešos) un atzīmēta sāpju lokalizācija.
- Trauksmes un depresijas skala slimnīcām (*Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*) (24). Ar skalas palīdzību tika izvērtēts pašreizējās trauksmes un depresijas līmenis. Pētījumā tika izmantots skalas tulkojums latviešu valodā (atļauja un tulkojums no *National Foundation for Educational Research*); un pilotpētījumā tas bija atbilstīgs un ticams (*Cronbach's alpha* 0,882). Slimnīcas trauksmes un depresijas anketa ir pašvērtējuma anketa. To veido 14 apgalvojumi (7 par trauksmi un 7 par depresiju). Katru apgalvojumu pacients izvērtē pēc tā, kā viņš ir juties pēdējās nedēļas laikā (ieskaitot izmeklēšanas dienu). Katram apgalvojumam doti 4 atbilžu varianti.
- Pacienta uzskatu un izvairīšanās uzvedības novērtējuma anketa (*Fear Avoidance and Beliefs Questionnaire (FABQ)*) (25). Tā novērtē pacienta uzskatus par fizisko aktivitāšu un darba ietekmi uz viņa muguras sāpēm, kā arī analizē vēlēšanos izvairīties no fiziskajām aktivitātēm un darba. Anketa ir domāta īpaši pacientiem ar muguras lejasdaļas sāpēm, un ir pierādīta tās statistiskā ticamība un jutība. Pētījumā tika izmantots anketas tulkojums latviešu valodā; izmēģinājuma pētījumā (pilotpētījumā) FABQ latviešu valodas tulkojums bija atbilstīgs un ticams (*Cronbach's alpha* 0,902). Pacientu uzskatu un izvairīšanās uzvedības novērtējuma anketa ir pašvērtējuma anketa, ko veido 17 apgalvojumi, kuri pacientam ir jānovērtē pēc septiņu punktu Likerta skalas (0 – pilnībā nepiekrītu, 6 – pilnībā piekrītu). Anketai ir divas apakšskalas: darba apakšskala ar septiņiem jautājumiem (maksimālais punktu skaits 42) un fizisko aktivitāšu apakšskala ar četriem jautājumiem (maksimālais punktu skaits 24). Lielāks punktu skaits liecina par izteiktāku pārliecību, ka sāpju cēlonis un iespējamais pastiprinošais faktors ir fiziskās aktivitātes un/vai darbs, un par lielāku vēlēšanos izvairīties.
- Atbalsta izjūtas novērtējuma anketa. Tā novērtē septiņas sociālā un emocionālā atbalsta gūšanas iespējas. Tika izmantota pašvērtējuma anketa, ko veido septiņi apgalvojumi, kuri pacientam ir jānovērtē pēc septiņu punktu Likerta skalas (0 – pilnībā nepiekrītu, 6 – pilnībā piekrītu). Anketas četri apgalvojumi ir par to, cik lielā mērā pacients/(-te) izjūt ģimenes/draugu/sociālo aktivitāšu grupu/darba kolektīva atbalstu. Savukārt trīs jautājumi ir par to, cik lielā mērā pacients/(-te) izjūt veselības aprūpes speciālistu (ģimenes ārsta/ārsta speciālista/cita medicīnas darbinieka) atbalstu. Katrs apgalvojums tika interpretēts (iespējamā variācija no 0 līdz 6), kā arī tika aprēķināta kopējā summa, ko veidoja punkti, kurus pacients atzīmēja, ja viņš izjuta veselības aprūpes speciālistu atbalstu (iespējamā variācija no 0 līdz 18), un kopējā summa, ko veidoja punkti, kurus viņš atzīmēja par ģimenes, draugu, darba kolektīva un sociālo aktivitāšu grupu sniegto atbalstu. Lielāks punktu skaits liecināja par lielāku sociālā atbalsta izjūtu.

- Aktīvas taisnas kājas pacelšanas tests (ASLR) (14) un Trendelenburga tests (8). Testi tika izmantoti, lai izvērtētu muguras lejasdaļas un iegurņa motoro kontroli. Abu testu kombinācija dod iespēju izvērtēt motoro kontroli un slodzes pārnesanu gan svaru nesošā, gan svaru nenesošā pozīcijā (14). Katrs tests tika veikts labajai un kreisajai pusei, un, ņemot vērā gan subjektīvās, gan objektīvās testa izpildes pazīmes, tika dots vērtējums no 0 līdz 3 punktiem (0 liecināja par adekvātu motoro kontroli, bet 3 – par pilnīgu nespēju kontrolēt muguras lejasdaļas un iegurņa pozu un kustības). Apkopojot un analizējot datus, tika izmantota labās un kreisās puses testa rezultāta summa.
- Palpācijas tests. Tika lietota manuālā palpācija, lai izvērtētu muguras jostas daļas paravertebrālo muskuļu (*m. erector spinae*) saspringuma pakāpi. Palpācijas rezultāti tika interpretēti no 0 (normāls saspringums) līdz 3 (izteikts, pārmērīgs saspringums). Tika veikts labās un kreisās puses novērtējums. Apkopojot un analizējot datus, tika izmantota labās un kreisās puses testa rezultāta summa.
- Ķermeņa masas indekss tika izmantots, lai izvērtētu pacienta ķermeņa svaru. Tas tika aprēķināts pēc formulas: $\text{svars (kg)}/(\text{augums (m)})^2$ (30).
- SF-36® anketas fizisko funkcionālo spēju apakšskala (PF) (SF-36® *Health Survey 'Physical Functioning'*, tulkojums latviešu valodā; izmēģinājuma pētījumā (pilotpētījumā) SF-36 anketa tika tulkota latviešu valodā. Tulkojums bija atbilstīgs un ticams (*Cronbach's alpha* 0,982)). SF-36 ir standartizēta, ticama pašvērtējuma anketa, kas pieļauj 8 dimensiju analīzi. Mūsu pētījumā tika izmantota anketas PF apakšskala, kas ļāva izvērtēt spēju veikt dažādas fiziskās aktivitātes. Zemi rādītāji liecina par ierobežotām fiziskām aktivitātēm, ieskaitot mazgāšanos un ģērbšanos, veselības stāvokļa dēļ, savukārt augsti rādītāji liecina par spēju veikt dažādas, arī ļoti spēcīgas fiziskās aktivitātes.
- Asins seruma imunoloģiskā analīze. Tā tika izmantota, lai noteiktu citokīnu līmeni asins serumā. Pacienti tika paņemti asins paraugi un atstāti 30 minūtes, lai sarecētu, pēc tam tos 10 minūtes centrifugēja. Pēc centrifugēšanas serumu iepildīja ependorfa mēģenēs un sasaldēja un uzglabāja 80 °C līdz analīzes veikšanai. Citokīni tika noteikti imunoloģiskā analīzē, kurā izmanto xMAP tehnoloģiju un LUMINEX 200 sistēmu (ASV), un LINKOplex citokīnu analīžu komplektus (ASV). Rezultātā tika noteikti šādi citokīni: IL-2, IL-4, IL-6, TNF-a, IL-8, IL-10, IL-1a, IL-1b, INF-g.

Matemātiskās statistikas metodes

Pētījuma grupas vispārējo datu analīzē tika izmantota aprakstošā statistika (vidējās vērtība, standarta novirze). Lai analizētu dažādu raksturlielumu sakarības, tika lietota korelāciju analīze (Spīrmana rangu korelācijas koeficientu aprēķins un analīze). Datu analīze tika veikta pie ticamības $p < 0,05$.

Rezultāti

Kā jau tika minēts, pētījumā tika analizēti 43 pacienti – 25 sievietes un 18 vīrieši. Pacientu vecums bija robežās no 24 līdz 55 gadiem, vidējais vecums – $45 \pm 1,3$ gadi.

Visu analizēto pacientu primārā klīniskā diagnoze bija mugurkaula jostas daļas diska patoloģija (radioloģiski apstiprināta diska trūce, protrūzija vai deģenerācija).

Vispārējais raksturojums

Nodarbinātība. Visi analizētie pacienti izmeklēšanas laikā bija strādājošie un muguras sāpju dēļ atradās slimības atvaļinājumā. Par galveniem slimības riska faktoriem darbā pacienti uzskatīja ilgstošas statiskās pozas, psihoemocionālo spriedzi un smago fizisko darbu. *Ģimenes situācija.* Visi analizētie pacienti bija precējušies un dzīvoja kopā ar sievu/vīru un bērniem.

Sāpju sindroms. 40 (93%) analizētie pacienti atzīmēja, ka *kopējais muguras lejasdaļas sāpju ilgums* ir vairāk nekā 5–7 gadus, bet pārējie 3 pacienti minēja, ka muguras sāpes sākušās pirms 8–10 gadiem. Visi pētiētie pacienti muguras lejasdaļas sāpes raksturoja kā pastāvīgas sāpes ar paasinājumiem. *Pašreizējās sāpju epizodes ilgums* variēja no 4 līdz 24 mēnešiem, vidēji $8,8 \pm 5,6$ mēneši. Analizējot pašreizējo muguras lejasdaļas sāpju lokalizāciju, atklājās, ka 23 (53,5%) pacientiem sāpes lokalizējušās muguras lejasdaļā un izstāro uz kāju, savukārt pārējiem 20 (46,5%) pacientiem sāpes lokalizējušās tika muguras lejasdaļā. *Sāpju attīstības un rakstura* analīze visiem pētītajiem pacientiem uzrādīja kopīgas, raksturīgas iezīmes: pakāpeniski attīstījušās nepārtrauktas sāpes, ko var pastiprināt fiziskie un/vai emocionālie faktori. *Pašreizējo muguras lejasdaļas sāpju intensitāte* (pēc VAS no 0 līdz 10) variēja no 2 līdz 6 punktiem (cm), vidēji $4,2 \pm 1,2$ punkti (cm).

Fiziskais funkcionālais stāvoklis. Visiem analizētajiem pacientiem tika konstatēti izteikti muguras lejasdaļas un iegurņa motorās kontroles traucējumi, kurus apstiprināja abi motorās kontroles testi (ASLR testa rezultāts: 38 (88,4%) pacientiem bija 4 vai 5 punkti, pārējiem 5 (11,6%) – 3 punkti; Trendelenburga testā visbiežāk tika iegūti 5 vai 6 punkti (34 (79,1%) pacienti), pārējiem 9 (20,9%) pacientiem tests bija novērtēts ar 3 vai 4 punktiem). Visiem pētītajiem pacientiem tika konstatēts pārmērīgs mugurkaula jostas daļas paravertebrālo muskuļu (*m. erector spinae*) saspringums: 30 (69,8%) pacientiem palpācijas testa rezultāts bija 5 vai 6 punkti, bet pārējiem 13 (30,2%) pacientiem – 4 punkti. 17 (39,5%) pētītajiem pacientiem tika konstatēts normāls ķermeņa masas indekss ($18,5\text{--}24,9$ kg/m²), bet pārējiem 26 (60,5%) pacientiem, pamatojoties uz ķermeņa masas indeksu, tika konstatēta palielināta ķermeņa masa (ķermeņa masas indekss $25,0\text{--}29,9$ kg/m²).

Emocionālais stāvoklis. Ņemot vērā HADS rezultātus, visiem analizētajiem pacientiem novēroja paaugstinātu *trauksmes līmeni* (HADS trauksmes apakšskalas rādītāji variēja no 7 līdz 12 punktiem), 36 (83,7%) pacientiem tika konstatēti arī *klīniski nozīmīgi depresijas simptomi* (HADS depresijas apakšskalas rādītāji ≥ 7), visiem analizētajiem pacientiem HADS depresijas apakšskalas rādītāji variēja no 6 līdz 12 punktiem, vidēji $8,5 \pm 3$ punkti. FABQ anketas rezultāti uzrādīja, ka analizētie pacienti bija pārliecināti par fizisko aktivitāšu un darba negatīvo ietekmi uz muguras sāpēm, tādēļ viņi mēģināja no tā izvairīties: fizisko aktivitāšu un darba apakšskalas vidējie rādītāji bija attiecīgi $14,2 \pm 3,8$ un $16,0 \pm 5,7$ punkti. Visiem analizētajiem pacientiem bija raksturīga nepietiekama (mazāka par 5–6 punktiem) emocionālā atbalsta izjūta gan no ģimenes (vidēji $3,5 \pm 1,7$ punkti), gan no kolēģiem (vidēji $3,1 \pm 1,7$), gan no sociālo aktivitāšu grupām (vidēji $3,4 \pm 1,8$).

Korelāciju analīzes rezultāti

Spīrmena rangu korelācijas koeficientu analīzē tika konstatēts, ka pastāv ticamas ($p < 0,05$) sakarības starp citokīnu līmeni asins serumā un sāpju sindroma, fiziskā un psihoemocionālā stāvokļa raksturlielumiem, sociālā atbalsta izjūtu un fiziskajām funkcionālajām spējām.

Sakarības starp sāpju sindroma raksturlielumiem un citokīnu rādītājiem

Tika konstatēta ticama korelācija starp *sāpju intensitāti* (pēc VAS) un IL-2 ($R = -0,32, p = 0,02$), IL-1a ($R = 0,33, p = 0,002$), IL-8 ($R = 0,23, p = 0,04$) un IL-1b ($R = 0,20, p = 0,04$) rādītājiem.

Pašreizējās sāpju epizodes ilgumam tika novērotas vidēji ciešas korelācijas ar IL-6 ($R = 0,33, p = 0,01$) un IL-1a ($R = 0,39, p = 0,02$). Ticamas ($p < 0,05$), bet mazāk ciešas, sakarības tika novērotas arī ar IL-4 ($R = 0,29$), IL-2 ($R = -0,27$), IL-1b ($R = -0,26$), IL-10 ($R = -0,23$) un INF-g ($R = 0,21$) rādītājiem.

Sakarības starp emocionālajiem traucējumiem un citokīnu rādītājiem

Korelāciju analīze uzrādīja, ka *depresijas simptomi* (pēc HADS) vidēji cieši korelē ar IL-6 ($R = 0,40, p = 0,003$) un IL-1a ($R = 0,38, p = 0,01$) rādītājiem. Depresijas simptomiem tika konstatēta ticama ($p < 0,05$) saistība arī ar INF-g ($R = -0,24$), IL-4 ($R = 0,26$), IL-10 ($R = -0,21$), IL-1b ($R = 0,20$).

Trauksmes līmenis (pēc HADS) vidēji cieši korelē ar IL-6 ($R = 0,41, p = 0,01$), IL-8 ($R = 0,39, p = 0,01$), IL-1a ($R = 0,31, p = 0,03$), IL-4 ($R = 0,30, p = 0,03$) un INF-g ($R = -0,34, p = 0,02$). Ticama ($p < 0,05$) sakarība trauksmes līmenim tika konstatēta arī ar TNF-a ($R = 0,24$) un IL-1b ($R = 0,23$) līmeni asins serumā.

Korelāciju analīzē tika konstatēts, ka pastāv ticamas sakarības starp citokīnu rādītājiem un FABQ anketas rezultātiem. *Bailes un izvairīšanās no fiziskajām aktivitātēm* (pēc FABQ aktivitāšu apakšskalas) bija saistīta ar IL-6 ($R = 0,63, p = 0,002$), IL-1b ($R = -0,65, p = 0,01$), INF-g ($R = -0,49, p = 0,01$), IL-10 ($R = -0,47, p = 0,004$), IL-4 ($R = 0,30, p = 0,04$) rādītājiem. Savukārt *bailes un izvairīšanās no darba* (pēc FABQ darba apakšskalas) bija saistīta ar IL-8 ($R = 0,73, p = 0,002$), TNF-a ($R = 0,69, p = 0,01$), IL-10 ($R = -0,20, p = 0,043$) rādītājiem.

Sakarības starp sociālā atbalsta izjūtu un citokīnu rādītājiem

Korelāciju analīzē tika novērots, ka kopējā ģimenes, draugu, darba kolektīva un interešu grupu sociālā *atbalsta izjūta* ir saistīta ar IL-2 ($R = 0,25, p = 0,01$) un IL-6 ($R = -0,20, p = 0,03$) līmeni asins serumā. Savukārt, analizējot atsevišķas sociālā atbalsta grupas, tika konstatēts, ka ģimenes atbalsta izjūta ir saistīta ar IL-8 ($R = -0,30, p = 0,003$), IL-1a ($R = -0,23, p = 0,03$), TNF-a ($R = -0,23, p = 0,04$), IL-10 ($R = 0,20, p = 0,04$) rādītājiem. Tika novērots, ka atbalsta izjūta darbā ir saistīta ar IL-2 ($R = 0,28, p = 0,03$) un IL-8 ($R = -0,23, p = 0,04$) līmeni asins serumā.

Savukārt veselības aprūpes sniedzēju atbalsta sajūta pacientiem bija saistīta ar IL-2 ($R = 0,58, p = 0,001$), IL-4 ($R = -0,55, p = 0,004$), IL-6 ($R = -0,57, p = 0,004$) un IL-8 ($R = -0,43, p = 0,01$) līmeni asins serumā.

Sakarības starp fiziskajiem funkcionālajiem traucējumiem un citokīnu rādītājiem

Analizējot korelācijas starp *mugurkaula jostas daļas un iegurņa motorās kontroles testu rezultātiem* un citokīnu rādītājiem, tika konstatēts, ka abiem motorās

kontroles testu rezultātiem (gan ATKP, gan Trendelenburga testam) novēro korelāciju ar citokīnu rādītājiem: IL-2 (ATKP: $R = -0,41$, $p = 0,02$; Trendelenburga: $R = -0,51$, $p = 0,01$), IL-10 (ATKP: $R = -0,37$, $p = 0,02$; Trendelenburga: $R = -0,41$, $p = 0,02$), INF-g (ATKP: $R = -0,31$, $p = 0,01$; Trendelenburga: $R = -0,41$, $p = 0,01$) un TNF-a (ATKP: $R = 0,36$, $p = 0,03$; Trendelenburga: $R = 0,35$, $p = 0,01$).

Tika secināts, ka muguras jostas daļas paravertebrālo muskuļu saspringums ir ticami ($p < 0,05$) saistīts arī ar IL-8 ($R = 0,25$) un IL-6 ($0,28$).

Korelāciju analizē tika novērotas ticamas ($p < 0,05$) sakarības starp ķermeņa masas indeksu un IL-8 ($R = 0,39$), IL-1a ($R = 0,30$), IL-6 ($0,29$) un IL-4 ($R = 0,24$) līmeni asins serumā.

Sakarības starp fiziskajām funkcionālajām spējām un citokīnu rādītājiem

Analizējot sakarības starp fiziskajām funkcionālajām spējām un citokīnu rādītājiem, tika novērots, ka fizisko funkcionālu spēju vērtējumam (pēc SF-36) ir saistība ar IL-2 ($R = 0,54$, $p = 0,002$), IL-10 ($R = 0,32$, $p = 0,02$), INF-g ($R = 0,32$, $p = 0,02$), IL-8 ($R = -0,23$, $p = 0,04$) un IL-1a ($R = -0,23$, $p = 0,03$) līmeni asins serumā.

Diskusija

Lai varētu izprast hronisko sāpju, t. sk. muguras lejasdaļas sāpju, komplicētos patoģenētiskos mehānismus, kas apvieno gan fiziskos, gan emocionālos un sociālos faktorus, pēdējos gados ir veikti un zinātniskajā literatūrā aprakstīti daudzi neiroimunoloģiski pētījumi (27; 5; 3; 15), kuros patoģenētiskie mehānismi tiek meklēti molekulārā līmenī (citokīni). Lai gan vēl aizvien ir daudz neskaidrību, pētniecības virziens ir daudzsološs un nākotnē ļaus uzlabot arī hronisku muguras lejasdaļas sāpju pacientu aprūpi.

Sāpju rakstura, mugurkaula strukturālās patoloģijas, emocionālo un fizisko traucējumu ziņā pētījuma grupa bija diezgan viendabīga, tāpēc korelāciju analīzes bija iespējamas.

Vairāku citokīnu (TNF-a, IL-6, IL-8, IL-10, IL-2) rādītāji parādīja statistiski ticamas korelācijas gan ar psihoemocionālo stāvokli (trauksme, depresija, atbalsta izjūta), gan ar fiziskā stāvokļa raksturlielumiem (motorā kontrole, muskuļu saspringums, ķermeņa masa), gan ar sāpju raksturlielumiem (intensitāte, ilgums) pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm. Šīs korelācijas atspoguļo psihes un fiziskā ķermeņa vienotību, kā arī sāpju sindroma komplicētību un biopsihosociālos aspektus. Zinātniskajā literatūrā ir aprakstīti vairāki pētījumi, kuros ir līdzīgi secinājumi (5; 3).

Raksturīgākie citokīnu rādītāji, kas ilustrēja sāpju sindroma biopsihosociālo būtību, izrādījās IL-10, IL-2, IL-6 un IL-8. Analīzes rezultāti atklāja tendenci, ka par „pozitīvajiem” citokīniem varētu tikt uzskatīti IL-10 un IL-2, bet par „negatīvajiem” citokīniem: IL-8 un IL-6. Lai varētu pierādīt šīs hipotēzes, jāturpina pētījumi.

Samazināts citokīna IL-10 līmenis asins serumā bija ticami ($p < 0,05$) saistīts ar izteiktāku depresiju ($R = -0,21$) un nepietiekamu ģimenes atbalsta izjūtu ($R = 0,20$), sliktāku muguras jostas daļas un iegurņa motorisko kontroli ($R = -0,31$ un $R = -0,41$), ilgstošāku sāpju epizodi ($R = -0,23$) un izteiktāku fizisko funkcionālo

spēju ierobežojumu ($R = 0,30$). Arī zinātniskās literatūras avotos ir aprakstīti pētījumi, kuros ir apstiprinājusies IL-10 patoģenētiskā loma hroniska sāpju sindromu gadījumā un šī citokīna saistība ar depresijas simptomiem (21; 19; 29).

Savukārt IL-2 samazinājums bija saistīts ar sāpju intensitātes pieaugumu ($R = -0,32$) un ilgstošākām sāpēm ($R = -0,27$), bet tā līmeņa pieaugums – ar pietiekamu emocionālā atbalsta izjūtu, ko sniedz dažādas atbalsta grupas. IL-2 līmeņa pieaugums korelēja arī ar labākiem motorās kontroles testu rezultātiem ($R = -0,412$ un $R = -0,512$),. To var izskaidrot gan ar emocionālajiem faktoriem (jo labāka emocionālā labsajūta, jo labāk funkcionē ķermenis), gan arī kā neatkarīgu, vienlaikus pastāvošu sakarību. Arī zinātniskajā literatūrā aprakstīti vairāki pētījumi, kas apstiprinājuši citokīnu sistēmas saistību ar muskuļu funkcijām un fizisko nespēju (28; 29). Tas kopumā izskaidro IL-2 pozitīvo korelāciju ar fiziskajām funkcionālajām spējām ($R = 0,544$).

Paaugstināts IL-8 līmenis asins serumā bija ticami ($p < 0,05$) saistīts ar lielāku trauksmes pakāpi ($R = 0,39$) un nepietiekamu ģimenes ($R = -0,30$), kolēģu ($R = -0,23$), ģimenes ārsta ($R = -0,43$) atbalsta sajūtu, palielinātu ķermeņa masas indeksu ($R = 0,39$) un pārmērīgu muskuļu saspringumu ($R = 0,25$), lielāku sāpju intensitāti ($R = 0,23$) un izteiktāku funkcionālo spēju ierobežojumu ($R = -0,23$). Interesanti, ka zinātniskajā literatūrā ir aprakstīti pētījumi, kas ir pierādījuši IL-8 iesaistīšanos neiropātisko sāpju patoģenēzē pacientiem ar mugurkaula jostas daļas diska patoloģiju (9; 1), kā arī pierādīta šī citokīna loma fibromialģijas gadījumā (26).

Savukārt, pieaugot trauksmes līmenim ($R = 0,41$) un depresijas simptomiem ($R = 0,40$), asins serumā tika novērots IL-6 līmeņa pieaugums – līdzīgi kā zinātniskajā literatūrā aprakstītajiem pierādījumiem par IL-6 lomu psihoemocionālā stresa (distresa) gadījumā (23; 10; 17). Mūsu pētījumā tika novērots, ka citokīna IL-6 līmeņa paaugums asins serumā bija saistīts arī ar ilgstošākām sāpēm ($R = 0,33$) un mazāku emocionālā atbalsta izjūtu ($R = -0,20$). IL-6 un IL-8 pieaugums asins serumā bija saistīts ar lielāku ķermeņa masas indeksu ($R = 0,29$) un izteiktāku muskuļu saspringumu ($R = 0,28$). Tātad tas ir viens no iespējamiem patoģenētiskiem mehānismiem, kas izskaidro emocionālā distresa (trauksmes un depresijas simptomu) saistību ar muskuļu saspringuma pieaugumu. Mūsu pētījuma rezultāti neparādīja, ka IL-6 līmenis asins serumā ir tieši saistīts ar fizisko aktivitāšu ierobežojumu, lai gan literatūrā aprakstītajos pētījumos IL-6 saistība ar fiziskajām funkcionālajām spējām (nespēju) ir apstiprinājusies (7).

Secinājumi

1. Par hronisko muguras lejasdaļas sāpju sindroma komplikētību un biopsihosociālo faktoru mijiedarbību liecina tas, ka citokīnu IL-10, IL-2, IL-6 un IL-8 līmenis asins serumā korelē gan ar sāpju intensitāti un ilgumu, gan emocionālā un fiziskā stāvokļa raksturlielumiem, gan fizisko aktivitāšu līmeni.
2. Imunoloģiskās analīzes rezultāti parādīja tendenci, ka par „pozitīvajiem” citokīniem varētu tikt uzskatīti IL-10 un IL-2, bet par „negatīvajiem” – IL-8 un IL-6. Lai varētu pārbaudīt šo hipotēzi, pētījumus nepieciešams turpināt.

Literatūra

1. Ahn SH, Cho YW, Ahn MW, Jang SH, Sohn YK, Kim HS. mRNA expression of cytokines and chemokines in herniated lumbar intervertebral discs. *Spine*. 2002, 27(9): 911–7.
2. Allan DB, Waddell G. An historical perspective on low back pain and disability. *Acta Orthop Scand* 1989, 60 [Suppl 234]: 1–23.
3. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.* 2004, 40: 845–859.
4. Cannon J. Cytokines in aging and muscle homeostasis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995, 50: 120–123.
5. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav. Immun.* 2001, 15: 7–24.
6. Dantzer R. Somatization: A psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30: 974–952.
7. Ferruci L, Harris T, Guralnik J, Tracy R, Corti M, Cohen H, Pennix B, Pahor M, Wallace R, Havlik R. Serum IL-6 level and the development of disability of older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1999, 47: 639–646.
8. Hardcastle P, Nade C. The significance of the Trendelenburg test. *J Bone Joint Surg* 1985, 67: 741–6.
9. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine* 2004, 29(19): 2091–2095.
10. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn. Heart J* 2004, 45: 183–193.
11. Logina I, Visocka S, Zirina I. Chronic pain problems in Latvia. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Sect. B.* 2008, vol. 62, N4/5: S97–S98.
12. Love A, Loeboeuf DC, Crisp TC. Chiropractic chronic low back pain suffers and self-report assessment methods. I. A reliability study of visual analogue scale, the pain drawing and the McGill pain questionnaire. *J Manipulative Phys Ther*, 1989, 12: 21–25.
13. Manek NJ, MacGregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors, and prognosis. *Current Opinions in Rheumatology* 2005, 17(2): 134–140.
14. Mens JMA, Vleeming A, Snijders CJ, Koes B, Stam HJ. Reliability and validity of the active straight leg raising test in posterior pelvic pain since pregnancy. *Spine* 2001, 26: 1167–71.
15. Miyamoto H, Saura R, Harada T, Doita M, Mizuno K. The role of cyclooxygenase-2 and inflammatory cytokines in pain induction of herniated lumbar intervertebral disc. *Kobe J Med Sci.* 2000, 46(1–2): 13–28.
16. Neck and back pain: the scientific evidence of causes, diagnosis and treatment. Edited by A. L. Nachemson, E. Jonsson. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
17. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000, 101: 1767–1772.
18. Roussel NA, Nijs J, Truijien S, Smeuninx L, Stassinjs G. Low back pain: clinimetric properties of the Trendelenburg test, active straight leg raise test, and breathing pattern during active straight leg raising. *Journal of Manipulative and Phys Ther* 2007, 00: 1–9.
19. Seyler N, Valenza R, Stock M, Schedel R, Sprotte G, Sommer C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum.* 2006, 54(8): 2656–64.

20. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*. 2004, 361(1–3): 184–7.
21. Strouse TB. The relationship between cytokines and pain/depression: a review and current status. *Curr Pain Headache Rep* 2007, 11(2): 98–103.
22. The pain in Europe report. European Federation of IASP Chapters. Newsletter: Europe Against Pain, Winter 2007, Ed. 17.
23. Von Kanel R, Kudielka BM, Preckel D et al. Delayed response and lack of habituation in plasma interleukin-6 to acute mental stress in men. *Brain Behav Immun* 2006, 20: 40–48.
24. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, 67: 361–370.
25. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain* 52 (1993), 157–168, 166.
26. Wang H, Buchner M, Moser MT, Daniel V, Schiltewolf M. The role of IL-8 in patients with fibromyalgia: a prospective longitudinal study of 6 months. *Clin J Pain* 2009, 25(1): 1–4.
27. Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu. Rev. Psychol.* 2000, 51: 29–57.
28. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, et al. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1999, 121: 484–491.
29. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. *Neurosignals*. 2005, 14(4): 166–74.
30. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1995. WHO Technical Report Series.

Summary

Purpose: To analyse the relationships between level of cytokines (IL-2, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-6), level of anxiety and depression, lumbar spine muscle function, pain syndrome and level of disability in patients with chronic low back pain. Methods: In the study were involved 20 patients with chronic low back pain syndrome. Levels of cytokines were detected in blood serum by immunological analysis (LUMINEX 200 (USA); LINCOpex cytokine panel). Level of anxiety and depression was measured by HADS scale. Lumbar spine muscle function was analysed by 2 motor control test and palpation. Was used visual analogue scale for pain intensity, and SF-36 scale was used to analyse the level of disability. Results: Serum level of IL-6, IL-8, IL-10, IL-2 significantly correlated both with emotional and physical disturbances, and pain syndrome and level of disability, thus grounding the complexity and biopsychosocial nature of chronic low back pain syndrome. The results have showed, that in the case of prolonged pain syndrome decrease the level of IL-10 in blood serums, that link to more expressive depression symptoms and worse motor control. The elevated level of anxiety is connected with increase of IL-8 level in blood serum, that enhance pain intensity via both nociceptive and neuropathic pain component. There is link between increase of IL-2 level and decrease of IL-6 level in blood serum and achieving of social support, what in turn is connected with less anxiety and depression symptoms, better muscle functions and less pain intensity.

Keywords: cytokines, chronic pain, anxiety, depression, musculoskeletal dysfunction.

LATVIJAS UNIVERSITĀTES RAKSTI. 755. sēj., MEDICĪNA, 2010

LU Akadēmiskais apgāds
Baznīcas ielā 5, Rīgā, LV-1010
Tāl. 67034535

Grāmata iespiesta SIA “Latgales Druka”