

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
RAKSTI

788. SĒJUMS

Medicīna

SCIENTIFIC PAPERS
UNIVERSITY OF LATVIA

VOLUME 788

Medicine

**SCIENTIFIC PAPERS
UNIVERSITY OF LATVIA**

VOLUME 788

Medicine

UNIVERSITY OF LATVIA

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
RAKSTI

788. 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. Immanuels 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 **Gita Bērziņa**

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, 2012

ISSN 1407-2157

ISBN 978-9984-45-679-9

Saturs / Contents

A. Knapšis, M. Gediņš, V. Strods, N. Ezīte, P. Tretjakovs, I. Kukulis, D. Krieviņš Lumbālo simpatektomiju loma nerekonstruējamas perifēro asinsvadu okluzīvas slimības ārstēšanā – dzīves kvalitātes novērtējums <i>The Role of Lumbar Sympathectomy in Unreconstructable Peripheral Vascular Occlusive Disease – Evaluation of Quality of Life</i>	7
A. Stirna, S. Skaida Jaunu psihoaktīvu vielu – apreibinošo smēķējamo augu maisījumu – lietošanas tendences Latvijā un Eiropā <i>Trends in New Psychoactive Substance – Herbal Smoke Mixtures Use in Latvia and in Europe</i>	21
I. Buliņa, J. Zepa, I. Jaunalksne, V. Lavrentjevs, I. Astiča, E. Sikora, S. Ābelīte, D. Andersone Seruma audzēja nekrotizējošā faktora alfa TNF α un tā I tipa receptora TNF α R1 izmaiņas anti-TNF alfa terapijas laikā ankilozējošā spondilīta pacientiem <i>Serum TNFα and TNFα R I Changes during Anti-TNF Alpha Treatment in Ankylosing Spondylitis Patients</i>	34
I. Ivanovs, M. Mihelsons, V. Boka, S. Roga, M. Saba Lokālās anestēzijas lietošana laparoskopiskā žultsceļu ķirurģijā <i>The Use of Local Anaesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy</i>	47
I. Birka, A. Puķītis, A. Stāka Aknu fibrozes risks pacientiem ar nealkohola taukaino aknu slimību <i>Fibrosis Risk Assessment in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>	55
I. Kirhnere, K. Saleniece, I. Nakurte, A. Aišpure, J. Matvejevs, V. Grantiņa, I. Skrabule, R. Muceniece, L. Krīgere Glikoalkaloīdu un hlorofila saturs gaismā uzglabātos kartupeļos <i>Content of Glycoalkaloids and Chlorophyll in Light Stored Potato</i>	65
L. Balode, D. Isajeva, G. Strazda, S. Isajevs, A. Kislina, N. Jurka, M. Bukovskis, U. Kopeika, V. Gordjusina, I. Taivans Leikotriēns B ₄ , lipoksīns A ₄ un FPRL-1 receptora ekspresija hroniskas obstruktīvas plaušu slimības paasinājuma fāzē <i>Leukotriene B₄, Lipoxin A₄ and FPRL-1 Receptor Expression in the Exacerbation Phase of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	76

S. Līmeža, I. Daugule, I. Rumba-Rozenfelde Aptaukošanās izplatība un riska faktori bērniem Latvijā <i>Prevalence and Risk Factors of Childhood Obesity in Latvia</i>	87
A. Geriņa-Bērziņa, G. Purkalne, U. Vikmanis Ķīmijterapijas devas noteikšana onkoloģiskajiem pacientiem <i>The Determination of Dosage of Chemotherapy for Oncological Patients</i>	98
M. Zabunova, I. Mintale, I. Narbute, S. Jegere, I. Zakke, A. Erglis <i>Non-invasive Follow-up – a Key Point for Patients after Left Main Percutaneous Coronary Intervention</i> Pacientu novērošana pēc kreisās koronārās artērijas stumbra perkutānas koronārās intervences	109
P. Ivanova, I. Kikule, V. Zvirgzdiņš, K. Kisis, S. Thor, D. Krieviņš <i>Carotid Endarterectomy for Symptomatic and Asymptomatic Patients in Latvia</i> Miega artērijas endartektomija simptomātiskiem un asimptomātiskiem pacientiem	120
L. Āboliņa, R. Vēliņš, A. Kaktiņš Dzimstības veicināšanas faktori Ventspils novada Ance un Jūrkalnes pagastā <i>Criteria for Birthrate Stimulation in Ance Parish and Jurkalne Parish of Ventspils Region</i>	129
Z. Vīksna, R. Ligere Neiroendokrīnās izmaiņas bērniem un pusaudžiem ar epilepsiju <i>Neuroendocrine Changes in Children and Adolescent with Epilepsy</i>	145

Lumbālo simpatektomiju loma nerekonstruējamas perifēro asinsvadu okluzīvas slimības ārstēšanā – dzīves kvalitātes novērtējums

The Role of Lumbar Sympathectomy in Unreconstructable Peripheral Vascular Occlusive Disease – Evaluation of Quality of Life

Artis Knapšis¹, Mārcis Gediņš², Vladislavs Strods², Natālija Ezīte²,
Pēteris Tretjakovs², Indulis Kukulis², Dainis Krieviņš^{1, 2}

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

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Asinsvadu ķirurģijas centrs
Pilsuņu iela 13, Rīga, LV-1002
E-pasts: stradini@stradini.lv

Ievads. Perifēro asinsvadu okluzīva slimība (PAOS) ir kājas zaudēšanas un/vai normālas iešanas spēju zuduma galvenais iemesls. Lumbālās simpatektomijas (LS) loma nerekonstruējamas PAOS ārstēšanā vēl joprojām ir neskaidra, bet ir vairāki norādījumi, ka daļai pacientu šī operācija ir efektīva.

Metodes un materiāli. Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Asinsvadu ķirurģijas centrā. Pētījumā iekļauti pacienti ar nerekonstruējamu PAOS, kuriem veikta LS laika posmā no 2007. gada janvāra līdz 2008. gada decembrim. Lai izvērtētu pacientu dzīves kvalitāti (DzK), tika izmantota slimībai speciāli izveidota anketa *VascuQol*, kurā izvērtēta DzK piecās kategorijās: sāpes, simptomi, aktivitāte jeb spēja veikt fiziskas darbības, sociālais un emocionālais stāvoklis. DzK anketa pacientiem tika nosūtīta pa pastu 2011. gada augustā. Pacienti tika lūgti novērtēt savu DzK pirms operācijas, divas nedēļas pēc tās un anketas aizpildīšanas brīdī.

Rezultāti. No 2007. gada janvāra līdz 2008. gada decembrim 165 pacientiem tika veikta LS. No 165 pacientiem anketas tika nosūtītas 114 jeb 69%. Atpakaļ tika saņemta 61 aizpildīta anketa (53,5%). Vidējais laika posms, kas pagājis kopš ķirurģijas anketas izsūtīšanas, ir $3,8 \pm 0,5$ gadi. Dzīves kvalitātes uzlabojums pēc LS vērojams visās DzK izvērtēšanas kategorijās. Salīdzinot pirmsoperācijas perioda DzK novērtējumu ar DzK novērtējumu divas nedēļas pēc operācijas un anketas aizpildīšanas brīdī, dzīves kvalitātes uzlabojums ir vērojams un statistiski ticams ($p < 0,001$).

Secinājumi. Pacientiem ar nerekonstruējamu PAOS pēc LS dzīves kvalitāte ievērojami uzlabojas. LS efekts ir noturīgs – trīs gadus pēc tās dzīves kvalitāte nepasliktinās, bet turpina uzlaboties. LS loma PAOS ārstēšanā ir neskaidra, nepieciešami jauni pētījumi, kas noteiktu pacientu grupu, kurai šī metode ir visefektīvākā.

Atslēgvārdi: lumbālā simpatektomija, nerekonstruējama perifēro asinsvadu slimība, dzīves kvalitāte, *VascuQol*.

Ievads

Perifēro asinsvadu okluzīva slimība ir kājas zaudēšanas un/vai normālas iešanas spēju zuduma galvenais iemesls. Tā korelē ar augstu pacientu mirstību, un, ņemot vērā biežāko sistēmisko etioloģisko faktoru – aterosklerozi, PAOS pacientiem ir vairākas citas vaskulārās blakusslimības [3].

Biežākais slimības izraisītājs ir aterosklerotiskas stenozes un lielāko artēriju oklūzijas, kuras novēro gados veciem cilvēkiem. Gados jauniem pacientiem biežākais slimības iemesls ir vaskulīts (*Takayasu*, *Buerger's* slimība), kura rezultātā veidojas iekaisuma radītais mazo un vidējo artēriju distālas oklūzijas. Šo procesu dēļ netiek nodrošināts pietiekams arteriālo asiņu daudzums muskuļu metabolisma prasībām. Nozīmīgi slimības riska faktori ir smēķēšana, hipertensija, hiperhomocisteinēmija un hiperlipidēmija [3]. Īpaši smagi patoloģija noris pacientiem ar *diabetes mellitus*. Pieaugot cukura diabēta pacientu īpatsvaram populācijā, sagaidāms, ka arteriāli nerekonstruējamo pacientu skaits palielināsies.

PAOS var būt asimptomātiska vai manifestēties ar intermitējošu (pārejošu) klaudikāciju – muskuļu sāpēm apakšējā ekstremitātē, kas rodas slodzes laikā un izzūd pēc īsa miera perioda. Slimībai progresējot, var veidoties kritiska kāju išēmija ar sāpēm kājās miera stāvoklī un/vai išēmiskiem audu bojājumiem – čūlu vai gangrēnu veidā. Kritiskas kāju išēmijas pacientiem ir augsts ekstremitātes amputācijas, fatālu un nefatālu vaskulāru notikumu risks [9].

Pārejošas klaudikācijas un hroniskas kritiskas kāju išēmijas pacientiem, kuru dzīves kvalitāte ir būtiski pasliktinājusies, nepieciešama apakšējās ekstremitātes revaskularizācija, bet daudziem to nav iespējams veikt slikta vispārējā veselības stāvokļa vai difūza asinsvadu bojājuma dēļ. Šādu pacientu ārstēšanas stratēģija ir izmantot citas metodes, lai palēninātu slimības progresēšanu, mazinātu riska faktorus un palielinātu audu apasiņošanu. Galvenā uzmanība tiek pievērsta vazodilatācijai un neovaskularizācijai, adekvātai brūču aprūpei un sekundārai prevencijai, kas nozīmē smēķēšanas atmešanu, asinsspiediena korekciju, hiperglikēmijas kontroli, statīnu un antiagregantu terapiju [6, 9].

Hroniskas kritiskas kāju išēmijas pacienta prognoze ir visai nopietna: gadu pēc diagnozes noteikšanas 25% pacientu slimība būs regresējusi, 20% tā turpinās progresēt, 30% būs dzīvi ar amputētu ekstremitāti, bet 25% būs miruši [16].

Kā viena no kompleksas ārstēšanas sastāvdaļām pacientiem ar nerekonstruējamu PAOS tiek izmantota lumbālā simpatektomija. Abpus mugurkaulājam atrodas simpātisko gangliju ķēde – *truncus sympathicus*, kas nodrošina simpātisko inervāciju iekšējiem orgāniem, asinsvadiem, sviedru dziedzeriem un gludajai muskulatūrai. Postganglionārie simpātiskie neironi izdala neurotransmiteru noradrenalīnu [17]. Distālā kājas daļa un pēda simpātisko inervāciju saņem no L2 un L3 ganglijiem, kājas proksimālā daļa – no L1 – L4 ganglijiem [3]. Izdarot L2 vai L3, vai šo abu gangliju ektomiju, tiek samazināta simpātiskās nervu sistēmas vazokonstriktīvā ietekme uz apakšējās ekstremitātes artērijām. Tā rezultātā dilatējas arterivenozās anastomozes un palielinās asinsplūsma ekstremitātē. Miera stāvoklī asins plūsma

skeleta muskuļos ir 2–5 ml / 100 g/min, un, izslēdzot simpātisko vazokonstriktīvo efektu, asinsplūsma palielinās līdz 6–9 ml / 100 g/min: salīdzinājumam slodzes laikā asinsplūsma ir 50–75 ml / 100 g/min [1, 6].

Lumbālās simpatektomijas indikācijas un tās loma nerekonstruējamās PAOS ārstēšanā vēl joprojām ir neskaidra, bet ir vairāki norādījumi, ka daļai pacientu šī operācija ir efektīva [4]. Tā tiek rekomendēta pacientiem ar nerekonstruējamu artēriju slimību vai vazospastiskiem stāvokļiem kājā un pēdā [2]. Tomēr tajā pašā laikā jaunākajās perifēro asinsvadu ārstēšanas Eiropas vadlīnijās *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)* lumbālajai simpatektomijai atstāta maza nozīme. Tā rekomendēta tikai reģionāla sāpju sindroma gadījumā, bet netiek rekomendēta nerekonstruējamās PAOS gadījumā [12].

Nerekonstruējamās PAOS medikamentozā ārstēšanā tiek izmantoti dažādi vazoaktīvi un vazodilatējoši medikamenti, bet to efektivitāte ir apšaubāma [6]. Ģēnu un šūnu terapija līdz šim nav pierādījusi savu efektivitāti [7, 18]. No nemedikamentozām ārstēšanas metodēm labi rezultāti tiek sasniegti, lietojot intermitējošu pneimatisku kompresiju, hiperbāru oksigenāciju un muguras smadzeņu stimulāciju [16]. No vienas puses, pārejošā klaudikācija limitē pacienta kustības, no otras puses, pastiprināta fiziska slodze staigājot ir pierādījusi savu efektivitāti, jo palielinās attālums, ko pacients var veikt bez sāpēm un diskomforta apakšējā ekstremitātē [4].

Lumbālās simpatektomijas mērķis ir izvairīties no ekstremitātes amputācijas un uzlabot pacienta dzīves kvalitāti; ārstēšanas efektivitāti nosaka simpātiskās nervu sistēmas, maģistrālo un kolaterālo asinsvadu stāvoklis apakšējā ekstremitātē [2]. Šī operācija kļuva populāra 20. gs. 30.–50. gados, kad tā bija vienīgā pieejamā metode, lai glābtu išēmisku ekstremitāti [13].

Pēc Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Asinsvadu ķirurģijas centra datiem, ik gadu tiek veiktas aptuveni 100 lumbālās simpatektomijas, kas veido teju 10% no kopējā operāciju skaita. Lielai daļai pacientu tiek sasniegti labi agrīnie rezultāti pēcoperācijas periodā, tiek noņemtas sāpes miera stāvoklī un naktī, uzlabojas čūlu lokālais stāvoklis un pacientu dzīves kvalitāte, taču trūkst ticamu datu par lumbālo simpatektomiju vēlīnājiem rezultātiem – sāpju esamību miera stāvoklī un naktī, čūlu stāvokli, amputācijas biežumu un pacientu dzīves kvalitāti.

Šī pētījuma mērķis ir pierādīt DzK izmaiņas pacientiem pēc lumbālās simpatektomijas.

Materiāli un metodes

Pacienti

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Asinsvadu ķirurģijas centrā, un tas tika apstiprināts slimnīcas attīstības fonda Ētikas komitejā. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar angiogrāfiski pierādītu nerekonstruējamu PAOS, kuriem veikta lumbālā simpatektomija laika posmā no 2007. gada janvāra līdz 2008. gada decembrim. Pacientu demogrāfiskie dati, informācija par lietotajiem medikamentiem un blakusslimībām tika iegūta, analizējot pacientu slimnīcas stacionāro vēsturi.

Dzīves kvalitātes novērtējums

Lai izvērtētu pacientu dzīves kvalitāti, tika izmantota speciāli šai slimībai sastādīta anketa *VascuQol*, kas pārtulkota latviešu un krievu valodā. *VascuQol* sastāv no 25 jautājumiem, kuros izvērtēta dzīves kvalitāte piecās kategorijās: sāpes, simptomi, aktivitāte jeb spēja veikt fiziskas darbības, sociālais un emocionālais stāvoklis. Katrs jautājums tiek vērtēts septiņu punktu skalā; vērtējums «viens» ir vissliktākais dzīves kvalitātes novērtējums, turpretim «septiņi» – vislabākais. Kopējo dzīves kvalitāti iegūst, summējot visos jautājumos iegūtos punktus un izdalot tos ar jautājumu skaitu, t. i., 25. Tāpat iespējams izvērtēt katru jautājumu kategoriju atsevišķi – summējot attiecīgajos jautājumos iegūtos punktus un tos izdalot ar atbilstošās kategorijas jautājumu skaitu.

Dzīves kvalitātes anketa katra pacienta dzimtajā valodā tika izsūtīta pa pastu 2011. gada augustā. Pirms anketu izsūtīšanas pacienti tika telefoniski informēti par pētījumu un piekrita tajā piedalīties.

Aizpildot anketu, pacienti tika lūgti novērtēt savu dzīves kvalitāti pirms operācijas, divas nedēļas pēc tās un anketas aizpildīšanas brīdī.

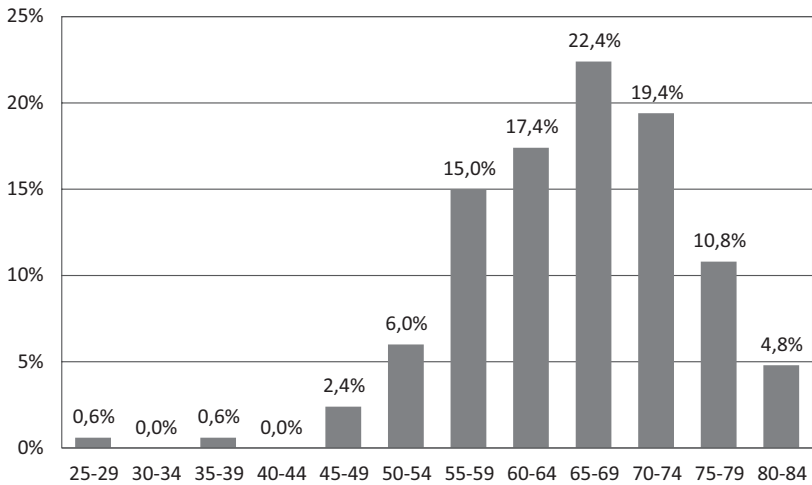
Statistiskā analīze

Pacientu dati (vecums, dzimums, lietotie medikamenti, blakusslimības) un to iesūtīto anketu rezultāti tika apstrādāti un analizēti ar *IBM SPSS Statistics Version 19* programmas palīdzību. Pacientu dati tika analizēti, izmantojot aprakstošās statistikas (*descriptive statistics*) metodes. Lai salīdzinātu pacientu dzīves kvalitāti pirms un pēc lumbālās simpatektomijas, kā arī novērtētu iegūto rezultātu statistisko ticamību, tika izmantots *Paired Samples T-test*.

Rezultāti

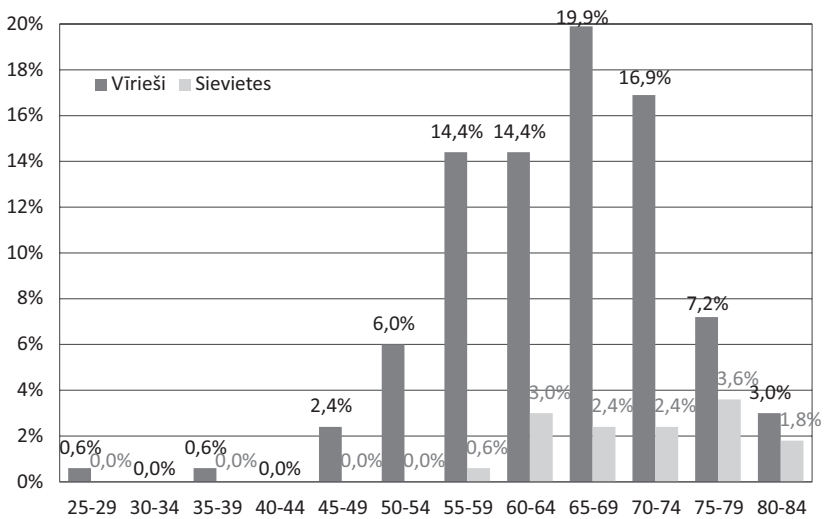
Pacienti

Divu gadu laikā no 2007. gada janvāra līdz 2008. gada decembrim 165 pacientiem ar nerekonstruējamu perifēro asinsvadu okluzīvu slimību tika veikta vienas pusēja lumbāla simpatektomija. No tiem 142 (86,1%) bija vīrieši un 23 sievietes (13,9%). Vidējais vīriešu vecums – $64,7 \pm 9,1$ gadi, vidējais sieviešu vecums – $71,0 \pm 7,5$ gadi. 85% lumbālās simpatektomijas pacientu ir vecuma grupā no 55 līdz 79 gadiem (sk. 1. un 2. att.).



1. attēls. Lumbālās simpatektomijas pacientu vecums

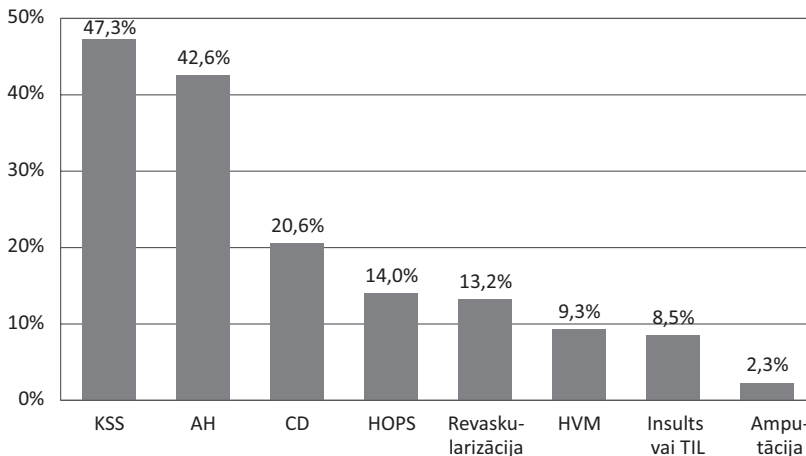
Figure 1. Age distribution of lumbar sympathectomy patients



2. attēls. Lumbālās simpatektomijas pacientu dzimums

Figure 2. Gender distribution of lumbar sympathectomy patients

Biežākās blakusslimības ir koronārā sirds slimība (KSS), kas ir gandrīz pusei pētījuma pacientu; tai seko arteriālā hipertensija (AH) un cukura diabēts (CD) (sk. 3. att.). 14% pacientu ir hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS). Gandrīz 10% pacientu bez artēriju slimības ir arī hroniska venoza mazspēja (HVM), tikpat daudziem anamnēzē ir cerebrovaskulāri notikumi: insults vai tranzistora išēmiska lēkme (TIL). Nedaudz vairāk kā 13% pacientu jau ir veikta kāju artēriju šuntēšana ar autovēnu vai protēzi anamnēzē. Trijiem pacientiem veikta kājas amputācija.



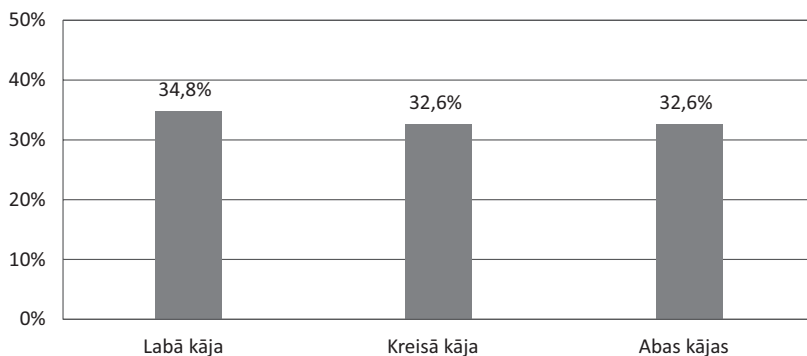
3. attēls. Biežākās blakusslimības

Figure 3. Co-existing diseases

Biežāk lietotie vazoaktīvie medikamenti pirms lumbālās simpatektomijas ir naftidrofurils (*Enelbin retard*), ko lieto 17,1% pacientu, un pentoksifilīns (*Trental, Vasonit*), ko lieto 3,9% pacientu. Biežākais lietotais antiagregants ir aspirīns – to lieto 43% pacientu.

No 165 slimniekiem anketas tika nosūtītas 114 (69%) operētajiem pacientiem, kuru piekrišanu izdevās iegūt dalībai pētījumā. Atpakaļ tika saņemta 61 (53,5%) aizpildīta anketa. Vidējais laika posms, kas pagājis kopš LS, anketas izsūtīšanas brīdī bija $3,8 \pm 0,5$ gadi.

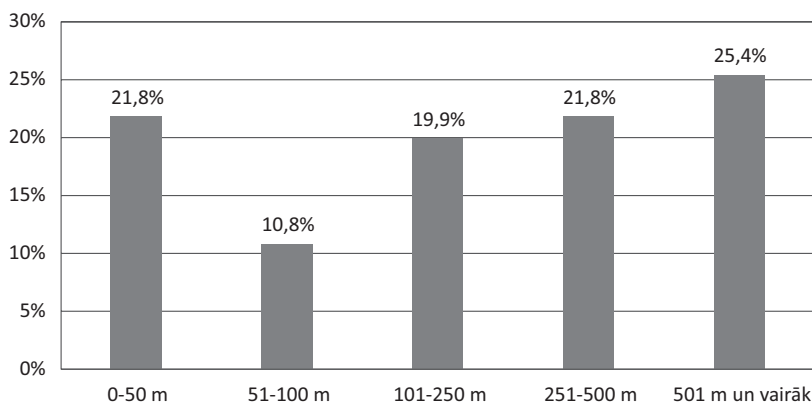
Vienai trešdaļai respondentu anketas aizpildīšanas brīdī bija sūdzības par abām kājām, tikpat daudz respondentu sūdzējās par labo un kreiso ekstremitāti (sk. 4. att.).



4. attēls. Ekstremitāte, par kuru sūdzas respondents

Figure 4. Extremity about complain respondent

Lai objektivizētu respondentu fizisko aktivitāšu ierobežojuma smaguma pakāpi anketas aizpildīšanas brīdī, tika uzdots jautājums par attālumu, ko tie spēj veikt bez diskomforta. Vidējais attālums, ko pacienti spēja veikt bez diskomforta, ejot ātrā solī, bija 508 m; mazākais attālums – 0 m, lielākais – 3000 m (sk. 5. att.). 22% respondentu nebija spējīgi veikt lielāku attālumu kā 50 m, viena ceturtda daļa spēja noiet vairāk nekā 500 m.



5. attēls. Intermitējošās klaidikācijas attālums

Figure 5. The distance of intermitent claudication

Dzīves kvalitātes novērtējums

VascuQoL dzīves kvalitātes novērtējuma anketā iegūtie rezultāti apkopoti 1. tabulā. Dzīves kvalitātes uzlabojums pēc lumbālās simpatektomijas vērojams visās dzīves kvalitātes izvērtēšanas kategorijās: palielinājusies pacientu spēja veikt fiziskās aktivitātes, mazinājušies slimības simptomi un sāpes, pacienti kļuvuši sociāli aktīvāki, un uzlabojies to emocionālais stāvoklis.

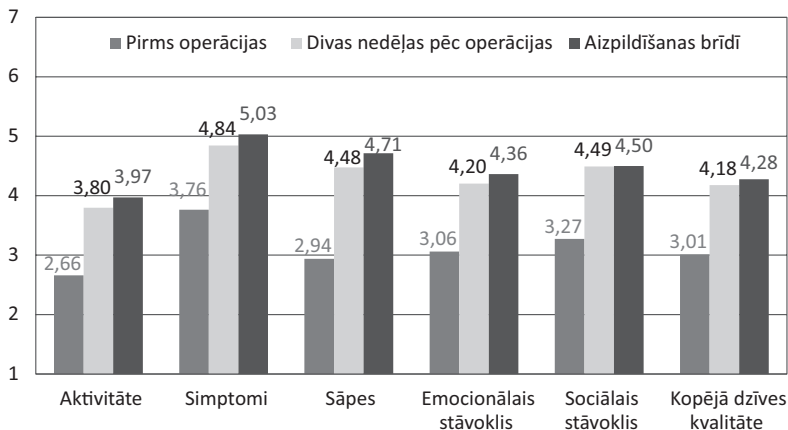
1. tabula

VascuQoL anketas rezultāti (\pm standartdeviācija)

Table 1. *VascuQoL* questionnaire results (\pm standart deviation)

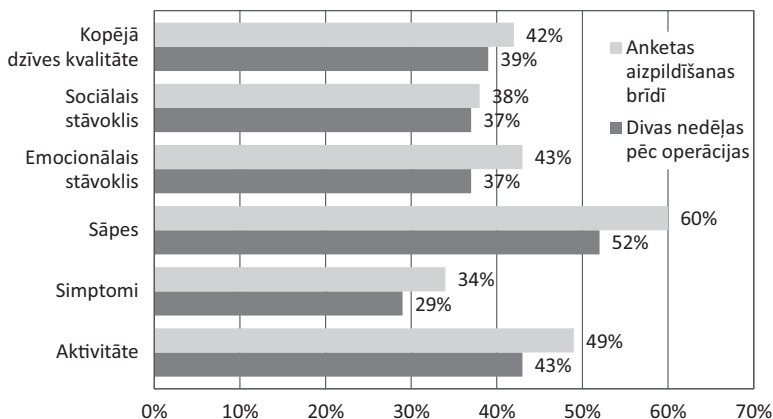
	Pirms operācijas	Divas nedēļas pēc operācijas	Anketas aizpildīšanas brīdī
Aktivitāte	2,66 (\pm 1,28)	3,80 (\pm 1,13)	3,97 (\pm 1,43)
Simptomi	3,76 (\pm 1,41)	4,85 (\pm 1,32)	5,03 (\pm 1,32)
Sāpes	2,94 (\pm 1,67)	4,48 (\pm 1,59)	4,71 (\pm 1,66)
Emocionālais stāvoklis	3,06 (\pm 1,50)	4,20 (\pm 1,72)	4,36 (\pm 1,69)
Sociālais stāvoklis	3,27 (\pm 1,84)	4,49 (\pm 1,86)	4,50 (\pm 1,98)
Kopējā dzīves kvalitāte	3,01 (\pm 1,31)	4,18 (\pm 1,31)	4,28 (\pm 1,44)

Kopējā dzīves kvalitāte uzlabojusies no 3,01 pirms operācijas līdz 4,18 divas nedēļas pēc operācijas, t. i., par 39%, bet anketas aizpildīšanas brīdī tā bija 4,28. Salīdzinājumā ar pirmsoperācijas periodu kopējā dzīves kvalitāte uzlabojusies par 42% (sk. 6. un 7. att.).



6. attēls. *VascuQoL* anketas rezultāti

Figure 6. Results of *VascuQoL*



7. attēls. Dzīves kvalitātes uzlabojums % salīdzinājumā ar dzīves kvalitāti pirms lumbālās simpatektomijas

Figure 7. Improvement of Quality of life in % after lumbar sympathectomy.

Vislielākās atšķirības, salīdzinot pirmsoperācijas un pēcoperācijas periodu, vērojamas pacientu sūdzībās par sāpēm. Pirms operācijas tās novērtas ar 2,94; divas nedēļas pēc operācijas – 4,48 (sāpes mazinājušās par 52%), anketas aizpildīšanas brīdī – 4,71 (salīdzinājumā ar pirmsoperācijas periodu sāpes mazinājušās par 60%).

Divas nedēļas pēc operācijas pacientu aktivitāte bija pieaugusi par 43%, bet anketas aizpildīšanas brīdī – par 49% salīdzinājumā ar pirmsoperācijas periodu. Ievērojami uzlabojies pacientu emocionālais stāvoklis.

Salīdzinot pirmsoperācijas perioda dzīves kvalitātes novērtējumu ar dzīves kvalitātes novērtējumu divas nedēļas pēc operācijas un anketas aizpildīšanas brīdī, var konstatēt, ka dzīves kvalitātes uzlabojums ir vērā ņemams un statistiski ticams – $p < 0,001$ (sk. 2. tabulu). Nav krasas atšķirības dzīves kvalitātes novērtējumā divas nedēļas pēc lumbālās simpatektomijas un anketas aizpildīšanas brīdī. Salīdzinot šos laika posmus, redzams, ka dzīves kvalitāte turpina nedaudz uzlaboties, mazinās sāpes un slimības simptomi, uzlabojas sociālais un emocionālais stāvoklis, pieaug pacientu fiziskā aktivitāte, taču šis dzīves kvalitātes uzlabojums nav statistiski ticams, salīdzinot to ar dzīves kvalitātes novērtējumu divas nedēļas pēc operācijas. Statistiski ticams dzīves kvalitātes uzlabojums, salīdzinot dzīves kvalitātes novērtējumu divas nedēļas pēc operācijas un anketas aizpildīšanas brīdī, vērojams slimības simptomu novērtējumā ($p = 0,037$). Anketas aizpildīšanas brīdī slimības simptomi bija samazinājušies par 5%, bet vislielākais uzlabojums ir sāpju sadaļā – tās samazinājušās vēl par 8%.

2. tabula

Pirmsoperācijas un pēcoperācijas dzīves kvalitātes novērtējuma statistiskā ticamība*Table 2. Statistical significance of pre- and post-operative quality of life*

	<i>P vērtība*</i>		
	Pirms operācijas – divas nedēļas pēc operācijas	Pirms operācijas – anketas aizpildīšanas brīdī	Divas nedēļas pēc operācijas – anketas aizpildīšanas brīdī
Aktivitāte	0,000	0,000	0,072
Simptomi	0,000	0,000	0,037
Sāpes	0,000	0,000	0,052
Emocionālais stāvoklis	0,000	0,000	0,062
Sociālais stāvoklis	0,000	0,000	0,406
Kopējā dzīves kvalitāte	0,000	0,000	0,172

* Par statistiski ticamu rezultātu tika uzskatīts $p < 0,05$.

Diskusija**Dzīves kvalitātes novērtējums**

Pirmo reizi Latvijā izdevies veikt dzīves kvalitātes novērtējumu pacientiem ar kritisku kāju išēmiju, izmantojot starptautiski atzītu slimībai specifisku dzīves kvalitātes novērtējuma aptaujas anketu – *VascuQol*, kas adaptēta latviešu un krievu valodai. Zinātniskajā literatūrā nav atrodams līdzīgs pētījums, kurā tiktu analizēta dzīves kvalitāte pacientiem ar nerekonstruējamu PAOS pēc lumbālās simpatektomijas.

Analizējot mūsu pētījumā iegūtos rezultātus, var secināt, ka pacientiem ar nerekonstruējamu okluzīvu perifēro asinsvadu slimību dzīves kvalitāte ievērojami uzlabojas pēc lumbālās simpatektomijas. Pacienti jūtas labāk jau pāris nedēļas pēc operācijas, un sasniegtais operācijas efekts ir noturīgs – trīs līdz četrus gadus pēc lumbālās simpatektomijas.

Anketa parādīja statistiski ticamu uzlabojumu DzK īsā pēcoperācijas periodā, savukārt bez pierādījuma par būtisku uzlabojumu vēlāk. Šads rezultāts nav negaidīts, ņemot vērā lumbālās simpatektomijas tūlītēju darbības mehānismu. Šie rezultāti apstiprina LS efektivitāti atbildes sniegušo pacientu grupā, kaut arī tie nav tieši salīdzināmi atšķirīgo izvērtēšanas kritēriju dēļ. Vairums autoru, arī *Aliu Sanni* [15], secina, ka aptuveni 60% gadījumu vērojams subjektīvs simptomu uzlabojums smagi simptomātiskiem kritiskas kāju išēmijas pacientiem. Tā kā sāpes ir svarīga dzīves kvalitātes sastāvdaļa, nenoliedzami uzlabojas arī dzīves kvalitāte.

Ņemot vērā to, ka šis pētījums bija retrospektīvs un respondentiem tika jāatbild par trīs līdz četrus gadus seniem notikumiem, par iegūto rezultātu ticamību iespējams diskutēt.

Visi respondenti pirms anketu sūtīšanas tika telefoniski informēti par šo pētījumu un piekrita saņemt un aizpildīt anketu. Pacientiem nebija jāsedz pasta izdevumi,

kas saistīti ar aizpildītās anketas atpakaļsūtīšanu. Kā zināms, atbildēja vairāk nekā puse pacientu, kuriem anketas tika nosūtītas, un tas ir labs rezultāts uz populāciju vērstajām aptaujām. Tomēr salīdzinoši lielais neatbildējušo skaits var liecināt par šāda veida anketu sarežģītību. Vairāki autori norādījuši, ka iespējams lielāks neieņemamības ārstēšanas efekts tieši neatbildējušo pacientu vidū [10].

Lai precīzi novērtētu dzīves kvalitātes izmaiņas kritiskas kāju išēmijas pacientiem pēc lumbālās simpatektomijas, būtu nepieciešams prospektīvs pētījums. Lai novērstu to, ka netiek atbildēts uz kādu jautājumu, iespējams, anketu vajadzētu respondentiem lūgt aizpildīt elektroniski, kas nepieļautu iespēju neatbildēt uz kādu jautājumu, bet, ņemot vērā perifēro asinsvadu slimības pacientu vidējo vecumu un to kognitīvās spējas, arī šī metode neatrisinātu visas problēmas.

Epidemioloģija un blakusslimības

Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) vadlīnijās minēts, ka perifēro asinsvadu slimība biežāk sastopama vīriešiem nekā sievietēm jaunākās vecuma grupās. Kritiskas kāju išēmijas gadījumā šī attiecība ir 3 : 1 [12]. Arī mūsu iegūtie rezultāti to apstiprina: lumbālā simpatektomija sešas reizes biežāk veikta vīriešiem, un to vidējais vecums ir 64 gadi – tas ir par 6 gadiem mazāk salīdzinājumā ar sieviešu vidējo vecumu.

Nedaudz vairāk kā vienai piektdaļai mūsu pētījumā iekļauto pacientu ir cukura diabēts (CD). Daudzi pētījumi ir pierādījuši cukura diabēta nelabvēlīgo ietekmi uz PAOS. Intermitējoša klaidkācija divreiz biežāk novērojama CD pacientiem. Pacientiem ar CD perifēro asinsvadu slimības gaita ir agresīvāka nekā pacientiem bez CD, un viņiem lielie asinsvadi ātrāk iesaistās slimības procesā. Amputācija CD pacientiem nepieciešama piecas līdz desmit reizes biežāk [12].

Perifēro asinsvadu slimība (PAS), koronārā sirds slimība un cerebrālo artēriju slimība – tās visas ir aterosklerozes manifestācijas, un nereti šīs trīs slimības sastopamas vienlaikus. Pētot koronārās sirds slimības un cerebrālo artēriju slimības prevalenci, noskaidrots, ka tās sastopamas 40–60% PAS pacientu. PAS un cerebrālās artēriju slimības saistība ir vājāka salīdzinājumā ar KSS. *Duplex* izmeklējums miega artēriju slimību konstatē 26–50% intermitējošas klaidkācijas pacientu, bet tikai 5% PAOS pacientu anamnēzē ir kāds cerebrovaskulārs notikums [12]. Mūsu iegūtie rezultāti ir līdzīgi: 47,3% lumbālo simpatektomiju pacientu ir koronārā sirds slimība, 8,5% anamnēzē ir cerebrovaskulārs notikums.

Lumbālo simpatektomiju loma perifēro asinsvadu slimības ārstēšanā

Kaut arī mūsu rezultāti ir daudzsoļi, tomēr literatūrā atrodama strīdīga informācija par lumbālo simpatektomiju efektivitāti pacientiem ar nerekonstruējamu PAOS. Trūkst pētījumu, kas analizētu lumbālo simpatektomiju efektivitāti, meklējot tās pacientu grupas, kurām šī metode būtu efektīva. Tā, piemēram, spāņu kolēģi, analizējot 21 lumbālās simpatektomijas rezultātus, secina, ka lumbālajai simpatektomijai jāmeklē alternatīvas lietošanas metodes un PAOS pacientu ārstēšanā jāizmanto mūsdienu modernās medicīnas piedāvātās iespējas [8]. Arī spāņu kolēģis *Ruiz-Aragon*, kas analizējis pieejamo literatūru par šo metodi, secina, ka ārstēšanas iznākums, amputāciju biežums un mortalitāte nozīmīgi neatšķiras salīdzinājumā ar konvencionālo ārstēšanu [14].

Par lumbālo simpatektomiju variablu iznākumu liecina arī *Raducu Nemes* un kolēģu pieredze, kas apstiprina to, ka daļai pacientu šī metode ir efektīva – ekstremitāti saudzējoša. Gada laikā pēc operācijas 22,91% pacientu bija nepieciešams veikt apakšējās ekstremitātes amputāciju, saglabājot ekstremitāti 77,09% pacientu. Pēc diviem gadiem kopš operācijas kājas netika amputētas 58,33% pacientu [11].

Simpatektomiju efekts galvenokārt nav sasniegts tajos gadījumos, kad asinsvadu sienīša ir pārāk rigīda, lai tā varētu dilatēties, vai kur metabolas vai iekaisuma slimības rezultātā perifērie un vazomotorie nervi ir bojāti, kā tas vērojams *Buerger's* slimības un *diabetes mellitus* gadījumos. Dažas šķiedras var apiet simpātiskos ganglijus un tieši pievienoties somatiskajiem nerviem [19].

Lielākajā daļā publikāciju norādīti ieguvumi no lumbālās simpatektomijas – sāpju izžušana miera stāvoklī 60–75% pacientu salīdzinājumā ar slimības dabisko gaitu. Īstermiņa simptomu zudums novērojams 60%, bet ilgtermiņa ārstēšanas efektivitāte saglabājas tikai 50% pacientu. Labs rezultāts ir gados jaunākiem pacientiem ar īsu slimības anamnēzi, kuri ir pārtraukuši smēķēt un kuriem nav cukura diabēta. Diabēta radītie mikrovaskulārie bojājumi samazina perifēro vazodilatāciju. Lumbālā simpatektomija uzlabo slimības gaitu pacientiem ar sāpēm miera stāvoklī un išēmiskām čūlām [1].

Jaunākajās Amerikas Kardioloģijas koledžas un Amerikas Sirds asociācijas perifēro artēriju slimības ārstēšanas vadlīnijās [6], kā arī jaunākajā starptautiskajā dokumentā *TASC II* par perifēro artēriju slimības ārstēšanu [13] lumbālā simpatektomija netiek minēta kā ārstēšanas metode hroniskas kritiskas kāju išēmijas gadījumā. Kā alternatīvas ārstēšanas metodes ar labiem rezultātiem minētas intermitējoša pneimatiska kompresija, hiperbāra oksigenācija un muguras smadzeņu stimulācija. Aktīvi tiek pētīti jauni medikamenti un gēnu terapija. Tās visas ir ļoti dārgas ārstēšanas metodes, tāpēc tuvākajā nākotnē Latvijā lumbālajai simpatektomijai būs nozīmīga loma nerekonstruējamas perifēro asinsvadu slimības ārstēšanā, ar kuras palīdzību iespējams izvairīties no ekstremitātes amputācijas, mazināt pacientu ciešanas un uzlabot to dzīves kvalitāti.

Secinājumi

1. Pacientiem ar nerekonstruējamu perifēro asinsvadu slimību pēc lumbālās simpatektomijas dzīves kvalitāte ievērojami un statistiski ticami uzlabojas.
2. Lumbālās simpatektomijas efekts ir noturīgs – trīs līdz četrus gadus pēc tās dzīves kvalitāte nepasliktinās, bet turpina uzlaboties.
3. Lumbālo simpatektomiju loma perifēro asinsvadu okluzīvas slimības ārstēšanā ir neskaidra, nepieciešami jauni pētījumi, kas noteiktu pacientu grupu, kurai šī metode ir efektīvākā.

Literatūra

1. Agarwal, P., Sharma, D. Lumbar Sympathectomy Revisited: Current Status in Management of Periheral Vascular Disease. *The Internet Journal of Surgery*, 2009, Vol. 18, No. 1.
2. Ascher, E. Haimovici's Vascular Surgery. 2004, 651-659.
3. Cronenwett, J. L., Johnston, K. W. Rutherford's Vascular Surgery, 2010, 2444-2447.

4. Gardner, A. W., Parker, D. E., Montgomery, P. S., Scott, K. J., Blevins, S. M. Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Circulation*, 2011, Feb. 8, 123 (5): 491-8.
5. Hirsch, A. T., Haskal, Z. J., Hertzler, N. R., Bakal, C. W., Creager, M. A., Halperin, J. L. et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47: 1239-312.
6. Janjua, A. M., Basheer, E. A. Outcome of lumbar sympathectomy for peripheral vascular disease. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 2007, Sept.
7. Klomp, H. M. Outcome in patients with critical limb ischemia in the ESES-trial. 2009, 10-11.
8. Martinez, R. R., Grau, L. J., Martinez, P. A., Pardo, V. P. The past, present and future of lumbar sympathectomy. *Angiologia*, 1992, Jul.-Aug., 44 (4): 153-8.
9. Met, R. Diagnosis and Treatment of Critical Limb Ischemia. 2010, 110-120.
10. Hoeymans, N., Feskens, E. J. M., Van den Bos, G. A. M., Kromhout, D. Non-response bias in a study of cardiovascular diseases, functional status and self- health among elderly man. *Age and Ageing*, 1998, 27: 35-40.
11. Nemes, R., Surlin, V., Chiuțu, L., Georgescu, E., Georgescu, M., Georgescu, I. Retroperitoneoscopic lumbar sympathectomy: prospective study upon a series of 50 consecutive patients. *Surg Endosc*, 2011, Sep., 25 (9): 3066-70.
12. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 2007, 45 (Suppl S): S5-S67.
13. Sherif, R., Hatem, H., Mohamed, A., El-Mezain, M. Endoscopic versus open lumbar sympathectomy. *Egyptian Journal of Surgery*, 2009, January, Vol. 38, No. 1.
14. Ruiz-Aragon, J., Marquez, C. S. Effectiveness of lumbar sympathectomy in the treatment of occlusive peripheral vascular disease in lower limbs: systematic review. *Med Clin (Barc)*, 2010, Apr. 17, 134 (11): 477-82.
15. Sanni, A., Hamid, A., Dunning, J. Is sympathectomy of benefit in critical leg ischaemia not amenable to revascularisation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2005, Oct., 4 (5): 478-83.
16. Slovit, D. P., Sullivan, T. M. Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med*, 2008, Aug., 13 (3): 281-91.
17. Standring, S. *Gray's Anatomy* 4th Edition. 2008.
18. TAMARIS: Gene therapy fails in phase 3 trial of critical limb ischemia. AHA report 2010.
19. Verma, Y. S., Thakur, J. R., Sodhi, S. S. Evaluation of Chemical Sympathectomy for Chronic Arterial Ischemia of lower limb(s). *J Anesth Clin Pharmacology*, 2007, 23 (4): 391-394.

Summary

Introduction: *Peripheral vascular occlusive disease (PVOD) is the most common cause of leg amputations and/or loss of normal walking ability. It is associated with high systemic morbidity and mortality. Revascularization is the mainstay of treatment but is not*

possible for patients with no run-off vessels or severe illnesses. Lumbar sympathectomy (LS) has been proposed as an alternative to revascularization. The role of sympathectomy for management of peripheral vascular disease is still controversial, but it may be helpful in selected patients. Indications for LS are limited to patients with unreconstructable arterial disease or vasospastic conditions of the leg and foot. The main aim of LS is limb salvage and improvement of patients quality of life (QoL).

Methods: This is a retrospective study, performed at Pauls Stradins Clinical University Hospital at the Department of Vascular Surgery. Patients suffering from unreconstructable PVOD undergoing LS between January 2007 and December 2008 were included in the study. Quality of life was measured using the disease specific questionnaire VascuQol, which is a sum-score based instrument. The questionnaire consists of 25 items on five domains: Pain, Activity, Emotional, Symptoms and Social. The VascuQol questionnaire was translated in Latvian and Russian language and sent to the patients in August 2011. The patients were asked to evaluate their Qol before lumbar sympathectomy, two weeks after LS and at the time when they filled out the questionnaire.

Results: One hundred and sixty five patients underwent LS from January 2007 to December 2008. One hundred and forty two were male (86,1%) and 23 (13,9%) were female. The mean age for males was $64,7 \pm 9,1$ years, but for females was $71,0 \pm 7,5$. The questionnaire was sent out to 114 (69%) patients and 61 responses (53,5%) were received back for analysis. The mean time after surgery was $3,8 \pm 0,5$ years. Improvement in quality of life after lumbar sympathectomy has been shown in all domains: pain, activity, emotional, symptoms and social ($p < 0,001$). Global Qol increased by 39% two weeks after LS, and by 42% at the time of questionnaires were answered. Pain declined by 52% two weeks after LS, and by 60% at the time of final evaluation. There was a trend for improvement, which did not reach statistical significance comparing two weeks and the last point of evaluation of QoL.

Conclusion: There is an improvement of QoL after lumbar sympathectomy for patients with unreconstructable PAOD. The effect of lumbar sympathectomy is persistent three years after surgery. The role of lumbar sympathectomy for management of peripheral vascular disease is still controversial and more studies to determine target groups are needed.

Keywords: lumbar sympathectomy, unreconstructable peripheral vascular occlusive disease, quality of life, VascuQol.

**Jaunu psihoaktīvu vielu –
apreibinošo smēķējamo augu maisījumu –
lietošanas tendences Latvijā un Eiropā**
*Trends in New Psychoactive Substance –
Herbal Smoke Mixtures Use in Latvia and in Europe*

Astrīda Stirna, Sarmīte Skaida

Valsts SIA «Rīgas psihiatrijas un narkoloģijas centrs»
Narkoloģiskās palīdzības dienests
Tvaika iela 2, Rīga, LV-1005
E-pasts: astrida.stirna@rpnc.lv; sarmite.skaida@rpnc.lv

Smēķējamie augu maisījumi (*Spice*), kuru sastāvā ietilpst herbālās un sintētiskās sastāvdaļas un kuru ietekme uz cilvēka organismu līdz galam nav izpētīta, rada potenciālus draudus sabiedrības veselībai un drošībai, jo to lietošana var radīt neprognozējamās sekas. Šī darba mērķis ir sniegt pārskatu par jauno psihoaktīvo vielu – *Spice* – lietošanas tendencēm Latvijā un Eiropā, to izplatības ceļiem, izraisītajiem veselības traucējumiem, īpašu uzmanību pievēršot nepieciešamajiem rīcības virzieniem, lai ierobežotu to lietošanu. Apskatīta literatūra par *Spice* izplatību un to radītām juridiskām un klīniskām problēmām. Eiropas un Latvijas statistiskā informācija liecina par strauju *Spice* izplatību kopš 2008. gada, un tai ir tendence pieaugt. Tomēr nepieciešami turpmāki plaši epidemioloģiski pētījumi, kas noteiktu šo vielu lietošanas izplatību un īpatnības dažādās iedzīvotāju vecuma grupās, analizējot to lietošanas iemeslus, klīniskās izpausmes un lietošanas sekas. Perspektīvā tie varētu sniegt lielu ieguldījumu sabiedrības veselībā un drošībā.

Atslēgvārdi: jaunas psihoaktīvas vielas, smēķējamie augu maisījumi, *Spice*, sintētiskie kanabinoīdi, psihotiski traucējumi, atkarība.

Pārskata mērķis

Pārskata mērķis ir sniegt aktuālu informāciju, apkopojot un analizējot pieejamos literatūras datus par smēķējamo augu maisījumu (*Spice*) izplatības tendencēm Latvijā un Eiropā, to izplatības ceļiem un izraisītajiem veselības traucējumiem. Īpaša uzmanība pievērsta nepieciešamajiem rīcības virzieniem, lai ierobežotu to lietošanu, kā arī izvērtētas augu maisījumu un to sastāvā esošo sintētisko kanabinoīdu klīniskās un laboratoriskās diagnostikas un ārstēšanas iespējas.

Pārskats sastādīts, balstoties uz pēdējo gadu *Spice* izplatības pētījumiem, kas publicēti Eiropas Narkotiku un narkomānijas uzraudzības centra (EMCDDA) ziņojumos un pārskatos, Apvienoto Nāciju Organizācijas publikācijās, Pasaules Veselības organizācijas ziņojumos, Slimību profilakses un kontroles centra pētījumos un pārskatos, Rīgas psihiatrijas un narkoloģijas centra vadības ziņojumos, Valsts policijas pārskatos, zinātniskās publikācijās un ziņojumos.

Apreibinošo augu lietošanas vēsture

Apreibinošos augus cilvēki ir lietojuši visā cilvēces vēsturē. Viņi jau senatnē vēlējās izmainīt apziņu, cenšoties reliģiskajos rituālos pastiprināt dalībnieku vienotību un panākt kontaktu ar viņpasauli. Arī dziedniecībā apreibinošas vielas lietotas gan kā līdzekļi, lai izmainītu apziņu, gan kā zāles, gan kā zāļu sastāvdaļa. Turklāt laika gaitā cilvēki, lietodami šīs apreibinošās un apziņu izmainošās vielas, ir vēlējušies bagātināt savstarpējos sociālos kontaktus.

Sāpes remdējošās, nomierinošās vai apziņu izmainošās augu īpašības cilvēki bija iepazinuši jau sen. No maģiskajiem augiem vispazīstamākie ir kokas krūma lapas, Indijas kaņepes jeb hašišs, mušmires, kā arī dažādi kaktusi. Augus ar apreibinošām īpašībām izmantojot reliģiskajos rituālos, šamaņi ar to palīdzību centās saskatīt pārdabīgas vīzijas un sasniegt kontaktu ar dieviem. Rituālu dalībniekiem šie augi pastiprināja vienotības sajūtu. Šādi «apziņas paplašināšanas» rituāli bagātināja arī atsevišķu dalībnieku pārdzīvojumus. Indijas kaņepju psihoaktīvās īpašības pazina senie grieķi un romieši. Āzijā ar to palīdzību jau pirms tūkstošiem gadu dziedināja dažādas kaites. Tās izmantoja arī meditācijā, lai palīdzētu koncentrēties. Grieķi un romieši piedāvāja hašišu (kaņepju sveķus) viesiem smēķēšanai, lai nodrošinātu viņiem labu omu un noskaņojumu [25].

Pagājušajā gadsimtā, sākoties straujai ķīmijas un farmakoloģijas attīstībai, tika iegūtas jaunas atkarību izraisošas vielas, kas papildināja no dabīgām izejvielām ražoto produktu klāstu. 20. gadsimta 70. gados līdzās dabīgo psihoaktīvo vielu (opijs, heroīns, kokaīns) lietošanai aizsākās sintētiski iegūto psihoaktīvo vielu (amfetamīns, ekstazī, LSD u. c.) lietošana, kas turpinās joprojām. Ar katru gadu pieaug kaņepju preparātu izplatība. Tā rezultātā palielinājies jaunu cilvēku skaits, kas ierindojas tā saucamo «eksperimentētāju» vai epizodisko lietotāju kategorijā, kuriem vēl nav izveidojusies atkarība [24].

Kopš 21. gadsimta sākuma vērojama nelabvēlīga jaunu psihoaktīvo vielu lietošanas tendence Eiropā un arī Latvijā – ir parādījies ļoti plašs apreibinošo vielu klāsts, tostarp augu valsts produkti ar stimulējošu un halucinogēnu iedarbību [36].

Sintētiskos kanabinoīdus bieži pievieno augu maisījumiem, to daudzveidība un lielais skaits rada grūtības tos identificēt, uzraudzīt un novērtēt riskus. Gandrīz nekas nav zināms par šo vielu farmakoloģiskām, toksikoloģiskām un drošības īpašībām. Pievienoto sintētisko kanabinoīdu veids un daudzums arī var atšķirties, un daži savienojumi var būt ļoti aktīvi pavisam mazās devās, līdz ar to nevar izslēgt pārdozēšanu, kas draud ar smagām psihiskām un citām komplikācijām [10].

Kopš 2008. gada Latvijā pēc jauno psihoaktīvo vielu izplatīšanās smēķējamo augu maisījumu veidā valstī tika veikti vairāki likumdošanas pasākumi situācijas stabilizēšanai un norādīto vielu nelikumīgās aprites apkarošanai [23]. Šo maisījumu sastāvā atklājot herbālās un sintētiskās sastāvdaļas un ietverot tos kontrolējamo narkotisko un psihotropo vielu sarakstos, to izplatība tika ierobežota, bet ne pilnībā pārtraukta. Turpinājās to tirdzniecība ar interneta resursu starpniecību un specializētos kioskos [39].

Spice izplatība Eiropā

Kopš 20. gadsimta 80. gadiem Eiropā jaunās psihoaktīvās vielas dēvē par «atļautiem apdullinātājiem», ko tirgo kā likumīgas alternatīvas labi pazīstamajām kontrolētām narkotikām un parasti pārdod internetā vai smēķēšanas piederumu veikalos. Termins «atļautie apdullinātāji» nozīmē, ka tos nekontrolē narkotiku likumi, kas maldina pircējus, jo vairākas vielas to sastāvā var tikt kontrolētas [2]. Ar Eiropas Padomes lēmumu ir definētas jaunās narkotiskās vai psihoaktīvās vielas, nosakot, ka tās ir vielas, kas sastopamas tīrā veidā vai kāda preparāta sastāvā, ko nekontrolē atbilstoši 1961. gada Apvienoto Nāciju Organizācijas Vienotajai konvencijai par narkotiskām vielām vai 1971. gada Apvienoto Nāciju Organizācijas Konvencijai par psihotropām vielām, bet kas var būt sabiedrības veselības apdraudējums un ir salīdzināms ar minētajās konvencijās uzskaitīto vielu radīto apdraudējumu [28]. Eiropas Narkotiku un narkomānijas uzraudzības centrs (EMCDDA) ir centrālais Eiropas Savienības vispusīgas informācijas avots par narkotikām, un tā galvenais uzdevums ir apkopot un izplatīt informāciju par vielu lietošanu, balstoties uz ANO konvencijām. EMCDDA arī aktīvi veic jauno psihoaktīvo vielu uzraudzību, kas nav iekļautas konvencijās, bet var būt sabiedrības veselības un sociālo risku potenciālas izraisītājas [3, 4]. EMCDDA ikgadējos ziņojumos apraksta, ka sākumā šie produkti bija populāri tikai nelielās lietotāju – eksperimentētāju grupās. To popularitāte Eiropā sāka strauji pieaugt 2008. gadā, bet pēdējo gadu laikā Eiropā ir parādīties rekordliels skaits pirmoreiz identificētu jaunu vielu: 2009. gadā – 24 un 2010. gadā – 41. Laika posmā no 1997. līdz 2010. gadam Eiropā tika oficiāli atzītas vairāk nekā 150 jaunas psihoaktīvas vielas [2].

Eiropā jau 2006. gadā internetā in dažos veikalos tika pārdoti augu maisījumi ar nosaukumu *Spice*, kas reklamēti kā vīraki vai gaisa atsvaidzinātāji, kuri atgādina sausās smaržas, kaltētas augu sastāvdaļas, nevis kvēpināmos produktus. Ja šos dūmus ieelpo, daži lietotāji to iedarbību raksturo kā līdzīgu kanabisa radītajam efektam [9, 19]. Jau šajā laikā Vācijas presē un televīzijā parādījās informācija par «legālo» kaņepju lietošanas strauju izplatību [10].

Informācijā uz *Spice* iepakojumiem norādīts, ka to sastāvā ir pat 14 augu izcelsmes sastāvdaļas. Dažu *Spice* sastāvā konstatētas halucinogēnās sēnes [8]. Augu maisījumu sastāvā ir identificēti sintētiskie kanabinoīdi, un šie maisījumi tiek pārdoti ar dažādiem nosaukumiem, piemēram, *K2*, *Spice*, *Spice Gold*, *Spice Diamond*, *Solar Flare*, *PEP Spice*, *Fire and Ice* u. c. [27]. Šie augu maisījumi tiek safasēti nelielās paciņās (1–5 grami katrā), tās bieži ir krāsainas un mākslinieciski noformētas, tajās ir zaļgani brūns augu materiāls. Uz dažām paciņām atzīmēts, ka produkts «nav paredzēts lietošanai cilvēka uzturā» [26]. Parasti augu maisījumus pārdod specializētos kioskos, ielu tirdzniecībā un internetā. Lai arī katra produkta saturs ir citāds, tajos visos ir dažādas augu kombinācijas. Tipiskākie ir šādi augi: *Canavaliarosea*, *Nymphaeacaerulea*, *Scutellarianana*, *Pedicularisdensiflora*, *Leonotisleonurus*, *Zornialatifolia*, *Nelumbonucifera* jeb vienkārši lotoss, *Leonurussibiricus* [37]. Uz augu maisījumu paciņām norādīts, ka šis produkts satur 0,4–3,0 gramus dažādu potenciāli psihoaktīvu augu, daži no tiem ir zināmi kā «marihuānas aizstājēji». Farmakologi un toksikologi ir konstatējuši, ka dažu sastāvdaļu, kas norādītas uz iepakojuma, to sastāvā faktiski nemaz nav. Bioloģiskos

un psiholoģiskos efektus, ko apraksta lietotāji, izraisa sintētiskie kanabinoīdi, kuri netiek norādīti uz iepakojumiem, kaut arī produkts tiek pārdots kā dabīgs [7]. Kalcītie, sasmalcinātie, sakapātie augi ir apsmidzināti ar sintētiskos kanabinoīdus saturošu šķidrumu, tādējādi paaugstinot augu potenci un radot klasisko kanabisa iedarbību, ja šos kvēpināmā vīraka materiālus uzsmēķē. Sintētiskās vielas ir pievienotas slepeni, jo informācijā uz *Spice* produktu iepakojuma minētas tikai zāļu izcelsmes sastāvdaļas [37].

Spice produktus, kā arī daudzus citus tiem līdzīgus augu maisījumus kopš 2008. gada var iegādāties veikalos, kas pārdod «legālas apreibinošās vielas», vismaz deviņās Eiropas Savienības dalībvalstīs (Čehijas Republikā, Vācijā, Latvijā, Lietuvā, Luksemburgā, Austrijā, Polijā, Portugālē, Apvienotajā Karalistē). Šīs valstis ir veikušas plašus analītiski zinātniskus pētījumus, lai varētu noteikt *Spice* produktu psihoaktīvās sastāvdaļas [14]. Tiesu eksperti ķīmiķi secināja, ka tie nebūt nav nekaitīgi, kā tika reklamēti. Augu maisījumu psihoaktīvās iedarbības sastāvdaļas tika klasificētas kā sintētiskas piedevas [20]. 2008. gada decembrī Vācijā un Austrijā atklāja sintētisku kanabinoīdu *JWH-018*, kas bija identificēts augu maisījumu sastāvā. Eiropā ziņoja, ka eksperimentos ar dzīvniekiem *JWH-018* izraisīja tādu pašu efektu kā tetrahidrokanabinols (THC), kas ir kaņepju produktu galvenā aktīvā viela, tikai daudzārt spēcīgāka, bet *JWH-018* ķīmiskā struktūra ievērojami atšķiras no THC struktūras. 2009. gada sākumā tika atklāti vēl citi sintētiskie kanabinoīdi [37].

EMCDDA un Eiropola ikgadējā ziņojumā publicēts, ka 2010. gadā ir oficiāli identificēta 41 jauna psihoaktīva viela, tas ir lielākais skaits Eiropas Savienībā, kopš izveidots informācijas apmaiņas mehānisms. No šīm vielām 11 ir sintētiskie kanabinoīdi, to kopējais skaits sasniedz vairāk nekā divdesmit [16]. Apvienoto Nāciju Starptautiskā narkotiku kontroles komiteja 2011. gada ziņojumā atzīmēja, ka Vācijā 2010. gadā pirmo reizi atklāta nelegāla sintētisko kanabinoīdu laboratorija [22].

Pašlaik ir konstatēta kanabinoīdu receptoru aktivitāte vairāk nekā simt savienojumiem, un tiek prognozēts, ka arī turpmāk narkotiku aprītē parādīsies jaunas vielas no dažādām ķīmisko vielu grupām [37]. Sintētiskie kanabinoīdi, kuri ir atklāti augu maisījumos, netiek starptautiski kontrolēti. Ņemot vērā potenciālos veselības riskus, daudzas Eiropas valstis šīs vielas kontrolē nacionālā līmenī [21]. Eiropas Savienībā ir izstrādātas vadlīnijas jauno psihoaktīvo vielu riska novērtējumam, kas palīdz valstīm izvērtēt jaunatklāto vielu potenciālos veselības, sociālos, vielu ražošanas, izplatīšanas, noziedzības un kontroles pasākumu iespējamus riskus [11]. ANO konvencijas nekontrolē nevienu sintētisko kanabinoīdu, un nav nekādas informācijas, ka kāds no tiem būtu atļauts kā medikaments [12]. ANO narkotiku kontroles 2010. gada ziņojumā minēts, ka Baltkrievijā un Ukrainā daži sintētiskie kanabinoīdi tiek pievienoti vielām, kuras kontrolē nacionālā likumdošana [35]. ANO aicina visas valstis veikt pētījumus, lai noskaidrotu *Spice* ražotāju atrašanās vietas [34].

Kanabinoīdi, to veidi un iedarbība

Kanabinoīdi ir viena no populārākām apreibinošām vielām jauniešu vidū. Kanabinoīdus dabā sastop kaņepju augos, un tās ir galvenās darbīgās vielas hašiša un marihuānas sastāvā. Kanabinoīdi ir ķīmisko savienojumu (terpenofenola) grupa, un daļai šīs grupas molekulu piemīt afinitāte jeb spēja saistīties ar noteiktiem

kanabinoīdu receptoriem cilvēka smadzenēs, tāpēc tās ir psihoaktīvas. Psihoaktīvā darbība balstās uz dažādu kanabinoīdu molekulu savstarpējo iedarbību, bet galvenā aktīvā viela starp tām ir delta-9-tetrahidrokanabinols (THC), kas saistās ar kanabinoīdu receptoriem smadzenēs [13]. Kanabinoīdu receptori ir atklāti 1980. gadā, un to veidi ir CB1 un CB2. Katram receptoru veidam ir atšķirīga loma cilvēka organismā. CB1 atrasti smadzenēs – bazālajos ganglijos, limbiskajā sistēmā, hipokampā, smadzenītēs, kā arī sievietes un vīriešu reproduktīvajā sistēmā. Šie receptori atbild par kanabisa eiforisko un antikonvulsīvo efektu. CB2 atrasti imūnsistēmā, liesā un pārsvarā perifērajā nervu sistēmā, arī smadzenītēs. Šie receptori ir atbildīgi par pretiekaisuma efektu un, iespējams, arī citiem efektiem [20].

Ir zināmi 3 galvenie kanabinoīdu veidi:

- *fitokanabinoīdi* – augu valsts produkti, to galvenā sastāvdaļa ir THC ar analgezējošu un neiroprotektīvu iedarbību;
- *endogēnie kanabinoīdi* – tie dabiski sintezējas cilvēka organismā, tie ir kanabinoīdu receptoru ligandi – anandamīds un tam radniecīgie savienojumi, kuri veidojas no polinepiesātinātām taukskābēm. Tie, piemēram, atbild par apetītes regulēšanu;
- *sintētiskie kanabinoīdi* – tiem ir atšķirīga struktūra nekā augu valsts pārstāvjiem, taču piemīt tādas pašas farmakoloģiskās īpašības. Sintētiskie kanabinoīdi ir CB1 receptoru agonisti, un tie straujāk izdalās no organisma, tāpēc laboratorijas pārbaudēs to pēdas organismā var atklāt tikai dažas dienas pēc lietošanas, taču dabīgo kaņepju produktu metabolītus cilvēka organismā reizēm var konstatēt pat mēnesi pēc to pēdējās lietošanas reizes [37].

Sintētiskie kanabinoīdi ir jaunākās paaudzes dizaina narkotikas. Dizaina narkotikas ir farmācijas produkti, kas tiek radīti, dažādos veidos modificējot narkotiku molekulāro struktūru. Līdzīgi kā marihuānu, sintētiskos kanabinoīdus saturošus produktus galvenokārt lieto smēķējot. Tos mēdz arī sajaukt ar marihuānu vai gatavot kā augu uzlējumu un dzert. Augu maisījumiem tiek pievienotas arvien jaunas sintezētās psihotropās vielas ar kanabimimētisku iedarbību, kuras nav ietvertas aizliegto vielu sarakstos [7]. Augu maisījumiem piemīt psihoaktīva iedarbība gan ar stimulējošu, gan nomierinošu efektu, var būt arī halucinogēna iedarbība, tomēr šo marihuānas efektam līdzīgo iedarbību nesaista ar augiem, kas atrodas šajos iepakojumos, bet gan ar sintētiskiem piejaukumiem. Bieži šie maisījumi kalpo kā kanabisa produktu surogāti cilvēkiem, kam ir jāizvairās no pārbaudēm sakarā ar kriminālabildību par aizliegtu vielu lietošanu [9]. Ņemot vērā, ka jaunās psihoaktīvās vielas tiek ķīmiski sintezētas un to struktūru iespējams dažādi modificēt, Eiropā un arī visā pasaulē tiek izplatītas arvien jaunas vielas [13].

Laboratoriskās tehnoloģijas sintētiskajiem kanabinoīdiem ir izstrādātas pavisam nesen, un ne visās valstīs ir iespējas tās lietot, ņemot vērā arī daudzos sintētisko kanabinoīdu veidus. *Spice* identifikācijas metodes ir ļoti ierobežotas, tās nav pieejamas daudzās laboratorijās, un jaunu metožu ieviešana ir izraisījusi milzīgu interesi ķīmiķu toksikologu vidū [38]. Pēcķīmiskās pamatstruktūras sintētiskos kanabinoīdus iedala septiņās pamatgrupās:

- 1) naftoilindoli,
- 2) naftilmetilindoli,

- 3) naftoilpiroli,
- 4) naftilmetilindēni,
- 5) fenilacetilindoli (benzoilindoli),
- 6) cikloheksilfenoli,
- 7) dibenzopirāni (klasiskie kanabinoīdi).

Sintētisko kanabinoīdu nosaukumos izmanto dažādu nosaukumu saīsinājumus (JWH, HU, AM, RSC, CRA) un ciparus, bet konkrētas vielas ķīmiskā formula praktiski ir kādas iepriekš minētās grupas atvasinājumi [20].

Zinātniskajā literatūrā ir detalizēti aprakstītas sintētisko kanabinoīdu sintezēšanas metodes. Radoši ķīmiķi spēj viegli sintezēt simtiem līdzīgu savienojumu, kuriem ir augsta iespējamība uzrādīt kanabinomimētisku efektu [37].

2009. gadā Vācijā tika veikts pētījums par abstinences sindroma un atkarības veidošanos pēc *Spice gold* lietošanas. *Spice* izraisa līdzīgus efektus kā kanabiss, un to sastāvā tika atklāti sintētiskie kanabinoīdi. Lietotāji apraksta reibumu līdzīgi kanabisa reibumam, tikai spēcīgāk izteiktu. Atkārtotas lietošanas gadījumos tika konstatēti abstinences simptomi: devu paaugstināšana, stipra tieksme pēc atkārtotas lietošanas, lietošanas turpināšana, neņemot vērā sekas, nolaidīga izturēšanās pret saviem pienākumiem u. c. Atkarības simptomi attīstījās 8 mēnešu laikā. Šīs vielas agonistiski iedarbojās uz kanabinoīdu receptoriem CB1 un CB2. Izrādījās, ka tiem ir daudz augstāka receptoru afinitāte nekā dabīgajiem kanabinoīdiem. Iespējams, atkarības veidošanās cēlonis ir šo vielu kanabinomimētiskais efekts. Novērojumi apliecina, ka nepieciešams veikt izmaiņas vielu klasifikatoros, jo iespējams, ka tuvākā laikā tiks sintezētas arvien jaunas vielas [41]. Nelegālo narkotiku konsultatīvā padome Londonā (ACMD) ziņojumā par sintētiskiem kanabinoīdu agonistiem rekomendēja vienkāršot šo vielu kontroli pēc ģenēriskas definīcijas ķīmiskās pamatstruktūras [33]. Ģenēriskā sistēma nozīmē, ka tiek kontrolētas ne tikai vielas, bet arī šo vielu izomēri, ēteri, esterī un sāļi, kas ir ietverti narkotisko un psihotropo vielu sarakstos saskaņā ar ANO konvencijām [6]. 2011. gada ACMD ziņojumā norādīts, ka pastāv diagnostiskas grūtības neatliekamās palīdzības un toksikoloģijas centros, jo toksikoloģisko analīžu rezultātus nevar izmantot ārstēšanas procesā, tāpēc, ka rezultāti tiek saņemti pēc pacientu izrakstīšanas no stacionāra un pamatā analīzes tiek veiktas tikai pētniecības nolūkos. Toksikoloģijas speciālistiem kopā ar analītiskās toksikoloģijas laboratorijām ir ievērojamas grūtības identificēt šīs jaunās psihoaktīvās vielas, jo nepieciešamas laboratorijas iekārtas un vielu standarti. Turklāt pēdējā gada laikā konstatēts, ka ģenēriskās definīcijas neietver visus potenciālos jauno psihoaktīvu vielu analogus [32].

Apvienoto Nāciju ziņojumā par augu maisījumu sastāvā esošo sintētisko kanabinoīdu iedarbību aprakstīts, ka aktīvās vielas organismā sāk iedarboties dažu minūšu laikā pēc to lietošanas, tas izpaužas kā psihotiski traucējumi un atgādina kanabisa lietošanas klīniskos simptomus – sākas pēkšņi, ar eiforiju, uztveres un domāšanas traucējumiem, izmainītu apziņas stāvokli. Bieži tiek ziņots par kardiovaskulārām problēmām un psiholoģiskām problēmām, tādām kā panikas lēkmes u. c. [37]. Pacienti raksturīga daudzrunība, nesakarīga runa, viņi var kaut kur bēgt, var būt agresīvi, apjukuši. Dažreiz ir novērojams emocionāls sajukums (maiņņgs afekts), ātri izsīkstošs uzbudinājums. Kontakts ar pacientiem ir nepilnīgs un

īslaicīgs, pacienti nespēj koncentrēties, dažreiz iestrēgst vienā pozā, var būt krāsainas halucinācijas, paranoja. Psihotiski traucējumi var ilgt no dažām dienām līdz dažām nedēļām [24]. Vācijā un Itālijā pēc augu maisījumu lietošanas, kuru sastāvā identificēts sintētiskais kanabinoīds JWH-122, novēroti ģeneralizēti muskulatūras krampji ar samaņas zudumu, kā rezultātā nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija [36].

Tabula

Kanabinoīdu reibuma klīniskā simptomātika

<i>Somatiskie simptomi</i>	<i>Neiroloģiskie simptomi</i>	<i>Psihiskie simptomi</i>	<i>Ārējais izskats un citas pazīmes</i>
Tahikardija	Acu zīlītes paplašinātas, ar vāju reakciju uz gaismu	Uzmanības un koncentrēšanās traucējumi	Pēkšņs sākums
Sejas, zāvas, sklēru hiperēmija	Nistagms	Muļķošanās, nedabiski smieklī	Ekstraverts, runīgs, aktīvs
Acu plakstiņu pietūkums	Koordinācijas traucējumi	Raudas	Dažādas izjūtas – no ļoti patīkamām līdz izteikti negatīvām
Acu spīdīgums	Dizartrijs	Trauksmainība (līdz psihozei)	Neadekvāta uzvedība
Sausums mutē	Tremors	Derealizācija	Iespējama agresivitāte
Brūna, aplikta mēle		Depersonalizācija	Kontakts nepilnīgs, īslaicīgs
Sausas gļotādas		Izteiktas halucinācijas	
Hipertensija		Baiļu sajūta	
Bada sajūta			
Slāpes			

Atveseļošanās process norit ar nereziduālu, psihotisku simptomātiku, kas līdzīga šizofrēnijas pacientiem. Ja šajā laikā atkārtoti lieto kanabinoīdus, stāvoklis pasīnās [26]. Sintētisko kanabinoīdu aktīvās vielas organismā izplatās uz orgāniem un audiem, kuri ir bagāti ar lipīdiem, tāpēc šīs vielas no organisma izdalās dažu dienu laikā. Hroniski lietojot, iespējama akumulācija. Metabolīti ar urīnu izdalās 24–48 stundu laikā. Šīs vielas urīnā var identificēt ar ķīmiski toksikoloģiskām izmeklēšanas metodēm – gāzu hromatogrāfijas – masspektrometrijas (GCMS), šķīduma hromatogrāfijas – masspektrometrijas (LC-MS) vai plānslāņa hromatogrāfijas (PSH) metodi [38].

Spice izplatība Latvijā un problēmas veselības aprūpē

Lai arī informācijā uz šo augu maisījumu iepakojumiem ir norādītas augu izcelsmes sastāvdaļas, par šo augu farmakoloģiskām un toksikoloģiskām īpašībām ir zināms ļoti maz. Nav iespējams prognozēt potenciālo risku veselībai un iespējamo psihoaktīvu efektu, jo nav informācijas arī par sintētisko sastāvdaļu klātbūtni šajos maisījumos [34].

2011. gadā Latvijā tika veikts riska novērtējums vienam sintētiskam kanabinoīdam (JWH-210), kas pieder pie naftoilindolu grupas un pirmo reizi identificēts 2010. gada novembrī. Šai vielai raksturīgi izteikti veselības traucējumi,

piemēram, Vācijā un Itālijā bijuši vairāki smagi intoksikācijas gadījumi ar spēcīgām halucinācijām [31].

Latvijā līdz šim nav iespējams identificēt sintētiskos kanabinoīdus bioloģiskajā vidē, jo nav ieviestas un apstiprinātas nepieciešamās izmeklēšanas metodes [30]. Tāpēc bieži šie produkti kalpo kā kaņepju surogāti cilvēkiem, kam ir jāizvairās no pārbaudēm, jo laboratoriskos izmeklējumos šo jauno psihoaktīvo vielu klātbūtni nevar konstatēt [23].

Rīgas Psihiatrijas un narkoloģijas centra vadības ziņojumā par darbību 2011. gadā atspoguļota problēma, ka sakarā ar jaunu psihoaktīvu vielu lietošanas straujo izplatību pacienti tiek hospitalizēti intoksikācijas stāvoklī neatliekamās medicīniskās palīdzības sniegšanai, kā arī nogādāti Alkohola, narkotisko un psihotropo vielu reibuma ekspertīzes nodaļā, lai veiktu medicīniskās pārbaudes narkotisko, psihotropo un toksisko vielu ietekmes noteikšanai. Veicot šīm personām ķīmiski toksikoloģiskos izmeklējumus ar esošajiem standartiem un Latvijā apstiprinātām tehnoloģijām, lietotās vielas nav iespējams identificēt. 2011. gadā bija vairāk nekā 170 šādi gadījumi, kad nebija iespējams identificēt vielu klātbūtni bioloģiskās vidēs, kaut arī klīniski un pēc izmeklējamo personu vārdiem tika apstiprināta vielu lietošana. Jauno psihoaktīvo vielu identifikācijai bioloģiskās vidēs nepieciešams ieviest jaunas izmeklēšanas metodes. Sakarā ar šo jauno vielu straujo izplatību Eiropā tiek strauji ieviestas biočipu matricu tehnoloģijas, kas ir pasaulē jaunākā inovatīvā tehnoloģija, kurā izmanto pilnībā jaunu imūnķīmijas testēšanas principu [30].

Spice izplatība Latvijā un problēmas tiesībsargājošo iestāžu skatījumā

Popularitāti apreibinošo vielu lietotāju vidū jau 2009. gadā bija ieguvuši aromātiskie augu maisījumi, kas bija brīvi pieejami un tika tirgoti ar dažādu interneta mājas lapu starpniecību. Augu maisījumu izplatība tika konstatēta ne tikai Rīgas teritorijā, bet visā valstī. Uz Latvijas pilsētām un to rajoniem eksotisko augu maisījumi tika nogādāti un izplatīti naktisklubos, tirdzniecības punktos vai individuāli ar kurjera starpniecību [39]. Dažās izplatīšanas vietās šie maisījumi tiek pārdoti tikai personām, kas sasniegušas 18 gadu vecumu. Vairākās tirdzniecības vietās iespējams iegādāties arī aprīkojumu smēķēšanai – dažādas pīpes un bongus. Maisījumi tiek pārdoti 500 mg, 2 g, 3 g, 6 g paciņās, un to cena svārstās no 5 līdz 36 latiem. Nereti interneta mājaslapās tiek piedāvāta piegāde mājās un iegāde vairumā, kā arī lietotāji dalās pieredzē par dažādiem izmēģinātajiem produktiem [40].

Latvijā dažos veikalos un interneta vietnēs parādījās augu maisījumi ar tādu pašu nosaukumu kā Eiropā – *Spice*. Šos eksotiskos aromātiskos augu maisījumus ir iespējams iegādāties arī ar dažādiem citiem nosaukumiem, piemēram, *Spice gold*, *Spice silver*, *Spice diamond*, *Sence*, *Smoke*, *Goa mix*, *Alarma* u. c. [39].

Nacionālā veselības dienesta 2010. gada Nacionālajā ziņojumā par situāciju ar narkomānijas problēmām Latvijā aprakstīts, ka, izmantojot kurjerpasta sūtījumus, jaunās psihoaktīvās vielas tiek ieviestas no Ķīnas un Indijas vai citām austrumu valstīm, kurās šie augi tiek novākti. Sintētiskie kanabinoīdi visos sūtījumos konstatēti pulverveidā. Visticamāk, šīs vielas nonāk vietējā tirgū, kā arī tiek transportētas uz citām Eiropas Savienības valstīm. Lielākoties tie ir sūtījumi 1 vai 2 kg iepakojumos [29].

2009. gada novembrī vairākas augu maisījumu psihoaktīvās sastāvdaļas tika iekļautas kontrolējamo vielu sarakstā, kā rezultātā strauji samazinājās augu maisījumu izplatība [39]. Šo maisījumu izplatība tika ierobežota, bet ne pilnībā pārtraukta. Tie tiek izplatīti ne tikai tabakas tirdzniecības vietās, bet arī interneta vietnēs, uzrādot kontaktinformāciju un telefona numuru [24].

Ātrums, kādā jaunas psihoaktīvas vielas var parādīties un tikt izplatītas, ir izaicinājums likumdošanas procedūrai, lai aizliegtu un kontrolētu šo vielu izplatību konkrētā valstī. Pa to laiku, kamēr tiek izvērtēts apdraudējums, ieviesta jauno vielu kontrole un aizliegumi likumdošanā, to izplatītāji gūst nozīmīgu peļņu. Politikas veidotāji prasa jaunus, ātrākus un efektīvākus narkotiku kontroles veidus, kas aizsargātu sabiedrības veselību un, ja iespējams, atturētu piegādātājus atrast jaunas vielas cikla turpināšanai [3].

2011. gadā Latvijā veiktā pētījumā «Atkarību izraisošo vielu lietošanas paradumi un tendences skolēnu vidū», ņemot vērā pēdējo gadu aktualitāti, tika ietverti jautājumi par *Spice* lietošanu apreibināšanās nolūkos. Pēc datu analīzes, 11% skolēnu vecumā no 15 līdz 16 gadiem kaut reizi mūžā ir lietojuši *Spice* grupas vielas, kas parasti iegādātas specializētos kioskos vai tirgū. *Spice* ievērojami biežāk pamēģinājuši skolēni Rīgā – 16% [18].

Latvijas valsts policija «Pārskatā par narkotisko un psihotropo vielu un to prekursoru nelegālo apriti Latvijā 2011. gadā» atzīmē, ka, analizējot situāciju, var novērot zīmīgas likumsakarības – iekļaujot kādu jauno vielu kontrolējamos sarakstos, tā pakāpeniski pazūd no nelegālā tirgus, bet to vietā parādās jaunas vielas, kas nav pakļautas likumdošanas kontrolei [23]. 2011. gadā tika konstatēts dabisko kanabinoīdu savienojums ar sintētiskajiem kanabinoīdiem, kas paralēli jaunatklātajai tendencei rada potenciālos draudus dabiskā kanabinoīda lietotājiem, kuri pārsvarā nav informēti par vielas sastāvdaļām un tīrību. Vēl nav izpētīta sintētisko kanabinoīdu ietekme uz organismu, un to lietošanas sekas nav prognozējamas [2]. Konstatētās likumsakarības apstiprina Valsts policijas rīcībā esošo informāciju, ka Latvijas iedzīvotāji pastiprināti interesējas par minētā rakstura vielu izplatīšanas iespējām, elastīgi reaģējot uz likumdošanas grozījumiem, kas paredz konkrēto vielu pakļaut kontrolei. Internetā vielas var pasūtīt bez ierobežojumiem, saņemot tās Latvijas teritorijā tālākai izplatīšanai mazumtirdzniecībā. Atsevišķos gadījumos tiek veikta importējamās vielas ķīmiskā ekspertīze, kurā apstiprinās fakts, ka konkrētā viela nav pakļauta kontrolei Latvijā. Valsts policijas Kriminālistikas pārvaldes kapacitāte nav spējīga pilnvērtīgi nodrošināt jauno psihoaktīvo vielu ekspertīžu veikšanu [23].

Var secināt, ka spēkā esošā likumdošana nespēj nodrošināt jauno psihoaktīvo vielu kontroli un nepieciešams kardināli mainīt tās struktūru cīņā pret šo vielu izplatību [37].

Ar *Spice* lietošanu saistītie problēmu iespējamie risinājumi

Apreibinošo vielu lietošana ir globāla problēma, un ar to izplatību cīnās visā pasaulē. Atbilstošas konvencijas un rekomendācijas ir pieņēmusi Apvienoto Nāciju Organizācija, Pasaules Veselības organizācija, Eiropas Savienība un daudzas citas starptautiskas organizācijas [36].

Eiropā jau 1997. gadā tika izstrādāta agrīna brīdinājuma sistēma, ar kuras palīdzību valstis cita citai sniedz informāciju par jaunu psihoaktīvu vielu parādīšanos nelegālo narkotiku aprītē. Šo sistēmu ieviesa Eiropas Narkotiku un narkomānijas uzraudzības centrs, un tas balstās uz valstu multidisciplināru sadarbības tīklu, kas ievāc, novērtē un ātri izplata informāciju par jaunām psihoaktīvām vielām un tās saturošiem izstrādājumiem [5].

Jaunu psihoaktīvu vielu konstatēšana un identifikācija ir pirmie soļi potenciāli bīstamu, jaunu apreibinošu vielu riska novērtēšanā un kontrolē [15].

Eiropas Paktā pret sintētiskajām narkotikām to ierobežošanai noteikti vairāki virzieni:

- ražošanas ierobežošana;
- tirdzniecības un prekursoru kontrabandas ierobežošana;
- profilaktiski pasākumi pret jaunām psihoaktīvām vielām;
- tiesībsargājošā personāla apmācība atklāšanā, identificēšanā, izvērtēšanā, ražošanas iekārtu demontāžā [17].

Secinājumi

1. Ņemot vērā dažādu apreibinošu vielu lietošanas medicīniskās, psiholoģiskās un sociālās sekas, šī problēma ir kļuvusi aktuāla visai sabiedrībai. Gandrīz katrs veselības aprūpē strādājošais sastopas ar dažādu apreibinošu vielu lietošanas izraisītām sekām. Problēmu daudzveidība rada nepieciešamību iesaistīt šajā darbā profesionālus un izglītotus speciālistus.
2. Nav iespējams prognozēt potenciālo risku veselībai, ja nav informācijas arī par sintētisko sastāvdaļu klātbūtni šajos maisījumos. Šo vielu lietotāji var kļūt bīstami sev un apkārtējiem to izraisīto reibuma efektu dēļ (halucinācijas, izmainīta uztvere). Var saasināties psihiskas un citas slēptas saslimšanas. Jāņem vērā individuālā organisma reakcija, kas var novest līdz smagiem intoksikācijas stāvokļiem.
3. Šo vielu straujā izplatība rada nepārtrauktus izaicinājumus un problēmas veselības un tiesībsargājošām iestādēm, jo ir jāidentificē jaunās vielas, jānovērtē riski un jāievieš kontroles pasākumi.
4. Vislielākais risks Latvijas iedzīvotājiem ir šo apreibinošu vielu legālais statuss, kas rada arvien jaunas iespējas iesaistīt šo vielu lietošanā jaunus lietotājus. Legāla viela nenozīmē –nekaitīga un droša.
5. Legālo augu maisījumu lietotāji, pārsvarā jauni cilvēki, riskē, tos lietojot, jo šo maisījumu sastāvdaļas var identificēt un pakāpeniski tās tiek iekļautas kontrolējamo vielu sarakstos, tāpēc to lietošana ir potenciāli krimināla rīcība.
6. Svarīga ir informācijas apmaiņas uzlabošana starp ārstniecības iestādēm par klīniskiem gadījumiem un rīcību. Jauno psihoaktīvo vielu lietošanas gadījumu diagnostika un diferenciāldiagnostika var būt komplicēta, jo to klātbūtni bioloģiskās vidēs nevar identificēt ķīmiski toksikoloģiskās analīzēs.
7. Jauno psihoaktīvo vielu lietošana ir pieaugoša problēma Eiropā un arī Latvijā. Eiropā nav veikti ilgtermiņa pētījumi, kas pilnībā atklātu vielu lietošanas izraisīto

kaitējumu, taču ir pietiekami pierādījumi, ka sintētisko kanabinoīdu (CBI receptoru agonistu) hroniska lietošana izraisa kanabinoīdu atkarības sindromu.

8. Epidemioloģiskie pētījumi kombinācijā ar ķīmiski toksikoloģiskiem izmeklējumiem asins un urīna paraugos potenciāliem šo vielu lietotājiem ir ļoti noderīgi arvien aktuālākās problēmas risināšanā [37].

Literatūra

1. Garīgā veselība un atkarīgo pacientu aprūpe multidisciplinārā komandā. Mācību materiāls. Latvijas Ārstu biedrība, Medicīnas apgāds, Rīga, 2010, 40.-42. lpp.
2. Eiropas Narkotiku un narkomānijas uzraudzības centrs (EMCDDA). 2011. gada ziņojums: situācija narkomānijas problēmas jomā Eiropā. Jaunas narkotikas un jaunas narkotiku lietošanas tendences. Eiropas Savienības Publikāciju birojs, Luksemburga, 2011, 97.-101. lpp.
3. Eiropas Narkotiku un narkomānijas uzraudzības centra (EMCDDA) ziņojums «Mērķis – narkotikas». Eiropas Savienības Publikāciju birojs, Luksemburga, 2011, 1.-4. lpp.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Monitoring new drugs. EMCDDA, Lisbon, April, 2006, pp. 1-2.
5. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Early-warning system on new psychoactive substances: operating guidelines. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2007, pp. 17-37.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). B. Hugles, T. Blidaru. Legal responses to new psychoactive substances in Europe. Drugnet Europe, EMCDDA, Lisbon, 2009, pp. 3-5.
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Understanding the 'Spice' phenomenon. EMCDDA, Lisbon, November, 2009, pp. 21-23.
8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2009 Annual report on the state of the drugs problem in Europe. EMCDDA, Lisbon, 2009, pp. 91-94.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). New drugs and emerging trends. EMCDDA, Lisbon, November, 2009, pp. 92-95.
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2010 Annual report on the state of the drugs problem in Europe. EMCDDA, Lisbon, 2010, pp. 91-95.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Risk assessment of new psychoactive substances: operating guidelines. Luxembourg: The Publications Office of the European Union, 2010, pp. 21-37; 43-45.
12. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, (EMCDDA). New drugs and emerging trends. EMCDDA, Lisbon, November, 2010, pp. 93-97.
13. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Drug profile: Synthetic cannabinoids and Spice, EMCDDA, Lisbon, 2009, pp. 1-5.
14. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Online sales of new psychoactive substances / 'legal highs': summary of results from the 2011 multilingual snapshots. Briefing paper EMCDDA, Lisbon, November, 2011, pp. 4-7.
15. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Responding to new psychoactive substances. December, 2011, pp. 1-4.
16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Europol 2010 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk-assessment and control of new psychoactive substances. EMCDDA, Lisbon, 2010, pp. 2-15.
17. European pact against synthetic drugs. Council of the European Union, Luxembourg, October, 2011, pp. 4.

18. ESPAD 2011. Atkarību izraisīto vielu lietošanas paradumi un tendences skolēnu vidū. Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012, 66. lpp.
19. Hillebrand, J., Olszewski, D., Sedefov, R. Legal highs on the Internet. *Substance Use and Misuse*, 2010, 45, pp. 330-340.
20. Howlett, A. C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, 2002, 54, pp. 161-202.
21. International Narcotics Control Board (INCB). Report of the International Narcotics Control Board for 2009. United Nations, New York, 2010, pp. 43-44.
22. International Narcotics Control Board (INCB). Report of the International Narcotics Control Board for 2011. United Nations, New York, 2012, pp. 97.
23. Latvijas valsts policija. Pārskats par narkotisko un psihotropo vielu un to prekursoru nelegālo apriti Latvijā 2011. gadā. Rīga, 2012, 34.-42. lpp.
24. Latvijas Ārsts. Latvijas Ārstu biedrības žurnāls. 2011, Nr. 1, 14.-16. lpp.
25. Narkoloģija. Astrīdas Stirnas red. Rīga, Medicīnas apgāds, 2008, 15.-20., 405.-409. lpp.
26. National Institute on drug abuse (NIDA). Spice. U.S. Department of Health and Human Services Info Facts, January, 2011, pp. 1-2.
27. National drug intelligence center USA. Use of Synthetic Cannabinoid Products by Teens and Young Adults Increasing. U.S. Department of Justice, Report May 18, 2010, pp. 1.
28. Padomes lēmums 2005/387/TI par informācijas apmaiņu, riska novērtējumu un kontroli attiecībā uz jaunām psihoaktīvām vielām. Eiropas Savienības Publikāciju birojs Eiropas Narkotiku un narkomānijas uzraudzības centrs, 2005. gada 10. maijs, 4.-15. lpp.
29. Pugule, I., Sile, L., Trapencieris, M., et al. National Report (2010 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. Latvia: new developments, trends and in-depth information on selected issues. Rīga, Centre of Health Economics, 2011, pp. 92-94.
30. Rīgas Psihiatrijas un narkoloģijas centra vadības ziņojums par darbību 2011. gadā. Rīga, 2012, 26.-27. lpp.
31. Sintētiskā kanabinoīda JWH-210 riska novērtējuma tehniskais ziņojums. Rīga, Nacionālais veselības dienests, 2011, 1.-10. lpp.
32. The Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) Report. Consideration of the Novel Psychoactive Substances ('Legal Highs'). October, 2011, pp. 14-17.
33. The Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) Report on the major cannabinoid agonists, July, 2009, pp. 5-10.
34. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Report of the International Narcotics Control Board for 2009. United Nations, New York, 2010, pp. 43-44.
35. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Report of the International Narcotics Control Board for 2010. United Nations, New York, 2011, pp. 42-43.
36. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2011, United Nations, New York, 2011, pp. 186-187.
37. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Synthetic cannabinoids in herbal products, UNODC, 2011, pp. 1-24.
38. Vardakou, I. Pistos, C., Spiliopoulou, C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *ToxicolLett*, 2010, pp. 157-162.
39. Veselības ekonomikas centrs. Situācija narkomānijas problēmas jomā Latvijā 2009. gadā. Nacionālais ziņojums. Rīga, Veselības ekonomikas centrs, 2010, 89.-91. lpp.
40. Veselības ekonomikas centrs. Situācija narkomānijas problēmas jomā Latvijā 2008. gadā. Nacionālais ziņojums. Rīga, Veselības ekonomikas centrs, 2009, 68.-74. lpp.
41. Withdrawal phenomena and Dependence Syndrome after the Consumption of «Spice Gold». Ulrich S. Zimmermann, Patricia R. Winkelmann, etc. *Casereport, Deutsches Arzteblatt International*, 2009, 106 (27): 464-467.

Summary

Background. *New psychoactive substances, predominantly used by young people for the purpose of intoxication have been noted in Latvia. These are herbal mixes which are on sale legally. Frequently these herbal mixtures are supplemented with cannabinoids for greater potency. Use of the substances exposes a health hazard for the users and may lead to addiction.*

Over the past few years there has been an increasing number of the patients who in an inadequate state and with behavioural disorders have been brought in by ambulance. On clinical examination the patients are found to have effects similar to cannabinoid intoxication – dilated pupils, enhanced colour and sound perception, perception disorders, laughing fits, potential aggressiveness, ungrounded behaviour. Toxic-chemical examination of blood and urine samples frequently does not help to establish any substances in the biological environments or reveals the presence of natural or synthetic cannabinoids, heroin or amphetamine. This testifies to the fact that the herbal mixtures have been supplemented with drugs or psychoactive substances to promote addiction and increase the number of potential drug users. Toxic substances are also added for enhanced effect.

Conclusions. *Diagnosis and differential diagnosis of the new psychoactive substances can be complicated because their presence in the biological environments may not always be identified by toxic-chemical testing. Use of addictive substances is a growing problem in the country. There have been no longitudinal studies in Europe which would fully reveal the harm caused by substance use, but there is sufficient proof that long-term use of synthetic cannabinoids (CB1 receptor agonists) causes cannabinoid addiction syndrome.*

Keywords: *New psychoactive substances, herbal mixtures, synthetic cannabinoids, behavioral disorders, addiction syndrome.*

Seruma audzēja nekrotizējošā faktora alfa TNF α un tā I tipa receptora TNF α R1 izmaiņas anti-TNF alfa terapijas laikā ankilozējošā spondilīta pacientiem

Serum TNF α and TNF α R I Changes during Anti-TNF Alpha Treatment in Ankylosing Spondylitis Patients

Inita Buliņa^{1,2}, Jūlija Zepa², Inta Jaunalksne³, Vladimirs Lavrentjevs²,
Ineta Astiča², Evita Sikora², Sarmīte Ābelīte², Daina Andersone^{1,2}

¹ Latvijas Universitāte
Iekšējīgo slimību katedra
Šarlotes iela 1, Rīga, LV-1001
E-pasts: daina.andersone@stradini.lv

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Reimatoloģijas centrs
Pilsõņu iela 13, Rīga, LV-1006
E-pasts: reimatologi@stradini.lv

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Klīniskās imunoloģijas centrs
Pilsõņu iela 13, Rīga, LV-1006
E-pasts: i.jaunalksne@stradini.lv

Ankilozējošais spondilīts (AS) ir iekaisīga autoimūna locītavu un muskuļu sistēmas slimība jauniem cilvēkiem darbības vecumā. Pētot patogēnēzes procesus, secināts, ka būtiska loma ankilozējošā spondilīta norisē ir TNF α un TNF α RI. Augstas ankilozējošā spondilīta aktivitātes gadījumā terapijā lieto TNF alfa inhibitorus. Ārstēšana ar anti-TNF alfa terapiju ir ilgstoša, un tās rezultātā var veidoties antivielas pret TNF alfa blokatoriem, kas apgrūtina ilgtermiņa remisiju vai rada ilgstošu zemu slimības aktivitāti. Savā pētījumā centāmies pierādīt, vai TNF α un TNF α RI koncentrācijas analīze AS pacientiem TNF alfa blokatoru terapijas laikā ļauj precīzāk vadīt AS slimības norisi, nodrošinot ilgstošu zemu slimības aktivitāti vai remisiju.

Pētījuma mērķis ir izvērtēt seruma TNF α un TNF α RI izmaiņu nozīmi AS un spondiloartrītu pacientiem aktīvas slimības laikā, saņemot sintētiskos slimību modificējošos līdzekļus (sSMARL) un bioloģiskos SMARL (bSMARL).

Rezultāti: pirmā anti-TNF alfa terapijas gada laikā seruma TNF α līmenis statistiski ticami samazinājās AS pacientu grupā, bet trešajā terapijas gada laikā tas pieauga, sasniedzot seruma TNF α līmeni pirms terapijas. Seruma TNF α RI negatīvi korelēja ar seruma TNF alfa līmeni trešā anti-TNF alfa terapijas gada laikā AS grupā. Seruma TNF α RI rādītājs pozitīvi korelēja ar TNF α līmeni asins serumā kontroles grupas pacientiem. Analizējot individuāli katra pacienta TNF α RI rādītājus, secināts, ka serumaTNF α RI koncentrācijas palielināšanās asins serumā agrāk nekā klīniskie rādītāji norāda uz AS slimības paasinājumu. Individuāli seruma TNF α RI analīze un asins seruma TNF α izmaiņas bSMARL terapijas laikā ļāva izveidot algoritmu individualizētai AS pacientu ārstēšanai ar anti-TNF alfa blokatoriem.

Secinājums: sekojot seruma TNF α un seruma TNF α RI izmaiņām anti-TNF alfa terapijas laikā, var agrāk prognozēt AS slimības uzliesmojumu, ko būtu noderīgi izmantot ikdienas praksē.

Atslēgvārdi: ankilozējošais spondiloartrīts, anti-TNF alfa blokatoru terapija, seruma TNF α , TNF α RI.

Ievads

Ankilozējošais spondilīts (AS) ir iekaisīga autoimūna slimība, ar kuru slimo gados jauni cilvēki darbspējas vecumā [1]. Tipiskākās ankilozējošā spondiloartrīta klīniskās pazīmes ir iekaisuma izraisītas sāpes mugurkaula jostas un krustu daļā, asimetrisks perifērs oligoartrīts, galvenokārt apakšējās ekstremitātēs, entezīts un specifiskas ārpus locītavām lokalizētas slimības izpausmes – priekšējais uveīts, psoriāze, hroniska iekaisuma zarnu slimības. Entezītu (iekaisumu cīpslu, saišu vai locītavas kapsulas piestiprināšanās vietu pie kaula) sastop 50% AS pacientiem [2, 3]. Ankilozējoša spondiloartrīta nozīmīgākā ģenētiskā pazīme ir MHC I klases HLA B 27 alēle, kas norāda uz predispozīciju šai slimībai [1]. TNF α (audzēja nekrotizējošais faktors) ir nozīmīgs citokīns ankilozējošā spondiloartrīta patoģenēzes procesos, un to paaugstinātos daudzumos sastop sakroileālos audos [4] un asins serumā [5, 6]. Anti-TNF alfa terapija tiek sekmīgi lietota reimatoīdā artrīta ārstēšanā, un tā ir efektīva arī ankilozējošā spondiloartrīta gadījumos [7, 8, 9].

Ankilozējošā spondiloartrīta pacientu slimības monitorēšana ir individuāla katram pacientam, un ārstēšanā iesaka kombinēt nefarmakoloģisko un farmakoloģisko terapiju [10], kuras principi apkopoti rekomendācijās par TNF alfa antagonistu uzsākšanu ankilozējošā spondiloartrīta pacientu ārstēšanā. 1984. gada kritēriji definē ankilozējošo spondiloartrītu [11] kā aktīvu slimību ≥ 4 nedēļas un BASDAI (*the Bath Ankylosing Spondylitis disease activity index* – ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss) $\geq 4,0$ trīs mēnešus ilgi; svarīgs ir pozitīvs eksperta viedoklis (reimatologs, kas profesionāli orientējas ankilozējošā spondiloartrīta diagnostikā, norisē un bioloģisko slimību modificējošo pretreimatisko līdzekļu lietošanā (bSMARL)).

Spondiloartrītu (SpA) galvenā pazīme ir iekaisuma muguras sāpes, perifērie simptomi (entezīti) un ārpus locītavu izmaiņas – ekstraartikulāra patoloģija [12]. Klīniski spondiloartrīti iedalās divās formās – aksiāla spondiloartropātija un perifēra spondiloartropātija. Spondiloartropātiju klasifikācija ir šāda: ankilozējošais spondiloartrīts; spondiloartrīts, kas saistīts ar psoriāzi; spondiloartrīts, kas saistīts ar autoimūnām iekaisuma zarnu slimībām; reaktīvais artrīts un nediferencēts spondiloartrīts. Spondiloartrītu prevalence ir tuva reimatoīdā artrīta prevalencei. Slimības iznākums ir atkarīgs no slimības aktivitātes un jaunu kaulu veidošanās procesiem jeb strukturāla bojājuma. Terapijā lieto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, kas ievērojami samazina slimības simptomus. Tiem pacientiem, kuriem ir nepietiekams konvencionālās terapijas efekts, ir indicēts kāds no četriem anti-TNF alfa preparātiem jeb bioloģiskiem slimību modificējošiem antireimatiskiem līdzekļiem (bSMARL): *infliximab* (INF), *etanercept* (ETN), *adalimumab* (ADA), *golimumab*.

Terapija ar anti-TNF alfa preparātiem ir efektīva spondiloartrītu pacientiem, tomēr tā parasti ir ilgstoša, tādēļ var radīt antivielu veidošanos pret bSMARL

imunoloģisko mehānismu dēļ un individuāla pacienta farmakokinētiskā un farmakodinamiskā profila dēļ. Tādējādi var samazināties terapijas efekts un palielināties slimības aktivitāte [13, 14, 15].

Savā darbā vēlējamies precizēt anti-TNF terapijas kritērijus ankilozējošā spondilīta pacientiem, lai savlaicīgāk prognozētu izmaiņas terapijā ar anti-TNF alfa preparātiem, prognozētu antivielu veidošanos pret šiem preparātiem un atklāt nepieciešamo terapijas maiņu. Saskaņā ar mūsu darba hipotēzi TNF α un TNF α RI palielināšanās asins serumā ankilozējošā spondilīta pacientiem anti-TNF alfa terapijas laikā nosaka nepieciešamību mainīt terapiju. Mūsu darba mērķis ir izvērtēt seruma TNF α un TNF α RI izmaiņu nozīmi AS un spondiloartrītu pacientiem aktīvas slimības laikā, saņemot sintētiskos slimību modificējošos līdzekļus (sSMARL) un bioloģiskos SMARL (bSMARL). Darba uzdevumi ir analizēt TNF α un TNF α RI rādītājus TNF alfa blokatoru terapijas laikā, noteikt šo rādītāju saistību ar ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes un funkcionālajiem rādītājiem, analizēt AS slimības aktivitātes un funkcionālo rādītāju izmaiņas terapijas laikā.

Materiāli un metodes

Retrospektīvi izvērtējam 58 spondiloartrīta pacientu datus laika posmā no 2006. gada janvāra līdz 2010. gada 31. decembrim. Pacientus sadalījām divās grupās: AS grupa un spondiloartrītu grupa (AS/SpA) – AS grupa – AS pacienti pirms bioloģisko SMARL (bSMARL) terapijas uzsākšanas ($n = 33$), šo pacientu datu analīze pēc 1 terapijas gada un 19 šīs grupas pacientu datu analīze pēc 3 terapijas gadiem ar bSMARL. Kontroles grupa – AS/SpA grupa – spondiloartrīta pacienti, kuriem netika lietota ārstēšana ar bSMARL ($n = 25$).

Mūsu iepriekšējā pētījumā [16] apkopojām spondiloartrīta slimības norisei raksturīgos rādītājus: BASDAI (*the Bath Ankylosing Spondylitis disease activity index* – ankilozējošā spondiloartrīta slimības aktivitātes indekss), BASFI (*the Bath Ankylosing Spondylitis functional index* – ankilozējošā spondiloartrīta funkcionālais indekss), BASMI (*the Bath Ankylosing Spondylitis metrology index* – ankilozējošā spondiloartrīta metroloģijas indekss), CRO (C reaktīvais olbaltums), EGĀ (eritrocītu grimšanas ātrums). TNF α (*tumor necrosis factor* – audzēja nekrotizējošais faktors) un serumā TNF α RI (audzēja nekrotizējošā faktora alfa receptoru I) noteicām ar ELISA metodi/*BioSource*. Pacientiem, kas lietoja bSMARL, tika izvērtēti minētie rādītāji pirms terapijas un pēc tam 1 reizi gadā.

Datu statistiskā apstrāde

Datu statistiskā apstrāde tika veikta *Excel* vidē un izmantojot *STATA 12.0* un *WINKS SDA 7*. versiju. Parametriskos testus apstrādājām ar pāru *t* testu, ja datu sadalījums bija normāls, un *Wilcoxon* testu, ja datu sadalījums neatbilda normālam. Normāla sadalījuma datus (*normal distribution plot*) apstrādājām ar *Pearson* testu un salīdzinājām vidējās vērtības. Ja datu sadalījums bija nevienmērīgs, izmantojām *Spearman* testu. Statistikas testiem tika izvēlēts tradicionālais ticamības līmenis $\alpha = 0,05$, tādēļ par statistiski ticamiem rezultātiem tika uzskatīti tie, kuru *p* vērtība bija $< 0,05$.

Rezultāti

Anti-TNF alfa terapijas grupa

Tika apkopoti dati par AS bSMARL terapijas pacientu grupu ar 33 ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem, kuru vidējais vecums bija 37,6 (SD 9,1) gadi un slimības vidējais ilgums – 7,2 (SD 5,5) gadi. No 33 pacientiem 3 pacientes bija sievietes un 30 vīrieši, tātad 91% vīriešu. 1. tabulā apkopoti dati par AS pacientu slimības aktivitātes, funkcionālo indeksu rādītājiem un iekaisuma rādītāju un TNF α izmaiņām asins serumā. BASDAI, BASFI, BASMI rādītāji statistiski ticami samazinājās pirmā anti-TNF alfa terapijas gada laikā, $p \leq 0,01$. 32 pacienti lietoja *infliximab* (INF) un 1 patients *etanercept* (ETN) terapiju. TNF α koncentrācija asins serumā samazinājās $p = 0,01$.

1. tabula

Anti-TNF alfa (bSMARL) terapija AS pacientiem pirmajā terapijas gadā

Table 1. Anti-TNF alpha (bDMARD's – biological disease modified anti-rheumatic drugs) treatment in AS group after 1 year

Parametrs	Pirms terapijas	Pēc 1 terapijas gada	P/P value
BASDAI (\pm SD); <i>n</i>	5,9 (2,08); 33	3,9 (2,1); 31	$P = 0,001$
BASFI (\pm SD); <i>n</i>	4,5 (2,5); 32	3,1 (2,1); 24	$P = 0,01$
BASMI (\pm SD); <i>n</i>	4,4 (2,2); 26	3,7 (2,1); 29	$P = 0,01$
TNF α /TNF α pg/ml (\pm SD); <i>n</i>	32,3 (15,8); 17	13,7(6,2) 13	$P = 0,01$

TNF alfa blokatoru terapija trešajā ārstēšanas gadā

Triju gadu bSMARL terapijas norisi varējām analizēt 19 AS pacientiem. Trīs terapijas gadu laikā BASDAI, BASFI, BASMI rādītāji samazinājās, $p < 0,05$; CRO, EGĀ rādītāji samazinājās, $p < 0,05$; TNF α koncentrācija asins serumā pieauga, arī TNF α RI koncentrācija asins serumā pieauga, bet $p = 0,14$. Rezultāti atspoguļoti 2. tabulā.

2. tabula

AS un AS/SpA grupu salīdzinājums trīs anti-TNF alfa terapijas gados

Table 2. Comparison of AS 3 year anti – TNF alpha therapy group and AS/SpA group

Parametrs	AS (bSMARL) grupa pirms bSMARL terapijas	AS (bSMARL) grupa pēc 3 gadu bSMARL terapijas	P/P value
BASDAI (\pm SD)	6,1 (1,8)	3,6 (1,9)	$P < 0,001$
BASFI (\pm SD)	4,2 (2,1)	3,1 (2,3)	$P = 0,00$
BASMI (\pm SD)	4,1 (1,8)	3,7 (1,9)	$P = 0,03$
CRO (\pm SD) mg/l	22,01 (21,5)	13,1 (16,04)	$P = 0,045$
EGĀ (\pm SD) /ESR mm/h	26,4 (24,7)	16,8 (26,5)	$P = 0,03$
TNF- α (\pm S D) pg/ml	17,7 (7,7)	33,3 (43,8)	$P = 0,14$
sTNF RI (\pm SD) ng/ml	1,9 (0,5)	2,4 (1,3)	$P = 0,14$

Ankilozējošā spondiloartrīta/seronegatīvu spondiloartropātiju pacientu grupa – bS MARL AS kontroles grupa – AS/SpA grupa

AS/SpA pacientu grupā jeb bSMARL AS kontroles grupā tika apkopoti dati par 25 pacientiem, kuru vidējais vecums ir 39,2 (SD 11,7) gadi un slimības vidējais ilgums – 5,4 (SD 5,4) gadi. No 25 pacientiem 3 bija sievietes un 22 vīrieši, tātad 88% vīriešu. Šajā pacientu grupā tika apkopoti dati par AS/SpA pacientiem, kuriem nebija indikāciju bSMARL terapijai. Šajā pacientu grupā pirms datu apkopošanas lietotā ārstēšana: visi pacienti lietoja nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, 19 pacienti lietoja sulfosalazīna terapiju, 2 pacienti lietoja kombinētu terapiju ar sulfosalazīnu un metotreksātu, viens pacients lietoja metotreksāta terapiju un 4 pacienti lietoja kortikosteroīdu terapiju. BASDAI, BASFI, BASMI, CRO rādītāji būtiski nemainījās, EGĀ mazinājās viena terapijas gada laikā kontroles grupas pacientiem ($p = 0,01$). TNF α 1 terapijas gada laikā samazinājās ($p = 0,02$). TNF α RI tika noteikts vienu reizi. Dati apkopoti 3. tabulā. AS/SpA jeb kontroles grupā 18 pacientiem bija pozitīvs HLA B 27 antigēns, 2 pacientiem negatīvs HLA B27 antigēns, un 5 pacientiem nebija pieejami dati par HLA B27 antigēnu. Šajā pacientu grupā 8 pacientiem anamnēzē bija dati par recidivējošiem uveītiem.

3. tabula

AS/SpA – kontroles grupas datu salīdzinājums viena terapijas gada laikā

Table 3. Comparison of AS/SpA – control group data 1 year sDMARD's (synthetic disease modified anti-rheumatic drugs)

Parametrs	AS/SpA pirms terapijas	AS/SpA 1 terapijas gads	P/P value
BASDAI (\pm SD)	4,2 (1,8)	3,9 (1,9)	$P = 0,2$
BASFI (\pm SD)	2,7 (2,1)	2,1 (1,8)	$P = 0,2$
BASMI (\pm SD)	2,5 (1,8)	2,2 (1,4)	$P = 0,2$
CRO (\pm SD) mg/l	12,5 (21,5)	6,8 (4,6)	$P = 0,06$
EGĀ (\pm SD) /ESR mm/h	18,2 (20,1)	11,1 (7,9)	$P = 0,01$
TNF α (\pm SD) pg/ml	12,45 (3,3)	11,6 (3)	$P = 0,02$
sTNF α RI (\pm SD) ng/ml	2,1 (0,3)	2,4 (1,3)	ND

ND – nav datu. / ND – not done.

AS grupas un AS/SpA kontroles grupas datu salīdzinājums

Salīdzinājām BASDAI, BASFI, BASMI, CRO, EGĀ, TNF α un TNF α RI rādītājus pirms anti-TNF alfa terapijas un kontroles grupas pacientiem. Novērojām būtisku atšķirību BASDAI, BASFI, BASMI rādītājiem, kuri bija ievērojami augstāki anti-TNF alfa terapijas grupā ($p < 0,05$). Tas liecina par izteiktāku slimības aktivitāti AS pacientiem salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem, kuriem netika indicēta ārstēšana ar anti-TNF alfa preparātiem. CRO un EGĀ vidējās vērtības neatšķīrās anti-TNF alfa terapijas un kontroles grupas pacientiem. TNF α rādītājs bija augstāks anti-TNF alfa terapijas grupas pacientiem ($p = 0,002$). sTNF α RI rādītājs

anti-TNF alfa terapijas grupas un kontroles grupas pacientiem neatšķirās ($p = 0,16$). Rezultāti atspoguļoti 4. tabulā.

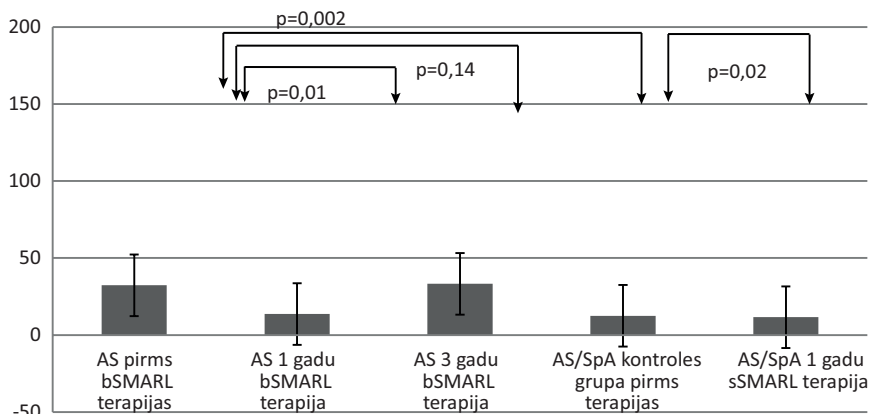
4. tabula

AS un AS/SpA grupu salīdzinājums pirms terapijas
Table 4. Comparison of AS and AS/SpA group before therapy

Parametrs	AS (bSMARL) grupa pirms bSMARL terapijas	Kontroles AS/SpA grupa	P/P value
BASDAI (\pm SD)	6,1 (1,8)	4,2 (1,8)	$P = 0,001$
BASFI (\pm SD)	4,2 (2,1)	2,7 (2,1)	$P = 0,03$
BASMI (\pm SD)	4,1 (1,8)	2,5 (1,8)	$P = 0,008$
CRO (\pm SD) mg/l	22,01 (21,5)	12,5 (21,5)	$P = 0,14$
EGĀ (\pm SD) /ESR mm/h	26,4 (24,7)	18,2 (20,1)	$P = 0,23$
TNF α (\pm SD) pg/ml	17,7 (7,7)	12,45 (3,3)	$P = 0,002$
sTNF α RI (\pm SD) ng/ml	1,9 (0,5)	2,1 (0,3)	$P = 0,16$

Seruma TNF alfa koncentrācijas izmaiņu salīdzinājums AS un AS/SpA grupās trīs anti-TNF alfa terapijas gados

Salīdzinājām TNF α koncentrāciju asins serumā anti-TNF alfa terapijas grupā un kontroles grupas pacientiem. Anti-TNF alfa terapijas grupā pēc pirmā terapijas gada TNF alfa būtiski samazinājās ($p = 0,01$), bet trešajā terapijas gadā pieauga un bija nemainīga salīdzinājumā ar koncentrāciju pirms terapijas ($p = 0,14$). Kontroles grupas pacientiem TNF α asinīs bija zemākā koncentrācijā nekā anti-TNF alfa grupas pacientiem pirms terapijas. Kontroles grupas pacientiem pēc 1 terapijas gada TNF α nedaudz samazinājās ($p = 0,02$). Rezultātu dati atspoguļoti 1. attēlā.

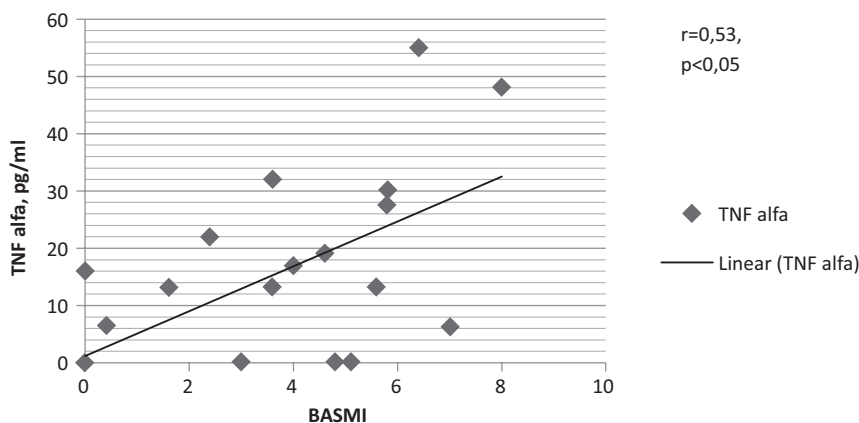


1. attēls. Seruma TNF alfa salīdzinājums AS un AS/SpA grupā

Figure 1. Comparison of serum TNF alpha in AS group and AS/SpA control group.

Seruma TNF alfa, TNF RI korelācijas izvērtējums

Analizējām BASDAI, BASFI, BASMI saistību ar TNF α , TNF α RI asins serumā pirms bSMARL terapijas, pirmajā un trešajā bSMARL terapijas gadā. Nenovērojām BASDAI, BASFI, BASMI saistību ar TNF α , TNF α RI pirms terapijas, trešajā terapijas gadā un nenovērojām BASDAI, BASFI saistību ar TNF α asins serumā pirmajā terapijas gadā. Novērojām korelāciju BASMI rādītājam ar TNF α koncentrāciju asins serumā ($r = 0,53$; $p < 0,05$) pirmajā anti-TNF alfa terapijas gadā. Salīdzinot TNF α RI korelācijas ar BASDAI, BASFI, BASMI rādītājiem anti-TNF alfa terapijas un kontroles grupas pacientiem, statistiski ticamu korelāciju nenovērojām.



2. attēls. TNF alfa un BASMI rādītāju korelācija bSMARL terapijas AS pacientu grupā pēc pirmā anti-TNF alfa terapijas gada

Figure 2. TNF alpha and BASMI correlation in AS group after first year of anti-TNF alpha therapy

Individuāla AS grupas pacientu TNF RI receptora rādītāju analīze

Analizējot katra individuāla AS pacienta TNF α RI rādītājus, pievērsām uzmanību izteikti paaugstinātai TNF α RI koncentrācijai asins serumā. Analizējot izteikti paaugstināto TNF α RI un TNF α koncentrāciju, katra pacienta klīniskos rādītājus analīzes veikšanas brīdī un to izmaiņas tuvāko mēnešu laikā, secinājām, ka, konstatējot TNF α RI paaugstinājumu vismaz divas reizes virs normas augšējās robežas (norma $< 1,2$ ng/ml), būtu jāintensificē individuālu pacientu ārstēšana, negaidot slimības paasinājumu. To TNF α RI paaugstināts rādītājs prognozē mūsu pacientiem, jo visiem pacientiem, kuriem TNF α RI bija vismaz 2 reizes augstāks par nosakāmo TNF α RI līmeni, tuvāko mēnešu laikā konstatējām slimības paasinājumu, un bija nepieciešams intensificēt terapiju – pievienot steroīdu terapiju un palielināt SMARL terapijas devas.

5. tabula

TNF RI receptoru koncentrācija asins serumā AS pacientiem*Table 5. Serum TNF RI AS therapy group. Marked values are double times above of normal value*

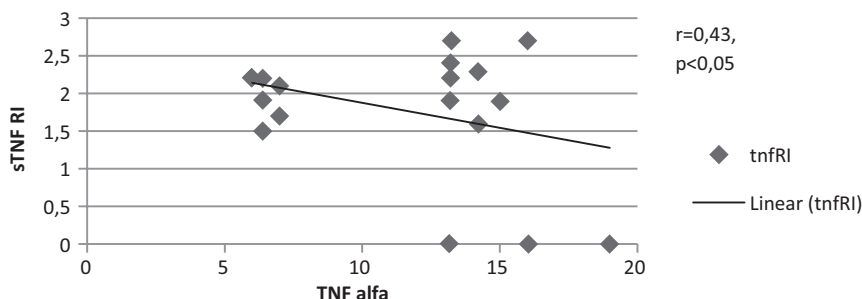
Nr. p. k. / Nr.	TNF RI (ng/ml)	BASDAI	Klīnika / clinical picture
1	9,6	4,2	Uveīts, poliartrīts, slimības apturēšanā bija nepieciešama steroīdu terapija / uveithis, polyarthritis, steroid therapy to stop the disease process
2	2,8	4,4	2010. gadā (pēc 3 gadiem) bija jāpaaugstina INF deva, lai sasniegtu mērķi BASDAI < 4,0 / Elevation of INF dosage after 3 years therapy to achieve the aim BASDAI<4.0
3	NV/ND	4,4	
4	2	7,2	
5	1,5	3,9	
6	1,3	4,6	
7	2,7	4,2	Pēc 2 terapijas gadiem samazinājām INF ievades intervālus, jo BASDAI < 2,0, bet 2010. gadā, palielinoties BASDAI dinamikā, bija jāpalielina INF ievades skaits gadā / Reduction of INF dosage after 2 years therapy (BASDAI<2.0) and elevation INF dosage in 2010 due to elevated BASDAI.
8	1,9	6,0	
9	3,5	2,6	Tuvāko mēnešu laikā pieauga BASDAI, CRO, EGĀ / Increase of BASDAI, CRP, ESR after a few months
10	1,6	3,0	
11	7,8	0	Tuvāko mēnešu laikā pēc analīzes veikšanas sākās uveītu recidīvi, lai gan CRO, EGĀ, BASDAI bija normas robežās / Intermittent uveithis after some months despite normal BASDAI, CRP, ESR
12	2,8	5	Rādītāji noteikti, uzsākot anti-TNF alfa terapiju. Pacients slimo 8 gadus / Before anti-TNF alpha therapy. AS duration 8 years
13	3,1	5,7	Saglabājas augsta BASDAI, 2010. gadā palielināta INF deva, sekoja uzlabošanās / Due to high BASDAI INF dosage elevation in 2010-good response
14	NV/ND	8,8	
15	1,6	1,8	
16	1,6	5,2	
17	1,9	4,1	
18	5,6	7,0	Analīze pirms anti-TNF alfa terapijas / Before anti-TNF alpha therapy
19	1,9	7,3	
20	2,8	4	Pārtraucot INF terapiju, pieauga BASDAI aktivitāte, palielinājās CRO / BASDAI, CRP increases after stopping INF therapy
21	2,9	9,6	Pārtraucot INF terapiju, pieauga BASDAI aktivitāte, palielinājās CRO / BASDAI, CRP increases after stopping INF therapy
22	2,2	NV/ND	
23	2,7	9,6	Pārtraucot INF terapiju, pieauga BASDAI aktivitāte, palielinājās CRO / BASDAI, CRP increases after stopping INF therapy
24	2,3	6	Pārtraucot INF terapiju, pieauga BASDAI aktivitāte, palielinājās CRO / BASDAI, CRP increases after stopping INF therapy

NV – nav veikts. / ND – not done.

Iezīmētas TNF RI vērtības, kas ir paaugstinātas divas reizes virs normas augšējās robežas.

Seruma TNF α un TNF α RI saistība

AS/SpA grupā konstatēta TNF α korelācija ar TNF α RI ($r = 0,43, p < 0,05$). Tātad – jo augstāks TNF α rādītājs asins serumā, jo augstāks TNF α RI līmenis asins serumā.

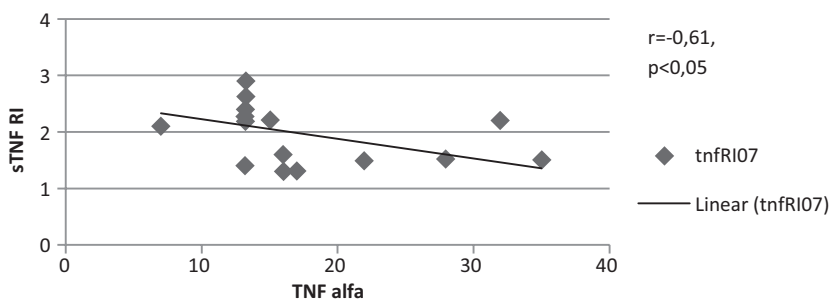


3. attēls. TNF alfa un seruma TNF RI salīdzinājums AS/SpA grupā

Figure 3. Comparison of TNF alpha and TNFRI in AS/SpA group.

AS anti-TNF alfa terapijas grupa

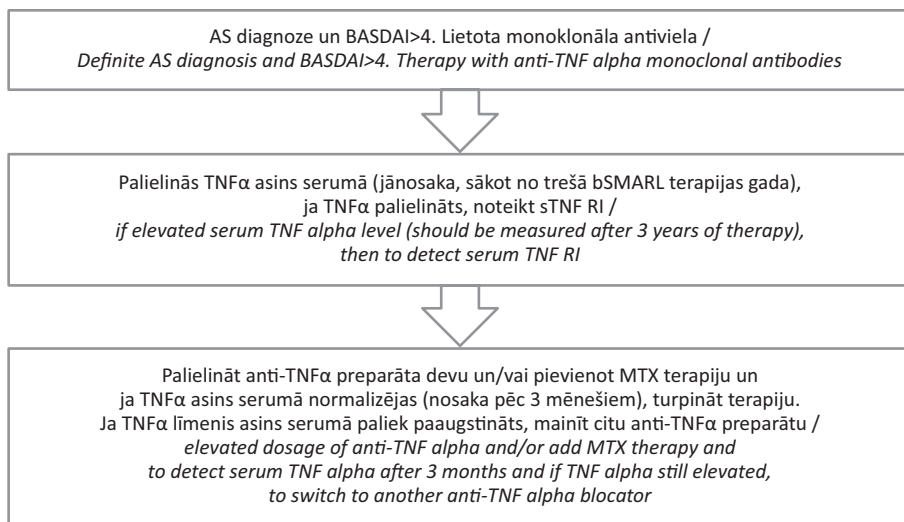
Negatīva TNF α RI korelācija ar TNF α ($r = -0,61, p < 0,05$) konstatēta trešajā terapijas gadā. Tātad – jo augstāks TNF α RI līmenis, jo zemāks TNF alfa līmenis asins serumā. Šie dati atspoguļo nozīmīgu TNF α RI palielinājumu asins serumā pacientiem ar aktīvu AS procesu, kas atbilst individuālo TNF α RI palielinājumam divas reizes virs normas. AS pacientu dati redzami 1. tabulā.



4. attēls. Seruma TNF alfa un TNF RI salīdzinājums trešā gada AS TNF alfa blokatoru terapijas grupā

Figure 4. Serum TNF alpha and TNF RI comparison in 3 years anti – TNF alpha therapy AS group.

Ņemot vērā minētos rezultātus, izstrādājām praktiskas rekomendācijas (5. att.).



5. attēls. **Praktiskās rekomendācijas AS pacientiem anti-TNF alfa terapijas laikā**

Figure 5. *AS anti-TNF alpha therapy practical recommendations*

Diskusija

Mūsu pētījuma dati atspoguļo TNF α līmeņa izmaiņas anti-TNF alfa terapijas laikā, jo TNF α pirmās anti-TNF alfa terapijas laikā samazinājās un trešās anti-TNF alfa terapijas laikā palielinājās. Kontroles grupas pacientiem novērojām zemāku slimības aktivitāti un līdz ar to arī zemāku TNF α koncentrāciju asins serumā.

TNF α un TNF α RI rādītāju analīze veikta arī iepriekš dažādu autoru darbos, taču tā atspoguļo pretrunīgus datus. Literatūrā var atrast datus par AS aktīvu slimību un neizmainītu TNF α rādītāju asins serumā [17].

Seruma TNF α RI izmaiņas un saistību ar CRO un EGĀ AS pacientiem konstatējuši Kanādas zinātnieki [18]. Mēs savā darbā šādu saistību nekonstatējām, tomēr netiešā veidā par to liecina slimības aktivitātes pieaugums pacientiem ar seruma TNF α RI palielinājumu vismaz divas reizes virs nosakāmās TNF α RI koncentrācijas asins serumā. Šo sakarību konstatējām individuālā TNF α RI rādītāju analīzē AS pacientiem.

Ņemot vērā paaugstinātos TNF α rādītājus asins serumā anti-TNF alfa terapijas grupas pacientiem un individuālo TNF α RI rādītāju analīzi AS pacientiem, izdarījām praktiskus secinājumus un izveidojām ārstēšanas algoritmu. Pirmajā anti-TNF alfa terapijas gadā TNF α līmenis asins serumā būtiski samazinājās, bet tas sāka palielināties un pieauga trešā anti-TNF alfa terapijas gadā. TNF α kontrole jāveic, sākot no trešā slimības gada, jo tas mūsu pētījuma grupas pacientiem sāka paaugstināties trešā anti-TNF alfa terapijas gada laikā. Tā kā trešā anti-TNF alfa terapijas gada pacientiem novērojām negatīvu korelāciju starp TNF α un TNF α RI asins serumā un individuāla TNF α RI rādītāju analīze AS pacientiem ļāva prognozēt AS slimības aktivitātes palielināšanos, tad praktiskajā algoritmā anti-TNF alfa terapijas

laikā iekļāvām šādu ieteikumu: noteikt TNF α anti-TNF alfa trešajā terapijas gadā un, ja rādītājs ir paaugstināts, tad noteikt TNF α RI, bet, ja arī tas ir paaugstināts, tad izvēlēties aktīvāku imunosupresiju, palielinot anti-TNF alfa terapijas devu vai pievienojot metotreksāta terapiju [19]. Izmainītās terapijas efektivitāti izvērtēt pēc 3 mēnešiem, jo trīs mēnešu termiņš ir laiks, kurā jāizvērtē gan anti-TNF alfa terapijas, gan metotreksāta terapijas efektivitāte. Anti-TNF alfa terapijas gadījumā metotreksātu lieto kā preparātu, kurš samazina autoantivielu veidošanos pret anti-TNF alfa terapiju. Individuāla TNF α RI rādītāju analīze prognozē AS slimības paasinājumu pirms paasinājuma klīniskām izpausmēm, tādēļ agrīna terapijas maiņa varētu novērst klīnisku paasinājumu AS pacientiem anti-TNF alfa terapijas laikā. Terapijas maiņas algoritmu izstrādājām kā praktiskas rekomendācijas (5. att.). Mūsu dati apstiprina darba hipotēzi un nosaka nepieciešamību anti-TNF alfa terapijas laikā monitorēt TNF α un TNF α RI rādītājus asins serumā.

Savā darbā konstatējām TNF α rādītāju samazināšanos asins serumā pirmā anti-TNF alfa terapijas gada laikā un pieaugumu trešajā anti-TNF- α terapijas gadā. Šo TNF- α asins seruma rādītāju paaugstinājumu saistām ar iespējamu nepietiekamu *infliximab* devu 3 gadu terapijas laikā atsevišķiem pacientiem [20]. Nepietiekamā *infliximab* deva, iespējams, jāsaista ar antivielu veidošanos pret *infliximab*, par ko minēts vairākās publikācijās [21–24]. Jādomā, ka antivielu veidošanās pret TNF α maina TNF α un TNF α RI saistību, par ko liecina iepriekš minēto rādītāju pozitīvā saistība kontroles grupas pacientiem un negatīvā korelācija bSMARL terapijas laikā. Tomēr nepieciešami turpmāki pētījumi, lai izvērtētu TNF α un TNF α RI atšķirīgo saistību sSMARL un bSMARL terapijas laikā. Analizējot dažādās publikācijās pieejamo informāciju par TNF α un TNF α RI saistību, nav skaidru datu par to, ka TNF α un TNF α RI līmeņi asins serumā korelē [25].

Iegūto rezultātu apkopojums ļāva izdarīt secinājumus par TNF α izmaiņu serumā nozīmi AS bSMARL terapijas grupā un TNF α un TNF α RI noteikšanas lietderību AS pacientiem. Mūsu pētījuma dati ļāva izvirzīt praktiskas rekomendācijas AS pacientiem, kuri tiek ilgstoši (vairākus gadus) ārstēti ar anti-TNF alfa monoklonālajām antivielām. Tie piedāvā praktisku un ekonomisku ieguvumu – nesagaidīt būtisku AS pacienta stāvokļa pasliktināšanos jeb slimības aktivitātes pieaugumu, bet jau agrīni censties prognozēt iespējamo slimības aktivitātes palielināšanos, kas var rasties no antivielu veidošanās pret anti-TNF alfa blokatoriem, un līdz ar to mainīt terapiju individuāli AS pacientiem saskaņā ar mūsu izveidoto praktisko algoritmu.

Literatūra

1. Lories, R. J., Baeten, D. L. P. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin and Experimental Rheumatol*, 2009, 27 (Suppl 55): S10-S14.
1. Rudwaleit, M., Haibel, H. et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 717-727.
2. Vander Cruyssen, B., Ribbens, C. et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 1072-1077.
3. Francois, R. J., Neure, L., Sieper, J. et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis

- factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65, 713-20.
4. Stone, M. A., Payne, U., Pacheco-Tena, C., Inman, R. D. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2004, Jan, 63 (1), 84-87.
 5. Bal, A., Unlu, E., Bahar, G., Aydog, E., Eksioglu, E., Yourgancioglu, R. Comparison of serum Il-1 beta, sIL-2R, Il-6, and TNF alfa levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 2007, Feb, 26 (2), 211-215.
 6. Davis, J. C. Jr., Van der H. D., Braun, J. et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, 3230-3236.
 7. Van der Heijde, Dijkmans, B., Geusens, P. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 582-591.
 8. Van der Heijde, Kivitz, A., Schiff, M. H. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006, 54, 2136-2146.
 9. Braun, J., van der Berg, R., Baraliakos, X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (6): 896-904.
 10. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L. G., Whitelock, H., Gaisford, P., Calin, A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.*, 1994, 21 (12): 2286-2291.
 11. Baraliakos, X., Braun, J. Spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, Dec 25 (6): 825-842.
 12. Arends, S., Lebbink, H. R., Spoorenberg, A., Bungener, L. B., Roozendaal, C., van der Veer, E., Houtman, P. M., Griep, E. N., Limburg, P. C., Kallenberg, C. G., Wolbink, G. J., Brouwer, E. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.*, 2010, Sep-Oct 28 (5): 661-8.
 13. Baraliakos, X., Braun, J. Anti-TNF-alpha therapy with infliximab in spondyloarthritides. *Expert Rev Clin Immunol*, 2010, Jan 6 (1): 9-19.
 14. Emi Aiwkava, M., de Carvalho, J. F., Artur Almeida Silva, C., Bonfa, E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, Apr 38 (2-3): 82-89.
 15. Buliņa, I., Andersone, D., Jaunalksne, I., Lavrentjevs, V., Astiča, I., Sikora, E., Zepa, J., Ābelīte, S. Ankilozējošā spondiloartrīta pacientu raksturojums pirms bioloģisko slimību modificējošu pretreimatisko līdzekļu terapijas un anti-TNF (audzēju nekrotizējošā faktora (tumor necrosis factor)) alfa terapijas laikā. *LU Raksti*, 2011, 73: 171-183.
 16. Keller, C., Webb, A., Davis, J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1128-1132.
 17. Haroon, N., Tsui, F. W., Chiu, B. et al. Serum cytokine receptors in ankylosing spondylitis: relationship to inflammatory markers and endoplasmic reticulum aminopeptidase polymorphism. *J Rheumatol*, 2010, Sep 37 (9): 1907-1910.
 18. Plasencia, C., Pascual-Salcedo, D., Nuno, L. et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*, 2012, Dec 71 (12): 1995-1960.

19. Takeuchi, T., Miyasaka, N., Tatsuki, Y. et al. Baseline tumor necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011, July 1, 70 (7): 1208-1215.
20. Radstake, T. R. D. J., Svenson, M., Eijbsbouts, A. M. et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 1739-1745.
21. De Vries, M. K., Wolbink, G. J., Stapel, S. et al. Decrease clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66-1252-1254.
22. Jamnitski, A., Bartelds, G. M., Nurmohamed, M. T. et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 284-288.
23. Pascual-Solcedo, D., Plasencia, C., Ramiro, S. et al. Influence of immunogenicity of the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, Vol. 50 (8): 14.
24. Marano, C. W., Garulacan, L. A., Laughlin, K. V. et al. Plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor I and tumor necrosis factor during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2000, Oct 70 (4): 1313-1318.

Summary

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic autoimmune musculoskeletal system disease characterized by axial disease involving the sacroiliac joints and peripheral arthritis. AS long-term outcome is determined by ankylosis in the spine and sacroiliac joints. AS is a part of spondyloarthropathies. TNF alpha and TNF RI cytokines play a pivotal role in pathogenesis of AS. Anti-TNF alpha blocator therapy is used for stopping an active disease form.

The aim of our study is to detect changes in serum TNF α and TNF α RI levels during anti-TNF alpha therapy in AS patients and compare the results with a control spondyloarthropathy group.

Results: Serum TNF α level decreases during the first year of anti-TNF alpha therapy, but increases after 3 years anti-TNF alpha therapy. Serum TNF α increased levels probably are associated by autoantibodies formation against anti-TNF alpha therapy during 3 years therapy duration. We detected a positive correlation between TNF α and TNF α RI concentration in spondyloarthritis control group. We detected a negative correlation between TNF α RI and TNF α in anti-TNF alpha 3 years therapy group. Individual cytokine level analysis in AS therapy group probably can predict AS flare outcome early. Elevation of serum TNF α RI during anti-TNF alpha therapy probably can more early predict exacerbation of the activity of AS. We formed AS anti-TNF alpha therapy practical recommendations.

Conclusion: TNF α and TNF α RI detection during anti-TNF alpha therapy probably can be a useful method to predict active AS disease manifestation in daily practice.

Keywords: ankylosing spondylitis, anti-TNF alpha therapy, serum TNF alpha, serum TNF RI.

Lokālās anestēzijas lietošana laparoskopiskā žultsceļu ķirurģijā *The Use of Local Anaesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy*

Igors Ivanovs^{1, 2}, Māris Mihelsons¹, Viesturs Boka¹,
Sarmīte Roga², Māris Saba²

¹Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultātes Ķirurģijas katedra
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: *dr.igors.ivanovs@gmail.com*

²Rīgas pilsētas 1. slimnīca
Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001

Laparoskopiska holecistektomija ir viena no biežākajām abdominālajām operācijām. Sāpes un ķirurģiskais stress ir nozīmīga problēma pēc holecistektomijām. Lai mazinātu šo problēmu, tika izstrādāta jauna preventīva žultspūšļa gultnes infiltrācijas metode ar lokāliem anestetikiem. Tika salīdzinātas divas pacientu grupas: A grupa, kurai operācijas laikā žultspūšļa gultni apstrādāja ar jauno metodi, un B grupa, kuras pacienti tika operēti pēc standarta metodes. A grupas pacientiem konstatēta zemāka sāpju intensitāte un kortizola līmenis asinīs, kā arī mazāka analgētisko līdzekļu nepieciešamība pēcoperācijas periodā.

Atslēgvārdi: laparoskopiska holecistektomija, pēcoperācijas stress, lokāla anestēzija, lidokaīns.

Ievads

Žultsakmeņu slimība ir viena no biežākajām gremošanas trakta slimībām un visbiežāk sastopamā žultsceļu saslimšana. Pēc autopsijas datiem, žultsakmeņi sastopami 11–36% cilvēku [1, 2]. Pacientiem ar simptomātisku žultsakmeņu slimību izvēles ārstēšanas metode ir holecistektomija [3, 4]. Biežāk lietotās operatīvās ārstēšanas metodes ir vaļēja holecistektomija un laparoskopiska holecistektomija [5, 6]. Laparoskopiska holecistektomija ir mūsdienīga, minimāli invazīva izvēles ārstēšanas metode žultsakmeņu slimības gadījumā, ar nelielām operācijas brūcēm un īsāku hospitalizācijas laiku [1, 7]. Laparoskopiskai holecistektomijai pēcoperācijas periodā mēdz būt vairākas problēmas, kas pagarina ārstēšanās laiku, palielina morbiditāti un ārstēšanas izmaksas.

Viena no svarīgām problēmām ir pēcoperācijas stress, kas attīstās kā organisma atbildes reakcija uz operācijas traumu un sāpēm [8]. Stresa rezultātā organismā notiek sistēmisku reakciju kopa, kas izraisa multiplas izmaiņas: endokrīnas, imunoloģiskas un hematoloģiskas [9, 10]. Viens no hormoniem, kura līmenis korelē ar stresa intensitāti, ir kortizols [9]. Pēcoperācijas stresu aktivē aferentu neironu impulsi,

kas iet no ķirurģiskās iejaukšanās vietas caur muguras smadzenēm uz iegarenajām smadzenēm, aktivē hipotalāmu, izraisot sistēmisku hormonālās kaskādes reakciju organismā [11, 12, 13]. Lokālā anestēzija bloķē aferentos nervu impulsus, mazinot centrālās nervu sistēmas un hipotalāma aktivāciju, tādējādi samazinot sistēmisko organisma atbildes reakciju [9, 14, 15, 16, 17]. Eksistē dažādas lokālās anestēzijas metodes: anestētiķu ievadīšana brīvajā vēderā dobumā operācijas laikā, anestētiķu ievadīšana operācijas brūcēs pirms operācijas u. c. metodes ar dažādu efektivitāti [16, 17, 18]. Ir zināms, ka īpaši efektīva ir anestēzija, kuras laikā aferentie impulsi tiek bloķēti preventīvi – pirms ķirurģiskās iejaukšanās audos [19].

Darba mērķis

Darba mērķis ir izpētīt preventīvās lokālās anestēzijas metodes lietošanas iespējas un tās ietekmi uz ķirurģisku stresu un pēcoperācijas sāpēm pacientiem, kuriem veic laparoskopisku holecistektomiju.

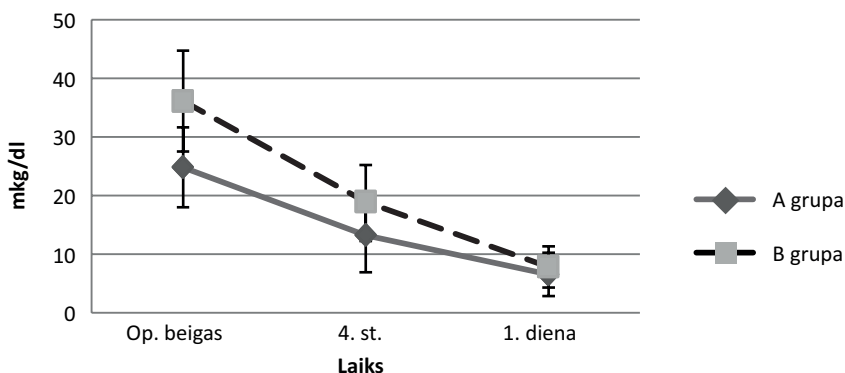
Materiāli un metodes

No 2011. līdz 2012. gadam SIA «Rīgas 1. slimnīca» tika veiktas 40 laparoskopiskas holecistektomijas. Pacientus randomizēja divās grupās: vienai pacientu grupai (A grupai) intraoperatīvi pirms žultspūšļa atdalīšanas no aknām žultspūšļa gultni infiltrēja ar 20 ml 1% lidokaīna šķīduma – tā ir preventīva lokāla anestēzija. Preventīvo lokālo anestēziju veica, izmantojot speciāli konstruētu adatu ar noapaļotu galu, lai izvairītos no aknu audu traumatizācijas. Infiltrācijas laikā izdarīja hidraulisku audu preparāciju, atdalot žultspūšļa sienīgu no aknām. Otrai pacientu grupai (B grupai) tika veikta standarta laparoskopiskā holecistektomija bez žultspūšļa gultnes infiltrācijas. Pacientu sadalījums pēc dzimuma un vidējā pacientu vecuma abās grupās bija līdzīgs. Kortizola līmenis asinīs tika salīdzināts operācijas beigās, 4 stundas pēc operācijas un 1. dienā pēc operācijas. Pēcoperācijas sāpju intensitāti salīdzināja 1. stundā, 4. stundā un 1. dienā pēc operācijas, izmantojot Vizuālo analoģo skalu (VAS) ar sāpju intensitātes mērījumiem no 0 līdz 100 vienībām. Abās grupās tika salīdzināts pēcoperācijas dienu skaits un analgētisko medikamentu ievadīšanas nepieciešamība pēcoperācijas periodā. Veikta arī žultspūšļa audu makroskopiskā izpēte, histoloģiskā apstrāde un mikroskopija pacientiem pēc preventīvas žultspūšļa gultnes infiltrācijas. Statistiski dati tika apstrādāti ar *Windows Excel 2007*.

Rezultāti

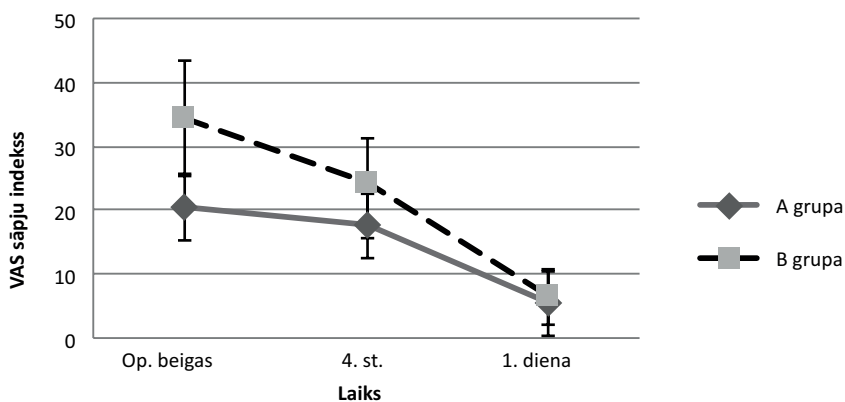
Pētījumā A grupas pacientiem, kuriem izdarīja intraoperatīvu žultspūšļa gultnes infiltrāciju ar 20 ml 1% lidokaīna, kortizola līmenis asinīs operācijas beigās bija zemāks ($24,8 \pm 6,8 \mu\text{g/dl}$) salīdzinājumā ar B grupas pacientiem, kuriem veikta standarta laparoskopiskā holecistektomija ($36,1 \pm 8,6 \mu\text{g/dl}$) ($p < 0,05$). Kortizola līmenis asinīs A grupas pacientiem 4. stundā pēc operācijas bija $13,2 \pm 6,7 \mu\text{g/dl}$, kas ir zemāks nekā B grupas pacientiem tajā pašā laikā ($18,9 \pm 6,3 \mu\text{g/dl}$) ($p < 0,05$).

Pirmajā pēcoperācijas dienā kortizola līmenis asinīs statistiski starp grupām neatšķīrās: A grupā – $6,5 \pm 2,7$ $\mu\text{g/dl}$ un B grupā – $7,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/dl}$ ($p > 0,05$) (1. att.).



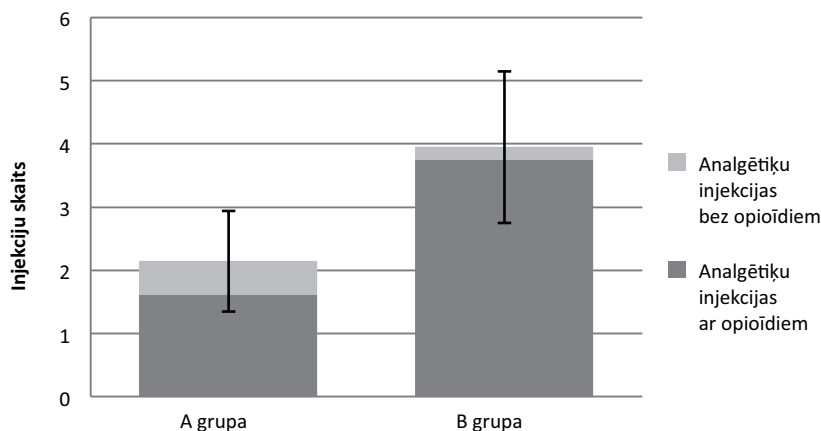
1. attēls. Kortizola līmenis asinīs

Sāpju intensitāte (VAS) 1. stundā pēc operācijas bija zemāka A grupas pacientiem ($20,4 \pm 8,7$) salīdzinājumā ar B grupas pacientiem ($34,4 \pm 9,1$) ($p < 0,05$). Sāpju intensitāte (VAS indekss) 4. pēcoperācijas stundā A grupas pacientiem bija $17,6 \pm 8,7$, kas ir zemāka nekā B grupas pacientiem – $24,3 \pm 7,01$ ($p < 0,05$). VAS indekss pirmajā pēcoperācijas dienā statistiski ticami neatšķīrās: A grupā – $5,4 \pm 4,5$ un B grupā – $6,4 \pm 4,3$ ($p > 0,05$) (2. att.).



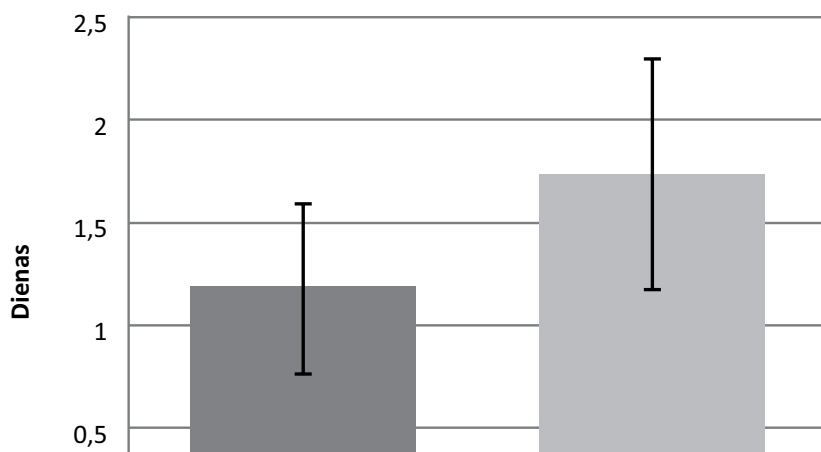
2. attēls. VAS sāpju intensitāte

Hospitalizācijas laikā pēcoperācijas analgētisku medikamentu nepieciešamība A grupā bija $2,15 \pm 0,8$ injekcijas un B grupā – $3,95 \pm 1,2$ injekcijas ($p < 0,05$). Slimniekiem ar preventīvu lokālu anestēziju bija nepieciešams mazāks opioīdu injekciju skaits: A grupā 25% un B grupā 5% pacientu nesaņēma opioīdu injekcijas pēcoperācijas periodā (3. att.).



3. attēls. Analgētiķu injekciju nepieciešamība

A grupas pacientiem divas reizes retāk konstatēja intraoperatīvu žultspūšļa sienas bojājumu ar žults iztecēšanu vēdera dobumā: A grupā – 10% un B grupā – 20% pacientu. Gultu dienu skaits pēc operācijas A grupas pacientiem bija mazāks nekā B grupas pacientiem: A grupā $1,2 \pm 0,41$ dienas un B grupā $1,75 \pm 0,56$ dienas ($p < 0,05$) (4. att.).



4. attēls. Gultu dienu skaits

A grupas slimniekiem tika veikta žultspūšļa mugurējās sienas patohistoloģiska izpēte. Mikroskopiski konstatēja žultspūšļa kakliņa audu tūsku, asinsvadu stāzi, pilnasinību; gļotādā – sīkperēkļainu limfoleikocitāru infiltrāciju, sienas tūsku, lipomatozi, asinsvadu pilnasinību, stāzi; muskuļslānī – atsevišķu limfoīdo folikulu veidošanos, serozas tūsku. Mikroskopiski izmeklētajās žultspūšļu serozās aknu audi netika konstatēti nevienā gadījumā. A grupas pacientiem nenovēroja nevienu komplikāciju, kas būtu saistāma ar lokālas anestēzijas lietošanu žultspūšļa gultnes infiltrācijai.

Diskusija

Viena no svarīgākajām problēmām pēcoperācijas periodā ir pēcoperācijas stress, kas attīstās kā organisma atbildes reakcija uz operācijas traumu un sāpēm [8]. Stresa rezultātā organismā notiek sistēmisku reakciju kopa, kas izraisa endokrīnas, imunoloģiskas un hematoloģiskas pārmaiņas [9]. Jaunākie dati liecina, ka neuroendokrīnie procesi maina arī imūnās sistēmas reakciju neuroimūnas komunikācijas veidā un ka agrīnajā pēcoperācijas periodā attīstās imūnā supresija [20]. Prolongēts un padziļināts stress var novest pie palielinātas morbiditātes un sliktākiem pēcoperācijas rezultātiem. No faktoriem, kas var ietekmēt ķirurģisku stresu, liela nozīme ir anestēzijai. Tomēr vispārējā anestēzija nevar pilnīgi bloķēt aferentus sāpju impulsus no ķirurģiskās iejaukšanās vietas un efektīvi samazināt ķirurģisko stresu [21]. Daži vispārējās anestēzijas līdzekļi var papildus padziļināt imūno supresiju, kura nav vēlama pēcoperācijas periodā [21, 22]. Intraoperatīvas lokālās anestēzijas lietošana papildus vispārējai anestēzijai ir viena no iespējām, kā samazināt ķirurģisko stresu un pēcoperācijas sāpes. Lokālā anestēzija papildus vispārējai anestēzijai bloķē aferentus nervu impulsus no operācijas vietas caur muguras smadzenēm uz hipotalāmu, samazinot sistēmisko neuroendokrīno un imūno kaskāžu reakciju organismā [9]. Lokālie anestētiķi samazina arī iekaisuma reakciju [23, 24] un tieši ietekmē endokrīno un metabolo organisma reakciju uz stresu [21, 25]. Ir zināms, ka lokālās anestēzijas lietošana uzlabo zarnu funkciju un samazina paralītiskā ileusa parādības pēc operācijas. Īpaši efektīvs ir neirogēnais bloks, kad lokālie anestētiķi tiek ievadīti audos pirms ķirurģiskās manipulācijas. Šādā veidā ir iespējams bloķēt impulsus, pirms tiek «palaisti nocieptīvi trigeri» [19, 26]. Lokālo intraperitoneālu anestēziju var lietot pie vaļējām un laparoskopiskām operācijām. Ir izstrādātas arī metodes, kad lokālos anestētiķus ievada brīvajā vēderā dobumā operācijas sākumā vai pirms operācijas beigām [14, 16].

Viena no jaunākajām metodēm ir vienmērīga anestētiķu ievadīšana brīvajā vēdera dobumā ar speciālām ierīcēm (nebulazeriem), izmantojot aerolizācijas principu [27]. Dati par lokālās anestēzijas efektivitāti ir dažādi. Tā ir atkarīga no anestētiķa veida, devas, ievadīšanas metodes un laika [14, 16, 17, 18]. Lokālās anestēzijas lietošana var arī samazināt sāpes pēcoperācijas periodā. Samazinot pēcoperācijas sāpes, mazinās nepieciešamība pēc analgētiskiem līdzekļiem (opioīdiem un nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem) [28]. Tas palīdz izvairīties no nevēlamām blakusparādībām, kas iespējamās analgētiskiem līdzekļiem, īpaši opioīdiem, kam nereti vērojami dažādi blakusefekti. Ir zināms, ka pēcoperācijas periodā labākā analgēzija ir tāda, ar kuras palīdzību var sasniegt optimālo pretsāpju efektu, izmantojot pēc iespējas mazākas analgētiķu devas [29]. Jaunā izstrādātā preventīvās anestēzijas metode ar lidokaīna infiltrāciju žultspūšļa gultnē palīdz bloķēt aferentus impulsus no operācijas rajona, samazināt operācijas stresu un pēcoperācijas sāpes. Jaunā infiltrācijas adata palīdz izvairīties no aknu audu bojājuma un, izmantojot hidrauliskas preparācijas metodi, atdalīt cieši piegulošo žultspūšļa sienīgu no aknu virsmas. Hidrauliskās preparācijas metode atvieglo žultspūšļa sienīgas atdalīšanu un samazina žultspūšļa perforācijas risku operācijas laikā. Žultspūšļa gultnes infiltrācijas metode palīdz samazināt pēcoperācijas sāpju intensitāti un analgētisko līdzekļu nepieciešamību pēcoperācijas periodā. Intraoperatīvā lokālā

anestēzija laparoskopisku holecistektomiju gadījumā rekomendējama kā izvēles metode, ar kuras palīdzību var uzlabot operācijas rezultātus un atvieglot pēcoperācijas periodu.

Secinājumi

1. Preventīva žultspūšļa gultnes anestēzija ar 20 ml 1% lidokaīna pirms atdalīšanas no aknām ir droša metode un nerada komplikācijas.
2. Preventīva žultspūšļa gultnes anestēzija samazina ķirurģisku stresu un pēcoperācijas sāpes.
3. Preventīva žultspūšļa gultnes anestēzija samazina analgētisku līdzekļu un opioīdu nepieciešamību pēcoperācijas periodā.
4. Preventīva žultspūšļa gultnes anestēzija ar hidrauliskas preparācijas efektu atvieglo žultspūšļa sienas atdalīšanu no aknu audiem, samazinot aknu traumatizāciju atdalīšanas laikā, kā arī žultspūšļa sienas perforācijas risku atdalīšanas laikā no aknu gultnes.
5. Preventīva žultspūšļa gultnes anestēzija samazina gultas dienu skaitu pēc laparoskopiskām holecistektomijām.

Literatūra

1. Brunnicardi, F. Ch. Schwartz's principles of surgery. 9th ed., 2010, 1142-1154.
2. Nakeeb, A., Comuzzie, A. G., Martin, L. et al. Gallstones: Genetics versus environment. *Ann Surg*, 2002, 235, 842.
3. Brasca, A., Berli, D., Pezzotto, S. M. et al. Morphological and demographic association of biliary symptoms in subjects with gallstones: Findings from population-based survey in Rosario, Argentina. *Dig Liver Dis*, 2002, 34, 577.
4. Fletcher, D. R. Gallstones. Modern management. *Aust Fam Physician*, 2001, 30, 441.
5. Della Corte, C., Falchetti, D., Nebbia, G. et al. Management of cholelithiasis in Italian children: A national multicenter study. *World J Gastroenterol*, 2008, 14, 1383.
6. Weber, D. M. Laparoscopic surgery: An excellent approach in elderly patients. *Arch Surg*, 2003, 138, 1083.
7. Gardovskis, J. Ķirurģija. Rīga, 2001, 498.-501. lpp.
8. Glantzounis, G. K., Tselepis, A. D. et al. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surgical Endoscopy*, 2001, vol. 15, Nr. 11, 1315-1319.
9. Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 2000, 85, 109-117.
10. Glantzounis, G. K., Tsimaris, I., Tselepis, A. D. Alterations in Plasma Oxidative Stress Markers After Laparoscopic Operations of the Upper and Lower Abdomen *Angiology*, 2005, vol. 56, 4, 459-465.
11. Nilsson, U. The effect of music intervention in stress response to cardiac surgery in a randomized clinical trial. *Heart Lung*, 2009, 38 (3), 201-207.
12. Nilsson, U., Unosson, M., Rawal, N. Stress reduction and analgesia in patients exposed to calming music postoperatively: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, Feb, 22 (2), 96-102.
13. Hobson, A. R., Aziz, Q. Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease. *News Physiol Sci*, 2003, 18, 109-114.

14. Rorarius, M. G. F., Kujansuu, E. et al. Laparoscopically assisted vaginal and abdominal hysterectomy: comparison of postoperative pain, fatigue and systemic response. *A case-control study. European Journal of Anaesthesiology*, 2001, 18, 530-539.
15. Mayer, E. M., Gebhart, G. F. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterol.*, 1994, 107, 207-293.
16. Moiniche, S., Jorgensen, H., Wetterslev, J., Dahl, J. B. Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: a qualitative and quantitative systematic review of intraperitoneal, port-site infiltration and mesosalpinx block. *Anesth Analg*, 2000, 90, 899-912.
17. Wills, V. L., Hunt, D. R. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*, 2000, 87, 273-284.
18. Paulson, J., Mellinger, J., Baguley, W. The use of intraperitoneal bupivacaine to decrease the length of stay in elective laparoscopic cholecystectomy patients. *Am Surg*, 2003, 69, 275-278.
19. Barczynski, M., Konturek, A., Herman, R. M. Superiority of preemptive analgesia with intraperitoneal instillation of bupivacaine before rather than after the creation of pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surgical Endoscopy*, 2006, 20 (7), 1088-1093.
20. Veenhof, A. A., Vlug, M. S., van der Pas, M. H., Sietses, C., van der Peet, D. L., de Lange-de Klerk, E. S., Bonjer, H. J., Bemelman, W. A., Cuesta, M. A. Surgical Stress Response and Postoperative Immune Function After Laparoscopy or Open Surgery With Fast Track or Standard Perioperative Care: A Randomized Trial. *Annals of Surgery*, 2012, 255 (2), 216-221.
21. Golubovska, I., Vanags, I. Anaesthesia and stress response to surgery. *Proc Latv Acad Sci*, 2008, 624 (B)/5, 141-147.
22. Bowdle, A., Hines, R. Guest Editor Introduction: Pharmacology up-date 2002 Seminars in Anaesthesia. *Perioperative Medicine and Pain*, 2002, 11, 247-257.
23. Bagry, H., de la Cuadra Fontaine, J. C., Asenjo, J. F., Bracco, D., Carli, F. Effect of a continuous peripheral nerve block on the inflammatory response in knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*, 2008, 33 (1), 17-23.
24. Hollmann, M. W., Durieux, M. E. Local anaesthetics and the inflammatory response: A new therapeutic indication? *Anesthesiology*, 2000, 93, 858-875.
25. Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L., Melzack, R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 1993, 53, 259-285.
26. Manorama, S. Stress response and anaesthesia altering the peri and post-operative management. *Inidan J. Anaesth*, 2003, 47 (6), 427-434.
27. Alkhamesi, N. A., Peck, D. H., Lomax, D., Darzi, A. W. Intraperitoneal aerosolization of bupivacaine reduces postoperative pain in laparoscopic surgery: a randomized prospective controlled double-blinded clinical trial. *Surg Endosc.*, 2007, Apr, 21 (4), 602-606.
28. Hernández-Palazón, Tortosa, J. A., Nuño de la Rosa, V., Giménez-Viudes, J., Ramírez, G., Robles, R. Intraperitoneal application of bupivacaine plus morphine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *European Journal of Anesthesiology*, 2003, 11, 891-896.
29. Kitching, A. J., O'Neill, S. S. Fast-track surgery and anaesthesia. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 2009, 9 (2), 39-43.

Summary

Laparoscopic cholecystectomies are the most common operations in general surgery. Pain and surgery related stress is an important postoperative problem. The new method of intraoperative preemptive gallbladder bed infiltration with local anaesthetics has been discussed in this paper. Two groups of patients are compared in this study: patients in group A with preemptive 20 ml 1% lidocaine gallbladder bed infiltration during laparoscopic cholecystectomy and patients in group B with standard laparoscopic cholecystectomy. In group A patients had lower postoperative plasma cortisol level, pain intensity index and postoperative requirement for analgesics. The method of preemptive gallbladder bed infiltration with local anaesthetics can decrease postoperative pain and stress after laparoscopic cholecystectomies.

Keywords: *Cholecystectomy, postoperative stress, local anaesthetics, lidocaine.*

Aknu fibrozes risks pacientiem ar nealkohola taukaino aknu slimību

Fibrosis Risk Assessment in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Ilze Birka¹, Aldis Puķītis², Aiga Stāka³

^{1,2,3} VSIA Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Gastroenteroloģijas centrs
Pilsõņu iela 13, Rīga, LV-1002
E-pasts: ilzebirka@hotmail.com

^{2,3} Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: pukitis@latnet.lv, kamene@latnet.lv

Pamatojums. Pašlaik pasaulē arvien lielāka uzmanība tiek pievērsta nealkohola taukaino aknu slimībai (NATAS) un nealkohola steatohepatītam (NASH). Tā kā attīstītajās valstīs ievērojami pieaug aptaukojušos cilvēku skaits, arvien biežāk sastop arī metabolo sindromu un NATAS. Aknu steatoze var progresēt steatohepatītā, kurš savukārt rada aknu fibrozi, cirozi un palielina hepatocelulāras karcinomas risku. Tā kā NATAS sastop līdz pat 20–40% gadījumu vispārējā populācijā, bet steatohepatītu ir iespējams diferencēt tikai histoloģiski, nepieciešami jauni diagnostikas paņēmieni, lai precizētu aknu bojājuma stadiju un novērtētu prognozi.

Mērķi. 1. Noteikt BARD, BAAT un HAIR indeksus pacientiem ar nealkohola taukaino aknu slimību, tā atlasot pacientus, kuriem būtu nepieciešama aknu punkcijas biopsija. 2. Noteikt BARD, BAAT un HAIR indeksu korelāciju ar adipokīniem – leptīnu, adiponektīnu un rezistīnu. **Metodes.** Analizēti 49 pacienti ar USG apstiprinātu aknu steatozi, aprēķināti BARD (ĶMI, ASAT/ALAT, 2. tipa diabēts), BAAT (vecums, ĶMI, ALAT, triglicerīdi) un HAIR (hipertensija, ALAT, insulīna rezistence) indeksi, korelācijas analīze veikta, izmantojot korelācijas koeficientu r .

Rezultāti. BARD indekss 0–1 bija 41,3% pacientu, 2–4 – 58,7% pacientu; BAAT indekss 0–1 – 15,6% pacientu, 2–4 – 84,4% pacientu; nevienam pacientam BAAT indekss nebija 4. HAIR indekss ≥ 2 bija 54,8% pacientu, 0–1 – 45,2% pacientu. Netika konstatēta indekss savstarpēja korelācija. Adiponektīns negatīvi korelēja ar HAIR indeksu ($r = -0,577$), rezistīns negatīvi korelēja ar BARD indeksu ($r = -0,639$) un adiponektīna/leptīna attiecība negatīvi korelēja ar HAIR indeksu ($r = -0,625$).

Secinājumi. Pēc BARD un BAAT indeksiem var precīzāk noteikt pacientus, kuriem ir zems aknu fibrozes risks. Summējot indeksu rezultātus, 22,4% pacientu ir prognostiski zems aknu fibrozes risks un/vai NASH un aknu punkcijas biopsiju var neveikt. Adiponektīns negatīvi korelēja ar HAIR indeksu, un adiponektīna/leptīna attiecība negatīvi korelēja ar HAIR indeksu. Rezistīns negatīvi korelēja ar BARD indeksu. BARD, BAAT un HAIR indeksus var izmantot praktiskajā darbā, lai izvērtētu aknu punkcijas biopsijas indikācijas.

Atslēgvārdi: nealkohola taukaino aknu slimība, aknu steatoze, nealkohola steatohepatīts, aknu fibroze.

Ievads

Tā kā visā pasaulē attīstītajās valstīs pieaug nealkohola taukaino aknu slimības (NATAS) pacientu skaits, ļoti būtiska ir savlaicīga, lēta un vienkārša nealkohola steatohepatīta (NASH) diagnostika. Aknu steatoze ir relatīvi labdabīgs stāvoklis, taču steatohepatītam raksturīgi progresēt, veidojot aknu fibrozi un arī cirozi. Pēc pasaulē publicētajiem pētījumiem, aknu steatozi sastop vidēji 20–40% pieaugušo iedzīvotāju [1]. Aptuveni 15–20% no tiem attīstās nealkohola steatohepatīts, bet no tiem savukārt 10–20% 10 gadu laikā – aknu ciroze [2]. Epidemioloģiskie dati publikācijās būtiski atšķiras dažādās populācijās un izmantojot dažādas diagnostikas metodes, piemēram, pēc pētījumu datiem Japānā un Itālijā, izmantojot ultrasonogrāfiju, NATAS konstatēta 16–23% iedzīvotāju vispārējā populācijā [3]. ASV, izmeklējot 400 militārpersonas un viņu ģimenes ar ultrasonogrāfijas metodi, aknu steatoze tika apstiprināta 46% gadījumu, no tiem 30% aknu biopsijā konstatēts NASH [4]. Citā epidemioloģiskā pētījumā Teksasā, lietojot magnētiskās rezonanses spektroskopu, trešdaļai iedzīvotāju konstatēta aknu steatoze, no tiem lielākajai daļai personu aknu transamināzes bija normas robežās. Būtiskas atšķirības tika konstatētas dažādu rasu pārstāvjiem – visbiežāk aknu steatoze konstatēta latīņamerikāņiem (45%), tad sekoja baltās rases pārstāvji (33%) un afroamerikāņi (24%). Pētījumā aknu steatoze biežāk konstatēta baltajiem vīriešiem nekā sievietēm (42 un 24%) [5].

Diferencēt steatozi no steatohepatīta iespējams, tikai veicot aknu punkcijas biopsiju, kas ir invazīva procedūra ar pietiekami augstu komplikāciju risku. Diemžēl neviens no ikdienā izmantotajiem laboratoriskiem aknu bojājuma marķieriem, atsevišķi lietots, nedod iespēju diferencēt steatozi no steatohepatīta un konstatēt faktisko steatohepatīta pakāpi. Tādēļ intensīvi tiek meklēti seruma marķieri vai to kombinācijas, kas dotu atbildi uz šiem jautājumiem vai vismaz ļautu mērķtiecīgi atlasīt pacientus aknu punkcijas biopsijai.

Pasaulē ir veikti daudzi pētījumi, cenšoties atrast šādus marķierus, – tie sniedz no vienkārši aprēķināmiem indeksiem, izmantojot rutīnā pieejamus laboratoriskos izmeklējumus, līdz specifiskiem, tikai zinātniskiem pētījumiem pieejamiem marķieriem un gēnu mutācijām. Ņemot vērā nepieciešamos un pieejamos datus, izvēlējamies noteikt BARD, BAAT un HAIR indeksus pacientiem ar NATAS. Pirmie divi sniedz informāciju par aknu fibrozes esamību, bet pēdējais diagnosticē steatohepatītu.

Indeksu aprēķins un jutība apkopoti 1. tabulā

Pētījuma mērķi

1. Noteikt BARD, BAAT un HAIR indeksus pacientiem ar NATAS, tā atlasot pacientus, kuriem būtu nepieciešama aknu punkcijas biopsija.
2. Noteikt BARD, BAAT un HAIR indeksu korelāciju ar adipokīniem – leptīnu, adiponektīnu un rezistīnu.

Materiāli un metodes

Pētījums tika veikts, izmantojot no 2003. gada līdz 2011. gadam savāktos pacientu datus. Pacienti ārstējušies gan stacionārā Paula Stradiņa Klīniskās universitātes

slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā un Latvijas Jūras medicīnas centrā, gan ambulatori pie endokrinologa poliklīnikā «VIA UNA». Visiem pacientiem ultrasonogrāfijā apstiprinātas aknu steatozei raksturīgās izmaiņas. Pacientu atlasē izmantoti izslēgšanas kritēriji, kas pārbaudīti visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem: 1) alkohola patēriņš, kas pārsniedz 20–30 gramus dienā; 2) pozitīvi vīrusu hepatītu B vai C marķieri; 3) autoimūna aknu slimība; 4) hepatotoksisku medikamentu lietošana.

I. tabula

BARD, BAAT un HAIR indeksu aprēķins

Indekss		Punkti	Interpretācija
BARD	ĶMI ≥ 28 kg/m ²	1	0–1 punkts – nav aknu fibrozes (96% jutība) 2–4 punkti – ir aknu fibroze (43% jutība) <i>Harrison et al. 2008 [6]</i>
	ASAT/ALAT $\geq 0,8$	2	
	2. tipa cukura diabēts	1	
BAAT [32]	vecums ≥ 50 gadi	1	Jutība – 100%, specifiskums – 47%, PPV – 45%, NPV – 100% 4 punkti – ir septāla fibroze: jutība – 14%, specifiskums – 100%, PPV – 100%, NPV – 73% <i>Ratzju et al. 2000 [7]</i>
	ĶMI ≥ 28 kg/m ²	1	
	ALAT $\geq 2x$ normas augšējā robeža	1	
	triglicerīdi $\geq 1,7$ mmol/l	1	
HAIR	Hipertensija	1	≥ 2 punkti diagnosticēts NASH: jutība – 80%, specifiskums – 89% <i>Dixon et al. 2001 [8]</i>
	ALAT > 40 U/l	1	
	insulīna rezistence	1	

Anketā reģistrēti pacienta svars, augums, ķermeņa masas indekss (ĶMI), diagnozes, vai slimo ar 2. tipa cukura diabētu un kādu terapiju saņem tā ārstēšanai, vecums un asins bioķīmiskie rādītāji: glikoze, holesterīns, triglicerīdi, augsta un zema blīvuma lipoproteīni, alanīnaminotransferāze (ALAT), aspartātaminotransferāze (ASAT).

Dati par pacientiem ir anonīmi.

16 no pētījumā iekļautajiem pacientiem serumā tika noteiktas leptīna, adiponektīna un rezistīna koncentrācija. Koncentrācijas noteikšanai tika izmantotas komerciāli pieejamas antivielas (*BioVendor Laboratory Medicine, Inc.*). ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) tests izpildīts Paula Stradiņa KUS Klīniskās imunoloģijas centrā.

Balstoties uz savāktajiem datiem, pacientiem tika noteikts aknu fibrozes un nealkohola steatohepatīta risks, izmantojot literatūrā aprakstītos neinvazīvos marķierus – BARD, BAAT un HAIR indeksu.

Iegūto datu salīdzināšanai un apstrādei izmantota *Microsoft Excel* programma.

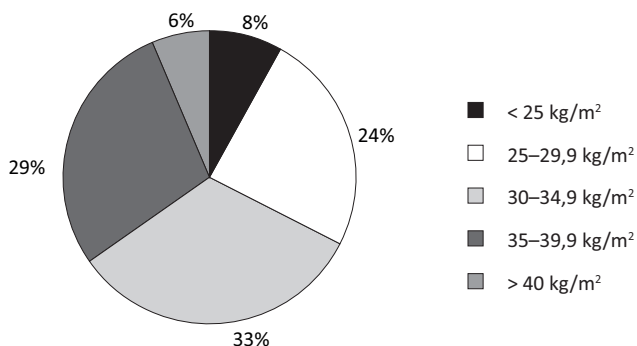
Rezultāti

Pētījumā iekļauti 49 pacienti – 23 sievietes (46,7%) un 26 vīrieši (53,3%) ar apstiprinātu NATAS. Veikto izmeklējumu rezultāti apkopoti 2. tabulā. Pacientu ĶMI raksturojums atspoguļots attēlā.

2. tabula

Izmeklējumu rezultātu un antropometrisko datu apkopojums

Rādītājs	Pacientu skaits	Vidējais rezultāts	Minimālais – maksimālais rezultāts
Dzimums:			
sievietes	23		
vīrieši	26		
Vecums:	49	52,22	
sievietēm	23	56,78	30–78
vīriešiem	26	48,19	
ĶMI	49	32,52 kg/m ²	19,72–45,9
ALAT	49	46,94 U/l	12–140
ASAT	46	32,43 U/l	14–92
ASAT/ALAT	46	0,79	0,35–1,7
Glikoze	46	6,34 mmol/l	4,2–15,64
2. tipa cukura diabēts	13		
Glikozes tolerances traucējumi	4		
Kopējais holesterīns	48	5,98 mmol/l	2,1–9,3
Triglicerīdi	44	3,12 mmol/l	0,8–18,9
ZBL holesterīns	41	3,79 mmol/l	1,26–6
ABL holesterīns	43	1,23 mmol/l	0,37–3,83
Arteriāla hipertensija	33		
Leptīns	16	18,9 ng/ml	4–50
Adiponektīns	16	12,69 µg/ml	4,5–42
Rezistīns	16	3,53 ng/ml	1,9–7,2



Attēls. Pacientu ĶMI raksturojums

33 pacientiem bija arteriāla hipertensija, 7 pacientiem nebija informācijas par iepriekš diagnosticētu arteriālu hipertensiju.

BARD, BAAT un HAIR indeksu aprēķina rezultāti atspoguļoti 3. tabulā.

3. tabula

BARD, BAAT un HAIR indeksu aprēķinu rezultāti

<i>Indekss</i>	<i>Pacientu skaits</i>	<i>Punkti – pacienti</i>	<i>Interpretācija</i>
BARD	46	0–1–19 (41,3%) 2–4–27 (58,7%)	Nav aknu fibrozes Nav zināms
BAAT	45	0–1–7 (15,6%) 2–4–38 (84,4%) 4–0	Nav aknu fibrozes Nav zināms Ir fibroze
HAIR	42	≥ 2–23 (54,8%)	Ir NASH

Salīdzinot indeksus, neizdodas konstatēt korelāciju, lai arī mērķis un interpretācija tiem ir līdzīga – jo augstāks indekss, jo lielāks aknu fibrozes vai steatohepatīta risks.

4. tabula

Indeksu salīdzinājums, izmantojot korelācijas koeficientu

	<i>BARD</i>	<i>BAAT</i>	<i>HAIR</i>
BARD	xxx	0,210061	-0,09009
BAAT	0,210061	xxx	0,165416
HAIR	-0,09009	0,165416	xxx

16 pacientiem bija noteikti adipokīni – leptīns, adiponektīns un rezistīns.

Kā redzams tabulā, iezīmējas negatīvas korelācijas tendences adiponektīnam ar HAIR indeksu ($r = -0,577$), rezistīnam ar BARD indeksu ($r = -0,639$) un adiponektīna/leptīna attiecībai ar HAIR indeksu ($r = -0,625$). Vienkāršojot – jo zemāka adiponektīna/leptīna attiecība, jo lielāks NASH risks; jo zemāks adiponektīns, jo lielāks NASH risks; jo mazāks rezistīns, jo lielāka fibrozes iespējamība.

5. tabula

Adipokīnu korelācija ar BARD, BAAT un HAIR indeksiem

	<i>Leptīns</i>	<i>Adiponektīns</i>	<i>Rezistīns</i>	<i>Adiponektīns/ leptīns</i>
BARD	0,027078	-0,22802	-0,63872	-0,36327
BAAT	-0,05295	-0,08988	0,200853	0,048117
HAIR	0,251101	-0,577	0,025869	-0,62495

Diskusija

Pēc mūsu iegūtajiem rezultātiem, salīdzinoši lielai daļai pacientu ir aknu fibroze un/vai NASH. Pārsteidzošākais, ka neizdodas konstatēt indeksu savstarpēju korelāciju. Izskaidrojums varētu būt fibrozes indeksu zemā jutība, ko atzīst arī paši indeksu autori, iesakot indeksus izmantot nevis fibrozes diagnosticēšanai, bet gan izslēgšanai [6].

Abi fibrozes (BARD un BAAT) indeksi, pēc sākotnējo pētījumu datiem, ar samērā labu precizitāti nosaka pacientus, kuriem ir zems fibrozes risks. Indeksus apvienojot, iegūst, ka 23 pacientiem (50%) ir zems fibrozes risks. Arī šajā gadījumā zema riska pacientu proporcija ir stipri mazāka nekā citos pētījumos, ko varētu skaidrot ar pacientu atlases veidu – stacionāra pacienti, izteikti adipozi pacienti, 2. tipa cukura diabēta slimnieki. Turklāt jāņem vērā, ka ultrasonogrāfija, kas tika izmantota steatozes apstiprināšanai, to diagnosticē, ja tauku daudzums aknās pārsniedz aptuveni 30%. Ja pacientu atlasei izmanto precīzākas diagnostikas metodes, piemēram, biopsiju vai MR spektroskopiju, kas spēj identificēt arī zemāku tauku daudzumu, palielinās zema riska pacientu skaits.

Ņemot vērā straujo NATAS izplatību populācijā, pieaug nepieciešamība ātri, lēti un vienkārši izvērtēt slimības stadiju un aknu cirozes risku, lai izvēlētos atbilstošu taktiku. Pagaidām aknu punkcijas biopsija tiek uzskatīta par vienīgo metodi, kas dod atbildi uz šiem jautājumiem, tomēr arī tā var būt kļūdaina, ko *Ratziu et al.* pierādījuši praktiskā pētījumā, veicot divas biopsijas un analizējot to atšķirības. Atšķirības skaidrotas ar NASH bojājumu neviendabīgu izvietojumu aknu parenhīmā; būtu jāatceras, ka arī, veicot pacientam aknu punkcijas biopsiju, NASH iespējams nepamanīt [9].

Veicot jaunu aknu fibrozes vai steatohepatīta marķieru pārbaudes, tradicionāli tie tiek salīdzināti ar aknu punkcijas biopsijas rezultātiem. Līdz šim neviens marķieris nav uzrādījis augstu precizitāti, arī dažādu pētījumu rezultāti ir stipri atšķirīgi. Tomēr neinvazīvos aknu fibrozes marķierus varētu izmantot, lai atlasītu augstas riska grupas pacientus aknu punkcijas biopsijai. Piemēram, pēc *Raszeja-Wyszomirska et al.* pētījumu datiem, BARD indekss ļautu neveikt aknu biopsiju 100 no 104 pacientiem [10]. Autorei iegūtie rezultāti gan nav tik optimistiski – tikai 41,3% pacientu pēc BARD indeksa rezultāta ir F0–F2 pakāpes fibroze, kas tiek atzīta par vieglu un potenciāli atgriezenisku, t. i., fibroze nav smagā formā.

Harrison et al. 2008. gadā **BARD indeksu** ieteica kā precīzu metodi, lai izslēgtu F3–F4 stadijas jeb izteiktu aknu fibrozi. Plašā pētījumā tika analizēti 827 pacientu dati, salīdzinot ar aknu histoloģisko atradi, un aprēķināta dažādu klīnisko un laboratorisko rādītāju prognostiskā vērtība aknu fibrozes diagnosticēšanā. Tika noteikts, ka BARD indeksa AUROC (*area under the receiver operating characteristic curve* – apvieno jutīguma un specifiskuma skaitļus) ir 0,81, pozitīvā paredzošā vērtība (PPV) – 43% un negatīvā paredzošā vērtība (NPV) – 96% [6]. Kopš tā laika BARD indeksa precizitāte ir atkārtoti pārbaudīta dažādos pētījumos. Pēc *McPherson et al.* datiem, AUROC ir 0,77, pozitīvā paredzošā vērtība – 27% un negatīvā paredzošā vērtība – 95% [11]. Citā – *Ruffillo et al.* pētījumā konstatēta pat vēl zemāka AUROC vērtība – 0,67, PPV – 45,2% un NPV – 81,3%. 69,6% pacientu nebija smagas aknu fibrozes. *Ruffillo et al.* arī salīdzināja BARD indeksu ar NATAS fibrozes indeksu (*NAFLD fibrosis score*), iegūstot līdzvērtīgu rezultātu [12]. NATAS fibrozes indeksa aprēķinam izveidota sarežģīta formula, kurā izmanto vecumu, ĶMI, cukura diabēta diagnozi, ASAT/ALAT attiecību, trombocītu skaitu un albumīnu [13]. BARD indekss tiek rekomendēts vienkāršākā aprēķina dēļ [12].

Fujii et al. uzskata, ka BARD indekss nav piemērots japāņiem, jo aziātiem KMI neatspoguļo reālo ķermeņa tauku procentu, pētījumā iegūtā AUROC vērtība – 0,73 [14].

BAAT indekss, kuru 2000. gadā izveidoja *Ratziu et al.*, tika iegūts, analizējot pacientus ar palielinātu svaru un aknu funkcionālo rādītāju izmaiņām. Atšķirībā no BARD indeksa pacientus iedalīja divās grupās: F0–F1 fibrozes stadija un F2–F4 stadija. Ar F2 apzīmē iniciālu fibrozu septu veidošanos. F0–F1 grupā bija 70% pacientu. AUROC – 0,84; PPV – 45%, NPV – 100% [7]. Autores rezultāti atkal ir būtiski atšķirīgi – F0–F1 fibrozes grupā ir tikai 15,6% pacientu, un tas nozīmē, ka atlikušajiem 84,4% būtu jāveic aknu biopsija. Domājams, ka atšķirības nosaka pacientu grupas atlases kritēriji. Salīdzinājumā ar BARD indeksu ir ļoti maz publikāciju, kas izvērtētu BAAT indeksa precizitāti.

HAIR indekss tika noteikts, analizējot izteikti adipozus pacientus, kuriem tika veikta bariatriskā ķirurģija, operācijas laikā paņemta aknu biopsija un analizēti laboratoriskie un antropometriskie dati, kas saistīti ar NASH histoloģisku apstiprinājumu. Šiem pašiem pacientiem tika noteikts arī BAAT indekss, kas šai pacientu grupai izrādījās mazinformatīvs, autori to skaidro ar pacientu grupu atšķirībām [8].

BAAT un HAIR indeksus ir mēģināts izmantot, lai izvērtētu bariatriskās ķirurģijas ietekmi, bet, tā kā aknu punkcijas biopsija ir veikta tikai vienu reizi operācijas laikā, nav zināms, vai indeksu parādītais uzlabojums ir apstiprinājies arī histoloģiski [15].

Analizējot pacientu laboratoriskos rādītājus, atšķiras ALAT rādītāji. Autores pētījuma pacientu grupā ir salīdzinoši daudz pacientu ar normālu (līdz 40 U/l) ALAT koncentrāciju – 57,5%. *Harrison et al.* veiktajā pētījumā, uz kuru balstoties tika izveidots BARD indekss, normāla ALAT koncentrācija ir tikai 19% pacientu [6]. *Harrison et al.*, analizējot atšķirības aknu steatozes un steatohepatīta grupās, konstatēja, ka pacientiem ar F3–F4 stadijas fibrozi ALAT ir nozīmīgi zemāks [6]. Diemžēl autores pētījuma pacientiem aknu biopsija nav veikta, bet BARD indeksa rezultāti liecina, ka aknu fibrozi var izslēgt 41,3% pacientu.

Citā pētījumā, kur salīdzināti NATAS pacienti ar normālām un paaugstinātām ALAT vērtībām, histoloģiski nozīmīgas atšķirības nav konstatētas [16].

Interesanti dati iegūti, salīdzinot adipokīnu analīžu rezultātus ar indeksiem. Autoru iepriekšējā pētījumā pierādīta augstāka leptīna koncentrācija NATAS pacientiem salīdzinājumā ar alkohola hepatīta un kontroles grupām [17], tas apstiprina leptīna rezistenci NATAS pacientiem. Pēc pētījumu datiem, leptīnam piemīt fibrozi veicinoša iedarbība, piemēram, pelēm ar iedzimtu leptīna trūkumu aknu fibroze neatīstās. Leptīns sekmē fibrozi veicinošo fermentu un citokīnu produkciju un arī tieši stimulē aknu zvaigžņveida šūnas. Dažādos pētījumos konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības pacientiem ar NASH, tāpat arī pozitīva korelācija starp leptīnu un aknu steatozi, fibrozi un iekaisumu. Citos – pozitīva korelācija starp leptīnu un aknu steatozi [18]. Mūsu pētījumā leptīna līmenis nekorelē ne ar vienu no indeksiem.

Adiponektīnam, savukārt, konstatēta negatīva korelācija ar HAIR indeksu ($r = -0,577$), kas atbilstu *Savvidou et al.* publicētajiem rezultātiem, kuri bez tam

apliecina arī adiponektīna kā izteiktas fibrozes marķiera augstu precizitāti [19]. Autorens pētījumā gan adiponektīns ar fibrozi noteicošiem indeksiem nekorelē, bet rezultātu varētu skaidrot ar indeksu zemo jutību.

Rezistīna negatīvā korelācija ar BARD indeksu ($r = -0,639$) ir pretrunā ar *Paganano et al.* iegūtajiem rezultātiem – rezistīns pozitīvi korelē ar aknu histoloģisko iekaisuma ainu, bet nav korelācijas ar ĶMI , insulīnu, glikozi, lipīdiem, ALAT, ASAT [20]. *Wong et al.*, savukārt, nekonstatēja rezistīna nozīmi NASH vai fibrozes diagnosticēšanā [21]. Iespējams, secinājumus par rezistīna lomu NATAS patoģenēzē veikt ir pārāgri.

Adiponektīna/leptīna attiecība, pēc literatūras datiem, raksturo organisma insulīna rezistences stāvokli [22], kas arī redzams, konstatējot negatīvu korelāciju starp adiponektīnu/leptīnu un HAIR indeksu, kurā 1 punkts tiek piešķirts par insulīna rezistenci. Arī BARD indeksam vajadzētu būt līdzīgam rezultātam, bet, tā kā $\text{ASAT/ALAT} \geq 0,8$ dod 2 punktus no 4 iespējamajiem, korelācija nav konstatēta.

Pētījuma turpinājumā ir plānots analizēt neinvazīvu fibrozes marķieru korelāciju ar aknu histoloģisko atradi, papildus nosakot arī citus seroloģiskos un ģenētiskos marķierus. Pacienti tiks veikti arī bioelektroimpedances mērījumi, kas sniedz precīzāku informāciju par ķermeņa tauku procentu nekā ĶMI .

Secinājumi

1. Ar BARD un BAAT indeksiem nav iespējams atlasīt pacientus aknu punkcijas biopsijai, bet gan identificēt pacientus ar zemu fibrozes risku, kuriem aknu punkcijas biopsija nav jāveic. Darbā iegūtie dati pamatoja to, ka, izmantojot BARD indeksu, aknu punkcijas biopsija nav jāveic 19 pacientiem (41,3%); izmantojot BAAT indeksu, aknu punkcijas biopsija nav jāveic 7 pacientiem (15,6%). Izmantojot HAIR indeksu, aknu punkcijas biopsija ir vajadzīga 23 pacientiem (54,8%). Apvienojot BARD, BAAT un HAIR indeksu rezultātus, aknu punkcijas biopsija nav jāveic 11 no 49 pacientiem (22,4%).

2. Pēc pētījumā iegūtajiem datiem, BARD, BAAT un HAIR indeksu korelācija ar adipokīniem – leptīnu, adiponektīnu un rezistīnu – ir šāda: adiponektīns negatīvi korelē ar HAIR indeksu ($r = -0,577$), adiponektīna/leptīna attiecība negatīvi korelē ar HAIR indeksu ($r = -0,625$). Rezistīns negatīvi korelē ar BARD indeksu ($r = -0,639$), kas ir pretrunā ar literatūras datiem, bet, tā kā nav veiktas aknu punkcijas biopsijas, secinājumus izdarīt nevar.

Praktiskās rekomendācijas

BARD, BAAT un HAIR indeksu aprēķins atsevišķi vai to kombinācijās ir praktiski izmantojams ikdienas praksē, lai izvērtētu aknu punkcijas biopsijas indikācijas.

Literatūra

1. Feldman, M., Friedman, L. S., Brandt, L. J. Slesinger and Fordtran's astrointestinal and Liver Disease. W. B. Saunders Company, 2006, Vol. 2, p. 1793-1803.
2. Danilāns, A. Hroniskas aknu slimības. 1. grām. Medicīnas apgāds, 2009, 12-14.
3. Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders. Blackwell Publishing, 2005, p. 23-31.

4. Williams, C. D., Stengel, J., Asike, M. I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*, 2011, 140: 124.
5. Browning, J. D., Szczepaniak, L. S., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J. D., Cohen, J. C., Grundy, S. M., Hobbs, H. H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004, 40 (6): 1387 (abstract).
6. Harrison, S. A., Oliver, D., Arnold, H. L., Gogia, S., Neuschwander-Tetri, B. A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced Disease. *Gut*, 2008, 57: 1441-1447.
7. Ratziu, V., Giral, P., Charlotte, F., Bruckert, E., Thibault, V., Theodorou, J., Khalie, L., Turpin, G., Opolon, P., Poyard, T. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, 2000, 118: 1117-1123.
8. Dixon, J. B., Bhathal, P. S., O'Brien, P. E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology*, 2001, 121: 91-100.
9. Ratziu, V., Charlotte, F., Heurtier, A., Gombert, S., Giral, P., Bruckert, E., Grimaldi, A., Capron, F., Poynard, T. Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2005, 128: 1898-1906 (abstract).
10. Raszeja-Wyszomirska, J., Szymanik, B., Ławniczak, M., Kajor, M., Chwist, A., Milkiewicz, P., Hartleb, M. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterology*, 2010, 10: 67.
11. McPherson, S., Stewart, S. F., Henderson, E., Burt, A. D., Day, C. P. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2010, 59: 1265-1269.
12. Ruffillo, G., Fassio, E., Alvarez, E., Landeira, G., Longo, C., Dominguez, N., Gualano, G. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2011, 54: 160-163.
13. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., Day, C. P. The NAFLD fibrosis score: A Noninvasive System That identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology*, 2007, 45: 846-854.
14. Fujii, H., Enomoto, M., Fukushima, W., Tamori, A., Sakaguchi, H., Kawada, N. Applicability of BARD score to Japanese patients with NAFLD. *Gut*, 2009, 58: 1566-1567.
15. De Andrade, A. R., Cotrim, H. P., Alves, E., Soares, D., Rocha, R., Almeida, A., Almeida, C. G., de Freitas, L. A. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. *Ann Hepatol*, 2008, 7 (4): 364-8 (abstract).
16. Mofrad, P., Contos, M. J., Haque, M., Sargeant, C., Fisher, R. A., Luketic, V. A., Sterling, R. K., Shiffman, M. L., Stravitz, R. T., Sanyal, A. J. Clinical and Histologic Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated With Normal ALT Values. *Hepatol*, 2003, 37 (6): 1286-1292.
17. Birka, I., Pukitis, A., Pokrotnieks, J., Jaunalksne, I. Significantly higher serum leptin levels confirms the role of leptin resistance in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*, 2007; 56 (Suppl III) A164; 15th United European Gastroenterology week, Paris, 2007.
18. Procaccini, C., Galgani, M., De Rosa, V., Carbone, F., La Rocca, C., Ranucci, G., Iorio, R., Matarese, G. Leptin: The Prototypic Adipocytokine and its Role in NAFLD. *Current Pharmaceutical Design*, 2010, 16: 1902-1912.
19. Savvidou, S., Hytiroglou, P., Orfanou-Koumerkeridou, H., Panderis, A., Frantzoulis, P., Goulis, J. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 765-72 (abstract).

20. Pagano, C., Soardo, G., Pilon, C., Milocco, C., Basan, L., Milan, G., Donnini, D., Fagian, D., Mussap, M., Plebani, M., Avellini, C., Federspil, G., Sechi, L. A., Vettor, R. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 1081-1086.
21. Wong, V. W., Hui, A. Y., Tsang, S. W., Chan, J. L., Tse, A. M., Chan, K. F. *et al.* Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4: 1154-61 (abstract).
22. Adiponectin/leptin Ratio: the Best Estimate of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 2007 (spl11); 56, p. A339-A339 (abstract).

Summary

Background. *NAFLD and NASH are gaining more and more attention as obesity and its associated conditions – metabolic syndrome and NAFLD – are reaching epidemic levels in the developed world. Simple steatosis is considered a benign state of disease but it can progress to steatohepatitis, liver fibrosis, and cirrhosis and increase risk for hepatocellular carcinoma. The prevalence of NAFLD is estimated to be 20 – 40% of all population. Liver histology is necessary to diagnose NASH, therefore new diagnostic tools are being searched to specify the stage and prognosis of disease.*

Aims. *To select patients with NAFLD for liver biopsy using BARD score, BAAT score and HAIR index; evaluate the correlation between BARD score, BAAT score and HAIR index and leptin, adiponectin and resistin.*

Methods. *49 patients with ultrasound proven hepatic steatosis were included in the study. BARD score (BMI, ASAT/ALAT ratio, type 2 diabetes), BAAT score (age, BMI, ALAT, triglycerides) and HAIR index (hypertension, ALAT, insulin resistance) were calculated; correlation analysis was done using correlation coefficient r .*

Results. *BARD score 0-1 – 41,3% patients, 2-4 – 58,7% patients; BAAT score 0-1 – 15,6% patients, 2-4 – 84,4% patients; none of the patients had BAAT score 4. HAIR index ≥ 2 – 54,8% patients, 0-1 – 45,2% patients. There was no correlation between scores. There were negative correlations between adiponectin and HAIR index ($r = -0,577$), resistin and BARD index ($r = -0,639$) and adiponectin/leptin ratio and HAIR index ($r = -0,625$).*

Conclusions. *BARD and BAAT scores are more useful to identify patients without severe fibrosis. Combination of all scores allows to escape liver biopsy in 22,4% of patients with low risk for liver fibrosis. There were negative correlations between adiponectin and HAIR index, resistin and BARD score and adiponectin/leptin ratio and HAIR index. BARD, BAAT and HAIR scores can be used to evaluate indications for liver biopsy.*

Glikoalkaloīdu un hlorofila saturs gaismā uzglabātos kartupeļos

Content of Glycoalkaloids and Chlorophyll in Light Stored Potato

**Inga Kirhnere³, Kristīne Saleniece¹, Ilva Nakurte²,
Anete Aišpure¹, Jaroslavs Matvejevs¹, Veronika Grantiņa¹,
Ilze Skrabule³, Ruta Muceniece¹, Līga Krīgere¹**

¹ Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: salenice@latnet.lv; ruta.muceniece@lu.lv

² Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultāte
Kronvalda bulv. 4, Rīga, LV-1013
E-pasts: ilva.nakurte@gmail.com

³ Valsts Priekuļu laukaugu selekcijas institūts
Zinātnes iela 1a, Priekuļi, LV-4126
E-pasts: skrabuleilze@navigator.lv

Kartupeļi satur tik daudz bioloģiski aktīvu vielu, ka tos var pieskaitīt funkcionālajam uzturam. Tomēr dažu vielu, kā glikoalkaloīdu, saturs ir jākontrolē, jo tie koncentrācijā virs 200 mg/kg var būt toksiski. Kartupeļos 95% no kopējā glikoalkaloīdu daudzuma veido α solanīns un α hakonīns. Parasti glikoalkaloīdu α solanīna un α hakonīna savstarpējā attiecība kartupeļu bumbuļos ir 40 : 60, bet tā var arī mainīties. Glikoalkaloīdi pilda nozīmīgu aizsargfunkciju, pasargājot kartupeļus no dažādām baktēriju un sēņu slimībām, insektiem un pat dzīvniekiem, un piešķir patīkamu garšu un smaržu, bet augstākā koncentrācijā tie garšu padara rūgtu un spēj izraisīt dažādus toksiskus efektus cilvēkiem un dzīvniekiem. Pagājušā gadsimta 90. gados atjaunojās diskusija par to, vai sazaļojušos kartupeļu bumbuļos ir toksisks glikoalkaloīdu saturs, un pēc vairāku pētījumu rezultātiem tika secināts, ka hlorofila sintēze nav proporcionāla glikoalkaloīdu sintēzei un zaļu krāsu ieguvušos kartupeļos ne vienmēr ir toksisks glikoalkaloīdu daudzums. Tomēr vairākkārt ir aprakstīta cilvēku saindēšanās, ēdot zaļas krāsas kartupeļu bumbuļus, tāpēc ir būtiski mērīt glikoalkaloīdu koncentrāciju. Glikoalkaloīdu saturs ir atkarīgs no kartupeļu audzēšanas un uzglabāšanas apstākļiem, bet vistiešākā saistība ir ar genotipa īpatnībām. Šajā pētījumā salīdzinājām glikoalkaloīdu un hlorofila saturu četru kartupeļu genotipu bumbuļos, kuri uzglabāti tumsā vai eksponēti gaismā 3 un 5 nedēļas. Glikoalkaloīdu saturu noteicām ar šķidrums hromatogrāfijas – masspektrometrijas tandēma metodi, bet hlorofila saturu – ar spektrofotometrijas metodi.

Atslēgvārdi: augstefektīvā šķidrums hromatogrāfija, spektrofotometrija, kartupeļi, glikoalkaloīdi, hlorofils.

Ievads

Kartupeļi ir viens no pamata pārtikas produktiem, kas nodrošina ar ogļhidrātiem, proteīniem, lipīdiem, minerālvielām un vitamīniem. Tomēr kartupeļos sintezējas arī citas vielas ar bioloģisku un pat farmakoloģisku iedarbību. Piemēram, mēs atklājām, ka kartupeļos atrasto benzodiazepīnu un gamma aminosviestskābes daudzumi ir pietiekami, lai ietekmētu laboratorijas žurku uzvedību un sāpju sajūtu [1].

Glikoalkaloīdi ir konstatēti gandrīz visās auga daļās, tomēr augstākā koncentrācijā tie parasti ir tajās daļās, kas atrodas gaismā un kurās notiek fotosintēze (lapās, stublājos). Bumbuļi ir vasas pārveidnes, tāpēc gaismā tajos notiek fotosintēze, veidojas hlorofils un vienlaikus arī glikoalkaloīdi [2]. Pasaules Veselības organizācijas (PVO) atļautais augstākais glikoalkaloīdu daudzums pārtikas kartupeļu bumbuļos ir 18–20 mg uz 100 g kartupeļu. Kartupeļos 95% no kopējā glikoalkaloīdu daudzuma veido α solanīns un α hakonīns [3]. Parasti glikoalkaloīdu α solanīna un α hakonīna savstarpējā attiecība kartupeļu bumbuļos ir 40 : 60, bet tā var arī mainīties [4]. Lai novērstu saindēšanos ar glikoalkaloīdiem, ir jāpievērš nopietna uzmanība ne tikai kartupeļu audzēšanas procesam un augsnes atbilstībai, bet arī uzglabāšanas apstākļiem pēc ražas novākšanas [5]. Zaļas krāsas veidošanās kartupeļu bumbuļos liecina par pastiprinātu pigmenta hlorofila sintēzi, kas norāda uz kartupeļu atrašanos gaismā, un daži pētnieki uzskata [10], ka tā ir cieši saistīta ar glikoalkaloīdu koncentrācijas palielināšanos [6]. Ja kartupeļu bumbuļi atrodas gaismā, tie kļūst zaļi, tas nozīmē, ka peridermā un parenhīmā ir sintezējies hlorofils un amiloplasti ir pārvērtušies par hloroplastiem [9]. Arī asnošanas laikā saasnojušiem kartupeļiem kopējais glikoalkaloīdu līmenis ir lielāks un koncentrācija mizā un bumbuļa iekšējā daļā ir augstāka nekā nesaasnojušiem kartupeļiem [7]. Glikoalkaloīdu saturs mizā vienmēr ir augstāks nekā pārējā kartupeļa daļā. Vidējais glikoalkaloīdu daudzums kartupeļa mizā var svārstīties no 3 līdz pat 100 mg uz 100 g mizas [2]. Ir novērots, ka daudz lielāka tendence sintezēt hlorofilu ir nenobriedušiem un maza izmēra, nevis lielāka izmēra kartupeļu bumbuļiem [6]. Visā zaļā pigmenta hlorofila veidošanās reakcijas procesā ļoti svarīga nozīme ir pH līmenim. Vispiemērotākie apstākļi zaļošanai ir tad, ja pH ir 9,0–9,5. Ja pH ir 7,0, zaļošana notiek ļoti lēni, savukārt, ja pH ir 10,5, reakcija notiek ļoti ātri [8]. Vairākkārt ir aprakstīta cilvēku saindēšanās, ēdot zaļas krāsas kartupeļus, un daži autori ir atraduši korelāciju starp zaļās krāsas intensitāti un glikoalkaloīdu saturu kartupeļos [10].

Tomēr pagājušā gada 90. gados tika aizstāvētas disertācijas un publicēti vairāki pētījumi ar saukli «kļiedsim mītu!», jo tika pierādīts, ka hlorofila un glikoalkaloīdu sintēzes ceļi atšķiras un zaļiem kartupeļiem var būt pat zems glikoalkaloīdu saturs [9, 11, 12, 13]. Edvards (*Edward*) un citi pēc vairākiem pētījumiem secināja, ka zaļā kartupeļu krāsa ir brīdinājums un bez glikoalkaloīdu satura kontroles šādus kartupeļus pārtikā nedrīkst lietot, bet tas nenozīmē, ka šie kartupeļi vienmēr būs toksiski. Salīdzinot hlorofila satura izmaiņas lapās un bumbuļos, konstatēts, ka bumbuļos sintezējies hlorofils ir ļoti stabils un, kartupeļus uzglabājot, neizzūd, bet hlorofila sintēzes inhibitori neietekmē glikoalkaloīdu veidošanos [12]. Šis pētījums apliecina, ka, nobloķējot hlorofila sintēzi, nevar izmainīt glikoalkaloīdu saturu.

Mūsu pētījuma mērķis bija pētīt hlorofila un glikoalkaloīdu satura sakarību Latvijā izveidotām kartupeļu šķirnēm. Ņemot vērā to, ka glikoalkaloīdu saturs ir atkarīgs no kartupeļu genotipa, mēs noteicām α solanīna un α hakonīna koncentrāciju četrus kartupeļu šķirņu bumbuļiem, kas atšķirīgu laika posmu bija eksponēti gaismā, kā arī uzglabāti tumsā. Kartupeļu bumbuļu glabāšana un eksponēšana gaismā veikta Valsts Priekuļu laukaugu selekcijas institūtā.

Materiāli un metodes

Reāģenti

Izmantojām etiķskābi (*Fluka*), sālsskābi (*Riedel-de-Haën*), dejonizētu ūdeni (*Millipore MilliQ-plus*), metanolu (*Lab Scan*, AEŠH tīrība), acetonitrilu (*Lab Scan*, AEŠH tīrība), kālija dihidrogenfosfātu (*Fluka / Aldrich*), amonija hidroksīdu (SIA «Enola») un acetonu (SIA «Enola»).

Analizējamās standartvielas hlorofila α , α solanīnu un α hakonīnu nopirkām no *Sigma / Aldrich*.

Aparatūra

Hromatogrāfs *Waters 2690 Alliance*, kurā ietilpst fotodiožu matricas detektors 996, automātiskā paraugu injicēšanas iekārta, kolonnas termostats, nepārtrauktas kustīgās fāzes degazēšanas iekārta un datu apstrādes sistēma – *MasLynx*; apgrieztās fāzes *Waters Spherisorb*[®] 5 μ m NH₂ 4,6 \times 250 mm vielu izdalīšanas kolonna; pH metrs; analītiskie svāri *PRECISA XB 220A* (\pm 0,0001 g); membrānfiltri kustīgās fāzes filtrēšanai (*Sartorius* 0,45 μ m); kustīgās fāzes filtrēšanas iekārta *Millipore* un vielu vakuuma filtrēšanas iekārta, kas saistītas ar *AIR ADMIRAL*TM vakuumsūkni; CFE kasetnes (*Waters, Oasis*[®]HLB 3cc); blenderis; vienreizējās lietošanas šļircis un adatas; filtri paraugu filtrēšanai (*Sartorius Minisart*[®], 0,45 μ m CE; *Corning*[®], 0,20 μ m).

Kartupeļu bumbuļu glabāšana un eksponēšana gaismā

Pētījumam izmantotas četras Latvijā izveidotas kartupeļu šķirnes. Kartupeļu šķirņu bumbuļu raksturojums: ‘Imanta’ ar gaiši dzeltenu mizu, sārtām acu vietām un baltu mīkstumu, ‘Prelma’ – dzeltena miza un mīkstums, ‘Madara’ – dzeltena miza un gaiši dzeltens mīkstums, ‘Brasla’ – dzeltena miza un mīkstums. Līdz eksperimentu veikšanai kartupeļu bumbuļus uzglabājām glabātuvē (4–10 °C). Zaļošanai bumbuļi tika eksponēti gaismā 5 nedēļas (1. grupa) un 3 nedēļas (2. grupa) 8 stundas dienā ar gaismas intensitāti 2000 lx, telpas temperatūra bija 18 °C. Kontrolēti ņemti bumbuļi, kuri netika eksponēti gaismā (3. grupa).

Hromatogrāfiskie apstākļi glikoalkaloīdu noteikšanai

Kustīgā fāze sastāvēja no 75% acetonitrila un 25% ūdens buferšķīduma (20 mM KH₂PO₄, pH 6,0). Hromatogrammas tika uzņemtas izokrātiskos apstākļos ar kustīgās fāzes plūsmas ātrumu 1,0 ml/min. Vielu izdalīšanas kolonnas temperatūra bija 40 °C, detektora detektēšanas viļņu garums – 210 nm. Paraugus injicējām 50 μ l tilpumā.

Standartšķīdumu un kartupeļu ekstraktu sagatavošana glikoalkaloīdu noteikšanai

Nosvērām 3,3 mg α hakonīna un 2,4 mg α solanīna, izšķīdinājām 10 ml 1% HCl, iegūstot kopējo standartšķīdumu ar koncentrāciju attiecīgi 0,33 un 0,24 mg/ml. Šo standartšķīdumu tālāk izmantojām kalibrēšanas grafika uzņemšanai koncentrāciju diapazonā α hakonīnam no 0,0072 līdz 0,360 mg/ml un α solanīnam no 0,0066 līdz 0,330 mg/ml.

Homogenizējot mizu, nemizotus vai nomizotus kartupeļus ar paskābinātu ūdeni, ieguvām kartupeļu ekstraktus. Nosvērām apmēram 25 gramus (precīzs iesvars) svaigu kartupeļu bumbuļu, sagriezām nelielos gabaliņos, ievietojām blenderī, pievienojot 100 ml 5% CH₃COOH šķīduma, tad blenderi vidēji lielā ātrumā atstājām darboties apmēram 10 min. Iegūto masu bez putām pārlejām citā traukā un centrifugējām. Pēc centrifugēšanas augšējo šķīduma slāni filtrējām ar 0,45 μ m lielu poru filtru. Izfiltrēto šķīdumu tālāk attīrījām, izmantojot cietfāzes ekstrakcijas (CFE) metodi. Vispirms CFE kasetnes izskalojām ar metanolu un ūdeni. Tad ievadījām analizējamo standartvielu paraugu, izskalojām liekos savienojumus sākumā ar stipri skābu, tad bāzisku vidi un, visbeidzot, skalojot ar metanolu, ieguvām glikoalkaloīdus saturošo frakciju analīzēm. Metanola slāni filtrējām ar 0,20 μ m poru filtru un analizējām ar AEŠH metodi.

Kopējo glikoalkaloīdu saturu aprēķinājām, summējot α solanīna un α hakonīna daudzumu, jo tie veido 95% no kopējā glikoalkaloīdu satura.

Hlorofila satura mērīšana

No nemizota kartupeļa virsējās šķēles ar zaļu mizu izgriezām apmēram 3–4 mm biezu disku ar diametru 2 cm, to nosvērām un ekstrahējām hlorofilu ar 5 ml 80% ledus auksta acetona, kam pievienoti 2 mg MgCO₃ un 1 mg nātrija hidrogensulfīta uz 1 g kartupeļu svara. No katra kartupeļa ņēmām 3 diskus. Atkārtoti katru paraugu ekstrahējām ar 5 ml šķīdinātāja un salējām abus ekstraktus kopā. Hlorofila standartvielu dažādā koncentrācijā šķīdinājām 80% acetona. Paraugiem mērījām optisko blīvumu pie 710 un 665 nm ar spektrofotometru (*PerkinElmer's LAMBDA 25/35/45 UV/Vis systems*). Absorbēcija pie 710 nm tika atņemta no visiem mērījumiem kā fona absorbēcija. Totālā hlorofila koncentrācija kartupeļos tika aprēķināta pēc hlorofila a standartlīknes un aprēķināta kā μ moli/g.

Datu matemātiskā apstrāde

Rezultātus aprēķinājām kā vidējais \pm standartnovirze S.D., izmantojot *Excel* programmu. Rezultātu statistiskā analīze tika veikta ar *t*-testu, un ticamība noteikta kā $p \leq 0,05$.

Rezultāti

Pēc iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka glikoalkaloīdu saturs mizā bija būtiski augstāks visām kartupeļu šķirnēm – gan dažādu laiku gaismā turētiem, gan tumsā uzglabātiem bumbuļiem (1. tab.), bet bija zemāks nomizotos vai nemizotos kartupeļu paraugos.

1. tabula

**Glikoalkaloīdu saturs kartupeļu šķirņu bumbuļos
atkarībā no eksponēšanas laika gaismā**

*Table 1. Content of glycoalkaloids in tubers of potato varieties
depending on exhibition duration in light*

Šķirne	Glikoalkaloīdi nomizotos kartupeļos, mg/kg	Glikoalkaloīdi nemizotos kartupeļos, mg/kg	Glikoalkaloīdi mizā, mg/kg
'Imanta' 1	20,1 ± 2,1	40,9 ± 3,1**	544,3 ± 11,2*
'Imanta' 2	23,5 ± 2,2	42,3 ± 3,5**	469,3 ± 9,3*
'Imanta' 3	18,2 ± 1,2	27,9 ± 2,1**	241 ± 8,2*
'Brasla' 1	40,4 ± 6,3	60,6 ± 3,6**	319 ± 8,5*
'Brasla' 2	44,7 ± 3,3	54,6 ± 4,2	214,9 ± 6,2*
'Brasla' 3	35,4 ± 2,6	35,6 ± 1,7	124,8 ± 6,4*
'Prelma' 1	40,9 ± 3,1	54 ± 2,6**	386,8 ± 12,1*
'Prelma' 2	55,8 ± 6,2	62 ± 2,6	328,8 ± 8,2*
'Prelma' 3	37,4 ± 2,4	38,7 ± 2,2	265,1 ± 6,1*
'Madara' 1	78,2 ± 4,4	90,2 ± 4,2	574,5 ± 14,2*
'Madara' 2	64 ± 3,5	104 ± 4,5**	542,9 ± 11,2*
'Madara' 3	35,5 ± 2,7	51,1 ± 2,6**	274,8 ± 8,2*

* $p \leq 0,05$ vs. nomizotiem un nemizotiem kartupeļiem, ** vs. nomizotiem atbilstošās šķirnes kartupeļiem. Rezultāti attēloti kā vidējais ± standartnovirze (S.D.), $n = 3$ katram genotipam. Numuri 1 (5 nedēļas) un 2 (3 nedēļas) norāda, cik ilgu laiku kartupeļu bumbuļi ir apgaismoti. 3. grupa ir kontroles grupa.

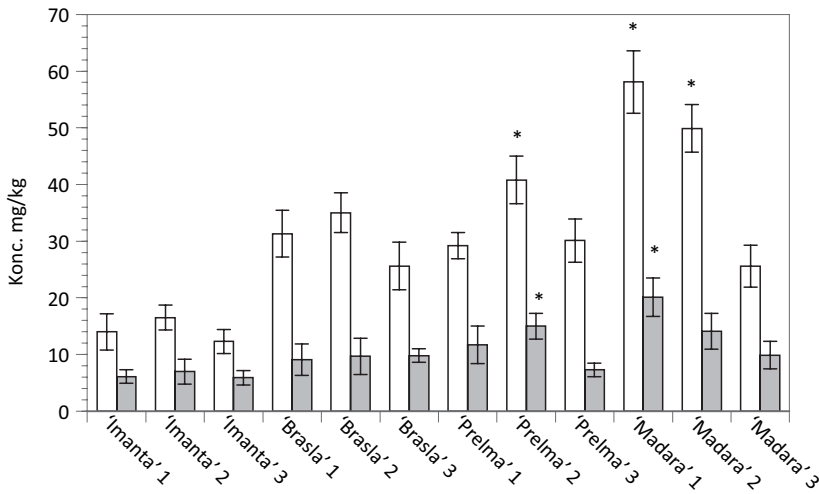
* $p \leq 0,05$ vs. peeled and non-peeled potato, ** vs. peeled potato. Results shown as mean ± Standard deviation (S.D.), $n = 3$ for each genotype. Numbers 1 (5 weeks) and 2 (3 weeks) show time of the potato lightening. 3rd group served as control.

Iegūtie dati parāda, ka visu grupu kartupeļiem, izņemot 'Brasla' 3 grupu, visos variantos mizā ir toksisks glikoalkaloīdu saturs, bet nomizotiem un pat nemizotiem kartupeļiem kopējais glikoalkaloīdu daudzums nepārsniedz PVO noteikto normu – ne vairāk par 200 mg/kg. Glikoalkaloīdu saturs šķirnēm 'Brasla' 2 un 'Brasla' 3, 'Prelma' 2 un 'Prelma' 3 un 'Madara' 1 nemizotos kartupeļos statistiski ticami neatšķirās no glikoalkaloīdu daudzuma nomizotos kartupeļos.

Salīdzinot α hakonīna un α solanīna saturu, novērojām, ka visiem genotipiem sintezējas vairāk α hakonīna nekā α solanīna (sk. 1. att.).

Visiem genotipiem nenovērojām glikoalkaloīdu satura palielināšanos atbilstoši gaismošanas ilgumam. Vislabākā atbilstība bija šķirnei 'Madara'. 'Imantai' un 'Braslai' nebija izteiktu atšķirību starp grupām, bet 'Prelmai' glikoalkaloīdu saturs palielinājās 2. grupā, bet 1. grupā bija līdzīgs 3. grupai.

Turpretī kartupeļu mizā novērojām abu glikoalkaloīdu pieaugumu, jo no 3. grupas līdz 1. grupai palielinājās gan α hakonīna, gan α solanīna saturs (2. att.).

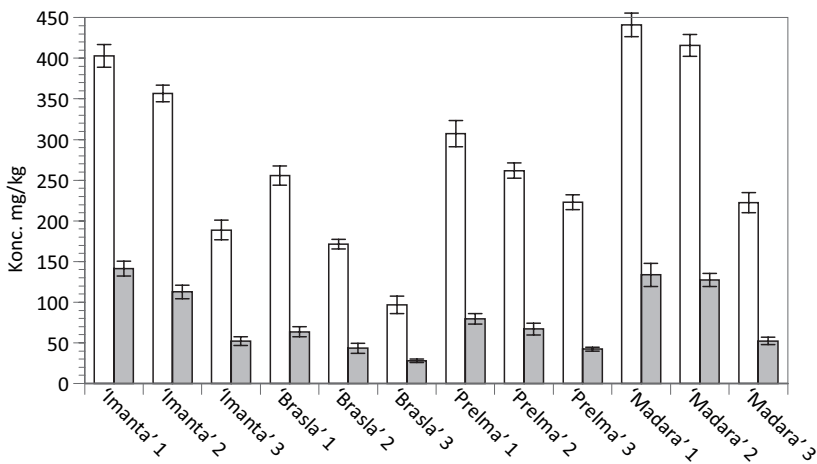


1. attēls. α hakonīna un α solanīna saturs nomizotos kartupeļos

Figure 1. Content of α -chaconine and α -solanine in peeled potato

Baltie stabiņi rāda α hakonīna un pelēkie stabiņi α solanīna saturu. * $p \leq 0,05$ vs. atbilstošas šķirnes α hakonīna vai α solanīna saturam 3. grupā.

White bars show α -chaconine and grey bars show α -solanine content. * $p \leq 0,05$ vs. corresponding genotype α -chaconine or α -solanine content in 3rd group.



2. attēls. α hakonīna un α solanīna saturs kartupeļu mizā

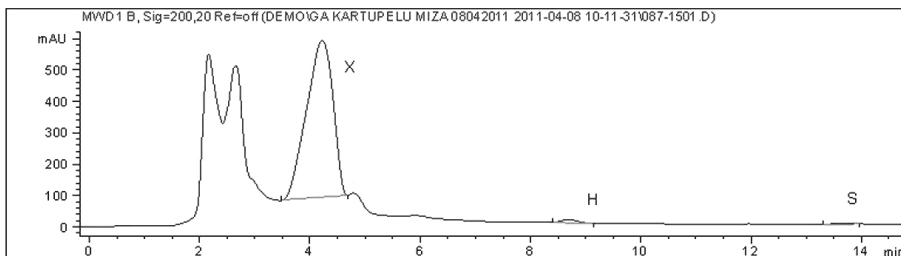
Figure 2. Content of α -chaconine and α -solanine in potato skin

Baltie stabiņi rāda α hakonīna un pelēkie stabiņi α solanīna saturu. Visās 1. un 2. grupas kartupeļu bumbuļu mizās glikoalkaloīdu saturs ir statistiski ticami (* $p \leq 0,05$) atšķirīgs no 3. kontroles grupas.

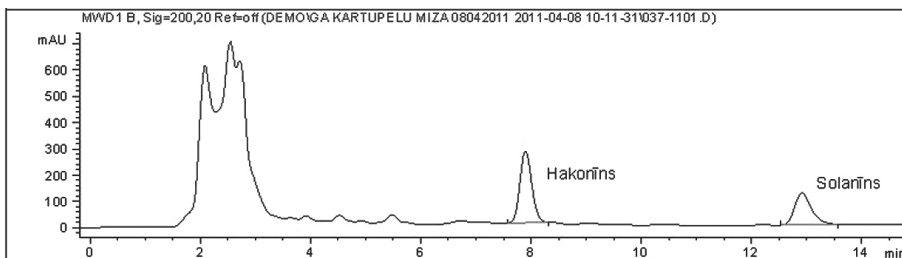
White bars show α -chaconine and grey bars show α -solanine content. In all potato skins of experimental groups 1 and 2 the content of glycoalkaloids was significantly different (* $p \leq 0,05$) from control 3rd group.

Mizā glikoalkaloīdu sintēze bija pastiprinājusies proporcionāli apgaismošanas ilgumam, un novērojām pakāpenisku glikoalkaloīdu koncentrācijas pieaugumu.

Zaļās krāsas pigmentu izdalīšanos novērojām arī, skalojot SPE kasetnes ar 0,5% NH₄OH 30% metanolā. Lai noskaidrotu, vai hlorofils netraucē glikoalkaloīdu mērīšanu, zaļajā frakcijā noteicām α hakonīna un α solanīna saturu. 3. attēlā piemērā ar šķirnes ‘Madara’ 2. grupas kartupeļiem redzams, ka šajā frakcijā nav glikoalkaloīdu, bet 4. attēlā glikoalkaloīdu frakcijas hromatogrammā ir redzami abu glikoalkaloīdu pīķi.



3. attēls. Zaļās frakcijas hromatogramma bez α hakonīna (H) un α solanīna (S) pīķa
 Figure 3. Green fraction chromatogram without α chaconine (H) and α solanine (S) peaks.



4. attēls. α hakonīna un α solanīna hromatogrammas šķirnes ‘Madara’ 2. grupas kartupeļos
 Figure 4. α chaconine and α solanine chromatograms of 2. group Madara potato.

Kartupeļu šķirņu bumbuļiem 3. grupā nebija izteiktu zaļošanas pazīmju, bet 2. un 1. grupā miza bija spilgti zaļā krāsā. Salīdzinot hlorofila saturu no kartupeļiem izgrieztajos diskos, novērojām vairākkārtēju hlorofila satura pieaugumu 1. un 2. grupā.

Dati liecina, ka hlorofila līmenis 3. grupai ir daudz zemāks nekā 2. un 1. grupai visām šķirnēm, bet 1. grupai hlorofila koncentrācija ir augstāka nekā 2. grupas kartupeļiem. Hlorofila koncentrācija ir proporcionāli palielinājusies atbilstoši apgaismošanas ilgumam. Novērojām, ka hlorofila saturs visām šķirnēm ir ļoti līdzīgs, un tādējādi šie dati atšķiras no glikoalkaloīdu mērījumiem, kuros novērojām genotipu atšķirības.

Hlorofila saturs gaismā turētu kartupeļu genotipos*Table 2. Content of chlorophyll in lighted potato varieties*

<i>Šķirne</i>	<i>Hlorofils μmoli/g</i>
‘Imanta’ 1	2,10 ± 0,11*, #
‘Imanta’ 2	1,41 ± 0,09*
‘Imanta’ 3	0,50 ± 0,02
‘Brasla’ 1	2,53 ± 0,13*, #
‘Brasla’ 2	1,85 ± 0,11*
‘Brasla’ 3	0,56 ± 0,01
‘Prelma’ 1	1,92 ± 0,11*, #
‘Prelma’ 2	0,82 ± 0,08*
‘Prelma’ 3	0,43 ± 0,01
‘Madara’ 1	2,25 ± 0,12*, #
‘Madara’ 2	1,57 ± 0,13*
‘Madara’ 3	0,48 ± 0,02

Rezultāti attēloti kā vidējais ± standartnovirze (S.D.), $n = 9$ katram genotipam. * $p \leq 0,05$ vs.

3. grupas kartupeļiem, # $p \leq 0,05$ 1. grupas kartupeļu dati vs. atbilstošas šķirnes kartupeļu 2. grupai.

*Results shown as mean ± standard deviation (S.D.), $n=9$ for each genotype. * $p \leq 0,05$ vs. potato of 3rd group, # $p \leq 0,05$ 1st group vs. corresponding genotype 2nd group.*

Diskusija

Glikoalkaloīdi α solanīns un α hakonīns ir toksiski cilvēkiem, un aprēķinātā letālā deva *per os* (LD50) ir 3–6 mg uz kg cilvēka svara, bet lielākajai daļai dzīvnieku pēc intraperitoneālas ievadīšanas LD50 ir 30–60 mg uz kg dzīvnieku svara [13]. Tomēr zinātnieki uzskata, ka visām reģistrētajām un pārtikā lietojamām kartupeļu šķirnēm bumbuļos nevajadzētu pārsniegt 50 mg/kg, jo tad iespējamība sasniegt veselībai bīstamo glikoalkaloīdu daudzumu (200 mg/kg) būtu relatīvi zema [4]. Paaugstināts glikoalkaloīdu līmenis var būt jau tikko novākti kartupeļiem, jo tas paaugstinās kā atbildes reakcija uz augšanas apstākļiem un baktēriju izraisītu puvi [14], kā arī glikoalkaloīdi var sintezēties kartupeļos to uzglabāšanas laikā. Kartupeļu bumbuļos glikoalkaloīdu saturu nosaka genotipa īpašības, bet genotipu ietekmē audzēšanas un glabāšanas apstākļi. Kartupeļu audzētājiem ir uzdevums audzēt un uzglabāt kartupeļus tādos apstākļos, lai pārtikas kartupeļos glikoalkaloīdu līmenis būtu pietiekami zems un kartupeļi nebūtu toksiski lietošanai uzturā, tas nozīmē, ka pārtikas kartupeļi jāuzglabā tumsā.

Kaut gan zinātnieki jau sen [15–18] secinājuši, ka hlorofila un glikoalkaloīdu sintēze nenotiek proporcionāli un glikoalkaloīdu saturs ir saistīts ar genotipu, pētījumi par sazaļojušu kartupeļu toksiskumu tiek veikti atkārtoti, jo katrs pētnieks pēta citus genotipus citos audzēšanas apstākļos. Pagājušā gadsimta 90. gados Nīderlandē

tika veikti plaši pētījumi par temperatūras, mitruma un gaismas ietekmi uz hlorofila un glikoalkaloīdu sintēzi [13], bet 2005.–2006. gadā ASV Grunenfeldere ar līdzautoriem (*Grunenfelder*) veica līdzīgus pētījumus, apliecinot, ka šādi pētījumi nav zaudējuši savu aktualitāti [9, 19]. Kartupeļu zaļošana veikalu plauktos un citās vietās jeb nepareiza kartupeļu glabāšana veicina indīgo vielu rašanos. Tomēr arī 2006. gada pētījumi apliecināja, ka hlorofila sintēze notiek ļoti ātri, bet ne vienmēr sazaļojuši kartupeļu bumbuļi tikpat strauji sintezē toksisku glikoalkaloīdu daudzumu. Arī hlorofila sintēze saistīta ar genotipa īpatnībām un atšķiras starp šķirnēm. Pētnieki to skaidro ar atšķirīgu peridermas biezumu [9, 19].

Arī mūsu pētījums nenoliedz risku uzņemt indīgas vielas ar sazaļojušiem kartupeļu bumbuļiem, bet apstiprina iepriekšējos pētījumus, ka hlorofila sintēze notiek atšķirīgi no glikoalkaloīdu sintēzes [13]. Hlorofils nav viena veida molekula, dabā ir sastopami a, b, c un d hlorofili. Tomēr a hlorofils ir atrasts visās augu šūnās, tāpēc mēs to lietojām kā standartu un pēc šī standarta optiskā blīvuma izmaiņām aprēķinājām hlorofila saturu paraugos. Šai hlorofila spektroskopiskās noteikšanas metodei ir trūkumi, jo absorbciju uzrāda arī citi pigmenti – karotinoīdi, kas atrodas kartupeļos [20, 21, 22] un absorbē gaismu pie līdzīgiem viļņiem. Tāpēc mērījumos šo pigmentu absorbcijas intensitāte summējas. Ar to var izskaidrot iegūtos mērījumus 3. grupas kartupeļu paraugos, kuriem nebija zaļas krāsas, un, iespējams, hlorofilu tie nemaz nesintezē. Iespējams arī, ka kartupeļu audzēšanas veids ietekmē genotipu bioloģiski aktīvo vielu sintēzes spēju, jo, kā liecina pētījumi, piemēram, cietes saturs ir augstāks bioloģiski audzētos kartupeļos nekā konvencionāli audzētos [23]. Salīdzinot mūsu un Skrabules u. c. (2010) pētījuma datus ar agrāk publicētajiem pētījumiem par glikoalkaloīdu daudzumu kartupeļos citās valstīs, var konstatēt, ka vairumā Latvijā audzēto un atbilstošā temperatūrā un tumsā uzglabāto kartupeļu šķirņu bumbuļos glikoalkaloīdu koncentrācija ir pieļaujāmās normas robežās [24].

Mūsu pētījums apstiprina pastiprinātu glikoalkaloīdu sintēzi gaismā eksponētos Latvijā audzētos kartupeļu genotipu bumbuļos. Iegūtie dati parāda, ka kartupeļu bumbuļu mizā gaismas ietekmē tiek sasniegts toksisks glikoalkaloīdu līmenis, bet nomizotos vai pat nemizotos kartupeļos tas ir paaugstināts, bet nav toksisks. Kartupeļu zaļā krāsa uzskatāma par brīdinājumu nelietot tos pārtikā, ja nav iespējams kontrolēt, vai glikoalkaloīdu līmenis bumbuļos nav sasniedzis toksisku koncentrāciju.

Pateicības

Raksts tapis ar projekta Nr. 2009/0218/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/099 «Videi draudzīgu un ilgtspējīgu laukaugu šķirņu selekcijas tehnoloģiju izstrāde, pilnveidošana un ieviešana praksē» atbalstu, projekts realizēts ar ESF līdzfinansējumu.

Literatūra

1. Muceniece, R., Saleniece, K., Krigere, L., Rumaks, J., Dzirkale, Z., Mezhapuke, R., Kvisis, J., Mekss, P., Klusa, V., Schiöth, H. B., Dambrova, M. Potato (*Solanum tuberosum*) juice exerts an anticonvulsant effect in mice through binding to GABA receptors. *Planta Med.*, 2008, Apr, 74 (5): 491-496.
2. Lachman, J., Hamouz, K., Orsak, M., Pivec, V. Potato glycoalkaloids and their significance in plant protection and human nutrition – review. *Series Rostlinna Vyroba*, 2001, 47, 181-191.

3. Friedman, M. Analysis of biologically active compounds in potatoes (*Solanum tuberosum*), tomatoes (*Lycopersicon esculentum*), and jimson weed (*Datura stramonium*) seeds. J. Chromatogr. A, 2004, 1054, 143-155.
4. Vaananen, T. Glycoalkaloid content and starch structure in Solanum Species and interspecific Somatic Potato hybrids (dissertation) – University of Helsinki, Department of Applied Chemistry and Microbiology, Helsinki, 2007, 79.
5. Cantwell, M. A Review of Important Facts about Potato Glycoalkaloids. Perishables Handling Newsletter, 1996, No. 87, 26-27.
6. Everard, J., Cobb, E., Cobb, A. Effect of temperature on glycoalkaloid and chlorophyll accumulation in potatoes (*Solanum tuberosum* L. Cv. King Edward) stored at low photon flux density, including preliminary modeling using an artificial neural network. J. Agric. Food Chem., 1997, 45, 1032-1038.
7. Tomoskozi-Farkas, R., Daood, H. G., Polgar, Zs., Hajos, Gy. Determination of glycoalkaloids in Hungarian potatoes by HPLC. Chromatographia Suppl., 2006, 63, 115-118.
8. Goro, Y., Yukimichi, K., Namiki, K., Mitsuhiro, H., Mitsuo, N. Structure of Green Pigment Formed by the reaction of Caffeic Acid Esters (or Chlorogenic acid) with a Primary Amino Compound. Biosci. Biotechnol. Biochem., 2001, 65, 2121-2130.
9. Grunenfelder, L., Hiller, L. K., Knowles, N. R. Color indices for the assessment of chlorophyll development and greening of fresh market potatoes. Postharvest Biol. Tec., 2006, 40, 73-81.
10. Dale, M. F. B., Griffiths, D. W., Bain, H., Goodman, B. A. The effect of gamma irradiation on glycoalkaloid and chlorophyll synthesis in seven potato cultivars. J. Sci. Food Agr., 1997, 75, 141-147.
11. Edwards, E. J., Saint, R. E., Cobb, A.H. Is there a link between greening and light enhanced glycoalkaloid accumulation in potato (*Solanum tuberosum* L.) tubers? J. Sci. Food Agr., 1998, 76, 327-333.
12. Edwards, E. J., Cobb, A. H. The effect of temperature on glycoalkaloid and chlorophyll accumulation in potatoes (*Solanum tuberosum* L. cv. King Edward) stored at low photon flux density, including preliminary modelling using an artificial neural network. J. Agr. Food Chem., 1997, 45, 1032-1038.
13. Edwards, E. J. The accumulation of chlorophylls and glycoalkaloids in stored tubers. Doctoral thesis, The Nottingham Trent University, Nottingham, UK, 1997.
14. Zarzecka, K., Gugala, M. Changes in the content of glycoalkaloids in potato tubers according to soil tillage and weed control methods. Plant Soil Environ., 2007, 53 (6), 247-251.
15. Percival, G. C. The influence of light upon glycoalkaloid and chlorophyll accumulation in potato tubers (*Solanum tuberosum* L). Plant Sci., 1999, 145, 99-107.
16. Petermann, J. B., Morris, S. C. The spectral responses of chlorophyll and glycoalkaloid synthesis in potato tubers (*Solanum tuberosum*). Plant Sci., 1985, 39, 105-110.
17. Phlak, L., Sporns, P. Enzyme immunoassay for potato glycoalkaloids. J. Agric. Food Chem., 1992, 40, 2533-2540.
18. Reeves, A. Varietal differences in potato tuber greening. Am. Potato J., 1988, 65, 651-658.
19. Grunenfelder, L. Physiological studies of light-induced greening in fresh market potatoes. M.S. thesis, Washington State University, Pullman. Hardenburg, R.E., 2005.
20. Herve, S., Heinonen, P. Some factors affecting the determination of chlorophyll *a* in algal samples. Ann. Bot. Fennici., 1982, 19, 211-217.
21. Lichtenthaler, H. K., Wellburn, A. R. Determinations of total carotenoids and chlorophylls *a* and *b* of leaf extracts in different solvents. Biochem. Soc. Trans., 1983, 11, 591-593.

22. Camire, M. E., Kubow, S., Donnelly, D. Potatoes and human health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2009, 49, 823-840.
23. Skrabule, I. Comparison of potato clones developed and tested in organic and conventional growing conditions. *Latvian Journal of Agronomy (Agronomijas vēstis) Jelgava, LLU, Priekuli LSI, LLMZA*, 2008, 11, 147-154.
24. Skrabule, I., Grauda, D., Mikelšone, A., Vasariete, A. Adaptation of glycoalkaloids detection method for evaluation of Latvian potato genetic resources. *Agr. Res.*, 2010, 8, Special Issue 3, 705-710.

Summary

Potatoes contain so many biologically active substances that they can be used as functional food. However, content of certain substances, e.g. glycoalkaloids, must be controlled because they are toxic at concentrations above 200 mg/kg. α solanine and α chakonine make 95% of the total amounts of glycoalkaloids. Usually α solanine and α chakonine content relationship is a 40 : 60, but it can also vary. Glycoalkaloids perform important protective function, protecting potatoes from different bacterial, fungal diseases, insects and even animals, and give a pleasant taste and smell, but at higher levels make it taste bitter and are able to cause a variety of toxic effects in humans and animals. In the nineties of the last century the discussion on toxicity of greened potatoes was restored and the question – are green tubers always toxic? – was repeatedly studied. It was concluded that chlorophyll synthesis is not proportional to synthesis of glycoalkaloids and greening of potatoes is not always the marker of toxic glycoalkaloid level. The content of glycoalkaloids depends on the potato cultivation and storage conditions, but the most direct relationship is found with the genotype characteristics.

In this study, we compared the content of glycoalkaloids and chlorophyll in four genotypes of potato, when tubers were stored in the dark (control) or exposed to light 3 and 5 weeks. The content of glycoalkaloids was determined by liquid chromatography – tandem mass spectrometry method, but the chlorophyll content by spectrophotometry.

Keywords: *High-efficiency liquid chromatography, spectrophotometry, potatoes, glycoalkaloids, chlorophyll.*

Leikotriēns B₄, lipoksīns A₄ un FPRL-1 receptora ekspresija hroniskas obstruktīvas plaušu slimības paasinājuma fāzē

Leukotriene B₄, Lipoxin A₄ and FPRL-1 Receptor Expression in the Exacerbation Phase of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Līga Balode¹, Darja Isajeva¹, Gunta Strazda¹, Sergejs Isajevs¹,
Agnese Kislina¹, Normunds Jurka², Maris Bukovskis², Uldis Kopeika²,
Valentina Gordjusina¹, Immanuels Taivans¹

¹ LU Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: liga.balode@lu.lv

² LU EKMI
O. Vācieša iela 4, Rīga, LV-1004

Pētījuma mērķis ir noteikt eikosanoīdu – lipoksīna A₄ (LXA₄) un leikotriēna B₄ (LtB₄) – koncentrāciju, kā arī lipoksīna A₄ receptora (FPRL-1 / ALXR) ekspresiju inducētājās krēpās hroniskas obstruktīvas plaušu slimības pacientiem ($n = 17$) un veseliem cilvēkiem ($n = 7$).

Metode. Krēpu indukcija tika veikta saskaņā ar Eiropas Respiratorās biedrības (ERS) protokolu. LXA₄ un LtB₄ koncentrācija krēpu paraugos tika noteikta, izmantojot ELISA metodi. FPRL-1 / ALXR ekspresija krēpās tika noteikta imūncitoķīmiski.

Rezultāti. HOPS pacientiem LXA₄ koncentrācija inducētājās krēpās bija būtiska samazināta salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem ($p = 0,02$). LtB₄ / LXA₄ attiecība pacientu grupā bija trīs reizes augstāka nekā kontroles grupā ($p = 0,013$). HOPS pacientu grupas inducētājās krēpu polinukleārās šūnās FPRL-1 / ALXR ekspresējās vairāk salīdzinājumā ar kontroles grupu ($p = 0,04$). Tika novērota pozitīva korelācija starp FPRL-1 / ALXR ekspresiju polinukleārās šūnās un mononukleārās šūnās un LtB₄ koncentrāciju krēpās ($p = 0,007$ un $p = 0,006$).

Secinājumi. Nomāktā lipoksīnu sintēze un palielinātā LtB₄ / LXA₄ attiecība norāda uz iekaisuma mediatoru disbalansu HOPS pacientiem, kas var būt viens no iekaisuma persistences cēloņiem. Savukārt palielinātā LXA₄ receptora ekspresija uz iekaisuma šūnām un tā korelācija ar LtB₄ koncentrāciju HOPS pacientiem varētu norādīt uz iekaisuma adaptācijas mehānismu, kuru ierosina leikotriēns B₄.

Atslēgvārdi: lipoksīns A₄, leikotriēns B₄, lipoksīna A₄ receptori, iekaisums, hroniska obstruktīva plaušu slimība.

Apzīmējumi

1. HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība
2. LXA₄ – lipoksīns A₄
3. LtB₄ – leikotriēns B₄

4. LtB₄ / LXA₄ – attiecība starp iekaisuma LtB₄ mediatoru un pretiekaisuma LXA₄ mediatoru
5. LtA₄ – leikotriēns A₄
6. FPRL-1 / ALXR – lipoksīna A₄ receptors
7. ERS – Eiropas Respiratorā biedrība
8. FEV₁ – forsētās izelpas tilpums pirmajā sekundē – no plaušām izplūstošais gaisa daudzums maksimāli spēcīgas izelpas pirmajā sekundē, kas sāka pēc pilnas ieelpas
9. FVC – forsētā vitālā kapacitāte – gaisa daudzums, ko var izpūst maksimāli spēcīgas un pilnas izelpas laikā, kas sāka pēc pilnas – maksimāli dziļas ieelpas
10. FEV₁ / FVC% – Tifno indekss – matemātiski aprēķināts lielums
11. TNF – tumora nekrozes faktors

Ievads

Hroniska obstruktīva plaušu slimība skar vairāk par 200 miljoniem cilvēku visā pasaulē, un tā ir ceturtais biežākais nāvi izraisošais iemesls [1]. Tiek prognozēts, ka saslimstība ar HOPS turpinās pieaugt, pasliktinot pacientu dzīves kvalitāti un palielinot nāves gadījumu skaitu no šīs slimības [2, 3]. HOPS ir ārstējama slimība, ko raksturo elpceļu obstrukcija, kas nav pilnībā reversibla. Šī obstrukcija parasti progresē un ir saistīta ar abnormālu plaušu reakciju uz iekaisumu, ko rada kaitīgas daļiņas vai gāzes [4]. Mehānisms, kāpēc plaušu audi pastiprināti reaģē, izraisot pastiprinātu iekaisuma procesu, pilnībā vēl nav noskaidrots.

Organisma pirmo aizsardzības barjeru pret kaitīgiem aģentiem nodrošina iedzimtā imunitāte, iesaistot neitrofilos leikocītus un makrofāģus, kas nodrošina mikroorganismu un bojā gājušo šūnu fagocitozi, kā arī sekretē iekaisuma citokīnus, hemokīnus un lipīdu mediatorus – leikotriēnus [5]. Leikotriēni veidojas no arahidonskābes 5-lipoksigenāzes klātbūtnē [6, 7]. Galvenais produkts ir nestabils leikotriēns A₄ (LtA₄), kas tālāk pārveidojas par leikotriēnu B₄ (LtB₄) [8, 9]. Leikotriēni veicina neitrofilo leikocītu hemotaksi uz iekaisuma vietu un to aktivāciju [7, 10], tie spēj izraisīt bronhospazmas [7, 11].

LtB₄ darbības antagonists ir lipoksīns A₄ (LXA₄), kas tiek uzskatīts par pretiekaisuma mediatoru [12]. Šo mediatoru sintēze ir cieši saistīta, jo viens no LXA₄ veidošanās ceļiem ir saistīts ar LtA₄ un notiek 12-lipoksigenāzes klātienē [12, 13, 14]. Lipoksīni novērš neitrofilo leikocītu hemotaksi un aktivāciju [9, 15], stimulē monocītu hemotaksi, neizraisot reaktīvo skābekļa savienojumu atbrīvošanos, veicina apoptisko šūnu fagocitozi [12], nomāc TNF-stimulētu citokīnu un hemokīnu veidošanos [16]. Lipoksīni savu specifisko darbību veic, izmantojot lipoksīna A₄ receptoru FPRL-1 / ALXR. Tas ir ar G proteīnu saistītais N-formilpeptīda receptors. FPRL-1 / ALXR ekspresējas uz neitrofilajiem leikocītiem, monocītiem, T šūnām un epitēliālajām šūnām [17, 18]. Daudzi pētījumi parāda, ka hroniska iekaisuma perēklī lipoksīnu daudzums ir samazināts [15, 19, 20].

Mēs izvirzījām hipotēzi, ka HOPS gadījumā LXA₄ izdalīšanās varētu būt samazināta vai arī būt samazināta lipoksīna A₄ receptoru ekspresija, kas būtu iemesls iekaisuma hroniskajai gaitai. Pētījuma mērķis bija noskaidrot eikosanoīdu koncentrācijas proporcijas HOPS gadījumā, kā arī to iespējamo saistību ar lipoksīna receptoru ekspresiju šūnās.

Pacienti un metodes

Pētījuma dalībnieki

Pētījumā tika iesaistīti 17 HOPS pacienti ar vidēji smagu vai smagu slimības gaitu paasinājuma stadijā. Astoņi no šiem pacientiem saņēma glikokortikoīdu terapiju. Visi pacienti bija smēķētāji vai bijušie smēķētāji. HOPS diagnoze tika noteikta pēc plaušu funkcionālajiem rādītājiem $FEV_1 / FVC\% < 70\%$, $FEV_1 < 80\%$ no paredzamās vērtības un FEV_1 reversibilitāte $< 15\%$.

Kontroles grupā tika iekļautas septiņas veselas personas, kas nekad nav smēķējušas vai ir bijušie smēķētāji. Šie indivīdi noliedza saslimšanu ar elpceļu infekcijām vismaz četras nedēļas pirms pētījuma uzsākšanas.

Pētījuma gaita

Visiem pētījuma dalībniekiem bija tikai viena vizīte pie pētniecības personāla. Vispirms tika ievākta slimības anamnēze – slimības paasinājuma ilgums, saņemamā terapija (smēķētājiem), smēķēšanas vēsture. Tad tika veikta spirometrija ar bronhodilatācijas testu. 15 minūtes pēc bronhus paplašinoša medikamenta inhalācijas atkārtoti tika veikta spirometrija un sāka krēpu indukcija, izmantojot 4% NaCl šķīdumu.

Pētījums tika apstiprināts Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta klīniski fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejā 31.03.2010.

Plaušu ventilācijas funkcija

Pirms krēpu indukcijas visām pētījumā iesaistītajām personām tika veikta spirometrija (ar spirometru *Jaeger MS Pneumo*, Vācija) ar bronhodilatācijas testu saskaņā ar ERS vadlīnijām [21]. Bronhodilatācijas veikšanai tika izmantots 400 µg īsas darbības β₂ agonists salbutamols (*Ventolin™*, *GlaxoSmithKline*, Rīga, Latvija). Pēc 15 minūtēm tika veikta atkārtota spirometrija, lai novērtētu medikamenta iedarbību uz elpceļiem.

Krēpu indukcija

Krēpu inducēšana tika veikta pēc *Pizzichini* izstrādātās un pārbaudītās metodes [22]. Inducēšanai tika izmantots ultraskaņas izsmidzinātājs (*OMRON NE-UI7*, *OMRON MATSUSAKA CO, Ltd.*, Japāna), inhalējot 4% NaCl šķīdumu. Inhalēšana tika veikta maksimāli trīs reizes, katra piecas minūtes ilgi. Pēc katra perioda indivīdam tika lūgts izskalot muti un rīkli ar tīru ūdeni, lai izvairītos no siekalu piejaukuma krēpu paraugā. Tad personai tika lūgts atkrēpot sterilā trauciņā. Pirms nākamā inhalēšanas posma tika veikta spirometrija, lai novērtētu elpceļu stāvokli, un sāka sāls šķīduma inhalēšana. Ja FEV_1 bija samazinājies par 20%, procedūra tika pārtraukta un pacients saņēma salbutamola inhalāciju. Izmeklējums tika pārtraukts arī agrāk, ja tika savākts pietiekams krēpu daudzums ~1 ml.

Krēpu apstrāde

Pēc krēpu materiāla iegūšanas tas tika uzglabāts ledusskapī 4 °C temperatūrā un divu līdz trīs stundu laikā apstrādāts. Lai sašķeltu disulfīdu saites krēpās, tām tika pievienots pēc masas ekvivalents daudzums 0,1% ditiotreitola šķīduma (*DL-Dithiothreitol*, SIGMA-ALDRICH, Inc, St.Louis, ASV) Henksa buferētā fizioloģiskā šķīdumā, tas tika samaisīts un vēlāk inkubēts kratāmajā vannā (*Grant GSL400*) 15 minūtes 37 °C temperatūrā. Pēc inkubēšanas kratāmajā vannā paraugs tika filtrēts caur sterilu neilona sietu, kur acu izmērs bija 48 μm. Tad 20 μl filtrāta pievienoja tādu pašu daudzumu tripānzilo krāsu un sakratīja aptuveni piecas sekundes, izmantojot *vortex* mikseri. Tad tika skaitīts kopējais šūnu skaits, izmantojot Neubauera hemocitometru. Atsevišķi tika skaitīts plakanā epitēlija daudzums paraugā un dzīvo un beigto šūnu skaits. Tad aprēķināja kopējo šūnu skaitu mililitrā krēpu paraugā. Pārējais filtrāts tika centrifugēts (izmantojot centrifūgu *Hettich, Universal 320R*) 10 minūtes 4 °C temperatūrā ar 1000 xg lielu pāātrinājumu, ar pipeti tika nosūkts supernatants. Šūnu sediments tika resuspendēts ar Henksa buferēto fizioloģisko šķīdumu. Šūnu suspensija tika iepildīta citocentrifūgas (*Cellspin II*) piltuvēs pa 75 un 100 μl katrā. Citocentrifugēšana tika veikta sešas minūtes. Tad tika izņemti stikliņi, uz kuriem bija uznešts šūnu sediments citocentrifugēšanas laikā, un tika ļauts tiem nožūt.

LXA₄ un LtB₄ koncentrācijas noteikšana krēpu supernatantā

LXA₄ un LtB₄ koncentrācija inducēto krēpu supernatantā tika noteikta, izmantojot komerciāli pieejamos ELISA komplektus (*Neogen*, Leksingtona, ASV). Analīzes LXA₄ noteikšanas robežas bija 0,02–2 ng/ml, bet LtB₄ noteikšanas robeža – 0,04–4 ng/ml. LXA₄ iekšanalīzes variācijas koeficients bija 17,87%, LtB₄ – 15,24%. Starpanalīžu variācijas koeficients LXA₄ bija 16,15% un LtB₄ – 15,24%. Katrs paraugs tika atšķaidīts pēc instrukcijas shēmas un analizēts divos atkārtojumos. Pēc datu apstrādes iegūtās mediatoru koncentrācijas inducēto krēpu supernatantā tika pārrēķinātas uz visu krēpu daudzumu.

FPRL-1 / ALXR identifikācija krēpu paraugā

Nožuvošie stikliņi ar krēpu sedimentu 10 minūtes tika fiksēti acetona–etanolā šķīdumā, kura proporcija bija 3 : 1. Šāda fiksēšana saglabā šūnas uztriepes kvalitāti un strukturālās īpatnības. Tālākā krāsošana notika, izmantojot polimēru metodi. Visas reakcijas tika veiktas *Shandon* mitrajā kamerā istabas temperatūrā. Preparāti tika inkubēti desmit minūtes peroksīdāzes bloķētājaģenta klātbūtnē, kas saturēja 3% ūdeņraža peroksīdu. Tad stikliņi trīs reizes tika skaloti fosfāta buferšķīdumā. Pēc tam preparāti tika inkubēti +4 °C temperatūrā 12 stundas ar primāro antivielu FPRL-1 / ALXR (*AbCam*, Lielbritānija). Pēc inkubācijas stikliņi trīs reizes tika skaloti fosfāta buferšķīdumā, tad vienu stundu tika veikta inkubācija ar sekundāro antivielu, kas bija ar IgG iezīmēta un ar mārrotku peroksīdāzi konjugēna polimēra dekstrāna molekula. Tad preparāti atkārtoti trīs reizes tika skaloti fosfāta buferšķīdumā. Beigās veica vizualizācijas reakciju ar hromogēnu – 3,3'-diaminobenzidīnu

(DAB), kas veidoja brūnu reakcijas galaproduktu. FPRL-1 / ALXR pozitīvās šūnas tika izteiktas uz laukuma vienību kā šūnas / 1 mm².

Statistiskā analīze

Rezultāti attēloti kā vidējais aritmētiskais +/- 95% ticamības intervāls. Atšķirības starp grupām aprēķinātas, izmantojot Manna–Vitneja (*Mann-Whitney*) U testu. Korelācijas tika novērtētas, izmantojot Spīrmana (*Spearman's rank*) testu. Atšķirības starp grupām un korelācijām tika uzskatītas par būtiskām, ja $p < 0,05$.

Rezultāti

Pētījuma dalībnieku demogrāfiskie dati un spirometrijas dati apkopoti tabulā. HOPS pacientiem ir ievērojami mazāks FEV₁ un FEV₁ / FVC % līmenis salīdzinājumā ar kontroles grupu ($p < 0,0001$). Pētījumā iekļautās HOPS grupas pacienti bija nedaudz vecāki nekā kontroles grupā ($p = 0,046$).

Tabula

Pētījumā iekļauto dalībnieku raksturojums

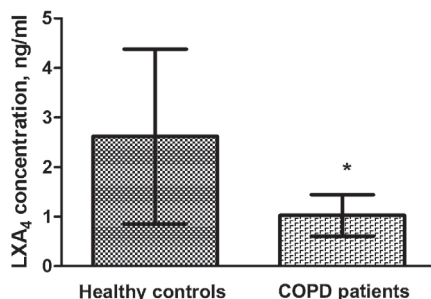
Table 1. Subjects characteristics.

	<i>HOPS pacienti</i>	<i>Kontroles grupa</i>	<i>p vērtība</i>
	<i>n = 17</i>	<i>n = 7</i>	
Dzimums, vīr./siev.	16/1	4/3	
Vecums, gadi	61,18 +/- 2,317	52,71 +/- 2,607	0,046
Smēķēšana, pakgadi	34,56 +/- 4,480 (<i>n = 16</i>)	2,429 +/- 1,232 (<i>n = 3</i>)	0,0001
Bijušie smēķētāji	3 (<i>n = 16</i>)	3 (<i>n = 3</i>)	
FEV ₁ , % no paredzamās vērtības	47,77 +/- 5,387	102,6 +/- 3,903	< 0,0001
Pēcbronhodilatācijas FEV ₁ , %	51,38 +/- 5,824	106,1 +/- 4,160	< 0,0001
Reversibilitāte, %	3,008 +/- 0,827	3,571 +/- 1,525	NS
Tifno indekss FEV ₁ /FVC, %	53,88 +/- 2,313	83,00 +/- 1,718	< 0,0001
Paasinājumu skaits pēdējā gada laikā	1,133 +/- 0,09085		
Krēpu indukcijas diena*	7,2 +/- 1,541		
Kortokosteroīdu terapija, pacientu skaits	8 (<i>n = 17</i>)		
HOPS terapijas diena**	5,9		

* Diena kopš slimības paasinājuma sākuma, kad inducētas krēpas.

** Diena, kopš uzsākta specifiska HOPS terapija.

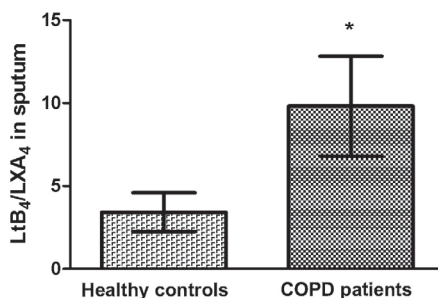
LXA₄ koncentrācija HOPS pacientu inducētajās krēpās bija ievērojami mazāka salīdzinājumā ar kontroles grupu (t. i., 0,909 ± 0,430 ng/ml un 2,198 ± 1,189 ng/ml; $p = 0,02$) (1. att.). Tikmēr LtB₄ līmenis inducētajās krēpās abās grupās neatšķīrās (6,818 ± 1,733 ng/ml HOPS pacientiem un 6,892 ± 2,816 ng/ml veseliem cilvēkiem).



1. attēls. Lipoksīna A₄ (LXA₄) koncentrācija inducētājās krēpās veselu cilvēku ($n = 7$) un HOPS pacientu ($n = 17$) grupā ($p = 0,02$). Rezultāti attēloti kā vidējais aritmētiskais \pm 95% ticamības intervāls

Figure 1. Concentration of LXA₄ in induced sputum of healthy controls ($n = 7$) and COPD patients ($n = 17$) ($p = 0,02$). Data are expressed as mean \pm 95% confidence interval

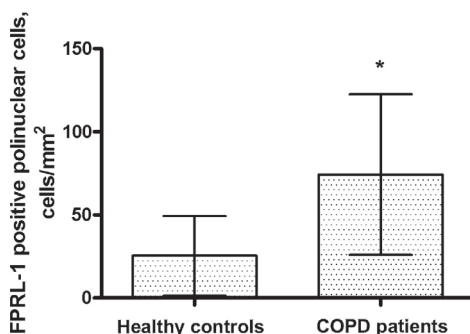
LtB₄ / LXA₄ attiecība HOPS pacientu grupā bija gandrīz trīs reizes augstāka salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem (t. i., $8,884 \pm 2,789$ ng/ml pacientu grupā un $3,328 \pm 2,94$ ng/ml kontroles grupā; $p = 0,01$) (2. att.).



2. attēls. Leikotriēna B₄ / lipoksīna A₄ LtB₄ / LXA₄ attiecība inducētājās krēpās veselu cilvēku ($n = 7$) un HOPS pacientu ($n = 17$) grupā ($p = 0,01$). Rezultāti attēloti kā vidējais aritmētiskais \pm 95% ticamības intervāls

Figure 2. The ratio of leukotriene B₄ / lipoxin A₄ LtB₄ / LXA₄ in induced sputum of healthy controls ($n = 7$) and COPD patients ($n = 17$) ($p = 0,01$). Data are expressed as mean \pm 95% confidence interval

HOPS pacientiem krēpu paraugos FPRL-1 / ALXR pozitīvo polinukleāro šūnu skaits bija lielāks nekā kontroles grupas personām (74 ± 91 šūnas/mm² pret 25 ± 26 šūnas/mm²; $p = 0,04$) (3. att). Turklāt novērojām tendenci, ka HOPS pacientiem krēpu paraugos FPRL-1 / ALXR pozitīvo mononukleāro šūnu skaits ir lielāks salīdzinājumā ar kontroles grupas personām (22 ± 25 pret 6 ± 5 šūnas/mm²; $p = 0,051$).

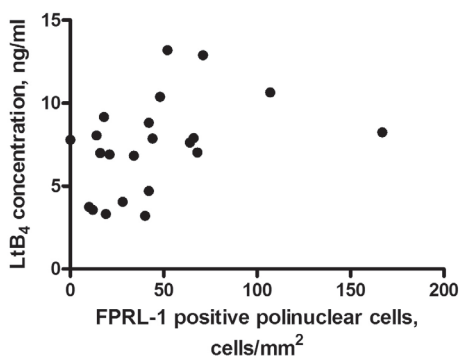


3. attēls. Lipoksīna A_4 receptora (FPRL-1 / ALXR) ekspresija inducēto krēpu polinukleārajās šūnās veselu cilvēku ($n = 7$) un HOPS pacientu ($n = 17$) grupā ($p = 0,04$). Rezultāti attēloti kā vidējais aritmētiskais \pm 95% ticamības intervāls

Figure 3. Expression of lipoxin A_4 receptor FPRL-1 / ALXR in induced sputum polinuclear cells in control group ($n = 7$) and COPD patients ($n = 17$) ($p = 0,04$). Data are expressed as mean \pm 95% confidence interval.

Pētījumā novērojām pozitīvu korelāciju starp FPRL-1 / ALXR pozitīvo mononukleāro šūnu skaitu un LtB₄ līmeni krēpās ($r = +0,54$; $p = 0,006$). Pētījumā ieguvām pozitīvu korelāciju starp FPRL-1 / ALXR pozitīvo polinukleāro šūnu skaitu un LtB₄ koncentrāciju ($r = +0,55$; $p = 0,007$) (4. att.). Tāpat novērojām korelācijas tendenci starp LtB₄ / LXA₄ attiecību un FPRL-1 / ALX ekspresiju polinukleārajās šūnās ($r = +0,38$; $p = 0,08$).

Korelāciju starp FPRL-1 / ALXR ekspresiju un LXA₄ koncentrāciju inducētajās krēpās nenovērojām.



4. attēls. Korelācija starp lipoksīna A_4 receptora (FPRL-1 / ALXR) ekspresiju polinukleārajās šūnās krēpu paraugos un LtB₄ koncentrāciju inducētajās krēpās ($r = +0,55$; $p = 0,007$)

Figure 4. Correlation between the expression of lipoxin A_4 receptor (FPRL-1 / ALXR) in polinuclear sputum cells and LtB₄ concentration in induced sputum ($r = +0,55$; $p = 0,007$).

Diskusija

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti parāda, ka HOPS pacientu inducētajās krēpās ir ievērojami samazināta LXA₄ koncentrācija salīdzinājumā ar kontroles grupu. Tomēr nekonstatējam paaugstinātu LtB₄ līmeni HOPS pacientu inducētajās krēpās, lai gan LtB₄/LXA₄ attiecība HOPS pacientiem bija lielāka salīdzinājumā ar kontroles grupu, kas norāda uz eikosoīdu iekaisuma mediatoru dominanci.

Vienmērīgu LtB₄ līmeni HOPS pacientu un kontroles grupā aprakstījis arī *Cor-hay* ar līdzautoriem [23]. Viņš to izskaidro ar iespējamu krēpu sajaukumu ar siekalām veseliem cilvēkiem. Tomēr mēs siekalu piejaukumu krēpu paraugam novērsām, indivīdam pirms atkrēpošanas lūdzot izskalot muti un rīkli ar tīru ūdeni, kā arī parauga apstrādes laikā nosakot plakanšūnu skaitu krēpās, kas norāda uz siekalu piejaukumu. Līdz ar to iepriekš minētais izskaidrojums šajā gadījumā neder.

Bhavsar un viņa vadītā pētnieku grupa [24] pētījuši astmas pacientu krēpu makrofāgus un novērojuši samazinātu LXA₄ un LtB₄ bazālo veidošanos smagas gaitas slimības gadījumā salīdzinājumā ar vieglas gaitas bronhiālo astmu un kontroles grupu.

Lai saprastu iekaisuma mediatoru apriti iekaisuma procesā, ir jāņem vērā tā attīstība. Vienīgie pieejamie dati par iekaisuma kinētiku cilvēka plaušās atrodami *Crooks* un līdzautoru publikācijā [25]. Autors analizē LtB₄ koncentrāciju un mieloperoksidāzes aktivitāti krēpu paraugos HOPS pacientiem katru paasinājuma dienu. Pēc antibiotiku terapijas uzsākšanas LtB₄ sāk samazināties, stabili līmeni sasniedzot terapijas piektajā dienā. Mieloperoksidāzes līmenis, atspoguļojot neitrofilo leikocītu aktivitāti, samazinās piecas reizes piektajā ārstēšanas dienā un stabili līmeni sasniedz pēc divām nedēļām.

Mēs nevarējām inducēt krēpas HOPS grupas pacientiem pirmajās dienās pēc hospitalizācijas pacientu smagā vispārējā stāvokļa dēļ. Vidēji mēs šos pacientus iesaistījām pētījumā septītajā dienā, kas pavadīta slimnīcā. Pēc *Crooks* un līdzautoru [25] datiem, šajā laikā LtB₄ koncentrācija krēpās ir samazinājusies desmitkārtīgi salīdzinājumā ar pirmo hospitalizācijas dienu, pat sasniedzot zemāku līmeni nekā novēro dažiem HOPS pacientiem stabilā stāvoklī. Visticamāk, mūsu iegūtos rezultātus var izskaidrot ar šo apstākli. Tomēr LtB₄/LXA₄ attiecība HOPS pacientiem saglabājās aptuveni trīs reizes augstāka nekā kontroles grupā. Tas izskaidro neitrofilo leikocītu persistenci iekaisuma vietā.

LtB₄ koncentrācijas samazināšanos iekaisuma laikā var skaidrot ar ātru mediatora inaktivāciju. LtB₄ *in vivo* tiek ātri metabolizēts. Viens no galvenajiem veidiem ir ω-oksidācija. Neitrofilie leikocīti un citas šūnas ekspresē citohromu P-450, kas veicina LtB₄ ω-oksidēšanos, veidojot 20-hidroksi-LtB₄ un tālāk – 20-karboksi-LtB₄ [26, 27]. Cits LtB₄ inaktivācijas veids LtB₄ redukcija un tai sekojoša ω-hidroksilācija [28]. HOPS pacientu inducētajās krēpās iekaisuma šūnu, arī neitrofilo leikocītu ir daudz vairāk salīdzinājumā ar kontroles grupu, līdz ar to neitrofilo leikocītu ierosinātā LtB₄ pārveidošana noris daudz ātrāk. Ar šo faktu varētu izskaidrot samazinātu LtB₄ koncentrāciju HOPS pacientu krēpās salīdzinājumā ar kontroles grupu.

Lipoksīni savas pretiekaisuma darbības spēj veikt, saistoties ar specifiskiem receptoriem uz šūnām [19]. LXA₄ bija pirmais atklātais endogēnais ligands, kam novērota cieša saistīšanās spēja ar G-proteīnu saistīto formilpeptīda receptoru FPRL-1, tāpēc šo receptoru sauc arī par LXA₄ receptoru (ALXR) [29, 30]. Literatūrā

aprakstīts, ka šie hemoatraktantie receptori galvenokārt ekspresējas fagocitētspējīgās šūnās, tādās kā neitrofilie leukocīti un makrofāgi [31, 32].

Lipoksīni paātrina iekaisuma atrisināšanos, un LXA_4 veidošanās korelē ar iekaisuma limitācijas sākumu, kas izpaužas ar neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos iekaisuma eksudātos [33]. Mūsu pētījumā HOPS pacientiem novērojām samazinātu LXA_4 koncentrāciju krēpās, bet neitrofilo leukocītu skaits bija salīdzinoši liels, kas izskaidro to, kāpēc iekaisums šiem pacientiem nespēj atrisināties. Tomēr pretēji gaidītajam mūsu pētījuma dati uzrādīja palielinātu FPRL-1 / ALXR pozitīvo šūnu skaitu HOPS pacientu inducētajās krēpās salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šī palielinātā ekspresija varētu norādīt uz adaptīvu mehānismu, kas vērsts uz iekaisuma atrisināšanos.

Bronhiālās astmas gadījumā citā pētījumā parādīta samazināta elpceļu LXA_4 un lipoksīna A_4 receptora ekspresija vidēji smagas un smagas slimības gaitā [34]. HOPS gadījumā mēs novērojām samazinātu LXA_4 veidošanos pacientu krēpās, bet lipoksīna A_4 receptora ekspresija bija palielināta. Viens no iespējamajiem skaidrojumiem varētu būt, ka *Planaguma* un līdzstrādnieku pētījumā bija iesaistīti bronhiālās astmas pacienti stabilā slimības fāzē [34], savukārt mūsu pacientiem bija HOPS paasinājums, un palielinātā receptora ekspresija, iespējams, norāda uz aktīvā aizsargmehānismu pacientu elpceļos.

Pētījumā novērojām, ka LtB_4 koncentrācija inducētajās krēpās korelēja ar FPRL-1 / ALXR ekspresiju gan polinukleārajās, gan mononukleārajās šūnās, bet šādu tendenci nenovērojām starp LXA_4 un tā receptora pozitīvajām šūnām. Ir zināms, ka receptoru ekspresiju uz mērķa šūnām regulē specifiskais ligands. Pozitīvā korelācija starp LtB_4 koncentrāciju un FPRL-1 / ALXR ekspresiju liecina, ka tieši LtB_4 , nevis LXA_4 regulē šo receptoru ekspresiju.

Secinājumi

Nomāktā lipoksīnu sintēze un palielinātā LtB_4 / LXA_4 attiecība norāda uz iekaisuma mediatoru disbalansu HOPS pacientiem, kas var būt viens no iekaisuma persistences cēloņiem. Savukārt palielinātā LXA_4 receptora ekspresija uz iekaisuma šūnām un tā korelācija ar LtB_4 koncentrāciju HOPS pacientiem varētu norādīt uz iekaisuma adaptācijas mehānismu, kuru ierosina leukotriēns B_4 .

Literatūra

1. Brusselle, G. G., Joos, G. F., Bracke, K. R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*, 2011, 378: 1015-1026.
2. Garcia-Aymerich, J., Agusti, A., Barbera, J. A., Belda, J., Farrero, E., Ferrer, A., Ferrer, J., Galdiz, J. B., Gea, J., Gomez, F. P., Monso, E., Morera, J., Roca, J., Sauleda, J., Anto, J. M. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*, 2009, 45 (3): 133-142.
3. Stockley, R. A., Mannino, D., Barnes, P. J. Burden and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6: 524-526.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). 2006. Available: <http://www.goldcopd.com>. Accessed January 21, 2012.
5. Silva, R. C., Landgraf, M. A., Hiyane, M. I., Pacheco-Silva, A., Camara, N. O., Landgraf, R. G. Leukotrienes produced in allergic lung inflammation activate alveolar macrophages. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26 (3): 319-326.

6. Brock, T. G. Regulating leukotriene synthesis: the role of nuclear 5-lipoxygenase. *J Cell Biochem*, 2005, 96 (6): 1203-1211.
7. Peters-Golden, M., Canetti, C., Mancuso, P., Coffey, M. J. Leukotrienes: Underappreciated mediators of innate immune responses. *J Immunol*, 2005, 174: 589-594.
8. Chiang, N., Arita, M., Serhan, C. N. Anti-inflammatory circuitry: Lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2005, 73: 163-177.
9. Ryan, A., Godson, K. Lipoxins: Regulators of resolution. *Current Opinion in Pharmacology*, 2010, 10: 166-172.
10. Widegren, H., Andersson, M., Borgeat, P., Flamand, L., Johnston, S., Greiff, L. LtB₄ increases nasal neutrophil activity and conditions neutrophils to exert antiviral effects. *Respiratory Medicine*, 2011, xx: 1-10.
11. Kostikas, K., Gaga, M., Papatheodorou, G., Karamanis, T., Orphanidou, D., Loukides, S. Leukotiene B₄ in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma. *Chest*, 2005, 127: 1553-1559.
12. Maderna, P., Godson, C. Themed section: Mediators and receptors in the resolution of inflammation. Lipoxins: resolutionary road. *British Journal of Pharmacology*, 2009, 158: 947-959.
13. Serhan, C. N. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and pro-resolution. *Prostaglandins & other Lipid Mediators*, 2002, 68-69: 433-455.
14. Serhan, C. N. Lipoxins and aspirin triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2005, 73: 141-162.
15. Karp, C. L., Flick, L. M., Yang, R., Uddin, J., Petasis, N. A. Cystic fibrosis and lipoxins. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2005, 73: 263-270.
16. Serhan, C. N., Krishnamoorthy, S., Recchiuti, A., Chiang, N. Novel anti-inflammatory – pro-resolving mediators and their receptors. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11 (6): 629-647.
17. Chiang, N., Serhan, C. N., Dahlen, S. E., Drazen, J. M., Hay, D. W. P., Rovati, G. E., Shimizu, T., Yokomizo, T., Brink, C. The lipoxin receptor ALX: potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. *Pharmacol Rev*, 2006, 58: 463-487.
18. Kebir, D. E., Jozsef, L., Filep, J. G. Opposing regulation of neutrophil apoptosis through the formyl peptide receptor-like 1/lipoxin A₄receptor: implications for resolution of inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 2008, 84: 600-606.
19. McMahon, B., Godson, C. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286: F189-F201.
20. Haworth, O., Levy, B. D. Endogenous lipid mediators in the resolution of airway inflammation. *Eur Respir J*, 2007, 30: 980-992.
21. Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C. P., Gustafsson, P., Jessen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 2005, 26: 319-338.
22. Pizzichini, E., Pizzichiani, M. M. M., Leigh, R., Djukanovic, R., Sterk, P. J. Safety of sputum induction. *Eur Respir J*, 2002, 20 suppl. 37: 9s-18s.
23. Corhay, J. L., Henket, M., Nguyen, D., Duysinx, B., Sele, J., Louis, R. Leukotriene B₄ contributes to exhaled breath condensate and sputum neutrophil chemotaxis in COPD. *Chest*, 2009, 136: 1047-1054.
24. Bhavsar, P. K., Levy, B. D., Hew, M. J., Pfeffer, M. A., Kazani, S., Israel, E., Chung, K. F. Corticosteroid suppression of lipoxin A₄ and leukotriene B₄ from alveolar macrophages in severe asthma. *Respiratory Research*, 2010, 11: 71-79.

25. Crooks, S. W., Bayley, D. L., Hill, S. L., Stockley, R. A. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of leukotriene B₄. *Eur Respir J*, 2000, 15: 274-280.
26. Hankin, J. A., Murphy, R. C. The metabolism of leukotriene B₄ in Lewis lung carcinoma porcine kidney cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: S81-S87.
27. Pettipher, E. R., Salter, E. D., Breslow, R., Raycroft, L., Showell, H. J. Specific inhibition of leukotriene B₄ (LtB₄)-induced neutrophil emigration by 20-hydroxy LtB₄: implications for the regulation of inflammatory responses. *Br J Pharmacol*, 1993, 110 (1): 423-427.
28. Brom, J., Schönfeld, W., König, W. Metabolism of leukotriene B₄ by activated human polymorphonuclear granulocytes. *Immunology*, 1988, 64 (3): 509-518.
29. Fiore, S., Maddox, J. F., Perez, H. D., Serhan, C. N. Identification of a human cDNA encoding a functional high affinity lipoxin A4 receptor. *J Exp Med*, 1994, 180: 253-260.
30. Rabet, M.-J., Huet, E., Boulay, F. The N-formyl peptide receptors and the anaphylatoxin C5a receptors: an overview. *Biochimie*, 2007, 89: 1089-1106.
31. Fiore, S., Ryeom, S. W., Weller, P. F., Serhan, C. N. Lipoxin recognition sites. Specific binding of labeled lipoxin A4 with human neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267 (23): 16168-16176.
32. Bae, Y.-S., Song, J. Y., Kim, Y., He, R., Ye, R. D., Kwak, J.-Y., Suh, P. G., Ryu, S. H. Differential activation of formyl peptide receptor signaling by peptide ligands. *Mol Pharmacol*, 2003, 64: 841-847.
33. Devchand, P. R., Arita, M., Hong, S., Bannenberg, G., Moussignac, R.-L., Gronert, K., Serhan, C. N. Human ALX receptor regulates neutrophil recruitment in transgenic mice: roles in inflammation and host defense. *FASEB J*, 2003, 17: 652-659.
34. Planaguma, A., Kazani, S., Marigowda, G., Haworth, O., Mariani, T. J., Israel, E., Blecker, E. R., Curran-Everett, D., Erzurum, S. C., Calhoun, W. J., Castro, M., Chung, K. F., Gaston, B., Jarjour, N. N., Busse, W. W., Wenzel, S. E., Levy, B. D. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 574-582.

Summary

The aim of this study was to determine eicosanoid's – lipoxin A₄ (LXA₄) and leukotriene B₄ (LtB₄) – concentrations, as well as expression of lipoxin A₄ receptor (FPRL-1 / ALXR) in induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients (n=17) and healthy controls (n=7).

Methods. Sputum induction was performed according to European Respiratory Society (ERS) protocol. Concentration of LXA₄ and LtB₄ in sputum was assessed with ELISA method. FPRL-1 / ALXR expression was estimated immunocytochemically.

Results. In COPD patients LXA₄ concentration was significantly reduced in induced sputum compared to healthy persons (p=0,02). But the ratio LtB₄ / LXA₄ in patient's group was three times higher compared to healthy persons (p=0,013). In induced sputum of COPD patients, polinuclear cells FPRL-1 / ALXR was expressed in a greater amount than in the healthy control group (p=0,04). We observed a positive correlation between FPRL-1 / ALXR expression in polinuclear cells and mononuclear cells and LtB₄ concentration in sputum (p=0,007 and p=0,006).

Conclusions. Suppressed synthesis of lipoxins and increased ratio LtB₄ / LXA₄ point to the disbalance of inflammatory mediators in COPD patients that may be one of the reasons of inflammation persistence. Amplified LXA₄ receptor expression on inflammatory cells and its correlation with LtB₄ concentration in COPD patients may indicate the adaptation mechanism of inflammation that is initiated by leukotriene B₄.

Keywords: lipoxin A₄, leukotriene B₄, lipoxin A₄ receptor, inflammation, chronic obstructive pulmonary disease.

Aptaukošanās izplatība un riska faktori bērniem Latvijā

Prevalence and Risk Factors of Childhood Obesity in Latvia

Sarmīte Līmeža, Ilva Daugule, Ingrīda Rumba-Rozenfelde

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: sarmite.limeza@gmail.com

Aptaukošanās izplatība katru gadu strauji pieaug un rada nopietnas komplikācijas, samazinot dzīves kvalitāti un dzīvildzi. Pētījuma mērķis ir noteikt aptaukošanās izplatību un iespējamus riska faktorus sākumskolu skolēniem.

Šis ir šķērsbiezuma poulācijas pētījums, kurā tika iekļauti 455 skolēni (50,8% zēni, vidējais vecums 7,5 gadi). Vecāki piekrita pētījumam, aizpildot formulārus un anketas par iespējamajiem riska faktoriem. Bērni tika nomērīti un nosvērti. Pētījumā tika nodalītas divas grupas – bērni ar aptaukošanos un bērni ar normālu ķermeņa svaru. Grupas tika savstarpēji salīdzinātas, lai analizētu iespējamus riska faktorus. Rezultātu statistikas aprēķināšanai tika izmantots χ^2 tests.

Rezultāti: no pētījumā iekļautajiem bērniem 8,8% bija aptaukošanās un 22% normāls ķermeņa svars. Pētījuma rezultāti pierādīja, ka viena bērna ģimenēs, salīdzinot ar divu un vairāk bērnu ģimenēm, biežāk tiek novērota bērnu aptaukošanās ($p = 0,028$).

Secināts, ka aptaukojušos bērnu īpatsvars ir 8,8% un bērnu aptaukošanās riska faktors ir tas, ka šie ir vienīgie bērni ģimenē.

Atslēgvārdi: bērni, aptaukošanās, svars, sākumskolas vecuma bērni, riska faktori.

Ievads

Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas definīciju palielināts ķermeņa svars un aptaukošanās ir patoloģiska vai pārmērīga tauku uzkrāšanās, kas rada risku veselībai.

Pasaulē bērnu aptaukošanās prevalence pēdējās desmitgadēs ir strauji palielinājusies: salīdzinājumam 1990. gadā pasaulē bija 4,2% bērnu ar aptaukošanos un palielinātu ķermeņa masu, savukārt 2010. gadā – jau 6,7%. 2010. gadā 11,7% bērnu attīstītajās valstīs un 6,1% bērnu jaunattīstības valstīs bija virssvars vai aptaukošanās [1].

Latvijā situācija ir atšķirīga – aptaukošanās bērniem Latvijā ir plašāk izplatīta nekā vidēji pasaulē. Sabiedrības veselības aģentūras veiktajā pētījumā secināts, ka salīdzinājumā ar 2008. gadā veikto pētījumu 2010. gadā aptaukošanās izplatība zēniem ir palielinājusies par 1,3%, savukārt meitenēm – par 8,4%. Kopumā pētījumā secināts, ka 2010. gadā Latvijā vidēji 22,7% pirmklasnieku ir lieka ķermeņa masa un aptaukošanās [2].

Palielināts ķermeņa svars un aptaukošanās nopietni ietekmē pašreizējo dzīvi un tālākās dzīves kvalitāti un dzīvildzi. Palielināts ķermeņa masas indekss ievērojami paaugstina risku saslimt ar koronāro sirds slimību un ir cieši saistīts ar akūtu koronārā sindroma attīstīšanās risku [3, 4, 5]. Ir zināms, ka Latvijā nemainīgi pirmajā vietā mirstības galvenais cēlonis ir asinsrites sistēmas slimības [6]. Aptaukošanās bērniem, sevišķi viscerālo tauku akumulācija, ir statistiski ticami pierādīta kā riska faktors 2. tipa diabēta attīstībai pieaugušo vecumā [7]. Ir svarīgi pētīt aptaukošanās cēloņus, lai laikus novērstu gan aptaukošanos, gan no tās izrietošo komplikāciju attīstību, līdz ar to iespējami samazinot iedzīvotāju mirstību.

Bērnu aptaukošanās attīstības riska faktori ir palielināts dzimšanas svars, sēdošs dzīvesveids, kā arī brāļu un māsu skaits jeb bērnu skaits ģimenē [8, 9]. Nozīmīgi, ka riska faktori ir ne tikai dzimšanas svars, bet arī pareiza zīdaiņa ēdināšana un svara pieaugums pirmajos dzīves gados. Ir zināms, ka aptaukošanās pirmajos divos dzīves gados ir saistīta ar aptaukošanos vēlākā vecumā [10].

Līdz šim Latvijā nav pētīti tādi bērnu aptaukošanās iespējamie riska faktori kā bērna svars viena gada vecumā, krūts zīdīšanas ilgums, bērna dzimšanas svars un šo faktoru iespējamā ietekme uz aptaukošanās attīstību tālākajā dzīvē.

Materiāli un metodes

Tika veikts šķērsgriezenisks populācijas pētījums, kurā iekļauti 455 skolēni (50,8% zēnu, vidējais vecums 7,5 gadi) no Rīgas, Rīgas rajona, Ogres un Lielvārdes izglītības iestāžu sākumskolu klasēm. Pētījuma dati tika vākti laika posmā no 2010. gada septembra līdz novembrim.

Pirms pētījuma sākšanas to akceptēja Latvijas Universitātes Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta Zinātniskās izpētes ētikas komisija. Tika iesniegts pētījuma izklāsts, pētījuma veikšanas metodika, anketas paraugs, kā arī vecākiem paredzētais piekrišanas un informācijas formulārs. Pētījuma norise tika saskaņota ar iesaistīto skolu pašvaldībām, kā arī skolu direktoriem.

Pirms pētījuma sākšanas vecākiem vai bērnu aizbildņiem tika izdalīti piekrišanas formulāri un riska faktoru anketas. Pēc to aizpildīšanas katrs bērns tika nosvērts, kā arī tika izmērīts bērna augums. Pētījumā tika iekļauti tie bērni, no kuru vecākiem vai aizbildņiem tika saņemta rakstiska piekrišana piedalīties pētījumā un aizpildīta anketa.

Anketēšana

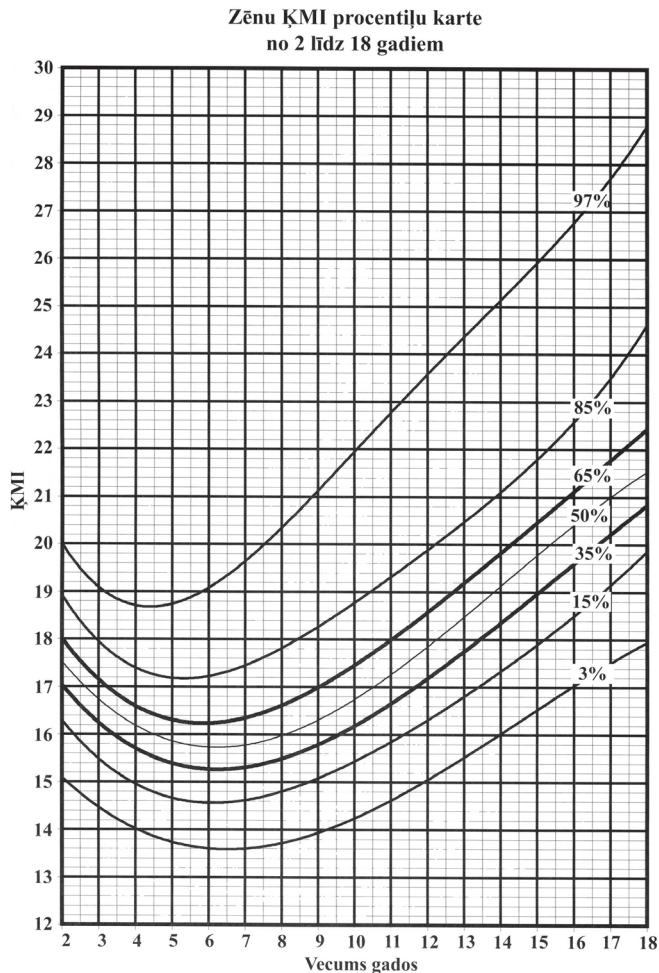
Vecāki aizpildīja anketas par iespējamiem bērnu aptaukošanās riska faktoriem. Anketās tika iekļauti jautājumi par bērna dzimšanas svaru, grūtniecības ilgumu, bērnu skaitu ģimenē, kā arī to, kurš pēc kārtas ģimenē ir pētījumā iekļautais bērns. Tika jautāts arī, cik ilgi māte bērnu zīdījusi ar krūti (ekskluzīvā krūts zīdīšana) un cik ilgs bijis bērna kopējais zīdīšanas laiks.

Antropometriskie dati

Svēršana notika, izmantojot medicīniskos svarus. Bērni tika svērti bez apaviem. Tika izmantoti svāri ar skalu no 0 līdz 150 kg ar precizitāti līdz 0,1 kg. Augums tika

mērīts, izmantojot pie sienas piestiprinātu auguma mērītāju ar precizitāti līdz 0,1 cm. Lai precīzi izmēritu augumu, pirms mērīšanas tika lūgts novilkt apavus. Ķermeņa masas indekss tika aprēķināts kg/m^2 .

Pēc ķermeņa masas indeksa (ĶMI) aprēķināšanas iegūtais rezultāts, balstoties uz bērna vecumu un dzimumu (procentiņu mainīgā vērtība, zem kuras noteiktais pētījumu novērojumu procents samazinās), tika atzīmēts grafiskajā kartē (1., 2. att.). ĶMI procentiņu kartē izvērtējamā bērna ĶMI salīdzināts ar citu bērnu ĶMI.

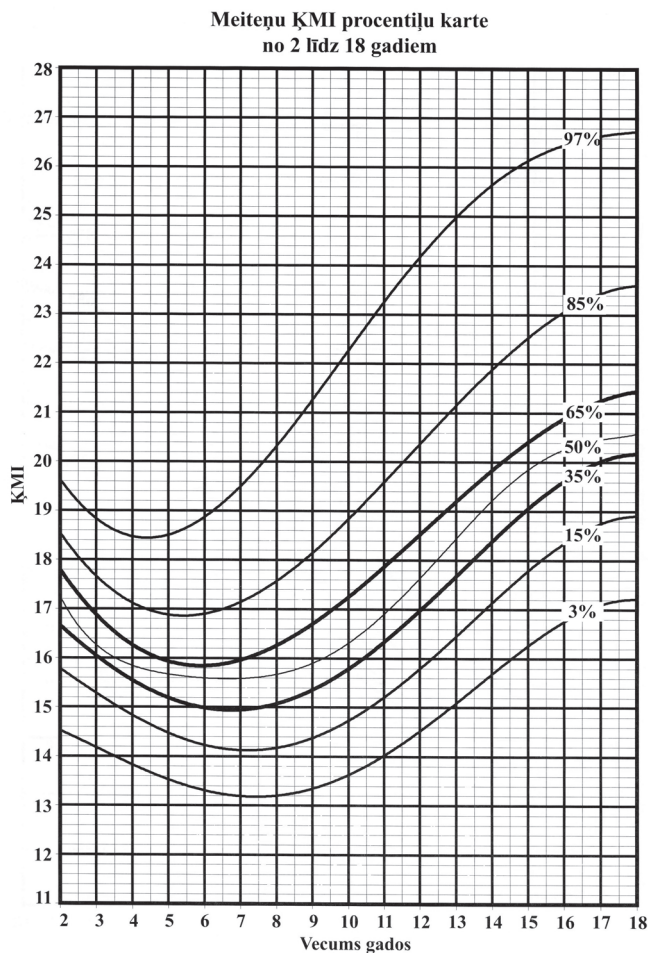


1. attēls. Zēnu ķermeņa masas indeksa novērtēšanas skala

Figure 1. Boys body mass index assessment charts

Procentiņu grafiskajā kartē uz horizontālās ass attēlots vecums, uz vertikālās ass – ĶMI. Uz horizontālās ass jeb x ass iezīmēts punkts, kas atbilst mērāmā bērna vecumam, uz vertikālās ass atzīmēts punkts, kas atbilst mērāmā bērna ĶMI. Ar lineālu novilkta līnija no horizontālās ass vertikāli un no vertikālās ass horizontāli;

vietā, kur abas taisnes krustojas, iezīmēts punkts. Līniju krustpunkts raksturo konkrētā bērna KMI pret vecumu. KMI tika izvērtēts, izmantojot Latvijas bērnu fiziskās attīstības normatīvus, kur procentiņu sadalījums ir šāds: ja bērna KMI ir 97 procentiļi un vairāk, bērns tiek uzskatīts par aptaukojušos; 65–97 – bērnam ir virssvars; 35–65 – bērnam ir normāls ķermeņa svars; 3–35 – bērna svars ir samazināts; 3 un mazāk – bērna svars ir ļoti mazs. Piemēram, ja 7 gadus veca zēna KMI ir 20 kg/m^2 , tad zēna KMI ir virs 97 procentiļiem. Tas nozīmē, ka šī bērna KMI ir lielāks nekā 97% tā paša vecuma un dzimuma bērnu [11].



2. attēls. Meiteņu ķermeņa masas indeksa novērtēšanas skala

Figure 2. Girls body mass index assessment charts

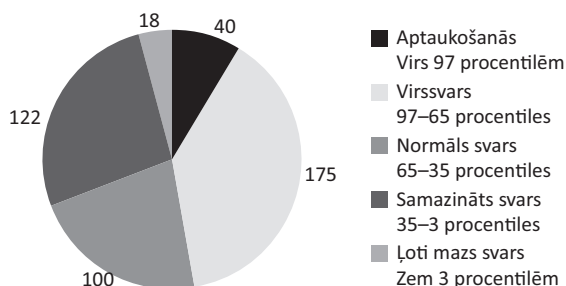
Statistika

Datu ievade un apstrāde tika veikta programmā *Microsoft Office Excel 2003*. Lai veiktu aprēķinus starp grupām un aprēķinātu vidējo standarta kļūdu, kā arī

datu analīzei izmantota programma *StatisGraphPad Prism 5*. Nosakot atšķirības starp grupām, izmantots χ^2 tests. Rezultāts tika uzskatīts par statistiski ticamu, ja $p < 0,05$.

Rezultāti

Pētījumā iekļauti 455 bērni, no kuriem 231 ir zēns (50,8%) un 224 meitenes (49,2%). Pētījuma grupā iekļauto bērnu vidējais vecums ir 7,5 gadi (6,3–10,1). Pētījuma grupu veidoja 40 bērni (9%) ar aptaukošanos, 175 bērni (38%) ar virssvaru, 100 bērni (22%) ar normālu svaru, 122 bērni (27%) ar samazinātu ķermeņa svaru, 18 bērni (4%) ar ļoti mazu svaru (sk. 3. att.).



3. attēls. Pētījuma grupas skaitliskais sadalījums pēc ĶMI

Figure 3. The numerical distribution of study group by BMI.

Pētījumā tika nodalītas divas grupas – bērni ar aptaukošanos un bērni ar normālu ķermeņa svaru. Abas grupas tika salīdzinātas, un analizēti iespējamie riska faktori. Grupā ar aptaukošanos iedalīti 40 bērni – 21 zēns un 19 meitenes. Savukārt normāla svara grupā iedalīti 100 bērni ar normālu ķermeņa masu, no tiem 62 bija zēni un 38 meitenes.

1. tabula

Fiziskās attīstības rādītāji bērniem ar aptaukošanos un normālu svaru

Table 1. Characteristic of physical development in children with obesity and normal weight

	Bērni ar aptaukošanos ± vidējā standartklūda (n = 40)			Bērni ar normālu svaru ± vidējā standartklūda (n = 100)			P vērtība
	Kopā	Zēni	Meitenes	Kopā	Zēni	Meitenes	
Skaitis	40	21	19	100	62	38	
Augums (m)	1,33 ± 0,01	1,34 ± 0,08	1,32 ± 0,059	1,30 ± 0,01	1,30 ± 0,062	1,29 ± 0,07	0,021
Svars (kg)	39,0 ± 0,77	39,0 ± 5,92	38,5 ± 3,24	26,9 ± 0,30	27,0 ± 2,84	26,0 ± 3,37	< 0,0001
Vecums (gadi)	7,7 ± 0,11	8,03 ± 0,79	8,01 ± 0,57	7,5 ± 0,06	7,09 ± 0,69	8,02 ± 0,55	0,059
ĶMI (kg/m ²)	22,1 ± 0,29	21,8 ± 1,87	21,5 ± 1,78	15,9 ± 0,04	16,1 ± 0,35	15,7 ± 0,38	< 0,0001

Lai raksturotu abas grupas, tika aprēķināts vidējais augums bērniem ar aptaukošanos – 1,33 m ($\pm 0,01$ (vidējā standartklūda)) un bērniem ar normālu ķermeņa svaru 1,30 m ($\pm 0,01$), aprēķinot ticamību $p = 0,021$.

Vidējais ķermeņa svars aptaukojušos bērnu grupā ir 39,0 kg ($\pm 0,77$), savukārt normālas ķermeņa masas grupā – 26,9 kg ($\pm 0,30$), $p = < 0,0001$. Vidējais vecums aptaukojušos bērnu grupā ir 7,7 gadi ($\pm 0,11$), savukārt normālas ķermeņa masas grupā – 7,5 gadi ($\pm 0,06$), ($p = 0,059$).

Salīdzinot ķermeņa masas indeksu (KMI) abās grupās, bērniem ar aptaukošanos vidējais KMI ir 22,1 kg/m² ($\pm 0,29$), savukārt normālas ķermeņa masas grupā – 15,9 kg/m² ($\pm 0,04$), atšķirība ir statistiski ticama ($p = < 0,0001$).

Dzimšanas svars

Grupas tika salīdzinātas pēc dzimšanas svara: bērni ar normālu svaru un aptaukošanos tika sadalīti grupās, nodalot bērnus ar zemu, normālu un lielu dzimšanas svaru. Aptaukojušos bērnu grupā netika konstatēti bērni ar zemu dzimšanas svaru, savukārt normāla svara bērnu grupā tādi bija 6 (6,1%). Lielāko daļu abās grupās veido bērni ar normālu dzimšanas svaru: grupā ar normālu svaru 75,6%, savukārt aptaukojušos bērnu grupā 77,5% bērnu. Palielināts dzimšanas svars normāla svara bērnu grupā konstatēts 18,3% bērnu, savukārt aptaukojušos bērnu grupā – 17,5% bērnu, statistiski ticamas atšķirības pēc dzimšanas svara bērniem ar normālu svaru un ar aptaukošanos netika konstatētas ($p = 0,30$).

Svars viena gada vecumā

22 bērni (84,6%) ar aptaukošanos viena gada vecumā svēra līdz 12 kg, savukārt normālu bērnu grupā viena gada vecumā svars līdz 12 kg tika konstatēts 51 bērnam (92,7%). Viena gada vecumā svars virs 12 kg bija 4 bērniem (15,4%) aptaukojušos bērnu grupā un 4 bērniem normāla svara grupā (7,3%). Statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas ($p = 0,25$).

Grūtniecības ilgums

Grūtniecības ilgums līdz 37 grūtniecības nedēļām aptaukojušos bērnu grupā ir 3 bērniem (7,7%) un 17 bērniem (17%) normāla svara grupā. Ilgāka grūtniecība par 38 nedēļām ir 83 bērniem (83%) ar normālu ķermeņa svaru un 36 bērniem (92,3%) ar aptaukošanos. Statistiski ticamas atšķirības netika atrastas ($p = 0,16$).

Zīdīšana ar krūti

Mātes pienu kā vienīgo uzturu jeb ekskluzīvu krūts zīdīšanu līdz pieciem mēnešiem saņēmuši 20 bērni (55,6%) ar aptaukošanos un 38 bērni (38%) ar normālu svaru. Vairāk nekā sešus mēnešus ekskluzīvu krūts zīdīšanu saņēmuši 16 bērni (44,4%) ar aptaukošanos un 62 bērni (62%) ar normālu ķermeņa svaru. Statistiskā ticamība $p = 0,07$.

Kopējais zīdīšanas laiks

Kopējais zīdīšanas laiks ir laiks, kurā bērns ticis zīdīts ar krūti, summējot ar laiku, kurā bērns ticis zīdīts ar krūti un saņēmis papildu piebarojumu. 16 bērniem (44,5%) ar aptaukošanos un 25 bērniem (25%) ar normālu ķermeņa masu kopējais zīdīšanas laiks bijis 1–2 mēneši. Savukārt 12 bērni (33,3%) ar aptaukošanos un 46 bērni (46%) ar normālu ķermeņa masu zīdīti ar krūti 3–5 mēnešus. 8 bērniem (22,2%) ar aptaukošanos un 29 bērniem (29%) ar normālu svaru kopējais zīdīšanas laiks bijis ilgāks par sešiem mēnešiem, statistiskā ticamība $p = 0,09$.

Bērnu skaits ģimenē

16 bērni (42,1%) ar aptaukošanos un 23 bērni (23,2%) ar normālu svaru ir vienīgie bērni ģimenē, savukārt 22 bērni (57,9%) ar aptaukošanos un 76 bērni (76,8%) ar normālu svaru dzimuši ģimenē, kurā ir divi un vairāk bērni. Bērni ar aptaukošanos biežāk nāk no viena bērna ģimenēm, statistiskā ticamība $p = 0,03$.

Bērns pēc skaita ģimenē

22 aptaukojušies bērni (57,9%) un 56 bērni ar normālu svaru (56,6%) ir pirmie bērni ģimenē, 18 bērni (43,1%) ar aptaukošanos un 43 bērni (43,4%) ar normālu ķermeņa svaru ir vismaz otrie bērni ģimenē. Statistiski ticamas atšķirības netika atrastas ($p = 0,87$).

Mātes smēķēšana grūtniecības laikā

2 aptaukojušos bērnu mātes (5,4%) un 9 normāla svara bērnu mātes (9,1%) grūtniecības laikā ir smēķējušas, 35 aptaukojušos bērnu mātes (94,6%) un 90 normāla svara bērnu mātes (90,9%) grūtniecības laikā nav smēķējušas. Statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas, $p = 0,48$ (sk. 2. tab.).

Diskusija

Pasaulē un arī Latvijā aptaukošanās kļūst arvien lielāka problēma. No 455 mūsu veiktajā pētījumā iekļautajiem bērniem 8,8% tika konstatēta aptaukošanās. Salīdzinājumā ar Sabiedrības veselības aģentūras veikto pētījumu 2010. gadā tas ir par 1,45% aptaukojušos bērnu mazāk. Lai gan abi pētījumi norisinājās vienā kalendārajā gadā, tomēr maz ticams, ka aptaukojušos bērnu skaits dažu mēnešu laikā būtu samazinājies. Datu atšķirība drīzāk skaidrojama ar dažādām izvērtēšanas skalām. Šajā darbā izmantotas Latvijas bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas skalas, kas izstrādātas, apkopojot Latvijas bērnu datus [12], savukārt Sabiedrības veselības aģentūras veiktajā pētījumā izmantotas Pasaules Veselības organizācijas izstrādātas bērnu izvērtēšanas skalas [13]. Pasaules Veselības organizācija, izstrādājot bērnu izvērtēšanas skalas, tajās iekļāvusi dažādas etniskās piederības bērnus [14], kuru vidējie parametri, iespējams, atšķiras no Latvijas bērnu parametriem.

2. tabula

Riska faktori bērniem ar aptaukošanos
Table 2. Childhood obesity risk factors

	Normāls svars		Aptaukošanās		P vērtība
	n	%	n	%	
Dzimšanas svars (g)					
< 2500	6	6,1	0	0	0,30
2500 – 4000	75	75,6	31	77,5	
> 4000	18	18,3	7	17,5	
Kopā	99		38		
Svars 1 gada vecumā					
< 12 kg	51	92,7	22	84,6	0,26
≥ 12 kg	4	7,3	4	15,4	
Kopā	55		26		
Grūtniecības ilgums					
< 37 ned.	17	17	3	7,7	0,16
> 38 ned.	83	83	36	92,3	
Kopā	100		39		
Zīdīšana ar krūti					
1–5 mēn.	38	38	20	55,6	0,07
≥ 6 mēn.	62	62	16	44,4	
Kopā	100		36		
Kopējais zīdīšanas laiks					
1–2 mēn.	25	25	16	44,5	0,09
3–5 mēn.	46	46	12	33,3	
≥ 6 mēn.	29	29	8	22,2	
Kopā	100		36		
Bērnu skaits ģimenē					
1	23	23,2	16	42,1	0,03
≥ 2	76	76,8	22	57,9	
Kopā	99		38		
Bērns pēc skaita ģimenē ir					
1	56	56,6	22	57,9	0,87
≥ 2	43	43,4	18	43,1	
Kopā	99		40		
Māte smēķējusi grūtniecības laikā					
Jā	9	9,1	2	5,4	0,48
Nē	90	90,9	35	94,6	
Kopā	99		37		

Bērnu skaita atšķirības riska faktoru analizēšanas datus izskaidrojamas ar to, ka ne visās anketās bija dotas atbildes uz visiem jautājumiem.

Citi Eiropā veiktie populācijas pētījumi rāda, ka Turcijā 2007. gadā aptaukošanās konstatēta 1,6% bērnu 6–11 gadus vecu bērnu grupā, savukārt Portugālē 2004. gadā – 12,6% bērnu 6–10 gadus vecu bērnu grupā [15, 16]. Norvēģijā veiktajā pētījumā 4,02% bērnu vecumā no 6 līdz 10 gadiem konstatēta aptaukošanās [17].

Iespējams, tas skaidrojams ar diētas īpatnībām, Turcijas salīdzinoši zemo (1,6%) aptaukojušos bērnu procentu var skaidrot ar Vidusjūras diētu.

No pētāmās kopas nodalot bērnus ar aptaukošanos un bērnus ar normālu ķermeņa svaru, tika analizēti iespējamie riska faktori, salīdzinot šīs divas grupas. Iegūtie rezultāti saistībā ar dzimšanas svaru un aptaukošanos bija līdzīgi kā literatūrā aprakstītie. Secināts, ka bērna dzimšanas svars nav saistīts ar aptaukošanās attīstību vēlākā vecumā [18].

Analizējot bērnu zīdīšanu ar krūti, atšķirībā no citiem autoriem [19, 20, 21] nekonstatējām statistiski ticamas atšķirības.

Pētījumā iegūtie rezultāti apliecina iepriekš veikto pētījumu rezultātus, proti, bērniem, kuri ir vienīgie bērni ģimenē, daudz biežāk ir aptaukošanās salīdzinājumā ar ģimenēm, kurās ir vairāki bērni [7, 8]. Tas skaidrojams ar vecāku vēlmi bērnam sniegt visu labāko, neievērojot mērenību, arī ēdiena daudzuma ziņā.

Tomēr šajā pētījumā neapstiprinājās citos pētījumos pierādītais, ka ir statistiski ticama nozīme tam, kurš pēc kārtas ģimenē ir pētījumā iesaistītais bērns [12]. Iespējams, tas skaidrojams ar sliktu finansiālo stāvokli daudz bērnu ģimenēs, kurās pirktspēja ir salīdzinoši zemāka nekā ģimenēs ar vienu bērnu.

Smēķēšana grūtniecības laikā ietekmē bērna attīstību un dzimšanas svaru. Citi autori konstatējuši, ka bērni dzimst ar statistiski ticami mazāku svaru ($p < 0,05$) un vēlākā vecumā statistiski biežāk ir palielināts ķermeņa svars un aptaukošanās [22], tomēr mūsu pētījuma rezultāti to neapstiprināja. Salīdzinot normāla svara bērnus un bērnus ar aptaukošanos statistiska ticamība netika konstatēta ($p > 0,05$).

Aptaukojušos bērnu īpatsvars 8,8% ir vērtējams kā viduvējs. Svarīgi ir turpināt pētījumus par bērnu aptaukošanās iespējamiem riska faktoriem, lai novērstu aptaukošanās radīto komplikāciju attīstību. Kopumā var secināt, ka vienīgais bērns ģimenē ir riska faktors bērnu aptaukošanās attīstībai. Lai novērstu aptaukošanās attīstību, būtu nepieciešams vairāk vērst uzmanību uz viena bērna ģimenēm, rekomendējot ievērot pareizu diētu un veikt fiziskās aktivitātes katru dienu.

Secinājumi

1. Populācijas pētījumā tika noskaidrots, ka vecumā no 6,3 līdz 10,1 gadiem 8,8% bērnu ir aptaukošanās, 22% bērnu atbilst normāla svara kritērijiem, izvērtējot bērnu ķermeņa masas indeksu pēc Latvijas bērnu fiziskās attīstības novērtēšanas skalām.
2. Bērnu aptaukošanās riska faktors ir tāds, ka, pēc anketas datiem, tie ir vienīgie bērni ģimenē ($p = 0,03$).

Pateicība

Pētījums veikts valsts pētījumu programmas «Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai» apakšprojekta «Bērnu vecuma iedzimto un iegūto slimību prognozēšanas, diagnostikas un ārstēšanas klīniska, molekulārbioloģiska un morfofunkcionāla izpēte» ietvaros.

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē».



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Literatūra

1. De Onis, M., Blössner, M., Borghi, E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J of Clin Nutr*, 2010, 92 (5): 1257-64.
2. Velika, B., Pudule, I., Grīnberga, D. Bērnu antropometrisko parametru un skolu vides pētījums Latvija 2010. Rīga, 2011, 38 lpp.
3. Jensen, M. K., Chiuvē, S. E., Rimm, E. B., Dethlefsen, C., Tjønneland, A., Joensen, A. M., Overvad, K. Obesity, Behavioral Lifestyle Factors, and Risk of Acute Coronary Events. *Circulation*, 2008, 117 (24): 3062-9.
4. Baker, J. L., Olsen, L. W., Sørensen, T. I. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl Jof Med*, 2007, 357 (23): 2329-2337.
5. Andersen, L. G., Angquist, L., Eriksson, J. G., Forsen, T., Gamborg, M., Osmond, C., Baker, J. L., Sørensen, T. I. Birth weight, childhood body mass index and risk of coronary heart disease in adults: combined historical cohort studies. *Plos One*, 2010, 5 (11).
6. Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata. Rīga, 2010.
7. Keiss, W. Marcus, C., Wabitsch, M. Obesity in childhood and Adolescence. Karger Publishers; Farmington, CT, USA; 04/2004, 183-4.
8. Padez, C., Mourao, I., Moreira, P., Rosado, V. Prevalence and risk factors for overweight and obesity in Portuguese children. *Acta Paediatr*, 2005, 94 (11): 1550-7.
9. Júlíusson, P. B., Eide, G. E., Roelants, M., Waaler, P. E., Hauspie, R., Bjerknes, R. Overweight and obesity in Norwegian children: prevalence and socio-demographic risk factors. *Acta Paediatr*, 2010, 99 (6): 900-5.
10. Jouret, B., Ahluwalia, N., Cristini, C., Dupuy, M., Nègre-Pages, L., Grandjean, H., Tauber, M. Factors associated with overweight in preschool-age children in southwestern France. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85 (6): 1643-9.
11. Krūmiņa, Dž., Kokare, I., Biķis, E. Latvijas bērnu fiziskās attīstības novērtēšana. 2007, 41.-46. lpp.
12. Krūmiņa, Dž., Kokare, I., Biķis, E. Latvijas bērnu fiziskās attīstības novērtēšana. 2007, 4. lpp.
13. Velika, B., Pudule, I., Grīnberga, D. Bērnu antropometrisko parametru un skolu vides pētījums Latvija 2010. Rīga, 2011, 17. lpp.
14. De Onis, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., Siekmann, J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents *Bull of the World Health organ*, 2007, 85 (9): 600-7.
15. Raquel, J. F., Marques-Vidal, P. M. Prevalence and Determinants of Obesity in Children in Public Schools of Sintra, Portugal. *Obesity*, 2008, 16 (2): 497-500.
16. Padez, C., Mourão, I., Moreira, P., Rosado, V. Prevalence and risk factors for overweight and obesity in Portuguese children. *Acta Paediatr*, 2005, 94 (11): 1550-7.
17. Júlíusson, P. B., Eide, G. E., Roelants, M., Waaler, P. E., Hauspie, R., Bjerknes, R. Overweight and obesity in Norwegian children: prevalence and socio-demographic risk factors. *Acta Paediatr*, 2010, 99 (6): 900-5.
18. McCarthy, A., Hughes, R., Tilling, K., Davies, D., Smith, G. D., Ben-Shlomo, Y. Birth weight; postnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: evidence from the Barry Caerphilly Growth Study. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86 (4): 907-913.

19. Simon, V. G., Souza, J. M., Souza, S. B. Breastfeeding, complementary feeding, overweight and obesity in pre-school children. *Rev Saude Publica*, 2009, 43 (1): 60-9.
20. Weyermann, M., Rothenbacher, D., Brenner, H. Duration of breastfeeding and risk of overweight in childhood: a prospective birth cohort study from Germany. *Int J Obes (Lond)*, 2006, 30 (8): 1281-7.
21. Kalies, H., Heinrich, J., Borte, N., Schaaf, B., von Berg, A., von Kries, R., Wichmann, H. E., Bolte, G. LISA Study Group The effect of breastfeeding on weight gain in infants: results of a birth cohort study. *Eur J Med Res*, 2005, 10 (1): 36-42.
22. Mendez, M. A., Torrent, M., Ferrer, C., Ribas-Fitó, N., Sunyer, J. Maternal smoking very early in pregnancy is related to child overweight at age 5-7 y. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87 (6): 1906-1913.

Summary

The prevalence of childhood obesity has increased dramatically during the past few decades. Childhood obesity leads to serious health problems, including life-threatening conditions.

The aim of this study was to determine the prevalence of childhood obesity among 6- to 10-year-old primary school children and to identify associated risk factors for obesity.

Methods and Materials: *We conducted a prospective, cross-sectional study including children 6,3 to 10,1 (mean 7,5) years of age in primary schools. Parents responded to interviewer questions and anthropometric measurements of children were taken. Body mass index was calculated and evaluated according to the Latvian Children's Physical Development Scale.*

Results were statistically analysed using the χ^2 test, and were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results: *8,8% of children in our study were obese and 22% had normal weight. Being the only child in the family was significantly associated with obesity ($p=0,03$).*

Conclusion: *Our study indicates that being the only child in single-child families is an independent risk factor for the development of obesity in childhood.*

Keywords: *Children, obesity, childhood obesity, risk factors.*

Ķīmijterapijas devas noteikšana onkoloģiskajiem pacientiem

The Determination of Dosage of Chemotherapy for Oncological Patients

Aija Geriņa-Bērziņa, Gunta Purkalne, Uldis Vikmanis

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

P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca
Onkoloģijas klīnika
E-pasts: a.gerina@inbox.lv

Rakstā aplūkota onkoloģisko slimnieku ķīmijterapijas devas noteikšana, izmantojot ķermeņa virsmas laukumu. Šis parametrs nav precīzs ķīmijterapijas devu aprēķinos, īpaši pacientiem ar aptaukošanos. Liekā svara problēmas aktualitāte pasaulē pēdējos gados ir pieaugusi gan saistībā ar onkoloģiskās saslimšanas risku, gan ķīmijterapijas radīto toksicitāti. Būtisks ir jautājums par ķīmijterapijas devas pielāgošanu gados vecākiem pacientiem. Ķīmijterapeitisko līdzekļu farmakokinētika, farmakodinamika un toksicitāte ir svarīgi parametri labvēlīgam pretaudzēju terapijas rezultātam.

Atslēgvārdi: audzējs, ķīmijterapija, ķermeņa virsmas laukums, ķermeņa masas indekss, aptaukošanās.

Ievads

Vēsturiski citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem pretaudzēju terapijā deva tiek aprēķināta, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL). Tas ir cilvēka ķermeņa virsmas mērījums vai aprēķins. ĶVL ir mainīgs lielums ar apgrūtinātu ķermeņa konstitucionālo un fizioloģisko novērtējumu. ĶVL neatspoguļo īsteno ķermeņa uzbūvi, kas saistīta ar dažādām auguma izmaiņām: aptaukošanos, kādas ķermeņa daļas trūkumu, grūtniecību. Ņemot vērā zināmo nopietno ķīmijpreparātu toksicitāti, precīzs nepieciešamās devas aprēķins ir ļoti būtisks, lai sasniegtu gaidāmo terapijas efektivitāti.

Vēsturiskais apskats

Rubners 1883. gadā, pamatojoties uz pieņēmumu, pirmo reizi aprakstīja teoriju, ka medikamentu metabolisms ir proporcionāls ķermeņa virsmas laukumam. Tā aprēķināšanai tiek lietotas dažādas matemātiski atvasinātas formulas (*Mosteller, Du Bois un Du Bois, Haycock, Gehan un George, Boyd* u. c.). Tiek uzskatīts, ka vidējā ĶVL vērtība pieaugušajiem $1,73 \text{ m}^2$ (sk. 1. tab.).

1. tabula

Ķermeņa virsmas laukums bērniem un pieaugušajiem

<i>Ķermeņa virsmas laukums</i>	<i>m²</i>
Jaundzimušajiem	0,25
Bērniem līdz 2 gadu vecumam	0,5
Bērniem līdz 9 gadu vecumam	1,07
Bērniem līdz 10 gadu vecumam	1,14
12–13 gadus veciem bērniem	1,33
Vīriešiem	1,9
Sievietēm	1,6

1916. gadā, veicot mērījumus dažāda vecuma, ķermeņa formas un lieluma cilvēkiem, tika atvasināta pirmā formula *ĶVL* aprēķināšanai, izmantojot svaru un garumu, tās nosaukums bija *Du Bois* un *Du Bois* [1]. Šī aprēķinu formula ir viena no klīniskajā praksē biežāk lietotajām. Ir vairāki argumenti par un pret *Du Bois* formulas izmantošanu. Atzīstami ir tas, ka deviņiem cilvēkiem, kas tika novērtēti, bija dažādas ķermeņa formas, tomēr daudzi pētnieki ir apšaubījuši formulas precizitāti. *Jones* un līdzautoru pētījuma [5] rezultāti rāda, ka šis vienādojums nav visprecīzākais. Formulas *Du Bois* un *Du Bois* aprēķinos tiek ņemta vērā tikai viena ķermeņa puse (kāja un roka), pieņemot, ka ķermenis ir simetrisks. Šis vienādojums nav attiecināms uz invalīdiem [2]. *Jones* un viņa kolēģi norādīja, ka formula stipri pārvērtē ķermeņa virsmas laukumu cilvēkiem ar lieko svaru (ar aptaukošanos). *Wang* un viņa kolēģi 1992. gadā apšaubīja formulas pamatotību un precizitāti zīdaiņiem, personām ar aptaukošanos, grūtniecēm un liela auguma cilvēkiem. Viņi novērtēja *Du Bois* formulas precizitāti, izmantojot prognostisko vidējo kvadrātsaknes kļūdas metodi (RMSE). RMSE pakāpe ir atbilstība starp izmērītiem un paredzamiem datiem. Tika atklāts, ka *Du Bois* formulā par gandrīz 5% nepietiekami tiek novērtēts *ĶVL*. Pēc RMSE izmantotās metodes *Wang* un viņa kolēģi secināja, ka ir ap 15 dažādu formulu, lai prognozētu *ĶVL*. *Du Bois* formula tiek ierindota piektajā vietā ar zemāko RMSE (sk. 2. tab.) [4, 5].

2. tabula

Ķermeņa virsmas laukuma aprēķināšanas formulas

<i>Nosaukums</i>	<i>ĶVL formula</i>
<i>Boyd</i> ^a	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = \text{masa (kg)}^{0,4838} \times \text{augums (cm)}^{0,3} \times 0,017827$
<i>Gehan and George</i> ^b	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = \text{masa (kg)}^{0,51456} \times \text{augums (cm)}^{0,42246} \times 0,02350$
<i>Mosteller</i> ^c	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = [\text{augums (cm)} \times \text{masa (kg)} / 3600]^{1/2}$ vai $\text{ĶVL (m}^2\text{)} = [\text{augums (in)} \times \text{masa (lbs)} / 3131]^{1/2}$
<i>Haycock</i> ^d	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = \text{masa (kg)}^{0,5378} \times \text{augums (cm)}^{0,3964} \times 0,024265$
<i>Du Bois and Du Bois</i> ^e	$\text{ĶVL (m}^2\text{)} = \text{masa (kg)}^{0,425} \times \text{augums (cm)}^{0,725} \times 0,007184$

^a Formula balstīta uz 197 cilvēku mērījumiem [4, 5].

^b Veikti mērījumi 401 cilvēkam.

^c Formula ir vienādojuma *Gehan* un *George* vienkāršota modifikācija.

^d Formula balstīta uz 81 cilvēka mērījumiem.

^e Formula balstīta uz 9 cilvēku mērījumiem, no kuriem 1 bija bērns.

Tomēr *Du Bois* formulu turpina lietot vairāk tradīcijas nekā precizitātes dēļ. Vairums medikamentu ražotāju vēl arvien nodrošina savus klientus ar nomogramām (aprēķinu metode, pēc grafika nosakot funkciju), kurām par pamatu tiek ņemta šī formula. Farmakologs *Turcotte* novēroja, ka nomogrammas tiek standartizētas, ne vienmēr precīzi tiek pārņemtas no oriģināla. Izmaiņas KVL no 1,87 (pēc *Mosteller* vienādojuma) līdz $1,60 \text{ m}^2$ (medicīnas personāla aprēķinātais) ir līdzvērtīgas 22 kg svara zudumam sievietei, kuras svars ir 80,5 kg un augums 158 cm. Tas nozīmē, ka, piemēram, doksorubicīna deva (50 mg/m^2) mainās no 93,5 līdz 80 mg (sk. 3. tab.).

3. tabula

Hipotētiskas doksorubicīna devas variācijas

Medmāsas noteiktais KVL (m^2)	Medikamenta deva 1 (mg)	KVL (m^2) Mosteller vienādojums	Medikamenta deva 2 (mg)	Devas diference, %
1,60	80,00	1,87	93,50	14,44
1,60	80,00	1,74	87,00	8,05
2,00	110,00	2,12	106,00	3,77
1,84	92,00	1,91	95,50	3,66
1,93	96,50	2,00	100,00	3,50
1,94	97,00	2,00	100,00	3,00
1,50	75,00	1,46	73,00	2,74
1,72	86,00	1,64	84,00	2,38
1,70	85,00	1,74	87,00	2,30
1,72	86,00	1,76	88,00	2,27
1,75	87,50	1,79	89,50	2,23
1,90	95,00	1,94	97,00	2,06
1,91	95,50	1,95	97,50	2,05
1,62	81,00	1,65	82,50	1,82
1,60	80,00	1,62	81,00	1,23
1,62	81,00	1,64	82,00	1,22
1,67	83,50	1,69	84,50	1,18
1,71	85,50	1,73	86,50	1,16
1,77	88,50	1,79	89,50	1,12

Pēc dažu autoru domām, ķermeņa virsmas laukums nekorelē ar zāļu farmakokinētiku (FK). Cilvēka organismam ir mainīga vielmaiņa (metabolisms), līdz ar to medikamentu eliminācija. Vienāda ķīmijpreparāta deva dažādiem pacientiem var dot atšķirīgu efektu. Pēc ķermeņa virsmas laukuma nevar prognozēt farmakokinētiskos procesus, ko izraisa citotoksiskās zāles, kas var radīt pārdozēšanu salīdzinājumā ar ķermeņa masai atbilstošu devu. Tas īpaši attiecināms uz medikamentiem, kas šķīst taukos (lielāks izkliedes tilpums). Būtisks ir citotoksisko zāļu klīrenss, kas var būt izmainīts vairāk nekā 4–10 reizes, jo preparātu izvades procesi ir atšķirīgi, to saista ar ģenētiskiem un vides faktoriem. Tāpēc ir radusies doma pārvērtēt ikdienā izmantoto ķermeņa virsmas laukumu ķīmijterapijas devu aprēķināšanai [5], tā ir viena no mūsdienu pieejām ceļā uz personalizētu medicīnu, lai novērstu šo nepilnību.

Audzēju ķīmijterapijai raksturīgs šaurs terapeitiskais darbības spektrs un mainīgas toksiskās izpausmes organismā. Specifiskās terapijas radītās blakusparādības ir grūti izvērtēt dažādu grupu ķīmijterapeitisko aģentu kombinācijas, blakusslimību dēļ un tādēļ, ka pieaug audzēja izraisīta toksicitāte organismā. Terapijas efektivitātes novērtēšanai izmanto «bez slimības» periodu (*disease-free survival* – angļu val.) un/vai kopējo dzīvildzi (*overall survival* – angļu val.) vai specifiskus surogātmārkšierus (farmakokinētika). Preklīniskie un klīniskie dati liecina, ka, samazinot standarta devu ķīmijterapijai, tiek ietekmēta kopējā dzīvildze un «bez slimības» periods. Baidoties no pārmērīgas toksicitātes, īpaši pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos, nepieciešamā ķīmijterapijas deva bieži vien netiek nozīmēta. Deva tiek reducēta vai atcelta, ja ir aknu un/vai nieru darbības traucējumi, vecuma vai aptaukošanās problēmas, iepriekšējās ķīmijterapijas izraisīta toksicitāte (febrila neitropēnija, smaga diareja u. c.), nopietnas blakusslimības, kā arī augstas devas iepriekšējā ķīmijterapijas ciklā (potenciāla pārdozēšana) [6].

Ķermeņa uzbūves īpatnības un ķermeņa virsmas laukums

Ir dažādas pieejas, kā tiek aprēķināta ķīmijterapijas deva situācijā, kad trūkst kādas ķermeņa daļas (piemēram, amputācija). Viena no iespējām ir standarta ĶVL noteikšana, ņemot vērā augumu un svaru pirms amputācijas. Devu var pielāgot, pamatojoties uz ĶVL samazināšanu pēc formulas, kad tiek atņemts attiecīgās ekstremitātes apjoms vai deva tiek koriģēta, pamatojoties uz samazināto svaru [4, 5]. Precīzai ķīmijterapijas devas aprēķināšanai šādos gadījumos trūkst apstipriņošu pierādījumu, nav klīnisko pētījumu datu un vadlīniju. Šeit netiek ņemti vērā citi ietekmējošie faktori, kā vecums, pavadošās slimības, farmakoģenētika u. c. Notiek izmaiņas farmakokinētikā, jo ir izmainīta ķermeņa uzbūve, samazināts asinsvadu sistēmas lielums un sirds izviedes frakcija, bet medikamentu metabolisms un ekskrecija (izdalīšanās) paliek nemainīga. Nieru funkcijas novērtēšanai izmanto seruma kreatinīnu, kas amputācijas gadījumā ne vienmēr ir precīzs rādītājs [7].

Aptaukošanās ir viens no riska faktoriem, kas var izraisīt vēzi, īpaši valstīs ar augstu dzīves līmeni. Aptaukošanās ietekmē procesus organismā, kas var izraisīt kancerogenitāti, piemēram, audzēja nekrozes faktora alfa pieaugumu, estrogēnu palielināšanos no aromatāzes konversijas androstendionā taukaudos u. c. [8]. Pastāv korelācija starp aptaukošanos un endometrijas, resnās zarnas, aizkuņģa dziedzera un krūts vēža saslimstības pieauguma risku [8–11]. Aptaukošanās ir uzskatāma par hronisku slimību, kad ķermeņa tauku masa pārsniedz ķermeņa lieso masu (bez tauku vai muskuļu masas) un kas tiek novērtēta ar ķermeņa masas indeksu (ĶMI) no 30 kg/m² vai vairāk [12, 13]. Pēdējos 25 gados aptaukošanās kā nāves iemesls ir apmēram 14% vīriešu un 20% sieviešu ar audzēja diagnozi. Populācija ar lieko svaru un aptaukošanos laika posmā no 1980. līdz 2005. gadam ir palielinājusies no 15 līdz 35% [14].

Sievietēm ar lieko svaru līdz 80% paaugstinās risks saslimt ar krūts vēzi III un IV stadijā ar zemāku diferenciacijas pakāpi ($p = 0,014$) nekā sievietēm ar normālu svaru [12]. Pēdējos gados tiek intensīvi pētīta sakarība starp aptaukošanos un krūts vēzi kā etioloģisko un prognostisko faktoru pacientēm ar pieaugošu ķermeņa masu. Līdz 1990. gadam literatūrā publicētie dati liecina, ka, pieaugot ķermeņa masai,

pieaug krūts vēža recidīva risks no 1,78 līdz 1,91, bet relatīvais nāves risks – no 1,36 līdz 1,56 [15]. Ņemot vērā attiecību starp kopējo mirstības un ķermeņa masas indeksu, Pasaules Veselības organizācija (PVO) ierosinājusi, ka vēlamais KMI [8] ir diapazonā starp 20 un 25 kg/m^2 . Ja KMI pārsniedz 25 kg/m^2 , tad pacientam ir liekais svars (sk. 4. tab.). $\text{KMI} < 20 \text{ kg/m}^2$ tiek definēts kā nepietiekams svars.

4. tabula

Aptaukošanās pakāpes

<i>Aptaukošanās pakāpe</i>	<i>KMI kg/m^2</i>
I	25–29
II	30–39
III	≥ 40

Saistība starp aptaukošanos un krūts vēža prognozi tiek plaši pētīta. Pētījumos kopš 1988. gada sliktāka prognoze ir pacientēm ar aptaukošanos, īpaši postmenopauzē diagnosticēšanas brīdī [16]. Vienā no pēdējiem pārskatiem [13] secināts, ka aptaukošanās ir saistīta ar sliktu prognozi gan pirms menopauzes, gan sievietēm menopauzē. Aptaukošanās kā prognostisks rādītājs asociējas ar mazāk labvēlīgu slimības prognozi, īpaši ja ir liels krūts audzējs un/vai palielināts iesaistīto limfmezglu daudzums. Dominējoša ir hipotēze par taukaudu apjoma ietekmi uz hormonu līmeni. Palielināts ķermeņa tauku tilpums ir saistīts ar paaugstinātu seruma estrogēnu līmeni. Šis pieaugums tiek panākts, pārveidojot androgēnu līdz aromatāzes enzīmam taukaudos un samazinot dzimumhormonus saistošo globulīnu, kas pazemina estrogēnu aktivitāti. Pieaugošais estrogēnu daudzums asinīs ietekmē krūts audzēja attīstību un augšanas ātrumu. Jāņem vērā, ka pirms menopauzes un menopauzē sievietei ir atšķirīgs hormonu līmenis, kā arī ir svarīgi, vai krūts audzējs ir atkarīgs no estrogēnu receptoriem [16].

Farmakokinētiskie pētījumi liecina, ka ķīmijterapijas devas aprēķināšanai vajadzētu ņemt vērā faktisko (reālo), nevis ideālo ķermeņa masu [18]. Ķīmijterapijas inducēta neitropēnija var būt farmakokinētisks marķieris (surogātmarķieris). Vairāki pētījumi liecina, ka neitropēnijas notikumu biežums ķīmijterapijas kursu rezultātā var uzlabot «bez slimības» vai kopējās dzīvildzes iznākumu vēlākos gados [19, 20].

Retrospektīvā pētījumā (*Lopes-Serrao* u. c.) ziņots [21] par kopīgu praksi – ķīmijterapijas devas maksimumu tukliem pacientiem, kuri saņem vēža ķīmijterapiju. Ārstēšanas ilguma un hematoloģiskās toksicitātes dēļ tika salīdzināti pacienti ar aptaukošanos, kas saņēma vēža ķīmijterapiju, pamatojoties uz nepārsniedzamo ķermeņa virsmas laukumu 2,2 m^2 , un normāla svara pacienti. Rezultāti atbilda iepriekšējo pētījumu datiem, ka hematoloģiskā toksicitāte vēža slimniekiem ar aptaukošanās risku, kuri saņem pilnu vai gandrīz pilnu ķīmijterapijas devu, nav lielāka kā normāla svara pacientiem, kas saņem pilnu devu atbilstoši ķermeņa masai.

Ņemot vērā iepriekš minēto, ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) organizācija ierosināja attīstīt uz pierādījumiem balstītas klīniskās prakses vadlīnijas par piemērotu ķīmijterapiju vēža slimniekiem ar aptaukošanos. Ekspertu grupa no dažādām klīniskām disciplīnām mēģināja apkopot visbiežāk uzdotos jautājumus, ar ko onkologi saskaras ikdienas praksē.

1. Vai ir kādi pierādījumi, ka faktiskai ķermeņa masai atbilstoša deva palielina toksicitāti tukliem pacientiem ar vēzi?
2. Vai ir pierādījumi tam, ka, lietojot mazāku, nevis faktiskai ķermeņa masai atbilstošu devu, tā ir tikpat efektīva vēža slimniekam ar aptaukošanos kā bez tās?
3. Vai ķīmijterapijas izraisītas toksicitātes gadījumā devas modifikācija ir atšķirīga tukliem pacientiem un pacientiem ar normālu svaru?
4. Vai atbildes uz šiem jautājumiem ir saistītas ar ķīmijterapijas aģenta izvēli, pacienta vecumu, blakusslimībām un terapijas efektivitāti?

Lai risinātu šos jautājumus un radītu uz praktiskiem pierādījumiem balstītas rekomendācijas, ekspertu grupa uzsvēra nepieciešamību pēc retrospektīviem un prospektīviem pētījumiem. Viens no jauniem mūsdienu medikamentozās terapijas virzieniem vēža pacientiem ir mērķterapija (bioloģiskā un molekulārā terapija) un tās kombinācija ar parastiem mielosupresīviem citotoksiskiem līdzekļiem. Mērķterapijai nepieciešamas uz pierādījumiem balstītas klīniskās prakses vadlīnijas ķīmijterapijas devas noteikšanai vēža pacientiem ar aptaukošanos. Tas nepieciešams, lai mazinātu pastāvīgās neskaidrības, veicinātu saskaņotāku dozēšanu un uzlabotu klīnisko iznākumu [17].

Lai noteiktu ķīmijterapijas devu, aptaukošanās gadījumā tiek veikta būtiska pirmā cikla devas redukcija, jo ārsts to saista ar bailēm no pārmērīgas toksicitātes, tāpēc arī nākamajos ciklos devas palielinājums notiek reti, domājot par potenciālo pārdozēšanu. Līdz ar to pacients saņem 85% no nepieciešamās (100%) standarta devas [22]. Devas aprēķināšanai tiek izmantotas dažādas pieejas. Viena no tām ir devas aprēķināšanā ievērot maksimālās «pieļaujamās» robežas no 2,0 līdz 2,2 m², neņemot vērā to, ja pacienta ĶVL pārsniedz šos rādījumus. Cita pieeja ir ņemt vērā liesā (bez tauku vai muskuļu masas) vai ideālā ķermeņa masu, faktiskās un ideālās ķermeņa masas vidējo rādītāju vai noteikt ĶVL pēc ĶMI. Devas redukcija šādos gadījumos notiek empīriski, variējot starp priekšrakstiem un medicīniskās iestādes vadlīnijām [23, 24]. Kas veicina lielu ĶVL? Ja viena pacienta svars ir 95 kg un augums 160 cm, tad ĶVL ir 2 m², bet ĶMI ir 37 kg/m². Cita pacienta svars ir 80 kg un augums 180 cm, tad ĶVL ir 2 m², bet ĶMI 25 kg/m². ĶVL neatspoguļo ķermeņa uzbūvi. Izmantojot ķermeņa svaru aprēķinos, tiek palielināta medikamenta deva līdz 25–30%. Kāds ir klīniskais iznākums? Runājot par terapeitisko efektu, nepietiekamas devas var mazināt adjuvantās ķīmijterapijas iedarbību. Izmantojot aprēķinos faktisko ķermeņa masu, var uzlabot kopējo dzīvildzi. Nepieciešams vairāk klīnisko pētījumu datu [25].

Kādas izmaiņas notiek farmakokinētikā? Ķīmijterapijas rezultātā organismā palielinās alfa 1 skābes glikoproteīns, bet metabolisma procesos var palielināties enzīma CYP450 (citohroma P enzīms) līmenis, veidojas glikouronizācija un sulfatācija [23, 26–27]. Medikamentu ekskrēcijas gadījumā palielinās glomerulārā filtrācija un tubulārā sekrēcija. Ņemot vērā aptaukošanos, nieru funkciju aprēķini var būt neprecīzi. Seruma kreatinīna noteikšana plazmā nesniedz pilnvērtīgu informāciju par toksicitāti. Trūkst farmakokinētisko datu par citotoksisko zāļu iedarbību aptaukošanās gadījumos [28]. Atkarībā no ķīmiskā preparāta grupas izšķir dažādus medikamenta eliminācijas ceļus, to kopsakarību ar aptaukošanos (5. tab.) [29].

Medikamenti ar dažādiem eliminācijas ceļiem

<i>Medikaments</i>	<i>Eliminācijas ceļš</i>	<i>Kreatinīna klīrenss aptaukošanās gadījumā</i>
Cisplatīns	Renāli tubulāra sekrēcija (nesaistītā)	↑
Paclitaksels	CYP2C28, CYP3A4*	↑
Troksacitabīns	Renāla filtrācija	↑
Karboplatīns	Renāla filtrācija	↔
Docetaksels	CYP3A4	↔
Irinotekāns	hCE2/CYP3A4/UGT1A1	↔
Topotekāns	Renāli tubulāra sekrēcija	↔
Doksorubicīns	Aldoketoreduktāzes	↔ vīriešiem ↓ sievietēm

*P-450 enzīmu sistēmai ir divas galvenās funkcijas: (1) steroīdu, taukskābju un žultsskābju biosintēze; (2) dažādu endogēnu un eksogēnu (toksīni, medikamenti) substrātu metabolisms (biotransformācija). Klasificē atbilstoši pēc CYP gēnu ģimenēm, piemēram, fermenti no CYP1, CYP2 un CYP3 gēnu ģimenēm ir atbildīgi par lielāko zāļu metabolismu.

Nosakot ķīmijterapijas devu gados vecākiem pacientiem, ir jāņem vērā dažādi faktori. Novecošanās maina audzēja bioloģiju (DNS izmaiņas, mutācijas), patoloģisko fizioloģiju, kā arī būtiska nozīme ir blakusslimību ietekmei. Pēc literatūras datiem, vairāk nekā 60% pacientu, kam pirmoreiz diagnosticēts audzējs, ir virs 65 gadu vecuma [30]. Vecums tiek saistīts ar sliktāku slimības prognozi un terapijas panesamību. Gados vecākiem pacientiem audzēja šūnas ir mazāk agresīvas, bet tās ir arī mazāk jutīgas pret ķīmijterapiju. Izmainīta ir zāļu farmakokinētika (biopieejamība un distribūcija): samazināta uzsūkšanās un kustīgums (motilitāte) kuņģa–zarnu traktā, vērojams taukaudu masas pieaugums, bet liesās ķermeņa masas zudums. Par 15–20% ir samazināts albumīna līmenis asins serumā, hemoglobīna līmeņa izmaiņas [32, 33]. Metabolismā ir samazināts aknu tilpums, perfūzija un CYP 450 enzīma aktivitāte. Izmainīta ir arī ekskrēcijas funkcija, jo samazināta nieru filtrācija (1 mL/min gadā pēc 40 gadu vecuma). Seruma kreatinīna noteikšana asinīs vecākiem cilvēkiem nieru funkcijas izvērtēšanai nav pilnvērtīga un precīza metode [31–35]. Farmakokinētiski un farmakodinamiski var pieaugt terapijas izraisītās blakusparādības, samazinās medikamentu klīrenss, cieš kardiovaskulārā sistēma, aknas, nieres, nervu un elpošanas sistēma. Gados vecākiem pacientiem, ņemot vērā izmainīto fizioloģiju, ķīmijterapija rada atbilstošas sekas (6. tab.).

Ņemot vērā iepriekš minētos apsvērumus, bieži vien pacientiem vecumā virs 65 gadiem ķīmijterapija netiek piemērota vai arī to piemēro reducētās devās. Gados vecāki pacienti ir vairāk heterogēna populāciju grupa salīdzinājumā ar gados jauniem pacientiem [22]. Pirms ķīmijterapijas ieteikuma jāveic multidisciplinārs pacienta novērtējums (funkcionālais stāvoklis, diagnoze, blakusslimības, papildus lietotie medikamenti u. c.) [31, 36]. Dažu zāļu devas būtu jāpielāgo, ņemot vērā pacienta vecumu. Ķīmijterapijas farmakokinētikas un farmakodinamikas atspoguļojums gados vecākiem pacientiem dažās ķīmijpreparātu grupās redzams 7. tabulā [32–34].

6. tabula

Ķīmijterapijas radītās sekas

<i>Fizioloģiskās izmaiņas</i>	<i>Ķīmijterapijas sekas</i>
Lēnāka DNS bojājumu novēršana	Ilgstošāka toksicitātes izpausme
Reducēta kaulu smadzeņu masa un hematopoēze	Lēnāka asins šūnu un gļotādas atjaunošanās
Reducēta orgānu sistēmas funkcionālā rezerve	Orgānu bojājumu traucējumu risks ar papildu audu zudumu
Reducēta gastrointestinālā trakta absorbcijas virsma, kuņģa motorika un sekrēcija	Samazināta medikamentu uzsūkšanās
Reducēta liesā ķermeņa masa	Izmainīta medikamentu distribūcija
Samazināta aknu masa	Samazināts medikamentu metabolisms
Samazināta nefronu masa	Reducēta medikamentu ekskrēcija
Lielāks anēmijas risks	Cirkulējošie medikamenti to pastiprina

7. tabula

Ķīmijterapijas farmakokinētika un farmakodinamika

<i>Medikaments</i>	<i>Devas modifikācija</i>	<i>Ar vecumu saistītā farmakokinētika</i>	<i>Radītās izpausmes</i>
Etopozīds	Nieru f-ja ↓	Klīrenss ↓/↔ Biopieejamība?	Mielosupresija ↑, nav farmakokinētiski saistīts
5-FU	Nieru f-ja ↓	Klīrenss ↔	Stomatīta risks ↑
Gemcitabīns	Nieru un aknu f-ja ↓		Minimāla toksiska ietekme uz vecākiem cilvēkiem
Metotreksāts	Nieru f-ja ↓	Klīrenss ↓	Var palielināt toksicitāti. Būtiskas folijskābes rezerves
Irinotekāns	Plazmas proteīns?	Klīrenss ↔	Diarejas risks ↑
Vinorelbīns	Smagas aknu f-jas izmaiņas	Klīrenss ↓/↔	Vieglas toksiskās izpausmes

Vecums nav kontrindikācija ķīmijterapijai. Devas optimizācija būtu jāveic, izmantojot pilnīgu geriatrisko novērtējumu. Viena no rekomendācijām ir sākt ar mazāku devu ķīmijterapiju un, ja ir laba panesamība, devu palielināt. Svarīgi ir laikus uzsākt terapijas radīto komplikāciju ārstēšanu [37].

Apmēram 0,02–0,1% gadījumu grūtniecības laikā tiek diagnosticēts vēzis. Biežāk sastopams ir kakla, krūts vēzis (10% gadījumu sievietēm, kas jaunākas par 40 gadiem), Hodžkina limfoma un melanoma. Praktiski ķīmijterapiju grūtniecības laikā neplāno. Teorētiski, iesakot ķīmijterapiju, jāņem vērā vairāki rādītāji: lipofilitāte, medikamenta molekulas masa, olbaltumu saistīšanās spēja, P-glikoproteīns un CYP (citohroma P enzīms) līmenis asinīs. Grūtniecības laikā pagarinās medikamentu pusizvadīšanās laiks, ir metabolītu trūkums, var būt visa veida toksicitāte. Piemērojot devu, nav pilnīgi skaidru datu par terapijas grafiku (ik vienu vai trīs nedēļas), kāda ir standarta deva (nepietiekama vai pārmērīga), jāņem vērā

nepārtrauktās ķermeņa masas pārmaiņas [38]. Klīniskie un farmakokinētiskie pētījumi šādos gadījumos ir sarežģīti, jo visu grūtniecības laiku notiek hormonālās, biopieejamības un distribūcijas, metabolisma un ekskrecijas izmaiņas. Novēro pazeminātu kuņģa iztukšošanos, pieaug ūdens un taukaudu daudzums ķermenī, pieaug sirds izsviedes frakcija, samazinās albumīna koncentrācija (hemodilūcija), papildus jāņem vērā augļūdeņi. Metabolismā un medikamentu izvadīšanā palielinās CYP3A4 un CYP2D6 enzīmi, bet samazinās CYP1A2 enzīms, mainās konjugēto enzīmu aktivitāte. Asins plūsma caur aknām un nierēm pieaug par 50–80% [39]. Joprojām trūkst informācijas par optimālu ķīmijterapijas dozēšanas stratēģiju, terapijas ieguvumu/risku. Nav iespējams prognozēt risku mātei un auglim/bērnā. Katrs jauns klīniskais gadījums ir jāizvērtē individuāli.

Secinājumi

Ķīmijterapijas efektivitāti ietekmē daudzi faktori, tai skaitā precīzs devas aprēķins. Ķermeņa virsmas laukums nav ideāls parametrs ķīmijterapijas devas aprēķināšanai, to pierāda arī klīniskie pētījumi. Šīs tēmas aktualitāte saistīta ar mūsdienās pieaugošo liekā svara problēmu, kas var palielināt organisma toksicitāti un ietekmēt terapijas efektivitāti. Tas liek meklēt jaunu parametru, ko varētu izmantot precīzākai medikamenta devas noteikšanai, tas atspoguļotu ķermeņa tauku un beztauku masu un kas prognozētu farmakokinētiskos un farmakodinamiskos procesus organismā. Viens no iespējamajiem parametriem varētu būt ķermeņa tilpums. Tā noteikšanai būtu nepieciešams izstrādāt metodiku un rast apstiprinājumu klīnikā.

Literatūra

1. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine, 1916, 17: 863-871.
2. Banerjee, S., Sen, R. Determination of the surface area of the body of indians. J Appl Physiol, 1955, 7: 585-588.
3. O'Marcaigh, A. S. et al. J Pediatr Hematol Oncol, 1995, 17: 172-5.
4. Colangelo, P. M. et al. Am J Hosp Pharm, 1984, 41: 2650-5.
5. Polovich, M., White, J. M., Kelleher, L. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for *practice* (2nd ed.). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society, 2005.
6. Bonadonna, G. et al. N Engl J Med, 1995, 332: 901-6.
7. Duong, C. D., Loh, J. Y. J Oncol Pharm Pract, 2006, 12: 223-36.
8. James, W. P. T. The epidemiology of obesity. Ciba Found Symp, 1996, 201: 1-11.
9. Lau, D. C. W. Call for action: Preventing and managing the expansive and expensive obesity epidemic. CMAJ, 1999, 503-506.
10. Birmingham, C. L., Muller, J. L., Palepu, A., Spinelli, J. J., Anis, A. H. The cost of obesity in Canada. CMAJ, 1999, 160: 483-488.
11. Anonymous: Statistics Canada Report on the Health of Canadians. Ottawa, Health Canada, 1999.
12. Body mass index at the time of diagnosis and the risk of advanced stages and poorly differentiated cancers of the breast: findings from a case-series study. International Journal of Obesity, 34, 2010, 69, 1381-1386.

13. Chlebowski, R. T., Aiello, E., McTiernan, A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 1128-43.
14. Stewart, S. T., Cutler, D. M., Rosen, A. B. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life *expectancy*. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2252-2260.
15. Goodwin, P. J., Boyd, N. F. Body size and breast cancer prognosis: a critical review of the evidence. *Breast Cancer Res Treat*, 1990, 16: 205-214.
16. Obesity, Tamoxifen Use, and Outcomes in Women With Estrogen Receptor–Positive Early-Stage Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2003, 95 (19): 1467-1476.
17. Commentary: Chemotherapy Dosing in Obese Patients With Cancer – The Need for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Gary H. Lyman, MD, MPH, FRCP(Edin), is Professor of Medicine and Director, Comparative Effectiveness and Outcomes Research, Duke University and the Duke Comprehensive Cancer Center. Contact him at. *JOP*, January, 2011, vol. 7, No. 1, 17-18.
18. Sparreboom, A., Wolff, A. C., Mathijssen, R. H. et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4707-4713.
19. Lyman, G. H. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7: 99-108.
20. Mayers, C., Panzarella, T., Tannock, I. F. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 2001, 91: 2246-2257.
21. Lopes Serrao, M. D., Gressert Ussery, S. M., Hall, R. G. I. I. et al. Evaluation of chemotherapy-induced severe myelosuppression incidence in obese patients with capped dosing. *J Clin Oncol*, 2011, 7: 13-17.
22. Griggs, J. J. et al. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1267-73.
23. Baker, S. D. et al. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87: 333-4.
24. Green, B., Duffull, S. B. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58: 119-33.
25. Poikonen, P. et al. *Acta Oncol*, 2001, 40: 67-71.
26. Morgan, D. J., Bray, K. M. *Clin Pharmacokinet*, 1994, 26: 292-307.
27. Blouin, R. A. et al. *Clin Pharm*, 1987, 6: 706-14.
28. Herrington, J. D. et al. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 57: 241-7.
29. Sparreboom, A. et al. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4707-13.
30. Yancik, R. *Cancer*, 1997, 80: 1273-83.
31. Aapro, M. S. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 2121-2.
32. Hurria, A., Lichtman, S. M. *Cancer Control*, 2007, 14: 32-43.
33. Wildiers, H. et al. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42: 1213-42.
34. Lichtman, S. M., Villani, G. *Cancer Control*. 2000, 7: 548-56.
35. Marx, G. M. et al. *Ann Oncol*, 2004, 15: 291-5.
36. COIN Guidelines. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2001, 13: S211.
37. Balducci, L. *Cancer Control*, 2001, 8: 1-25.
38. Cardonick, E. et al. *Lancet Oncol*, 2004, 5: 283-91; Cancer in pregnancy. Available: www.motherisk.org.
40. Anger, G. J., Piquette-Miller, M. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83: 184-7. FDA: PK in pregnancy.

Summary

For the calculation of a chemotherapy dose the human body surface area is used, which is determined by derived formulas. The human body surface area is a notion difficult to define. It is an inconsistent quantity and it is difficult to estimate reproductivity. A hypothesis exists which doubts the grounding and preciseness of these formulas for individuals with body excessiveness e.g. pregnancy, overweight, exceeded height, deformation of the skeleton.

According to some authors the pharmakinetics of drugs does not explain to a great extent the changeability of the body surface area. As the individuals have variable metabolism and accordingly also the elimination of medications, equal chemotherapy doses among the patients can give various effects. The body surface area does not consider these pharmakinetik processes caused by cytotoxic drugs. Therefore an argument has arisen to reestimate the body surface area for the calculation of the daily dose. Taking into consideration the mathematical analysis the weight is approximately proportional to the volume. This concept is an argument which is worth being considered.

Non-invasive Follow-up – a Key Point for Patients after Left Main Percutaneous Coronary Intervention

Pacientu novērošana pēc kreisās koronārās artērijas stumbra perkutānas koronārās intervences

Milana Zabunova^{1,2}, Iveta Mintale^{1,2}, Inga Narbutē^{1,2}, Sanda Jegere^{1,2},
Ilja Zakke¹, Andrejs Erglis^{1,2}

¹Pauls Stradins Clinical University Hospital, Latvian Centre of Cardiology
Pilsõņu street 13, Riga, LV-1002
E-mail: milanza@inbox.lv

²University of Latvia, Faculty of Medicine

Objectives: Despite the rapid progress in novel treatment methods, coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death in Latvia. However, the discussion of comparing the efficacy of percutaneous coronary intervention (PCI) with coronary artery bypass graft (CABG) for unprotected left main coronary artery (LM) disease still remains a hot one. PCI for unprotected LM disease is performed in the Latvian Centre of Cardiology and the analysis of the stress test had been chosen in order to assess the efficacy and safety of the invasive treatment, thus, the «easiest» investigation for managing the outcomes.

The aim of the study – to show the role of regular exercise test follow-up for reflecting the control of high-risk patients' group compliance and medication adherence in order to optimize the management process and monitoring of the outcomes after high-risk intervention.

Methods: The observational study was implemented in the Latvian Centre of Cardiology at Pauls Stradins Clinical University Hospital from January, 2009 till June, 2011. The patients with left main coronary artery (LM) stenotic lesion (based on coronary angiography data) and performed invasive treatment – percutaneous coronary intervention (PCI) were included in the study. The total number of patients – 405. The patients were observed in defined follow-up visits (according to the implemented centre follow-up programme) after PCI by performing exercise test (bicycle ergometer stress test): 1-3, 4-6, 7-12 and more than 12 months after PCI.

According to the documented visits by exercise test protocols two patients groups were selected – with regularly performed exercise test (at least two sequenced visits with a time interval less than eight months) and irregular exercise test follow-up. Visits were evidenced by database of the functional diagnostics department.

A phone follow-up survey was performed in 364 of these patients (89.9%), patients with exercise test follow-up controls – 136. Mean follow-up period – 19.38 ± 8.16 months. The information included clinical events (myocardial infarction, stroke) and medication adherence. Medications advised at the hospital were taken as reference.

Results: The difference between both groups was found in analysis of the rate of cardiovascular outcomes – myocardial infarction developed in 1.2% of the patients with regularly performed exercise test vs 3.8 % in patients with irregular stress test follow-up. Stroke was documented in one patient with irregular control visits (12 months after LM

revascularization). SYNTAX Score for patients with regularly and irregularly performed exercise test and follow-up visits – 28.37 ± 9.41 and 28.58 ± 10.25 , respectively ($p=0.90$).

A statistically significant difference was observed in analysis of statins therapy – patients with regularly performed exercise test continued to use statins in 97.6% vs 86.3% in the second group, respectively ($p=0.01$).

Conclusions: 1) Stable use in prescribed medications and difference in use of antiaggregants and lipid-lowering agents between both patients groups proves the significance of regular follow-up in patients compliance, especially in high-risk patients group ('LM' patients group); 2) Precisely preplanned, regularly performed by specialist and of high quality, follow-up can be like «a tool» for patients' compliance and medication adherence monitoring, by this way indirectly stabilizing the great positive benefit of invasive treatment for better clinical outcomes in the future and denoting an absolutely individual approach for every patient.

Keywords: coronary artery disease, unprotected left main coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, restenosis, exercise stress test, medication adherence, patients' compliance.

Introduction

Coronary artery disease (CAD) patients have a particularly high risk of dying from cardiovascular complications or risk of sudden cardiac death (Viik, 2000). According to the data of the World Health Organization about 2/3rd part of the patients die before reaching the hospital in one month after the onset of symptoms. It means that it is necessary to recognize the disease early, and seriously consider the prevention. Despite the rapid progress in novel treatment methods, CAD still remains the leading cause of death in Latvia and the questions of effective diagnosis and treatment are still remaining. Non-invasive functional tests are becoming more used for coronary atherosclerosis detection, localization and severity evaluation, as well as for evaluation of the efficacy of the treatment strategy (Kligfield and Lauer, 2006; Kligfield and Okin, 1994).

Diagnostics of CAD is based on clinical findings, confirmed by symptoms, electrocardiogram (ECG), stress tests, and coronary angiography (gold standard for diagnosis of CAD). Functional diagnostic tests are based on identification of hemodynamic changes resulting from epicardial coronary artery lesion (Mintale and Erglis, 2008). Primary prevention of CAD includes risk factors modifications, a correct lifestyle, as well as timely evaluation of risk profile.

Standard exercise test is a simple and available method of investigation (Mintale and Erglis, 2008), however, extensive discussions are still being extended – whether an early exercise test strategy is like a prognostic indicator of clinical events in patients after percutaneous coronary intervention (PCI) (Babapulle et al., 2007; Kligfield and Lauer, 2006).

CAD patients with left main coronary artery (LM) stenosis is another one group of interest, and there is stable introduced invasive PCI treatment and stent implantation for this patients' group. It is important to evaluate the efficacy of new treatment, outcomes and following risk of cardiovascular events (Chalela et al., 2006). Patients after LM PCI are at higher risk of thrombosis and restenosis.

The goal of the treatment (invasive and non-invasive) is defined as reduction of ischemia-related symptoms, thereby improving the quality of life and prevention

of adverse coronary events, particularly myocardial infarction and sudden cardiac death.

An important point and part of cardiovascular outcomes research is compliance of the patients and medication adherence (Heidenreich, 2004). Medication adherence is «a growing concern» with mounting evidence that non-adherence is prevalent and associated with adverse cardiovascular outcomes (events) (Ho et al., 2009; Osterberg et al., 2005).

In previous studies (publications) we have shown and proven the role of non-invasive examination – exercise stress test in high-risk CAD patients' group follow-up survey and prognosis determination. According to this, physical stress test has been used with a goal to determine the possible risk of restenosis in a time, to prescribe and make corrections in medications according to the patient's functional status, to correct possible risk factors, which can have a negative influence on the development of disease.

This observational study was performed to emphasize the role of exercise test like «a tool» for regular patients' follow-ups, which increase the compliance of the patients and 'participation' in treatment process, thus increasing accuracy of data and foundation of the results, which may have influence on development of further cardiovascular events.

The aim

The aim of the observational study was to prove the role of regular follow-up exercise test visits for reflecting the control of high-risk CAD patients' compliance and medication adherence in order to optimize the management process and monitoring of the outcomes after percutaneous coronary intervention.

Materials and methods

The observational study was implemented in the Latvian Centre of Cardiology at Pauls Stradins Clinical University Hospital from January, 2009 till June, 2011 (two and a half years). The patients with established CAD (with LM stenotic lesion based on coronary angiography data) and performed invasive treatment – LM PCI were included in the study. Total number of patients – 405.

The patients were observed in defined follow-up periods of time (according to the implemented follow-up programme described in detail in the author's previous publications) after PCI by performing exercise stress test (bicycle ergometer exercise test):

- 1-3 months after invasive treatment (early period) – immediate risk evaluation and correction of medical treatment;
- 4-6 months after PCI (distant period) – determination of possibility of restenosis and correction of medical treatment;
- 7-12 months after PCI (late period) – determination of possibility of restenosis and correction of medical treatment and 13-24 months after PCI.

According to the documented visits by exercise test protocols two patients groups were created (selected) – with regularly performed exercise test (at least two

sequenced visits with time interval less than eight months) and irregular exercise test follow-up visits. Visits were evidenced by database of the functional diagnostics department.

A phone follow-up survey was performed in 364 of these patients (89.9%), 31 (7.7%) patients died at the moment of telephone contact and contact by phone was not possible for 10 (2.4%) patients. The phone follow-up survey was performed in order to clarify possible cardiovascular events and to evaluate coronary complaints and the medication adherence. Patient groups with and without performed follow-up programme were compared (Figure 1).

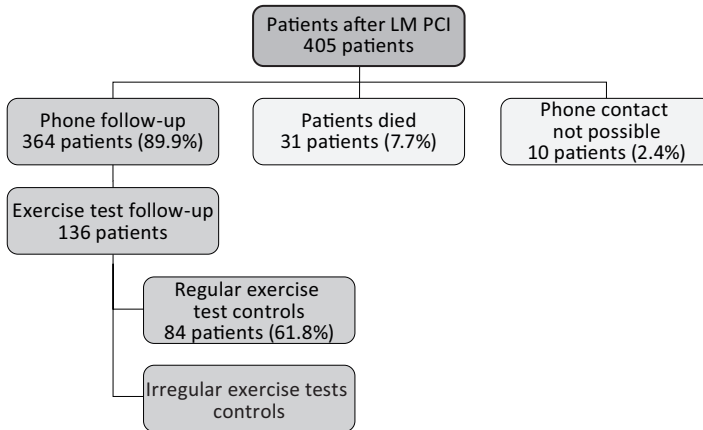


Figure 1. Design of the study

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics 17.0 version. Baseline characteristics were summarized as frequencies and percentages for categorical variables and as means and standard deviations (SD) for continuous variables. Analyses were performed using χ^2 /Fisher exact test for categorical variables and Student *t* test/ ANOVA method for continuous variables. The correction with *Tukey* test was performed in *post hoc* analysis for multiple comparisons correction. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

In total 405 patients with established CAD and performed LM PCI were included in the observational study. Phone follow-up (by telephone interview) was performed, number of respondents – 364 patients (89.9%). Mean follow-up period – 19.38 ± 8.16 months. On phone follow-up time 31 patients – died (7.7%) (cardiovascular and non-cardiovascular reasons).

The patients ($n=136$) who underwent physical stress test (bicycle stress test) in 1-3, 4-6, 7-12 or more than 12 months follow-up visits were included in the following analysis. The patients underwent also correction of used medications plan and doses of drugs, if it was necessary, and the control of risk factors on follow-up visits, according to the results of exercise test. Medications advised at the hospital were taken as reference.

Characteristics of the patients groups

Patients with regular stress test follow-up visits – 84 (61.8%), irregularly performed physical stress test in 52 patients (38.2%). At the baseline presentation (before LM PCI) clinical and angiographic status of coronary artery disease was evaluated: myocardial infarction – 33 patients (24.3%), unstable angina – 16 patients (11.8%), stable angina – 87 patients (63.9%). Isolated LM lesion – 4 patients (3.0%), LM and one more coronary artery lesion – 20 patients (15.2%), LM and two more coronary artery lesion – 46 patients (34.8%), LM and three more coronary artery lesion – 60 patients (45.5%).

Clinical characteristics of the patients – demographic parameters and risk factors of CAD are shown in table.

Table

Clinical characteristics of the patients (demographic parameters and risk factors of coronary artery disease) (n=136)

<i>Characteristics</i>	<i>Prevalence</i>
Gender (males), n (%)	100 (73.5)
Age, years, mean (\pm SD)	64.9 (\pm 10.0)
Dyslipidemia, n (%)	110 (80.9)
TC level, mmol/l, mean (\pm SD)	4.58 (\pm 1.64)
LDLC level, mmol/l, mean (\pm SD)	2.80 (\pm 1.28)
Arterial hypertension, n (%)	105 (77.2)
Diabetes mellitus, n (%)	15 (11.0)
Smoking status:	
Active smoker, n (%)	24 (17.6)
Ex-smoker, n (%)	20 (14.7)
Non-smoker, n (%)	85 (62.5)
Positive family history, n (%)	31 (22.8)
Prior myocardial infarction, n (%)	39 (28.7)
Prior PCI, n (%)	59 (43.4)
Prior coronary artery bypass grafting, n (%)	0 (0)

LDLC – low-density lipoprotein cholesterol; *PCI* – percutaneous coronary intervention; *SD* – standard deviation; *TC* – total cholesterol;

There was no significant difference between two patients groups selected accordingly follow-up programme (regularity of physical tests and control visits). SYNTAX Score for patients with regularly and irregularly performed exercise test and follow-up visits – 28.37 ± 9.41 and 28.58 ± 10.25 , respectively ($p=0.90$).

Medical therapy characteristics of the patients

All patients (100%) who attended regularly follow-up programme examination – exercise testing – used prescribed medications. The usage rate of antiaggregants (aspirin, clopidogrel) and lipid-lowering medications (statins) was analyzed in both patients' groups. Regular aspirin therapy was characteristic for both groups. The results showed the use of aspirin in 98.8% of patients, who regularly attended

follow-up programme vs 94.2% for patients' group with irregular follow-up ($p=0.13$). Stable usage of clopidogrel (for prescribed time after revascularization) was observed in both groups. At the time of phone contact 52.4% of patients with regular control visits were continuing the use of clopidogrel and 44.2% of patients – in the second patients' group.

A statistically significant difference was observed in analysis of statin therapy usage – patients with regular attendance of follow-up exercise test use statins in 97.6% vs 86.3% in second group; it means, that only 2.4% of patients with regular control visits do not follow prescribed treatment with statins vs 13.7% of patients who irregularly attended follow-up stress test ($p=0.01$) (Figure 2).

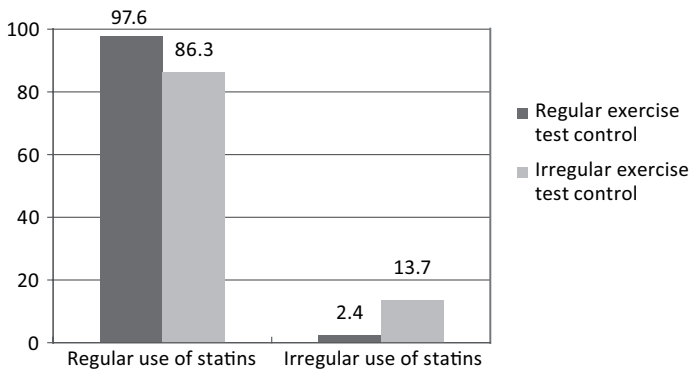


Figure 2. Analysis of statin therapy adherence in patients with regularly and irregularly performed exercise test controls (%)

Association of control visits (exercise test follow-up programme) with clinical events

Clinical presentation (patients' complaints) and cardiovascular events were analyzed. It is possible to conclude, that patients with regularly performed exercise test follow-ups are complaining of chest pain in 8.3% vs 13.5% in patients' group without regular control visits ($p=0.34$). Myocardial infarction developed in 1.2% of the patients with regularly performed exercise stress test vs 3.8%, respectively ($p=0.31$). Stroke was documented in one patient with irregular control visits (12 months after LM revascularization).

Discussion

Results of our previous studies have shown that the physical exercise test is a safe method with high specificity, but is limited by poor test sensitivity for the evaluation of efficacy of interventional and medical treatment for patients with CAD. A focused exercise test performed on a regular basis indirectly influences clinical results and prognosis. Timely set diagnosis of restenosis provides necessary treatment measures, therefore, alienating adverse cardiac events such as unstable angina and myocardial infarction.

Based on previous studies' results we have got a stable conclusion that a focused follow-up programme with an exercise test allows to evaluate clinical status of patients as well as to determine timely possible risk of restenosis, to adapt medication doses, to reduce risk factors and to **influence positively patient's compliance**. The exercise test provides accurate estimation of possible restenosis in patients with complete revascularization. In patients with incomplete revascularization the exercise test specificity is reduced. Taking into account the results of the previous studies, we are sure that focused physical exercise test should be advised for all patients after interventional treatment. It is of high importance to achieve submaximal heart rate during the exercise test. In all cases when this is not possible for any reason, myocardial perfusion scintigraphy is indicated.

In this observational study we raised the question whether regularity of performed physical exercise test (as a part of implemented centre follow-up programme) could be used like a «tool» for evaluation of patients compliance including analysis of used medication, so, possibly evaluating medication adherence by this way.

The patients group analyzed in this observational study are high risk patients, with LM stenosis. Discussions are still continuing in the context of appropriate treatment for the patients with LM disease (percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting). Results of the recent studies reflected in the literature show the stenting of unprotected LM coronary artery stenosis in carefully selected patients. Patient selection is crucial and must be based on medical-surgical consultation and ethics of information (Fajadet and Chieffo, 2012). The results of SYNTAX LM study showed better defining of the subgroups of patients for whom PCI is a good alternative to surgery and those for whom surgical revascularization is definitely a better treatment option (Morice et al., 2010).

Published data as well as national and international guidelines state that physical exercise test following PCI is a useful method in diagnosis of restenosis in **high risk** or symptomatic patients and should be conducted six months after intervention (Gibbons et al., 2002). According to our /authors'/ previous results – the exercise test should be done not later than three to six months after intervention. The highest rate of restenosis was observed in patients after interventional treatment of LM disease in 1-3 months after procedure. The importance of the physical test does not decrease later; more than a third part of all documented restenosis was registered at six months after intervention (including the patients with newly diagnosed stenosis on coronary angiography). One year after PCI the specific weight of restenosis was 16.7% of all diagnosed restenoses.

The clinical course and prognosis of patients with CAD can be modified favourably by successful translation of recommendations for secondary coronary prevention into effective clinical care. Crucial to the outcome of any preventive strategy is patient attitude to lifestyle modification and compliance with drug therapies over the long term. Adequate implementation of drug therapies depending on patient clinical and functional status allow to reach goals set by national and international guidelines. Based on epidemiological studies, even small decreases in low density lipoprotein cholesterol and blood pressure levels translate into significant reductions in cardiovascular morbidity and mortality (LaRosa et al., 2005).

We tend to claim that an aggressive follow-up programme could help us to reach the goals in secondary prevention of CAD set by European Societies and the Latvian Society of Cardiology. Presence of risk factors is controlled on each exercise test visit, prevention of them is emphasized, medical treatment is regulated, indirectly, there is the patient's own involvement in their treatment process, as well, the results provide motivation for the patient to comply with the recommendations given by the doctor. All these mentioned factors allow to avoid developing of future severe clinical events if prevention was in time. Moreover, especially important is the patient's compliance, which can be achieved through frequently scheduled visits and the patient's active involvement in disease control. Education of the patient and increase of the patient's own role in the disease treatment process will undoubtedly give faster and favourable results in early CAD recognition and successful treatment.

Why compliance of the patients and medication adherence is important and what are the problems met with this? Firstly, possible association between patients compliance (medication adherence) and outcomes, what is evaluated in many observational studies. Nonadherence to cardiovascular medications has been associated with increased risk of morbidity and mortality (Ho et al., 2009). For example, one of the studies showed, that nonadherence to statins in the year after hospitalization due to myocardial infarction was associated with approximately 12% to 25% increased relative hazard for mortality (Rasmussen et al., 2007). In patients with 'chronic' CAD, nonadherence to beta-blockers, statins and/or angiotensin-converting enzyme inhibitors was associated with 10% to 40% relative increase in risk of cardiovascular hospitalizations and 50% to 80% relative increase in risk of mortality (Ho et al., 2008).

Results of our previous studies – moreover, an exercise test performed on a regular basis provides essential corrections in drug therapy. After comparison of drug therapies recommended three months and one year after PCI, we can conclude that regular follow-ups provide the opportunity to sustain acceptable patient compliance and use of medications even twelve months after an intervention.

Results of our study and previous studies (analysis of medications on every exercise test control visit) showed the highest adherence to aspirin (up to 100%), clopidogrel (up to 90.4 % in first 3 months after PCI), beta-blockers (up to 90.2%), statins (up to 84.9%), angiotensin-converting enzyme inhibitors (up to 82.2%). These results definitely highlight the role of regular exercise test controls.

According to several studies at the end of one study – rates of self-reported medication use by patients with CAD were highest for aspirin (71% to 83%), lipid-lowering agents (44% to 63%), beta-blockers (46% to 61%), aspirin and a beta-blocker (54%); the lowest was for use of all three medications (21% to 39%) (Jackevicius et al., 2002; Newby et al., 2006). While only approximately 40% of patients were still taking statin medications two years after hospitalization for acute coronary syndrome, and adherence was even lower for patients taking statins for chronic CAD (Jackevicius et al., 2002).

Categories and factors which may influence medication non-adherence:

- patient condition (physical impairments, e.g., vision problems, cognitive impairment; psychological/ behavioural; younger age);

- prescribed therapy – complexity of regimen (polypharmacy, frequent dosing), side effects (and lack of knowledge about possible adverse effects); higher medication costs;
- health system, e.g., poor communication with a patient, poor education at discharge of the importance of medications, lack of access to healthcare, **lack of continuity of care** (importance of follow-up programmes!) (Albert, 2008; Ho et al., 2009).

Future directions should be based on consensus to uniform report measures of patient's compliance, medication adherence and persistence, in order to avoid variety of data sources and adherence measures. It would help to compare adherence rates across several studies. And of course one of the first steps is recognition of this problem – recognition of patient non-compliance and medication non-adherence.

New future strategies should be directed to improving medication adherence in addition to intermediate and hard outcomes, because of non-adherence to prescribed medications is associated with adverse outcomes (*Gurwitz et al., 2003*). *Non-adherence is not solely a problem of the patient but influenced by the physician and the healthcare system.*

Conclusions

1. Stable use in prescribed medications and difference in use of antiaggregants and lipid-lowering agents between both patients groups proves the significance of regular follow-up in patients compliance, especially in high-risk patients group ('LM' patients group);
2. Precisely preplanned, regularly performed by a specialist and of high quality, follow-up can be like «a tool» for patients' compliance and medication adherence monitoring; in this way indirectly stabilizing the great positive benefit of invasive treatment for better clinical outcomes in the future and denoting absolutely individual approach for every patient.

References

1. Albert NM. Improving medication adherence in chronic cardiovascular disease. *Crit Care Nurse*, 2008; 28:54-64.
2. Babapulle M, Diodati J, Blankenship J, et al. Utility of Routine Exercise Treadmill Testing early after Percutaneous Coronary Intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2007; 7:12.
3. Chalela W, Kreling J, Falcao A, et al. Exercise Stress Testing before and after Successful Multivessel Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2006; 39:475-482.
4. Fajadet J, Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2012; 33:36-50.
5. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *ACC/AHA Practice Guidelines. Circulation*, 2002; 106:1883-1892.
6. *Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA*, 2003; 289:1107–1116.

7. Heidenreich PA. Patient adherence: the next frontier in quality improvement. *Am J Med*, 2004; 117:130–132.
8. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2008;155:772–779.
9. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence. Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation*, 2009;119:3028-3035.
10. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*, 2002; 288:462–467.
11. Kligfield P, Lauer M. Exercise Electrocardiogram Testing. Beyond the ST Segment. *Circulation*, 2006; 114:2070-2082.
12. Kligfield P, Okin P. Evolution of the Exercise Electrocardiogram. *Am J Cardiol*, 1994; 73:1209-1210.
13. LaRosa J, Grundy S, Waters D, et al. Intensive Lipid lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2005; 352:1425-1435.
14. Mintale I, Erglis A. Recommendations of Latvian Society of Cardiology on Physical Exercise Tests. Riga, 2008.
15. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in Patients With De Novo Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention Using Paclitaxel-Eluting Stents or Coronary Artery Bypass Graft Treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial. *Circulation*, 2010; 121:2645-2653.
16. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005; 353:487–497.
17. Newby LK, LaPointe NMA, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*, 2006; 113:203–212.
18. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*, 2007; 297:177–186.
19. Viik J. Diagnostic Properties of Exercise Electrocardiographic Leads and Variables in the Detection of Coronary Artery Disease. Tampere University of Technology. Publications, 2000.

Kopsavilkums

Pamatojums. *Kaut arī jaunās ārstēšanas metodes strauji progresē, koronārā sirds slimība (KSS) joprojām ir galvenais nāves cēlonis Latvijā, un joprojām ir aktuāli jautājumi par KSS efektīvu diagnostiku un ārstēšanas stratēģiju. Neinvazīvie funkcionālās diagnostikas testi ir kļuvuši plaši izmantojami KSS diagnostikā un tās smaguma, kā arī ārstēšanas efektivitātes novērtēšanā.*

Darba mērķis – pierādīt fiziskās slodzes testa regulāras kontroles lomu, lai novērtētu KSS pacientu līdzestību un medikamentu lietošanu, kas tādējādi optimizē ārstēšanas procesu un turpmāko iznākumu monitorēšanu pēc perkutānas koronārās intervences.

Metodes. *Novērojums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Kardioloģijas centrā laika posmā no 2009. gada janvāra līdz 2011. gada jūnijam. Pacienti ar kreisās koronārās artērijas stumbra (LM) aterosklerotisko bojājumu (balstoties uz koronārās angiogrāfijas datiem) un veiktu invazīvu ārstēšanu – perkutānu koronāro intervenci – tika iekļauti pacientu datubāzē. Kopējais pacientu skaits – 405. Pacientu turpmākā novērošana notika secīgos apsekošanas periodos (centra apsekošanas programmas ietvaros) pēc perkutānas koronārās intervences, izmantojot fiziskās slodzes testu (ar veloergometru): 1–3, 4–6, 7–12 un vairāk nekā 12 mēnešus pēc perkutānas koronārās intervences.*

Balstoties uz slodzes testu dokumentēto vizīšu protokoliem, tika nodalītas divas pacientu grupas – ar regulāri veiktu fiziskās slodzes testu (vismaz divas secīgas apsekošanas vizītes ar laika intervālu mazāku nekā astoņi mēneši) un neregulāri veiktu fiziskās slodzes testu. Vizītes apstiprinātas funkcionālās diagnostikas nodaļas pacientu datubāzē.

Telefoniskā aptauja tika veikta, iekļaujot 364 pacientus (89,9%). Pacienti ar fiziskās slodzes testa kontroli – 136. Vidējais apsekošanas periods – $19,38 \pm 8,16$ mēneši. Apkopotā informācija iekļāva klīniskos notikumus (miokarda infarkts, insults) un medikamentu lietošanas ievērošanu.

Rezultāti. SYNTAX Score pacientu grupā ar regulāri un neregulāri veiktu fiziskās slodzes testu – attiecīgi $28,37 \pm 9,41$ un $28,58 \pm 10,25$ ($p = 0,90$).

Miokarda infarkts attīstījies 1,2% gadījumu pacientu grupā ar regulāri veiktu fiziskās slodzes testu pret attiecīgi 3,8% pacientu otrā grupā. Cerebrāls infarkts tika dokumentēts vienam pacientam (neregulāra fiziskās slodzes testa grupā 12 mēneši pēc kreisās koronārās artērijas stumbra revaskularizācijas).

Statistiski ticama atšķirība tika konstatēta statīnu terapijas analīzē – pacientu grupā ar regulārām apsekošanas vizītēm statīnu terapijas lietošanas īpatsvars – 97,6% gadījumu pret 86,3% otrā pacientu grupā, attiecīgi ($p = 0,01$).

Secinājumi. 1) Stabila nozīmēto medikamentu lietošana un konstatēta statistiski ticama atšķirība antiagregantu un statīnu terapijas lietošanā abās pacientu grupās pierāda regulāras kontroles nozīmi pacientu līdzestības jautājumā, īpaši augsta riska pacientu grupā ('LM' pacientu grupa). 2) Precīzi iepļānota, regulāra un precīzi veikta pacientu novērošana speciālista uzraudzībā var tikt izmantota, lai nostiprinātu iegūto pozitīvo perkutānas koronārās intervences efektu optimālai klīnisko iznākumu monitorēšanai nākotnē, kā arī norāda uz absolūti individualizēto pieeju katram pacientam.

Atslēgvārdi: koronārā sirds slimība, kreisās koronārās artērijas stumbrs, perkutāna koronārā intervence, restenoze, fiziskās slodzes tests, pacientu līdzestība.

Carotid Endarterectomy for Symptomatic and Asymptomatic Patients in Latvia

Miega artērijas endartektomija simptomātiskiem un asimptomātiskiem pacientiem

Patrīcija Ivanova^{1, 4}, Ilga Kikule^{2, 5}, Vitālijs Zvirgzdiņš¹,
Kaspars Kisis^{3, 5}, Svetlana Thor^{3, 5}, Dainis Krieviņš^{3, 4}

¹ Department of Vascular Surgery,
Riga Eastern Clinical University Hospital, Clinics «Gailezers»,
Hipokrata str 2, Riga, Latvia

² Department of Neurology,
Riga Eastern Clinical University Hospital, Clinics «Gailezers»,
Hipokrata str 2, Riga, Latvia

³ Vascular Surgery Centre,
P. Stradina Clinical University Hospital,
Pilsonu str 13, Riga, Latvia

⁴ University of Latvia, Faculty of Medicine,
Sarlotes str 1a, Riga, Latvia

⁵ Riga Stradins University,
Dzirciema str 16 Riga, Latvia

Background: Still carotid endarterectomy is the first choice treatment for significant symptomatic and asymptomatic internal carotid stenosis, in spite of development of endovascular and medical treatment in the last 10 years.

Aim of the study: To value surgery results, chosen technique, investigation standards, risk factors and co-existing vascular disease for patients undergoing carotid endarterectomy in Latvia. **Methods:** 339 carotid endarterectomies were performed in two main hospitals in Latvia for a period from January 1, 2009 till December 31, 2009. 202 cases for asymptomatic carotid stenosis (group 1) and in 137 cases for symptomatic carotid stenosis (group 2). In a prospective way, risk factors, co-existing vascular diseases, diagnostic methods, surgical techniques and early postoperative complication rates were summarized.

Results: Carotid endarterectomy is the first choice treatment for high grade internal carotid stenosis with good early postoperative results in Latvia. Early postoperative ischaemic stroke rates were 4,4% in symptomatic group and 0,5% in asymptomatic group. There was no difference between asymptomatic and symptomatic patients groups in atherosclerosis risk factors, chosen diagnostic methods and surgery technique. We established preoperatively a higher incidence of cardiovascular disease in the asymptomatic patients group.

Conclusions: Carotid endarterectomy outcome have tendency to improve compared to large randomized trials in the last decade.

Keywords: carotid endarterectomy, asymptomatic carotid stenosis, symptomatic carotid stenosis

Stroke is one of the leading causes of death worldwide. In the last 30 years carotid surgery – carotid endarterectomy plays a leading role for ischemic stroke prophylaxis [1].

There were large clinical trials in Europe and North America, which approved, that CEA has a significant benefit in ischemic stroke prophylaxis. In 1991 published NASCET (North American Symptomatic Carotid Trial) and ESCT (European Carotid Surgery Trial), results showed that CEA is more effective in reducing recurrent cerebrovascular events than conservative treatment for symptomatic carotid patients. Preoperative stroke rates were 6% in surgical group [2, 3]. Similar large trials are carried out for asymptomatic patients. Veterans Affairs Asymptomatic Trial (VAAT) was one of the first trials that demonstrated stroke reduction for patients who received a prophylactic carotid endarterectomy. Then followed the ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), and the Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). These trials also reported a reduction of stroke for asymptomatic carotid stenosis. In the ACAS trial there were no significant benefits from CEA proven for women. In 2008 the GALA trial (General anaesthesia vs Local anaesthesia for Carotid endarterectomy) was published, where indirect trial results show better operative results as in NASCET and ESCT [4, 5, 6, 7, 8, 9].

In spite of the last years' growing technologies, the development of carotid stenting and best medical treatment, carotid endarterectomy is still a first choice treatment for significant carotid stenosis. During the last decade there has been much research done due to the growing role of carotid stenting in carotid disease treatment. The Carotid and Vertebral Artery Transluminal Study (CAVATAS), Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators (SAPPHIRE), Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Severe Symptomatic carotid stenosis (EVA 3S), Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the carotid artery versus Endarterectomy (SPACE) and the last one Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) [10, 11, 12].

There are still ongoing randomized trials, such as Asymptomatic Carotid Surgery Trial 2 (ACST-2) comparing carotid surgery with interventional procedure. There is a challenge for invasive management of carotid disease to be in a very important competition with medical management. Growing development of the pharmacology industry is finding more and better results of the best medical treatment. Today, statin therapy especially has an important role in stroke prevention; it is reflected in randomized trial such as SPARCL trial (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [13]. According to ESVS guidelines in treatment carotid stenosis statin therapy is indicated in the postoperative period as well [4].

There are still many controversies and different opinions of treatment strategies in carotid disease. The latest studies and databases poorly reflect changes in surgical outcomes in the last years compared to large asymptomatic and symptomatic trials in the nineties.

In Latvia the first carotid endarterectomy was performed in 1980, and growing numbers of carotid surgery appeared by the end of nineties. There are 2.4 million inhabitants in Latvia and annually around 300 carotid endarterectomies are

performed. [14] There were no data evaluated about CEA surgical outcomes up to today that have been published.

Aim of the study: To evaluate CEA outcomes, chosen surgical technique, investigation standards, atherosclerosis risks factors and coexisting vascular disease for patients undergoing carotid endarterectomy in Latvia.

Materials and methods

339 carotid endarterectomies were completed from January 1, 2009 till December 31, 2009 in two university hospitals in Latvia: Pauls Stradins Clinical University Hospital and Riga Eastern Clinical University Hospital. 202 cases for asymptomatic carotid stenosis (group 1) (59.6% from all patients) and in 137 cases for symptomatic carotid stenosis (group 2) (40.6 % from all patients). This prospective study involved 200 men and 139 women, the average age of patients was 67.4 years.

High-grade carotid stenosis was established by standard investigation methods (duplex ultrasound (DUS), computer tomography angiography (CTA), or digital subtraction angiography (DSA)).

The following risk factors of atherosclerosis were summarized: arterial hypertension, diabetes mellitus and smoking. Hyperlipidemia was excluded, because the majority of the study population received adequate statin therapy.

The presence of the following co-existing vascular diseases was evaluated: cardiovascular disease, peripheral artery disease and abdominal aortic aneurysm.

The following information was collected about surgery: operation technique, type of anaesthesia, use of intraluminal shunt, reversion with protamine sulphate and active aspiration drainage. For the first 24 postoperative hours all patients were in intensive care unit, where they received prophylactic antibacterial therapy and correction of arterial hypertension, if indicated.

The following postoperative complications were evaluated: neurological complications (haemorrhagic and ischaemic stroke or transient ischemic attack) and non-neurological complications (cranial nerve injuries (temporary and permanent), acute coronary syndromes and pulmonary thromboembolism, wound complications (haematoma and infection)).

Pearson and Chi-Square tests were used to analyze results and evaluate p values.

Results

CTA and duplex ultrasound were the most widely used investigation methods for carotid stenosis. CTA stays in leading position in both groups with 45% and 41.6% of cases where the patients were operated only on these data. Duplex Ultrasound was used only in 10.4% vs 18.2%, without significant differences in both groups. Used imaging methods of carotid stenosis are summarized in Figure 1.

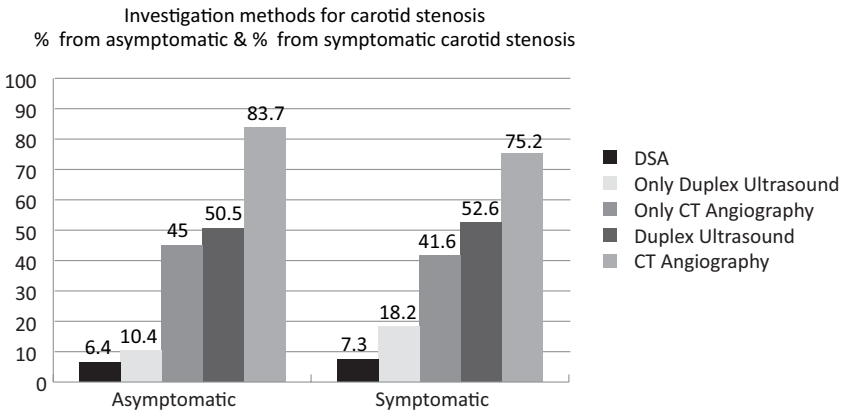


Figure 1. Investigation (imaging) methods for carotid stenosis ($\chi^2 > 0.096$, $df=1$, $p>0,072$)

Arterial hypertension had 71.5% vs 69.3% asymptomatic versus symptomatic patients. There were no significant differences in co-existing vascular disease between groups. All determined risk factors of atherosclerosis are reflected in figure 2.

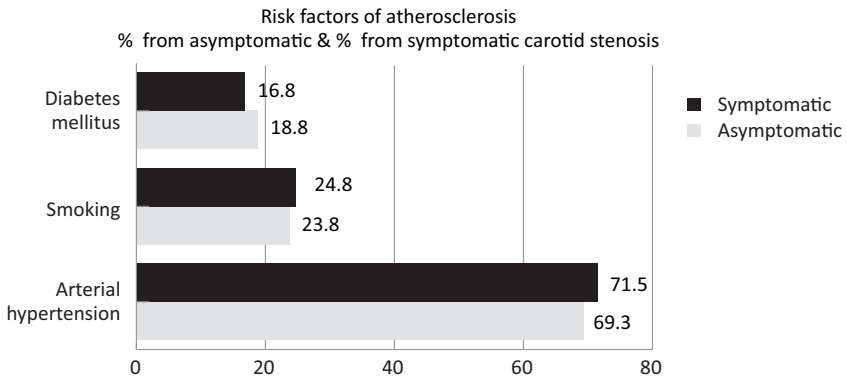


Figure 2. Risk factors of atherosclerosis ($\chi^2 > 0.05$, $df=1$, $p>0,066$)

Significantly more presence of cardiovascular disease was found in asymptomatic group 37.1% vs 29.8% in symptomatic group. ($\chi^2 = 5,672$, $df = 1$, $p = 0,017$). There were no differences present of other co-existing vascular diseases ($\chi^2 > 0,127$, $df = 1$, $p > 0,158$). Presence of co-existing vascular disease is summarized in figure 3. From all patients (in both groups) 315 (93%) patients were on statin therapy and 322 (95%) patients were on antiagregant therapy.

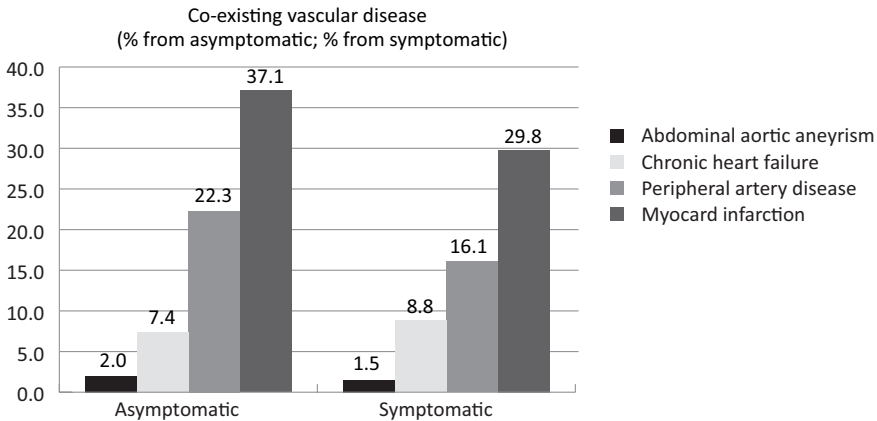


Figure 3. Presence of co-existing vascular diseases

In Latvia, vascular surgeons preferred carotid endarterectomy with primary closure, but carotid endarterectomy with patch closure is a lesser used technique. Carotid endarterectomy techniques are reflected in figure 4.

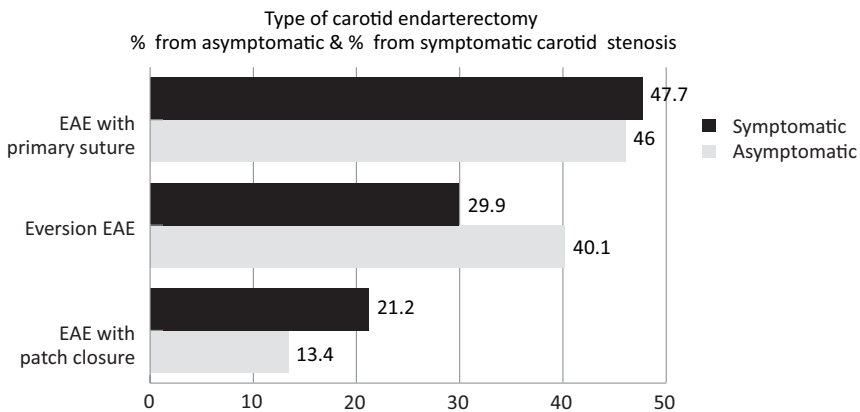


Figure 4. Types of carotid endarterectomy ($\chi^2 > 0.065$, $df=1$, $p>0,056$)

In more than half of surgeries (54% vs 55%) intraluminal shunts were used in both groups without difference. There were no important differences in reversed heparin use or type of anaesthesia in both study groups ($\chi^2 > 0.075$, $df = 1$, $p > 0,0531$). We found out significantly more usage of active drainage in asymptomatic patient group (84,7%) compare to symptomatic patients group were less than 70,1%. ($\chi^2 = 10,375$, $df = 1$, $p = 0,001$), but there was no correlation with postoperative wound complications. Observed surgery details are summarized in figure 5.

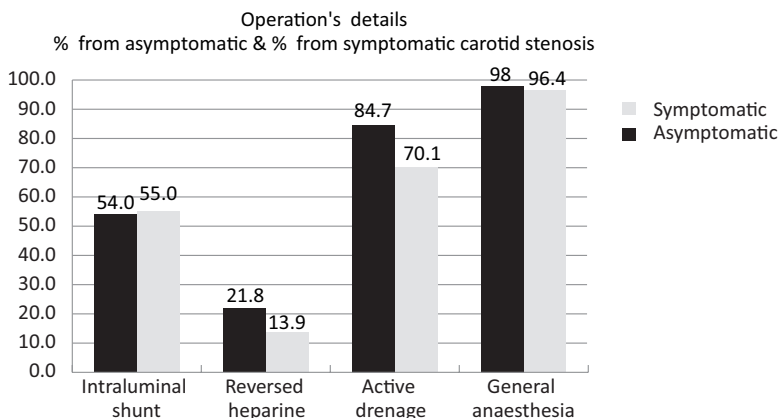


Figure 5. Operation details ($\chi^2 > 0.085, df=1, p>0,07$)

There was no postoperative mortality observed in either group. Evaluation of neurologic symptoms revealed significant difference between the groups favor to asymptomatic group in ischaemic stroke rates (0,5% in asymptomatic group vs 4.4% in symptomatic group) ($\chi^2 = 4,64, df = 1, p = 0,032$). There were no significant differences found in other complication rates in both groups. Surgical outcomes are reflected in tables 1 and 2.

Table 1.

Early neurologic postoperative complications ($\chi^2 > 0.085, df = 1, p > 0,07$)

	Asymptomatic stenosis		Symptomatic stenosis		p value
	N (cases)	%	N (cases)	%	
Ischaemic stroke	1	0.5%	6	4.4%	0.032
Haemorrhagic stroke	1	0.5%	0	0.0%	0.410
Transitor ischaemic attack	1	0.5%	3	2.2%	0.156

Table 2.

Early non-neurologic postoperative complications ($\chi^2 > 0.085, df = 1, p > 0,07$)

	Asymptomatic stenosis		Symptomatic stenosis		p value
	N (cases)	%	N (cases)	%	
Wound haematoma	4	2.0%	6	4.4%	0.200
Wound infection	0	0.0%	1	0.7%	0.224
Myocardial infaction	4	2.0%	1	0.7%	0.342
Cranial nerve injury	2	1.0%	1	0.7%	0.802

Discussion

Recommendations for treatment strategy differ for asymptomatic and symptomatic carotid stenosis. The Society of Vascular Surgery (SVS) and the European Society of Vascular Surgery (ESVS) have published clinical practice guidelines for carotid stenosis treatment. ESVS recommendations describe that operative treatment is absolutely indicated in symptomatic patients with >70% (NASCET) stenosis and probably with >50% (NASCET) stenosis. The preoperative death/stroke rate should be less than 6%. Carotid endarterectomy is contraindicated for symptomatic patients with less than 50% stenosis. For asymptomatic patients carotid surgery is recommended for men below 75 years with 70-99% stenosis, if the risk associated with surgery is less than 3%. According to the Society of Vascular Surgery (SVS), guidelines carotid endarterectomy is indicated in asymptomatic patients with carotid stenosis > 60%. [4, 15]

Asymptomatic stenosis is surgically treated more than symptomatic: 59,6% vs 40,4%, shows a high incidence of asymptomatic treated carotid stenosis compare to European registries, where the medium asymptomatic patient rate are 26% [16]. Compared to USA registries asymptomatic patients are 92% for all invasively treated patients [17].

We established more presence of cardiovascular disease in the asymptomatic patients group. It can be explained by Doppler ultrasound imaging of extracranial vessels before coronary surgery, which is a standard screening method, and following severe carotid stenosis invasive treatment before coronary artery bypass.

The computer tomography angiography is the standard and dominating investigation of carotid stenosis before surgery. In CTA evaluates intracranial circulation as well, which is important in decision making of use of intraluminal shunt during carotid clamping. Doppler ultrasound is mostly used as a screening method of carotid disease in Latvia. Doppler ultrasound imaging without confirmation CT were used in significantly fewer cases (10.4% vs 18.2).

Carotid endarterectomy is mostly performed with primary closure of arteriotomy in both groups in Latvia, despite European guidelines giving a recommendation to use closure with a patch, but there is no evidence of eversion endarterectomy superiority [4, 18, 19]. We need to analyze the results of carotid endarterectomy for late follow up, to figure out other complication rates, for example, restenosis rate and risk of occlusion.

But evaluating the frequency of the neurologic complication rate of early follow up in the hospitals of Latvia, it was stated that the results of carotid endarterectomy in asymptomatic and symptomatic carotid stenosis patients groups correspond to the requirements of European Guidelines of invasive treatment of carotid stenosis.

After last publication data and our results we came to a conclusion, that the surgical outcomes have a trend to improve in comparison with large, randomised trials at the end of the nineties in both asymptomatic and symptomatic group.

Conflict of Interest

None.

References

1. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28: 754-62
2. Fergunson GG, Eliasziw M, Barr HW, Claggett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical results in 1415 patients // *Stroke*, 1999; 30:1751-1758
3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // *Lancet*, 1998; 351:1379-1387
4. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L and ESVS Guidelines Collaborators. ESVS Guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: Indications, techniques. *Eur J Vasc EndoVasc Surg* 2009; 37(1 Suppl); S2-16.
5. Barnet HJM, Haines SJ: Carotid Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis // *N Engl J Med*, 1993; 328:276-280
6. The Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis // *JAMA*, 1995; 273:1421-1423
7. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial // *Lancet*, 2004; 363:1491-1502
8. ACST Writing Committee, on behalf of the ACST Collaborative Group. ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? Authors' reply // *Lancet*, 2004; 364:125-1126
9. GALA Trial Collaborative group, Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgenson D et al. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:2132-42
10. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM; CAVATAS Investigators. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8:908-17.
11. SAPPHERE Investigators (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy). Protected carotid –artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351:1493-501.
12. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG; CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*. 2010; 41(10 Suppl):S31-4.
13. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici M et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39:3297-302.
14. P.Ivanova, I. Kikule, D. Krievins, V. Zvirgzdins, E. Lietuvielis, S. Thor, G. Sprudzans. Carotid endarterectomies in Latvia. *Acta Chirurgica Latviensis* 2009(9): 33-8.
15. Hobson RW 2nd, Mackey WC, Ascher E, Murad MH, Calligaro KD, Comerota AJ, Montori VM, Eskandari MK, Massop DW, Bush RL, Lal BK, Perler BA; Society for Vascular Surgery. Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2008 Aug; 48(2):480-6.

16. The European Society of Vascular Surgery. Second Vascular Surgery database Report 2008
17. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37, 625-32
18. Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy // *Cochrane Database Syst Rev*: 2006:1
19. Cao PG, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke // *Cochrane Database Syst Rev*: 2006:1

Corresponding author: Dr. Patricija Ivanova, Department of Vascular Surgery, Riga Eastern Clinical University Hospital, Clinics «Gailezers», Hipokrata Str 2, Riga, Latvia, Email: patricijaivanova@gmail.com

Kopsavilkums

Mūsdienās miega artērijas endarterektomija ir pirmās izvēles metode simptomātiskas un asimptomātiskas iekšējās miega artērijas sašaurinājuma ārstēšanā, lai arī pēdējos desmit gados strauji attīstās endovaskulārā ķirurģija un paplašinās konservatīvas terapijas iespējas.

Pētījuma mērķis. *Novērtēt operatīvas terapijas rezultātus, izvēlēto ķirurģisko tehniku, izmeklēšanas standartu, riska faktoros un aterosklerozes ģenēzes blakus saslimšanas pacientiem ar simptomātisku un asimptomātisku miega artērijas stenozi pēc karotidālās endarterektomijas.*

Materiāls un metodes. *Pētījumā iekļauti 339 pacienti, kuriem veiktas miega artērijas endarterektomijas Latvijas universitāšu slimnīcās no 2009. gada 1. janvāra līdz 2009. gada 31. decembrim. Izveidotas divas pacientu grupas atkarībā no miega artērijas simptomātiskās: 202 pacienti ar asimptomātisku miega artērijas stenozi (1. grupa) un 137 pacienti ar simptomātisku miega artērijas stenozi (2. grupa). Prospektīvā pētījumā apkopota informācija par pacientu riska faktoriem, aterosklerozes ģenēzes saslimšanām un izmeklēšanas metodēm, pielietoto ķirurģisko tehniku un agrīno pēcoperāciju komplikāciju skaitu.*

Rezultāti. *Latvijā karotīdu endarterektomija ir pirmās izvēles ārstēšanas metode pacientiem ar hemodinamiski nozīmīgu miega artērijas stenozi ar labiem agrīniem perioperatīviem rezultātiem. Agrīna pēcoperācijas išēmiska cerebrāla infarkta sastopamība simptomātisko pacientu grupā (2. grupa) ir 4,4% un asimptomātisko pacientu grupā (1. grupa) ir 0,5%. Netika konstatētas nozīmīgas atšķirības starp pētījuma grupām: pacientu aterosklerozes riska faktoru vai saslimšanu sastopamībā, izmeklēšanas metožu un ķirurģisko tehniku izvēlē. Savukārt augstāka preoperatīva kardiovaskulāras patoloģijas sastopamība tika konstatēta asimptomātisko pacientu grupā.*

Secinājumi. *Karotīdu endarterektomiju rezultātiem ir tendence uzlaboties salīdzinājumā ar iegūtajiem rezultātiem lielos randomizētos pētījumos.*

Atslēgvārdi: *karotīdu endarterektomija, asimptomātiska miega artērijas stenoze, simptomātiska miega artērijas stenoze.*

Dzimstības veicināšanas faktori Ventspils novada Ances un Jūrkalnes pagastā *Criteria for Birthrate Stimulation in Ance Parish and Jurkalne Parish of Ventspils Region*

Līga Āboliņa¹, Rauls Vēliņš², Arnis Kaktiņš³

¹ Latvijas Universitātes Statistikas un demogrāfijas katedra
Aspazijas bulvāris 5, Rīga, LV-1050

² Jūrkalnes Draugu grupa
Sarkanmuižas dambis 18-65, Ventspils, LV-3601
E-pasts: raulsvelins@yahoo.co.uk

³ Pētījumu centrs SKDS
Baznīcas iela 32-2, Rīga, LV-1010

Latviešu tautas izmiršanas draudi un zemie dzimstības rādītāji sabiedrībā radījuši viedokļu daudzveidību par to, kas būtu jādara, lai dzimstības rādītāji pārsniegtu mirstības rādītājus. Sadarbojoties ar Ventspils novada pašvaldību, autori savā darbā jautājuši sievietēm, kādos apstākļos viņas būtu gatavas laist pasaulē bērnus. Pētījums veikts tipiskos Kurzemes pagastos – Ancē un Jūrkalnē, aptaujājot visas tur dzīvojošās sievietes reprodūktīvā vecumā. Analizējot aptaujas rezultātus, jāatzīmē, ka respondentu atbilde uz jautājumu, kāds būtu visvēlamākais bērnu skaits vienā ģimenē pašreizējā Latvijas situācijā, ir – vidēji 2,33 bērni, savukārt, ja tiktu nodrošināti nepieciešamie apstākļi, respondenti lielākoties vēlētos vidēji 2,58 bērnus. Kā svarīgākie faktori, kas veicinātu dzimstības pieaugumu, visbiežāk minēta nodrošināta finansiālā situācija, drošība par nākotni, nākotnes prognozējamība un sociālās aprūpes pieejamība. Pētījums var palīdzēt Latvijas pašvaldībām analizēt aptaujas rezultātus un izvēlēties piemērotākos pasākumus dzimstības rādītāju uzlabošanai.

Atslēgvārdi: demogrāfija, reprodūktīvā veselība, dzimstība, ģimene, ģimenes plānošana, laulība, mirstība, pašvaldība, Ventspils novads, Ance, Jūrkalne.

Ievads

Šī oriģinālraksta mērķis ir analizēt un salīdzināt rādītājus, kas publicēti pētījumu centra SKDS 2012. gada martā veiktajā pētījumā «Ances un Jūrkalnes pagastu sievietes aptaujas rezultāti. Nosacījumi, pie kādiem sievietes būtu gatavas laist pasaulē bērnus», un izvērtēt dzimstības veicināšanu kā vienu no būtiskākajiem demogrāfisko situāciju uzlabojošiem aspektiem, analizējot Centrālās statistikas pārvaldes apkopotos datus reģionālā un Latvijas mērogā.

Pētījumā veikta fertīlā vecuma sieviešu¹ aptauja Ventspils novada Jūrkalnes un Ances pagastā. Abās pašvaldībās, pēc pieejamiem datiem, dzīvo 244 sievietes, bet intervēt izdevies 184 (75%) šajās administratīvajās teritorijās reģistrētās sievietes.

¹ Autoru piezīme: pētījumā fertīlā vecuma sievietes definētas vecumā no 15 līdz 50 gadiem.

Vadoties no Centrālās statistikas pārvaldes datiem, kopējais iedzīvotāju skaits Ventspils novadā 2008. gadā bija 13 768², Jūrkalnes pagastā, kas iedzīvotāju skaita ziņā ir vismazāk apdzīvotais Ventspils novada pagasts, – 368, bet Ances pagastā – 732. Tādējādi abi pagasti veido 8% no novada iedzīvotāju kopskaita.

Pētījuma mērķis

Aptaujas mērķis ir noskaidrot, kādi īpaši pašvaldības nodrošināti atvieglojumi, pabalsti un aktivitātes visvairāk sekmētu dzimstības pieaugumu novada teritorijā, t. i., palīdzētu sievietēm izšķirties par vēl kāda bērna laišanu pasaulē.

Pētījuma metodoloģija

2012. gada janvārī un februārī pēc Ventspils novada domes un Jūrkalnes draugu grupas iniciatīvas tika veikta Ances un Jūrkalnes pagastā dzīvojošo fertīlā vecuma sieviešu aptauja. Aptaujas anketā iekļautais testējamais iespējamo atvieglojumu un pabalstu saraksts tika izstrādāts, sadarbojoties ar Ventspils novada domi un Ances un Jūrkalnes pagasta vadību – gan tiekoties klātienē, gan sazinoties elektroniski. Ņemot vērā nelielo abos pagastos dzīvojošo 15–50 gadus veco sieviešu skaitu (aptaujas sākumā saskaņā ar pašvaldībās pieejamajām ziņām abos pagastos kopā dzīvoja tikai 244 sievietes fertīlā vecumā), aptauja netika veidota kā izlases veida pētījums, bet tās mērķa izlase ietvēra visu ģenerālo kopu (t. i., pilnīgi visas abos pagastos dzīvojošās fertīlā vecuma sievietes).

Aptauja tika organizēta kā anonīma aptauja, izmantojot anketas, kas jāaizpilda pašām respondentēm. Īpaši sagatavoti intervētāji personīgi uzmeklēja katru sievieti, informēja par aptaujas mērķiem un izstāstīja, kā pareizi aizpildīt anketu. Aptaujas anketas respondentēm bija jāaizpilda patstāvīgi. Lai nodrošinātu respondentu anonimitāti, pēc anketas aizpildīšanas respondentes tās ievietoja īpašās, nemarkētās, aizlīmējamās aploksnēs, kuras intervētāji nogādāja pētījumu centrā SKDS. Tālāku anketu apstrādi (ievadi datorā) un rezultātu apkopošanu veica pētījumu centra SKDS darbinieki. Kopumā aptaujas gaitā abos pagastos izdevās aptaujāt 184 respondentes (Ances pagastā – 116, Jūrkalnes pagastā – 67).

Situācijas raksturojums

Latvijas Republikas valdība 2011. gada 5. februārī Ministru kabineta sēdē atbalstīja multidisciplināru, plašu nozaru loku un pārvaldes līmeņus aptverošu vidēja termiņa politikas plānošanas dokumentu «Ģimenes valsts politikas pamatnostādnes 2011.–2017. gadam»³, kurā kā ģimenes valsts politikas virsmērķis izvirzīts: veicināt ģimeņu nodibināšanu, stabilitāti, labklājību un sekmēt dzimstību, kā arī stiprināt laulības institūciju un tās vērtību sabiedrībā.

Analizējot dzimstības dinamiku Latvijā, tās līmenis turpina samazināties.⁴ Sākot ar 2000. gadu, dzimstības līmenis nostabilizējās – aptuveni 20 000 bērnu

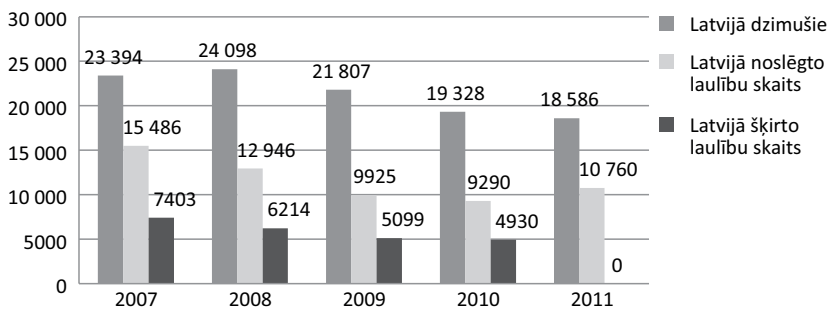
² Autoru piezīme: 2011. gada tautas skaitīšanas rezultāti liecina, ka Ventspils novadā ir 12 167 iedzīvotāji.

³ Ģimenes valsts politikas pamatnostādnes 2011.–2017. gadam. Tās atbalsta Ministru kabineta 2011. gada 18. februāra rīkojums Nr. 65. Pieejams: <http://www.lm.gov.lv/text/1105>

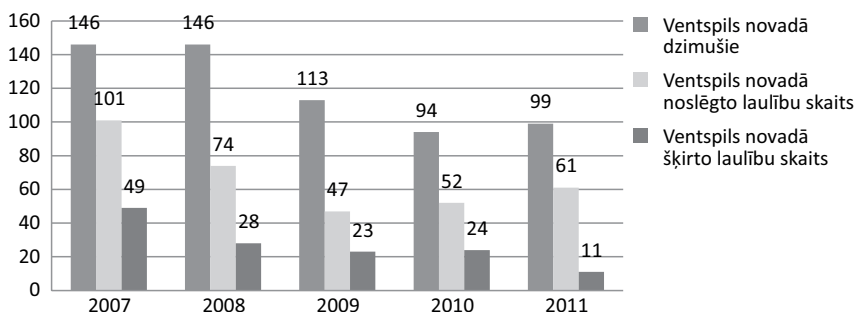
⁴ Centrālās statistikas pārvaldes dati. Pieejams: <http://www.csb.gov.lv/>

gadā, un kopš 2003. gada Latvijā bija vērojams pakāpenisks dzimstības pieaugums, 2008. gadā piedzima 23 948 bērni. Tomēr 2009. gadā atkal bija vērojams dzimstības samazinājums (21 807), iespējams, ekonomiskās situācijas destabilizēšanās dēļ. 2010. gadā jaundzimušo skaits turpināja samazināties, nesasniedzot divdesmit tūkstošu sliekšni (19 328), un attiecīgs rādītāju kritums bija novērojams arī 2011. gadā, kad jaundzimušo skaits sasniedza vien tikai 18 586, tas attiecībā pret iepriekšējiem gadiem norāda uz strauju un būtisku dzimstības lejupslīdi. Attiecinot salīdzinājumu pret 2009. gadu, samazinājums ir 17%, bet iepretim 2008. gadam, kad bija vērojams vislielākais dzimstības pieaugums, 2011. gads parāda 30% samazinājumu⁵, sasniedzot zemāko punktu, kāds vēsturiski Latvijā novērots – vidēji 1,1 bērns (summārais dzimstības koeficients) uz vienu sievieti (normālai iedzīvotāju ataudzei šim summārās dzimstības rādītājam būtu jābūt 2,1–2,3 bērni uz vienu sievieti).

1. attēlā uzskatāmi parādītas dzimstības, noslēgto un šķirto laulību tendences Latvijā atbilstoši oficiāli publicētajai statistikai.⁶ Salīdzinājumam 2. attēlā parādītas gan dzimstības, gan laulību noslēgšanas un šķiršanas tendences Ventspils novadā.



1. attēls. Dzimstība, noslēgtās un šķirtās laulības Latvijā



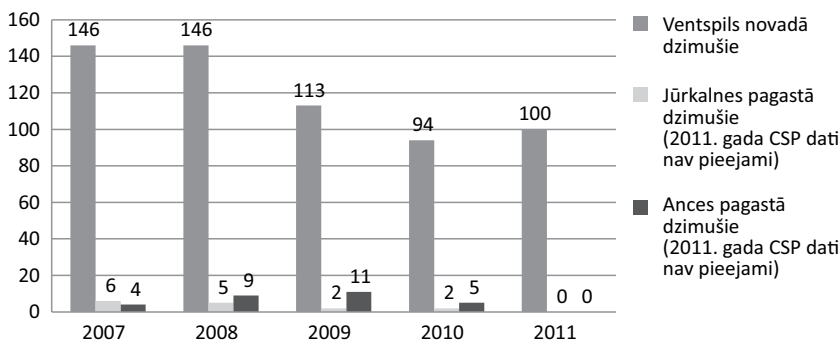
2. attēls. Dzimstība, noslēgtās un šķirtās laulības Ventspils novadā

Avots: autoru salīdzinājums, izmantojot Centrālās statistikas pārvaldes datus.

⁵ Centrālās statistikas pārvaldes dati. Pieejams: <http://www.csb.gov.lv/statistikas-temas/iedzivotaji-galvenie-raditaji-30260.html>

⁶ Autoru piezīme: dati par šķirto laulību skaitu 2011. gadā Centrālās statistikas pārvaldes datubāzē publiski nav pieejami.

Dzimumstības rādītāju dinamika Ventspils novada Jūrkalnes un Ances pagastā rezdama 3. attēlā.



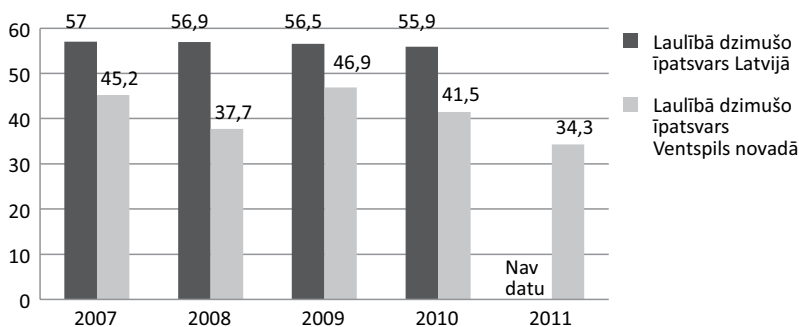
3. attēls. Dzimumstība Jūrkalnē un Ancē

Avots: autoru salīdzinājums, izmantojot Centrālās statistikas pārvaldes datus.

2007. gadā Jūrkalnes pagastā reģistrēti 13 jaundzimušie, 2008. gadā – 10, 2009. gadā – 10. Ances pagastā 2007. gadā piedzimuši 3 bērni, 2008. gadā – 5, 2009. gadā – 3 bērni. Tomēr Centrālā statistikas pārvalde nenodrošina ar informāciju par pagastos dzimušo skaitu 2010. un 2011. gadā, līdz ar to nav iespējams atspoguļot pilnīgu dinamiku pēdējo 5 gadu kontekstā.

Valsts nostāja ģimenes politikas jomā pievērš būtisku nozīmi arī tam, vai bērni dzimst juridiski reģistrētā laulībā vai neregistrētās attiecībās. Nedaudz vairāk par pusi (2009. gadā – 56,5%, 2010. gadā – 55,9%) bērnu ir dzimuši laulībā, tas liecina par sabiedrības atbalstu neregistrētām attiecībām, un šis īpatsvars procentuāli pa gadiem krasi nemainās, tomēr ir vērojama tendence samazināties laulības nozīmei, lemјot par bērnu laišanu pasaulē.

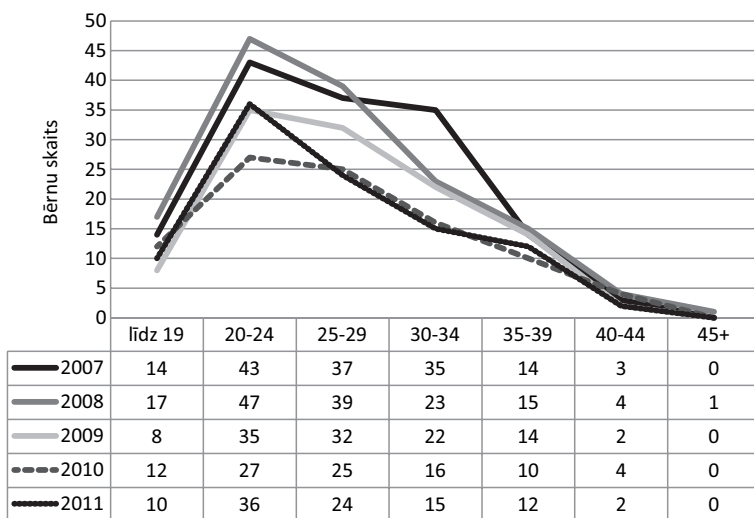
4. attēlā atspoguļots laulībā dzimušo bērnu īpatsvars Latvijā un Ventspils novadā, tas liecina par to, ka kopumā Ventspils novadā, ņemot vērā statistiski vidējos rādītājus, bērni vairāk dzimst neregistrētā kopdzīvē.



4. attēls. Laulībā dzimušo īpatsvars

Avots: autoru salīdzinājums, izmantojot Centrālās statistikas pārvaldes datus.

Tāpat, analizējot dzimstības tendences, jāpievērš uzmanība faktam, ka lēmumu par ģimenes pieaugumu vecāki pašlaik pieņem nedaudz vēlāk nekā, piemēram, pirms 10 gadiem, un tas ietekmē dzimstības rādītājus, samazinot laiku, kad vecākiem laist pasaulē vairākus bērnus (attiecīgi arī laika intervālu starp bērniem, ja lēmums par vēl vienu bērnu tiktu pieņemts). To pierāda jaundzimušā mātes vidējais vecums, kas kopš 2000. gada pieaudzis gandrīz par pusotru gadu un 2009. gadā bija 28,7 gadi, savukārt 2010. gadā – 29 gadi. Vienlaikus mātes vidējais vecums, piedzimstot pirmajam bērnam, 2009. gadā bija 26 gadi, bet 2010. gadā jau 26,4 gadi jeb par 2 gadiem vairāk nekā 2000. gadā.⁷



5. attēls. Dzīvi dzimušie bērni Ventspils novadā pēc mātes vecuma

Avots: autoru salīdzinājums, izmantojot Centrālās statistikas pārvaldes datus.

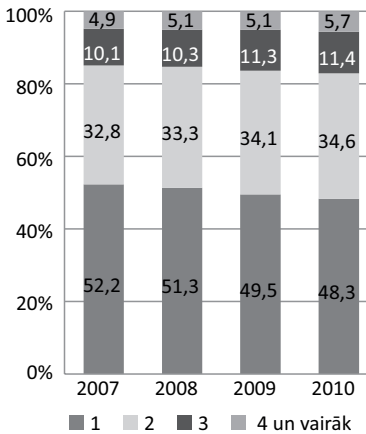
Analizējot datus par bērnu skaitu ģimenē, secināms, ka no visiem 2009. gadā dzimušajiem bērniem 49,5% bija pirmie bērni ģimenē, savukārt 2008. gadā – 51,3%. Vienlaikus 2009. gadā otrie bērni ģimenē veido aptuveni trešo daļu, trešie bērni – desmito daļu, bet ceturtnie un nākamie – 5%. Savukārt 2010. gada dati Latvijā kopumā rāda līdzīgu situāciju (ar tendenci samazināties), proti, 48,3% bijuši pirmie bērni ģimenē, 34,6% – otrie, 11,4% – trešie, bet 5,7% – ceturtnie un nākamie (6. attēls).

Savukārt, analizējot Centrālajā statistikas pārvaldē pieejamos datus reģionālā griezumā, redzams, ka Ventspils novadā situācija ir atšķirīga⁸ (7. attēls).

Salīdzinot iegūtos rezultātus Latvijas griezumā, konstatējams, ka dinamika ir atšķirīga tieši daudz bērnu ģimeņu kontekstā, proti, tādu ģimeņu, kurās ir 3 un vairāk bērni.

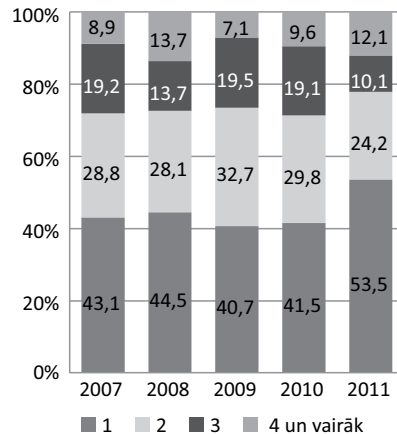
⁷ Par demogrāfiskās situācijas izmaiņām Latvijā 2009. gadā, CSP, 27.05.2010. Pieejams: http://www.csb.lv/csp/events/?mode=arh&period=05.2010&cc_cat=471&id=11992

⁸ Autoru piezīme: atsevišķi netiek attēloti dati par Ances un Jūrkalnes pagastu, jo tie veido nenozīmīgu īpatsvaru Ventspils novada kontekstā.



6. attēls. Bērnu dzimšanas secība (īpatsvars) Latvijā

Avots: autoru salīdzinājums, izmantojot Centrālās statistikas pārvaldes datus.



7. attēls. Bērnu dzimšanas secība (īpatsvars) Ventspils novadā

Demogrāfiskās situācijas uzlabošanai valstī nepieciešams veikt rūpīgu analīzi ne tikai kopējā statistiskā valsts mērogā, bet analizēt reģionālas nozīmes datus, tādējādi nonākot pie konkrētu reģionāla rakstura īpatnību identificēšanas un konkrētam reģionam paredzētu pasākumu īstenošanas gan demogrāfiskās situācijas, gan arī dzīves kvalitātes uzlabošanai. Universāla tipa pasākumi ne vienmēr var sniegt visefektīvāko atbalstu galvenajai mērķa grupai dzimstības veicināšanas kontekstā – ģimenēm ar bērniem.

Pētījuma rezultāti

Vēlamais bērnu skaits

Viens no 2008. gadā pētījumu centra SKDS veiktā visaptverošā reprezentatīvā pētījuma «Demogrāfija un ģimenes stāvoklis Latvijā»⁹ mērķiem bija noskaidrot respondentu viedokli par ģimeni. Šā pētījuma dati Latvijas mērogā parādīja, ka respondenti par vēlamo modeli lielākoties uzskata ģimeni ar 2 bērniem, vienlaikus plānoto bērnu skaits ir mazāks nekā vēlamais. Šīs atšķirības parādīja disonansi starp reāliem plāniem un vēlamo situāciju, kas no realitātes atšķirtos (pēc respondentu teiktā) ar labu finansiālo stāvokli, labām bērnu uzraudzības iespējām un labām personiskajām attiecībām. Pētījumā 43% respondentu vēlētos 2 bērnus ģimenē, ja tiktu nodrošināti nepieciešamie materiālie apstākļi. Savukārt 23% respondentu norādīja, ka savā ģimenē, ja būtu nepieciešamais materiālais stāvoklis, vēlētos 3 bērnus (vidēji vēlamo bērnu skaits – 2,07). Salīdzinoši maz tika plānots 1 vai neviens bērns. Salīdzinoši vairāk nekā citās grupās 1 bērnu plānoja respondenti ar drīzāk vidēju, nevis sliktu materiālo pašnovērtējumu.¹⁰ Savukārt 2010. gada martā

⁹ SKDS. Latvijas iedzīvotāju aptauja «Demogrāfija un ģimenes stāvoklis Latvijā». Rīga, 2008. gada jūlijs. Pieejams: <http://www.lm.gov.lv/text/1107>.

¹⁰ Turpat.

SDKS veiktā aptaujā respondenti, atbildot uz jautājumu par vēlamu bērnu skaitu ģimenē, ja būtu nodrošināti materiālie apstākļi, norādīja daudz mazāku vēlamu bērnu skaitu – 1,68.¹¹ Tas nozīmē, ka ekonomiskā krīze un nestabilitāte kalpo par pastiprinošu katalizatoru ilgtermiņā nevēlamiem demogrāfijas procesiem, kā arī to, ka sabiedrība bērnu ienākšanu ģimenē vērtē galvenokārt pēc materiāliem aspektiem, nevis pēc vēlmes radīt bērnus.

Tāpat, analizējot pieejamos datus un izvērtējot plānoto un vēlamu bērnu skaitu, redzams, ka statistiski nozīmīgi vairāk bērnu plāno respondenti, kuriem ir augsta apmierinātība ar savstarpējām attiecībām, arī vēlamais bērnu skaits šādiem respondentiem ir lielāks (taču šīs atšķirības nav statistiski nozīmīgas). No psihoemocionālā un attiecīgi arī sociālekonomiskā viedokļa šādas atšķirības būtu vērtējamas kā pozitīvas: ja vecāki izvērtē savas attiecības kā ne pārāk apmierinošas, tad arī bērna piedzimšana ir papildu stress, kas attiecības ģimenē var saasināt, nevis atrisināt.

Aplūkojot plānoto un vēlamu bērnu skaitu ģimenēs kopējās demogrāfiskās situācijas uzlabošanās kontekstā kā pozitīvu faktoru var atzīmēt to, ka cilvēki domā par lielāku, nevis mazāku bērnu skaitu ģimenē, kaut arī vēlamais bērnu skaits samazinās. Tomēr kā negatīvs faktors atzīmējams tas, ka samērā maz cilvēku par vēlamu modeli pat ļoti labvēlīgos apstākļos uzskata daudz bērnu (vismaz trīs bērni) ģimeņu modeli, taču depopulācijas pārvarēšanai ir nepieciešams, lai Latvijā pieaugtu daudz bērnu ģimeņu skaits. Līdz ar to izšķiršanās par daudz bērnu ģimenes veidošanu ir atkarīga ne tikvien no ekonomiskās situācijas, bet nereti ir arī prestiža jautājums. Materiālais stāvoklis varētu iespaidot dzimstību, taču tam nav izšķirošas nozīmes bērnu skaita plānošanā ģimenē un uzskatos par vēlamu ģimenes modeli.

2008. gada pētījuma dati liecināja, ka, salīdzinot atbildes atkarībā no tā, vai respondentiem ir savi bērni, vērojams, ka izteikumam «sievietei nevajag dzemdēt bērnu, ja viņa nespēj nodrošināt bērnam pilnvērtīgus dzīves apstākļus» respondenti, kuriem nav bērnu, ir piekrituši nedaudz retāk (61%) kā aptaujātie ar 1 vai 2 bērniem (attiecīgi 65 un 64%). Tiesa, visretāk minēto apgalvojumu atbalstījuši aptaujātie ar 3 un vairāk bērniem (58%). Tas nozīmē, ka atšķirīgs viedoklis veidojas atkarībā no tā, vai ģimenē bērni vispār ir, un, ja ir, tad tas ir atkarīgs no bērnu skaita: jo vairāk bērnu, jo mazāka nozīme tiek piešķirta materiālai nodrošinātībai.¹²

Raksturojot datus par to, cik bērnus respondenti vēlētos savā ģimenē, ja tiktu nodrošināti nepieciešamie materiālie apstākļi, 2008. gadā vērojams, ka lielāku bērnu skaitu norādījuši aptaujātie vecumā no 35 līdz 44 gadiem (2,48 bērnus), grupa ar augstāko izglītību (2,34), valsts sektorā strādājošie (2,41), respondenti ar zemiem ienākumiem (2,38), kā arī Pierīgā (2,45), Zemgalē (2,37) un Latgalē (2,32) dzīvojošie. Aptaujas dalībnieki, kuriem pašiem savu bērnu nav, minēja, ka attiecīgu materiālo apstākļu nodrošināšanas gadījumā vēlētos 1,83 bērnus, no tiem, kuriem ir 1 bērns, šis rādītājs bija 1,96, no respondentiem ar 2 bērniem – 2,34, bet no iedzīvotājiem, kuriem ir 3 vai vairāk bērni – 3,27. Pētījuma dalībnieki, kuri nav precējušies un ir

¹¹ Rutule E. Latvijā cilvēki vēlas tikai 1,69 bērnus; rosina domāt par «otrā bērna atbalsta» politiku. Pieejams: <http://www.diena.lv/lat/politics/hot/latvija-cilveki-velas-tikai-1-69-bernus-rosina-domat-par-otra-berna-atbalsta-politiku>; <http://scenariji.lv/article/petijums-dzimst-par-maz-3/>

¹² SKDS. Latvijas iedzīvotāju aptauja «Demogrāfija un ģimenes stāvoklis Latvijā». Rīga, 2008. gada jūlijs. Pieejams: http://www.lm.gov.lv/upload/berns_gimene/bernu_tiesibas/demogr_gim_lv.pdf

vecumā līdz 40 gadiem, norādīja, ka vēlas mazāk bērnu (2,01) nekā respondenti no nepilnām ģimenēm (2,18).¹³

Analizējot 2012. gadā veiktās aptaujas rezultātus Ancē un Jūrkalnē, atzīmējams, ka respondentu uzskati par to, kāds būtu visvēlamākais bērnu skaits vienā ģimenē pašreizējā Latvijas situācijā, ir vidēji 2,33 bērni, savukārt aptaujātie respondenti ar nosacījumu, ja tiktu nodrošināti nepieciešamie apstākļi, norāda, ka lielākoties vēlētos vidēji 2,58 bērnus (vairāk nekā 70% apgalvoja, ka vēlētos divus vai trīs bērnus, tikai 7,7% – četrus bērnus un salīdzinoši niecīgs ir to respondentu viedoklis, kas vēlētos vairāk par četriem bērniem). Tomēr arī vienu bērnu kā vēlamu ar nosacījumu, ja tiktu nodrošināti nepieciešamie apstākļi, min tikai 8,7% aptaujāto sievietes.

Analizējot, kāda vecuma sievietes Ancē un Jūrkalnē visvairāk vēlas vairāk bērnu, secināts, ka tās ir 31–40 gadus vecas sievietes. Tāpat zīmīgi, ka visvairāk bērnu vēlējas sievietes ar augstāko izglītību (2,78) un nepabeigtu augstāko izglītību (2,78), taču no nodarbinātības viedokļa vairāk bērnu vēlējas tās, kurām ir gadījuma darbs (2,89), un tās, kuras nestrādā vai ir bezdarbnieces (2,89). Tas, savukārt, var liecināt par apstākli, ka nodarbinātība un bažas zaudēt darbu ir faktors, kas ietekmē sieviešu viedokli par bērnu radīšanu Ances un Jūrkalnes pagastā (studējošām, strādājošām sievietēm vidējais vēlamu bērnu skaits ir 2,18, bet sievietēm, kurām ir patstāvīgs darbs, – 2,50). Tādējādi var pieņemt, ka atbalsta pasākumi nodarbinātiem vecākiem varētu būt izvērtējams kā būtisks priekšnoteikums noskaņojuma maiņai šajā respondentu kategorijā.

Savukārt, atbildot uz jautājumu par visvēlamāko bērnu skaitu vienā ģimenē pašreizējā Latvijas situācijā, visoptimistiskākās atbildes sniegušas sievietes vecuma grupā no 15 līdz 18 gadiem un 41–50 gadus vecas sievietes.

Sieviešu un to partneru īpatsvars, kuri vēlētos vēl bērnus

2008. gada pētījuma rezultāti parādīja, ka, raksturojot dažādu sociāldemogrāfisko grupu atbildes par savu bērnu skaitu, vērojams, ka sievietēm šis rādītājs ir 1,40, bet vīriešiem – 1,19. Interesanti atzīmēt, ka Rīgā dzīvojošie minējuši mazāku bērnu skaitu (1,07) nekā respondenti citās pilsētās (1,32) un lauku apvidos (1,51). Pētījumā vērojama tendence: jo zemāki ienākumi, jo lielāks ir respondentu bērnu skaits (iedzīvotāji ar zemiem ienākumiem norādīja 1,67, bet respondenti ar augstiem ienākumiem – 1,06).¹⁴

2008. gadā veiktajā aptaujā visā Latvijas teritorijā aptaujas dalībnieki arī tika lūgti norādīt, vai nākamo 3 gadu laikā viņi paši un viņu partneri/-es vēlētos bērnu.

To, ka tuvāko 3 gadu laikā paši vēlētos bērnu, minēja 17% iedzīvotāju (t. sk. 8% noteikti vēlētos), un 14% norādīja, ka to vēlētos viņu partneris/-e / laulātais/-ā. 65% pētījuma dalībnieku, kuri atbildēja, ka nākamo 3 gadu laikā paši vēlētos bērnu, norādīja, ka bērnu gribētu arī partneris/-e / laulātais/-ā, 7% minēja, ka viņš/-a to nevēlētos, bet 14% atzīmēja, ka viņiem nav partnera/-es. Analizējot tikai sievietes (vecumā no 15 līdz 54 gadiem) atbildes, vērojams, ka bērnus nākamo 3 gadu laikā

¹³ SKDS. Latvijas iedzīvotāju aptauja «Demogrāfija un ģimenes stāvoklis Latvijā». Rīga, 2008. gada jūlijs. Pieejams: http://www.lm.gov.lv/upload/berns_gimene/bernu_tiesibas/demogr_gim_lv.pdf

¹⁴ Turpat.

vēlētos 22%. Detalizētāk raksturojot visu respondentu (gan vīriešu, gan sieviešu) dažādu vecumgrupu atbildes uz jautājumu par bērniem tuvāko 3 gadu laikā, vērojams, ka biežāk nekā citās grupās to, ka vēlētos bērnu, norādīja aptaujātie vecumā no 19 līdz 24 gadiem (32%, t. sk. 14% noteikti), no 25 līdz 34 gadiem (46%, t. sk. 20% noteikti) un no 35 līdz 44 gadiem (22%, t. sk. 9% noteikti). No jauniešiem (15–18 g. v.) tuvāko 3 gadu laikā bērnu vēlētos 6% (t. sk. 2% noteikti).

Atzīmējams, ka nākamo gadu laikā bērnus gribētu 60% respondentu vecumā līdz 40 gadiem, kuri ir precējušies (vai dzīvo kopā ar partneri), bet kuriem nav bērnu, 31% no ģimenēm, kurās ir bērni vecumā līdz 18 gadiem, 14% no nepilnām ģimenēm ar nepilngadīgiem bērniem, kā arī 31% no neprecētajiem vīriešiem un sievietēm (vecumā līdz 40 gadiem).¹⁵

Savukārt Ances un Jūrkalnes pagastā veiktajā aptaujā 2012. gadā secināts, ka uz jautājumu «Vai tuvāko 3 gadu laikā jūs gribētu bērnu (vēl kādu bērnu)», Jūrkalnes pagasta aptaujas dalībnieku viedoklis ir mazāk negatīvs nekā Ances pagastā, jo atbildi «noteikti jā» Jūrkalnē sniegušas 25 sievietes, «drīzāk jā» – 9, «drīzāk nē» – 13, «noteikti nē» – 37, «grūti pateikt vai nav atbildes» – 15.

Savukārt Ancē atbildi «noteikti jā» sniegušas 13, «drīzāk jā» – 10, «drīzāk nē» – 20, «noteikti nē» – 44, «grūti pateikt vai nav atbildes» – 13. No kopējo respondentu skaita abos pagastos 18% sieviešu atbildējušas «noteikti jā» (arī viņu partneri (18%) vēlētos vēl bērnus tuvāko 3 gadu laikā), 10% atbildējušas «drīzāk jā» (partneri – 8%), 18% atbildējušas «drīzāk nē» (partneri – 10%), 42% apgalvojušas, ka «noteikti nē» (partneri – 31%), savukārt 14% bija grūti pateikt vai nebija atbildes. Partneri šajā gadījumā bija vairāk nenoteikti, jo nesniedza atbildi, viņiem bija grūti pateikt vai viņi atzīmēja, ka nav partneres vai laulības un tādēļ tuvākajos 3 gados neplāno bērnu – tie ir 33% no kopējo respondentu skaita.

Papildus tam jāatzīmē, ka visvairāk sieviešu vecuma grupā no 31 līdz 40 gadiem apliecinājušas, ka noteikti tuvākajos 3 gados vēlēsies vēl kādu bērnu (26% un tikpat arī partneri), 15% sieviešu un 13% partneru šajā vecuma grupā apliecinājuši, ka teiks «drīzāk jā» vēl kādam bērnam tuvāko 3 gadu laikā. Savukārt visvairāk atbildi «noteikti nē» sniedza sievietes vecumā no 15 līdz 18 gadiem (57%) un sievietes vecumā no 41 līdz 50 gadiem (68%, kā arī viņu partneri 61%).

Kopumā, analizējot pētījuma datus, jāatzīmē, ka sievietēm un viņu partneriem ir atšķirīgi viedokļi par to, vai tuvāko 3 gadu laikā viņi vēlētos vēl kādu bērnu.

Faktori, no kuriem atkarīga bērnu laišana pasaulē

2008. gadā veiktajā aptaujā intervētie eksperti (valsts institūciju, pašvaldības, sociālā dienesta, bāriņtiesas u. c. speciālisti, kā arī nevalstisko organizāciju pārstāvji) kā galvenos faktoros, kas veicina dzīmsfību, minēja šādus aspektus:

- laba materiālā situācija;
- drošība par nākotni, prognozējamība;
- adekvāta sociālās aprūpes pieejamība, pārliecība, ka krīzes situācijā būs iespēja saņemt palīdzību;

¹⁵ SKDS. Latvijas iedzīvotāju aptauja «Demogrāfija un ģimenes stāvoklis Latvijā». Rīga, 2008. gada jūlijs. Pieejams: http://www.lm.gov.lv/upload/berns_gimene/bernu_tiesibas/demogr_gim_lv.pdf

- piemēroti sadzīves apstākļi;
- veselības stāvoklis;
- iespēja apvienot darbu ar ģimenes dzīvi;
- vērtības, audzināšana;
- atbalstoša sabiedrības un ģimenes attieksme.

Kā mehānismi no valsts puses tika ieteikta pabalstu palielināšana (piedzimšanas, bērna kopšanas, ģimenes valsts pabalsts), bērnudārzu pieejamības uzlabošana, ģimeni atbalstoša nodokļu politika, palīdzība mājokļa iegādei, veselības aprūpes sistēmas uzlabošana, pasākumi ģimenes vērtību popularizēšanai.

Savukārt 2008. gada iedzīvotāju aptaujā noskaidrojot iedzīvotāju viedokli, tika noskaidrots, cik svarīgi un kādi ir dažādi faktori, pieņemot lēmumu par bērnu radīšanu tuvāko 3 gadu laikā:

- finansiālā situācija (vairāk nekā puse iedzīvotāju norādīja, ka tas, vai viņi gribētu bērnu tuvāko 3 gadu laikā, kopumā ir atkarīgs no finansiālā stāvokļa («ļoti lielā mērā» un «drīzāk lielā mērā») (55%);
- drošība par nākotni (54%);
- veselība (52%);
- sadzīves apstākļi (52%);
- inflācijas līmenis valstī (50%);
- vide, ekoloģiskā situācija (37%);
- iespēja strādāt nepilnu darba dienu (34%).

Pētījuma dalībnieki, kuri noteikti vēlas bērnus, biežāk norādīja, ka viņu lēmums ir atkarīgs no viņu veselības stāvokļa, piemērotā partnera/-es esamības, partnera/-es vai laulātā/-ās darba un iespējām strādāt nepilnu darba dienu. Savukārt respondenti, kuri tuvāko gadu laikā drīzāk gribētu bērnu, biežāk kā ietekmējošus faktorus minēja finansiālo situāciju, drošību par nākotni, sadzīves apstākļus, inflācijas līmeni valstī, nodokļu atvieglojumus ģimenēm ar bērniem, valsts pabalstu bērniem lielumu, savu darbu un karjeru, kā arī iespējas dabūt vietu bērnudārzā.

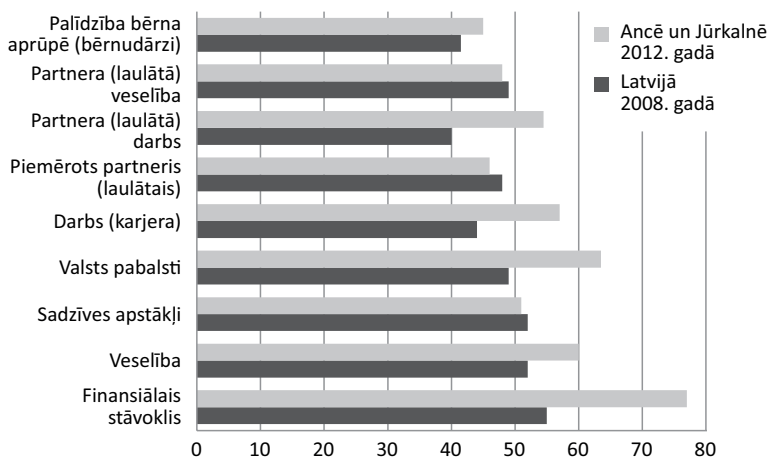
Visus minētos faktorus par kopumā nozīmīgiem biežāk nekā caurmērā atzina arī aptaujātie no ģimenēm bez bērniem (vecumā līdz 40 gadiem) un neprecējušies vīrieši un sievietes (vecumā līdz 40 gadiem).

Savukārt, atbildot uz jautājumu par būtiskiem faktoriem, no kuriem būtu atkarīga vēl kāda bērna laišana pasaulē, Ventspils novada Ances pagastā respondenti uzsvēra finansiālo stāvokli (ļoti lielā mērā vai drīzāk lielā mērā) – 75%, savukārt Jūrkalnē – 79%. Jūrkalnes pagastā tāpat kā Ancē otrs svarīgākais faktors pēc finansiālā stāvokļa ir valsts pabalsti – 58% respondentu (Ancē – 69%). Ances pagastā, savukārt, nākamais nozīmīgākais faktors ir nodarbinātība, jo darba esamību kā svarīgu ietekmes faktoru atzīmējuši 65% respondentu (sniedzot atbildes «ļoti lielā mērā» vai «drīzāk lielā mērā»). Nākamais pēc nozīmības abos pagastos ierindoja veselības stāvoklis, proti, Ances pagastā tas ir nozīmīgs faktors 66% sieviešu, bet Jūrkalnes pagastā – 54%. Tālāk minēti šādi faktori:

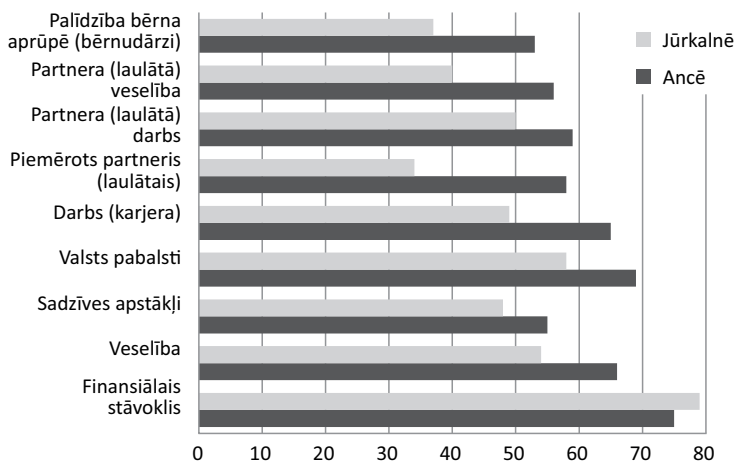
- piemērota partnera esamība (58% Ancē, 34% Jūrkalnē);
- partnera vai laulātā darba esamība (59% Ancē, 50% Jūrkalnē);
- partnera vai laulātā veselība (56% Ancē, 40% Jūrkalnē);
- iespēja izmantot bērna kopšanas atvaļinājumu (54% Ancē, 41% Jūrkalnē);
- sadzīves apstākļi (55% Ancē, 48% Jūrkalnē);

- palīdzības pieejamība bērnu aprūpei (53% Ancē, 37% Jūrkalnē);
- patriotisms pret Latviju (12% Ancē, 9% Jūrkalnē).

8. un 9. attēlā redzami salīdzinājuma rezultāti (respondentu atbildes «ļoti lielā mērā» un «drīzāk lielā mērā») par nozīmīgākajiem faktoriem 2008. gadā veiktajā Latvijas iedzīvotāju aptaujā un 2012. gadā veiktajā Ances un Jūrkalnes pagasta iedzīvotāju aptaujā.



8. attēls. Faktori, no kuriem atkarīga bērna laišana pasaulē



9. attēls. Faktori, no kuriem atkarīga bērna laišana pasaulē Ances un Jūrkalnes pagastā

Avots: autoru veidoti attēli, izmantojot Ances un Jūrkalnes pagasta sieviešu aptaujas rezultātus.

Kā redzams attēlos, situācija un iedzīvotāju viedoklis viena novada divos pagastos liecina par atšķirīgu vajadzību kopumu, kas kalpotu par priekšnoteikumu lēmumam par vēl viena bērna laišanu pasaulē tuvākajos 3 gados.

Dzimumstību veicinošo pasākumu vērtējums. Diskusija

Ņemot vērā aptaujā izvirzītos priekšnoteikumus, proti, ka Ventspils novads apsver iespēju piedāvāt tām ģimenēm, kuras vēlētos pasaulē laist bērnu, kādus īpašus atvieglojumus un pabalstus, piedāvājot variantus, kādus pašvaldība izvirza apspriešanai, respondenti kā nozīmīgāko atbalsta veidu abos pagastos ir atzīmējuši vienreizēja pabalsta par bērnu piešķiršanu, līdzšinējos LVL 50 aizstājot ar LVL 200 par pirmo bērnu, LVL 400 par otro un LVL 500 par trešo un katru nākamo bērnu. Attiecīgi minēto pabalsta veidu par veicinošu atzīmējuši 75% respondentu (66% atzīmēja, ka tas būtu ļoti veicinoši, bet 9%, ka veicinoši un 3% – drīzāk veicinoši).

Jāatzīmē, ka šāda veida pabalsts ir vienreizējs, kas bez turpmāku efektīvu atbalsta instrumentu klātbūtnes ilgtermiņa efektu dzimumstības veicināšanā nesniegtu. Praksē finansiāls atbalsts dažādu pabalstu un piemaksu veidā tradicionāli tiek uzskatīts par nozīmīgāko veidu, kā atbalstīt ne tikai ģimenes, kurās piedzimst bērns. Tomēr vienlaikus jāņem vērā, ka šāds pabalsta veids no administrēšanas viedokļa valsts institūcijā vai pašvaldībā ir salīdzinoši vienkāršs, taču naudas izteiksmē maksājamam pabalstam ir arī visaugstākais risks, ka tas netiks izlietots tam paredzētajam mērķim. Tāpēc, lemjot par vienreizēja pabalsta noteikšanu, lietderīgi būtu apsvērt citus risinājumus, piemēram, palielinot pieejamo pakalpojumu grozu ar atlaīžu palīdzību – par komunālajiem pakalpojumiem vai citiem pašvaldības sniegtajiem pakalpojumiem ģimenei, kurā ir piedzimis bērns, nodrošināt pūriņa iegādi jaundzimušajam u. tml., atbilstoši konkrētās administratīvās teritorijas iedzīvotāju portretam. Vienlaikus tiešā finansiālā atbalsta piešķiršanas lietderīgums ir izvērtējams, izanalizējot nabadzības riskam pakļauto ģimeņu skaitu un nekādā veidā nepieļaujot pabalsta diferencēšanu atkarībā no ģimenes materiālā stāvokļa.

Otrajā vietā ierindots atbalsta veids – iespēja bez maksas izmantot bērnudārzu, dodot iespēju šo iestādi apmeklēt no 2 gadu vecuma, lai nodrošinātu vecākiem iespēju netraucēti strādāt (plānotais bērnudārza darba laiks no 7.00 līdz 18.00, pieņemot, ka pašvaldība apmaksās bērnu ēdināšanu). 65% respondentu atzīmēja, ka tas būtu ļoti veicinoši, 10% – ka veicinoši, 5% – ka drīzāk veicinoši. Papildus jāatzīmē, ka likuma «Par pašvaldībām» 15. pantā kā viena no pašvaldības autonomajām funkcijām ir noteikta funkcija – gādāt par iedzīvotāju izglītību, tostarp par pirmsskolas un skolas vecuma bērnu nodrošināšanu ar vietām mācību un audzināšanas iestādēs, organizatorisku un finansiālu palīdzību ārpuskolas mācību un audzināšanas iestādēm un izglītības atbalsta iestādēm u. c. Taču būtisks faktors reģionos varētu būt tieši maksa par bērna ēdināšanu, kas ģimenē var sasniegt ievērojamu daļu no ģimenes kopējiem ienākumiem un tādējādi varētu kalpot par šķērslī bērnudārza un vēlāk arī skolas pieejamībai, ja netiktu nodrošināta savlaicīga un operatīva pašvaldības sociālā dienesta funkciju veicošas amatpersonas vai institūcijas kvalificēta iesaiste.

Trešais nozīmīgākais iespējamais atbalsta veids ir aptaujā noskaidrotā iespēja, proti, pašvaldība ģimenēm, kurās ir 2 un vairāk bērni, varētu rast iespēju šos bērnus no 13 gadu vecuma nodarbināt vasarā tā, lai tie varētu nopelnīt naudu (piemēram, garantējot iespēju vienu mēnesi nostrādāt 4 stundas dienā, par to saņemot 100 latus). Kā ļoti veicinošu faktoru to ir atzīmējuši 57% aptaujāto sieviešu abos pagastos, savukārt kā veicinošu – 12% sieviešu un kā drīzāk veicinošu – 11%.

Kā nākamais nozīmīgākais atbalsta veids ir atzīmēta bezmaksas ēdināšana viēsiem bērniem abu pagastu skolās, un šādu pakalpojumu kā ļoti veicinošu norāda 47% aptaujāto, kā veicinošu – 11%, kā drīzāk veicinošu – 8%.

Vienlaikus jāatzīmē, ka bezmaksas ēdināšana, tāpat kā citi nemateriāla atbalsta veidi ģimenēm, ir vērtējami pozitīvi, jo līdzīgi kā ar citiem iespējamiem atbalsta instrumentiem (piemēram, transporta izdevumu un mācību materiālu segšana no valsts vai pašvaldības budžeta) šādā veidā var sasniegt precīzu mērķi un nav iespējama šā atbalsta nelietderīga izmantošana, jo tas netiek piedāvāts tiešā veidā, neizmaksājot vecākiem vai aizbildņiem nauda.

Nākamais prioritārais atbalsta veids – iespēja, ka, uzsākot mācību gadu, Ances/Jūrkalnes pagasta skola katram bērnam iegādātos darba burtnīcas un minimālos skolas piederumus LVL 30 apmērā pirmklasniekiem un LVL 15 apmērā vecāko klašu bērniem. Šāda atbalsta veida ieviešanu kā ļoti veicinošu atbalstījuši 45% sieviešu, kā veicinošu – 12% un kā drīzāk veicinošu – 12%. Būtiski ir uzsvērt, ka arī šā atbalsta ieviešanas gadījumā, lai sasniegtu tā mērķi, ir nepieciešams raudzīties, lai minētais atbalsts netiktu piešķirts naudas pabalsta veidā, bet kā mācību līdzekļi darbam klasē vai mājās.

Aptaujas dalībnieces kā nozīmīgu atbalsta veidu ir atzīmējušas arī pašvaldības piedāvājumu ģimenēm ar bērniem īrēt mājokli no pašvaldības dzīvojamā fonda. Ja ģimenē ir 3 vai vairāk bērni, tad pašvaldības mājoklim papildus tiktu piemēroti samazināti komunālie maksājumi. Par ļoti veicinošu šādu atbalstu atzinuši 42% sieviešu, par veicinošu – 8%, bet par drīzāk veicinošu – 9%.

Papildus jāņem vērā arī, ka, īstenojot Ģimenes valsts politikas pamatnostādnes, laika posmā no 2012. gada līdz 2014. gadam ir paredzēts izstrādāt koncepciju kompleksai ģimenes mājokļa problēmu risināšanai (piemēram, ilgtermiņa īres mājokļu pieejamība, esošā dzīvojamā fonda kvalitātes veicināšana, nekustamā īpašuma nodokļa atvieglojumu noteikšana, hipotekāro kredītu ar labvēlīgākiem nosacījumiem pieejamība) Ekonomikas ministrijas vadībā un sadarbībā ar Vides un reģionālās attīstības lietu ministriju, Finanšu ministriju un pašvaldībām. Līdz 2013. gada 2. ceturksnim to paredzēts iesniegt Ministru kabinetā.¹⁶ Tādējādi šā atbalsta finansiālas ietekmes izvērtēšana un pašvaldībā esošo resursu apzināšana ir nozīmīga jau patlaban.

Nekustamā īpašuma nodokļa atlaidi mājoklim – par pirmo bērnu 20%, par otro – 50%, sākot ar trešo bērnu – 80% atlaidi kā ļoti veicinošu pašvaldības atbalsta mehānismu ir novērtējuši 40% sieviešu, kā veicinošu – 14%, kā drīzāk veicinošu – 7%.

Vienlaikus atzīmējams, ka Demogrāfisko lietu padomes¹⁷ – konsultatīvas un koordinējošas valsts institūcijas, kas izveidota, lai veicinātu vienotu valsts demogrāfisko politiku un tās īstenošanu visos valsts pārvaldes līmeņos, – 2012. gada 6. jūnija sēdē konceptuāli atbalstīta iecere ieviest nekustamā īpašuma nodokļa atlaidi 50% apmērā daudz bērnu ģimenēm. Finanšu ministrija ir izstrādājusi likumprojektu, paredzot jau no 2013. gada 1. janvāra noteikt nodokļa atvieglojumu 50% apmērā par dzīvojamo māju vai dzīvokli un tam piekrītošo zemi ģimenēm, kurās

¹⁶ Labklājības ministrijas informācija.

¹⁷ Demogrāfisko lietu padome darbojas, pamatojoties uz 12.04.2011. Ministru kabineta noteikumiem Nr. 293 «Demogrāfisko lietu padomes nolikums» (oficiālā publikācija: Latvijas Vēstnesis, 27.04.2011., Nr. 65 (4463)).

ir trīs vai vairāk bērnu, atlaidi piemērojot, ja vecāki kopā ar bērniem dzīvo šajā īpašumā un ir tajā deklarējuši dzīvesvietu.

Vairākas Latvijas pašvaldības, nevarēdamas sagaidīt valsts atbalstu, ir veikušas dažādus pasākumus dzimstības veicināšanā. Vispirms atzīmējamas Mērsraga, Siguldas, Vecpiebalgas, Ventspils novada un Ventspils pilsētas pašvaldības. Tā Mērsraga un Ventspils pašvaldības pieņēmušas lēmumu samazināt nekustamā īpašuma nodokli daudz bērnu ģimenēm. Tiek prognozēts, ka Ventspilī 79 no 150 daudz bērnu ģimenēm saņems 50% nekustamā īpašuma nodokļa atlaidi. Pārējās ģimenes atlaidi jau saņem kā maznodrošinātas vai trūcīgas.¹⁸

Ventspils novada pašvaldība līdzīgi kā Mērsragā pieņēmusi lēmumu, sākot ar 2012. gada otro pusi, visus bērnus no daudz bērnu ģimenēm skolā nodrošināt ar bezmaksas pusdienām, kā arī palielināt bērna piedzimšanas pabalstu no LVL 50 līdz LVL 100.¹⁹

Zīmīgi, ka Ventspils novadā, kas ir otrais lielākais novads Latvijā, bet kurā ir trešais mazākais iedzīvotāju blīvums,²⁰ vērojama arī sabiedriskā aktivitāte dzimstības veicināšanā. Tā nevalstiskā organizācija «Jūrkalnes draugu kopa» iniciējusi un sadarībā ar pašvaldību veicinājusi Ances un Jūrkalnes pagasta sieviešu aptauju par nosacījumiem, ar kādiem sievietes būtu gatavas laist pasaulē bērnus. Sadarbībā ar pašvaldību Jūrkalnē un Ancē ir izvietoti vides objekti «Mēs gribam, lai Latvijā dzimtu vairāk bērnu». Jūrkalnes draugu kopas priekšlikumu plānā Ventspils novada pašvaldībai ietverta arī daudz bērnu ģimenēm plānotā akcija «Ģimenes foto», bezmaksas dūmu detektoru uzstādīšana, žurnāla «Mans Mazais» bezmaksas piegāde. Dažādas aktivitātes liecina, ka arī valsts institūcijas pārvarējušas neziņu un nedrošību par Eiropas turpmāko likteni un uzsākušas reālus pasākumus dzimstības palielināšanā Latvijā.

Valsts līmenī Demogrāfisko lietu padome, kā arī valdība ir lēmusi par dažādiem instrumentiem ģimeņu atbalstam, kas attieksies uz visām ģimenēm neatkarīgi no bērnu skaita tajās, piemēram, bērnudārzu rindu samazināšana – 2013. gada budžetā pašvaldībām šim mērķim būs paredzēti papildus 23 miljoni latu. Tāpat ir pieņemts lēmums par sociālo iemaksu dubultošanu vecākiem, kas kopj bērnus.

Mazāku atbalstu Ances un Jūrkalnes pagastā dzīvojošās sievietes ir piešķirušas šādiem potenciāliem pašvaldības atbalsta veidiem:

- ģimenēm, kurās ir 3 un vairāk bērni, pašvaldība vienu reizi gadā apmaksā kāda kultūras pasākuma (piemēram, teātra, koncerta u. tml.) apmeklējumu gan vecākiem, gan bērniem. Pašvaldība organizē/sedz transporta izdevumus un pasākuma biļetes;
- ikmēneša atbalsts auklītes algošanai LVL 50 apmērā 1–2 gadus veciem bērniem, lai nodrošinātu vecākiem iespēju netraucēti strādāt;
- ģimenēm, kurās ir 3 vai vairāk bērni, pašvaldība nodrošina mājās bezmaksas internetu gadījumā, ja bērni mācās Ances/Jūrkalnes pagasta skolā;

¹⁸ Rūde L. Kuplām ģimenēm atvieglos tēriņu slogu. *Ventas Balss*, 03.05.2012., 3. lpp.

¹⁹ Mucenieks A. Vēstule 2012. gada Ances un Jūrkalnes aptaujas dalībniekiem. 06.2012.

²⁰ Luksa M. Vai Ancē un Jūrkalnē drīzumā dzims vairāk bērnu? Latvijas Vēstneša portāls. Pieejams: <http://www.portalslv.lv/?menu=doc&id=246633>

- pašvaldība ģimenēm, kurās ir trīs vai vairāk bērni, apņemas apmaksāt viņiem auto kursus tad, kad viņi būs sasnieguši atbilstošu vecumu (gadījumā, ja šie bērni būs mācījušies Ances/Jūrkalnes pagasta skolā);
- sākot ar trešo bērnu, pašvaldība par katru jaunu bērnu ģimenei uzdāvina datoru.

Izstrādājot atbalsta mehānismu dzimstības veicināšanai, gan valsts, gan pašvaldību līmenī ir rūpīgi jāizvērtē atbalsta nepārtrauktība dažādos bērna vecuma posmos un minimālā pieejamo pakalpojumu groza apstiprināšana bērnu vecākiem, t. sk. arī dažādās krīzes situācijās (vardarbība ģimenē, ilgstoša viena vai abu vecāku darbnespēja, bērnu vai vecāku ilgstoša slimība, nāve u. tml.). Tāpat vienlaikus ir jā rūpējas arī par mērķtiecīgas izglītības nepieciešamību, par ģimenes nozīmes paaugstināšanu jauniešiem (nepiemērojot stereotipizētu pieeju tikai vienam dzimumam) vēl pirms fertīlā vecuma sasniegšanas, un tāpat nepieciešama attiecīga speciālistu (izglītības darbinieku, ginekologu, ģimenes ārstu un pašvaldības sociālo darbinieku un bāriņtiesas darbinieku) izglītošana.

Pilnveidojot atbalsta pasākumu kopumu, ir būtiski ņemt vērā respondentu paus-to viedokli par savu un laulātā (partnera) veselību kā svarīgu faktoru lēmumam par bērnu laišanu pasaulē un veicināt gan veselības pārbaužu pieejamību (tostarp izglītošānu par šādu regulāru pasākumu nepieciešamību un nozīmi), atbilstoša lī-meņa speciālistu pieejamību, gan grūtnieču un jauno māmiņu, kā arī bērnu vese-lības aprūpi.²¹ 2012. gada 4. jūnijā Ministru kabineta komitejā tika atbalstīts Vese-lības ministrijas izstrādātais Mātes un bērna veselības uzlabošanas plāns 2012.–2014. gadam,²² kurā paredzēti pasākumi zīdaiņu mirstības samazināšanai un mātes veselības uzlabošanai.

Turklāt tikpat būtiski, plānojot dzimstības veicināšanas atbalsta pasākumus ad-ministratīvās teritorijas ietvaros un izstrādājot ģimenes atbalsta modeli, ir iekļauties vienotā valsts demogrāfiskā atbalsta politikā, veicinot tās īstenošanu visos valsts un pašvaldības pārvaldes līmenī.

Literatūra

1. Ances un Jūrkalnes pagastu sieviešu aptaujas rezultāti. Nosacījumi, pie kādiem sievietes būtu gatavas laist pasaulē bērnus. SKDS, Rīga, 2012. gada marts.
2. Centrālā statistikas pārvalde. Iedzīvotāju datubāze. Pieejams: <http://www.csb.gov.lv/statistikas-temas/iedzivotaji-datubaze-30028.html> [Skatīts 30.10.2012.]
3. Centrālās statistikas pārvaldes nepublicēta informācija par Ventspils novadu (dzimstība, laulības, iedzīvotāju skaits) 2007.–2011. gadā.
4. Demogrāfija un ģimenes stāvoklis Latvijā. SKDS Latvijas iedzīvotāju aptauja. Rīga, 2008. gada jūlijs.
5. Demogrāfisko lietu padomes materiāli. Pieejams: <http://www.mk.gov.lv/lv/mp/vadit-as-padomes/demografisko-lietu-padome/> [Skatīts 30.10.2012.]

²¹ Roze G. Venstpils medicīnas attīstība 1989.–2011. gadā. Venstpils novada medicīnas vēsture. A. Viksnas u. c. redakcijā. Rīga: Valters un Rapa. 2010, 108 lpp.; Kreicberga I. u. c. Izglāb 100 bēr-nus. 2010. gada perinatālās mirstības analīze. Roche akadēmija. Sagatavošanā publicēšanai.

²² Ministru kabineta oficiālā mājaslapa. <http://www.mk.gov.lv/lv/mk/mkksedes/saraksts/s/protokols/?proto-kols=2012-06-04>

6. Ģimenes valsts politikas pamatnostādnes 2011.–2017. gadam. Pieejams: <http://polsis.mk.gov.lv/view.do?id=3583> [Skatīts 07.06.2012.]
7. Kreicberga, I. u. c. Izglāb 100 bērnus. 2010. gada perinatālās mirstības analīze. Roche akadēmija. Nodots publicēšanai.
8. Luksa, M. Vai Ancē un Jūrkalnē drīzumā dzims vairāk bērnu? Latvijas Vēstnesis. Pieejams: <http://www.portalslv.lv/?menu=doc&id=246633> [Skatīts 07.06.2012.]
9. Mucenieks, A. Vēstule 2012. gada Ances un Jūrkalnes aptaujas dalībniekiem. 06.2012. Nepublicēts materiāls.
10. Par demogrāfiskās situācijas izmaiņām Latvijā 2009. gadā, CSP, 27.05.2010. Pieejams: http://www.csb.lv/csp/events/?mode=arh&period=05.2010&cc_cat=471&id=11992 [Skatīts 07.06.2012.]
11. Roze, G. Venstpils medicīnas attīstība 1989.–2011. gadā. Venstpils novada medicīnas vēsture. A. Vīksnas u. c. red. Rīga: Valters un Rapa, 2010, 108. lpp.
12. Rutule, E. Latvijā cilvēki vēlas tikai 1,69 bērnus; rosina domāt par «otrā bērna atbalsta» politiku. Pieejams: <http://www.diena.lv/lat/politics/hot/latvija-cilveki-velas-tikai-1-69-bernus-rosina-domat-par-otra-berna-atbalsta-politiku>; http://scenariji.lv/article/petijums-dzimst-par-maz_3/ [Skatīts 30.10.2012.]
13. Rūde, L. Kuplām ģimenēm atvieglos tēriņu slogu. Ventas Balss, 03.05.2012., 3. lpp.

Summary

Demographic crisis is the one of the actual topics in Latvia. Birthrate has dropped to 1,1 children per woman. Many expert opinions have been heard what should be done to increase birthrate. Limited information is available about what women think and believe to solve this problem. In cooperation with municipality the authors have questioned all women in reproductive health of two regions of Latvia: what should be done to have more babies. The study shows that women preferably would have 2,33 children and if all favorite financial support would be provided they would have 2,58 children in the family. Respondents have indicated financial support, safety about the future and social security services as most important factors that might increase birthrate. The study should help municipalities to have insight of tools that might positively influence birthrate in rural areas of Latvia.

Keywords: *Demography, reproductive health, birthrate, family, family planning, mortality, municipality, Ance, Jūrkalne, Ventspils, Latvia.*

Neuroendokrīnās izmaiņas bērniem un pusaudžiem ar epilepsiju

Neuroendocrine Changes in Children and Adolescent with Epilepsy

Zane Vīksna¹, Renāte Ligere²

¹ Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: z.viksna@inbox.lv

² P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Pilsõņu iela 13, Rīga, LV-1002
E-pasts: renlig@latnet.lv

Raksta **mērķis** ir noteikt neuroendokrīnās regulācijas traucējumu iespējamus mehānismus bērniem un pusaudžiem ar epilepsiju.

Pētījuma objekts: bērni un pusaudži ar epilepsiju.

Secināts, ka bērniem un pusaudžiem ar epilepsiju ir ne tikai traucēta augšana un attīstība, bet arī neuroendokrīnās regulācijas traucējumi un hormonu koncentrācijas izmaiņas. IGF-1 koncentrāciju ietekmē augšanas hormona koncentrācijas izmaiņas. Sievietēm ar epilepsiju bieži novēro policistiskās olnīcas un policistisko olnīcu sindromu. Epileptiskas lēkmes tieši ietekmē hipotalāma–hipofīzes–gonādu asi un hormonu izdalīšanos. Pretepilepsijas medikamentī veicina insulīna rezistences attīstību, hormonu koncentrācijas izmaiņas un kaulvielas blīvuma samazināšanos.

Atslēgvārdi: bērni un pusaudži, epilepsija, hormonu koncentrācija, antiepileptiskie līdzekļi.

Levads

Epilepsija ir samērā bieži novērojama nervu sistēmas hroniska slimība. Šos neiroloģiskos traucējumus raksturo apziņas, uzvedības, emocionālo, kustību funkciju vai sajūtu izmaiņas, kas rodas galvas smadzeņu garozas nervu šūnu pēkšņas un pārmērīgas izlādes rezultātā [91]. Pasaulē ar epilepsiju slimo apmēram 1–2% jeb 65 miljoni cilvēku [115]. Ir novērots, ka ik gadu saslīmst 5–7 bērni no 100 000 (aptuveni 4–5%) vecumā no 0–15 gadiem [84]. Joprojām nav precīzu datu par epilepsijas biežumu ar epilepsiju slimojošiem bērniem un pusaudžiem Latvijā.

Vairākos pētījumos novērots, ka cilvēka vecums var ietekmēt epileptisko lēkmju attīstību un izpausmes [41; 81; 74]. Epidemioloģiskie pētījumi parāda, ka visaugstākā saslimstība ar epilepsiju ir jaunākajās vecuma grupās [24]. Galvas smadzenes, kuras turpina attīstīties, ir neparasti jutīgas pret epilepsijas lēkmēm. Bieži vien nobriedušajās galvas smadzenēs rodas multifokāla nervu šūnu izlāde [26; 25; 82].

Arī cilvēka dzimums var ietekmēt epilepsijas gaitu. Ir pierādīts, ka epilepsija vai neprovocētas lēkmes daudz biežāk attīstās vīriešiem nekā sievietēm [78; 24; 77].

Augšana un attīstība bērniem un pusaudžiem ar epilepsiju

Starp augšanas hormona (GH) un insulīnam līdzīgā augšanas faktora-1 (IGF-1) sistēmu, kā arī epilepsiju un antiepileptisko līdzekļu (AEL) lietošanu ir sarežģīta saistība. Kopumā – epilepsija nerada būtiskas izmaiņas mehānismos, kas regulē postnatālo augšanu [19; 104; 1; 4]. Tomēr kādā salīdzinoši nesenu veiktā pētījumā [15] novērots, ka 40 bērniem un pusaudžiem ar idiopātisku epilepsiju bija ievērojami zemāka augšanas hormona un arī IGF-1 koncentrācija nekā veselīem kontroles grupas bērniem. Tādējādi tiek pieļauts, ka IGF-1 cirkulējošā koncentrācija atspoguļo GH endogēno sekrēciju [98], un līdz ar to, samazinoties augšanas hormona koncentrācijai, samazinās arī IGF-1 koncentrācija [15].

Vairāki japāņu autori novērojuši, ka skolas vecuma bērniem ar epilepsiju (*West* sindromu) ir mazs augums [50]. Turklāt šiem bērniem bija arī zemāka seruma IGF-1 koncentrācija, un biežāk šādas izmaiņas konstatēja bērniem ar smagiem motoriem traucējumiem, galvas smadzeņu infarktu un barības uzņemšanas traucējumiem. Autori izteica domu, ka zemā IGF-1 koncentrācija varētu būt saistīta ar šāda vispārēja stāvokļa izraisītu nepietiekamu uzturu. Savukārt citā pētījumā konstatēts, ka zēniem ar epilepsiju ir ievērojami mazāks augums un būtiski mazāks *testis* apmērs, kā arī aizkavēts pubertātes sākums [13]. Šis atklājums ir pretstatā agrāk veiktajiem pētījumiem, kuros autori pusaudžiem ar epilepsiju nav novērojuši mazāku augumu nekā vecuma ziņā līdzīgiem kontroles grupas zēniem un ziņoja, ka bērni ar epilepsiju aug un attīstās normāli [63; 55].

Pētījumi par elektroencefalogrammā (EEG) novērotās epileptoformās izlādes ietekmi uz augšanas hormona nakts sekrēciju ir pretrunīgi [114; 120; 68]. Ziņots par netipiski zemu GH sekrēciju 24 stundu laikā, kā dēļ pacientiem ar GH neurosekretoru disfunkciju ir mazs augums [112]. Turklāt pārlietu liela pīķu–viļņu izlāde ne-REM (ātro acu kustību) miega laikā samazina GH sekrēciju [51]. Iespējams, tā iemesls ir samazinātā dopamīna sekrēcija centrālajā nervu sistēmā ne-REM miega laikā, kā rezultātā samazinās arī GH sekrēcija.

Tā kā pusaudžu augšanu un seksuālo nobriešanu regulē sarežģīta neuroendokrīnā sistēma, ļoti iespējams, ka arī antiepileptiskie līdzekļi (AEL) ietekmē jaunu epilepsijas slimnieku augšanu un attīstību [98].

Ļoti svarīgi ir rūpīgi sekot līdzi bērnu svaram, augumam un attīstībai pubertātes periodā, īpaši pacientiem ar epilepsiju, lai varētu laikus ārstēt un risināt potenciālos traucējumus [87]. Ir daudz informācijas par svara palielināšanos un AEL, īpaši valproātu (VPA) lietošanu. Meitenēm, kuras ārstētas ar VPA, svars palielinājās neatkarīgi no tā, vai ārstēšana tika sākta prepubertātes laikā vai jau tās sākumā. Aptaukošanās izplatība (prevalence) medikamentu lietošanas laikā pieauga no 17,5% terapijas sākumā līdz 50% pēc 6 terapijas gadiem [98].

Somu zinātnieki novērojuši, ka korpulentām pieaugušām sievietēm, kuras saņēma AEL epilepsijas ārstēšanai, ir tādas raksturīgas izmaiņas kā hiperinsulinēmija un zema insulīnam līdzīgā augšanas faktora saistproteīna-1 (IGFBP-1) koncentrācija asins serumā [42]. Insulīna koncentrācija un seruma IGFBP-1 bija normāli jaunām sievietēm ar epilepsiju, kuras kopumā saņēma VPA īsāku laiku. Tas vedina domāt, ka insulīna rezistence un hiperinsulinēmija drīzāk ir ar VPA saistītā svara pieauguma sekas. Iespējams, ka GH un IGF-1 koncentrācijas izmaiņas saistītas arī

ar antiepileptiskajiem līdzekļiem (AEL), piemēram, karbamazepīnu (aknu enzīmu inducētājs) un valproātu (aknu enzīmu inhibitori) [98; 15].

Vēl viens mehānisms, kas rada augšanas traucējumus bērniem ar epilepsiju, var būt saistīts ar samazinātu fizisko aktivitāti. Ir zināms, ka fiziskā aktivitāte ietekmē augošu bērnu kaulu masas veidošanos un ir saistīta ar palielinātu cirkulējošo paratireoīdo hormonu un osteokalcīnu [86]. Samazinoties fiziskajai aktivitātei bērniem ar epilepsiju, tiek traucēta kaulvielas rekonstrukcijas attīstība [23], samazinās kaulu minerālu blīvums [53], kā arī tiek veicināta priekšlaicīga epifizeāla saaugšana [101].

Tādējādi veiktie pētījumi apstiprina, ka epilepsija, tās ierosinātās hormonālās izmaiņas, kā arī AEL lietošana kopumā ietekmē bērnu un pusaudžu fizisko attīstību.

Policistiskās olnīcas un policistiskais olnīcu sindroms slimniecēm ar epilepsiju

Sievietēm ar epilepsiju bieži var novērot policistiskās olnīcas (PCO) un policistisko olnīcu sindromu (PCOS), un abu šo traucējumu patofizioloģija ir pretrunīga [79].

Ir konstatēts, ka sievietēm ar PCOS ir palielināta luteinizējošā hormona (LH) un androgēnohormonu koncentrācija, kā arī LH/FSH (folikulus stimulējošā hormona) attiecība [6; 22]. PCOS iemesli var būt ģenētiski, vides izraisīti, kā arī medikamentu (piem., valproātu) lietošana, svāra palielināšanās, palielināta insulīna koncentrācija un epilepsija. PCOS saistība ar epilepsiju pirmo reizi dokumentēta 1984. gadā [39]. Tika konstatēts, ka 5 (25%) no 20 sievietēm ar kompleksām parciālām lēkmēm (temporālās jeb deniņu daivas epilepsiju) ir PCOS, un kopumā PCOS varētu būt 15% sieviešu ar primāri ģeneralizētu epilepsiju vai parciālām lēkmēm. Izvirzīta hipotēze, ka temporālās daivas epilepsijai var būt nozīme PCOS patoģenēzē. Elektroencefalogrammas (EEG) iktālā (pieraksts lēkmes laikā) un interiktālā (EEG pieraksts starp lēkmēm) izlāde izjauc hipotalāma–hipofīzes–gonādu ass (HHGA) normālo funkciju. LH/FSH rādītāji ir augsti, tiek pārtraukta folikulu nobriešana, kā rezultātā palielinās androgēnu koncentrācija un attīstās hiperandrogēnisms un PCOS [87]. Policistiskās olnīcas konstatētas līdz pat 60% sieviešu ar epilepsiju, kuras saņēma vai nu tikai valproātu (VPA), vai tā kombināciju ar citiem antiepileptiskajiem līdzekļiem (AEL) [47]. Iespējamie iemesli ir ar VPA lietošanu saistīta svāra palielināšanās, tā sekas – insulīna rezistence, un šīm sievietēm varētu būt nosliece uz PCO/PCOS attīstību. Vēl viena iespēja – VPA, aknu enzīmu inhibitori, paaugstina testosterona koncentrāciju, ko parasti saista ar PCOS [79]. Interesanti, ka PCO un hiperandrogēnisms ir visai bieži sastopami, ja epilepsijas ārstēšana ar VPA uzsākta, nesasniedzot 20 gadu vecumu. Vairākos pētījumos apstiprināts, ka anovulatorie cikli un hiperandrogēnisms biežāk novēroti pusaudzēm, kuras saņēmušas valproātu [7; 73]. Ja ārstēt sāk vēl jaunākas meitenes, ir liela iespēja, ka viņām novēros PCOS izpausmes [43; 52; 58; 75; 123]. Vēl vairāk – jaunām sievietēm ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju, kuras saņēma VPA, bieži bija anovulatorie cikli un PCO, palielināts ķermeņa masas indekss (ĶMI), kā arī hiperandrogēnisms [76]. Tādējādi apstiprinās hipotēze, ka jaunas sievietes ar epilepsiju ir īpaši jutīgas pret VPA radītajiem efektiem [42].

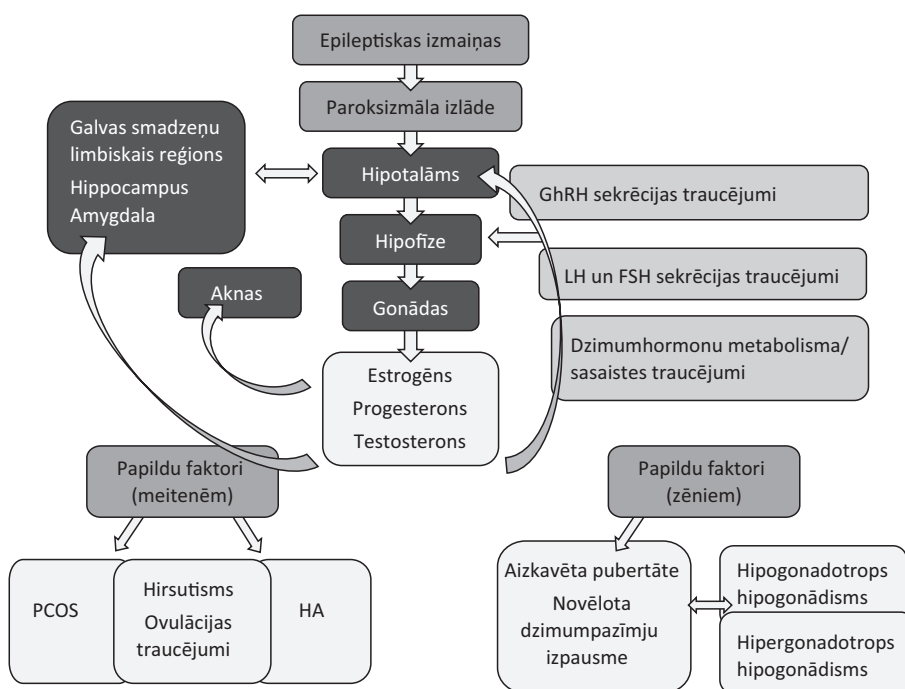
Autori tomēr pieļauj, ka VPA vai epilepsija paši par sevi ir mazāk saistīti ar PCO/PCOS attīstību sievietēm ar epilepsiju, lai gan paliek neskaidra aptaukošanās un hiperinsulinēmijas nozīme PCOS patoģenēzē [79].

Ne mazāk svarīgi, ka labvēlīga reproduktīva un endokrīnā funkcija ir sagaidāma tām meitenēm, kuras pārtrauc lietot VPA pirms pubertātes beigām [73].

Kopumā – laikus novērotas PCO/PCOS klīniskās pazīmes, dokumentēts menstruālais cikls un ķermeņa svars, kā arī citi klīniskie izmeklējumi ir būtisks pamatnosacījums, ārstējot pacientes ar epilepsiju. Tomēr paliek aktuāls jautājums par reproduktīvā stāvokļa un ar to saistītajām izmaiņām pacientiem ar epilepsiju.

Reproduktīvās funkcijas izmaiņas slimniekiem ar epilepsiju

Lai gan nav tiešu pierādījumu, ka endokrīnie traucējumi ir primārais lēkmju izraisītājs, starp hipotalāma–hipofīzes–gonādu ass hormoniem un galvas smadzenēm epilepsijas slimniekiem notiek mijiedarbība. Tādējādi hormoni var iedarboties uz būtiskām izpausmēm, kas saistītas ar epileptiskajām lēkmēm (piemēram, katarēniāla epilepsija jeb ar menstruālo ciklu saistītas lēkmes sievietēm) un kļūt par starpniekiem reproduktīvajiem, seksuālajiem un arī emocionālajiem traucējumiem gan vīriešiem, gan sievietēm [28; 29].



1. attēls. Hipotalāma–hipofīzes–gonādu ass un reproduktīvās endokrīnās ass traucējumu shēma

GhRH – gonadotropā hormona relīzinhormons; LH – luteinizējošais hormons; FSH – folikulus stimulējošais hormons; PCOS – policistiskais olnīcu sindroms; HA – hipotalāma darbības traucējumu izraisīta amenoreja [87; 122].

Shēmā attēloti patoģenētiskie mehānismi, kas epilepsijas slimniekiem var veicināt reproduktīvās attīstības izmaiņas. Deniņu daivas reģionu līdzdalība epilepsijā var izraisīt paroksizmolās izlādes izplatību, kas skar hipotalāmu, tādējādi radot GhRH pulsa generatora aktivitātes traucējumus. Tas veicina GhRH pulsveida sekrēcijas biežuma palielināšanos, kā sekas ir LH un FSH un arī dzimumhormonu sekrēcijas izmaiņas.

Neuroendokrīnās sistēmas atgriezeniskā saite ietver hipotalāmu, hipofīzi, gonādas un anatomisko struktūru *amygdala*. Limbiskā sistēma (tai skaitā *hippocampus* un *amygdala*) ir galvas smadzeņu reģions, kurā atrodas visvairāk estrogēna un progesterona piesaistīšanās vietu vai receptoru. Hipotalāms un hipofīze tieši iedarbojas uz minēto hormonu centriem, samazinot to darbību emocionāla un fiziska stresa gadījumā, kā tas ir epilepsijas slimniekiem. Savukārt dzimumhormonu koncentrācijas izmaiņas var ietekmēt epileptisko lēkmju aktivitāti, kā arī mācīšanās un saziņas spējas.

Deniņu daivas vidējā daļa, it īpaši *hippocampus* reģions, ir ļoti jutīgi pret epileptiskām lēkmēm. Tādējādi limbiskā sistēma ir cieši saistīta ar emocijām un uzvedību, hormoniem un epileptiskām lēkmēm, veicinot premenstruālā sindroma (PMS), katamēniālās epilepsijas un menstruālo traucējumu izteiktību. Tādi papildu faktori kā epilepsijas lateralitāte, lēkmju biežums, aptaukošanās, ģenētiskie faktori, endokrīnie traucējumi, antiepileptisko līdzekļu (AEL) veids, vecums, kādā pacientam sāka ārstēšana, var ietekmēt specifisku reproduktīvo traucējumu (PCOS, HA, hirsutisms, ovulācijas traucējumi meitenēm, hipogonadotrops vai hipergonadotrops hipogonādisms zēniem) klīniskās izpausmes.

Hormonālās reproduktīvās ass darbības netipiskas norises, kā arī AEL ilgstoša lietošana var ietekmēt arī aknu funkciju, kā rezultātā var attīstīties aknu metabolisma un proteīnu sintēzes traucējumi.

Cilvēka organismam attīstoties, neuroendokrīnā sistēma regulē dzimumhormonus, kuri atbild par dzimuma (vīrišķā vai sievišķā) fenotipu. Savukārt šie hormoni ar uzbudinošo vai inhibējošo mehānismu palīdzību ietekmē zīdītāju un arī cilvēka galvas smadzeņu aktivitāti [116]. Tādēļ ir pamats noskaidrot, vai dzimumhormoniem ir nozīme epilepsijas attīstībā [69; 81; 71; 34].

Ir pierādīts, ka dzimumhormoniem piemīt neuroaktīvas īpašības, kas var ietekmēt neironu uzbudināmību un lēkmes [28]. Estradiols var veicināt lēkmes, palielinot dendrītisko adatu, kā arī sinapšu skaitu galvas smadzeņu *hippocampus* veidojumā, tādējādi veicinot šūna-ar-šūnu kontaktu un hipersinhronizāciju, ko novēro epilepsijas gadījumos. Tā rezultātā samazinās lēkmju sliekšnis gan *hippocampus*, gan zemgarozā esošajā *amygdala*. Estradiols var stimulēt N-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru medītetu neurotransmisiju, piemēram, ar neurotransmitera glutamāta receptoriem saistītos postsinaptiskos potenciālus un uzbudināto postsinaptisko izplatību *hippocampus* CA1 piramidālajās šūnās [111; 107; 105; 128]. Tai pašā laikā estradiols kavē inhibitoro neurotransmiteru, piemēram, dopamīna, darbību [111]. Ir pierādīts, ka estradiols var palielināt *hippocampus* uzbudināmību [106], līdz ar to hormons darbojas kā prokonvulsants. Turpretī progesterons, γ -amino sviestskābes (GABA) agonists, inhibē lēkmes un darbojas kā antikonvulsants [100; 20]. Ir konstatēts, ka progesterons paaugstina lēkmju sliekšni un tam piemīt arī prettrauksmes un nomierinoša ietekme, kas ir gandrīz tūkstoš reižu lielāka nekā fenobarbitālam un lielāka nekā vispēcīgākajam benzodiazepīnam, nitroflurazepamam [3; 66; 93; 87].

Interesanti, ka dzimumhormoniem piemīt arī psihoaktīvās īpašības, kas var ietekmēt enerģiju, instinktus, noskaņojumu un trauksmes sajūtu. Estradiolam piemīt enerģizējoša un antidepresīva ietekme, bet pārlieku lielās devās tas var izraisīt trauksmi, uzbudinājumu un noskaņojuma svārstības. Testosterons kopumā ir enerģizējošs un veicina sacensību sajūtu un libido, bet tā pārmērības sekas ir impulsīvi agresīva uzvedība. Abu šo hormonu seruma koncentrācija tiek saistīta ar temporo- limbiskās regulācijas traucējumu radīto ietekmi, kā arī ar AEL enzīmus inducējošo un reducējošo ietekmi [34].

Ir pētījumi, kas pierāda, ka epilepsija ietekmē seksualitāti un reproduktīvo funkciju. Endokrīnā disfunkcija novērota bērībā, pusaudža gados un pieaugušām sievietēm ar epilepsiju [87]. Visbiežākie simptomi ir hiperandrogēnisms, menstruālie traucējumi, olnīcu mazspēja, policistisks olnīcu sindroms, ārstējot pacientes ar valproātiem vai bez tiem, hiperinsulinēmija un svara palielināšanās, īpaši ja paciente saņēmusi valproātu VPA terapiju [87].

Konstatēts, ka 30–50% sieviešu ar temporālās daivas epilepsiju ir menstruālie traucējumi (amenoreja, oligomenoreja, netipiski īsi vai gari menstruālie cikli, samazināta auglība, neregulāra asiņošana, kā arī anovulācija) [37]. Savukārt kādā nesēn veiktā pētījumā novērots, ka neregulāras menstruācijas 18–22 gadu vecumā ir saistītas ar palielinātu risku epilepsijas attīstībai turpmākās dzīves laikā [11]. Turklāt agras menstruācijas tika saistītas ar jaunas izolētas lēkmes palielinātu risku pieaugušo vecumā. Iespējams, ka agrīni neregulāri cikli ir neuroendokrīnās ass izmaiņu pazīme. Jāņem vērā, ka lēkmju sliekšni var samazināt relatīvi augstāka prokonvulsanta estrogēna attiecība pret progesteronu sievietēm vecumā no 18 līdz 22 gadiem ar neregulārām menstruācijām, tādējādi padarot galvas smadzenes īpaši jutīgas pret epileptiskajām lēkmēm [11].

Arī dzimumhormonu koncentrācija var būt izmainīta neuroendokrīnās ass traucējumu izmaiņu dēļ, īpaši ja iesaistītas galvas smadzeņu limbiskās struktūras, kā tas ir izplatītu pieaugušo epilepsijas veidu gadījumos. Līdz ar to agrīna menstruāciju neregularitāte var būt neuroendokrīno traucējumu pazīme.

Tādējādi dzimumhormonu neuroaktīvās īpašības un šo hormonu seruma koncentrācijas un attiecību pārmaiņas menstruālā cikla gaitā var attiecināt uz lēkmju biežuma mainību saistībā ar menstruālā cikla fāzēm. Šo parādību bieži izprot kā epileptisko lēkmju saasināšanos saistībā ar menstruālo ciklu jeb katameniālu epilepsiju [85; 35; 32; 28].

Ir fakti, kas pierāda, ka epilepsija var ietekmēt menstruācijas, līdzīgi kā citas reproduktīvā hormonālā stāvokļa izmaiņas, savukārt tās var ietekmēt lēkmju izpausmes [57]. Visaugstākā estrogēna un progesterona attiecība ir ovulācijas un menstruāciju laikā un zemākā – luteālās fāzes laikā. 5–70% sieviešu ar epilepsiju novērotas cikliskas lēkmes. Tas tiek saistīts ar neirosteroīdu estrogēna un progesterona mainību visa menstruālā cikla gaitā, turklāt aptuveni 35% sieviešu ar epilepsiju ir ievērojami (> 2 reizes) lielāks lēkmju skaits, tuvojoties menstruācijām vai to sākumā [87]. Turklāt gandrīz divām trešdaļām sieviešu ar katameniālu epilepsiju pirmajos 3 *menarhes* gados sākas epileptiskas lēkmes [59; 60]. Sievietēm ar lokalizāciju saistīto epilepsiju menstruāciju laikā var novērot lēkmju skaita palielināšanos [103].

Ir aprakstīti trīs katameniālās epilepsijas veidi [103]. Visbiežāk novēro perimenstruālo un perioovulatoro formu, kas ir sievietēm ar normālu menstruālo ciklu. Trešais

veids ir saistīts ar neadekvātu luteālo fāzi un anovulatoriem menstruālajiem cikliem un, iespējams, ar zemu progesterona (P) līmeni pret paaugstināto estrogēna (E) līmeni. To novēro arī atsevišķu ovulatoro ciklu laikā, kad ir augsta EP attiecība [28; 29; 34; 35].

Pirmkārt, palielinoties ar estrogēnu saistītajai neotropisko faktoru sintēzei galvas smadzenēs, var izdalīties pārlietu daudz glutamāta, kā rezultātā palielinās *hippocampus* uzbudināmība. Lēkmju iespēju tieši pirms menstruācijām palielina relatīvi augstākais estrogēna līmenis salīdzinājumā ar progesteronu, bet ovulācijas laikā – paaugstināts estrogēna līmenis, kā arī relatīvi zemais progesterona līmenis [56]. Būtisks faktors ir arī antikonvulsantu līmeņu variācijas menstruālā cikla laikā, kas var ietekmēt lēkmju biežumu. Gan estrogēns, gan progesterons ietekmē aknu enzīmu metabolismu, un tā rezultātā tieši pirms menstruācijām ir zema AEL koncentrācija [59; 108].

Ir novērots, ka menstruāciju laikā daži parciālo lēkmju veidi var pārtraukties, bet dažos gadījumos novēro paasināšanos (piemēram, parciālas kompleksās lēkmes un primāri ģeneralizētas lēkmes). Lēkmes, kas var mitēties, ir bērniības absansi, *Landau-Kleffner* sindroms, bērniības epilepsija ar centrotemporāliem pīķiem, bērniības labdabīgā rolandiskā epilepsija un dažas labdabīgās bērniības okcipitālās epilepsijas, kas abiem dzimumiem beidzas spontāni, sasniedzot 16 gadu vecumu [5; 92; 127]. Šī fenomena iemesls konkrētajā bērna attīstības periodā var ietvert gan dzimumhormonu, gan virsnieru dziedzeru hormonu izmaiņas, kas saistītas ar pubertāti un menarhi. No otras puses, ja meitenei iepriekš bijušas kompleksas parciālas lēkmes, tās var paasināties menarhes laikā. Vairākos pētījumos konstatēts, ka vēlīna bērniība un pusaudža gadi ir epilepsijas pirmās izpausmes pīķa periodi [103]. Ir izvirzīta hipotēze, ka to varētu izskaidrot ar neironu paaugstināto uzbudināmību, kas saistīta ar estrogēna palielināšanos menstruāciju laikā [129].

Kopumā – dzimumhormoni centrālajā nervu sistēmā (CNS) darbojas neironu līmenī, ietekmējot lēkmju biežumu un izpausmes. Turpretī androgēnu metabolītiem piemīt gan antikonvulsantu, gan prokonvulsantu īpašības [87].

Tādiem hormoniem kā estrogēnam un progesteronam piemīt izteiktas lipofilas īpašības, un to piesaistīšanās intracelulārajiem receptoriem veido hormona – receptora kompleksu. Šāds komplekss kodolā saistās ar mērķa gēnu, tādējādi regulējot gēna un proteīnu produktu ekspresiju [87]. Tā kā neurosteroīdi bez piepūles var šķērsot hematoencefālo barjeru, tad perifērajos audos sintezētie neurosteroīdi akumulējas galvas smadzenēs [88].

Atklāts, ka būtiska nozīme ir tiem estradiola receptoriem, kas atrodas *stria terminalis*, vidējā preoptiskajā reģionā, hipotalāma priekšējā daļā, hipotalāma ventromediālajā kodolā, vidējā paaugstinājumā (eminence), *amygdala*, vidussmadzenēs, hipofīzes dziedzeros, *hippocampus* (interneironos) un galvas smadzeņu garozā [94; 72; 61]. Atrasts, ka pieaugušām žurkām visvairāk estrogēna receptoru atrodas *amygdala* vidusdaļā limbiskajā garozā un laterāli septāli novietotajos kodolos, kā arī vidējā preoptiskajā un hipotalāma vidējā reģionā.

Konstatēts, ka arī testosterons ietekmē lēkmju attīstību [99]. Androgēnos receptorus saturošās šūnas ir plaši izplatītas galvas smadzenēs [110; 99]. Pētījumos ar žurkām androgēna receptoru ribonukleīnskābes (RNS) informācijas nesēja saturošās šūnas atrastas reģionos, kas atbild par gonadotropīnu izdales neirālo kontroli un nosaka pārošanās uzvedību. Androgēna receptori ir atrasti arī laterālajā septālajā

kodolā, *amygdala* mediālajos un kortikālajos kodolos, *amygdala* – *hippocampus* reģionā, kā arī *stria terminalis* pamata kodolos [18].

Hipotalāms ir tieši saistīts ar deniņu daivu, kas ir iesaistīta lēkmju ģenerēšanā, savukārt hipofīzes sekretētie gonadotropie hormoni regulē dzimumhormonus. Laboratorijas apstākļos konstatēts, ka žurkām estrogēna klātbūtnē *amygdala* kairinājums *hippocampus* mugurējā daļā norit daudz ātrāk. Pieaugušām žurku mātītēm ģeneralizētas lēkmes izjauc olnīcu ciklu, un juvenīlām žurkām atkārtotas elektrošoka lēkmes aizkavē pubertātes sākumu [12].

Salīdzinoši mazāk ir pētījumu par reproduktīvajām endokrīnajām izmaiņām zēniem ar epilepsiju. Tomēr ir fakti par ievērojami aizkavētu dzimumnobriešanu zēniem ar epilepsiju, kuri ir vecāki par 16 gadiem, salīdzinājumā ar kontroles grupu [65; 96; 13].

Pētījumos konstatēts, ka zēniem ar epilepsiju bieži ir hipergonadotropis hipogonādisms, ja ir traucēti hipotalāma–hipofīzes–gonādu ass kompensatorie mehānismi. Tā rezultātā seruma testosterona koncentrācija ir palielināta [13]. Pārsteidzošs ir fakts, ka jauniem vīriešiem ar epilepsiju nereti konstatē arī hipogonadotropu hipogonādismu, ko saista ar AEL ietekmi uz hipotalāma–hipofīzes asi. Kā iemeslu autori min estradiola koncentrācijas palielināšanos testosterona pārvēršanās jeb konversijas rezultātā.

Autori pieļauj, ka, visticamāk, dzimumhormoniem ir nozīme sekundāri ģeneralizētu toniski klonisku lēkmju esamībā [3; 70; 27; 35]. Tomēr nav skaidru pierādījumu tam, vai reproduktīvie traucējumi biežāk novērojami ar lokalizāciju saistītajos epilepsijas veidos vai ģeneralizētas epilepsijas gadījumos [122], bet pierādīts, ka epilepsija, parciāla vai ģeneralizēta, var ietekmēt seksuālo funkciju pieaugušajiem. Kopumā iespējami lielāku ietekmi varētu novērot limbiskas izcelsmes lēkmēm nekā ģeneralizētām, lai gan joprojām daudz autoru vairāk uzmanības pievērš epilepsijai ar noteiktu lokalizāciju, vai arī nav bijis pietiekami daudz informācijas, lai spriestu par epilepsijas veidu [79].

Nav zināma vidējā diennakts lēkmju biežuma (VDLB) atšķirība starp menstruālajiem cikliem, pētot tikai sekundāri ģeneralizētas toniski kloniskas lēkmes un salīdzinot ar parciālām lēkmēm. Tiek pieļauts, ka ietekme varētu būt saistīta ar lēkmju izplatības līmeni. To apstiprina acīmredzamā proporcionālā anovulatoro/ovulatoro ciklu VDLB un pieņemtā lēkmju izplatības pakāpes saistība, kas ir sekundāri ģeneralizēta toniski kloniska lēkme > kompleksa parciāla lēkme > vienkārša parciāla lēkme. Atšķirības var arī būt saistītas ar ievērojami lielāku EP attiecību, kas ir sekundāri ģeneralizētu toniski klonisku lēkmju gadījumā [79].

Līdz ar to lielāka uzmanība jāvelta epilepsijas pacienšu menstruālajam ciklam un īpaši ovulatorajam stāvoklim, kā arī agrīnām reproduktīvā endokrīnā stāvokļa izmaiņām zēniem ar epilepsiju ne tikai tādēļ, lai rūpētos par reproduktīvo veselību un auglību kopumā, bet arī lai vispusīgi vadītu un ārstētu lēkmes [27].

Hipotalāma–hipofīzes ass funkciju izmaiņu saistība ar epilepsijas slimnieku seksualitāti

Daudziem cilvēkiem ar epilepsiju ir traucēta hipotalāma–hipofīzes ass (HHA) funkcija – luteinizējošā hormona (LH), folikulus stimulējošā hormona (FSH), gonadotropo hormonu atbrīvojošā hormona (GhRH), prolaktīna (PRL), kā arī to gala

produktu, estrogēna, testosterona un dehidroepiandrosterona (DHEAS), koncentrācija un metabolisms. Šo traucējumu radītā ietekme un antiepileptisko līdzekļu (AEL) ietekme kopā veicina hormonālos traucējumus, kas var būt saistīti ar seksuālu disfunkciju [79].

Atklāts, ka aknu enzīmus inducējošie medikamenti, kā karbamazepīns un fenitoīns, var būt visciešāk saistīti ar traucējumiem dzimumhormonu metabolismā, bet valprojskābe (VPA), enzīmu inhibitors, ir iesaistīta reproduktīvo endokrīno traucējumu ierosināšanā [79].

Ir pierādīts, ka hipotalāma–hipofīzes ass produkti – estrogēns, testosterons un DHEAS – būtiski ietekmē seksuālos orgānus. Ir atklāts, ka šo hormonu koncentrācija var ietekmēt LH, FSH un PRL, savukārt šo hormonu metabolismu var ietekmēt plašs spektrs faktoru. Faktori, kas ietekmē HHA, iekļauj epileptisku aktivitāti un medikamentu ietekmi [79].

Vairākos pētījumos autori konstatējuši, ka lēkmes, kā arī antiepileptiskie līdzekļi (AEL) ietekmē seksuālo attīstību [95; 30; 31]. Jāatzīmē, ka pētījumos par seksualitāti personām ar epilepsiju galvenokārt iztīrātas tieši fokālas epilepsijas [83].

Ir novērots, ka vīriešiem ar grūti ārstējamu jeb refraktoru deniņu daivas epilepsiju epileptiska izlāde no temporālās daivas pirms un pēc operācijas ietekmē hormonu izdalīšanos no hipotalāma un hipofīzes neatkarīgi no medikamentu radītajiem efektiem [4].

Ir veikta virkne pētījumu par epilepsijas slimnieku seksuālo aktivitāti saistībā ar saņemtajiem AEL (visbiežāk karbamazepīnu un fenitoīnu) un hormonālajām izmaiņām. Vienā no pirmajiem šāda veida pētījumiem tika konstatēts, ka epilepsijas slimniekiem ar zemu seksuālo aktivitāti bija pastāvīgi palielināta LH koncentrācija, bet brīvā testosterona koncentrācija – samazināta. Epilepsijas grupā kopumā bija pazemināta kopējā testosterona, brīvā testosterona un dehidrotestosterona koncentrācija, savukārt dzimumhormonus saistošā globulīna, LH, FSH un PRL koncentrācija bija palielināta [117]. Iepriekš tika novērots, ka antikonvulsanti inducē aknu enzīmus, kā rezultātā gan vīriešiem, gan sievietēm var palielināties dzimumhormonus saistošā globulīna koncentrācija [118]. Līdzīgus secinājumus izdarījuši arī citi autori [48; 21]. Dzimumhormonus saistošā globulīna palielināšanās rezultātā var samazināties testosterona un estradiola bioloģiski aktīvā forma. Tā sekas ir traucējumi, kas saistīti ar dzimumhormoniem, gan sievietēm, gan vīriešiem [36; 45], un arī samazināta seksuālā funkcija [83; 79].

Tādējādi epileptiskas lēkmes veicina hormonālās regulācijas izmaiņas, ietekmējot hipotalāma–hipofīzes funkciju gan pieaugušajiem, gan bērniem un pusaudžiem ar epilepsiju. Tomēr paliek aktuāls pretepilepsijas medikamentu mehānisms endokrīno traucējumu attīstībā.

Antiepileptisko līdzekļu ietekme uz hipotalāma–hipofīzes ass hormonu koncentrāciju

Atkārtotu lēkmju un antiepileptisko līdzekļu (AEL) lietošanas ietekme uz reproduktīvo endokrīno veselību bērībā un pusaudža gados ir maz pētīta. Turklāt daudz secinājumu izdarīts, balstoties tikai uz konstatētajiem faktiem par pieaugušajiem [87].

Jāatzīmē, ka pretepilepsijas medikamentu, epilepsijas un neuroendokrīnās sistēmas mijiedarbība ir sarežģīta. To ietekmē ļoti daudz dažādu faktoru. Daži autori iesaka šīs neuroendokrīnās sistēmas izmaiņas saistīt ar epilepsiju kā slimību, savukārt citi pieļauj, ka endokrīnās izmaiņas, vismaz daļēji ir saistītas ar medikamentu lietošanu [47; 62]. Tādēļ ir ļoti svarīgi noskaidrot, vai hormonālās izmaiņas, kas novērojamas pacientiem ar epilepsiju, ir epilepsijas sekas vai arī antiepileptisko medikamentu lietošanas rezultāts [40].

Autori pieļauj, ka AEL ietekmē endokrīnās funkcijas, tieši iedarbojoties uz hormonu sintēzi vai atbrīvošanu, vai arī uz neurotransmiteru sistēmām, kas kontrolē endokrīnās funkcijas. Turklāt ir ticams, ka šīs izmaiņas, vismaz daļēji, ir saistītas gan ar aknu enzīmu indukciju, gan ar traucētu perifēro metabolismu [67; 54; 98; 13; 14].

Vairākos pētījumos konstatēts, ka ilgtermiņa antiepileptiskā terapija, īpaši kombinēta, ir saistīta ar mazu augumu un pusaudža nobriešanas traucējumiem [23; 14; 15].

Vienā no pirmajiem publicētajiem pētījumiem par hipofīzes atbildi pacientiem, kas ilgtermiņā saņēma karbamazepīnu un fenitoīnu, izmantojot stimulāciju ar gonadotropo hormonu atbrīvojošo hormonu (GhRH) un tireotropo hormonu (TRH), secināts, ka pacientiem, kuri saņēma enzīmus inducējošus medikamentus, bija pārmerīga lutinizējošā hormona (LH) atbilde, kas varētu būt saistīta ar pozitīvu atgriezenisko mehānismu [10].

Vairākos pētījumos konstatēts, ka vīriešiem ar epilepsiju, kuri saņēma ilgtermiņa ārstēšanu ar AEL, galvenokārt aknu enzīmus inducējošos medikamentus, bija palielināta LH, folikulus stimulējošā hormona (FSH) un prolaktīna (PRL) koncentrācija [64], kā arī nedaudz zemāka testosterona koncentrācija nekā kontroles grupas vīriešiem [118; 102]. Literatūras dati parāda, ka pacientiem, kuri ziņoja par samazinātu seksuālo uzbudinājumu, bija ievērojami zemāka testosterona koncentrācija. Palielinātā LH koncentrācija bija saistīta ar agrāku epilepsijas sākumu. Tika pieļauts, ka salīdzināšana ar citiem AEL, kas neinducē enzīmus, kā valproātu (VPA), būtu lietderīga, jo šādi pētījumi varētu parādīt, vai hipotalāma–hipofīzes ass (HHA) traucējumi ir gala procesa rezultāts, kā, piemēram, palielināts hormonu (testosterona un estrogēna) metabolisms enzīmu indukcijas dēļ, vai arī šīs izmaiņas ir primāras [49].

Pētījumos par karbamazepīna lietošanas ietekmi uz hormonu koncentrācijas svārstībām ir interesanta atradne: īstermiņa (7 dienu ilga) karbamazepīna ekspozīcija neietekmē LH koncentrāciju [9], savukārt sievietēm ar temporālās daivas epilepsiju tika konstatēta zema seruma LH koncentrācija, bet vīriešiem ar identisku diagnozi – plašs spektrs LH un PRL mērījumu individuālo variāciju [37; 38].

Pētījumos par kombinētas ārstēšanas ietekmi uz hipofīzes sekretētajiem hormoniem autori [48] dokumentēja LH un PRL koncentrācijas izmaiņas, kas bija palielināta pacientiem, kuri saņēma kombinētu ārstēšanu ar karbamazepīnu un fenitoīnu. Zīmīga bija statistiski ievērojamā LH koncentrācijas samazināšanās pacientiem, kuri saņēma VPA. Savukārt vēlāk veiktajā pētījumā autori neatrada LH, FSH vai PRL koncentrācijas izmaiņas, lietojot karbamazepīnu vai VPA 48 jauniem vīriešiem ar epilepsiju, salīdzinājumā ar neārstētiem kontroles grupas vīriešiem [125]. Līdzīgi – kādā citā pētījumā pubertātes vecuma zēniem ar epilepsiju netika atrasta korelācija starp lamotrigīna un VPA ietekmi uz LH, FSH vai PRL koncentrāciju [113].

Ir ziņots par palielinātu dzimumhormonus saistošo globulīnu sievietēm, kuras saņēma fenitoīnu [126].

Vienā no lielākajiem pētījumiem autori dokumentēja palielinātu kopējā testosterona, LH, FSH, PRL un dzimumhormonus saistošā globulīna, bet samazinātu brīvā testosterona koncentrāciju 72 vīriešiem ar epilepsiju, kuri saņēma ilgtermiņa ārstēšanu ar dažādiem AEL, salīdzinājumā ar veselīgiem vīriešiem [118]. Turklāt pacientiem ar zemu seksuālo uzbudinājumu bija zemāka brīvā testosterona koncentrācija, lai gan izmaiņas nebija statistiski nozīmīgas. Līdzīgi pētījumi par samazināta seksuālā uzbudinājuma saistību ar ievērojami zemāku testosterona līmeni veikti arī turpmākajos gados, tādējādi apstiprinot šo hipotēzi [102] un vēlreiz pierādot AEL (konkrēti, fenitoīna) ievērojamo ietekmi uz dzimumhormonu koncentrācijas svārstībām pacientiem ar epilepsiju [37].

Pētījumā 70 zēniem un jauniem vīriešiem ar epilepsiju un 70 vecuma ziņā līdzīgiem kontroles grupas vīriešiem autori konstatēja, ka androgēnu koncentrācija pacientiem, kuri saņēma VPA ($n = 25$), bija 5 reizes augstāka nekā kontroles grupā [73].

Vēl kādā pētījumā 6 veselīgiem brīvprātīgiem vīriešiem 7 dienas bija jālieto karbamazepīns, un tika konstatēta cirkulējošā dzimumhormonu saistošā globulīna un testosterona palielināšanās un brīvā testosterona un DHEAS koncentrācijas samazināšanās [9]. Tas apstiprina hipotēzi, ka enzīmus inducējošie AEL, kā karbamazepīns, neatkarīgi (objektīvi) ietekmē dažus HHA hormonus, ko var novērot pat tad, ja nav epilepsijas.

Somu zinātnieku veiktajā pētījumā [49] ar karbamazepīnu ārstētajiem pacientiem bija būtiski augstāka dzimumhormonus saistošā globulīna koncentrācija un zemākas brīvā androgēna indeksa (BAI) vērtības un DHEAS koncentrācija nekā neārstētiem pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem. Turpmāk veiktais pētījums [48] neapstiprināja VPA monoterapijas saistību ar kādu no šiem hormonālajiem efektiem. Savukārt citā pētījumā palielinātā dzimumhormonus saistošā globulīna un samazinātā DHEAS koncentrācija 12 vīriešiem ar epilepsiju normalizējās pēc ārstēšanas maiņas no karbamazepīna uz okskarbazepīnu [45]. Zināms, ka okskarbazepīns lielās devās spēj darboties līdzīgi enzīmus inducējošajiem AEL, līdz ar to vismazāk ietekmējot reproduktīvo funkciju [97; 44].

Jāatzīmē, ka joprojām ir salīdzinoši maz pētījumu par AEL ilgtermiņa lietošanas ietekmi bērniem ar epilepsiju. Satraucošs ir arī fakts, ka pieaugušajiem epilepsijas slimniekiem ilgstoša AEL terapija bieži ir saistīta arī ar samazinātu estrogēna un estradiola koncentrāciju, kā arī sekundāru osteoporozī (130).

Kaulu blīvums un D vitamīns epilepsijas slimniekiem

Ir fakti, kas liecina, ka enzīmus inducējošo AEL lietošana ir saistīta ar samazinātu kaulu blīvumu [89; 124]. Iespējamie mehānismi ir D vitamīna uzsūkšanās un izlietošanas izmaiņas, parathormona un kalcitonīna koncentrācijas izmaiņas, kā arī seruma estrogēna koncentrācijas samazināšanās [89; 124]. Arī dažādā AEL ietekme un epilepsijas lateralitāte, kas ietekmē estradiola koncentrāciju, varētu būt vēlā ņemams faktors. Zemāka estradiola koncentrācija saistīta tieši ar enzīmus inducējošo medikamentu lietošanu [33]. Arī bērniem ar epilepsiju, kuri saņēma AEL,

vadošie pētnieki konstatējuši būtiski samazinātu kaulvielas blīvumu daudzos gūžu un mugurkaula reģionos [109; 2; 8; 16; 119].

Tādējādi jāsecina, ka AEL ir būtisks epilepsijas ārstēšanas pamatnosacījums, lai gan tiem var būt arī blakusparādības, kas negatīvi ietekmē seksuālo un reproduktīvo funkciju, kā arī kaulu blīvumu. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai bērni un pusaudži ar epilepsiju saņem pietiekamu daudzumu D vitamīna, īpaši tie pacienti, kuru ārstēšanā tiek lietoti enzīmus inducējošie AEL [88].

Secinājumi

Epileptiskas lēkmes ietekmē bērna fizisko un garīgo attīstību, uzvedību un emocijas. Nav skaidra atkārtotu epileptisku lēkmju un ilgstošas pretepilepsijas medikamentu lietošanas ietekme uz reproduktīvo veselību bērniem un pusaudžiem. Nav daudz faktu par augšanas hormona un IGF-1 ass saistību ar epilepsiju, tomēr IGF-1 koncentrāciju tieši ietekmē augšanas hormona svārstības. Sievietēm ar epilepsiju bieži novēro policistiskās olnīcas un policistisko olnīcu sindromu. Epileptiskas lēkmes pārlieku stimulē vai, tieši otrādi, nomāc dzimumhormonu izdalīšanos. Pretepilepsijas medikamenti veicina insulīna rezistences attīstību, hormonu koncentrācijas izmaiņas, kā arī kaulu blīvuma samazināšanos.

Literatūra

1. Andrade-Olivie, M. A., Garcíá-Mayor, R. V., González Lestón, D., et al. Serum insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 and IGF-1 levels during childhood and adolescence – A cross-sectional study. *Pediatr Res* 1995; 38: 149-155.
2. Andress, D. L., Ozuna, J., Tirschwell, D. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 781-6.
3. Backstrom, T. Epileptic seizures in women related to plazma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 321-347.
4. Bauer, J., Jarre, A., Klingmüller, D., et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: A study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41: 163-167.
5. Beaussart, M., Faou, R. Evolution of epilepsy with Rolandic (centrotemporal) paroxysmal foci. *Epilepsia* 1978; 19: 37-342.
6. Ben-Shlomo, I., Franks, S., Adashi, E. Y. The polycystic ovary syndrome: Nature or nurture? *Fertil Steril* 1995; 63: 953-4.
7. Betts, T., Yarrow, H., Dutton, N., et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 323-9.
8. Chung, S., Ahn, C. Effects of antiepileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. *Brain Dev* 1994; 16: 382-5.
9. Connel, J. M. C., Rapeport, W. G., Beastal, G. H., et al. Changes in circulating androgens during short-term carbamazepine therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 347-51.
10. Dana-Haeri, J., Oxley, J., Richens, A. Pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing and thyrotrophin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20: 163-168.
11. Dworetzky, B. A., Townsend, M. K., Pennell, P. B., Kang, J. H. Female reproductive factors and risk of seizure or epilepsy: Data from the Nurse's Health Study II. *Epilepsia* 2012 (Series 4); 53 (1): 1-4.

12. Edwards, H. E., MacLusky, N. J., Burnham, W. M. The effect of seizures and kinking on reproductive hormones in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 753-762.
13. El-Khayat, H. A., Shatla, H. M., Ali, G. K., et al. Physical and hormonal profile of male sexual development in epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (3): 447-52.
14. El-Khayat, H. A., Abd El – Basset, F. Z., Tomoum, H. Y., Tohamy, S. M., et al. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1106-1115.
15. El-Khayat, H. A., Amy, G. S., Tmoum, H. Y., Mamdouh, R. M., et al. Growth hormone levels in children and adolescents with epilepsy. *Eur J Pediatr Neurol* 2010; 14: 508-512.
16. Farhat, G., Yamout, B., Mikati, M. A., Demirjian, S., et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-53.
17. Fenwick, P. B., Mercer, C., Grant, R., et al. Nocturnal penile tumescence and serum testosterone levels. *Arch Sex Behav* 1986; 15: 13-21.
18. Fernandez-Guasti, A., Kruijver, F. P., Fodor, M., et al. Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. *J Comp Neurol* 2000; 425: 422-435.
19. Francheschi, M., Perego, L., Cavagnini, F., et al. Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic – pituitary axis in men. *Epilepsia* 1984; 25: 46-52.
20. Frye, C. A., Rhodes, M. E., Walf, A., Harney, J. Progesterone reduces pentylenetetrazol-induced ictal activity of wild-type mice but not those deficient in type 15 α -reductase. *Epilepsia* 2002; 43:14-17.
21. Galimberti, C. A., Magri, F., Copello, F., Arbasino, C., Chytiris, S., et al. Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment: relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. *Epilepsia* 2009; 50: 28-32.
22. Genton, P., Bauer, J., Duncan, S., et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 295-304.
23. Guo, C., Ronen, G., Atkinson, S. Long term valproate and lamotrigine treatment may be marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (9): 1141-7.
24. Hauser, W. A. Incidence and prevalence. In: Engel, J. Jr, Pedley, T. A. Eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 47-57.
25. Hauser, W. A., Hesdorfer, D. C. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. New York: Demos, 1990;
26. Hauser, W. A., Kurland, L. T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935-1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.
27. Herzog, A. G., Fowler, K. M., Sperling, M. R., Liporace, J. D., et al. Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles. *Epilepsia* 2011; 52 (Series 4): 1843-1848.
28. Herzog, A. G. Catamenial epilepsy: definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17: 151-9.
29. Herzog, A. G. Disorders of reproduction in patients with epilepsy. *Seizure* 2008a; 17: 101-10.
30. Herzog, A. G. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006; 66 (Suppl 3): S23-28.
31. Herzog, A. G., Fowler, K. M. Sexual hormones and epilepsy: threat and opportunities. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 167-172.
32. Herzog, A. G., Harden, C. L., Liporace, J., Pennel, P., Schomer, D. L., Sperling, M., Fowler, K., Nikolov, B., Shuman, S., Newman, M. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol* 2004; 56: 431-434.

33. Herzog, A. G., Coleman, A. E., Jacobs, A. R., et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 625-37.
34. Herzog, A. G. Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy: I. Brain, reproductive steroids and emotions. *Psychosomatics* 1999; 40: 95-100.
35. Herzog, A. G., Klein, P., Ransil, B. J. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1082-1088.
36. Herzog, A. G. Hormonal changes in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 34: 323-6.
37. Herzog, A. G., Seibel, M. M., Schomer, D. L., et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341-346.
38. Herzog, A. G., Seibel, M. M., Schomer, D. L., et al. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986a; 43: 341-346.
39. Herzog, A. G., Seibel, M. M., Schomer, D. L., et al. Temporal lobe epilepsy: An extrahypothalamic pathogenesis for polycystic ovary syndrome? *Neurology*, 1984; 34: 1389-1393.
40. Herzog, A. G., Russel, V., Vaitukaitis, J. L., Geschwind, N. Neuroendocrine dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1982; 39: 133-5.
41. Holmes, G. L. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia* 1997; 38: 12-30.
42. Isojärvi, J. I. T., Laatikainen, T. J., Knip, M., et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579-584.
43. Isojärvi, J. I. T., Laatikainen, T. J., Pakarinen, A. J., et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1283-1288.
44. Isojärvi, J. I. T., Lofgren, E., Juntunen, K. S. T. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004; 62: 247-253.
45. Isojärvi, J. I. T., Pakarinen, A. J., Rautio, A., et al. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 461-4.
46. Isojärvi, J. I. T., Repo, M., Pakarinen, A. J., et al. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 360-70.
47. Isojärvi, J., Laatikainen, T. J., Pakarinen, A. J., Juntunen, K., Myllylä, V.V. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 11/4/93; 329 (Issue 19): 1383-1388.
48. Isojärvi, J. I. T., Pakarinen, A. J., Ylipalosaari, P. J., et al. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990; 47: 670-6.
49. Isojärvi, J. I. T., Pakarinen, A. J., Myllylä, V. V. Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male patients with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1989; 30: 446-52.
50. Iyoda, K., Ogawa, K., Okazaki, T., Terasaki, T., Moriwake, T. An investigation of growth and growth disorders in school-aged patients with post-West syndrome. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 1): 85-86.
51. Iyoda, K., Tobiume, H., Kanzaki, S., Takano, S., Seino, Y. Suppression of nocturnal growth hormone secretion in epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Pediatrics International* 1999; 41: 192-194.
52. Joffe, H., Cohen, L. S., Suppes, T., McLaughlin, W. L., Lavori, P., et al. Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1078-1086.
53. Kafali, G., Erselcan, T., Tanzer, F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr (Phila)* 1999; 38 (2): 93-8.
54. Kritzler, R. K., Vining, E. P., Plotnic, L. P. Sodium valproate and corticotropin suppression in the child treated for seizures. *J Pediatr* 1983; 102 (1): 142-3.

55. Kurowski, H. L., Gospe, S. M. Jr., Zeman, F. J., et al. Nutritional factors and anticonvulsant therapies: effect on growth in children with epilepsy. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 858-61.
56. Laidlaw, J. Catamenial epilepsy. *Lancet* 1956; 271: 1235-1237.
57. Lennox, W. G., Cobb, S. Up to two-thirds of women with catamenial epilepsy may experience the onset of seizures within 3 years of menarche. *Epilepsy Med* 1928; 27: 105-290.
58. Löfgren, E., Mikkonen, K., Tolonen, U., Pakarinen, A., et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 77-83.
59. Logothetis, J., Harner, R., Morrell, F. The role of estrogēns in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 1959; 9: 352-360.
60. Longo, L. P. S., Saldana, L. E. G. Hormones and their influences in epilepsy. *Acta Neurol Latinoam* 1966; 12: 29-47.
61. Loy, R., Gerlach, J. L., McEwen, B. S. Autoradiographic localization of estradiol-binding neurons in the rat hippocampal formation and entorhinal cortex. *Brain Res* 1988; 467: 245-251.
62. Luef, G., Abraham, I., Trinka, E., Seppi, K., Unterberger, I., Alge, A., et al. Hyperandrogensim, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross-sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002; 48: 91-102.
63. Macardle, B. M., McGowan, M. E. L., Greene, S. A., et al. Anticonvulsant drugs, growth, and development. *Arch Dis Child* 1987; 62: 615-7.
64. Macphee, J. A., Larkin, J. G., Butler, E., et al. Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic male receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia* 1988; 29: 468-75.
65. Macphere, G. J. A., Larkin, J. G., Butler, E., et al. Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long term antiepileptic medication. *Epilepsia* 1988; 29: 468-75.
66. Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986; 232: 1004-1007.
67. Masala, A., Meloni, T., Alagna, S., et al. Pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing and thyrotropin-releasing hormones in children receiving phenobarbitone. *Br Med J* 1980; 281 (6249): 1175-7.
68. Matthew, E., Woods, J. F. Growth hormone and prolactin in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1993; 16: 215-22.
69. Mattson, R. H., Cramer, J. A. Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1985; 26 (suppl 1): S40-51.
70. Mattson, R. H., Kamer, J. A., Caldwell, B. V., Cramer, J. A. Seizure frequency and the menstrual cycle: a clinical study. *Epilepsia* 1981; 22: 242.
71. McEwen, B. S., Alves, S. E. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Rev* 1999; 20: 279-307.
72. McEwen, B. S., Davis, P., Gerlach, J., et al. Progesterin receptors in the brain and pituitary gland, in: Bardin, C. W., Mauvais-Jarvis, J., Milgrom, E. (eds): *Progesterone and Progesterins*. New York, NY, Raven Press 1983, pp 59-76.
73. Mikkonen, K., Vainionpää, L. K., Pakarinen, A. J., et al. Long – term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurol* 2004; 62: 445-50.
74. Mizrahi, E. M. Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: lessons from clinical experience. *Epilepsia* 1999; 40: S42-50.

75. Morrell, M. J., Hayes, F. J., Sluss, P. M., Adams, J. M., et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008; 64: 200-211.
76. Morrell, M. J., Giudice, L., Flynn, K. L., Seale, C. G., Paulson, A. J., et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 704-711.
77. Morrell, M. J. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999; 53 (suppl 1): S42-8.
78. Morrell, M., J. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia* 1992; 33: 549-61.
79. Morris III, G. L., Vanderkolk, C. Human sexuality, sex hormones, and epilepsy. *Epilepsy and Behav* 2005; 7: S22-S28.
80. Moshé, S. L. Sex and the substantia nigra: administration, teaching, patient care and research. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 484-94.
81. Moshé, S. L., Koszer, S., Wolf, S. M. et al. Developmental aspects of epileptogenesis. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practise*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 139-50.
82. Moshé, S. L., Shinnar, S., Swan, J. W. Partial (focal) seizures in developing brain. In: Schwarzkroin, P. A., Moshé, S. L., Noebels, J. L., et al., eds. *Brain development and epilepsy*. New York: Oxford University Press, 1995: 34-65.
83. Murialdo, G., Galimberti, C. A., Fonzi, S., et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995; 36: 360-5.
84. Nettekoven, S., Ströhle, A., Trunz, B., Wolters, M., Hoffmann, S., Horn, R., Welkoborsky, H.J., et al. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *European Journal of Pediatrics*, Dec2008, Vol. 167 Issue 12: 1369-1377.
85. Newmark, N. E., Penry, J. K. Catamenial epilepsy: A review. *Epilepsia* 1980; 21: 281-300.
86. Nordstrom, P., Lorentzon, R. Influence of heredity and environment on bone density in adolescent boys: a parent-offspring study. *Osteoporos Int* 1999; 10 (4): 271-7.
87. Opaleke, A., Helmers, S. Hormonal consequences of epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 14: 189-195.
88. Pack, A. M., Reddy, D. S., Duncan, S., Herzog, A. Neuroendocrinological aspects of epilepsy: Important issues and trends. *Epilepsy & Behav*. 2011; 22: 94-102.
89. Pack, A. M., Walczak, T. S. Bone health in women with epilepsy: clinical features and potential mechanisms. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 305-28.
90. Palmert, M. R., Gordon, C. M., Kartashov, A., et al. Screening of abnormal polycystic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1017-1023.
91. Panayiotopoulos, C.P. What is Epilepsy? Definitions. In: Panayiotopoulos, C.P., editor. *Epileptic syndromes and their treatment*. 2nd ed. London: Springer – Verlag 2007. p. 2.
92. Panayiotopolous, C. P. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: A 15-year prospective study. *Ann Neurol* 1989; 26: 51-56.
93. Paul, S. M., Purdy, R. H. Neuroactive steroids. *FASEB* 1992; 6: 2311-2322.
94. Pfaff, D., Keiner, M. Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nerous system in female rat. *J Comp Neurol* 1973; 151: 121-158.
95. Quigg, M., Kiely, J. M., Shneker, B., et al. Interictal and postictal alterations of ulsatile secretions of luteinizing hormone in temporal lobe epilepsy in men. *Ann Neurol* 2002; 51: 539-542.
96. Ramsay, R. E., Salter, J. D. Effects of antiepileptic drugs on hormones. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 6): S60-7.
97. Rättyä, J., Turkka, J., Pakarinen, A. J. Reproductive endocrine effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 31-36.

98. Rättyä, J., Vainionpää, L., Knip, M., Lanning, P., Isojärvi, J. I. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 1999; 103 (3): 588-93.
99. Reddy, D. S. Anticonvulsant activity of the testosterone-derived neurosteroid 3 α -androstenediol. *Neuroreport* 2004; 15: 515-518.
100. Reddy, D. S., Kim, H. Y., Rogawski, M. A. Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 328-336.
101. Robinson, P. B., Harris, M., Harvey, W. Abnormal skeletal and dental growth in epileptic children. *Braz Dent J* 1983; 154 (1): 9-13.
102. Rodin, E., Subramanian, M. G., Kilroy, J. Investigation of sex hormones in male epileptic patients. *Epilepsia* 1984; 25: 690-4.
103. Roscizewska, D. The course of epilepsy at the age of puberty in girls. *Neurol Neurochir Pol* 1975; 9: 597-602.
104. Rozza, L., Marcolla, A., Ferari, G. Endocrine function changes in young males during long-term antiepileptic therapy with phenobarbitone and carbamazepine. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8 (4): 331-6.
105. Rupprecht, R., Hauser, C. A. E., Trapp, T., et al. Neurosteroids: molecular mechanisms of action and psychopharmacological significance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 56: 1-6.
106. Scharfman, H. E., Mercurio, T. C., Goodman, J. H., Wilson, M. A., MacLusky, N. J. Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 2003; 23: 11641-11652.
107. Schumacher, M. Rappid membrane effects of steroid hormones: an emergic concept in neuroendocrinology. *Trends Neurosci* 1990; 13: 359-62.
108. Shavitt, G., Lerman, P., Korczyn, A. D. Phenytoin pharmacokinetics in catamenial epilepsy. *Neurology* 1984; 34: 959-961.
109. Sheth, R. D., Wesolowski C. A., Jacob, J. C., et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256-62.
110. Simerly, R. B., Swanson, L. W., Chang, C., et al. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: An in situ hybridisation study. *J Comp Neurol* 1990; 1: 76-95.
111. Smith, S. S. Estrogen administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long term effect. *Br Res* 1989; 503: 354-357.
112. Spiliotis, B. E., August, G. P., Hung, W., Sonis, W., Mendelson, W., Bercu, B. B. Growth hormone neurosecretory dysfunction: A treatable cause of short stature. *JAMA* 1984; 251: 2223-30.
113. Stephen, L. J., Kwan, P., Shapiro, D., et al. Hormone profiles of young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42: 1002-6.
114. Takeshita, H., Kawahara, R., Nagabuchi, T., et al. Serum prolactin, cortisol and growth hormone concentration after various epileptic seizures. *Jpn J. Psychiatr. Neurol.* 1986; 40: 617-23.
115. Thurman, D.J., Beghi, E., Begley, C.E., Berg, A.T., et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* Sep. 2011; 52 (Suppl 7) 2-26.
116. Timiras, P. S., Hill, H. F. Antiepileptic drugs. In: Glaser, G. H., Penry, P. K., Woodberry, D. M., eds. *Hormones and epilepsy: antiepileptic drugs: mechanisms of action*. New York: Raven Press, 1980, 655-66.
117. Toone, B. K., Edeh, J., Fenwick, P., et al. Hormonal and behavior changes in male epileptics. In: Porter, R. J., ed. *Advances in epileptology*. New York: Raven Press; 1984, 283-9.

118. Toone, B. K., Wheeler, M., Nanjee, M., et al. Sex hormones, sexual activity, and plazma anticonvulsant levels in male epileptics. *Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 824-6.
119. Tsukahara, H., Kimura, K., Todoroki, Y., et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. *Pediatr Int* 2002; 44: 247-53.
120. Valdizan, J. R., Vergara, J. M., Rodriguez, J. P., et al. Nocturnal prolactine and growth hormone levels in children with complex partial and generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 86: 139-41.
121. Velišková, J., Claudio, O. I., Galanopoulou, A. S., Lado, F. A., et al. Seizures in developing brain. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl. 8): 6-12.
122. Verrotti, A., Loiacono, G., Laus, M., Coppola, G., Chiarelli, F., Tiboni, G. M. Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: Emerging issues. *Rep Toxicol* 2011; 31: 519-527.
123. Verrotti, A., D'Egidio, C., Mohn, A., Coppola, G., Parisi, P., Chiarelli, F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia* 2011; 52 (2): 199-211.
124. Verrotti, A., Coppola, G., Parisi, P., Mohn, A., Chiarelli, F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 1-10.
125. Verrotti, A., Basciani, F., Morresi, S., et al. Sex hormone levels in young male patients with epilepsy receiving carbamazepine and valproic acid and after their withdrawal. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 871-2.
126. Victor, A., Lundberg, P. O., Johansson, E. D. Induction of sex hormone binding globulin by phenytoin. *Br Med J* 1977; 2: 934-5.
127. Wheless, J. W., Kim, H. L. Adolescent seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3): 33-52.
128. Wooley, C. S., Weiland, N. G., McEwen, B. S., Schwartzkroin, P. A. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci* 1997; 17: 1848-1859.
129. Wooley, D. E., Timiras, P. S. The gonad-brain relationship: Effects of female sex-hormones on electroshock convulsions in the rat. *Endocrinology* 1962; 63: 953-954.
130. Marcus, R. Secondary forms of osteoporosis. New York: Raven Press; 1992.

Summary

Objective. *To determine possible mechanisms of altered neuroendocrine regulation in children and adolescents with epilepsy.*

Study participants. *Children and adolescents with epilepsy.*

Conclusions. *Growth and development is commonly altered in children and adolescents with epilepsy along with changes in hormone levels stimulated by disturbances in neuroendocrine regulation. Changes in growth hormone levels influence IGF-I alterations. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome is often observed in epileptic women. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis is directly affected by epilepsy Antiepileptic drugs provoke insuline resistance, hormonal changes, and reduce bone density.*

Keywords: *Children and adolescents, epilepsy, hormone levels, antiepileptic drugs.*

LATVIJAS UNIVERSITĀTES RAKSTI
788. sējums. Medicīna. 2012

Latvijas Universitātes Akadēmiskais apgāds
Baznīcas iela 5, Rīga, LV-1010
Tālr. 67034535