

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
RAKSTI

806. SĒJUMS

Medicīna

SCIENTIFIC PAPERS
UNIVERSITY OF LATVIA

VOLUME 806

Medicine

SCIENTIFIC PAPERS
UNIVERSITY OF LATVIA

VOLUME 806

Medicine

UNIVERSITY OF LATVIA

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
RAKSTI

806. SĒJUMS

Medicīna

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

Galvenā redaktore *Dr. habil. med. asoc. 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** (RAKUS Onkoloģijas centrs)

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

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

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

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

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

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

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

Latviešu valodas literārā redaktore **Ruta Puriņa**

Angļu valodas literārā redaktore **Andra Damberga**

Maketu veidojusi **Andra Liepiņa**

Visi krājumā ievietotie raksti ir recenzēti.

Pārpublicēšanas gadījumā nepieciešama Latvijas Universitātes atļauja.

Citējot atsauce uz izdevumu obligāta.

© Latvijas Universitāte, 2015

ISSN 1407-2157

ISBN 978-9984-45-977-6

Saturs/Contents

Līga Saulīte, Vadims Parfejevs, Mārtiņš Borodušķis, Una Riekstiņa

Neirotrofo faktoru ietekme uz neuroektodermas marķieru ekspresiju ādas mezenhimālajās cilmes šūnās

The impact of neurotrophic factors on the expression of neuroectodermal markers in skin mesenchymal stem cells 7

Diāna Zandere, Aldis Puķītis

Pirmreizēju un atkārtotu endoskopiskās retrogrādās holangiopankreatogrāfijas (ERHP) datu analīze postholecistektomijas pacientēm Latvijā

Analysis of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) data of post-cholecystectomy female patients in Latvia 18

Līva Šperla-Skritņika, Kaspars Peksis, Tālis Kauliņš

Deguna elpošanas obstrukcijas saistība ar elpošanas traucējumiem miegā

Relation Between Nasal Patency and Sleep Disordered Breathing 50

Nadezhda Berzina, Jurijs Markovs, Gundega Knipse, Dzanna Krumina

Iron absorption and oxidative stress in the gut mucosa

Dzelzs uzsūkšanās un oksidatīvais stress zarnu gļotādā 65

Inguna Ebela, Iriša Zīle, Nadīne Muciņa, Inta Čerņavska, Danute Ražuka-Ebela, Ingrīda Rumba-Rozenfelde

Zīdaiņu mirstības atšķirības Latvijā saistībā ar mātes dzīvesvietu un atsevišķiem sociālekonomiskiem rādītājiem

Differences in infant mortality in Latvia in relation to maternal area of residence and several socioeconomic indicators 70

Danute Ražuka-Ebela, Ilze Kreicberga, Dace Rezeberga, Agnese Stūrmane, Ivanda Franckeviča, Dace Matule, Inguna Ebela, Aivars Lejnieks, Andrejs Ivanovs, Mārcis Trapencieris, Rauls Vēliņš

Perinatālā mirstība Latvijā 2010. gadā – Roche Akadēmijas pilotprojekts

Perinatal mortality in Latvia in 2010 – Roche Academy pilot project 85

Imanta Ozola-Zālīte, Aldis Puķītis

Attēl diagnostikas metožu informativitāte holecistolitiāzes diagnostikā
salīdzinājumā ar endoskopiskās retrogrādās holangiopankreatogrāfijas datiem
*Informativity of imaging diagnostic methods in diagnostics of
choledocholithiasis in comparison with endoscopic retrograde
cholangiopancreatography data* 105

Iveta Līduma, Laura Jurka, Sergejs Isajevs, Aija Žileviča

Staphylococcus epidermidis – biofilmu veidotāji uz acs kontaktlēcām
Staphylococcus epidermidis – Biofilm makers on eye contact lenses 118

Neurotrofo faktoru ietekme uz neuroektodermas marķieru ekspresiju ādas mezenhimālajās cilmes šūnās *The impact of neurotrophic factors on the expression of neuroectodermal markers in skin mesenchymal stem cells*

Līga Saulīte,¹ Vadims Parfejevs,² Mārtiņš Borodušķis,¹ Una Riekstiņa²

¹ Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultāte
Kronvalda bulv. 4, Rīga, LV-1010

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

E-pasts: una.riekstina@lu.lv

Ādas cilmes šūnas, pakļautas specifiskiem apstākļiem, spēj iegūt neironu un glijas šūnu īpašības, kas padara tās piemērotas reģeneratīvu terapiju veidošanai. Kultivēšanas barotnes sastāvs ir faktors, kas stimulē cilmes šūnu diferenciāciju *in vitro*. Lai virzītu šūnu diferenciāciju neuroektodermas virzienā, barotņu sastāvā tiek lietoti tādi neurotrofie faktori kā neuregulīns, forskolīns, neirotrofīns-3 un BDNF.

Darba mērķis bija analizēt neurotrofo faktoru ietekmi uz neuroektodermas marķieru ekspresiju ādas mezenhimālajās cilmes šūnās (Ā-MCŠ).

Neuroektodermas gēnu ekspresiju Ā-MCŠ noteica ar RT-PCR metodi pēc diferencēšanas glijas (GD), neironu (ND) un Švāna šūnu barotnēs. Ar RT-PCR metodi analizēja 15 neuroektodermas gēnu ekspresiju. *Sox10*, *NES* un *TUBB3* gēni tika analizēti arī ar kvantitatīvo PCR (qPCR) metodi.

RT-PCR rezultāti uzrādīja atšķirības *Pax6* gēna ekspresijā atkarībā no neurotrofo faktoru klātbūtnes barotnēs. *Pax6* gēna ekspresija palielinājās ND barotnē, tādējādi *Pax6* varētu tikt izmantots kā specifisks marķieris, lai raksturotu diferenciācijas gaitu neironu virzienā. qPCR analīze parādīja, ka Švāna šūnu barotnē pieauga *Sox10* ekspresija, neirodiferenciācijas barotnē pieauga *TUBB3* ekspresija un *NES* ekspresija palielinājās gan neirodiferenciācijas, gan Švāna šūnu barotnēs.

Atslēgvārdi: mezenhimālās cilmes šūnas, neurotrofie faktori, gēnu ekspresija, neuroektoderma.

Ievads

Āda ir orgāns ar augstām reģenerācijas spējām, kas satur plašu cilmes šūnu daudzumu. Dermā ir atrodamas multipotentas šūnas, kurām piemīt pašatjaunošanās spēja, lēns šūnas dalīšanās cikls, augsts proliferācijas potenciāls un spēja diferencēties par citiem šūnu veidiem, piemēram, tauku, kaulu, gludo muskuļu, aknu, neironu, glijas šūnām, kā arī par šūnām, kuru fenotips atbilst perifērajiem neironiem un Švāna šūnām [1–2]. Visaugstākais neuroģenēzes potenciāls piemīt embrionālajām cilmes šūnām, taču to izmantošana ir saistīta ar daudzām ētiskām pretrunām un imūno atgrūšanu, tādēļ multipotentu šūnu atklāšana ādā ir viens no terapeitiski nozīmīgākajiem atklājumiem pieaugušo cilmes šūnu pētījumos [3].

No ādas priekšteču šūnām (ĀPŠ) iespējams iegūt neirālas, glijas un mezodermas izcelsmes šūnas [4–5]. Līdzīgs potenciāls piemīt nervu kores cilmes šūnām, kas izveidojas embriogēnēzes 16. dienā un 21. dienā migrē no neirālās caurules uz citām embrija struktūrām, veidojot dažādus šūnu veidus un audus, tajā skaitā perifēro neironu priekštečus [6–7]. Salīdzinot gēnu ekspresiju kultivētās ĀPŠ un embrionālajā nervu korē, ir atklāts, ka ĀPŠ ekspresē daudzus nervu korei raksturīgus marķierus, to skaitā arī transkripcijas faktoros, piemēram, *Slug*, *Snail*, *Twist*, *Pax3*, *Sox9* [8]. Fernandess ar kolēģiem [8] postulē, ka ĀPŠ ir multipotenti nervu kores priekšteči, kuri zīdītāju audos nonāk embriogēnēzes laikā un saglabājas arī pieaugušā indivīdā.

Neirodiferenciācijas protokolos kā diferenciāciju inducējošās vielas lielākoties tiek izmantoti neirotrofie faktori BDNF, NT-3, taču nereti tiek lietoti arī NGF, EGF, bFGF [2, 9–10]. Šo faktoru pievienošana pamata barotnei veicina neironu veidošanos no nediferencētām priekšteču šūnām. Ādā esošās nestīna pozitīvas šūnas neirotrofo faktoru klātbūtnē iziet fenotipisku pāreju no priekšteča šūnas uz neironu, kam raksturīga neironālo marķieru βIII-tubulīna, NFM, MAP2, GAP-43 ekspresija [9, 7, 26]. ĀPŠ neirodiferenciācijas laikā iegūst neironu šūnām raksturīgu morfoloģiju, kā arī ekspresē neironālos marķierus un tādējādi atbilst daudziem neirālās diferenciācijas kritērijiem [9].

Pētījumos par ĀPŠ glijas diferenciāciju lielākoties cenšas iegūt Švāna šūnas. Švāna šūnas ir viens no neiroglijas šūnu veidiem, kuras ir iesaistītas nervu atīstībā un reģenerācijā, tās nodrošina nervu trofisko funkciju, kā arī producē nervu ārpusšūnu matriksu. Švāna šūnu diferenciācijas protokolos kā neirotrofie faktori lielākoties tiek lietoti forskolīns un neuregulīns β [2, 11–12]. Pētījumos ar kaula smadzeņu cilmes šūnām Vakao ar kolēģiem [13] izmanto 2-merkaptotanolu un retīnskābi, lai diferencētas šūnas atgrieztu nediferencētā stāvoklī, un tikai pēc tam barotnes sastāvam pievieno forskolīnu un neuregulīnu, lai inducētu Švāna šūnu veidošanos. Švāna šūnām ir raksturīga ovāla forma, izvirzīts kodols un bipolāri izaugumi, kuri veido šūnas vārpstveida formu [14, 2]. Izšķir mielinizējošas un nemielinizējošas Švāna šūnas. To fenotips ir atkarīgs no mijiedarbības ar sensoro vai motoro nervu šķiedru [15]. Diferencējot ĀPŠ šo neirotrofo faktoru klātbūtnē, tiek iegūtas bipolāras šūnas, kuras ekspresē *S100β*, CNPāzi – Švāna šūnām un oligodendrocītiem raksturīgus marķierus, kā arī GFAP – Švāna šūnām un astrocītiem raksturīgu marķieri [2]. Mielinizējošas Švāna šūnas ekspresē tādus proteīnus kā *S100β*, P0, PMP22 un MBP [8, 15]. Papildus Švāna šūnu marķieriem diferencētas ĀPŠ viscaur glijas diferenciācijas laikā ekspresē nervu kores transkripcijas faktoru *Sox10*, kurš ir iesaistīts nervu kores šūnu dzīvotspējas saglabāšanā un gliālā fenotipa veidošanā [16–17]. Kultivētas kopā ar perifērajiem neironiem, no ĀPŠ iegūtās Švāna šūnas apvienojas ar neironu aksoniem un ekspresē mielīna proteīnus P0, MBP, tajā pašā laikā izejot morfoloģisku diferenciāciju, kas saistīta ar mielinizāciju. Līdzīga saistīšanās ar nervu aksoniem ir novērojama arī pētījumos ar primārajām Švāna šūnām *in vivo* sistēmās [11].

Ādas cilmes šūnu spēja pašatjaunoties un diferencēties padara tās piemērotas reģeneratīvās medicīnas pētījumiem, uz šūnām un audiem balstītu terapiju izstrādei, kā arī medikamentu testēšanai. Daudzi pētījumi ir pierādījuši šūnu terapiju potenciālo izmantojumu sensoro vai motoro funkciju uzlabošanā, izmantojot *ex vivo*

diferencētas un transplantētas cilmes šūnas [7]. Lai pārbaudītu, vai cilmes šūnas ir ieguvušas neironu vai glijas šūnu īpašības, tiek analizēta specifisku neuroektodermas marķieru ekspresija.

Materiāli un metodes

Primāro šūnu kultūras

Cilvēka dermas cilmes šūnu kultūras (kods D70, D74, D76) tika iegūtas no Gaiļezera mikroķirurģijas un plastiskās ķirurģijas centra pēcooperāciju materiāliem. Paraugus ievāca pētījumā, kas saņēmis LU EKMI Zinātniskās izpētes ētikas komisijas pozitīvu atzinumu. Ādas cilmes šūnas tika izdalītas no ādas paraugiem, kā aprakstīts iepriekš [18]. Šūnas tika kultivētas S10 barotnē, kas satur DMEM (Invitrogen, ASV) / F12 (Sigma-Aldrich, ASV) (3:1), 10% FBS (Invitrogen, ASV), kam pievienots penicilīna/streptomicīna (100 u/ml, 100 µg/ml) maisījums (Invitrogen, ASV). Šūnas tika tripsinizētas un pārsētas, līdz ko bija sasniegta 80–90% šūnu konfluence. Pētījumā tika izmantotas šūnu kultūras no trešās līdz piektajai pasāžai.

Šūnu diferenciacija neuroektodermas līnijās

Uzsākot diferenciaciju, Ā-MCš tika kultivētas vienu dienu S10 barotnē. Pēc vienas dienas S10 barotne tika aizstāta ar bezseruma preindukcijas barotni (FEB), kas satur DMEM/F12 (3:1), 1% B27 (Invitrogen, ASV), (20 ng/ml) EGF (R & D Systems, ASV), (20 ng/ml) FGF (Sigma-Aldrich, ASV), penicilīna/streptomicīna maisījumu [16]. Pēc 3 dienām FEB barotne tika aizstāta ar neirālās diferenciacijas barotni (ND) vai glijas diferenciacijas barotni (GD). ND barotne satur neurobazālo barotni (Invitrogen), kam pievienots 1% FBS, 2% B27, 1% N2 (Invitrogen, ASV), (10 ng/ml) BDNF (R & D Systems, ASV), (10 ng/ml) NT-3 (R & D Systems, ASV) un penicilīna/streptomicīna maisījums [9]. GD barotne satur DMEM/F12 (3:1), kam pievienots 1% FBS, 2% B27, (4 µM) forskolīns (Sigma-Aldrich, ASV), (50 ng/ml) neuregulīns (R & D Systems, ASV) un penicilīna/streptomicīna maisījums [16]. Šūnas ND un/vai GD barotnē tika kultivētas vienu nedēļu ar daļēju barotnes nomaiņu ik pēc četrām dienām.

Švāna šūnu diferencēšanai cilmes šūnas vienu diennakti tika kultivētas 2-merkaptotanolā barotnē (BME), kas satur DMEM, 1 mM 2-merkaptotanolu (Sigma-Aldrich, ASV) un penicilīna/streptomicīna maisījumu [13]. BME barotne tika aizstāta ar retīnskābes (RA) barotni, kura satur DMEM, 10% FBS, (35 ng/ml) *all-trans* retīnskābi (Sigma-Aldrich, ASV) un penicilīna/streptomicīna maisījumu [13]. RA barotnē šūnas tika kultivētas 3 dienas. Pēc 3 dienām RA barotne tika aizstāta ar Švāna priekšteču šūnu (SPB) barotni, kura satur DMEM, kam pievienots 10% FBS, (5 µM) forskolīns, (10 ng/ml) FGF, (5 ng/ml) PDGF-AA (R & D Systems, ASV), (200 ng/ml) neuregulīns un penicilīna/streptomicīna maisījums [13]. SPB barotnē šūnas tika kultivētas 4 dienas.

Reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakcija (RT-PCR)

RNS tika izdalīts no 300 000 šūnu pēc QIAzol ražotājfirmas (Qiagen, ASV) ieteiktā protokola. 1000 ng/μl RNS 30 minūtes tika apstrādāti ar dezoksiribonukleāzēm (1 u/μl) (DNāzēm) (Thermo-Scientific, Lietuva). Komplementāros DNS (cDNS) sintezēja, izmantojot reversās transkripcijas komerciālo komplektu (Thermo-Scientific, Lietuva). Izvēlēto neiroektodermas gēnu ekspresija tika testēta ar standarta PCR (Verity, Applied Biosystems) šādos reakcijas apstākļos: aktivācija – 4 min. 95 °C, 35 cikli – kušana 5 sek. 95 °C, praimeru piesaistīšanās – 30 sek. 60 °C, DNS pavadiena sintēze – 30 sek. 72 °C (praimeru sekvences skatīt tabulā). PCR reakcijas produkti tika vizualizēti 1% agarozes gelā. *β-aktīna* gēna ekspresija tika izmantota kā pozitīvā PCR kontrole.

Kvantitatīvā polimerāzes ķēdes reakcija (qPCR)

NES, *TUBB3* un *Sox10* gēnu ekspresijas intensitāte tika analizēta pēc qPCR ar ABI Prism 7300 (Applied Biosystems), izmantojot Maxima SYBR Green/Rox qPCR Master Mix (Thermo-Scientific, Lietuva). Kā *house-keeping* jeb konstanti ekspresētais gēns tika izmantots *β-aktīns*. qPCR analīze tika veikta šādos reakcijas apstākļos: aktivācija – 4 min. 95 °C, 40 cikli – kušana 15 sek. 95 °C un praimeru piesaistīšanās/DNS pavadiena sintēze – 1 min. 60 °C, dati tika ievākti papildu ciklā – 30 sek. 72 °C. Marķiergēnu relatīvā attiecība pret *β-aktīnu* tika analizēta pēc Livaka metodes, izmantojot relatīvo CT ($2^{-\Delta\Delta CT}$) metodi [19].

Tabula. Sintētiskie oligonukleotīdi
Table. Synthetic oligonucleotides

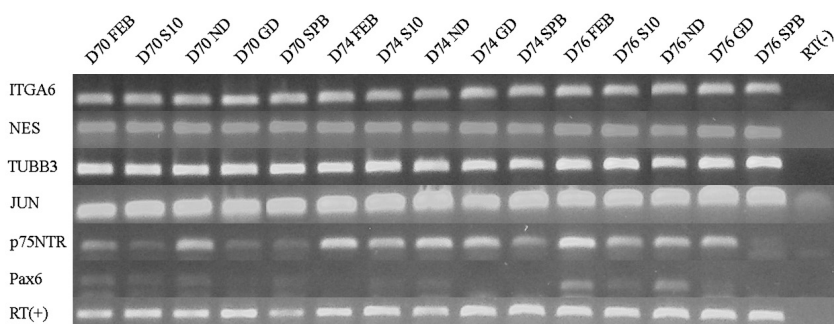
Praimera nosaukums	Sekvence (5'-3') (tiešais, reversais)
ITGA6	F - ATGCACGCGGATCGAGTTT
	R - TTCCTGCTTCGTATTAACATGCT
NES	F - GGCTGCGGGCTACTGAAAAG
	R - AGGCTGAGGGACATCTTGAGG
TUBB3	F - ACCCCAGCGGCAACTACG
	R - CCAGGACCGAATCCACCAG
SOX10	F - AAGCCTCACATCGACTTCGG
	R - TCCATGTTGGACATTACCTCGT
OLIG2	F - CACCAAGAAGGACAAGAAGCA
	R - CATCCATGGCGATGTTGA
p75NTR	F - CGAGGCACCACCGACAACCT
	R - TGGTTCACTGGCCGGCTGTT
Pax6	F - GGAGTGCCCGTCCATCTTTG
	R - GGTCTGCCCGTTCAACATCC
FABP7	F - AGAGGGACACTGGAGGGGTGT
	R - GTGGCAAAGCCCACGCCTAGA
AP2α	F - CCACTTGGGTGCGAGACCGA
	R - GGGGTCGTTGACGTGGGAGT

Praimera nosaukums	Sekvence (5'-3') (tiešais, reversais)
ErbB3	F - ACACCAACTCCAGCCACGCT
	R - TCGGTCCCTCACGATGTCCC
DHH	F - AGAACAGTGGAGCCGACCGC
	R - GACGTGGTTGCGGGACTCGT
ITGA4	F - AGAGCGCATGGCTTGGGAAG
	R - GAAGCGTTGGCGAGCCAGTT
NOTCH1	F - TTCCAGTGCAGGTGCCCCAC
	R - GCGTCCCCGTGTACCCTTCC
JUN	F - GCGCGCAGCCAAACTAACC
	R - AGGAACGAGGCGTTGAGGGC
βACT	F - AGCCTCGCCTTTGCCGA
	R - CTGGTGCCTGGGGCG
S100β	F - GGAGGGAGACAAGCACAAGC
	R - TCGTGGCAGGCAGTAGTAACC

Rezultāti

Neiroektodermas marķieru ekspresijas analīze ar RT-PCR metodi

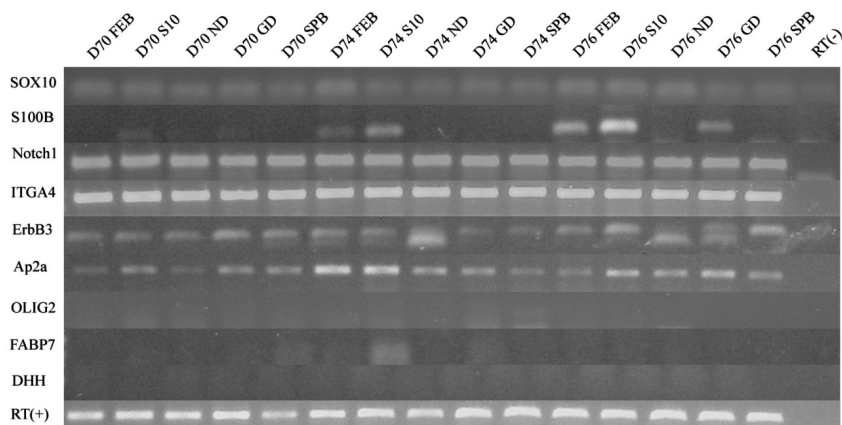
Neirālie marķieri, kam bija redzamas gēna ekspresijas atšķirības starp paraugiem, bija *Pax6* un *p75NTR*. *Pax6* ekspresiju novērojām visos S10 un ND, kā arī D70 FEB un D76 FEB paraugos. *Pax6* ekspresiju nedetekējām nevienā no GD barotnes paraugiem. Paraugos, kas tika kultivēti SPB barotnē, vizuāli bija novērojama mazāka *p75NTR* gēna ekspresija, salīdzinot ar citiem paraugiem. *ITGA6*, *NES*, *TUBB3*, *JUN* gēni bija vizuāli vienmērīgi ekspresēti visos testētajos paraugos (1. att.)



1. attēls. Dažādu barotņu sastāvu ietekme uz neironu marķieru ekspresiju Ā-MCš. Saīsinājumi: RT(-) negatīvā kontrole, RT(+) pozitīvā kontrole (β-aktīns), ND – neirodiferenciācijas, GD – glijas diferenciācijas, S10 – seruma, FEB – preindukcijas, SPB – Švāna šūnu barotnes

Figure 1. The impact of different media composition on the expression of neuronal markers in S-MSCs. RT(-) negative control, RT(+) positive control (β-actin)

S100β gēns bija ekspresēts visos S10 barotnē kultivētajos paraugos, kā arī D74 FEB, D76 FEB un D76 GD paraugos. *S100β* gēna ekspresiju nekonstatējām nevienā no ND un SPB barotnēs kultivētajiem paraugiem. *Sox10*, *Notch1*, *ITGA4*, *ErbB3* un *AP2α* gēnu ekspresiju detektējām visos testētajos paraugos, turpretim *OLIG2*, *FABP7* un *DHH* gēnu ekspresiju nenovērojām nevienā no pārbaudītajiem paraugiem (2. att.).



2. attēls. Dažādu barotņu sastāvu ietekme uz glijas šūnu marķieru ekspresiju Ā-MCš. Saisinājumi: RT(-) negatīvā kontrole, RT(+) pozitīvā kontrole (β -aktīns)

Figure 2. The impact of different media composition on the expression of neuronal markers in S-MSCs. RT(-) negative control, RT(+) positive control (β -actin)

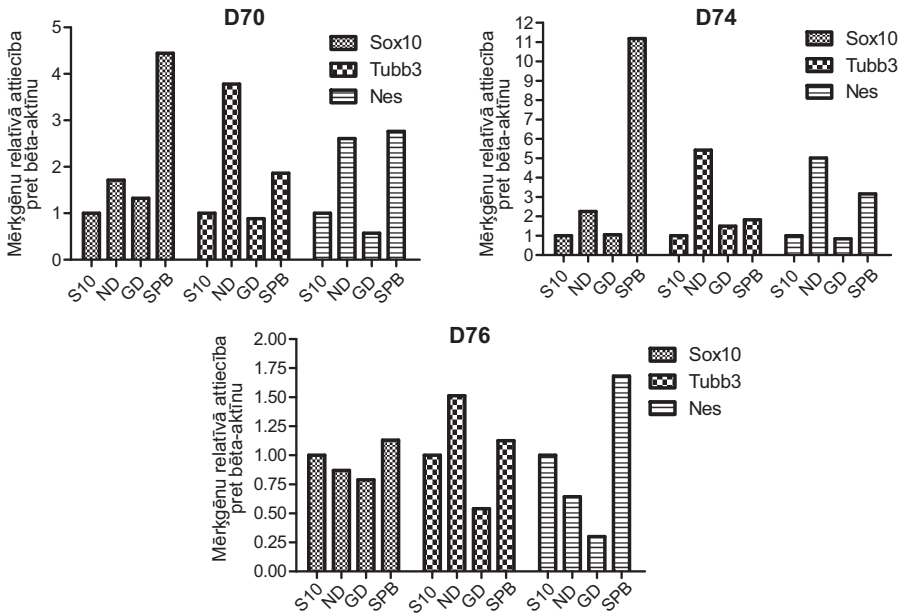
Sox10, *TUBB3* un *NES* gēnu ekspresijas kvantitatīva analīze ar qPCR metodi

SBP barotnē kultivētajās šūnās bija par 5,8 reizēm augstāka *Sox10* ekspresija nekā kontroles grupā. D74 šūnu kultūrā novērojām 11 reizes augstāku *Sox10* ekspresiju, turpretim D76 kultūrā tikai par 1,13 reizēm augstāku *Sox10* ekspresiju (3. att.). ND un GD barotnēs kultivētajos paraugos *Sox10* ekspresijas pieaugums bija nenozīmīgs.

ND barotnē kultivētās šūnas ekspresēja *TUBB3* par 3,6 reizēm vairāk nekā kontroles grupa. SPB barotnē *TUBB3* ekspresija šūnās pieauga par 1,6 reizēm. GD barotnē *TUBB3* ekspresija nepalielinājās.

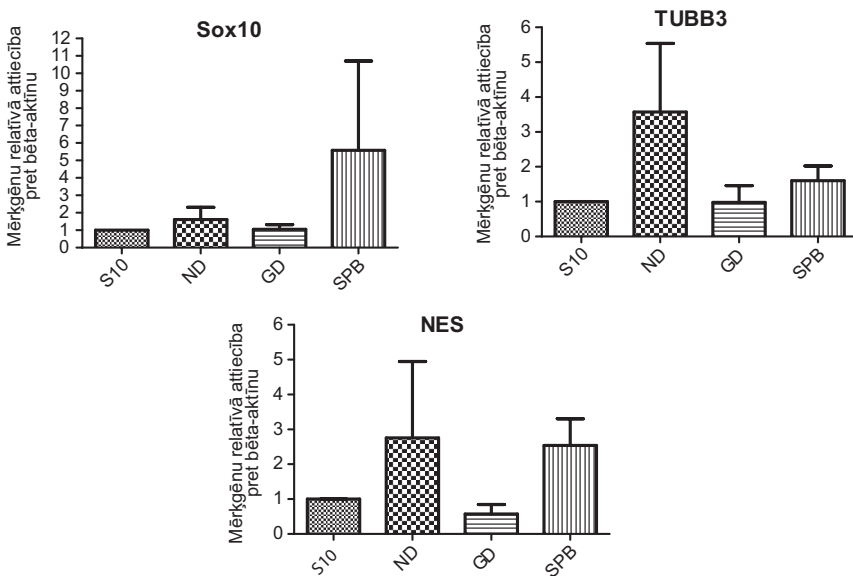
ND barotnē *NES* ekspresija pieauga vidēji par 2,8 reizēm, turpretim SPB barotnē par 2,5 reizēm. GD barotnes gadījumā *NES* ekspresija, salīdzinot ar kontroli, samazinājās 0,57 reizes.

Nevienam no testētajiem gēniem netika novērota statistiski būtiska gēnu ekspresijas intensitātes izmaiņa, pamatojoties uz lielo standartnovirzi (4. att.).



3. attēls. Neurotrofo faktoru ietekme uz Sox10, TUBB3 un NES gēnu ekspresiju Ā-MCš D70, D74 un D76 kultūrās

Figure 3. The impact of neurotrophic factors on the expression of Sox10, TUBB3 and NES genes in S-MSC cultures D70, D74 and D76



4. attēls. Neurotrofo faktoru ietekme uz Sox10, TUBB3 un NES gēnu ekspresiju Ā-MCš

Figure 4. The impact of neurotrophic factors on the expression of Sox10, TUBB and NES genes in S-MSCs

Diskusija

Citoskeleta marķieri β III-tubulīns, nestīns un perifēro neironu marķieris *p75NTR* lielākoties tiek izmantoti kā raksturīgākie neirodiferenciācijas marķieri cilmes šūnu diferenciācijas eksperimentos [2, 9–10]. Ekstracelulārā matricsa proteīns *ITGA6*, transkripcijas faktors *JUN* un embriogēneses laikā ekspresētais *Pax6* gēns ir iesaistīti neironu fenotipa veidošanā, taču to funkcijas bieži vien tiek asociētas arī ar ekspresiju citos šūnu veidos, piemēram, Švāna šūnās un keratinocītos [2, 9, 20–23]. Mūsu pētījumā no pārbaudītajiem neironu marķieriem tikai *Pax6* izrādīja neirotrofo faktoru atkarīgu gēnu ekspresiju (1. att.). Minimāla *Pax6* ekspresija tika novērota visos seruma (S10), preindukcijas (FEB) un neirodiferenciācijas barotņu (ND) paraugos. Glijas (GD) un Švāna šūnu (SPB) barotnēs šī gēna ekspresija netika novērota. Līdz ar to varam secināt, ka NT-3 un BDNF ir tie faktori, kas inducē *Pax6* ekspresiju neirodiferenciācijas laikā. No iegūtajiem datiem var spriest, ka *ITGA6*, *TUBB3*, *JUN*, *p75NTR* gēnus nevar uzskatīt par selektīviem neuroektodermas diferenciācijas marķieriem, jo vizuāli nav novērojamas izteiktas atšķirības starp ekspresiju diferencētās un nediferencētās Ā-MCš (1. att.). Turpretim *Pax6* gēns varētu tikt izmantots kā selektīvs neironu marķieris.

Glijas diferenciācijas gaitu lielākoties raksturo *GFAP*, *Sox10* un *S100 β* gēnu ekspresija [2, 16–17]. Analizējot glijas marķieru ekspresiju Ā-MCš ar RT-PCR, konstatējām, ka *Sox10*, *Notch1*, *ITGA4*, *ErbB3* un *AP2a* gēnu ekspresijā nav novērojamas vizuālās atšķirības (2. att.). Visi šie marķieri ir iesaistīti nervu kores attīstībā, kā arī nervu kores šūnu gliogēneses inducēšanā [13, 15, 17, 24–27]. Zinot, ka Švāna šūnas ir veidojušās no nervu kores, *Sox10*, *Notch1*, *ITGA4*, *ErbB3* un *AP2a* marķieri var tikt asociēti ar Švāna šūnu fenotipu. Visu šo marķieru ekspresija arī nediferencētās šūnās apstiprina Fernandesa un kolēģu [8] postulēto teoriju, ka Ā-MCš ir multipotenti nervu kores priekšteči, kuri zidītāju audos nonāk embriogēneses laikā un saglabājas arī pieaugušā individuā. *S100 β* ir vienīgais no pārbaudītajiem glijas marķieriem, kuram novērojamas ekspresijas atšķirības starp barotņu sastāviem (2. att.). Pētījumos ar Ā-MCš, kuras diferencētas forskolīna un neuregulīna klātbūtnē, parasti tiek novērota *S100 β* ekspresija, kas tiek asociēta ar Švāna šūnu fenotipu [8, 16]. Mūsu pētījumā GD un SPB barotnēs nav novērojama *S100 β* ekspresija, turpretim visos S10 kontroles paraugos *S100 β* tiek ekspresēts. Tas varētu būt skaidrojams ar donoru atšķirībām un primāro šūnu kultūru klonālo heterogenitāti, kaut arī šūnu kultūras bija $\geq 95\%$ pozitīvas uz mezenhīmas cilmes šūnu marķieru CD90, CD73, CD105 ekspresiju (rezultāti nav parādīti). *OLIG2*, *FABP7* un *DHH* gēni netika ekspresēti nevienā no paraugiem (2. att.), visticamāk, pamatojoties uz to saistību ar CNS, nevis PNS glijas šūnām, kā arī to pamatfunkcijām embriogēneses laikā [25, 28–29].

Pēc kvantitatīvas gēnu ekspresijas analīzes ar qPCR metodi ir redzams, ka izmaiņas gēnu ekspresijā diferenciācijas laikā tomēr notiek, lai arī tās nav detektējamas ar RT-PCR metodi. Kvantitatīvi analizējot *Sox10* ekspresiju ar qPCR metodi, ir redzams, ka *Sox10* par 5,8 reizēm vairāk tiek ekspresēts SPB barotnē, salīdzinot ar seruma barotnes kontroli. Tas apstiprina faktu, ka neuregulīns un forskolīns ir tie faktori, kas inducē Švāna šūnu veidošanos, kura tiek raksturota ar *Sox10* ekspresiju [8, 16–17]. *TUBB3* par 3,6 reizēm vairāk tiek ekspresēts ND barotnē, salīdzinot ar

kontroli. *TUBB3* praktiski vienmēr pētījumos ar Ā-MCš tiek lietots kā neironu fenotipu raksturojošs marķieris [3–4, 8–9, 16]. Tādējādi tiek apstiprināts fakts, ka NT-3 un BDNF ir faktori, kuri inducē neironu fenotipa veidošanos [3, 9]. Analizējot *NES* ekspresiju, vidēji par 2,6 reizēm augstāka gēna ekspresija tiek novērota ND un SPB barotnēs kultivētajiem paraugiem. *NES* ir marķieris, kas praktiski visos pētījumos tiek saistīts ar neironu fenotipu [3–4, 8–9, 16]. Taču, pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem, redzams, ka nav novērojama konsekventa šūnu diferenciācija neironu vai glijas virzienā, tādēļ *NES* gēnu nevarētu uzskatīt par neironiem specifisku marķieri, jo acīmredzot tā ekspresija palielinās arī Švāna šūnu diferenciācijas laikā.

Pēc iegūtajiem datiem ir secināms, ka neuroektodermas marķieru ekspresijas atšķirības dažādās barotnēs ir konstatējamās ar qPCR metodi. Iegūtie RT-PCR un qPCR rezultāti par neuroektodermas gēnu ekspresiju Ā-MCš pirmo reizi apstiprina pieņēmumu, ka pēc mūsu metodes [18] iegūtajām Ā-MCš varētu būt neuroektodermas izcelsme, uz ko norāda iepriekš novērotā *NES*, *TUBB3* un *GFAP* ekspresija [10, 30]. Ir radīts eksperimentāls neironu un glijas šūnu diferenciācijas *in vitro* modelis, ko nākotnē varēs lietot dažādu vielu neurotrofo efektu testēšanai.

Secinājumi

1. *Pax6* un *SI00β* gēni varētu kalpot kā specifiski neuroektodermas marķieri, jo to ekspresija Ā-MCš ir atkarīga no neurotrofo faktoru kombinācijas barotnē.
2. Ā-MCš nediferencētā stāvoklī ekspresē visus testētos neuroektodermas marķierus, izņemot *DHH*, *OLIG2*, *FABP7* gēnus, tādējādi apstiprinot Ā-MCš neuroektodermas izcelsmi.
3. Pēc kvantitatīvas gēnu ekspresijas analīzes redzams, ka Švāna priekšteču šūnu barotnē novērojama vidēji par 5,8 reizēm augstāka *Sox10* ekspresija, neirālās diferenciācijas barotnē novērojama vidēji par 3,6 reizēm augstāka *TUBB3* ekspresija, neirālās diferenciācijas un Švāna priekšteču šūnu barotnē novērojama vidēji par 2,6 reizēm augstāka *NES* ekspresija, salīdzinot ar kontroli.

Pateicības

Pētījums īstenots ar LU SP ZPK projekta „Mikrovīdes faktoru ietekme uz neuroektodermas marķieru ekspresiju ādas mezenhimālajās cilmes šūnās” un ESF projekta „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē” (Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/004) atbalstu.



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Izmantotā literatūra

1. Zouboulis C. C., Adjaye J., Akamatsu H., Moe – Behrens G., Niemann C. 2008. Human skin stem cells and the ageing process. *Experimental Gerontology*, 43, pp. 986-997.
2. Toma J. G., McKenzie I. A., Bagli D., Miller F. D. 2005. Isolation and Characterization of Multipotent Skin-Derived Precursors. *Stem Cells*, 23, pp. 727-737.

3. Toma J. G., Akhavan M., Fernandes K. J., Barnabie-Heider F., Sadikot A., Kaplan D. R., Miller F. D. 2001. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nature Cell Biology*, 3, pp. 778-784.
4. Fernandes K. J., Toma J. G., Miller F. D. 2008. Multipotent skin-derived precursors: adult neural crest – related precursors with therapeutic potential. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, Vol. 12, pp. 185-198.
5. Hunt D. P., Jahoda C., Chandran S. 2009. Multipotent skin-derived precursors: from biology to clinical translation. *Current Opinion in Biotechnology*, Vol. 20, pp. 522-530.
6. Shakhova O., Sommer L. 2010. Neural crest – derived stem cells. *Stem book*, 13 p.
7. Blum M. S. 2010. Epidermal neural crest stem cells and their use in mouse models of spinal cord injury. *Brain Research Bulletin*, 83, pp. 189-193.
8. Fernandes K. J. L., McKenzie I., Mill P., Smith K. M., Akhavan M., Barnabie-Heider F., Biernaskie J., Junek A., Kobayashi N. R., Toma J. G., Kaplan D. R., Labosky P. A., Rafuse V., Hui C., Miller D. 2004. A dermal niche for multipotent adult skin derived precursor cells. *Nature Cell Biology*, Vol. 6, pp. 1082-1093.
9. Fernandes K. J. L., Kobayashi N. R., Gallagher C. J., Barnabie-Heider F., Aumont A., Kaplan D. R., Miller F. D. 2006. Analysis of the neurogenic potential of multipotent skin-derived precursors. *Experimental Neurology*, Vol. 201, pp. 32-48.
10. Parfejevs V., Jekabsons K., Boroduskis M., Cakstina I., Ancans J., Muceniece R., Riekstina U. 2010. Characterization of human skin-derived stem cell neurodifferentiation potential. *LU zinātniskie raksti*, 755. sēj., pp. 61-72.
11. McKenzie I. A., Biernaskie J., Toma J., Midha R., Miller F. D. 2006. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells for the injured and dysmyelinated nervous system. *The Journal of Neuroscience*, 26(24), pp. 6651-6660.
12. Jinno H., Morozova O., Jones K. L., Biernaskie J. A., Paris M., Hosokawa R., Rudnicki M., Chai Y., Rossi F., Marra M. A., Miller F. D. 2010. Convergent genesis of an adult neural crest-like dermal stem cell from distinct developmental origins. *Stem Cells*, 28(11), pp. 2027-2040.
13. Wakao S., Hayashi T., Kitada M., Kohama M., Matsue D., Teramoto N., Ose T., Itokazu Y., Koshino K., Watabe H., Iida H., Takamoto T., Tabata Y., Dezawa M. 2010. Long-term observation of auto-cell transplantation in non-human primate reveals safety and efficiency of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Experimental Neurology*, 223, pp. 537-547.
14. Ansselin A. D., Corbeil S. D., Davey D. F. 1998. Successfully culturing Schwann cells from adult peripheral nerve. *Acta Chirurgica Austriaca*, 30(147), pp. 15-19.
15. Campana W. M. 2007. Schwann cells: activated peripheral glia and their role in neuropathic pain. *Brain Behav Immun.*, 21(5), pp. 522-527.
16. Hunt D. P., Sajic M., Phillips H., Henderson D., Compston A., Smith K., Chandran S. 2010. Origins of gliogenic stem cell population within adult skin and bone marrow. *STEM CELLS AND DEVELOPMENT*, Vol. 19, Nr. 7, pp. 1055-1065.
17. Paratore C., Goerich D. E., Suter U., Wegner M., Sommer L. 2001. Survival and glial fate acquisition of neural crest cells are regulated by an interplay between the transcription factor *Sox10* and extrinsic combinatorial signaling. *Development*, 128, pp. 3949-3961.
18. Riekstina U., Muceniece R., Cakstina I., Muiznieks I., Ancans J. 2008. Characterization of human skin-derived mesenchymal stem cell proliferation rate in different growth conditions. *Cytotechnology*, 53, pp. 153-162.
19. Livak K., Schmittgen T. D. 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. *Methods*, 25, pp. 402-408.
20. Lindwall C., Kanje M. 2005. The Janus role of c-Jun: Cell death versus survival and regeneration of neonatal sympathetic and sensory neurons. *Experimental neurology*, 196, pp. 184-194.

21. Zenz R., Wagner E. F. 2006. Jun signaling in the epidermis: From developmental defects to psoriasis and skin tumors. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38, pp. 1043-1049.
22. Zhang X., Huang C. T., Chen J., Pankratz M. T., Xi J., Li J., Yang Y., LaVaute M., Li X. J., Ayala M., Bondarenko G. L., Du Z.W., Jin Y., Golos T. G., Zhang S. C. 2010. Pax6 is a human neuroectoderm cell fate determinant. *Cell Stem Cell*, 7, pp. 90-100.
23. Sakayori N., Kikkawa T., Osumi N. 2012. Reduced proliferation and excess astrogenesis of Pax6 heterozygous neural stem/progenitor cells. *Neuroscience Research*, 74, pp. 116-121.
24. Dupin E., Calloni G., Real C., Trentin A. G., Le Douarin N. M. 2007. Neural crest progenitors and stem cells. *C. R. Biologies*, 330, pp. 521-529.
25. Mirsky R., Woodhoo A., Parkinson D. B., Arthur-Farraj P., Bhaskaran A., Jessen K. R. 2007. Novel signals controlling embryonic Schwann cell development, myelination and dedifferentiation. *Journal of Peripheral Nervous System*, 13, pp. 122-135.
26. Haack H., Hynes R. 2001. Integrin receptors are required for cell survival and proliferation during development of the peripheral glial lineage. *Developmental Biology*, 233, pp. 38-55.
27. Steventon B., Carmona-Fontaine C., Mayor R. 2005. Genetic network during neural crest induction: From cell specification to cell survival. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 16, pp. 647-654.
28. Chen L. P., Li Z. F., Ping M., Li R., Liu J., Xie X. H., Song X. J., Guo L. 2012. Regulation of OLIG2 during astroglial differentiation in the subventricular zone of a cuprizone-induced demyelination mouse model. *Neuroscience*, 221, pp. 96-107.
29. Anthony T. E., Mason H. A., Gridley T., Fishell G., Heintz N. 2005. Brain lipid-binding protein is a direct target of Notch signaling in radial glial cells. *Genes Dev.*, 19, pp. 1028-1033.
30. Riekstina U., Cakstina I., Parfejevs V., Hoogduijn M., Jankovskis G., Muiznieks I., Muceniece R., Ancans J. 2009. Embryonic stem cell marker expression pattern in human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, heart and dermis. *Stem Cell Rev and Rep*, 5(4), pp. 378-386.

Summary

Skin precursor cells under specific conditions are able to differentiate into neurons and glial cells, and it makes them suitable for regenerative therapies. The composition of cultivation medium is a factor that stimulates stem cell differentiation in vitro. Neurotrophic factors like neuregulin, forskolin, neurotrophin-3 and BDNF are used in medium composition to promote skin precursor cell differentiation in the neuroectodermal cells.

The impact of neurotrophic factors on the expression of 15 neuroectodermal markers in skin mesenchymal stem cells (S-MCs) was analyzed by RT-PCR. Sox10, NES, TUBB3 genes were also analyzed by quantitative PCR (qPCR).

RT-PCR results showed differences in Pax6 and S100 β gene expression depending on the medium composition. Pax6 and S100 β genes could be used as specific markers to characterize the process of S-MSC neurodifferentiation. qPCR analysis demonstrated that Sox10 expression was increased in Schwann cell medium, TUBB3 expression was increased in neural differentiation medium and NES expression was increased in neural differentiation and in Schwann cell media.

Keywords: *mesenchymal stem cells, neurotrophic factors, gene expression, neuroectoderm.*

Pirmreizēju un atkārtotu endoskopiskās retrogrādās holangiopankreatogrāfijas (ERHP) datu analīze postholecistektomijas pacientēm Latvijā

Analysis of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) data of post- cholecystectomy female patients in Latvia

Diāna Zandere,¹ Aldis Puķītis²

¹ Gastroenteroloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca
Pilsuņu iela 13, Rīga, LV-1002
E-pasts: diana_zandere@yahoo.co.uk

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

Pētījuma mērķis ir izvērtēt pirmreizējās un atkārtotās terapeitiskās ERHP žultsakmeņu slimības pacientiem ar atkārtotu holedoholitiāzi Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā pēdējā desmitgadē un noteikt nepieciešamos pasākumus ārstnieciskā darba uzlabošanai. Līdz šim Latvijā nav veikti salīdzinoši pētījumi postholecistektomijas un terapeitisko ERHP pacientiem.

Retrospektīvā longitudinālā salīdzinošā pētījumā izmantoti dati par GEC veiktajām kopējām 2399 ERHP un atlasītajām 1940 terapeitiskajām ERHP. Padziļināti analizētas 224 atkārtotās vai vienreizējās terapeitiskās ERHP, iedalot pacientus trīs dažāda hormonālā fona grupās: 1) grupā līdz 40 gadiem ar 16 ERHP ar endoskopiskām manipulācijām ($n = 21$); 2) premenopauzes grupā no 40 līdz 55 gadiem ar 43 ERHP ar manipulācijām ($n = 59$); 3) postmenopauzes grupā virs 55 gadiem ar 165 ERHP ar endoskopiskām manipulācijām ($n = 248$). Izvērtēts laiks no 2000. gada janvāra līdz 2011. gada novembrim. Datu apstrādē izmantoti: hī kvadrāta (χ^2) tests, CIA (*Confidence interval analysis, CI calculator v4*, Ņūkomba–Vilsona metode, 2002) ticamības intervāla analīze *MS Excel* programmā; pazīmju salīdzinājums ar neparametriskajiem testiem (*Kruskal–Wallis, Mann–Whitney, χ^2 – kvadrāts*) un neparametriskā (*Spearman*) korelācijas analīze.

Pētījumā precizēti litogēnīti modulējošie faktori, kuru ietekme iepriekš P. Stradiņa KUS nav tikusi ņemta vērā un daļēji nosacījusi atkārtotās žultsakmeņu slimības epizodes. Ir izstrādāts izvērsts terapeitisko ERHP protokols, lai turpmāk veidotu pacientu litogēnās prevencijas kartes. Pētījumā konstatēta pirmreizēja atrade par duodēna divertikulu (ar iesaistīto *papilla major*) izplatību trešajai pacientu grupai Latvijas populācijā, precizēts atrades nozīmīgums un saistība ar mikrobioma nobīdēm.

Atslēgvārdi: terapeitiskā endoskopiskā retrogrādā holangiopankreatogrāfija (ERHP), postholecistektomijas pacienti, atkārtoti žultsakmeņi, duodēna divertikuli, litogēnie faktori.

Darbā izmantoto saīsinājumu un apzīmējumu saraksts

C	Celsijs
ChDCA	Henodeoksiholskābe, <i>chenodeoxycholic acid</i>
CI	Ticamības intervāls
CIA	Ticamības intervāla analīze
cm	Centimetri
EPST	Endoskopiskā papillosfinkterotomija
ERHP	Endoskopiskā retrogrādā holangiopankreatogrāfija
ES	Eiropas Savienība
ESR1	Nukleārais estrogēnu receptors 1
ESR2	Nukleārais estrogēnu receptors 2
EUS	Endoskopiskā ultrasonogrāfija
FGF19	Fibroblastu augšanas faktors 19
FXR	<i>Farnesoid X receptor</i> (žultsskābju aktivēts nukleārais receptors)
GEC	Gastroenteroloģijas centrs
h	Stunda
HAT	Hormonus aizvietojošā terapija
kg	Kilograms
ķMI	Ķermeņa masas indekss (kg/m ²)
mm	Milimetri
n	Skaits
NPC1L1	<i>Niemann-Pick C1-like protein 1</i> (transportierproteīns kungūzarnās)
p	Būtiskuma (nozīmības) līmenis
r	Korelācija neparametriskajā (<i>Spearman</i>) korelācijas analīzē
SKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
TGR5	G-proteīnsaistītais šūnu virsmas žultsskābju receptors
UDCA	Ursodeoksiholskābe, <i>ursodeoxycholic acid</i>

Ievads

Žultsakmeņu slimības izplatība mūsdienās stabili saglabājas augstā līmenī. Saslimšanas izplatībai pieaugot gan ģeogrāfiskajos areālos, gan aizvien agrīnākā dzīves posmā, notiek etniskās piederības, dzimuma, uztura, pacienta blakus slimību, ģenētisko un epigenētisko raksturlielumu un apkārtējās vides piesārņojuma mijiedarbība.

Epidemioloģiskie pētījumi norāda, ka žultsakmeņu slimības pieaugums Zviedrijā ir 1,39 gadījumi uz 100 persongadu. Itālijas pētījumos vispārējā populācijā 20% sieviešu un 14% vīriešu ir žultsakmeņi. Dānijas epidemioloģiskie dati rāda šādu prevalenci: 30 gadu vecumā 1,8% vīriešu un 4,8% sieviešu ir žultsakmeņi, bet

60 gadu vecumā 12,9% vīriešu un 22,4% sieviešu ir žultsakmeņi. ASV ap 20 miljonu cilvēku (t. i., 10–20% pieaugušo) konstatēta žultsakmeņu slimība. Katru gadu papildus 3% iedzīvotāju izveidojas žultsakmeņi, bet apmēram 3% esošo slimības pacientu parādās klīniskie simptomi. Ar to saistītās ikgadējās izmaksas ir 6 miljoni dolāru. Ik gadu ASV apmēram 500 000–700 000 cilvēku, pastiprinoties simptomiem vai pievienojoties komplikācijām, kļūst nepieciešama holecistektomija, bet operācija bieži nav galīgais risinājums. Katru gadu ASV apmēram 10 000 nāves gadījumu iemesls ir žultsakmeņu slimība (7000 nāves gadījumu saistīti ar šīs slimības komplikācijām, jo īpaši ar akūtu biliāru pankreatītu). 2000–3000 gadījumos letalitāti nosaka žultspūšļa vēzis (80% gadījumu tas attīstījies uz ilggadējas žultsakmeņu slimības ar hronisku holecistītu fona; neskatoties uz terapiju, vidējā dzīvildze ir 3 mēneši; 5 gadu dzīvildze 5–10% pacientu) [5].

Prognozētais plānveida holecistektomijas risks ir 0,5% gadījumu, bet akūtas holecistektomijas letalitāte ir apmēram 3–5% gadījumu, un 30–50% gadījumu tā ir saistīta ar agrīnām un vēlīnām komplikācijām. Ja netiek vispusīgi izvērtēti individuālie litogēnie faktori, pēc holecistektomijas akmeņi žultsvados veidosies atkārtoti („biliārajā kokā”), it sevišķi 10–15% pacientu ar asociētu holedoholitiāzi. Ja simptomātiskas holelitiāzes dēļ holecistektomija tika veikta vecumā līdz 60 gadiem, 8–15% gadījumu pacientiem jau bija holedoholitiāze, bet pacientiem, kuriem operāciju veica pēc 60 gadu vecuma, kopējā žultsvadā akmeņus konstatēja 15–60% gadījumu.

Holedoholitiāzes un postoperatīvo komplikāciju novēršanā stabili vietu ieņem terapeitiskā endoskopiskā retrogrādā holangiopankreatogrāfija (ERHP). Patlaban ERHP ir tendence izvērst aizvien daudzveidīgākas ārstnieciskās manipulācijas: papillotomiju ar selektīvu kopējā žultsvada kanulāciju, biliāro sfinkteru balondilatāciju, *pre cut* papillotomiju ar adatas nazi, akmeņu evakuāciju ar balonkatetru vai ekstrakcijas groziņiem kombinācijā ar mehānisko litotripsiju, biliāro striktūru dilatāciju, stentu ievadi un maiņu, īstermiņa un ilgtermiņa protēžu ievadi u. c. ERHP iegūstamie individuālie žultsakmeņu paraugi ļauj noteikt pacientu grupu, kurai prognozējama efektīva perorāla disolūcija ar ursodeoksiholskābi (UDCA) un heno-deoksiholskābi (ChDCA), un noteikt pacientus, kuriem šis ieteikums ir bezjēdzīgs.

Pētījumā apskatītās desmitgades laikā ir notikusi uzskatu evolūcija par žultsakmeņu perorālās disolūcijas terapijas iespējām, kas ietekmējusi GEC Endoskopiju nodaļas ERHP procedūru atlasī, analizētos datus un tālāko žultsakmeņu slimības ārstēšanas taktiku. Aizvien kritiskāka kļuva attieksme pret plašu perorālu žultsakmeņu disolūcijas terapiju atkārtotu žultsakmeņu gadījumā. **Pirms 10 gadiem** uzskatīja, ka ir šādi efektīvas litolīzes nosacījumi (ar UDCA): holesterīna akmeņi ar mērenu Ca piejaukumu (rtg – negatīvi); akmeņu izmērs no 5 līdz 20 mm; žultspūslī konkrimenti < 50% no tilpuma; funkcionējošs žultspūslis; zems akmeņu blīvuma indekss pēc Hounsfielda (zem 84); brīvs *ductus cysticus & choledochus*; pacients nesaņem paralēlu fenofibrātu, estrogēnu, holestiramīna terapiju. 2001. gada izdevumā “Gastroenteroloģijas aktualitātes Nr. 6” jau minēts: “.. sagaidāmais litolīzes rezultāts var sasniegt vien 75–80%. Pilnīga sīko žultsakmeņu (< 5 mm) izšķīšana 12 mēnešu laikā notiek 70%. Lai gan žultsakmeņi recidivē, efektīva profilaktiska terapija ar zemām UDCA devām.”

Pirms apmēram 5 gadiem izvērtējums mainās: „... jāizvēlas holesterīna akmeņi ar nelielu Ca piejaukumu, akmeņu izmērs no 5 līdz 10 mm, zems akmeņu blīvuma indekss pēc Hounsfielda (zem 75) ..” un tālāk kā iepriekš. **Pirms apmēram 1–2 gadiem** vērtējums kļūst vēl skeptiskāks: „... izodensiem vai hipodensiem žultsakmeņiem attiecībā uz žulti un CT fiksēts pilnīgs kalcifikācijas iztrūkums, optimālais žultsakmeņu diametrs < 5/6 mm.” Ja nav precīzu datu par „apvalka” kalcifikāciju (*rim calcification*) vai aso šķautņu „fasetu” žultsakmeņiem, tas jānosaka attēldiagnostikā. Pretējā gadījumā krasi samazinās UDCA terapijas efektivitāte. Jau labai atlasei veiksmīga orāla litolīze būs vien ap 30–55% gadījumu, bet atkārtotus žultsakmeņus daļai pacientu konstatēs jau pēc 6 mēnešiem; pēc 4 gadiem tie būs vairāk nekā pusei pacientu. Pašlaik iesaka saliktu holelitolītisko UDCA un ChDCA kombināciju. Kopš laparoskopiskās holecistektomijas izplatības interese par žultsakmeņu farmakoterapiju mazinājusies. To lieto specializētos centros atlasītiem simptomātiskiem pacientiem (ar sērijveida biliārām kolikveida sāpēm), lai gan efektivitāte ir zema. Analizējot agrīno holelitolītisko terapiju ar perorālām žultsskābēm, pētījumi rāda, ka ir nepieciešams precizēt žultsakmeņu promoteru (*Lith*) gēnu lomu un noskaidrot holesterīna intestinālo absorbciju un aknu holesterīna sintēzi/sekrēciju. Nav izvērtēta mikrobioma metaboloma patiesā ietekme un uzvedību regulējošā loma. Kā daudzsoļi nākotnē vērtējami statīni (konkurējoši HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kas limitē holesterīna biosintēzes akcelerāciju un tās ātrumu), ezetimibs (specifisks intestinālā holesterīna transportproteīna NPC1L1 inhibitors) un hepatospecifisko nukleāro receptoru FXR/LXR, kas iesaistīti biliāro lipīdu sekrēcijā, agonisti/antagonisti.

ASV sniegtie iepriekšējo gadu dati par žultsakmeņu sastāvu: apmēram 80–85% ir holesterīna žultsakmeņi, bet atlikušie ap 15–20% ir jaukta tipa akmeņi un pigmenta žultsakmeņi (g. k. kalcija bilirubināts; nozīme arī žultsakmeņu sastāva izmaiņām pacienta dzīves laikā). Žults sastāvā atzīmējami trīs būtiski lipīdu veidi:

- 1) holesterīns (4%),
- 2) fosfolipīdi (22% g. k. fosfatidilholīns (lecitīns)),
- 3) žults sāļi (67%), kā arī bilirubīns (0,3%) un proteīns (4,5%).

Holesterīns ir hidrofobs, bet žults sāļi/pigmenti un lecitīns ir amfifili ar polārām un nepolārām virsmām. Žulti hepatocīti sekretē holesterīnu vienlaikus ar fosfolipīdiem sīku sfērisku membranozu pūslīšu veidā (unila-mellārās (*unilamellar*) vezikulas ar 1 holesterīna molekulu uz katru lecitīna molekulu). Žults sāļi žultī šķīdina minētās vezikulas, veidojot šķīstošus agregātus – jauktās micellas (1 holesterīna molekula uz 3 lecitīna molekulām ar zemāku holesterīna solubilizācijas „noturēšanas” kapacitāti) [4].

Lai gan biliārais holesterīns „iepakots” stabilās daļiņās – jauktajās micellās, kuru sastāvu veido arī lecitīns un žults sāļi, žults supersaturācija ir pirmais solis uz akmeņu veidošanos, ja spēja nodrošināt nosacīti „šķīstošu” holesterīnu pārsniegta. Žults nukleācija ir „šķidrā” holesterīna pāreja cietos „nešķīstošos” holesterīna kristālos, bet precipitācijas skaitu žults supersaturācijai nosaka žultspūšļa un/vai ekstrahepatisko žultsceļu mucīns kā galvenais pronukleatīvais aģents. Žultspūšļa dismotilitāte šajā gadījumā saprotama kā kontraktilitātes neatbilstība „jaunizveidotajai žultij”. Ja rodas atkārtota biliāra ķēpa (*sludge*), ir sperts nākamais solis

žultsakmeņu iegūšanai. Biliārā ķēpa sastāv no žultsceļu mucīna, sīkiem holesterīna vai kalcija bilirubināta kristāliem, mikroorganismu apvalku atliekām [4].

Negatīvie litogēnie faktori: uzturā daudz ogļhidrātu (augsta glikēmiskā noslodze), sintētisko garšas modulatoru un aromatizatoru, ķermeņa svara svārstības vai zudums (sākot no plus/mīnus apmēram 3 kg, svara maiņai ir negatīva prognostiska ietekme), visas epizodes pacienta dzīvē, kad krasi palielinās/svārstās estrogēnu līmeņi, iedzimtība (vēlami dati par 3 paaudzēm vai hepatokanalikulārā holesterīna hemitransportieriem ABCG5/CG8, par ABCG8 D19H genotipu kaukāziešiem un ABCG5 Q604E genotipu ķīniešiem [18]), žultspūšļa un žultsceļu dismotilitāte, ķīmijterapijas preparāti (piem., tamoksifēns sekmē žultsakmeņu veidošanos), ksenobiotiķu un/vai antibiotiķu ekspozīcija (g. k. dati par trešās paaudzes cefalosporīniem, tiazīdu diurētiķiem, oktreotīdu (somatostatīnu), tuberkulostatīķiem, keta-konazolu), totālas parenterālas barošanas epizodes, orgānu transplantācija (dati par nieru transplantāciju), nestabils melatonīna cikls organismā, metabolais sindroms, cukura diabēts, jebkādas pārtikas alerģija, nenoskaidrots pacienta enterotips, želatīnējošo mucīnu hipersekrecija ar paātrinātu fāžu pāreju, ar uzturu uzņemts Hg, formaldehīdi, organiskie Cl un Pb savienojumi, dioksīni. Gan zinātniskās literatūras analīze, gan pētījuma dati rāda, ka pēc holecistektomijas problēmas saglabājas, jo negatīvie litogēnītes faktori netiek apzināti un koriģēti [21, 22, 23, 24, 25].

Pozitīvie alitogēnie faktori (darbojas pret žultsakmeņu veidošanos): pakāpenisks fiziskās slodzes kāpinājums, lēni mazinot svaru, vai ķirurģiska palīdzība pacientiem (minimāli invazīvās restriktīvā tipa vai kombinētā restriktīvi malabsorbītvā tipa bariatriskās metodes, kuņģa „manžetes”, endoskopiskās „piedurknes”/ *Endobarrier*[®] vai kuņģa fiksētā „krokojuma” operācijas (*stomach origami*)); litogēnās prevencijas diēta (ieskaitot mērenu kafijas, kapsaicīna (*Capsicum annuum*) un kurkumīna (*Curcuma domestica*) lietošanu); enterotipam piemērotas pārtikas eļļas lietošana (neprecizētam enterotipam jālieto linsēklu eļļa (*Linum usitatissimum*)); regulāra askorbīnskābes lietošana, papildus melatonīna uzņemšana; pārtikas produktu eliminācijas testi; uztura papildināšana ar šķiedrvielām no auzu pārslām (*Avena sativa*), Indijas ceļtekas (*Plantago ovata*) sēklām ar apvalku, svaigi šķeltām linsēklām (*Linum usitatissimum*), lecītiņu, metionīnu, Mg; vismaz 6 ciklisko monoterpēnu pievienošana uzturam, lai sekmētu litolīzes efektu (mentols, mentonēns, pinēns, kamfēns, borneols, sineols, cinarīns u. c.); „zelta standarta” ārstniecības augu lietošana: pienenes (*Taraxacum officinale*) sakne, mārdadža (*Silybum marianum*) sēklas, artišoka galva/„čiekurs” (*Cynara scolymus*), piparmētras (*Mentha piperita*) lapas un stublājs, bārbeles (*Berberis vulgaris*) ogas un lapas, rabarbera kāti (*Rheum tanguticum*); tradicionālās vai elektroakupunktūras klīniskā efektivitāte ir pierādīta G34, Qimen Liv-14, Riyue GB-24 punktiem; samazinātas ksenobiotiķu devas; disbiozes korekcija.

Žultsakmeņu veidošanās sievietēm ir vismaz 2 reizes biežāka nekā vīriešiem. Tradicionāli estrogēnu ietekmi skaidroja ar darbību uz nukleārajiem hormonu receptoriem – estrogēnu 1 (ESR1) un 2 (ESR2) receptoru, bet paaugstināto žultsakmeņu risku sievietēm – ar atšķirīgo aknu metabolisma atbildes reakciju uz dažādajiem estrogēniem (dabīgajiem, derivātiem). Krasi svārstīgie estrogēni inducē žultsakmeņu risku, palielinot hepatocītu biliārā holesterīna sekreciju virs žults holesterīna saturācijas „komforta” zonas, bet nesen atklātais celulārās signalizācijas ceļš (EPR30)

aknās, kuru modulē estrogēns, norāda uz zināšanu nepilnīgumu [14]. Tiešais estrogēnu darbību pārvadošais mehānisms precizējams, jo izrādījies complicētāks, nekā domāts. Jaunatklāts ir estrogēnu receptors G-proteīnsaisītais receptors 30 (GPR30), kas iekļaujas septiņu transmembrānu G-proteīnsaisīto receptoru grupā. Izvirzīts pieņēmums, ka tā darbība analoga „negatīvajam slēdzim”: būs ESR1, bet ne ESR2 aknu ekspresija [14].

Visas epizodes pacientes dzīvē, kad krasi pieaug vai svārstās estrogēnu līmeņi (lietojot perorāli ≥ 3 mēnešus kontraceptīvos preparātus, progestīnu; pieļaujot augstas nekontrolētas dabīgo vai sintētisko estrogēnu fluktuācijas kombinācijā ar surogātuzturu; izšķiroties par estrogēnus aizvietojošo terapiju u. c.), ir faktori, kas negatīvi ietekmē žults litogenitāti. Atšķirīgā hormonālā fona periodi sievietes dzīvē nosaka citādāku koriģējošo terapiju, kas, protams, attiektos arī uz pacientēm ar žultsakmeņu slimību, bet ne vienmēr tiek ievērots.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija analizēt pirmreizējās un atkārtotās terapeitiskās ERHP pacientēm ar atkārtotām holedoholitiāzes epizodēm SKUS Gastroenteroloģijas centrā pēdējā desmitgadē, precizēt žultsakmeņu slimību provocējošos faktorus, lai noteiktu pasākumus ārstnieciskā darba uzlabošanai, jo atkārtota žultsakmeņu veidošanās postholecistektomijas pacientēm rāda nepietiekamu individuālo izvērtējumu un liecina par vajadzību aktīvāk koriģēt terapiju.

Materiāls un metodes

Retrospektīvs longitudināls salīdzinošs pētījums ar dzimuma ierobežojumu (iekļautas tikai sievietes) un bez vecuma ierobežojuma.

I etaps: no veiktajām 2399 ERHP tika atlasītas 1940 terapeitiskās ERHP. No terapeitiskajām 1940 ERHP tika analizētas prasībām atbilstošām pacientēm veiktās 224 atkārtotās vai vienreizējās terapeitiskās ERHP procedūras; no atlasītajām 224 procedūrām tikai 2 gadījumos (0,89%) netika atrasta patoloģija.

Iekļaušanas kritēriji: piederība sieviešu dzimumam; diagnosticēta žultsakmeņu slimība anamnēzē; progresējot klīniskajai simptomātikai, pacientēm veikta konvencionālā vai laparoskopiskā holecistektomija; pēc operācijas atkārtoti konstatēta holedoholitiāze vai ir ticamas aizdomas par akmeņiem biliārajā traktā; pēc operācijas veiktas vienreizējās vai atkārtotās terapeitiskās ERHP procedūras; minētās terapeitiskās ERHP procedūras ir veiktas no 2000. gada janvāra līdz 2011. gada novembrim; pacientes, kas atbilst kritērijiem, ir iespējams iekļaut vienā no triju dažādu hormonālo fonu grupām (pirmajā – ar dzimumam raksturīgo estrogēnu fonu, otrajā – perimenopauzes pārejas grupā vai arī trešajā – menopauzes grupā).

Izslēgšanas kritēriji: diagnosticēta onkoloģiska saslimšana; pieejama tikai daļēja GEC datubāzes informācija un medicīniskā dokumentācija.

II etaps: retrospektīva SKUS Endoskopiju nodaļas datubāzes un pacientu medicīniskās dokumentācijas analīze (par laiku no 2000. gada janvāra līdz 2011. gada novembrim), kurā veiktas minētās ERHP procedūras SKUS GEC pacientēm un tiek ievākti dati par žults litogenitāti pozitīvi vai negatīvi modulējošiem faktoriem, kas minēti ievadā.

III etaps: datu analīze, rezultātu apkopošana. Iegūtie diskrētā tipa dati (frekvences/kategoriju) analizēti ar hī kvadrāta (χ^2) testu un CIA (*Confidence interval analysis, CI calculator v4*, ar Ņūkomba–Vilsona metodi, 2002) ticamības intervāla analīzi *MS Excel* programmā. Aprakstošajā statistikā noteiktas galvenās tendences un izkliedes parametri lielumiem, kas apkopoti skaitļu skalā; noteikts nominālo un ordinālo lielumu sastopamības biežums, arī procentuāli. Salīdzinošajā statistikā salīdzinātas datubāzes pazīmes, lietojot neparametriskos testus (*Kruskal–Wallis, Mann–Whitney, χ^2* – kvadrāts), lai novērtētu, ir vai nav atšķirības (statistisko hipotēžu pārbaude). Analītiskajā statistikā izmantota neparametriskā (*Spearman*) korelācijas analīze, lai noteiktu, vai ir sakarības starp datubāzes pazīmēm.

Rezultāti

Konstatēts, ka no 2000. gada janvāra līdz 2011. gada novembrim SKUS GEC kopumā veiktas **2399** ERHP, no tām **1940** terapeitiskās ERHP abu dzimumu pārstāvjiem, bet **1327** terapeitiskās ERHP sievietēm. SKUS Endoskopiju nodaļas datubāzē atlasītas **3 dažādu grupu pacientes pēc holecistektomijas**. Tās atbilst atlasē kritērijiem, un tām minētajā laikā veiktas terapeitiskas ERHP – kopumā 224 vienreizējās un atkārtotās terapeitiskās ERHP.

1. grupa: pacientes vecumā līdz 40 gadiem ar dzimumam raksturīgo estrogēnu fonu un cikliskajām svārstībām;
2. grupa: 40–55 gadus vecas pacientes, kurām iestājas premenopauzes hormonu svārstības un kurām hormonu fluktuācija varētu būt ārpus biliārā litogēnā „komforta” robežām;
3. grupa: pacientes virs 55 gadiem, kurām ir iestājusies menopauze (t. sk. praktiski gandrīz visa grupa bez HAT).

Grupu robežas noteiktas, balstoties uz pašreizējiem datiem par vidējiem menopauzes iestāšanās rādītājiem baltās rases Ziemeļeiropas un citu ES valstu (ar nosacīti līdzīgu etnisko sastāvu, ģeogrāfisko novietojumu, industrializācijas un urbanizācijas pakāpi, kas ir raksturīga daļai vidēji attīstīto un mazāk industrializēto ES valstu) sievietēm, kurām sintētiskie pārtikas surogāti un perorālie hormonālie kontraceptīvie līdzekļi kļuva pieejami pagājušā gadsimta 90. gados.

Iegūt pietiekamu skaitu ticamu laboratoro datu par hormonālā fona stāvokli un tā maiņu dzīves laikā, kas modulē žults litogenitāti, nebija iespējams ne no SKUS GEC Endoskopiju nodaļas pacientēm pēc holecistektomijas un ar sekojušām ERHP, ne arī no līdzestīgām pacientēm, jo šādi dati nav tikuši uzkrāti. Balstoties uz analoģu statistisko un epidemioloģisko menopauzes vecuma robežšķirtni, pacientes tika sadalītas 3 dažāda hormonālā fona grupās [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Jaunākās pētījuma pacientu vecums – 29 gadi, bet vecākajai pacientei – 99 gadi. Atšķirīgo vecumu diapazons bija 70 gadi.

Kopumā tika atlasītas **224 terapeitiskās ERHP procedūras:**

Pirmajā grupā analizēja 16 ERHP (atkārtotās un vienreizējās terapeitiskās ERHP) un 21 manipulāciju; otrajā grupā analizēja 43 ERHP (atkārtotās un vienreizējās terapeitiskās ERHP) un 59 manipulācijas; trešajā grupā analizēja 165 ERHP (gan atkārtotās, gan vienreizējās terapeitiskās ERHP) un 248 manipulācijas.

Turpmāk izklāstā precizēti manipulāciju veidi. 27 pacientēm veiktas 76 atkārtotās ERHP un 89 pacientēm – vienreizējās ERHP procedūras.

ERHP un tās laikā veikto manipulāciju attiecības: pirmajai grupai (pacientes līdz 40 gadiem) 1:1,312 →1:1,3; otrajai grupai (pacientes no 40 līdz 55 gadiem) 1:1,372 →1:1,4; trešajai grupai (pacientes virs 55 gadiem) 1:1,503 →1:1,5. Nosūtītāju indikācijas terapeitiskās ERHP bija šādas:

- a) neprecizētas (ja ticamas aizdomas par žultsakmeņiem (subhepatiskajā?) biliārajā traktā);
- b) holelitiāze;
- c) dzelte;
- d) stenozejošais papillīts (vai restenoze pēc papillotomijas).

Norādīto indikāciju klāsts pirms ERHP

Pirmajā grupā: neskaidras ($n = 7$), *icterus* ($n = 2$), holelitiāze ($n = 2$), kontrole pēc ķirurģiskās terapijas ($n = 1$), manipulācija operācijas laikā ($n = 1$), biliāras striktūras bužēšana ($n = 1$), stenta ievade ($n = 1$), stenta evakuācija ($n = 1$).

Otrajā grupā: neskaidras ($n = 17$), *icterus* ($n = 3$), holelitiāze ($n = 18$), holelitiāze ($n = 1$), kontrole pēc ķirurģiskas terapijas ($n = 2$), stenozejošais papillīts ($n = 2$).

Trešajā grupā: neskaidras ($n = 57$), *icterus* ($n = 25$), holelitiāze ($n = 58$), kontrole pēc ķirurģiskās terapijas ($n = 2$), stenozejošais papillīts ($n = 5$).

Grupu terapeitisko ERHP manipulāciju apskats (GEC kods, nosaukums)

Pirmā grupa: 14/papillotomija ($n = 7$), t. sk. *pre cut* papillotomija ar adatas nazi ($n = 2$), 34/žultsvadu dilatācija ($n = 2$), 40/stenta evakuācija ($n = 1$), kombinācijas – 14/16 ($n = 3$), 14/17 ($n = 1$), 14/18 ($n = 1$) un viena 0/nesekmīga manipulācija ($n = 1$).

Otrā grupa: 14/papillotomija ($n = 21$), t. sk. *pre cut* papillotomija ar adatas nazi ($n = 4$), 16/žultsakmeņu evakuācija ($n = 5$), 34/žultsvadu dilatācija ($n = 2$), kombinācijas – 14/16 ($n = 9$), 14/17 ($n = 1$), 14/18 ($n = 2$), 2/14 ($n = 2$), 14/16/18 ($n = 1$).

Trešā grupa: 14/papillotomija ($n = 65$), t. sk. *pre cut* papillotomija ar adatas nazi ($n = 13$), 15/žultsvadu protezēšana ($n = 0$), 16/žultsakmeņu evakuācija ($n = 16$), 17/žultsakmens skaldīšana ($n = 1$), 18/ilgkatetrs žultsvados ($n = 1$), 2/hemostāze ar adrenalīna injekciju ($n = 0$), 4/hemostāze ar diatermokoagulāciju ($n = 0$), 34/žultsvadu dilatācija ($n = 1$), 40/stenta evakuācija ($n = 5$); kombinācijas – 14/15 ($n = 3$), 14/16 ($n = 32$), 14/17 ($n = 2$), 14/18 ($n = 6$), 14/34 ($n = 1$), 14/16/17 ($n = 2$), 14/16/18 ($n = 2$), 14/16/2 ($n = 2$), 14/2/4 ($n = 1$), 15/18 ($n = 3$), 15/34/18 ($n = 1$), 16/17 ($n = 11$), 16/17/18 ($n = 1$), 16/40 ($n = 1$), 40/15/18 ($n = 1$), 40/18 ($n = 3$), 40/34 ($n = 1$) un 0/nesekmīga manipulācija ($n = 2$).

Visas atlasītās pirmās grupas pacientes tiek analizētas. Pētījumā netiek iekļauta viena ERHP ($n = 1$) pacientei ar malignitāti (*pancreas* tumors) otrajā grupā un piecas ERHP ($n = 5$) pacientēm ar malignitāti (diagnozes: Klatskina tumors, kopējā žultsvada tumors) trešajā grupā. Kopumā izņem datus par sešām procedūrām.

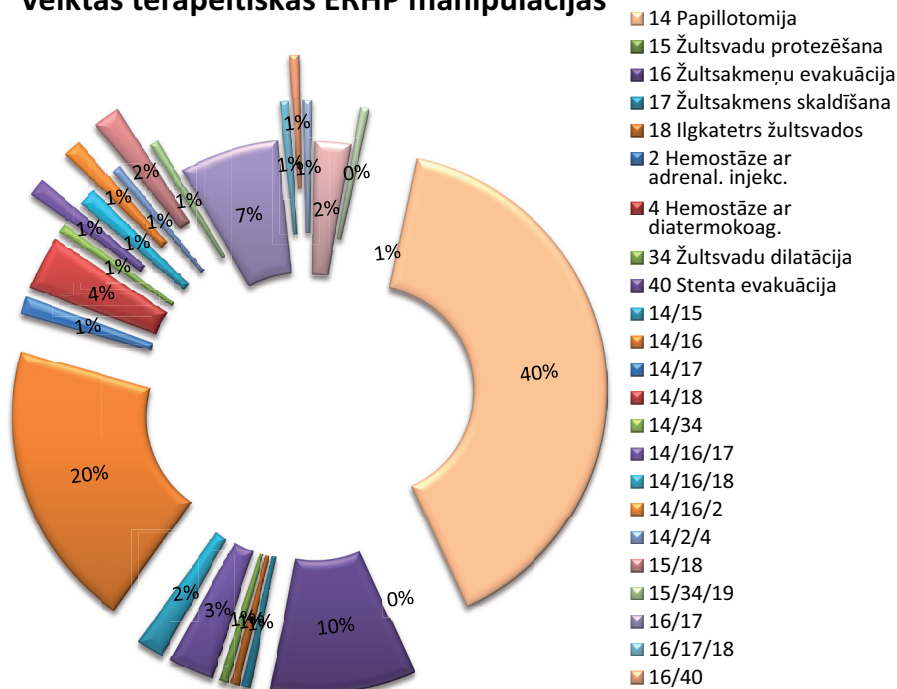
Veiktās ERHP manipulācijas grafiski attēlotas gredzenveida diagrammā 1. attēlā.

2. attēlā redzams pirmās grupas post-ERHP manipulāciju diagnožu sadalījums. Trīs biežākās diagnozes: 616 = 629 papillas stenoze (25%), 605 holecitiāze un 606 holedoholitiāze (19%).

3. attēlā redzama diagramma ar otrās grupas post-ERHP manipulāciju diagnožu sadalījumu. Biežākās diagnozes šai grupā: 606 holedoholitiāze (33%), 616 = 629 papillas stenoze (19%), 325 papillīta pazīmes (5%) un 606/616 = 606/629 holedoholitiāze/papillas stenoze (5%), 606/633 holedoholitiāze/strutains holangīts (5%) un 606/315 holedoholitiāze/duodēna divertikuls (5%). 4. attēlā redzams trešās grupas post-ERHP diagnožu sadalījums. Trīs biežākās diagnozes šai grupā: 606 holedoholitiāze (33%), 616 = 629 papillas stenoze (21%) un 606/315 holedoholitiāze/duodēna divertikuls (9%); seko „saskaldīts” dažādu kombinēto diagnožu klāsts.

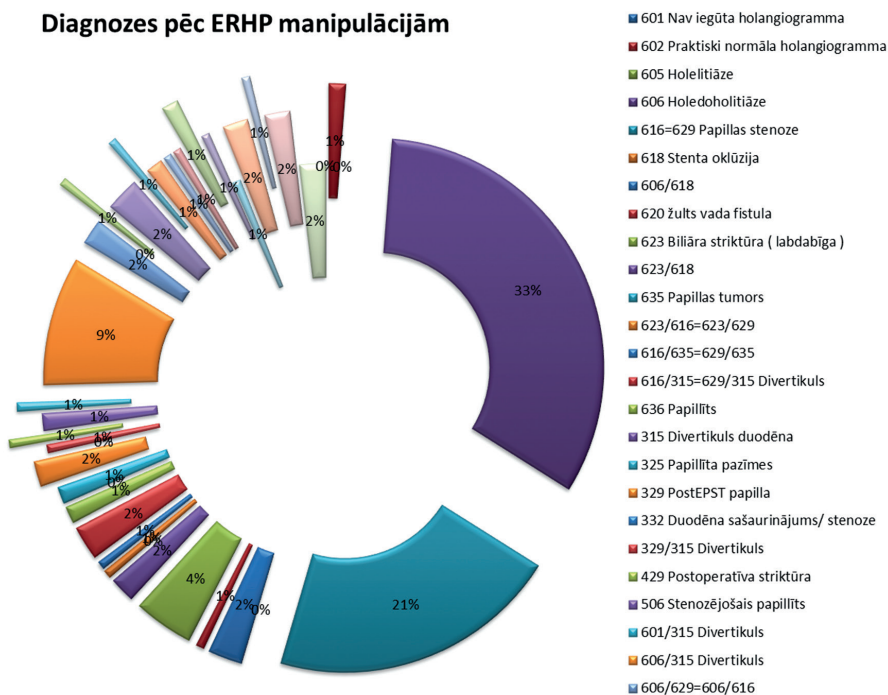
Tika konstatēts, ka ERHP laikā žultsakmens ekstrakciju apgrūtināja asiņošana, izteikta mērķa zonas audu tūska, ierobežotais tehnisko līdzekļu arsenāls, žultsakmens diametrs ≥ 20 mm.

Veiktās terapeitiskās ERHP manipulācijas



1. attēls. Diagramma – trešajā grupā veiktās terapeitiskās ERHP manipulācijas

Figure 1. Diverse therapeutic manipulations during ERCP for the 3rd group



4. attēls. Diagramma – post-ERHP diagnožu veidi trešajā grupā

Figure 4. Different post-ERCP diagnoses in the 3rd group

SKUS Endoskopiju nodaļā patoloģiska atrade terapeitiskās ERHP laikā ir **99,11%**, bet nav tikai **0,89%** (2 gadījumi). GEC veiksmīgu terapeitisko ERHP manipulāciju % ir augsts: **98,66%**, neveiksmīgu manipulāciju % ir zems: **1,34 %** (kopumā 3 nesekmīgas procedūras – viena ($n = 1$) pirmajā grupā, neviena otrajā grupā un divas ($n = 2$) trešajā grupā).

Biežākās terapeitiskās manipulācijas ir pirmajā grupā: 14/papillotomija 47,75% un kombinācija 14/16 = papillotomija/akmeņu evakuācija 18,75%; otrajā grupā: 14/papillotomija 48,84%, 14/16 kombinācija 20,93% gadījumu, 16/akmeņu evakuācija 11,63%; trešajā grupā: 14/papillotomija 40%, bet 14/16 = papillotomija/akmeņu evakuācija 20% un 16/žultsakmeņu evakuācija 10%.

Datubāzes pazīmju salīdzinājums, lietojot neparametriskos testus (*Kruskal–Wallis, Mann–Whitney*): salīdzinot manipulāciju skaitu starp grupām, $p = 0,794$ (tātad neatšķiras), diagnožu skaitam $p = 0,026$ (tātad atšķirības ir statistiski ticamas, jo $p < 0,05$). Atkārtotu ERHP sērijā (neilgā laikā vienas hospitalizācijas ietvaros veiktas divas ERHP procedūras, kur otrajā reizē izdodas evakuēt žultsakmeni no žultsvadiem, bet pirmajā ERHP tika uzlabota žults atcece) ar pozitīvu gala rezultātu → manipulācijas novērtētas kā sekmīgas. Atlasītajā 224 terapeitisko ERHP procedūru grupā netiek konstatēta neviena pacients ar Santa triādi (t. i., ar hiatālu herniju, žultsakmeņu slimību un resno zarnu divertikulozi). Daudzveidīgas ir kombinētās manipulācijas: kopā 17 dažādas kombinācijas. Virzoties no pirmās grupas uz

otro, no otrās uz trešo, pieaug kombinēto manipulāciju īpatsvars, bet trešajā grupā (vecākajām pacientēm) pieaug mehāniskās litotripsijas izmantošana kombinācijās.

Duodēna divertikulu atlasē, aprakstā un izvērtējumā turpmāk autori lieto kombinēto peripapillāro vai periampulāro divertikulu marķējumu: 1 tips B (**1B IDP**); 2 tips A (**2A**); 3 tips A (**3A**).



5. attēls. Ar balto raustīto līniju iezīmēta klīniski nozīmīgo peripapillāro vai periampulāro divertikulu atrašanās zona duodenum sānskatā, kā arī divertikula pamatnē atrodas *papilla major duodeni* (*British Journal of Surgery, 1999, Periapillary diverticula & pancreatobiliary disease; 86*)

Figure 5. Clinically significant zone of the placement of peripapillary or periampullary diverticula in duodenum indicated by the white circle

Pētījumā konstatēts šāds **duodēna divertikulu sadalījums** pacientēm pēc holecistektomijas:

- 1) sievietēm līdz 40 gadiem – **nav** atrasti duodēna divertikuli;
- 2) sievietēm no 40 līdz 55 gadiem – **3** divertikuli (viens divertikuls 2 tips A (2A)/54 gados, viens divertikuls 2A/52 gados un vēl viens divertikuls 3A/50 gados);
- 3) sievietēm virs 55 gadiem – kopā **25** divertikuli pacientēm vecumā no 59 līdz 99 gadiem.

Visas patientes ar duodēna divertikuliem nav vecākas par 70 gadiem. Agrīnākā duodēna divertikula atrade ir 50 gados, vēlīnākā – 99 gados. Visu grupu pacientēm ar divertikuliem vērtēt dinamiskā vēl divus prognostiski nelabvēlīgus indikatorus (duodēna divertikula izmērs virs > 2 cm diametrā, un tā izmērs pieaug laika gaitā) liedz objektīvu dokumentētu mērījumu trūkums. ERHP aprakstos atrade tiek raksturota vien deskriptīvi: dziļš un plats divertikuls, lēzens, vairākas lielas, fiksētas barības atlieku pikas divertikulā, liels un divkuprains divertikuls, izteikts u. c. Par visiem divertikuliem precīzi sniegti dati par *papilla major* izvietojumu attiecībā uz duodēna divertikulu. SKUS veiktajām terapeitiskajām ERHP, kuras risinājās uz duodēna divertikulu fona, netika konstatētas ar manipulācijām saistītas komplikācijas, un to mērķis vienmēr tika sasniegts. Biliāru stentu ieviešanu un maiņu veica vienā procedūrā pirmajā grupā, četrās procedūrās otrajā grupā un apmēram 30 procedūrās trešajā grupā.

1. tabula. Trešās grupas pacientu ar divertikuliem vecums, divertikulu veids un skaits
Table 1. Patients from the 3rd group with diverticula, their age, type of the diverticulum and number

Trešās gr. pac. vecums	59	60	64	66	70	71	72	73	75	76	80	81	83	84	85	87	99
Duodēna divertikulu veids, skaits (n = 25)	2A (n = 1)	2A (n = 1)	2A (n = 1)	2A (n = 3)	2A (n = 1)	2A (n = 1)	2A (n = 1)	1B (IDP) (n = 1); 2A (n = 1)	2A (n = 1)	2A (n = 2); 3A (n = 2)	2A (n = 1)	2A (n = 1)	1B (IDP) (n = 1)	1B (IDP) (n = 1)	1B (IDP) (n = 1); 2A (n = 1)	2A (n = 2)	1B (IDP) (n = 1)

Prognostiski nelabvēlīgākais divertikula tips ar *papilla major* divertikula pamatnē (1B IDP), kas sekmē žultsakmeņu veidošanos un to recidīvu, konstatēts 5 trešās grupas pacientēm.

2. tabula. CIA ticamības intervāla analīze otrās un trešās grupas manipulācijām
Table 2. CIA interval analysis for the 2nd and 3rd group manipulations

Manipulācijas kods un nosaukums (otrajā grupā procedūru skaits n = 43), daži divertikuli grupā	%	95% intervāla apakšējā robeža	95% intervāla augšējā robeža	Manipulācijas kods un nosaukums (trešā grupā procedūru skaits n = 165), daudz divertikulu grupā	%	95% intervāla apakšējā robeža	95% intervāla augšējā robeža
14/papillotomija* solitāra manipulācija	48,84	34,62	63,62	14/papillotomija* solitāra manipulācija	39,39	32,26	47,01
14/papillotomija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	83,72	70,03	91,88	14/papillotomija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	69,70	62,30	76,20
Atsevišķi <i>pre cut</i> papillotomija ar adatas nazi	9,30	3,68	21,60	Atsevišķi <i>pre cut</i> papillotomija ar adatas nazi	7,88	4,66	13,01
16/žultsakmeņu evakuācija* solitāra manipulācija	11,63	5,07	24,48	16/žultsakmeņu evakuācija* solitāra manipulācija	9,70	6,06	15,17
16/žultsakmeņu evakuācija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	34,88	22,42	49,83	16/žultsakmeņu evakuācija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	40,61	33,41	48,23
Kombinētā manipulācija 14/16	20,93	11,42	35,21	Kombinētā manipulācija 14/16	20,00	14,61	26,75

3. tabula. Hī kvadrāta tests atlasītām manipulācijām trešajā grupā

Table 3. χ^2 test for the selected manipulations in the 3rd group

Manipulācijas kods un nosaukums (trešajā grupā procedūru skaits $n = 165$), daudz divertikulu grupā	χ^2	$p = < 0,05?$
14/papillotomija* solitāra manipulācija	1,254	$p = 0,263$
14/papillotomija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	3,372	$p = 0,066$
16/žultsakmeņu evakuācija* solitāra manipulācija	0,140	$p = 0,708$
16/žultsakmeņu evakuācija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	0,508	$p = 0,476$
Kombinētā manipulācija 14/16	0,018	$p = 0,892$

* $p = 0,066$ (ap 94% ticamības intervāls).

4. tabula. Hī kvadrāta tests atlasītām manipulācijām otrajā grupā

Table 4. χ^2 test for the selected manipulations in the 2nd group

Manipulācijas kods un nosaukums (otrajā grupā procedūru skaits $n = 43$), daži divertikuli grupā	χ^2	$p = < 0,05?$
14/papillotomija* solitāra manipulācija	7,880	$p = 0,005$
14/papillotomija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	11,706	$p = 0,001$
16/žultsakmeņu evakuācija* solitāra manipulācija	1,182	$p = 0,277$
16/žultsakmeņu evakuācija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	6,515	$p = 0,011$
Kombinētā manipulācija 14/16	2,081	$p = 0,149$

5. tabula. Hī kvadrāta tests atlasītām manipulācijām pirmajā grupā

Table 5. χ^2 test for the selected manipulations in the 1st group

Manipulācijas kods un nosaukums (pirmajā grupā procedūru skaits $n = 16$)	χ^2	$p = < 0,05?$
14/papillotomija* solitāra manipulācija	7,340	$p = 0,007$
14/papillotomija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	2,972	$p = 0,522$
Atsevišķi <i>pre cut</i> papillotomija ar adatas nazi	0,410	$p = 0,086$
Kombinētās manipulācijas 14/16, 14/17, 14/18	11,21	$p = 0,001$

* Nulles hipotēzes noraidīšanai būtiskuma līmenis $p = 0,05$; nulles hipotēze tiek noraidīta, ja p vērtība mazāka par 0,05.

6. tabula. Salīdzinājumi un korelācijas savstarpēji starp pacientu grupām
Table 6. *Intergroup correlations and comparisons between groups*

Savstarpēji starp grupām	Pirmā grupa ar otru grupu	Otrā grupa ar trešo grupu	Pirmā grupa ar trešo grupu
Manipulāciju skaits	$p = 0,774$	$p = 0,498$	$p = 0,898$
Diagnožu skaits	$p = 0,017$	$p = 0,733$	$p = 0,007$

7. tabula. CIA ticamības intervāla analīze pirmās un otrās grupas manipulācijām
Table 7. *CIA interval analysis for the 1st and 2nd group manipulations*

Manipulācijas kods un nosaukums (pirmajā grupā procedūru skaits $n = 16$), nav divertikuli grupā	%	95% intervāla apakšējā robeža	95% intervāla augšējā robeža	Manipulācijas kods un nosaukums (otrajā grupā procedūru skaits $n = 43$), daži divertikuli grupā	%	95% intervāla apakšējā robeža	95% intervāla augšējā robeža
14/papillotomija* solitāra manipulācija	43,75	23,1	66,82	14/papillotomija* solitāra manipulācija	48,84	34,62	63,62
14/papillotomija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	75,00	50,50	89,82	14/papillotomija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	83,72	70,03	91,88
Atsevišķi <i>pre cut</i> papillotomija ar adatas nazi	12,50	3,5	36,02	Atsevišķi <i>pre cut</i> papillotomija ar adatas nazi	9,30	3,68	21,60
16/žultsakmeņu evakuācija* solitāra manipulācija	0	0	0	16/žultsakmeņu evakuācija* solitāra manipulācija	11,63	5,07	24,48
16/žultsakmeņu evakuācija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	0	0	0	16/žultsakmeņu evakuācija kopējais skaits no kombinētām procedūrām	34,88	22,42	49,83
Kombinētā manipulācija 14/16	18,75	6,59	43,01	Kombinētā manipulācija 14/16	20,93	11,42	35,21

1. Korelācijas starp manipulāciju skaitu un diagnožu skaitu pa grupām: trešā grupa $\rightarrow r = 0,103$; $p = 0,196$, var teikt, ka sakarības nav, jo r ir niecīgs un statistiski maz ticams. Otrā grupa $\rightarrow r = 0,394$; $p = 0,009$, tātad vāja, bet statistiski ticama korelācija (konstatēta sakarība). Pirmā grupa $\rightarrow r$ – nerādās, jo diagnožu skaits visos gadījumos ir 1.

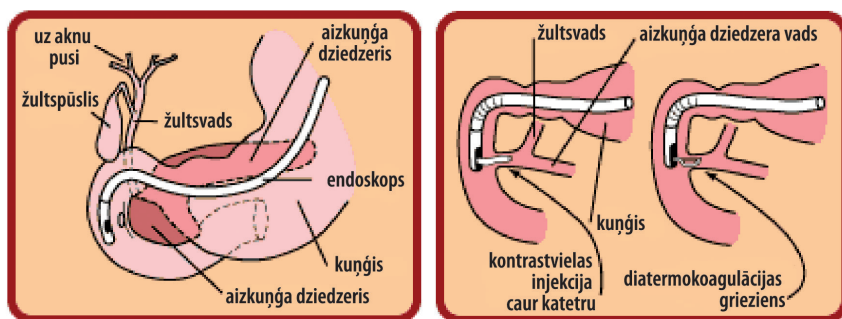
2. Korelācijas starp manipulāciju skaitu un diagnožu skaitu visiem gadījumiem kopā (nedalot grupās): $r = 0,156$; $p = 0,021$, tātad korelācija vāja ($0 < r < 1$, jo lielāks cipars, jo sakarība ciešāka), bet statistiski ticama.

Vienas ERHP procedūras un tās laikā veikto manipulāciju attiecības maiņa: no pirmās grupas uz otro grupu 1:1,3 → 1:1,4, bet no otrās grupas uz trešo grupu 1:1,4 → 1:1,5. Kopā visās grupās deviņpadsmit *pre cut* papillotomijas/sfinkterotomijas manipulāciju: 1. grupa – *pre cut* papillotomija ar adatas nazi ($n = 2$); 2. grupa – *pre cut* papillotomija ar adatas nazi ($n = 4$); 3. grupa – *pre cut* papillotomija ar adatas nazi ($n = 13$). No kopējā papillotomiju skaita **20,43%** situāciju bija nepieciešama iegriešana (t. i., *pre cut* papillotomija ar adatas nazi), kura visos gadījumos bija sekmīga. Pētījums pierāda, ka GEC papillotomija bieži tiek izmantota kā piekļuves veids žultsceļiem optimālai žultsakmeņu ekstrakcijai.

Par ERHP – endoskopisko retrogrādo holangiopankreatogrāfiju un manipulācijām

Vēsturiski par pirmo ERHP uzskata *papilla duodeni major* kanulāciju, ko 1968. gadā ar endoskopa palīdzību veica Makīns (*McCune*) un viņa kolēģi, lai gan pirmo reizi sekmīgas procedūras tehnikas aprakstu 1970. gadā publicējis Oi (*Oi*). Jau 1974. gadā Latvijā Dr. Gunārs Grīnbergs Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā veica pirmās 19 ERHP procedūras. Lai varētu veikt ERHP,

- 1) ir nepieciešama duodenoskopija ar papilloskopiju, kuru veic ar duodenoskopu (izņemot pacientiem pēc kuņģa rezekcijas pēc *Billroth II*, kad dažreiz pēc operācijas jāizmanto endoskops ar „gala optiku”, turklāt jāpanāk papillas orientācija pretstatā);
- 2) jāatrod papillas atvere un jāievada tajā viena no kanulām, parasti pieredzējuši endoskopisti izmanto 2–3 kanulu veidus (kanulu distālā gala svīttrināis marķējums rāda ievades dziļumu, bet variablam galam ir priekšrocības dažādās anatomiskās un klīniskās situācijās);
- 3) uz fluoroskopa ekrāna jākontrolē ūdenī šķīstošas kontrastvielas ievades gaitas;
- 4) jāveic rentgenoskopiskā kontrole, jāizdara sērījveida rentgenogrāfija (rentgena stari ievērojami bojā šķiedru optiku, neietekmējot elektroniskos endoskopus) [2].



6. attēls. Orientējošais novietojums, ievadot endoskopu, kanulējot kontrastvielas ievadīšanai un pozicionējot papillotomu (skatot no kreisās puses uz labo pusi)

Figure 6. Orienting placement of the duodenoscope during cannulation, contrast injection and while positioning papillotome (from left to right)

ERHP būs efektīva, ja ir žultsceļu obstrukcijas determinēta dzelte ar iespējamu terapeitisku procedūru; aizdomas par aizkuņģa dziedzera un/vai žultsceļu saslimšanu ar klīnisku, bioķīmisku un attēldiagnostikas pamatojumu; aizkuņģa dziedzera malignitātes meklēšana, ja attēldiagnostika ir šaubīga vai neizmainīta; recidivējoša vidēji smaga/smaga nezināmas izcelsmes pankreatīta dg; hroniska pankreatīta vai pseidocistas pirmsoperācijas izmeklēšana; pirms Odi (*Oddi*) sfinktera manometrijas. Biežākās terapeitiskās ERHP manipulācijas EPST indikācijas ir šādas:

- 1) terapeitiskās (transpapillārā biliārā drenāža) – biliārā trakta akmeņi, t. sk. biliārā ķēpa; *papilla duodeni major* stenoze (labdabīga un ļaundabīga); kopējā žultsvada stenozes (labdabīgas un ļaundabīgas) ārstēšanai ar endoskopisko retrogrādo biliāro drenāžu; žultspūslis *in situ*; hroniski un akūti (diskusiju objekts), ne tikai žultsakmeņu pankreatīti; akūts holangīts; protēžu (drenu, stentu) ievietošana; pirms balondilatācijas; Odi sfinktera disfunkcija; *sump* sindroms; papillas disfunkcija; *pancreas divisum*; cistiskajai fibrozei (mukoviscidozei) komplikējoties ar holestāzi, kad neefektīva UDCA;
- 2) diagnostiskos nolūkos – ERHP veikšanai, ja nevar kanulēt; perorālo holangioskopu un pankreatoskopu (miniskopu) ievadīšanai; pirms endoskopiskajām transpapillārajām biopsijām (bioptātus ņem ERHP laikā pacientiem, kuriem iepriekš jau izdarīta EPST, no aknu un kopējā žultsvada, ampulas, pēdējos malignitātes gadījumos šī ir izvēles metode).

EPST kontraindikācijas: absolūtās (garš, šaurs kopējā žultsvada distālais segments); relatīvās (hemorāģiskās diatēzes, asociēts nebiliārs pankreatīts) [2].

5–7% gadījumu procedūrai joprojām saglabājas post-ERHP pankreatīta risks. Retākas komplikācijas ir asiņošana, holangīts, kardiopulmonāli notikumi, perforācija un letalitāte. Prospektīvos pētījumos gūti dati par to, ka ar ERHP tieši saistītie nāves gadījumi ir apmēram 0,4% no visām ERHP (specializētos centros 0,1%). Vienīgais veids, kā droši izvairīties no ERHP komplikācijām, ir – neveikt to. ERHP veikšanai nav vecuma ierobežojuma, un nereti tā ir vienīgā pacientiem atlikusī terapeitiskā alternatīva.

Būtiskākās manipulācijas ERHP laikā holedoholitiāzes ārstēšanā:

- 1) griešana ar diatermokoagulāciju jeb **iegriešana**: iegriešana ERHP veikšanai papillas stenozes gadījumā; papillas stenozes gadījumos, kad ievadīt ERHP kanulu vai EPST nazi neizdodas, iesaka priekšgriezieni (*precutting*) ar adatveida diatermokoagulatoru bez rentgena kontroles;
- 2) griešana ar diatermokoagulāciju jeb **EPST**: papillotomija ir tradicionāla digestīvās endoskopijas manipulācija ar priekšrocībām akūtu, hronisku obstruktīvu holangītu un pankreatītu ārstēšanā. Iespējama selektīva sfinkterotomija: biliārā un/vai pankreatiskā. Endoskopiskā pankreatiskā sfinkterotomija ir obligāta pirms terapeitiskām manipulācijām *pancreas* vadā:
 - a) papillotomija bez litotripsijas – nereti žultsakmeņi paši „izkrīt” duodēnā. Netiešas vizuālas norādes par konkrētu pasāžu cauri papillai ir tūskaina, hiperemēta papilla un atvērta (*patent*) tās atvere;
 - b) papillotomija pēc ekstrakorporālās litotripsijas – izmantojot ekstrakorporālo litotripsiju, samērā bieži radās žultsakmeņu šķembas, kas iestrēga žultsvados;

- c) papillotomija ar litotripsiju – pēdējos gados biežāk izmantota mehāniskā, lāzera, ķīmiskā litotripsija, elektrohidrauliskā un ultraskaņas litotripsija. Viena no labām EPST papillas caurlaidības palielināšanas shēmām: žultsakmens vilkšanas mēģinājums ar Dormio groziņu, kas sekmīga apmēram 90% gadījumu → mehāniskā litotripsija, kas pievienos vēl 4% ekstrakcijas sekmju → vēl 4% dotu elektrohidrauliskā vai lāzera litotripsija, izmantojot *mother-baby* endoskopu sistēmu, transhepātisko pieeju, ekstrakorporālo šokveida litotripsiju, endoprotezēšanu, bet atlikušos apmēram 2% pārņem ķirurgi.

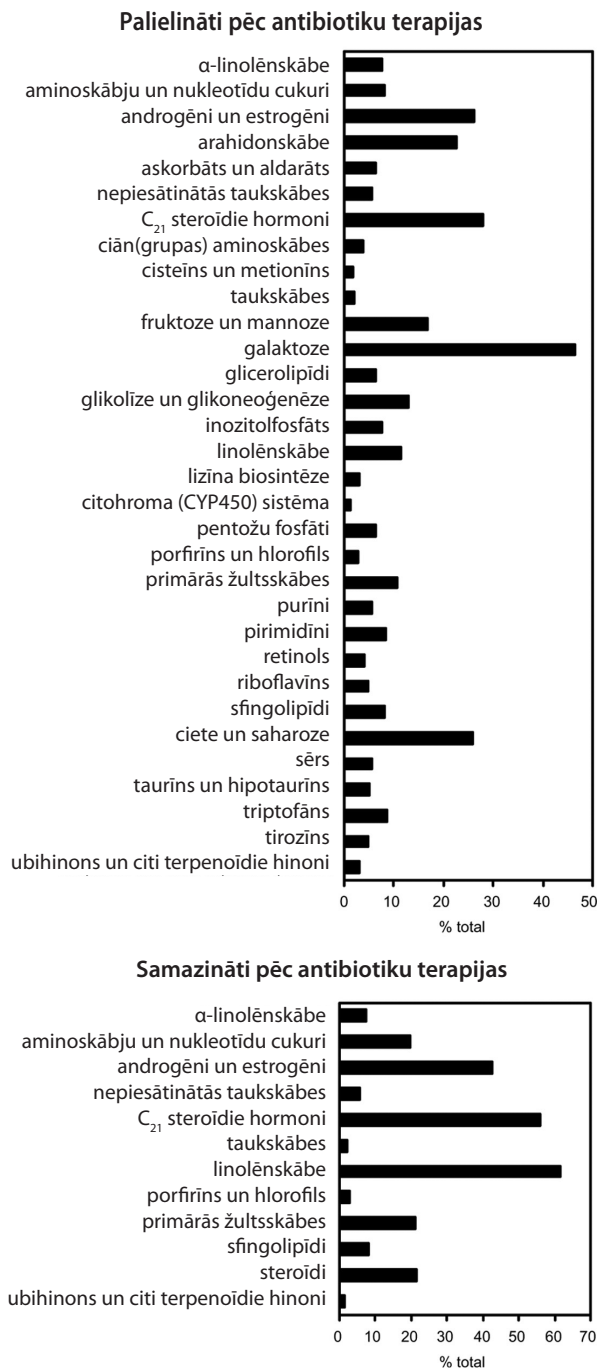
Daudzveidīgo metabolo atzaru maiņu un enterotipu pētījumu nozīme

Analizējot daudzpusīgo antibiotiku lietojumu postholecistektomijas pacientiem ar atkārtotām terapeitiskām ERHP, jāskata jaunie metabolomikas pētījumi par dažādo metabolo atzaru traucējumiem šīs terapijas rezultātā. Mūsaprāt, praktiska nozīme būtu orientējošai **nevēlamo litogēno antibiotiku** saraksta izveidei. No trešās pakāpes cefalosporīniem pētīts ceftriaksons, kas var būt potenciālais pēdējais palaidējmehānisms (*tipping point*). Vienlaikus ir pretruna, jo šo grupu bieži iesaka un lieto iekaisīgu žultsceļu sasilšanu gadījumā ar labu terapeitisko efektu attiecībā uz patogēno mikrofloru un labu medikamenta panesamību, kaut arī šīs antibiotikas ir litogēnas un pacientēm iepriekš traucēts ksenobiotiku metabolisms. Latviski izdotajā medicīniskajā literatūrā jau 1994. gadā lasāmi aizrādījumi, ka „... novērots, daži trešās pakāpes parenterāli lietojamie cefalosporīni, piemēram, ceftriaksons (*Ceftriaxone, Longacep, Rocephin*), kas izdalās g. k. ar žulti, var veicināt žults ķēpas veidošanos” [1].

Pēdējā laikā sīkāk pētīts dažu citu antibiotiku (streptomicīns, vankomicīns, metronidazols un tetraciklīns) ietekmes kopums uz intestinālo mikrobiomu un metabolomu. Kā references datubāzi bieži lieto KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) (sk. arī 7. attēla datus).

Augšējā diagrammā redzam vienu grupu **palielinātos** metabolītus, bet apakšējā – citu grupu **samazinātos** metabolītus pēc antibiotiku kursa.

Autori pasvītro: „... konstatēts, ka, lietojot antibiotikas, daudz vairāk, nekā domāts traucētas saimniekorganisma (š. g. cilvēka) metabolās funkcijas. Mainītie metabolie zari ir galvenie ogļhidrātu, aminoskābju, taukskābju, žultsskābju/sāļu (ietekmē gan primārās, gan sekundārās žultsskābes), steroīdo hormonu, eikosanoīdu metabolie ceļi. Gūti dati par to, ka klīniski lietojamās antibiotiku devas traumē arī cilvēka eikosanoīdo hormonu vielmaiņu. Tātad mikrobioms vienmēr ietekmējis šo iepriekš neidentificēto saimnieka dzīves aspektu. Visi mainītie metabolie ceļi liek domāt, ka antibiotiku ietekme uz siltasiņu zīdītāju fizioloģiju ir plašāka par mikroorganismu antibiotiku rezistences veidošanos. Deformējas saimnieka, komensāļu un patogēnu / nosacīto patogēnu savstarpējā mijiedarbība.” [15] Iepriekšējās diagrammās jāvērtē šāds disbalanss: androgēni, estrogēni, arahidonskābe, C₂₁ steroīdie hormoni, fruktoze un mannoze, galaktoze, glikolīzes, glikoneoģenēzes izmaiņa, linolēnskābe, saharoze, izmainīts primāro žultsskābju un steroīdu atzars. Mazāk izteikti, bet arī traucēti metabolīti ir α-linolēnskābe, nepiesātinātās taukskābes, aminoskābju, nukleotīdu cukuri, inozitolfosfāts, purīni un pirimidīni, sfingolipīdi,



7. attēls. Daudzveidīgie metabolie ceļi, kurus ietekmē antibiotiku lietošana (no žurnāla *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2011).

Figure 7. Diverse metabolic pathways that are affected by the use of antibiotics

triptofāns. Procenti parāda katra atzara metabolītus, kurus traucēja antibiotiku lietojums.

Cilvēka organismā mītošo mikroorganismu skaits ap 10 reižu pārsniedz paša saimnieka šūnu skaitu, bet vēl precizējama to individuālā formējošā un regulatorā nozīme. Cilvēka mikrobioma projektā (*The Human Microbiome Project – HMP*) pagaidām analizētais datu apjoms ir 576,6 miljoni „ģenētiskā koda vienību”, bet kļuvis iespējams precizēt saimniekorganisma-cilvēka (*Homo sapiens sapiens*) attiecības ar viņa mikrobiomu (vai cilvēks ir sinerģists, komensālis vai īstais simbiots) [61, 63]. Apstiprinājušies dati par trim dažādiem cilvēka kuņģzarnu trakta mikrobioma (enterotipa) veidiem. Konstatēti šādi 3 **enterotipi** (tuvākā šīs atrades analogija būtu ar cilvēku asinsgrupām un dažādu klimatisko joslu ekotipiem): E1 enterotips **Bacteroides** (katram tipam atšķirības vitamīnu produkcijā; pirmajam enterotipam mikrobioms nodrošina C, B₂, B₅ un H produkciju); E2 enterotips **Prevotella** (otrajam enterotipam dod B₁ un B₉); E3 enterotips **Ruminococcus** u. c. (g. k. *Staphylococcus*, *Gordonibacter*, *Akkermansia*; bez priekšrocībām vitamīnu ieguvē, bet ar celulozes metabolismu).

Pieaug meta-metabolomikas pētījumi, un publicēti pirmie rezultāti (metabolīti kā šūnas ķīmisko procesu „pirkstu nospiedumi” un to dinamisko svārstību platforma robeždisciplīnā, kas izveidojās, saplūstot IT un genomikai, proteomikai, transkriptomikai un daļai nutrigenomikas) [60, 61]. Pie pamatinformācijas par pacientu klīnikā jāatzīmē arī netiešās norādes uz mikrobiomu: primārā kolonizācija (dabīgo ceļu dzemdības vai operatīva terapija); kāds diētas tips laikā; dati par primāro apkārtējās vides ekspozīciju; antibiotikām dzīves laikā. Noris *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* un *Cyanobacteria* izpēte, lai noteiktu to ietekmi uz vitālo funkciju metabolītiem, homeostāzes gala atzariem un tālāko mijiedarbību cilvēka dzīves laikā.

Estroboloms ar tā slēdža modeli

Pēdējā laikā uzmanība ir pievērsta rezidentu organismu metabolo efektu attālinātai un pakārtotai ietekmei (uz veselo un vēža šūnu ekspresēto estrogēnu receptoriem vai žults metabolā pamata veidošanai, ja mainīts estrogēnu fons u. tml.). Cilvēka mikrobioms ir gan piekritīgie rezidentie mikroorganismi (t. sk. baktērijas, arheji, eikarioti), gan vīrusi. Viens no trim specifiskiem mikrobioma – saimniekorganisma mijiedarbības veidiem ir estroboloma modelis, kurš pēc savas būtības ir distālo efektu darbības modelis [59].

Estrogēni ir steroīdie hormoni, kuri sintezēti C21 holesterīna redukcijas ceļā. Olnīcas ir vienīgie orgāni, kuros iespējama pilnas pakāpes sintēze vienā lokalizācijā no C21 (holesterīns) uz C18 (estrogēni). Visās pārējās vietās (piemēram, virsnieru dziedzeros vai taukaudu šūnās) sintēzi limitējošie faktori ir substrāta C19 (androgēni) pieejamība un enzīma (aromatāzes) kā procesa virzītāja klātbūtne. Asinsritē cirkulējošie proteīnsaistītie vai brīvie estrogēni var būt konjugētas vai dekonjugētas (nekonjugētas) molekulas, kas darbojas uz mērķaudiem vai tiek eliminētas caur nierēm. Cirkulējošie estrogēni ir pakļauti pirmās fāzes aknu metabolismam. Aknās estrogēnus un to metabolītus var konjugēt, izmantojot metilēšanu, glikuronidēšanu vai sulfonēšanu. Konjugētie estrogēni ir pakļauti biliārajai ekskrecijai [59].

Estroboloms (t. i., zarnu traktā esošo baktēriju un to gēnu, kas nosaka estrogēnus metabolizēt spējīgu vielu sintēzi, agregāts) iedarbojas uz konjugētajiem estrogēniem un to metabolītiem ar attālinātu (*downstream* vai „leļup pa straumi esošu”) fizioloģisko iedarbību. Estroboloms, kuru bagātinājuši gēni, kas kodē dekonjugēšanu veicinošus enzīmus, veicinās brīvo estrogēnu reabsorbciju, palielinot saimnieka kopējo estrogēnu slodzi. Dekonjugēšanas supresija, kas seko pēc organisma antibiotiku ekspozīcijas (*antibiotic exposure*), pastiprina estrogēnu ekskreciju (neatbilstot sievietes organisma kārtējai cikliskajai fāzei) [59]. Dažādas funkcionālās aktivitātes estrobolomi provocē atšķirīgu saimnieka estrogēnu kopuma balansu (*host-estrogen equilibria*). Estrobolomu modulēs gan organisma raksturlielumi, gan ārējās vides selektīvais spiediens (šajā gadījumā antibiotiku „uzbrukums” pacienta enterotipam). Viss teiktais atspoguļojas katra pacienta biliārajā litogēnajā vai alitogēnajā balansā [59].

Iepriekš minētais jāpasvīturo, jo iepriekšējā desmitgadē daļa no šiem faktoriem bija nezināma, bet daļa, kā rādīja pētījums, netika izmantota atkārtotu žultsakmeņu slimības terapijā. Ņemot vērā arī disolūcijas terapijas pārvērtēšanu desmitgadē, jāsecina, ka pacientu atlase disolūcijai bija neprecīza un trūka sistemātiska litogēno faktoru izvērtējuma, kas provocēja atkārtotās terapeitiskās ERHP bez efektīva ilgtermiņa rezultāta. Skatot SKUS dokumentāciju un datubāzi, redzams, ka klīnikas speciālistiem nebija pieejami dati ne par konkrētās operācijas (holecistektomijas) gaitu un tehniskajām īpatnībām, ne medikamentu slodzi, ne pacienta mikrobioma ietekmi uz žults litogēnitāti.

Jauni ieskati par TGR5, FGF19 un estrogēnu litogēno un regulatoro ietekmi

Pētījumā analizēto terapeitisko ERHP rezultāti un post-ERHP atrade pacientēm ar atkārtotiem žultsakmeņiem pēc operācijas ir tikai aisberga virsotne, bet skatienam slēptajā aisberga pamatnē atrodams daudz dažādu litogēno faktoru. Pētījumā tika atlasītas trīs grupas, kuras sadalīja šādi: 1) sievietes līdz 40 gadiem (estrogēnu fons vērtējams kā dzimumam raksturīgs); 2) sievietes no 40 līdz 55 gadiem (premenopauzes svārstības, perimenopauze); 3) sievietes virs 55 gadiem (postmenopauzes statuss). ES valstīs ceturtdaļai populācijas (25%) postmenopauzes vecums sāksies no apmēram 50,8 gadiem, bet vidējais dabīgās menopauzes vecums ir 54,4 gadi. Atsevišķās ES valstīs kā biežs (22–47%) agrīnas menopauzes vecums figurē ķirurģiski inducēta menopauze. Agrīnas menopauzes iemesli ir ilgsmēķēšana, ĶMI virs 30 kg/m², zema ikdienas fiziskā aktivitāte, bet vēlīnas menopauzes iemesli – vairākkārtīgas dzemdības vai vēlīnas pirmās dzemdības. Dati par kontraceptīvu lietošanas ietekmi ir heterogēni un pretrunīgi, jo vēsturiski ātri mainījās kombinētu hormonu preparātu klāsts ar ierobežotu spēju tos objektīvi salīdzināt. Neskatoties uz negatīvo faktoru pieaugumu populācijā (mazkustīgs dzīvesveids, smēķēšana, aptaukošanās, bezbērnu statusa izplatība/*nulliparous*), kas nosaka agrīnāku menopauzi, ES valstīs tomēr menopauze iestājas vēlāk, bremzējot reproduktīvo novecošanu. Dzīves pirmsākumā gūtais labvēlīgais pamats (labs svars piedzimstot, pietiekošs barojums bērnībā ar pilnvērtīgu reproduktīvās sistēmas attīstību) pašreizējai paaudzei (šajā gadījumā domāta sieviešu grupa, kurai

menopauze orientējoši iestāsies laika posmā no 2010. līdz 2025. gadam) vēl nosedz kaitīgos faktoros.

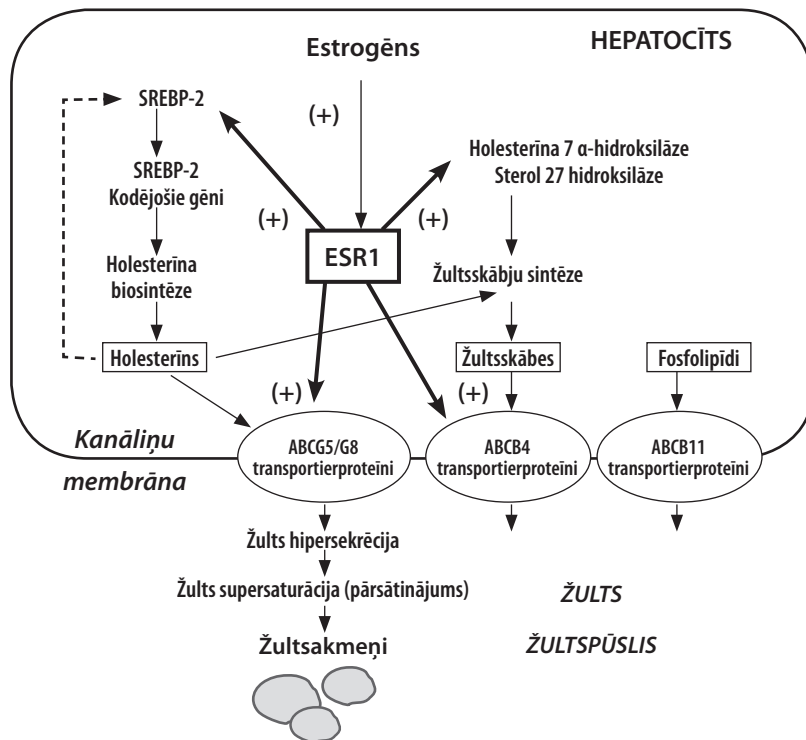
Pirms tam ceturtdaļai attīstīto ES valstu populācijas postmenopauzes vecums bija no apmēram 50 gadiem un vidējais dabīgās menopauzes vecums – 51,4 gadi. Statistiskie dati par pēdējā laika izmaiņām Baltijas valstīs plašāk vērtēti par Igauniju. Vidējais dabīgās menopauzes vecums Igaunijā 2005. gadā bija 49,8 gadi. Latvijas dati pārsvārā pieejami par kontraceptīvo preparātu komerciālo izplatību un to pieaugošu lietošanu sievietēm vecumā no 15 līdz 45 gadiem.

Primārie (galvenie) estrogēnus sintezējošie orgāni sievietēm: olnīcas, placenta. **Sekundārie** estrogēnus sintezējošie orgāni sievietēm (īpaši nozīmīgi sievietēm postmenopauzes periodā): aknas, virsnieres, krūšu dziedzeru audi. Trīs galvenie sievietes organismā dabīgi esošie estrogēni ir estradiols, estriols un estrons. Izmantojot sākumā holesterīnu, steroīdģenēzē sintezē estrogēnus, sintēzes starpposmos iegūstot pregnenolonu, 17 α -hidroksi-pregnenolonu, dihidroepiandrostenolu, androstenedioli, androstenedionu. Estrogēnu sintēzē priekšpēdējais solis ir androgēni. Testosterona konversiju estradiolā un androstenediona pārveidi estronā nosaka šī procesa katalizators enzīms aromatāze, bet sintēzes starpsolu skaits atbilst potenciālo kļūdu atzariem, tādēļ noris jauni pētījumi par estrogēnu un to dažādo receptoru nozīmi organismā [14]. Estrogēnu galvenā metabolās destrukcijas vieta ir aknas. Estradiolu un estronu pilnībā eliminē no asinsrites vienreizējā aknu caurplūsmā, inaktivācija noris, hidroksilējot vai konjugējot ar sulfātiem, glikuronīdiem. Daļa konjugēto estrogēnu nokļūst žultī, daļa reabsorbējas tievo zarnu distālajā daļā un atgriežas aknās caur *v. porta* tipiskā enterohepātiskās cirkulācijas ceļā. Hidroksilētie estrogēni veido kateholestrogēnu/hidroksiestrogēnus ar nieru ekskrēcijas ceļu [14].

Nozīmīga ir 3-hidroksi-3metilglutaril koenzīma A (HMG-CoA) reduktāzes (aknu holesterīna biosintēzi limitējošā enzīma) darbība, ko ietekmē fluktuējoši augsts estrogēnu līmenis. Tomēr aknās iespējams arī “estrogēnu-ESR1-SREBP-2” ceļš, kas veicina holesterīna biosintēzi un biliārā holesterīna sekrēciju. Negatīvās atgriezeniskās holesterīna biosintēzes saites (raustītā līnija) inhibē ESR1, kuru aktivē estrogēns, stimulējot sterolus regulējošo elementsaistošo proteīnu-2 (SREBP-2), aktivējot uz SREBP-2 reaģējošos gēnus holesterīna biosintēzei.

Šīs izmaiņas rosina pārmērīgu jaunsintezētā holesterīna sekrēciju, žults supersaturāciju, kas predisponē holesterīna precipitāciju un žultsakmeņu veidošanos. Estrogēnu aktivētais aknu ESR1 stimulē ATF-saistošās kasetes grupas (*cassette ABC transporter*) transportieri ABCG5 un ABCG8 hepatocīta kanāliņu membrānā, veicinot biliārā holesterīna sekrēciju. Atklātais agrīnais celulārās signalizācijas ceļš (EPR30) aknās, kuru modulē estrogēns, sarežģī uzskatus par estrogēnu ietekmes mehānismiem organismā (jāsecina, ka precīzi tos nezīnām) [14].

Daudzsološa ir **TGR5** atklāšana, kas ir jauns receptors, kurš saistīts ar G-proteīnu un kuram ir ne tikai nozīme glikozes homeostāzē, bet arī plašāka ietekme uz metabolo traucējumu korekciju. Svarīga ir žultsskābju endokrīnā funkcija, veicot atsevišķu glikēmisko kontroli, izmantojot TGR5 gēnu neatkarīgi no nukleārā žultsskābju receptora FXR, jo žultsskābju metaboli regulatorā funkcija ir plašāka. Enterocītu virsmas žultsskābju receptors TGR5 regulē glikēmisko kontroli, palielinot atbrīvoto glikagonlīdzīgo peptīdu 1 (GLP-1). Enerģijas homeostāze noris, aktivējot TGR5 receptoru ar sekojošu induktoru – cAMP atkarīgo tiroīd hormonu



8. attēls. Iespējamais estrogēnu litogēnā mehānisma pamatojuma modelis, ietverot estrogēnu receptoru 1 (ESR1) ceļu aknās

Figure 8. Scheme depicting a possible lithogenous mechanism of the estrogens (including ESR1)

aktivēto enzīmu, otrā tipa jodtironīna dejodināzi, regulējot termogēnēzi [34]. TGR5 receptors ir metabolais pārslēdzējs, enerģijas homeostāzei novēršot diētas radīto aptaukošanos un insulīna rezistenci. GLP-1 sekrēciju ierosina žultsskābes caur TGR5 enteroendokrīnajās šūnās (zarnu trakta endokrīno L-šūnu celmu). Žultsskābju sekvestrantu (holestiramīna, holesevelama, holestipola hidrohlorīda) atkārtots izvērtējums, visu paralēlo, nesaistīto žultsskābju endokrīno regulatoro ceļu precizēšana un TGR5 specifisku agonistu ieguve dos papildu lipīdu/holesterīna un žultsskābju, glikozes homeostāzes iespējas [34]. Tad varēs atlasīt pacientus, kuriem pēc holecistektomijas būs pastiprināts žults caureju risks ar enterotipa mikrobioma, metaboloma un izmainītu žults litogenitāti. Noteikta saistība starp žultsskābju sintēzi organismā un zemāku **FGF19** (fibroblastu augšanas faktors 19) līmeni pacientiem ar žultsskābju caurejām. Šis caurejas izraisa pārmērīga žultsskābju sintēze, jo organismā ir **FGF19** deficīts. Pārslogojot normālās ileālās reabsorbcijas kapacitāti, rodas žultsskābju caureja. Nosakot robežstāvokļus (augšējā norma, mazas „manevra” iespējas), var iepriekš paredzēt izteiktās sekundārās žultsskābju caurejas daļai pacientu pēc holecistektomijas [35].

FGF19 fizioloģiskā loma, visticamāk, ir nozīmīgāka nekā uzskatīts, jo žultspūšļa epitēlijūnas sintezē un sekretē žultī daudz FGF19 (žults pūšļa devums ir 500 reizu (!) lielāks par *ileum* enterocītu FGF19 sintēzi). Saistoties ar FGF receptoru 4 (FGF4) un tā koreceptoru bēta-Klotho, FGF19 limitē žults sāļu sintēzi hepatocītos, inhibējot citohromu CYP7A1, kas ir žultsskābju sintēzes ātrumu ierobežojošais enzīms. Neatkarīgi no insulīna paralēli FGF19 aktivē aknu proteīnu un glikogēna sintēzi. FGF19 ir signālpārvades ceļu aktivators gan holangiocītiem, gan enteroendokrīnajām šūnām un enterocītiem. Visur enterohepatobiliārajā sistēmā ir FGF19 signālpārvadei vajadzīgo komponentu FGF4 un bēta-Klotho receptoru spilgta ekspresija. FGF19 daudzums žultī un izplatītais tā signālkomponentu tīkls dažādās šūnās biliāri un tievajās zarnās liek domāt par FGF19 kā būtisku endokrīnu regulatoru [62].

Par pētījuma ERHP manipulācijām, *pre cut* papillotomiju un ERHP protokolu

Pētījuma dati norāda uz statistiski ticamām šādu grupu manipulāciju atšķirībām: 1. gr. – 14/papillotomija (solitāra manipulācija) χ^2 7,340; $p = 0,007$ (95% ticamība); 1. gr.– kombinētās manipulācijas χ^2 11,21; $p = 0,001$ (95% ticamība); 2. grupa – 14/papillotomija (solitāra manipulācija) χ^2 7,880; $p = 0,005$ (95% ticamība); 2. grupa – 14/papillotomija (kopskaits no kombinētām procedūrām) χ^2 11,706; $p = 0,005$ (95% ticamība); 2. grupa –16/žultsakmeņu evakuācija (kopējais skaits no kombinētām procedūrām) χ^2 6,515; $p = 0,011$ (95% ticamība); bet mazāk ticama 3. grupa – 14/papillotomija (kopējais skaits no kombinētām procedūrām) χ^2 3,37; $p = 0,06$ (zemāka, apmēram 94% ticamība). Iepriekš minētās manipulācijas galvenokārt nosaka atšķirīgās prasības operatoram ERHP laikā un katras procedūras individuālo gaitu.

Salīdzinot post-ERHP diagnožu skaitu starp grupām, $p = 0,026$ (atšķirības statistiski ticamas, jo $p < 0,05$). Skatot manipulācijas ERHP laikā pacientēm līdz 55 gadu vecumam, iespējama standarta komplekta noteikšana, bet pacientēm pēc šī vecuma katrā gadījumā ir nepieciešama individuāla pieeja, kas paplašina dažādajām manipulācijām vajadzīgo aksesuāru kombinācijas. Pētījumā pacientēm GEC veiktas 19 salīdzinoši bīstamākās iegriešanas. Specializētos Vācijas centros, *pre cut* papillotomijas ir līdz pat 42%, bet komplikācijas ir tikai apmēram 2,6–12% iegriešanas gadījumu. Centri, kuros bieži veic iegriešanas, nodrošina ERHP speciālistu regulāru praktizēšanos, bet agrīns lēmums pasargā papillu no atkārtotiem konvencionālās kanulācijas mēģinājumiem, paradoksāli nemainot vai pazeminot komplikāciju biežumu. Agrīnāka iegriešana ir drošāka pacientiem ilgtermiņā, ja ERHP speciālists pareizi pārvalda šo tehniku, kas tomēr neaizvieto labu biliāro kanulāciju. Iegriešanas manipulācijas (*pre cut* papillotomijas ar adatas nazi), kuras bez komplikācijām veikuši SKUS speciālisti, norāda, ka šai pacientu grupai metode lietota prasmīgi un laikus. Manipulācijas biežums – 20,43% no visām papillotomijām GEC – atbilst specializēto endoskopiju centru darba rādītājiem. ERHP veic mērķtiecīgu žults ceļu revīziju akmeņu evakuācijai, bet, skatot pētījuma grupas, redzams, ka mērķa sasniegšanai saliktajās ERHP bija jāizmanto 17 dažādas kombinācijas. Minētajām pacientēm GEC patoloģiska atrade terapeitiskās

ERHP – 99,11% gadījumu, bet veiksmīgu terapeitisko ERHP manipulāciju procenti ir augsti: 98,66%. Par GEC Endoskopiju nodaļas speciālistu augsto kvalifikāciju liecina fakts, ka visas ERHP ar fona duodēna divertikulu ir bez komplikācijām un mērķi vienmēr sasniedza.

Gan tiešā, gan pārnestā nozīmē atkārtotās ERHP gastroenterologi – endoskopijas speciālisti vēro „izkristalizējušās” žultsakmeņu slimības sekas. Pētījumā analizētās ERHP deva iespēju izstrādāt izvērstu protokolu (pirms ERHP un/vai ERHP), kura lietošana uzlabos žultsakmeņu slimības terapiju. Noteikts, ka **minimālā papildu ERHP protokolā** jābūt šādiem datiem: par kontraceptīviem līdzekļiem anamnēzē sievietēm (perorālo kontraceptīvo preparātu lietošanas ilgums ≤ 3 mēn. / ≥ 3 mēn. / ≥ 3 g.), par hormonterapiju anamnēzē vīriešiem, par intervālu starp pirmreizējo ERHP (ar endoskopisko sfinkterotomiju) un atkārtoto ERHP, par kopējā žultsvada diametru ≥ 15 mm, par kopējā žultsvada akmens diametru ≥ 15 mm, par peripapilāriem divertikuliem un to tipu, par divertikulu virs > 2 cm (tā izmērs pieaug laika gaitā), par bijušu mehānisku litotripsiju vai šajā ERHP. Izvērstais (maksimālais) protokols dots pielikumā.

Par pētījuma ERHP procedūru uzlabojumu un duodēna divertikuliem

Gan pacienta individuālā enterotipa darbība, gan ksenobiotiķu mainītās metabolo atzaru funkcijas risinās uz konkrētā kuņģzarnu trakta un biliāro anatomisko īpatnību fona. Dzīves laikā mainās biliārās anatomiskās īpatnības, jo rodas rētojumi un divertikuli, postoperatīvā „trauma” ietekmē funkcionālo elastību u. c. Ieteicams vērtēt šādus prognostiskus rādītājus (provocē atkārtotu žultsakmeņu veidošanos):

- 1) divertikula izmērs virs > 2 cm;
- 2) izmērs pieaug laika gaitā;
- 3) divertikula tipu – B tips ar intradivertikulāru papillu.

GEC datubāzē identificētas piecas pacientes ar līdzīgiem rādītājiem. Kopējas visu Republikas ERHP veicēju – endoskopijas centru – datubāzes izveide sekmētu informācijas apriti, atvieglotu problemātisko pacientu identifikāciju un sarežģītumu profilaksi.

Ja divertikuls kombinējas ar funkcionāli desinhronu Odi sfinkteru un papildus β -glikuronidāzi producējošu mikroorganismu kolonijām biliārajā traktā, tas maina žultsakmeņus, jo pievienojas pigmenta daļa un pieaug akmens „apvalka” kalcifikācijas (*rim calcification*) risks, ja arī iepriekš pacientiem bijuši tikai holesterīna žultsakmeņi. Par Lemmēla sindromu runā gadījumos, ja ir duodēna divertikuls ar paaugstinātu spiedienu tajā (slikti evakuējošās barības masas/stāze) ar Odi sfinktera disfunkciju, kas provocē dažāda ilguma obstruktīvas dzeltes epizodes arī pacientiem bez žultsakmeņiem. Holedoholitiāzes pacientus tas ietekmē vēl nelabvēlīgāk. Intraoperatīvas holangioduodenogrammas 1995. gadā demonstrēja, kā, pieaugot intraduodenālajam spiedienam, jukstapapilārais divertikuls „stiepjas un izplešas”, mehāniski saspiežot kopējā žultsvada terminālo daļu. Divertikulu sastopamība atkarīga no analizētās populācijas vecuma: reti pirms 40 gadiem, vidēji biežāk duodēna divertikuli ir no 56 līdz 76 gadiem (periampulāri divertikuli 70–75% gadījumu) [26, 27, 28, 39, 40, 42].

Nav vienprātības gan par divertikulu sastopamības biežumu, gan par precīzu salīdzināmu datu par duodēna divertikulu funkcionālo nozīmīgumu dažādās vecuma grupās. Autopsiju rezultāti, kuros atrasti duodēna divertikuli, dažādās ASV valstīs un Eiropas valstīs svārstās 6–22% populācijas, bet nav skaidrs, kā nejausība ietekmē autopsiju atradi. Divertikulu radioloģiskā atrade ES valstīs ir 0,16–5,76% iedzīvotāju, bet endoskopiskie dati – 23–35% iedzīvotāju. Jāievēro, ka radioloģiski un endoskopiski skatītie iedzīvotāji ir no grupām, kas uzrāda gastrointestinālas sūdzības vai simptomātiku, bet autopsiju datus ietekmē daudzi sociālie faktori. Japānas pētnieki konstatē, ka žultsakmeņu slimības pacientiem divertikuli pārsvarā ir pēc 70 gadiem (vai arī tiek diagnosticēti šai vecumā), bet Latvijā ir agrnāka to atrade.

Pēdējos 30 gados nav izvērstu pētījumu lielās Rietumu populāciju izlasēs, bet, salīdzinot ar Āzijas valstu datiem, ir aizdomas par apmēram 10 gadus agrnākiem divertikuliem ar funkcionāli nelabvēlīgāku ietekmi, lai gan nepieciešami ilgstošāki Latvijas pacientu vērojumi. Bieži rakstos tiek jaukta ar *papilla major* saistīto duodēna divertikulu definīcija. Pat vienā rakstā vienas un tās pašas parādības aprakstam tiek lietoti jukstapapillāro, periapulāro, peripapillāro, paraampulāro, intraluminālo u. c. divertikulu nosaukumi [26, 27, 28, 39, 40, 42].

Definīcija šai gadījumā ir šāda – peripapillārie vai **periapulārie divertikuli** ir duodēna divertikuli, kuri atrodas vai nu 2–3 cm rādiusā ap *ampulla Vateri*, vai jebkurā malā blakus tai. Atkarībā no *papilla major* pozīcijas un atrašanās vietas pret atrasto duodēna divertikulu parasti izšķir trīs divertikula tipus:

1. tips – papilla divertikula pamatnē;
2. tips – papilla divertikula malā;
3. tips – papilla netālu no divertikula.

Nereti vienkāršojot runā par **A tipa divertikuliem** (papilla neatrodas divertikula pamatnē) un **B tipa divertikuliem** ar intradivertikulāru papillu (IDP). Rakstā autori lieto kombinēto marķējumu: 1 tips B (1B IDP); 2 tips A (2A); 3 tips A (3A). **1 tipa divertikuliem** (1B IDP) papilla ir divertikula pamatnē, t. i., intradivertikulāra papilla, gandrīz 100% tranzitora bakteriobīliju; **2 tipa divertikuliem** (2A) papilla ir divertikula malā, bieža bakteriobīlija, g. k., ja *ductus choledochus* \geq 10 mm; paša peripapillārā divertikula diam. $>$ 2 cm; **3 tipa divertikuliem** (3A) papilla ir netālu no divertikula; pieaugot attālumam starp *papilla Vateri* un divertikulu, t. i., abām struktūrām atrodies \geq 2,5–3,0 cm vienai no otras, mazinās bakteriobīlijas atrade, un otrādi. Šāds divertikuls nodrošina, ka arī pēc sekmīgas endoskopiskas sfinkterotomijas saglabājas šī posma motilitātes traucējumi un baktēriju proliferācija. Jo platāks *ductus choledochus*, jo ticamāka bakteriobīlija (biežāk *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacteriaceae*, retāk anaerobi). Skatot duodēna divertikulus, jāvērtē, vai nepieciešams laikus izslēgt barības masu pasāžu caur tievās zarnas segmentu ar divertikulu, izvairoties no barības masu stāzes divertikulā, paaugstināta intraluminālā un kontrakciju spiediena duodēnā, kas negatīvi ietekmē Odi sfinktera funkcijas [42].

Uzmanība vēršama uz šādiem žultsceļu komplikāciju riska faktoriem:

- a) intervāls starp pirmo ERHP ar sfinkterektomiju (papillotomiju) un atkārtoto terapeitisko ERHP \leq 5 gadiem;

- b) *ductus choledochus* \geq 15 mm;
- c) periampulārs divertikuls;
- d) žultsakmens izmērs virs 15 mm.

Prognostisku nozīmi akmeņu skaitam *ductus choledochus* nekonstatē. Par agrīnām uzskata komplikācijas < 30 dienas pēc ERHP, bet vēlīnās ir > 5 gadi (dažos pētījumos vēlīnās komplikācijas rēķina apmēram pēc 10 gadiem, kopumā novērošanas intervāls ir no 2,2 līdz 26 gadiem). Vēlīnās komplikācijas pieaug par 28% aptuveni pēc 5 gadiem, par 37% – apmēram pēc 10 gadiem un par 39% – aptuveni pēc 15–20 gadiem. Vai līdzīga atrade būs raksturīga arī Latvijas pacientiem, kļūs redzams pēc ilgstošāku novērojumu perioda. Vecākiem pacientiem ar duodēna divertikuliem laikus apsverama permanentas duodēna dekompresijas nodrošināšana: biliāru stentu ievade vai divertikulektomija, divertikulorafija, vai divertikulo-sfinkteroplastija, vai biliodigestīva anastomoze, kas uzlabotu prognozi [28].

SKUS vēlama starpdisciplināras vērtētāju komandas izveide (gastroenterologs – endoskopists – ERHP speciālists, ķirurgs, invazīvais radiologs, anesteziologs – algologs), lai noteiktu individuālu pacienta dinamisko novērošanu vai agrīnu terapijas maiņu atkārtotās hololedoholitiāzes pacientiem vai pacientiem, kuriem raksturīgas „hohledoho” komplikācijas (agrīni akmeņu recidīvi kopējā žultsvadā, akūts holangīts, dilatēts vads un periampulārs divertikuls u. c.).

Pirmajā gadā pēc pirmreizējas terapeitiskās ERHP ieteikums pacientus novērot vismaz 4 reizes, pēc tam 1 reizi gadā vai skatoties litogēno vai alitogēno situācijas attīstību. Jau viena atkārtota ERHP (otrā pēc skaita) uzskatāma par nevēlamu, un jāsecina, ka pacienta stāvoklis nav vispusīgi izvērtēts. Fakts, ka pētījumā vispār konstatēja tik daudz atkārtotās ERHP, ko analizēt, jau pats par sevi apliecina līdzšinējās terapijas nepilnības. Operācija ir tikai pirmais posms novēlotu problēmu risināšanā, bet atkārtotās ERHP turpina šo neveselīgo tradīciju, lai gan varētu kļūt par izšķirošā terapeitiskā pagrieziena punktu. Darbā skatītie dati un analizētā jaunā informācija norāda uz Latvijā pagaidām neizmantotām iespējām žultsakmeņu slimības pacientu ārstēšanā, integrējot terapeitiskās ERHP sasniegumus un gastroenterologu darbu.

Secinājumi

1. Analīze norāda uz augsto atkārtoto žultsakmeņu sastopamību pacientēm pēc holecistektomijas un primārās terapeitiskās ERHP, jo netika vispusīgi izvērtēti un novērtēti faktori, kas veicina litogenitāti un bakteriobīliju. Ir noskaidrota duodēna divertikulu (jo īpaši peripapilārā 1. tipa (1B IDP) un 2. tipa A divertikulu) izplatība un nozīme, kas iepriekš nebija novērtēta. Secinām, ka agrīnāk (t. i., pirms atkārtotām terapeitiskām ERHP) jālemj par ķirurģisku papildkorekciju un turpmāk visiem pacientiem jāveido individuālās litogēnās prevencijas kartes. Lai to veiktu, ir izstrādāts minimālais papildu ERHP protokols izmantošanai tālākajos pētījumos.

2. Postholecistektomijas un post-ERHP pacientu ar žultsakmeņu slimību pētījums turpināms pēc identiska laika posma, lai precizētu pieņemumu par pastiprinātu duodēna divertikulu biežumu šai pacientu grupai Latvijas populācijā. Pēdējo 30 gadu laikā nav izvērtēti pētījumu Rietumu populācijās, bet, ja salīdzina ar Āzijas valstu datiem, ir aizdomas par apmēram 10 gadus agrīnāku divertikulu atradi ar

funkcionāli nelabvēlīgāku ietekmi. Operatīvai informācijas aprītei un dinamiskai uzraudzībai ir jāveido kopēja multicentru ERHP datubāze.

3. SKUS GEC Endoskopiju nodaļas ERHP (papillotomiju, *pre cut* papillotomiju un žultsakmeņu ekstrakcijas) rādītāji atbilst labāko specializēto endoskopijas centru datiem. Secinām, ka *pre cut* papillotomiju skaits ir terapeitiski pamatots un ļauj izvairīties no daudzskaitlīgas papillas kanulācijas, un mazina infekciju izplatību un post-ERHP pankreatītu risku. 20,43% *pre cut* papillotomiju ir labs kvalitatīvs rādītājs, un iegriešanas pieejas izmantošana ERHP ir rekomendējama vēl biežāk.

Izmantotā literatūra

1. Anšelēvičs J., Eglītis I., Lazovskis I., Siliņš I., Skuja N., Štīfts A. *Iekšējgo slimību klīniskā farmakoterapija*. Rīga: Zvaigzne, 1994, 246.-289. lpp.
2. Pokrotnieks J. *Gastrointestinālā endoskopija*. Rīga: Pilatus, 2000, 71.-80. lpp.
3. Baltiņš M. *Lietišķā epidemioloģija*. Rīga: Zvaigzne, 2003, 151.-275. lpp.
4. Danilāns A., Pupelis G., Lapiņa A. Tēma: Asimptomātiska žultsakmeņu slimība – taktika. *Doctus 2005*, 4, 12.-14. lpp.
5. Hay DW. *The Little Black Book of Gastroenterology*. Third edition. London: Jones & Bartlett Learning International, 2011, pp. 201-245.
6. McNally P. R. *GI/Liver Secrets Plus*. Fourth edition. Philadelphia: Mosby & Elsevier, 2010, pp. 239-262; 340-345.
7. Palacios S., Henderson V. W., Siseles N., Tan D., Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric 2010*; 13, pp. 419-428. DOI: 10.3109/13697137.2010.507886.
8. Hidayet N. M., Sharaf S. A., Aref S. R., Tawfik T. A., Moubarak I. I. Correlates of age at natural menopause: a community-based study in Alexandria. *Eastern Mediterranean Health Journal 1999*; 5(2), pp. 307-319.
9. Dratva Julia et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause 2009*; March, 16(2), pp. 385-394.
10. Henderson K. D. et al. Predictors of Timing of Natural Menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiology 2008*; 167, pp. 1287-1294.
11. Thomas F. et al. International Variability of Ages of Menarche and Menopause: Patterns and Main Determinants. *Human Biology 2001*; 73, pp. 271-290.
12. Nelson H. D. Menopause. *The Lancet 2008*; 371, pp. 760-770.
13. Srinivas Kalala et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the Risks of Calculous Gallbladder Disease. *Clinical Geriatrics 2006*; March; 14(3), pp. 25-29.
14. Wang Helen H., Liu Min, Clegg Deborah J., Portincasa Piero, Wang David Q-H. New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. *Biochim Biophys Acta*. 2009 November; 1791(11), pp. 1037-1047. doi:10.1016/j.bbap.2009.06.006.
15. Lolic Petra, Borchers Christoph H., Finlay B. Brett, L. Caetano M. Antunes, Jun Han, Ferreira Rosana B. R. Effect of Antibiotic Treatment on the Intestinal Metabolome. *Antimicrob. Agents Chemother. 2011*; 55(4), p. 1494. DOI:10.1128/AAC.01664-10.
16. Di Ciaula Agostino, Wang David Q-H., Wang Helen H. et al. Targets for Current Pharmacological Therapy in Cholesterol Gallstone Disease. *Gastroenterol Clin North Am. 2010 June*; 39(2), 245–ix. doi:10.1016/j.gtc.2010.02.005.
17. Marschall H-U., Einarsson C. Gallstone disease. *Journal of Internal Medicine 261*; pp. 529-542. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01783.x.
18. Katsika D., Magnusson P., Krawczyk M., Grühage F., Lichtenstein P., Einarsson C., Lammert F., Marschall H-U. Gallstone disease in Swedish twins: risk is associated

- with ABCG8 D19H genotype. *Journal of Internal Medicine* 268; pp. 279-285. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02249.x.
19. Sekirov Inna, Russell Shannon L., Antunes L., Caetano M., Finlay B, Brett. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev* 2010 July; 90: pp. 859-904. doi:10.1152/physrev.00045.2009.
 20. Krogius-Kurikka Lotta. *Lower Gastrointestinal Microbiota in Health and Irritable Bowel Syndrome*. Characterisation and Effect of Probiotic Intervention. Dissertations biocentri viikki universitatis helsingiensis 16/2011; Helsinki 2011.
 21. Gaby Alan R. Nutritional Approaches to Prevention and Treatment of Gallstones. *Altern Med Rev* 2009; 14(3), pp. 258-267.
 22. Papanthanasopoulos A., Camilleri M. Dietary Fiber Supplements: Effects in Obesity and Metabolic Syndrome and Relationship to Gastrointestinal Functions. *Gastroenterology* 2010 January; 138(1), pp. 65-72. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.045
 23. Cani P. D., Delzenne N. M. Benefits of bariatric surgery: an issue of microbial-host metabolism interactions? *Gut* 2011 September; 60(9), pp. 116-1167.
 24. Bridgeland L. Cholelithiasis and Biliary Colic Treatment with Traditional Chinese Medicine (TCM): TCM Perspective and Treatment. 2011; Available: http://www.acupuncture-society.org.uk/ccm/college_chinese_medicine_research.html
 25. Dharmaranda S. et al. Treatment of Gallstones with Chinese Herbs and Acupuncture. Institute for Traditional Medicine USA, Portland 2011; Available: <http://www.itmonline.org/arts/gallstones.htm>
 26. Lobo N. D., Balfour T. W., Iftikhar S. Y., Rowlands B. J. Periampullary diverticula and pancreato-biliary disease. *British Journal of Surgery* 1999; 86, pp. 588-597.
 27. Yoneyama F., Miyata K., Ohta H., Takeuchi E., Yamada T., Kobayashi Y. Excision of a juxta-papillary duodenal diverticulum causing biliary obstruction: report of three cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2004) 11, pp. 69-72. DOI 10.1007/s00534-003-0854-7.
 28. Chen Q., Li Zhaodong, Li Shengwei, Ding Xiong et al. Diagnosis and treatment of juxta-ampullary duodenal diverticulum. *Clin Invest Med* 2010; 33(5), pp. E298-E303.
 29. Dumot J. A. ERCP: Current uses and less-invasive options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006 May; 73(5), pp. 418-442.
 30. Schutz Stephen M. Grading the Degree of Difficulty of ERCP Procedures: Advances in endoscopy. *Gastroenterology & Hepatology* 2011 October; 7(10), pp. 674-676.
 31. Romero Y., Thistle J. L., Longstreth G. F., Harmsen W. S., Schleckert C. D. et al. A Questionnaire for the Assessment of Biliary Symptoms. *The American Journal of Gastroenterology* 2003 July; 98(5), pp. 1042-1051. doi:10.1016/S0002-9270(03)00148-5.
 32. Thistle J. L., Longstreth G. F., Romero Y., Arora A. S., Simonson J. A. et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 October; 9(10), pp. 891-896.
 33. Arne Dikkers, Uwe J. F. Tietge. Biliary cholesterol secretion: More than a simple ABC. *World J Gastroenterol* 2010 December; 16(47), pp. 5936-5945. doi:10.3748/wjg.v16.i47.5936.
 34. Tiwari A., Maiti P. TGR5: an emerging bile acid G-protein-coupled receptor target for the potential treatment of metabolic disorders. *Drug Discov Today* 2009 May; 14(9-10), pp. 523-530. doi: 10.1016/j.drudis.2009.02.005.
 35. Walters J., Tasleem A., Omer O., Brydon W., Dew T., Le Roux C. A New Mechanism for Bile Acid Diarrhea: Defective Feedback Inhibition of Bile Acid Biosynthesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010; 7(11), pp. 1189-1194.
 36. Vasitha Abeyesuriya, Deen K., Wijesuriya T., Salgado S. S. Microbiology of gallbladder bile in uncomplicated symptomatic cholelithiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7(6), pp. 633-637.
 37. Whiting M. J., Jarvinen V., Watts J. Mc. Chemical composition of gallstones resistant to dissolution therapy with chenodeoxycholic acid. *Gut* 1980; 21, pp. 1077-1081.

38. Whiting M. J., Bradley B. M., Watts J. Mc. Chemical and physical properties of gallstones in South Australia: implications for dissolution treatment. *Gut* 1983; 24, pp. 11-15.
39. Løvteit T., Osnes M., Larsen S. Recurrent Biliary Calculi: Duodenal Diverticula as a Predisposing Factor. *Ann Surg* 1982 July; pp. 30-32. 0003-4932/82/0700/0030 \$00.65.
40. Mahajan S. K., Kashyap R., Chandel U. K., Mokka J., Minhas S. S. Duodenal Diverticulum. *Indian J Surg* 2004; 66, pp. 140-5.
41. Sultan S., Baillie J. Recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. *Gut* 2004; 53, pp. 1725-1727. doi: 10.1136/gut.2004.046185.
42. Sugiyama M., Suzuki Y., Abe N., Masaki T., Mori T., Atomi Y. Endoscopic retreatment of recurrent choledocholithiasis after sphincterotomy. *Gut* 2004; 53, pp. 1856-1859. doi: 10.1136/gut.2004.041020.
43. Coelho-Prabhu N., Baron T. H. Assessment of Need for Repeat ERCP During Biliary Stent Removal after Clinical Resolution of Postcholecystectomy Bile Leak. *Am J Gastroenterol* 2010; 105, pp. 100-105. doi:10.1038/ajg.2009.546.
44. Williams E. J., Green J., Beckingham I., Parks R., Martin D., Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008 July; 57, pp. 1004-1021. doi:10.1136/gut.2007.121657.
45. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Богданов Р. Н. Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью. *Лечащий Врач* 2011; № 2.
46. Гаценко В. П., Атькова Е. Р., Иванченкова Р. А. Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчно-каменной болезнью и холестерозом желчного пузыря. *Лечащий Врач* 2011; № 7.
47. Вовк Е. И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? *Лечащий Врач* 2011; № 2.
48. Dunn J. M., Nair A. Mc. Prolonged cholestasis following successful removal of common bile duct stones: Beware patients on estrogen therapy. *World J Gastroenterol* 2007 December 14; 13(46), pp. 6277-6280.
49. Nunes David. *Nonsurgical treatment of gallstone disease*. Last literature review version19.2: UpToDate, 2011 May.
50. Desilets D. J., Howell D. A. *Precut sphincterotomy: Another perspective on efficacy and complications*. Last literature review version19.3: UpToDate, 2011 September.
51. Desilets D. J., Howell D. A. *Precut sphincterotomy: Another perspective on indications and techniques*. Last literature review version19.3: UpToDate, 2011 September.
52. Freeman M. L. Post-ERCP Pancreatitis: Patient and Technique-Related Risk Factors. *JOP J Pancreas (Online)* 2002; 3(6), pp. 169-176.
53. Vandervoort J. et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastro-intest Endosc* 2002 November; 56(5), pp. 652-656.
54. Bergman J. J., Saltzman J. R. *Endoscopic balloon dilatation for removal of bile duct stones*. Last literature review version19.3: UpToDate, 2011 September.
55. Sun B. J., Cui N. Q., Li D. H., Wang Q. Effects of cholericics on bile composition drained from patients with pigment gallstones. *Chin J Integr Med* 2006 June; 12(2), pp. 101-106.
56. Weber A. et al. Long-term Outcome of Endoscopic Therapy in Patients with Bile Duct Injury after Cholecystectomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(5), pp. 762-769.
57. Tiwari A., Maiti P. TGR5: an emerging bile acid G-protein coupled receptor for the potential treatment disorders. *Drug Discov Today*. 2009 May; 14(9-10), pp. 523-530. doi:10.1016/j.drudis.2009.02.005.
58. Kaddurah-Daouk R., Krauss M. K. The Cholesterol and Pharmacogenetics (CAP) Study (on-going). Intermediate report: Cholesterol Lowering by Statins Affected by Gut Bacteria. *Journal PloS One* 2011; Available: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/236068.php> and [/235996.php](http://www.medicalnewstoday.com/articles/235996.php)

59. Plottel C. S., Blaser M. J. *Microbiome and Malignancy: review about the Microbiome Interactions with Hosts*. New York University Langone Medical Center, online ScienceDirect– Cell Host & Microbe, 19 October 2011. doi:10.1016/j.chom.2011.10.003.
60. The NIH Common Fund. The Human Microbiome Project (HMP): Overview, 2011 November.
61. Arumugam M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; pp. 473, 174-180.
62. Zweers S. J., Booij K. A., Komuta M., Roskams T., Gouma D. J., Jansen P. L., Schaap F. G. The human gallbladder secretes fibroblast growth factor 19 (FGF19) into bile: Towards defining the role of FGF19 in the enterobiliary tract. *Hepatology*. 2011 September; doi: 10.1002/hep.24702.
63. Escaping Anergy: The Immunology Research Blog: Learning to live together, ongoing reports about The European Molecular Biology & The Human Microbiome Project (HMP), 2011 December.

Summary

Aim of the study was to evaluate results of the first time or repeated therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatographies (ERCP) for post-cholecystectomy patients with repeated gallstones who received treatment in the Endoscopy department of Pauls Stradins Clinical University Hospital Gastro-enterology Centre during the last decade, to analyse treatment effectiveness and identify therapeutic improvement measures. To date no comparative investigations regarding long term results of post cholecystectomy and ERCP patients had been carried out in Latvia.

Retrospective longitudinal comparative study analysed Gastroenterology Centre data from total 2399 ERCP and selected 1940 therapeutic ERCP. In-depth analysis of 224 primary or repeated therapeutic ERCP was performed, dividing patients with diverse hormonal characteristics into three groups: 1) 16 ERCP with endoscopic manipulations (n=21); 2) 43 ERCP with endoscopic manipulations (n=59); 3) 165 ERCP with endoscopic manipulations (n=248). Evaluated time period was from January, 2000 until November, 2011, and the age limits ranged from 29 to 99 years. Statistical data were processed using: χ^2 test, CIA (Confidence interval analysis, CI calculator v4, Newcomb-Wilson method, 2002) MS Excel; non-parametrical tests (Kruskal – Wallis, Mann – Whitney, χ^2 – quadrate) and also non-parametrical (Spearman) correlation analysis.

Research identified negative bile modulating factors that had not been taken into account previously, thus promoting repeated episodes of choledocholithiasis, and allowed to invent extended therapeutic ERCP protocol and create individual lithogenous (lithogenous) prevention cards for patients. Investigation discovered first time data about the frequency and importance of duodenal diverticula for repeated biliary calculi for Latvian population as well as identified connection with gut microbiome changes.

Keywords: *therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography; post cholecystectomy patients; recurrent gallstones; duodenal diverticula; biliary lithogenous factors.*

Maksimālie saliktā ERHP protokola dati par žultsakmeņu slimību (sastāv no 3 blokiem)

Bloks A: dzimums (vīr./siev.); etniskā piederība (identifikācija); dati par biliārām patoloģijām 3 paaudzēm (jā/nē), (dati); iepriekšējo 1–3 mēnešu laikā lietotās antibiotikas (uzskaita); vecums 70 gadi (jā/nē); sievietēm hormonālais fons (līdz 40 gadiem/perimenopauze/menopauze), HAT (jā/nē); kontrceptīvo līdzekļi anamnēzē (perorālo kontrceptīvo preparātu tips/lietošanas ilgums ≤ 3 mēn. / ≥ 3 mēn. / ≥ 3 g); sievietēm reproduktīvā anamnēze (jā/nē), (dati); hormonterapija vīriešiem (jā/nē), t. sk. esterogēnu terapija (jā/nē); seruma bilirubīns, tā frakcijas (dati); attēldiagnostikas dati par kopējā žultsvada diam. pirms ERHP (mm); attēldg. dati par kopējā žultsvada anatom. īpatnībām (jā/nē).

Bloks B: intervāls starp pirmreizējo ERHP (ar ES) un atkārtoto ERHP ≤ 5 g (**jā/nē**); kopējā žultsvada diametrs ≥ 15 mm (**jā/nē**); kopējā žultsvada žultsakmens diametrs ≥ 10 mm (jā/nē); kopējā žultsvada žultsakmens diametrs ≥ 15 mm (**jā/nē**); iepriekšēja holecistektomija (jā/nē) un tās tips (konvencionāla/laparoskopiskā); iepriekšējās žultsceļu revīzijas (jā/nē); iegūtā žultsakmeņu materiāla analīze (jā/nē) un atrade (dati); peripapillāri divertikuli (**jā/nē**) un to tips (**1B_IDP/2A/3A**); divertikula izmērs virs > 2 cm (jā/nē), tā izmērs pieaug laikā (jā/nē); bakteriobīlija (maziespējama/ticama); bija vai patlaban dg holangīts (jā/nē); pneimobīlija (jā/nē); patlaban ERHP nav vizuālu datu par iepriekš veikto ES (jā/nē); resfinkterotomija/papillotomija (jā/nē); biliāro stentu oklūzija (jā/nē); mehāniska litotripsija anamnēzē (**jā/nē**), šai procedūrā (jā/nē).

Bloks C: papillas kanulācija **vienam** operatoram (viegla: 1–5 mēģinājumi/vidējas pakāpes: 6–15 / sarežģīta kanulācija: ≥ 15 mēģinājumi); akmeņu evakuācija atkārtotā ERHP pilnīga (jā/nē), nepilnīga (jā/nē); žultsakmeņu evakuācija spontāna (jā/nē), izmanto kombinētas manipulācijas (jā/nē); izmantoto Dormio groziņu diam., balona diam. (mm), liptotriptora diam. (mm); biliāro stentu raksturojums, skaits, izmēri (dati); manipulāciju sarežģītības gradācija **vienam** operatoram (punkti).

Piezīme. Ar treknrakstu izcelti prognostiski būtiskākie dati.

Deguna elpošanas obstrukcijas saistība ar elpošanas traucējumiem miegā

Relation Between Nasal Patency and Sleep Disordered Breathing

Līva Šperla-Skritņika,¹ Kaspars Peksis,² Tālis Kauliņš³

¹ Klīnika *Headline*

LU Eksperimentālās ķirurģijas centrs
Kalnciema iela 98, Rīga, LV-1046
E-pasts: livasperla@inbox.lv

² Klīnika *Headline*

LU Eksperimentālās ķirurģijas centrs
Kalnciema iela 98, Rīga, LV-1046
E-pasts: kaspars.peksis@inbox.lv

³ LU, klīnika *Headline*

LU Eksperimentālās ķirurģijas centrs
Kalnciema iela 98, Rīga, LV-1046
E-pasts: taliskaulins@gmail.com

Darba mērķi un uzdevumi – izanalizēt deguna elpošanas objektīvo mērījumu 4 fāžu rinomanometrijas parametru iespējamo saistību ar elpošanas traucējumiem miegā, salīdzinot tos ar svarīgākajiem pilnas nakts polisomnogrāfijas elpošanas traucējumu rādītājiem. Pierādīt deguna elpošanas un tās objektīvās funkcionālās izmeklēšanas nozīmi pacientu ar elpošanas traucējumiem miegā diagnostikā un terapijas taktikas izvēlē.

Materiāli – laika posmā no 2010. līdz 2012. gadam klīnikā *Headline* savākie dati par pacientiem, kam ir elpošanas traucējumi miegā un kam ir sūdzības par deguna elpošanas traucējumiem vai to nav, un par dažiem pacientiem pēc deguna elpošanu uzlabojošas ķirurģijas anamnēzē.

Metodes – visiem pacientiem veikta pilnas nakts polisomnogrāfija stacionāra apstākļos un 4 fāžu rinomanometrija pirms un pēc deguna gļotādas anemizācijas. Datu apstrāde – *Microsoft Excel* un *SPSS* programmā.

Secinājumi – darba mērķi un uzdevumi tika izpildīti un datu analīze pierādīja, ka lielākajai daļai pacientu ar elpošanas traucējumiem miegā ir klīniski nozīmīgi traucēta deguna elpošana. Ir atšķirība starp objektīvo un subjektīvo deguna elpošanas novērtējumu. Tas pierāda, ka subjektīvais novērtējums nav lietojams deguna elpošanas precīzā izvērtēšanā un visiem pacientiem ar elpošanas traucējumiem miegā vajadzētu objektīvi noteikt deguna elpošanu ar 4 fāžu rinomanometriju. Pacientiem pēc deguna ķirurģijas ir mazāk smagas apnojas gadījumu, labāka deguna elpošana un obstrukcija pārsvarā ir atgriezeniska. Statistiski nozīmīgas korelācijas starp 4 fāžu rinomanometrijas mērījumiem un polisomnogrāfijas apnojas mērījumiem šajā pētījumā nav, tomēr korelācijas tendences uzskatāmi parāda deguna elpošanas nozīmīgumu pacientiem ar elpošanas traucējumiem miegā. Vislielākā nozīme deguna elpošanai ir pacientiem ar obstruktīvu miega apnoju. Pacientu ar elpošanas traucējumiem

miegā diagnostikā vislielākā nozīme no 4 fāžu rinomanometrijas datiem ir abu deguna pušu kopējai efektīvajai rezistencei pirms anemizācijas testa. Tika atrastas norādes par iespējamu deguna asimetriskas elpošanas saistību ar elpošanas traucējumiem miegā. Analizējot dažādu vienlaikus lietotu polisomnogrāfijas elpošanas reģistrēšanas sensoru datus, tie uzrāda statistiski nozīmīgu atšķirību, aprēķinot apnojas indeksus kopējam apnojas-hipapnojas indeksam un obstruktīvas miega apnojas indeksam. Tas norāda, ka neviens no šobrīd lietotajiem sensoriem nav pilnībā precīzs. Tādēļ polisomnogrāfijas pierakstā būtu svarīgi lietot abus sensorus. Neviens no sensoriem neuzrāda statistiski nozīmīgu korelāciju ar 4 fāžu rinomanometrijas mērījumiem. Tas nozīmē, ka deguna elpošanu nevar novērtēt ar polisomnogrāfijas mērījumiem.

Atslēgvārdi: elpošanas traucējumi miegā (SDB), polisomnogrāfija (PSG), deguna elpošana, augstas izšķirtspējas rinomanometrija (HRR), efektīvā rezistence.

Darbā izmantoto saīsinājumu un apzīmējumu saraksts

AASM (*American Academy of Sleep Medicine*) – Amerikas Miega medicīnas akadēmija

AHI – apnojas-hipapnojas indekss

CPAP (*continuous positiv airway pressure*) – pastāvīgs pozitīvs spiediens elpceļos (autoru tulkojums)

ERS (*European Rhinology Society*) – Eiropas Rinoloģijas asociācija

HRR (*High Resolution Rhinomanometry*) – augstas izšķirtspējas rinomanometrija

ISOANA (*International Committee of the Objective Assessment of the Nose*) – Deguna objektīvās izmeklēšanas starptautiskā komiteja

OMA (OSA – *obstructive sleep apnoae*) – obstruktīva miega apnoja

ORL – otorinolaringoloģija

PSG – polisomnogrāfija

Reff – kopējā efektīvā rezistence (autoru tulkojums)

Reff Ex – efektīvā izelpas rezistence (autoru tulkojums)

Reff In – efektīvā ieelpas rezistence (autoru tulkojums)

SCOAUA (I.R.S.) (*Standardization Committee on the Objective Assessment of the Upper Airway (International Rhinology Society)*) – Augšējo elpceļu objektīvās izmeklēšanas standartizācijas komiteja (Internacionālā rinoloģijas asociācija)

SDB (*sleep-disordered breathing*) – elpošanas traucējumi miegā (autoru tulkojums)

Ievads

Salīdzinoši ļoti maz pētījumos visā pasaulē ir aprakstīta sakarība starp deguna elpošanas rezistenci un elpošanas traucējumiem miegā. Veicot rūpīgu zinātniskās literatūras apskatu par dažādiem pētījumiem pasaulē, kuros pētīta deguna elpošanas saistība ar elpošanas traucējumiem miegā, nākas saskarties ar daudzām pret-runīgām atradēm. Lielākajā daļā pētījumu secinājumi ir savstarpēji pretrunīgi un neprecīzi.

Ļoti daudzos pētījumos deguna elpošanas ietekme uz elpošanas traucējumiem miegā ir analizēta pēc subjektīviem kritērijiem. Tādēļ būtu īpaši svarīgi pacientus, kam ir elpošanas traucējumi miegā, vienmēr izmeklēt ar objektīvām metodēm un visiem lietot deguna elpošanas mērījumu ar 4 fāžu rinomanometriju, kas ir standartizēts izmeklējums un ko iesaka lietot Deguna objektīvās izmeklēšanas starptautiskā komiteja [21].

Rinomanometrija ir vienīgā metode deguna funkcionālajā diagnostikā, ar kuru var izmērīt gaisa substanču un apkārtējās vides iedarbību uz deguna elpošanu [21]. Tomēr šo metodi vēl aizvien ļoti reti lieto pasaules miega laboratorijās.

Daudziem spaciālistiem somnoloģija ir papildu specialitāte. Līdz ar to ne visiem ir pilnvērtīgas iemaņas deguna apskatei un funkcionālai izvērtēšanai. Savukārt paši pacienti subjektīvi pareizi savu deguna elpošanu novērtē reti, iespējams, šo iemeslu dēļ bieži vien patoloģiska deguna elpošana paliek nepamanīta.

Šī retrospektīvā pētījuma mērķi un uzdevumi ir salīdzināt Latvijas pacientu ar elpošanas traucējumiem miegā atradi ar pasaules zinātniskajā literatūrā aprakstītajiem rādītājiem, kas saistīti ar deguna elpošanu; izanalizēt deguna elpošanas objektīvo mērījumu 4 fāžu rinomanometrijas parametru iespējamo saistību ar elpošanas traucējumiem miegā, salīdzinot tos ar svarīgākajiem polisomnogrāfijas elpošanas traucējumu rādītājiem; pierādīt deguna elpošanas un tās objektīvas funkcionālās izmeklēšanas nozīmi pacientu ar elpošanas traucējumiem miegā diagnostikā un terapijas taktikas izvēlē; izpētīt dažādu polisomnogrāfijas elpošanas reģistrēšanas sensoru iespējamu lietderīgumu deguna elpošanas funkcijas noteikšanai.

Pētījumā tika izmantoti dati, kas savākti laika posmā no 2010. līdz 2012. gadam, par pacientiem, kam ir elpošanas traucējumi miegā un kam ir sūdzības par deguna elpošanas traucējumiem vai to nav, un par 7 pacientiem pēc deguna elpošanu uzlabojošas ķirurģijas anamnēzē. Tika atlasīti pacienti, kuriem bija veikta pilnas nakts polisomnogrāfija stacionāra apstākļos un kuriem bija pilnvērtīgi 4 fāžu rinomanometrijas dati. Visi 4 fāžu rinomanometrijas mērījumi pacientiem tika veikti neilgi pirms polisomnogrāfijas. Abu izmeklējumu laikā pacientiem nebija akūtu slimību vai hronisku slimību paasinājuma. Netika iekļauti pacienti ar miega traucējumiem, kas nav saistīti ar elpošanu, un pacienti, kuriem vienlaikus ar diagnostisko polisomnogrāfiju tika veikta pastāvīga pozitīva spiediena elpceļos terapijas ierīces titrēšana. Atsevišķi tika apskatītas pacientu grupas pirms un pēc deguna ķirurģijas un pacientu grupa, kurai polisomnogrāfijas mērījumos tika izmantota gan kanula, gan termistors elpošanas pierakstam miegā un izvērtēta šo divu sensoru nozīme polisomnogrāfijas datu interpretācijā, kā arī to saistība ar deguna elpošanas traucējumiem.

No PSG datiem tika izmantoti tikai svarīgākie elpošanas traucējumu rādītāji, un galvenā uzmanība pievērsta obstruktīviem traucējumiem. No HRR datiem izmantoti kopējās efektīvās rezistences rādītāji pirms un pēc anemizācijas, kā arī subjektīvā novērtējuma skala.

Ņemot vērā deguna elpošanas nozīmi pacientiem ar elpošanas traucējumiem miegā saistībā ar krākšanu, obstruktīvu miega apnoju, pastāvīga pozitīva spiediena elpceļos terapijas ietekmi, būtu jāpievērš lielāka uzmanība objektīvai otorinolaringoloģijas izmeklēšanai, īpaši deguna elpošanas objektīvajai izmeklēšanai.

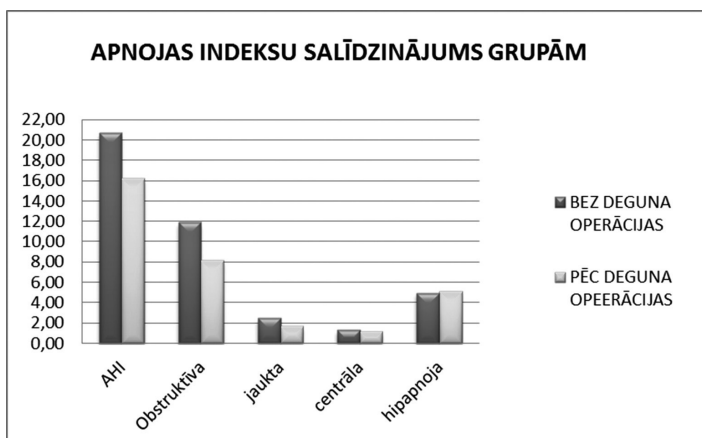
Materiāli un metodes

Pētījums ir retrospektīvs. Materiāli šim pētījumam ir 20 pacientu diagnostiskie mērījumi ar PSG un rinomanometriju no privātās ORL klīnikas *Headline*. Tika izvēlēti pacienti ar sūdzībām par elpošanas traucējumiem miegā ar rinoloģiskām patoloģijām un bez tām. No tiem 7 pacientiem anamnēzē bija izdarīta ķirurģija deguna elpošanas uzlabošanai, pēc kuras pagājis ne mazāk kā gads, līdz izdarīti mērījumi. Pārējiem 13 pacientiem nav veikta nekāda ķirurģija saistībā ar SDB. Visi rezultāti tika iegūti ar PSG metodi (*Model Sleep Compact 800, Somnium, Brazīlija*) un HRR metodi (HRR 3, *Hoffrichter GmbH, Schwerin, Vācija*, un *RhinoLab, Rendsburga, Vācija*) laikā no 2010. līdz 2012. gadam.

Pirms izmeklējumiem visi pacienti tika intervēti, anketēti, kā arī viņiem veikta ORL objektīvā apskate. Pilnas nakts PSG tika veikta stacionāra apstākļos. Elpošanas mērījumiem PSG tika lietots termistors visos gadījumos, un 13 pacientiem lietoja termistoru kopā ar kanulu. HRR mērījumi – dienas laikā sēdus pozīcijā pirms un pēc anemizācijas testa ar ksilometazolīna 0,1% aerosola divu devu inhalāciju katrā nāsī.

Rezultāti

Pēc PSG datiem redzams, ka lielākajai daļai (65%) izmeklēto pacientu atrod smagas pakāpes miega apnoju, bet pārējiem pacientiem (35%) ir konstatēta viegla apnoja. Izvērtējot apnojas tipus, lielāko daļu (56%) veido obstruktīva miega apnoja. Līdzīgs sadalījums ir visās pacientu grupās, tomēr pacientu grupā pēc deguna ķirurģijas ir nedaudz mazāk smagas apnojas gadījumu un vērojama obstruktīvas apnojas epizožu skaita samazināšanās, savukārt hipapnoju skaits pacientiem pēc ķirurģijas ir nedaudz lielāks (1. att.).



1. attēls. Apnojas indeksu vidējo vērtību salīdzinājums grupām bez deguna ķirurģijas un pēc tās

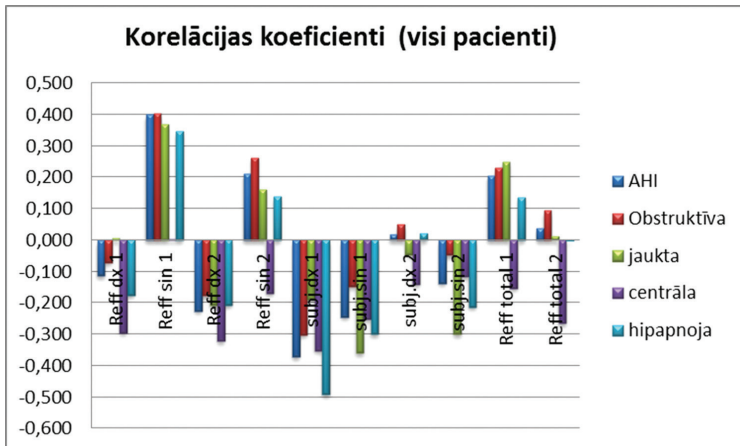
Figure 1. Comparison of average index of apnoea between groups with and without history of nasal surgery

Deguna elpošanas objektīvo mērījumu rezultāti uzskatāmi parāda, ka lielākajai daļai SDB pacientu ir ievērojami traucēta deguna elpošana, kā arī deguna elpošana nav simetriska abām pusēm. Tikai 10% visu pacientu pēc objektīvajiem mērījumiem deguna elpošanas traucējumu nav un 15% ir zema obstrukcijas pakāpe. Savukārt subjektīvi labu un apmierinošu deguna elpošanu uzrāda daudz vairāk pacientu (20–30%).

Salīdzinot objektīvos un subjektīvos HRR datus, ne visiem ir statistiski nozīmīga korelācija, kas arī apstiprina deguna elpošanas objektīvo izmeklējumu lielo nozīmi. Objektīvo un subjektīvo labās puses datu korelācijā pirms anemizācijas $p = 0,8$.

Salīdzinot deguna obstrukcijas pakāpes grupās ar deguna ķirurģiju un bez tās, redzams, ka grupā pēc operācijas nav ļoti augstas pakāpes deguna obstrukcijas, bet grupā bez ķirurģijas smaga obstrukcija novērojama 30% pacientu. Pēc anemizācijas testa grupai pēc ķirurģijas vairs nenovēro arī augstas pakāpes obstrukciju, kas norāda uz atgriezeniskas jeb mainīgas deguna obstrukcijas pārsvaru pacientiem pēc deguna ķirurģijas.

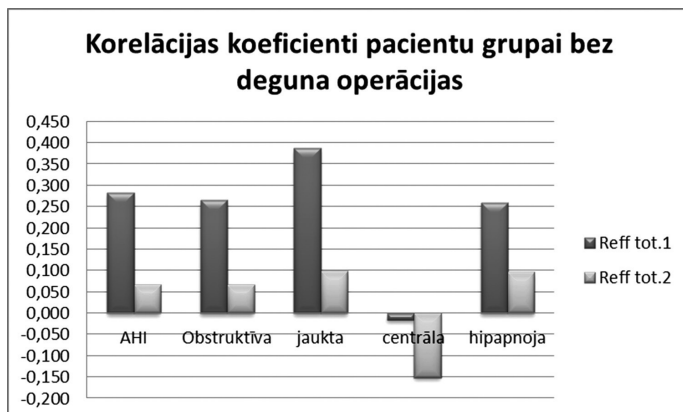
Analizējot sakarību starp deguna elpošanas īslaicīgo mērījumu datiem (dienā) un PSG datiem, ciešu negatīvu korelāciju (korelācijas koeficients $r = -0,8$; $-0,82$) ar statistisku ticamību ($p = 0,02$) uzrāda vienīgi centrālas apnojas indekss ar kopējo Reff rādītāju pirms un pēc anemizācijas testa pacientu grupā ar deguna ķirurģiju. Pārējie PSG dati uzrāda ļoti vājas ($r = 0-0,2$) un vājas ($r = 0,2-0,4$) korelācijas pazīmes ar deguna elpošanu dienā bez statistiskas ticamības ($p > 0,05$). Tomēr korelācijas tendences ļauj domāt par iespējamu nozīmīgumu, ja tiktu pētīta lielāka pacientu grupa (2. att.).



2. attēls. Deguna elpošanas mērījumu (dienā) un HRR datu korelācija ar nakts PSG elpošanas traucējumu rādītājiem visu pacientu grupai

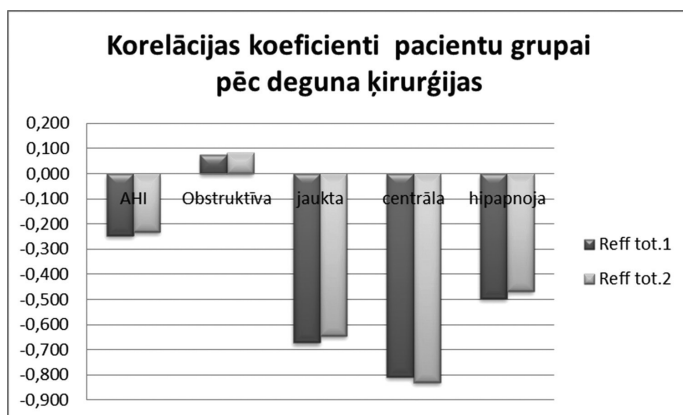
Figure 2. HRR and PSG nasal breathing data correlation for the entire group of patients

Uzskatāmi redzams, ka korelācijas koeficienti ir pozitīvi visu pacientu grupai ($r < 0,25$) un grupai bez deguna ķirurģijas ($r < 0,38$), izņemot korelāciju ar centrālas apnojas rādītājiem, kas uzrāda negatīvu korelāciju ($r < -0,26$). Savukārt grupā pēc deguna ķirurģijas vienīgo pozitīvo korelāciju atrod obstruktīvai apnojai, kas arī ir ļoti vāja ($r < 0,2$) (3. un 4. att.).



3. attēls. Abu deguna pušu kopējās Reff pirms un pēc anemizācijas testa korelācija ar naktis PSG elpošanas traucējumu rādītājiem pacientu grupai bez deguna elpošanas uzlabojošas ķirurģijas

Figure 3. Correlation of the right and left Reff before and after decongestion, with SDB indicators during overnight PSG for the group of patients without a history of nasal surgery



4. attēls. Abu deguna pušu kopējās Reff pirms un pēc anemizācijas testa korelācija ar naktis PSG elpošanas traucējumu rādītājiem pacientu grupai pēc deguna elpošanas uzlabojošas ķirurģijas

Figure 4. Correlation of the right and left Reff, before and after decongestion, with SDB indicators during overnight PSG for the group of patients with a history of nasal surgery

Visas šīs atrades norāda uz deguna elpošanas nozīmīgumu, ja ir obstruktīvi elpošanas traucējumi miegā, lai arī statistisku nozīmīgumu nevienai korelācijai nekonstatēja.

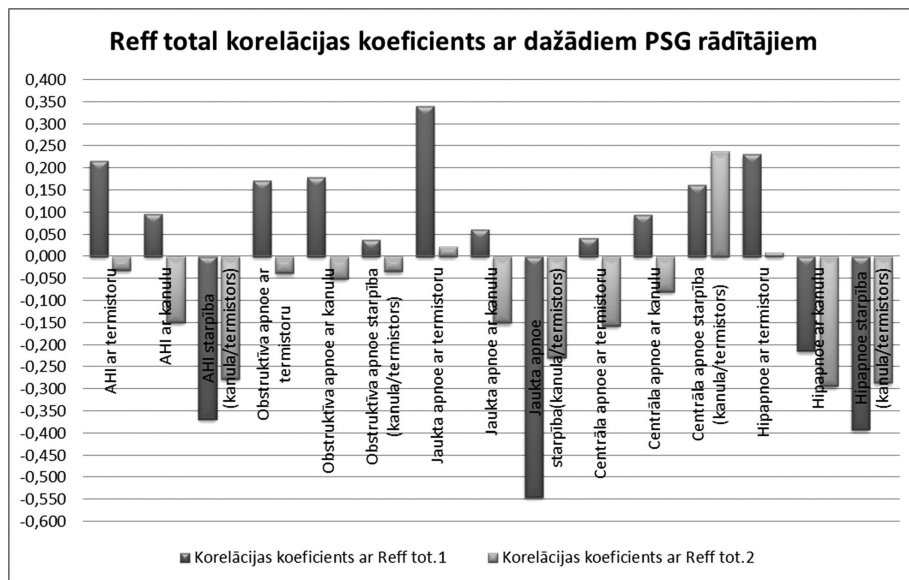
Atšķirība atrodama arī starp subjektīvo un objektīvo deguna elpošanas novērtējumu korelāciju ar PSG atradi. Subjektīvā novērtējuma pirms anemizācijas

korelācija ir viennozīmīgi negatīva ($r < -0,5$), bet objektīvie rādītāji pirms anemizācijas uzrāda pozitīvu korelācijas ($r < 0,25$) tendenci ar PSG datiem, izņemot centrālo apnoju.

Praktiski visos gadījumos ciešāka korelācija ir PSG datiem, kuri saistīti ar obstruktīviem traucējumiem, ar deguna elpošanas rādītājiem pirms anemizācijas testa, kas norāda uz šī HRR mērījuma lielāku nozīmīgumu saistībā ar SDB nekā mērījumiem pēc anemizācijas. Izņēmums ir centrālas apnojas rādītāji, kuriem ir pretēja tendence.

Visciešāko korelāciju šajā pētījumā uzrādīja kreisās deguna puses mērījumi dienā pirms anemizācijas testa ar PSG datiem, izņemot centrālo apnoju, ar kuru korelācijas praktiski nav vispār. Tas norāda arī uz asimetriskas deguna elpošanas iespējamu saistību ar SDB.

Analizējot dažādu PSG elpošanas reģistrēšanas sensoru (kanulas un termistora) iespējamo nozīmi saistībā ar deguna elpošanas obstrukciju un aprēķinot apnojas indeksus, izmantojot katru no sensoriem atsevišķi, tika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība indeksu vērtībām. Veicot statistisku analīzi ar t-testu palīdzību, konstatēja atšķirību starp AHI un obstruktīvas apnojas indeksu. Jauktas, centrālas apnojas indeksiem un hipapnojas indeksam nozīmīgu atšķirību nekonstatēja. Lai arī atšķirība ir statistiski nozīmīga, tomēr būtiska korelācija ne vienam no sensoriem ar HRR datiem netika atrasta. Korelācija ir haotiska un bez statistiskas ticamības (5. att.).



5. attēls. Abu deguna pušu kopējās Reff korelācija ar dažādiem PSG datiem pacientu grupai, kuriem PSG mērījumos tika lietoti vienlaikus divi elpošanas sensori (kanula un termistors)

Figure 5. Total bilateral nasal air flow Reff correlation coefficients from PSG data collected simultaneously by means of two different respiration sensors (cannula and thermistor)

Diskusija

Šī retrospektīvā pētījuma mērķis ir salīdzināt Latvijas SDB pacientu atradi ar pasaules zinātniskajā literatūrā aprakstītajiem rādītājiem, kas saistīti ar deguna elpošanu; pierādīt objektīvās deguna elpošanas izmeklēšanas nozīmi SDB pacientiem; kā arī izvērtēt iespējamo dažādu PSG elpošanas reģistrēšanas sensoru rādītāju saistību deguna elpošanas traucējumu noteikšanā.

Daudzos pētījumos, arī šajā, ir samērā mazs pacientu skaits, kas būtiski iespaido statistisko ticamību. Tas varētu būt arī viens no izskaidrojumiem pretrunīgajām pētnieku atradēm un secinājumiem. Nelielais pacientu skaits daudzos pētījumos saistāms ar miega izmeklējumu apjomu. Visas pilnas nakts miega izmeklēšanas metodes (kā ambulatori, tā stacionārā veicamās) un to datu analizēšana ir ļoti laiktietilpīgas. Daudziem mērījumiem iespējamās arī tehniskas neprecizitātes, kas neiespaido ikdienā lietojamo mērījumu klīnisko nozīmi un rezultātus, bet dati nav pietiekami kvalitatīvi, lai tos lietotu zinātniskajā pētniecībā. Arī atlasot datus šim pētījumam, tika izslēgti pacienti, kuriem tika veikta vienas nakts laikā gan diagnostiskā PSG, gan CPAP titrēšana.

Salīdzinoši maz ir pētīta deguna loma SDB. Daudzi dati ir pretrunīgi, pētījumos izmantotās deguna elpošanas noteikšanas metodes ir atšķirīgas, vai pat izmantota tikai subjektīvā vērtējuma skala. Deguna elpošanas plūsmas un resistences mērīšanai dažādu autoru veiktajos pētījumos tika lietotas tādas metodes kā deguna maksimālās plūsmas mērījums, rinomanometrija un akustiskā rinometrija. Maksimālās deguna plūsmas mērījumi ir ļoti variabli, tie ir atkarīgi no pacienta elpošanas spēka un var būt neprecīzi, kā arī ar šo mērījumu nevar noteikt resistenci. Plaši lietota ir akustiskā rinometrija, tā mēra deguna šķērsriezumu dažādos līmeņos, un ar to var noteikt plūsmu limitējošos segmentus, tomēr arī nav iespējams noteikt resistenci. Ar rinomanometriju var izmērīt gan plūsmu, gan spiedienu un aprēķināt resistenci. Priekšējās rinomanometrijas mērījumos kļūdas var radīt deguna ieejas deformēšana ar deguna ieliktniem. Jaunākās paaudzes augstas izšķirtspējas rinomanometriem (HRR) nāšu aiztaisīšanai lieto līmējamus elastīga materiāla elementus, kas novērš šīs kļūdas iespējamību un nedeformē nāsīs, kā arī ar šiem rinomanometriem iespējams noteikt deguna vārstules efekta ietekmi [21]. Lai gan jaunās paaudzes HRR tiek lietota jau samērā ilgi, tomēr, apskatot pieejamo pasaules zinātnisko literatūru, autori neatrada ziņas par šīs aparatūras lietošanu deguna elpošanas un SDB saistības pētījumos.

Iepriekš lietotajās rinomanometrijas metodēs līkne bija vienkārša līnija, bet HRR šī vienkāršā līnija veido atvērtas cilpas sākuma punktā starp spiediena un plūsmas vērtībām, kā arī līknes galos. Tā kā nelineārajā grafikā xy ir iespējamās kļūdas, objektīvākai rezultātu izvērtēšanai tika radīts jauns parametrs „efektīvā rezistence (Reff)” [24]. Tā statistisko nozīmi un ticamību arī autori ir pētījuši, lai izvērtētu šī parametra ieviešanu jaunajos rinomanometrijas standartos. Precīzākiem rezultātiem nepieciešams izslēgt pagaidu nenozīmīgu deguna obstrukciju, kas bieži rodas deguna gļotādas tūskas rezultātā un kas veseram cilvēkam var uzrādīt nepatīšus rinomanometrijas rezultātus. Tagad šie standarti ir vairākos pētījumos apstiprināti un tos lieto klīniskos rutīnas izmeklējumos, kā arī zinātniskajā pētniecībā [21].

Lielākajā daļā pētījumu tiek apskatīti īstermiņā iegūti vai konkrētajā laika posmā iegūti dati, kas bieži vien nav specifiski atlasīti. Ļoti daudzos pētījumos deguna elpošanas ietekme uz SDB ir analizēta pēc subjektīviem kritērijiem. Tādēļ būtu īpaši svarīgi SDB pacientus vienmēr izmeklēt ar objektīvām metodēm un visiem lietot deguna elpošanas mērījumu ar HRR.

Pirms HRR mērījumiem pacientiem tiek prasīts subjektīvais deguna elpošanas novērtējums, ko atzīmē subjektīvajā novērtējuma sadaļā. Pacienti ļoti bieži neprecīzi izjūt un novērtē šo parametru, kuru lietojam rinomanometrijas mērījumos, tomēr pētījumā, kurā tika analizēta šī parametra korelācija ar dažādiem HRR parametriem, tika pierādīts, ka vislabākā korelācija subjektīvajam novērtējumam ir ar efektīvās rezistences rādītājiem [36].

Izvērtējot šajā pētījumā deguna elpošanas rādītājus ar HRR metodi, tika konstatēta samērā ievērojama atšķirība starp subjektīvo un objektīvo deguna elpošanas obstrukcijas novērtējumu. Visvairāk atšķiras subjektīvais novērtējums tiem pacientiem ar ļoti smagu deguna obstrukciju, kuri reti to izjūt tik lielā mērā, kā uzrāda objektīvā atrade. Praktiski visi pacienti, kuriem ir deguna elpošanas traucējumi, savu deguna elpošanu novērtē labāk, nekā tas ir objektīvi. Salīdzinot šī pētījuma subjektīvo un objektīvo deguna elpošanas atradi, tās ne vien atšķirās, bet labās puses mērījumiem pirms anamizācijas pat netika atrasta statistiski nozīmīga korelācija. Tas pierāda, ka ikviens pētījums, kurā izmantota subjektīvā deguna elpošanas obstrukcijas skala, nav pietiekami ticams.

Pētot deguna elpošanas saistību ar SDB tieši miega laikā, kas ir organisma fizioloģisks stāvoklis, pēc autoru domām, svarīgāks HRR mērījums ir bez anemizācijas. Salīdzinot dažādus PSG datus ar deguna elpošanas rādītājiem, nozīmīgā pārsvarā visos gadījumos ciešāka korelācija ir HRR mērījumiem pirms deguna gļotādas anemizācijas testa, kas autoru domas apstiprina. Savukārt, ja izvēlas SDB ārstēšanas taktiku deguna patoloģijas novēršanai, neatsverama ir anemizācijas testa informācija. Tas nozīmē, ka visiem SDB pacientiem būtu jāveic standarta HRR mērījumi pirms un pēc anemizācijas. Ļoti svarīgu informāciju varētu iegūt arī no HRR testa mērījumiem dažādās ķermeņa pozīcijās. Ķermeņa pozīcijas ietekme uz deguna elpošanu ir apskatīta arī vairākos pētījumos. Nelielai pacientu daļai tika pierādīta pozīcijas ietekme uz deguna elpošanu, mērot elpošanu ar aktīvo rinomanometriju stāvus un guļus pozīcijā (9 no 36 pacientiem), bet netika atrasta sakarība starp deguna rezistenci un AHI [7]. Savukārt citā pētījumā tika pierādīts, ka deguna rezistence guļus stāvoklī ir lielāka nekā stāvus pozā [39].

Deguna elpošanas traucējumu nozīme SDB patoģenēzē, īpaši, ja ir primāra krākšana un OMA, tiek uzskatīta par samērā niecīgu, tomēr vairāki pētījumi pierāda ciešu sakarību starp deguna elpošanu un SDB. Visvairāk pētīta deguna rezistences ietekme uz SDB, kas izraisa palielinātu ieelpas negatīvo spiedienu fleksiblaļās rīkles daļās un krūškurvī. Ja ieelpas negatīvais spiediens pazeminās līdz kritiskajam obstrukcijas spiedienam rīklē, tas izraisa elpceļu sašaurināšanos un obstruktīvu apnoju.

Dažos pētījumos nav atrasta sakarība starp deguna elpošanu stāvus pozīcijā nomodā un SDB. Tomēr divos citos pētījumos, kuros tika salīdzināti pacienti, kam ir krākšana vai OMA, un cilvēki bez SDB, tika pierādīts, ka krācējiem un tiem, kam ir OMA, ir ievērojami lielāka deguna rezistence, mērot ar rinomanometriju [29, 26].

Deguna elpošanas saistību ar SDB patoģenēzi ir pētījuši daudzi autori. Lai arī ir grūti pierādīt sakarību starp deguna obstrukcijas pakāpi un elpošanas traucējumu miegā daudzumu, tomēr, visticamāk, deguna obstrukcija ietekmē SDB smaguma pakāpi [31].

Izvērtējot autoru sniegtos datus, tika iegūti līdzīgi rezultāti kā vairumā medicīniskās literatūras avotu. Statistiski ticamu korelāciju starp deguna elpošanas obstrukciju un SDB neatrada, tomēr tika konstatētas daudzas pazīmes, kas pārliecinoši norāda uz būtisku deguna elpošanas lomu SDB. Lielākai daļai (75%) visu pacientu tika konstatēta vidēja līdz ļoti smaga deguna obstrukcija. Lai gan šajā pētījumā nebija kontroles grupas bez SDB, tomēr lielais skaits deguna elpošanas traucējumu norāda uz to, ka lielākā daļa pacientu, kam ir SDB, cieš no nepareizas deguna elpošanas. Pārsvārā visiem pacientiem ar deguna elpošanas traucējumiem ir asimetriska elpošana. Visu pacientu grupā izteikti sliktāka deguna elpošana vidēji tika konstatēta deguna kreisajai pusei pirms anemizācijas testa, un šie dati uzrādīja visciešāko korelāciju ar PSG datiem, izņemot centrālo apnoju, ar kuru praktiski vispār nav korelācijas. Tas liecina par tendenci uz ciešāku korelāciju ar PSG datiem, ja deguna elpošana ir sliktāka. Šīs atrades nepārprotami parāda deguna elpošanas saistību ar SDB. Protams, jāņem vērā tas, ka pētījumos izmanto deguna elpošanas novērtējumu un mērījumus, kas pacientiem veikti dienas laikā, kad viņi ir nomodā, un tie var būtiski atšķirties no deguna elpošanas novērtējuma un mērījumiem, kas veikti pacientiem nakts laikā, kad viņi ir guļus stāvoklī. Pēc autoru domām, sliktāka deguna elpošana skaidrojama ar to, ka samērā apmierinoša deguna elpošana dienas laikā var ievērojami pasliktināties naktī, kamēr jau tā sliktajai deguna elpošanai, ko var konstatēt dienas mērījumos, nav lielas atkāpes, lai vēl vairāk pasliktinātos nakts laikā. Jādoma, ka vēl ciešāku korelāciju ar SDB spētu pierādīt deguna objektīvie mērījumi naktī, jo tas spētu noteikt rezistenci. Šobrīd šādas ierīces nav pieejamas, bet tiek attīstītas idejas par dažādām iespējām precīzāk noteikt deguna elpošanu naktī ilgtermiņa mērījumos, kas būtu ļoti noderīgi tālākai pētniecībai par SDB un deguna elpošanas saistību un par deguna elpošanu miega laikā vispār.

Šajā pētījumā tika izveidota grupa, kurā iekļāva pacientus, kuriem nebija SDB un kuriem ne ātrāk kā pirms gada līdz PSG un HRR mērījumiem bija veikta deguna ķirurģija. Pētot šīs grupas saistību ar SDB, kā arī atšķirības starp grupām ar deguna ķirurģiju un bez tās, varēja secināt, ka deguna obstrukcija uzrāda uzskatāmu saistību ar SDB.

Nekontrolēti pētot pacientus ar deguna elpošanas traucējumiem, pēc septoplastikas un deguna gliemežnīcu operācijas viņiem bija daļēja pozitīva deguna obstrukcijas ietekme uz SDB [9, 38]. Arī autori atrod norādes par nelabvēlīgu deguna obstrukcijas ietekmi uz SDB. Visi apnojas indeksi, izņemot hipapnojas indeksu, ir lielāki to pacientu grupā bez deguna ķirurģijas, kuriem konstatēta arī ievērojami sliktāka deguna elpošana. Lai gan AHI atšķirība nav ļoti liela, tomēr var secināt, ka deguna elpošanas pasliktināšanās var pastiprināt arī apnoju.

Pacientu grupa pēc deguna ķirurģijas uzrāda negatīvu korelāciju ar apnojas rādītājiem, bet grupai bez ķirurģijas tie ir pozitīvi. Tas pierāda to, ka pēc deguna ķirurģijas, kad deguna elpošana ir pietiekami laba, tā nepiedalās augšējo elpceļu obstrukcijas veidošanā vai piedalās minimāli, tādā veidā samazinot arī kopējos apnojas rādītājus. Šī tendence nav novērojama, ja ir centrālas apnojas rādītāji, kas ir

loģiska atrade, jo deguna elpošana neietekmē tieši centrālas apnojas patoģenēzi. Salīdzinot testu rezultātus pirms un pēc anemizācijas, novēro, ka grupā pēc ķirurģijas ir daudz mazāka starpība, tā ir pozitīva. Tas norāda uz minimālu gļotādas reakciju, kas, visticamāk, saistāms ar to, ka bez starpsienas operācijas bieži ar dažādām metodēm tiek samazināts arī deguna gliemežnīcu izmērs. Precīzi nav iespējams spriest par šo atradi, jo lielākai daļai pacientu nebija pieejami precīzi dati par to, kāda tieši ķirurģija ir veikta, bet pārsvarā tā ir deguna starpsienas submukoza rezekcija un daļai pacientu arī radiofrekvenču gliemežnīcu ablācija. Savukārt pacientu grupā, kur netika veikta deguna ķirurģija, ievērojami atšķiras testa mērījumi pirms un pēc anemizācijas, un tas liecina, ka lielākai daļai pacientu, kam ir SDB, ir arī deguna gļotādas patoloģija. Pētot medicīnisko literatūru, autori neatrada avotus, kas varētu pierādīt deguna gļotādas patoloģijas rašanās mehānismus, ja ir SDB. Nav zināms, vai lielāka ietekme ir pašai gļotādas patoloģijai, kas, pastiprinot deguna obstrukciju, palielina arī SDB, vai arī SDB un augšējo elpceļu obstrukcija palielina gļotādas bojājuma iespēju. Medicīniskajā literatūrā ir tikai norādes, ka ilgstoši lietotai CPAP terapijai kā komplikācija iespējama deguna gļotādas hipertrofija, tomēr pārlicinotus un uz pierādījumiem balstītus pētījumus autori neatrada.

Deguna rezistenci ietekmē tādi faktori kā klimats, fiziskā aktivitāte vai ķermeņa pozīcija. Deguna rezistence guļus stāvoklī ir lielāka nekā stāvus pozā [39]. Deguna obstrukcija grūtniecības laikā saistāma ar paaugstinātu estrogēnu līmeni, kas palielina hiperēmiju un tūsķu deguna gļotādā, kā arī veicina sekrēciju. Visbiežāk to novēro otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī. Tomēr smagas pakāpes krākšanu vai SDB grūtniecēm nenovēro [13]. Tas varētu liecināt par to, ka gļotādas reakcija pati par sevi izolēti ne vienmēr izraisa SDB. Tātad iespējams, ka SDB izraisa pastiprinātu gļotādas reakciju vai tās hiperplāziju. Lai to konstatētu, ir nepieciešami mērķtiecīgi pētījumi.

Ir atsevišķi pētījumi par CPAP lietošanu un deguna ķirurģiju, kur pierādīts, ka tiem OMA pacientiem pēc deguna ķirurģijas, kuri lieto CPAP terapiju, ir nepieciešams mazāks spiediens, tomēr kopējiem SDB rādītājiem nav būtisku izmaiņu, tikai neliela krākšanas samazināšanās 34% pacientu [11]. CPAP lietotājiem ar deguna gliemežnīcu hipertrofiju pēc radiofrekvenču ablācijas bija subjektīvs uzlabojums, un pacienti atzīmēja, ka ir vieglāk panest CPAP terapiju [32]. Tomēr nevienā pētījumā nav lietotas objektīvas deguna elpošanas izmeklēšanas metodes funkcionālajai diagnostikai, un tas, kā jau tika pierādīts arī šajā autoru veiktajā pētījumā, liek rezultātus apšaubīt, jo subjektīvi precīzi pats pacients deguna elpošanas kvalitāti nevar noteikt.

SDB diagnostikā, lietojot PSG, to iesaka lietot kopā ar termistoru, lai noteiktu apnojas un deguna spiediena pārveidotāju (kanulu) hipapnoju. Ja kāda no ierīcēm neuzrāda ticamu pierakstu, datu analīzei var tikt lietota otra ierīce [17]. Tomēr AASM nav rekomendāciju par to, kādi sensori precīzāk varētu norādīt uz iespējamajiem deguna elpošanas traucējumiem. Ar termistora palīdzību mēs varam reģistrēt vienlaikus mutes un deguna plūsmu, kas nevar būt specifisks deguna elpošanas rādītājs, pat ja deguns neelpo vispār. Ar kanulu uztver deguna elpošanu, tomēr tā neparāda rezistenci, kā arī plūsmas asimetriju caur labo un kreiso deguna pusi. Turklāt, ja pacients atsevišķos periodos elpo nevis caur degunu, bet caur muti, nevar pierādīt, vai tajā laikā deguna obstrukcija palielinās vai ne. Šajā pētījumā, atlasot

mērījumus, kuros PSG pierakstā tika vienlaikus lietota gan kanula, gan termistors, tika analizēta šo sensoru sniegto datu iespējamā korelācija ar deguna elpošanas obstrukciju. Diemžēl nozīmīgas korelācijas vai norādes, ka kāds no sensoriem vai to atšķirība varētu būt noderīga deguna elpošanas obstrukcijas diagnostikā, netika konstatētas. Tomēr interesanta ir atrade, kas liecina par AHI un obstruktīvas apnojas indeksa ievērojamu atšķirību, to aprēķinot no termistora un kanulas datiem atsevišķi, mērījumos, kuros šie sensori tika lietoti vienlaikus. Pārējiem apnojas veidiem un hipapnojai šādas ticamas atšķirības nebija. Tas liek domāt par kanulas iespējami lielāku nozīmi obstruktīvas apnojas diagnostikā. Šis secinājums nesakrīt ar AASM ieteikumiem lietot kanulu precīzākai hipapnojas noteikšanai. Šī starpība uzrāda arī statistisku ticamību un nozīmi. Tomēr ar deguna elpošanas obstrukcijas pakāpi šai atradei nebija korelācijas. Ciešāku korelāciju, salīdzinot kanulas un termistora apnojas indeksus ar Reff, uzrādīja pārsvarā termistora dati. Vienīgi obstruktīvai un centrālai apnojai korelācija nedaudz ciešāka bija kanulas rādītājiem ar Reff. Lai spriestu par šīs atrades nozīmi vai nejausību, būtu jāpārlicinās par šo atšķirību PSG mērījumos ar citu aparatūru, jo jāizslēdz arī tehnisku ierīces īpatnību iespēja. Precīzākai PSG mērījumu iegūšanai, ievērojot arī AASM rekomendācijas, vajadzētu lietot abus elpošanas reģistrācijas sensorus.

Ņemot vērā lielo deguna elpošanas nozīmi SDB patoģenēzē, diagnostikā un terapijas realizēšanā, būtu nepieciešams uzlabot deguna elpošanas diagnostiku arī ar PSG ierīcēm. Ar šādām tehniski uzlabotām diagnostikas iekārtām varētu veikt kvalitatīvus mērķtiecīgus deguna elpošanas pētījumus un noteikt to saistību ar SDB.

Secinājumi

1. Lielākajai daļai SDB pacientu ir nozīmīgi traucēta deguna elpošana, kā arī tā nav simetriska abām deguna pusēm īslaicīgajos deguna elpošanas objektīvajos HRR mērījumos dienas laikā.

2. Ir atšķirība starp objektīvo un subjektīvo deguna elpošanas novērtējumu. Pārsvarā visi SDB pacienti subjektīvi savu deguna elpošanu novērtē labāk, nekā tā ir objektīvi. Tas pierāda, ka subjektīvais novērtējums nav lietojams deguna elpošanas precīzā izvērtēšanā un visiem SDB pacientiem vajadzētu objektīvi noteikt deguna elpošanu ar HRR.

3. Pacientiem pēc deguna ķirurģijas mazāk ir smagas apnojas gadījumu un ir labāka deguna elpošana, un tā pārsvarā ir atgriezeniska jeb mainīga obstrukcija gļotādas patoloģijas dēļ.

4. Statistiski nozīmīgas korelācijas starp HRR deguna elpošanas mērījumiem dienas laikā un PSG apnojas mērījumiem šajā pētījumā nav, tomēr korelācijas tendences uzskatāmi parāda deguna elpošanas nozīmīgumu pacientiem ar SDB.

5. Vislielākā nozīme deguna elpošanai ir tad, ja ir obstruktīva apnoja.

6. SDB pacientu diagnostikā vislielākā nozīme no HRR datiem ir abu deguna pušu kopējai Reff pirms anemizācijas testa.

7. Izvērtējot deguna elpošanu katrai pusei atsevišķi un PSG datus, tika atrastas norādes par iespējamu deguna asimetriskas elpošanas saistību ar SDB. Statistisku ticamību šie dati neuzrāda.

8. Analizējot dažādu vienlaikus lietotu PSG elpošanas reģistrēšanas sensoru datus, tie uzrāda statistiski nozīmīgu atšķirību, aprēķinot apnojas indeksus kopējam AHI un obstruktīvai apnojai. PSG pierakstā būtu svarīgi lietot abus sensorus. Neviena no sensoriem neuzrāda statistiski nozīmīgu korelāciju ar HRR mērījumiem. Tas nozīmē, ka deguna elpošanu nevar precīzi novērtēt ar PSG mērījumiem.

Izmantotā literatūra

- Berghaus A., Rettinger G., Boeme. *Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde*. Hippokrates Verlag Stuttgart, 1996.
- Hoffman B. B. and Lefkowitz R. J. *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edition, International edition, 1996, pp. 221-224.
- Berghaus G. Rettinger G., Böhme G. *Hals – Nasen – Ohren – Heilkunde*. Hippokrates Verlag Stuttgart, 1996.
- Boek W. M., Graamans K., Natzijl H., van Rijk P. P., Huizing E. H. *Nasal mucociliary transport: new evidence for a key role of ciliary beat frequency*. *Laryngoscope* 2002, 112(3), pp. 570-573.
- Christos Georgalas. *The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, DOI 10.1007/s00405-010-1469-7 Received: 9 September 2010 / Accepted: 10 December 2010, The Author(s) 2011.
- Clement PAR. *Committee report on standardization of rhinomanometry*. *Rhinology* 22, 1984, p. 151.
- De Vito A., Berrettini S., Carabelli A., et al. *The importance of nasal resistance in obstructive sleep apnea syndrome: a study with positional rhinomanometry*. *Sleep Breath* 2001, 5, pp. 3-11.
- Dirk A. Pevernagiea, Micheline M. De Meyerb, Sofie Claeys. Clinical review. Sleep, breathing and the nose. *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, pp. 437-451.
- Fairbanks D. Effect of nasal surgery on snoring. *South Med J*, 1985, 78, pp. 268-270.
- Flanagan P., Eccles R. Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A reexamination of the 'nasal cycle'. *Acta Otolaryngol*, 1997, 117, p. 590.
- Friedman M., Tanyeri H., Lim J., et al. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngology Head Neck Surgery*, 2000, 122, pp. 71-74.
- Tortora G. J. and Anagnostakos N. P.. *Principles of Anatomy and Physiology*. 4th edition, New York: Harper & Row Publishers, 1984, pp. 542-543.
- Gluckman J. L., Stegmeyer R. Nonallergic rhinitis. In: Paperella M. M., ed. *Otolaryngology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1991, pp. 1892-1893.
- Gotlib T., Samolinski B., Arcimowicz M. Spontaneous changes of nasal patency, the nasal cycle, classification, frequency, and clinical significance. *Otolaryngol Pol.*, 2002, 56(4), pp. 421-425.
- Ludman H. ABC of ENT. *British Medical Journal*, 1981, Vol. 282, p. 886.
- Heetderks D. R. Observations on the reactions of normal nasal mucosa membrane. *Am J Med Sci*, 1927, 174, pp. 231-244.
- Iber C., ed. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Garcia J., Masegur H. Nasal obstruction. In: Anniko M., Bernal-Sprekelsen M., Bonkowsky V., Bradley P., Iurato S. *European Manual of Medicine. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. Springer, 2010, pp. 213-214.
- Pallanch J. F. *Triological Thesis*. Majo – Clinic, Rochester MN, 1994, p. 41.

20. James S. J. Haight M. D., Ph. D., F.R.C.S.(C.) and Per Gisle Djupesland M. D., Ph. D. Nitric Oxide (NO) and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Sleep and breathing*, 2003, Vol. 7, No. 2, pp. 53-61.
21. Vogt K., Jalowayski A. A. 4-Phase-Rhinomanometry Basics and Practice 2010. *Rhinology, Supplement 21*, 2010.
22. Vogt K., Hoffrichter H.. In: *4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery*. Berlin, Germany, May 13-18, 2000, pp. 1135-1143.
23. Vogt K., Hoffrichter H.. *Neue strömungsphysikalische Erkenntnisse in der Rhinomanometrie und ihre praktischen Konsequenzen*, 1993.
24. Vogt K., Hasse W. *RhinoLab HRR 2 Operation Manual HRR Version 3.00*. Germany, Rendsburg, 2002, p. 45.
25. Kelly A. Carden, MD, MBA. Recording Sleep: The Electrodes, 10/20 Recording System, and Sleep System Specifications, *Sleep Med Clin* 4, 2009, pp. 333-341.
26. Lofaso F., Coste A., d'Ortho M., et al. Nasal obstruction as a risk factor for sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, 2000, 16, pp. 639-643.
27. Maria Rappai, MD; Nancy Collop, MD, FCCP; Stephen Kemp, MD; and Miljeteig H., Hoffstein V., Cole P. The effect of unilateral and bilateral nasal obstruction on snoring and sleep apnea. *Laryngoscope*, 1992, 102, pp. 1150-1152.
28. Nikolaus C. Netzer, MD., Kingman P. Strohl, MD. Guest Editor, Wolfgang Pirsig, MD. The Nose and Sleep-Disordered Breathing. *Sleep and Breathing*, 2003, Vol. 7, No. 2.
29. Ohki M., Ushi N., Kanazawa H., et al. Relationship between oral breathing and nasal obstruction in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Otolarygol*, 1996, 523, pp. 228-230.
30. Olsen K. D., Kern E. B. Nasal influences on snoring and obstructive sleep apnea. *Mayo Clinic Proc.*, 1990, 65, pp. 1095-1105.
31. Pevernagie D. A., Micheline M. De Meyer, Sofie Claeys. Sleep breathing and the nose. *Sleep Medicine Reviews*, 2005, 9, pp. 437-451.
32. Powell N. Radiofrequency treatment of turbinate hypertrophy in subjects using CPAP: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical pilot trial. *Laryngoscope*, 2001, 111, pp. 1783-1790.
33. Clete A. Kushida M. D., PhD, et al. Practise Parameters for the Indications PSG-AASM Practise Parameters. *Sleep*, 2005, Vol. 28, No. 4.
34. Redline S., Budhiraja R., Kapur V., et al. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med.*, 2007, 3(2), pp. 169-200.
35. Richard deShazo, MD. The Nose and Sleep-Disordered Breathing. What We Know and What We Do Not Know. *Chest*, 2003, 124, pp. 2309-2323.
36. Ahmed S. B. *Evaluation of different parameters in 4-Phase-Rhinomanometry compared with subjective results on a visual – analogue – scale*: diploma work. Rīga, LU Medicīnas fakultāte, 2005, pp. 70-73.
37. Mackay S., Durham S. R. Perinneeal rinitis. *British Medical Journal*, 1998, Vol. 316, p. 917.
38. Series F., Pierre S., Carrier G. Surgical correction of nasal obstruction in the treatment of mild sleep apnea: importance of cephalometry in predicting outcome. *Thorax*, 1993, 48, pp. 360-363.
39. Toh, Lin and Guilleminaut. Usage of four – phase high – resolution rhinomanometry and measurement of nasal resistance in sleep – disordered breathing. *The Laryngoscope*, 2012, Vol. 122, Issue 10, pp. 2343-2349.
40. Vogt U. *Statistical results of High Resolution Rhinomanometry and the errors of the "classic" approach*. Proc. Congr. ERS Vienna 1998.
41. Ulysses J. Magalang, Rami Khayat, and Naeem Ali. Monitoring respiration during sleep. In: *Sleep: A Comprehensive Handbook*, Edited by T. Lee-Chiong. Copyright 2006. John Wiley & Sons, Inc., pp. 1025-1030.

42. Bachmann W. *Die Funktionsdiagnostik der behinderten Nasenatmung*, Springer – Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, 1982.

Summary

The goal of this study is to analyze the possible relationship between the objective nasal air flow parameters by high resolution rhinomanometry (HRR) and sleep-disordered breathing (SDB), in terms of the more significant polysomnographic (PSG) indicators of breathing dysfunction. A further goal was to provide evidence of the importance of objective nasal air flow measurement in the diagnosis and choice of therapeutic modalities for patients with SDB.

Materials: data has been collected by the author during the years 2010 through 2012 at the clinic "Headline" in Riga, Latvia, of patients with SDB – with and without a complaint of disturbed nasal breathing, including some who were status post nasal surgery.

Methods: all patients underwent an overnight in-patient PSG, and HRR before and after decongestion of the nasal mucosa. Data were analyzed with Microsoft Excel and SPSS computer programs.

Data analysis shows that the majority of SDB patients have significant nasal air flow abnormality. There is a difference between objective and subjective assessment of nasal breathing, indicating that the patient's subjective assessment of his or her nasal breathing is not diagnostically reliable. All patients with SDB should have objective nasal air flow measurement by HRR. After nasal surgery there is a reduced incidence of severe sleep apnoea, nasal breathing is improved, and the obstruction tends to be persistent. This study does not show a statistically significant correlation between HRR measurements and PSG documented incidence of apnoea, nevertheless, it clearly does demonstrate the importance of nasal breathing in patients with SDB. Its importance is the most pronounced in patients with obstructive type of apnoea. The greatest diagnostic value of HRR data in patients with SDB is that of the bilateral Reff test before nasal decongestion. The data indicate a possible connection between asymmetry of nasal air flow and SDB. Analysis of simultaneous data from the different PSG sensors shows a statistically significant difference between apnoea indices from AHI and from OSA. This shows that neither of the currently utilized sensors is fully precise. Therefore it is important to use both sensors in PSG recording. Neither sensor shows a statistically significant correlation with HRR measurements, which means that nasal breathing cannot be evaluated with PSG.

In view of the importance of nasal breathing for patients with SDB or snoring, OSA and effectiveness of CPAP, an objective evaluation of the ORL organs is increasingly important, especially that of the nasal air flow.

Keywords: *sleep-disordered breathing (SDB), polysomnography (PSG), nasal breathing, high resolution rhinomanometry (HRR), effective resistance.*

Iron absorption and oxidative stress in the gut mucosa *Dzelzs uzsūkšanās un oksidatīvais stress zarnu gļotādā*

Nadezhda Berzina,¹ Jurijs Markovs,² Gundega Knipse,²
Dzanna Krumina²

¹ Laboratory of Biochemistry and Physiology of Animals
Institute of Biology of the University of Latvia
3 Miera Street, Salaspils, LV-2169
E-mail: *nemo@pit.lv*

² Department of Anatomy and Histology
Faculty of Medicine, University of Latvia,
4 Ojara Vaciesa Street, Riga

The present paper summarizes some aspects of pathogenesis of oxidative stress in the gut mucosa during the iron overload. The activity of (GSH-Px) was significantly lower in animals with the iron overload than in the control group. It is possible, that in these circumstances mitochondrial oxidative stress develops through intra-mitochondrial iron mobilization (Fenton reaction). In this article, we also discuss the role of mitochondrial iron storage in the enterocyte iron homeostasis during iron absorption.

Keywords: iron absorption, gut mucosa, oxidative stress, mitochondria, iron homeostasis.

Introduction

Iron serves numerous functions in the body relating to the metabolism of oxygen. Ferrous iron can react with oxygen to form superoxide. It can also homolytically cleave hydrogen peroxide yielding hydroxyl radicals and hydroxyl ions. These ions are particularly aggressive and elicit toxic effects, which are mainly related to oxidative stress. Therefore, most of the free iron is safely stored in a non-redox-active form in ferritins. In many cell types, iron is constantly being recycled from aged iron-rich organelles such as mitochondria and used for formation of new organelles. Several studies have suggested a positive relationship between the loss of iron homeostasis and the accumulation of oxidative damage. Iron is mainly absorbed in the duodenum and upper jejunum. Since animals lack the mechanisms for iron elimination, iron uptake is strictly regulated. The non-heme iron is ultimately taken up from the gut lumen by divalent metal transporter 1 situated on the microvillus membrane, before joining the labile iron pool in the cytoplasm and transferred to the bloodstream by ferroportin 1 [1]. We hypothesize, that despite the molecular mechanisms for the regulation of iron absorption, the consumption of diet with high iron content by the animals will result in the accumulation of iron in the enterocytes and increase oxidative stress in the gut mucosa with the reduction of the activity of some antioxidant enzymes. To test this hypothesis, we investigated

the effects of absorbing different amounts of non-heme iron on molecular biomarkers of oxidation and Perl's positive iron distribution in the gut mucosa.

Methods

Animals. New-hatched Lohmann brown cockerels were obtained from the Latvian poultry company *BALTICOVO*.

All of the experimental procedures were approved by the Animal Ethics Committee of the Food and Veterinary Service (Riga, Latvia, authorisation reference number 13, from December 22, 2008). The chickens were housed in cage units with free access to food and water.

Experimental design. Twenty chickens 30 days old were divided into two main groups: the 1st group (control) received fool-value basal food – BF (15 animals), the 2nd group (5 animals) received BF supplemented with iron sulphate (the common amount of Fe in the food – 640 mg/kg). For *in vitro* study the first group was divided into 3 distinct subgroups (5 animals per subgroup): 1 – “Buffer”, 2 – “+Fe 0,512 mM”, 3 – “+Fe 2,56 mM”.

The effects of iron overloading on the oxidative processes in the chicken organism were evaluated after 7 days. 37-day-old Lohmann Brown cockerels were decapitated, in accordance with recommendations for the euthanasia of experimental animals of the European Convention [2].

The content of iron in chick's intestinal mucosa was determined by atomic absorption spectrophotometry (Perkin Elmer AAS Analyst 700, USA) [3], the activity of glutathione peroxydase (GSH-Px) – by a modified Pinto-Bartley method [4].

Iron accumulation was studied *in vitro* in the duodenum of the first group. The duodenum was isolated and washed with 10 ml of cooled physiological solution (154 mM NaCl). Then it was placed on ice-cold glass plate and cut in two segments (5 cm) used for intestinal preparations. Iron binding by the intestinal wall was studied by the means of accumulating mucosal preparations (AMP) as developed by Ugolev *et al.* [5] for investigation of the first stages of transport processes. An everted intestinal segment, mounted on a glass rod, was submerged in 7 ml Tris-buffer, containing different concentration of iron (0.512 mM and 2.56 mM) and incubated for 30 minutes at 41°C. Buffer composition (mM) was, as follows: 4 Tris hydrochloride, 145 sodium chloride, 4 potassium chloride, 20 fructose, pH 7.4. The amount of accumulated iron was calculated as the difference between the iron contents in the mucosa before and after incubation.

For histological examination, 1 cm segments of intestinal samples from animals of the 2nd group (duodenum was taken 0.5 cm distal to the ampulla of Vater and ileum – 10 cm proximal to the ileocecal junction) were isolated and fixed in 10% neutral buffered formalin. Paraffin-embedded tissue was cut into 4- μ m-thick sections and stained with haematoxylin-eosin and the periodic acid-Schiff (PAS) reagent. Perls' reaction was used to demonstrate ferric iron and ferritin.

All statistics were performed using the program SPSS. Mean and standard deviations and significance values were calculated. The results were assessed statistically by *t* tests. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Histochemical analysis of gut mucosa showed that Perl's positive granulated material appeared in the apical region of the enterocytes just beneath the terminal web of animals of the second group. Light micrographs of the granules mentioned above correspond to the electron micrographs of numerous mitochondria widely scattered in the apical cytoplasm.

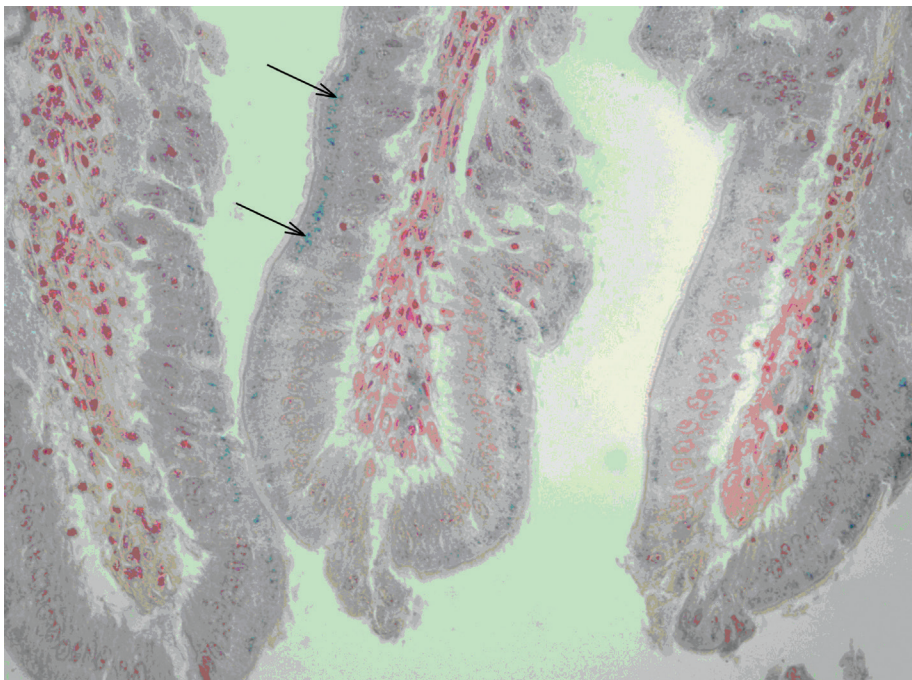


Figure. Duodenal villi of chicken of the second group. Arrows indicate the Perl's positive granules in the apical cytoplasm of the enterocytes. Perl's stain

Attēls. Otrās eksperimenta grupas dzīvnieku divpadsmitpirkstu zarnas bārktiņas. Bultiņas norāda uz Perlsa – pozitīvām granulām, kas atrodas enterocītu apikālajā polā. Perlsa metode

Table shows the duodenal iron accumulation in dose-dependent process. The addition of 5-times higher iron concentration into the incubation medium is followed by the increase in iron accumulation to 2.3 times ($p < 0.03$) and the decrease of GSH-Px activity by 39% in the duodenal mucosa.

Table. Dependence of iron accumulation in AMP of chicken's duodenum and activity of glutathione peroxidase in this tissue on iron concentration in the medium (*in vitro* experiments)

Tabula. Dzelzs akumulācija un glutationperoksidāzes aktivitāte divpadsmitpirkstu zarnas glotādā atkarībā no dzelzs koncentrācijas inkubācijas šķidrumā (*eksperiments in vitro*)

Experimental conditions	Concentration of Fe in duodenal mucosa, ppm		Accumulation of Fe in duodenal mucosa, ppm		GSH·Px, μmol of GSH/min/g	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Buffer	6.18	0.88	-	-	2.37	0.24
+Fe (0.512 mM)	9.72	0.65	3.54	0.65	2.36	0.80
+ Fe (2.56 mM)	14.40	1.50	8.22*	1.50	1.44	0.38

Discussion

Our findings showed that the increased level of iron in the gut mucosa correlates with decreased GSH-Px activity. This effect is the consequence of oxidative damage from cytotoxic by-products.

It is known, that an excess of iron in tissues can induce hydroxyl radical formation. This effect was likely promoted by the recycling of chelated, inactive Fe³⁺ to the active Fe²⁺ state by the Fenton reaction in the mitochondria [6]. Fe²⁺ is extremely toxic because it can rapidly react with hydrogen peroxide and molecular oxygen to produce reactive oxygen species.

The results of our previous electron microscopic studies revealed highest iron accumulating capacity of mitochondria while the rest organelles showed the lowest capacity [7]. Based on this data we speculate that Perl's positive subapical granules in the cytoplasm of enterocytes, which appear during iron overload, probably represent mitochondria. If so, these organelles may be actively involved in metal homeostasis, accumulating excessive intracellular iron. Iron in the mitochondrial matrix is in a potentially redox-active ferrous form. Therefore, a close control of iron influx is very important to achieve low toxic iron levels in the mitochondrial matrix. The decrease in the aconitase and mitochondrial respiratory chain complexes was related to a mitochondrial damage caused by iron overload. These cells were more sensitive to oxidative stress than were the controls [8].

Lower iron levels may have a link with cognitive health later in life. For example, the patients with anaemia had a higher risk of developing dementia compared with those who were not anaemic. Eating foods high in iron can help prevent dementia. On the other hand, our results showed, that the iron fortification of foods may increase oxidative stress and, consequently, compromise the life expectancy mainly for elderly populations, because age-related iron overload is a known contributor to multiple degenerative diseases, including cancer, liver fibrosis and heart attack [9–14].

REFERENCES

1. Markovs J., Freda M., Isajevs S., Rozentale B., Berzina N., Knipse G. The role of TRPV1 in iron homeostasis. Implications to hemosiderosis. *Scientific papers*. University of Latvia, 2008, Vol. 712, pp. 116-123.
2. Close B., Banister K., Baumans V., Bernoth E.M., Bromage N., Bunyan J., Erhardt W., Flecknell P., Gregory N., Hackbarth H., Morton D. and Warwick C. Recommendations for euthanasia of experimental animals. *Part 1. Laboratory Animals*, 1996, Vol. 30(4), pp. 293-316.
3. Anonymus. *Analytical Methods for Atomic Absorption Spectrophotometry*. 1971. The Perkin-Elmer Corporation, Norwalk, 125 pp.
4. Pinto R., Bartley W. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. *Biochem. J.*, 1969, Vol. 112(1), pp. 109-115.
5. Ugolev A., Zhigure D., Nurks J. Accumulating mucosal preparation – a new method in the initial stages of substance transport across the intestinal wall. *Physiol. J. USSR*, 1970, Vol. 56, pp. 1638-1641.
6. Berzina N., Markovs J., Dizhbite T., Apsite M., Vasilyeva S., Basova N., Smirnova G., Isajevs S. Oxidative stress and innate immunity status in chickens exposed to high dose of ascorbic acid. *Cell Biochemistry Function*, 2013, Vol. 31, (7), pp. 551-559.
7. Markovs J., Rozentale B., Viksna L. Histochemical and ultrastructural study of iron-loaded liver cells in rodents and men. *Scientific papers university of Latvia*, 2004, Vol. 668, pp. 135-139.
8. Wong A., Yong Y., Cavadini P., Gellera C., Lonnerdal B., Taroni F., Cortopassi G. The Friedreich's ataxia mutation confers cellular sensitivity to oxidative stress which is reduced by chelators of iron and calcium and inhibitors of apoptosis. *Hum Mol Genet.*, 1999, Vol. 8, pp. 425-430.
9. Killilea D., Atamna H., Liao B. Iron accumulation during cellular senescence in human fibroblasts in vitro. *Antioxid Redox Signal.*, 2003, Vol. 5, pp. 507-516.
10. Xu J., Knutson M., Carter C., Leeuwenburgh C. Iron accumulation with age, oxidative stress and functional decline. *PLoS One*, 2008, Vol. 3(8), p. e2865.
11. Altamura S., Muckenthaler M. U. Iron toxicity in diseases of aging: *J Alzheimer's Dis.*, 2009, Vol. 16(4), pp. 879-895.
12. Ong W., Jenner A., Pan N., Ong C., Halliwell B. Elevated oxidative stress, iron accumulation around microvessels and increased 4-hydroxynonenal immunostaining in zone 1 of the liver acinus in hypercholesterolemic rabbits. *Free Radic Res.*, 2009, Vol. 43(3), pp. 241-249.
13. Klipstein-Grobusch K., Koster J., Grobbee D. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr.*, 1999, Vol. 69(6), pp. 1231-1236.
14. Stevens R., Graubard B., Micozzi M., Neriishi K., Blumberg B. Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death. *Int J Cancer.*, 1994, Vol. 56(3), pp. 364-369.

Kopsavilkums

Rakstā apkopoti pētījumu rezultāti par oksidatīvā stresa patoģenēzi zarnu gļotādā dzelzs pārslodzes apstākļos. Glutationperoksīdāzes aktivitāte audos ir ievērojami zemāka dzīvniekiem ar dzelzs pārsلودzi, salīdzinot ar kontrolgrupas datiem. Iespējams, ka šādos apstākļos mitohondriju oksidatīvais stress attīstās intramitohondriālās dzelzs mobilizācijas dēļ (Fentona reakcija). Šajā rakstā mēs apspriežam arī mitohondriālās dzelzs akumulēšanās lomu šī elementa homeostāzē enterocītos dzelzs absorbcijas laikā.

Atslēgvārdi: dzelzs uzsūkšanās, zarnu gļotāda, oksidatīvais stress, mitohondriji, dzelzs homeostāze.

Zīdaiņu mirstības atšķirības Latvijā saistībā ar mātes dzīvesvietu un atsevišķiem sociālekonomiskiem rādītājiem

Differences in infant mortality in Latvia in relation to maternal area of residence and several socioeconomic indicators

Inguna Ebela,¹ Iriša Zīle,² Nadīne Muciņa,¹ Inta Čerņavska,¹
Danute Ražuka-Ebela,¹ Ingrīda Rumba-Rozenfelde¹

¹ Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Pediatrijas katedra
Raiņa bulv. 19, Rīga, LV-1586

² Pētniecības, statistikas un veselības veicināšanas departaments
Slimību profilakses un kontroles centrs
Dunties iela 22, Rīga, LV-1005

E-pasts: inguna.ebela@inbox.lv; irisa.zile@inbox.lv

Zīdaiņu mirstība (ZM) Latvijā ilgstoši ir augstākā Eiropas Savienības 25 valstu vidū (dalībvalstīs līdz 2004. gadam). Darba mērķis ir raksturot zīdaiņu mirstību pēc mātes dzīvesvietas pilsētu un lauku teritorijās un pēc dažiem sociālekonomiskiem faktoriem Latvijā laika posmā no 2000. līdz 2010. gadam. Izmantoti Nāves cēloņu datubāzes (NCDB) un Jaundzimušo reģistra dati. Gada samazinājums ZM no perinatālā perioda stāvokļiem ir uz pusi mazāks laukos nekā pilsētās, no iedzīmtām anomālijām par 20% un citās diagnožu grupās par 40% zemāks pilsētu nekā lauku teritorijās. Galvenā rezerve perinatālās mirstības samazināšanai lauku teritorijās ir mediķu, kas strādā ar grūtnieču un jaundzimušo aprūpi, zināšanu papildināšana, aprūpes pieejamības celšana grūtniecēm un sabiedrības izglītošana par zīdaiņu mirstības prevenciju.

Atslēgvārdi: perinatālā mirstība, zīdaiņu mirstība, mirstības gada samazinājums, cēloņspecifiskā mirstība, reģionālas mirstības atšķirības.

Ievads

Bērnu mirstības rādītāji tiek plaši izmantoti gan valsts veselības aprūpes sistēmas pieejamības un kvalitātes novērtēšanā, gan kā vispārējā labklājības līmeņa indikatori. Starp tiem vieni no svarīgākajiem ir perinatālā un zīdaiņu mirstība [1, 2].

ANO Tūkstošgades attīstības mērķos tika iekļauti astoņi attīstības mērķi, to skaitā ir mērķis līdz 2015. gadam samazināt bērnu mirstību, it īpaši perinatālo mirstību [3]. Lai gan ANO Attīstības programmas ziņojumā 2010. gadā norādīts, ka pasaulē bērnu mirstība kopumā ir būtiski samazinājusies, tomēr ik gadus joprojām nomirušo skaits līdz pieciem gadiem ir apmēram 10,7 miljoni [4].

Pēc Pasaules Veselības organizācijas centrālās datubāzes (*European Health for All Database* (HFA-DB)) un attiecīgo valstu nacionāliem datiem, zīdaiņu mirstība Latvijā ir samazinājusies, taču salīdzinājumā ar pārējām Baltijas valstīm mirstības līmenis ir viens no augstākajiem, kā arī tam nav stabilas tendences samazināties. Dati liecina, ka Latvijā 2009. gadā bija 7,8 mirušo zīdaiņu uz 1000 dzīvi dzimušo, savukārt Eiropas Savienībā šis skaitlis bija gandrīz uz pusi zemāks, proti, 4,2/1000, un krasa atšķirības tendence turpina saglabāties. 2011. gadā Latvijā ZM bija 6,7, bet Eiropas Savienībā 4 uz 1000 dzīvi dzimušo, taču Lietuvā un Igaunijā – attiecīgi 4,8 un 2,5 uz 1000 dzīvi dzimušo [5].

Arī perinatālās veselības uzraudzības sistēmas dati Eiropā (PERISTAT) norāda uz būtiskām atšķirībām perinatālajā, neonatālajā un zīdaiņu mirstībā valstu starpā. Taču pozitīvi, ka mirstības rādītāji 2010. gadā salīdzinājumā ar 2004. gada datiem kopumā ir samazinājušies, zīdaiņu mirstības rādītājs variē no 2,7 uz 1000 dzīvi dzimušo Islandē un Somijā līdz 5,5 – Maltā un 5,7 – Latvijā [6].

Zinātniskajā literatūrā tiek norādīts uz atšķirībām zīdaiņu mirstībā ne tikai starpvalstu līmenī, bet arī uz reģionālajām atšķirībām vienā valstī [7, 8, 9].

Arī Latvijas rufīnas statistikas dati norāda uz reģionālajām atšķirībām zīdaiņu mirstībā. Salīdzinājumā ar Latvijas vidējo rādītāju 2010. un 2011. gadā – attiecīgi 5,7/1000 un 6,7/1000, atsevišķos reģionos vērojams krietni augstāks rādītājs, vidēji 1,5 reizes, piemēram, Latgales reģionā – 8,4/1000 un 9,4/1000; Kurzemes – 7,2/1000 un 9,4/1000 [10].

Materiāli un metodes

No NCDB tika iegūta informācija par mirušajiem zīdaiņiem līdz viena gada vecumam laika posmā no 2000. līdz 2010. gadam. Kopumā analizēti dati par 1994 mirušajiem zīdaiņiem. Gan kopējai, gan pilsētu un lauku teritoriju zīdaiņu mirstības aprēķināšanai (*mirušo zīdaiņu skaits līdz 1 gada vecumam* \times 1000 / *dzīvi dzimušo skaits*) papildus tika izmantoti dati par dzīvi dzimušo skaitu Latvijā no Jaundzimušo reģistra, kā arī par mātes vecumu un izglītību. Mirstības samazinājuma īpatsvars tika aprēķināts, par pamatu izmantojot pētījuma sākuma gadu jeb 2000. gadu. Vidējais perioda īpatsvara samazinājums pa reģioniem aprēķināts katram gadam individuāli attiecībā pret iepriekšējo gadu, rezultātā aprēķinot perioda vidējo rādītāju.

Atbilstoši pētījuma mērķim pētāmā populācija tika sadalīta divās grupās – pilsētu un lauku teritorijā pēc mātes dzīvesvietas, kas tiek kodēta atbilstoši Latvijas Republikas administratīvo teritoriju un teritoriālo vienību klasifikatoram (*ATVK*). Pilsētu teritorijā ietilpst deviņas lielākās Latvijas Republikas pilsētas: Rīga, Daugavpils, Jelgava, Jēkabpils, Jūrmala, Liepāja, Rēzekne, Valmiera, Ventspils, savukārt lauku teritorijā ietilpst atbilstoši novadi ar tiem piederošām pilsētām un pagastiem.

Zīdaiņu cēloņspecifiskā mirstība tika aprēķināta trīs galvenajās grupās: P00–P96 (*noteikti perinatālā perioda stāvokļi*); Q00–Q99 (*iedzimtas kropļības, deformācijas un hromosomu anomālijas*) un pārējie nāves cēloņi – šai grupā tika apvienoti gan ārējie cēloņi (*V01–Y98*), citur neklasificēti simptomi, pazīmes un anomāla klīniska un laboratoriska atrade (*R00–R99*), asinsrites sistēmas slimības (*I00–I99*), audzēji (*C00–D48*) un citas diagnožu grupas. Nāves cēloņu kodēšanai

tiek izmantota Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. versija (*SSK-10*).

Analīzei lietotas aprakstošās un analītiskās statistikas metodes – biežumu sadalījums, korelāciju un regresijas analīze. Izmantots χ^2 tests, lai noteiktu atšķirības starp kategoriskajiem mainīgajiem. Statistiskā ticamība noteikta ar ticamības intervālu (*TI*) un izvērtēta ar *p* vērtību, kas mazāka par 0,05.

Rezultāti

Laika posmā no 2000. līdz 2010. gadam Latvijā miruši 1994 zīdaiņi, no tiem 54,5% (*n* = 1086) ir zēni un 45,5% (*n* = 908) meitenes.

Vidējā mātes vecumā mirušajiem zīdaiņiem reģionu griezumā netika novērotas atšķirības, pilsētās tas bija 26,43 gadi (*SD* 7,9), laukos – 25,51 (*SD* 8,1). Taču, salīdzinot mirušo zīdaiņu īpatsvaru pēc mātes vecuma, varēja novērot nelielas atšķirības reģionu griezumā: mātēm līdz 19 gadiem ($\chi^2 = 4,67$; *p* < 0,05) un 30–34 gadi ($\chi^2 = 4,11$; *p* < 0,05). Visaugstākais zīdaiņu mirstības īpatsvars pēc mātes vecuma grupas gan pilsētu, gan lauku teritorijās vērojams mātēm vecumā no 20 līdz 24 gadiem, attiecīgi 28,4% (95% *TI* 25,8–31,3) laukos un 26,8% (95% *TI* 23,8–30,1) pilsētās. Tas ir izskaidrojams ar to, ka šajā vecuma grupā novērojams arī visaugstākais dzīvi dzimušo īpatsvars kopumā (tab.).

Tabula. Mirušo un dzīvi dzimušo zīdaiņu īpatsvars (95% TI) pēc mātes vecuma un izglītības Latvijā pilsētu un lauku teritorijās (2000–2010)

Table. Deceased and live-born infant proportion (95% CI) according to maternal age and education in urban and rural territories of Latvia (2000–2010)

Pazīme	Pilsētas		Lauki	
	Miruši, % ¹	Dzīvi dzimuši, % ²	Miruši, % ¹	Dzīvi dzimuši, % ²
Mātes vecums, gadi				
Līdz 19	12,1 (10,0–14,7)	6,8 (5,7–8,9)	15,8 (13,7–18,1)	11,1 (10,9–12,3)
20–24	26,8 (23,8–30,1)	26,3 (25,0–27,6)	28,4 (25,8–31,3)	30,8 (30,5–31,1)
25–29	25,6 (22,6–28,9)	33,1 (32,8–34,4)	24,5 (21,9–27,2)	28,4 (27,0–29,7)
30–34	21,0 (18,2–24,1)	22,1 (21,9–23,3)	17,2 (15,0–19,6)	18,6 (17,4–18,8)
35 un >	14,4 (12,1–17,1)	11,6 (10,4–12,8)	14,1 (12,1–16,4)	11,2 (10,0–12,4)
Mātes izglītība				
Pamata	26,4 (23,4–29,7)	14,2 (12,0–14,4)	41,3 (38,3–44,3)	26,9 (25,7–29,2)
Vispārējā vidējā	30,1 (26,9–33,4)	30,3 (28,0–31,5)	29,2 (26,5–32,1)	31,4 (30,1–33,6)
Vidējā profesionālā	17,4 (14,8–20,3)	20,0 (18,8–22,2)	16,2 (14,1–18,6)	22,3 (19,1–25,5)
Augstākā	24,5 (21,6–27,8)	35,6 (34,0–36,8)	11,1 (9,3–13,2)	19,4 (17,1–20,6)

¹ Īpatsvars no kopējo mirušo skaita līdz 1 gada vecumam.

² Īpatsvars no kopējo dzīvi dzimušo skaita.

Salīdzinot zīdaiņu mirstības īpatsvaru pēc mātes izglītības pilsētu un lauku griezumā, konstatētas statistiski ticamas atšķirības ($\chi^2 = 84,9$; $p < 0,001$). Augstāks mirušo īpatsvars par 14,9 procentpunktiem ($p < 0,05$) no visiem mirušajiem zīdaiņiem lauku teritorijās pēc mātes izglītības vērojams zemākās izglītības grupā (t. i., pamatskolas) – 41,3% (95% TI 38,3–44,3) gadījumu salīdzinājumā ar 26,4% (95% TI 23,4–29,7) pilsētu teritorijās. Pretēja situācija vērojama pilsētās – augstākās izglītības grupā vidēji 2 reizes augstāks mirušo īpatsvars salīdzinājumā ar lauku teritoriju – attiecīgi 24,5% (95% TI 21,6–27,8) un 11,1% (95% TI 9,3–13,2). Taču minētie rezultāti ir saistīti ar kopējo izglītības līmeni dzīvi dzimušo vidū teritoriju griezumā. Tas norāda uz to, ka lauku teritorijās vērojams lielāks īpatsvars jaundzimušo, kuru mātēm ir zemāks izglītības līmenis nekā pilsētās. Mātēm ar pamatskolas izglītību ir gandrīz divas reizes augstāks dzīvi dzimušo zīdaiņu īpatsvars laukos (26,9%; 95% TI 25,7–29,2) nekā pilsētās (14,2%; 95% TI 12,0–14,4), savukārt, mātēm ar augstāko izglītību ir gandrīz divas reizes augstāks dzīvi dzimušo īpatsvars pilsētās (35,6%; 95% TI 34,0–36,8) nekā laukos (19,4%) (tab.).

Pilsētu un lauku reģionos vērojamas statistiski ticamas atšķirības mirušajiem zīdaiņiem pēc grūtniecības nedēļas ($\chi^2 = 7,25$; $p < 0,01$). Augstāks mirušo zīdaiņu īpatsvars, kuri dzimuši priekšlaicīgi, reģistrēts pilsētu teritorijās – 51,3% (95% TI 47,8–54,9) nekā lauku reģionos – 44,9% (95% TI 41,9–47,9).

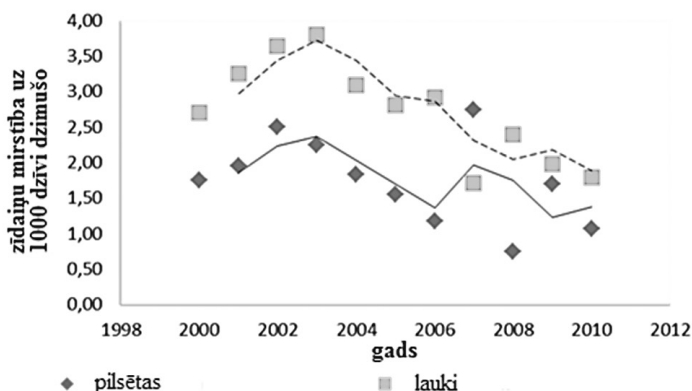
Zīdaiņu mirstība un tās samazinājums gadu dinamikā pilsētu un lauku reģionu griezumā

Kopējā zīdaiņu mirstība Latvijā analizētajā laika posmā (2000–2010) statistiski ticami samazinās ($p < 0,01$), vidējais mirstības gada samazinājums ir par 0,4 gadījumiem uz 1000 dzīvi dzimušo ($y = -0,4456x + 11,267$; $R^2 = 0,83$). Zīdaiņu mirstība samazinājusies no 10,39 (95% TI 9,03–11,89) gadījumiem uz 1000 dzīvi dzimušo 2000. gadā līdz 5,75/1000 (95% TI 4,72–6,92) 2010. gadā. Kā redzams, tad analizētajā laika posmā samazinājums noticis gandrīz uz pusi.

Salīdzinot zīdaiņu mirstību pilsētu un lauku griezumā, varam secināt, ka mirstības rādītājs visos gados ir bijis augstāks lauku teritorijās nekā pilsētās, kopējās atšķirības teritoriju griezumā vērtējamas kā statistiski ticamas ($\chi^2 = 46,13$; $p < 0,001$). 2000. gadā lauku teritorijās zīdaiņu mirstība bija 10,92 (95% TI 7,82–11,99) gadījumi uz 1000 dzīvi dzimušo, savukārt pilsētās nedaudz zemāka – 9,75 gadījumi (95% TI 9,06–13,04). Arī analizētā perioda beigās jeb 2010. gadā zīdaiņu mirstība joprojām augstāka ir lauku teritorijās – 6,20/1000 (95% TI 4,03–6,96), savukārt pilsētās – 5,35/1000 (95% TI 4,67–8,07).

Apskatītājā laika posmā zīdaiņu mirstības samazinājums vērojams gan pilsētu, gan lauku teritorijās – vidēji par 0,4 gadījumiem ($p < 0,01$) gadā uz 1000 dzīvi dzimušo (1. att.).

Analizējot zīdaiņu mirstības procentuālo samazinājumu, straujāks tika novērots lauku reģionos, perioda vidējais – 6,2%, pilsētu reģionos – 2,6%. Visstraujākais samazinājums lauku reģionos zīdaiņu mirstībai tika novērots 2005. gadā (–13,0%) pret iepriekšējo gadu un 2010. gadā (–44,4%), pilsētās – 2008. (–35,5%) un 2010. gadā (20,3%).

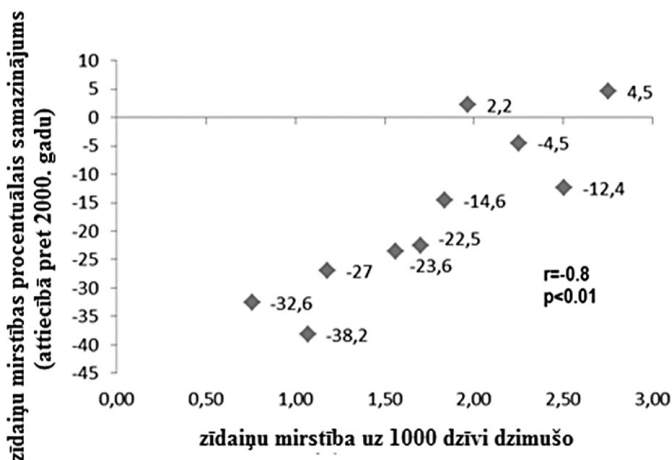


1. attēls. Zīdaiņu mirstība uz 1000 dzīvi dzimušo un 2 gadu vidējā zīdaiņu mirstība Latvijā pilsētu un lauku teritorijās no 2000. līdz 2012. gadam

Figure 1. Infant mortality per 1000 live births and two year average infant mortality in Latvia: comparison of urban and rural regions from 2000 to 2012

Zīdaiņu mirstības samazinājums 2010. gadā salīdzinājumā ar pētījuma sākuma gadu (2000) bijis par 38,2% pilsētu reģionos (2. att.), lauku reģionos vēl straujāks – par 54,5% (3. att.).

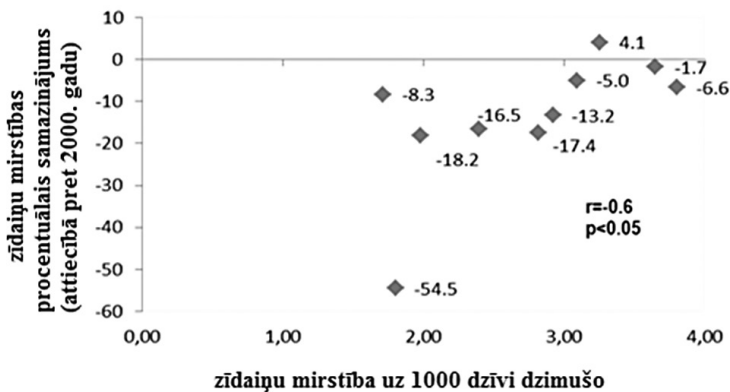
Analizētajā laika posmā (2000–2010) pilsētu reģionos procentuālā samazinājumā un zīdaiņu mirstībā tika novērota cieša negatīva korelācija ($r = -0,8$; $p < 0,01$). 2001. un 2002. gadā attiecībā pret sākuma periodu (2000) tika novērots mirstības pieaugums attiecīgi par 4,5% un 2,2%, pārējā laika posmā tika novērots zīdaiņu mirstības samazinājums (2. att.).



2. attēls. Zīdaiņu mirstības izmaiņas (2000–2010) pilsētu teritorijās (attiecībā pret 2000. gadu)

Figure 2. Relationship between infant mortality in urban regions and the change between 2000–2010 from 2000 as baseline

Zīdaiņu mirstībai lauku reģionos saistībā ar procentuālo samazinājumu laikā no 2000. līdz 2010. gadam tika novērota vidēji cieša negatīva korelācija ($r = -0,6$; $p < 0,05$). 2001. gadā attiecībā pret sākuma periodu (2000) tika novērots mirstības pieaugums attiecīgi par 4,1%, pārējā laika posmā tika novērots zīdaiņu mirstības samazinājums (3. att.).



3. attēls. Zīdaiņu mirstības izmaiņas (2000–2010) lauku teritorijās (attiecībā pret 2000. gadu)

Figure 3. Relationship between infant mortality in rural regions and the change between 2000–2010 from 2000 as baseline

Zīdaiņu cēloņspecifiskā mirstība pilsētu un lauku reģionu griezumā

Salīdzinot cēloņspecifisko mirstību no noteiktiem perinatālā perioda stāvokļiem (P00–P96), kas ir galvenais nāves cēlonis gandrīz pusei zīdaiņu – 45,3% ($n = 905$) (95% TI 43,2–47,5), mirstības tendences ir svārstīgas. Perioda (2000–2010) kopējā cēloņspecifiskā zīdaiņu mirstība no noteiktiem perinatālā perioda stāvokļiem Latvijā ir 3,88/1000 (95% TI 3,19–3,87), lauku teritorijās šis mirstības rādītājs nedaudz pārsniedz Latvijas vidējo rādītāju, kā arī ir augstāks salīdzinājumā ar pilsētu teritorijām, attiecīgi 4,47/1000 (95% TI 2,94–3,61) un 3,27/1000 (95% TI 4,09–4,86), minētās atšķirības vērtējamas kā statistiski ticamas ($\chi^2 = 21,52$; $p < 0,001$).

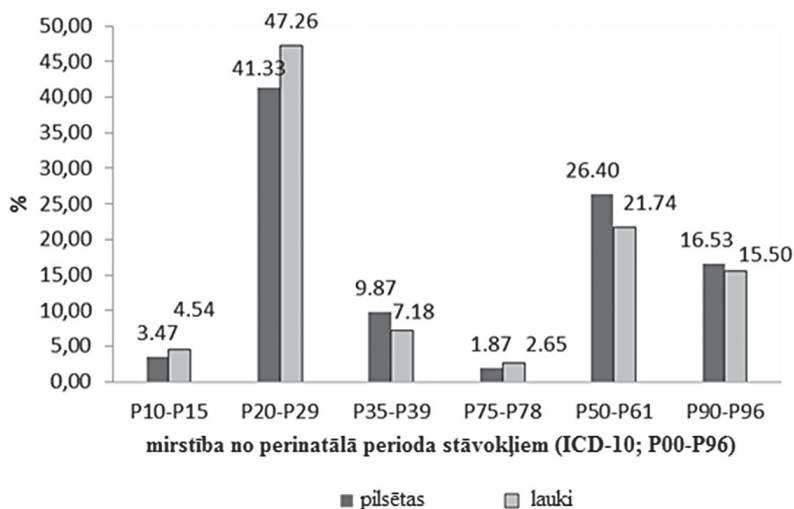
Lai gan neliels, tomēr statistiski ticams ($p < 0,05$) samazinājums tiek novērots zīdaiņu mirstībai no perinatālā perioda stāvokļiem gan pilsētu, gan lauku teritorijās. Vidējais gada samazinājums zīdaiņu mirstībai no perinatālā perioda stāvokļiem lauku teritorijās ir par 0,08 gadījumiem uz 1000 dzīvi dzimušo ($y = -0,08x + 4,9443$; $R^2 = 0,24$), savukārt pilsētās tas ir par 0,18 gadījumiem ($y = -0,1808x + 4,3932$; $R^2 = 0,55$).

Analizējot zīdaiņu cēloņspecifisko mirstību no iedzimtām anomālijām (Q00–Q99), kas ir otrais biežākais nāves cēlonis 28,4% ($n = 566$) (95% TI 26,4–30,4), kopējā zīdaiņu mirstība Latvijā periodā (2000–2010) ir 2,43 (95% TI 2,23–2,63) uz 1000 dzīvi dzimušo. Lauku teritorijās zīdaiņu mirstība šai periodā nedaudz pārsniedz Latvijas rādītāju – 2,64/1000 (95% TI 2,35–2,94), savukārt pilsētu

teritorijās – 2,21/1000 (95% TI 1,95–2,50). Rādītājs statistiski ticami samazinās ($p < 0,01$) gadā vidēji par 0,2 gadījumiem uz 1000 dzīvi dzimušo, taču reģionu griezumā netiek novērotas statistiski ticamas atšķirības.

Salīdzinot pārējos nāves cēloņus, kas ir 26,3% ($n = 524$) (95% TI 24,4–28,3), augstāka kopējā zīdaiņu mirstība periodā (2000–2010) šajā grupā (*citur neklasificēti simptomi, pazīmes un anomāla klīniska un laboratorijas atrade, ārēji slimību un nāves cēloņi, nervu sistēmas slimības u. c.*) tiek novērota lauku teritorijās – 2,74/1000 (95% TI 2,44–3,05), pilsētās šis rādītājs ir 1,75/1000 (95% TI 1,51–2,00), atšķirības vērtējamas kā statistiski ticamas ($\chi^2 = 25,51$; $p < 0,001$).

Raksturojot biežākās nāves cēloņu diagnozes zīdaiņiem perinatālo nāves cēloņu grupā (4. att.), statistiski ticamas atšķirības pilsētu un lauku teritoriju griezumā netiek konstatētas, taču tiek novērota augstāka īpatsvara tendence lauku teritorijās. Piemēram, zīdaiņu mirstība no specifiskiem perinatālā perioda elpošanas un asinsrites sistēmas bojājumiem (P20–P29) lauku teritorijās ir būtiski augstāka – 47,26% (95% TI 43,0–51,5) no visiem mirušajiem šajā grupā lauku teritorijā, savukārt pilsētās – 41,33% (95% TI 13,6–46,4). Šajā diagnožu grupā kā biežākais zīdaiņu nāves iemesls tika reģistrēts neprecizēta asfiksija dzemdību laikā (P21.9), šai diagnozei ir liela atšķirība pilsētu un lauku griezumā, proti – 68 zīdaiņu nāves iemesls pilsētās un 107 laukos, kas ir pusotru reizi vairāk. Arī neprecizēta iedzimta pneimonija (P23.9) bija samērā biežs zīdaiņu nāves iemesls – 30 zīdaiņiem pilsētās un 34 zīdaiņiem laukos, kā arī jaundzimušo respiratoriskā distresa sindroms (P22.0) bija nāves iemesls 21 zīdaiņiem pilsētās, bet 42 – laukos.



4. attēls. Zīdaiņu mirstības (no noteiktiem perinatālā perioda stāvokļiem) īpatsvars biežākajās nāves cēloņa grupās Latvijā pilsētu un lauku teritorijās (2000–2010)

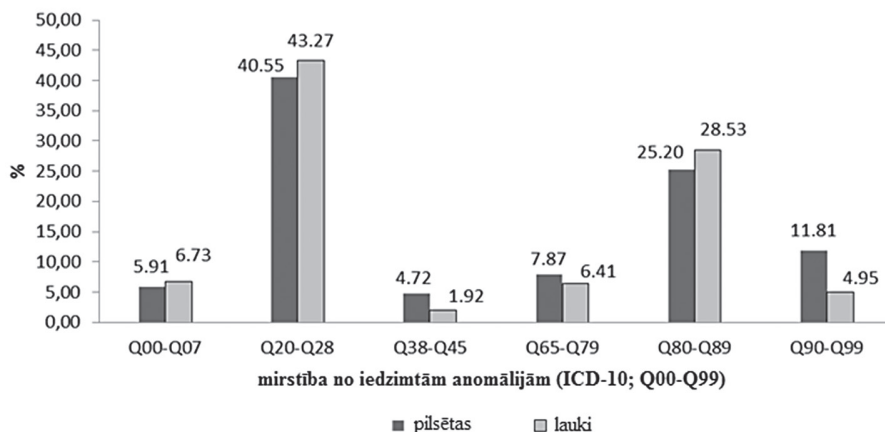
Figure 4. Infant mortality proportion in the most common causes of death within groups of certain conditions originating in the perinatal period in urban and rural territories of Latvia (2000–2010)

Otrs biežākais perinatālā perioda stāvoklis ir augļa un jaundzimušā hemorāģiskās un hematoloģiskās slimības (*P50–P61*), kas kā nāves cēlonis ticis biežāk reģistrēts pilsētu teritorijās – 26,40% (95% *TI* 22,2–31,1) nekā lauku teritorijās 21,74% (95% *TI* 18,4–25,5). Šajā diagnožu grupā biežākais zīdaiņu nāves iemesls ir neprecizēts intraventrikulārs (netraumatisks) asinsizplūdums auglim un jaundzimušajam (*P52.3*), kas ir nāves iemesls 62 zīdaiņiem pilsētās un 71 zīdaiņim laukos.

Līdzīga situācija vērojama saistībā arī biežāko iedzimto anomāliju diagnožu grupās (5. att.). Biežākais zīdaiņu nāves iemesls šajā diagnožu grupā gan pilsētās, gan laukos ir iedzimtas asinsrites sistēmas koplības (*Q20–Q28*), to nedaudz vairāk ir lauku teritorijā – 43,7% (95% *TI* 37,9–48,8) no visiem iedzimto anomāliju nāves gadījumiem lauku teritorijā, savukārt pilsētās – 40,55% (95% *TI* 34,7–46,7), minētās atšķirības teritoriju dalījumā nav statistiski ticamas. Biežākie asinsrites sistēmas koplību iemesli ir neprecizēta iedzimta sirds anomālija (*Q24.9*), kas ir nāves iemesls 33 zīdaiņiem pilsētās un 43 zīdaiņiem laukos, un ventrikuloarteriālo savienojumu diskordance (*Q20.3*) ir nāves iemesls 13 zīdaiņiem pilsētās un 22 zīdaiņiem laukos.

Otrs biežākais iemesls ir citas iedzimtas koplības (*Q80–Q89*), kas ir zīdaiņu nāves iemesls 28,53% (95% *TI* 23,8–33,8) laukos un 25,20% (95% *TI* 20,3–30,9) pilsētās, minētās atšķirības nav statistiski ticamas. Šeit biežākā zīdaiņu mirstības diagnoze ir citur neklasificētas daudzas iedzimtas anomālijas (*Q89.7*), kas ir nāves iemesls 44 zīdaiņiem pilsētās un 65 zīdaiņiem laukos.

Trešais biežākais iemesls ir citur neklasificētas hromosomu anomālijas (*Q90–Q99*), minētā diagnožu grupa kā nāves cēlonis biežāk reģistrēts pilsētās – 11,81% (95% *TI* 8,4–16,4), lauku teritorijās – 4,95% (95% *TI* 6,3–12,7), atšķirības nav statistiski ticamas.



5. attēls. Zīdaiņu mirstības (no iedzimtām anomālijām) īpatsvars biežākajās nāves cēloņa grupās Latvijā pilsētu un lauku teritorijās (2000–2010)

Figure 5. Infant mortality proportion by the most common cause of death within groups of congenital malformations in urban and rural territories in Latvia (2000–2010)

Analizējot mirušo zīdaiņu īpatsvaru pārējo nāves cēloņu (*R00–R99*) diagnožu grupā, īpatsvars būtiski neatšķiras teritoriju griezumā – lauku teritorijās 42,3% (95% *TI* 37,0–47,7) un pilsētās 42,0% (95% *TI* 35,4–48,9), minētās atšķirības nav statistiski ticamas. Šajā diagnožu grupā pārliecinoši biežākais iemesls ir zīdaiņu pēkšņās nāves sindroms (*R95*) – 133 zīdaiņiem laukos un 83 zīdaiņiem pilsētās. Ārējie slimību un nāves cēloņi (*V00–Y98*) vidēji 2,5 reizes biežāk nekā nāves cēlonis reģistrēti lauku teritorijās – 22,2% (95% *TI* 18,0–27,1), pilsētu teritorijās – 15,0% (95% *TI* 10,7–20,6), taču arī šajā grupā minētās atšķirības nav statistiski ticamas.

Diskusija

Pētījuma mērķis bija raksturot zīdaiņu mirstību atkarībā no mātes dzīvesvietas pilsētu un lauku teritorijās Latvijā laika posmā no 2000. līdz 2010. gadam. Pētāmā populācija pēc mātes dzīvesvietas tika sadalīta divās grupās – pilsētas un lauki. Pilsētu teritorijā ietvertas deviņas lielākās Latvijas Republikas pilsētas, savukārt lauku teritorijā ietilpst atbilstoši novadi ar tiem piederošām pilsētām un pagastiem. Taču jāņem vērā, ka persona ne vienmēr dzīvo deklarētā dzīvesvietā un saņem medicīnisko aprūpi pēc deklarētās dzīvesvietas. Šis ir tas apstāklis, kas varētu traucēt novērtēt sociālo faktoru sakarības ar zīdaiņu mirstību. Pasaulē šobrīd gandrīz puse zīdaiņu dzīvo pilsētās, otra puse – lauku teritorijās [13]. Zinātniskajā literatūrā ir pievērsta uzmanība zīdaiņu mirstības aktualitātei pēc mātes dzīvesvietas, norādot uz bērnu mirstības atšķirībām pilsētu un lauku teritorijās. Dažādu publikāciju salīdzināmība ir apgrūtināta un pat pretrunīga, jo to ietekmē atšķirības sociālekonomiskā stāvokļa noteikšanas un izvērtēšanas parametros, kā arī pētnieka izvēlēta pieejā, kas var būt gan individuālā līmenī, gan valstī kopumā [14].

Mūsu pētījums apstiprina, ka pastāv zīdaiņu mirstības atšķirības teritoriālā griezumā. Zīdaiņu mirstība no 2000. līdz 2010. gadam bijusi augstāka lauku teritorijās. Tam par iemeslu varētu būt labāka veselības aprūpe un labāka medicīnas personāla pieejamība pilsētās.

Latvijā medicīniskās palīdzības pieejamība un kvalitāte ir atšķirīga pilsētās un lauku rajonos, jo pastāv nevienmērīgs reģionālais ārstu izvietojums. Piemēram, Rīgā un Jūrmalā ārstu skaits ir vairāk nekā 35 uz 10 000 iedzīvotāju, bet Krāslavas, Aizkraukles, Bauskas, Kuldīgas un Tukuma rajonā ir mazāk nekā 15 ārstu uz 10 000 iedzīvotāju [15].

Iedzīvotāji visbiežāk izrāda neapmierinātību par rindām pie speciālistiem, speciālistu trūkumu, grūtībām ar transportu, lai nokļūtu līdz medicīniskai iestādei, un par pārāk lielu attālumu līdz medicīniskai iestādei [16]. Lauku iedzīvotājiem, iespējams, šīs problēmas ir aktuālākas nekā pilsētniekiem, līdz ar to, palielinoties attālumam līdz ārstniecības iestādei, samazinās veselības aprūpes pakalpojumu izmantošanas īpatsvars populācijā.

Ņemot vērā to, ka pirmais būtiskākais zīdaiņu mirstības aspekts ir mātes grūtniecība un tās uzraudzība, ļoti nozīmīga ir katras sievietes grūtniecības komplikāciju novēršana, kas attiecīgi ir saistīta ar savlaicīgu nokļūšanu pie speciālista.

Mūsu pētījums atspoguļo, ka arī zīdaiņu mirstības cēloņspecifiskā raksturojumā pastāv atšķirības starp pilsētu un lauku teritorijām – zīdaiņu mirstības īpatsvarā galvenajās nāves cēloņu grupās abās pētāmās teritorijās biežākais mirstības cēlonis

ir noteikti perinatālā perioda stāvokļi, otrajā vietā ir iedzimtas kropļības, deformācijas un hromosomu anomālijas. Trešajā vietā tika apvienoti citi nāves cēloņi, tai skaitā ārējie slimību un nāves cēloņi, asinsrites sistēmas slimības, audzēji un citas diagnožu grupas. Arī citi autori min šīs pašas cēloņu grupas kā galvenos zīdaiņu nāves iemeslus [11, 17, 18].

Mūsu pētījums atklāja, ka biežāko zīdaiņu mirstības diagnožu apakšgrupās pārliecinoši augstāka mirstība vērojama lauku teritorijās. Taču rezultāti nav statistiski ticami, kas, iespējams, ir izskaidrojams ar nelielu gadījumu skaitu. Tomēr atšķirība teritoriālajā griezumā absolūtos skaitļos ir pietiekami liela, lai uz to vērstu uzmanību.

Biežākais zīdaiņu perinatālā perioda mirstības cēlonis ir elpošanas un asinsrites sistēmas bojājumi perinatālā periodā, kur neprecizēta augļa asfiksija dzemdībās lauku teritorijās ir sastopama par 40% biežāk nekā pilsētās. Savukārt neprecizēta iedzimta pneimoniya lauku teritorijās ir sastopama tikai nedaudz biežāk nekā pilsētās. Taču respiratoriskā distresa sindroms laukos kā mirstības iemesls ir par 50% biežāks nekā pilsētās. Otrs biežākais perinatālā perioda stāvoklis ir augļa un jaundzimušā hemorāģiskās un hematoloģiskās slimības, kur neprecizēts intraventrikulārs netraumatiskais asinsizplūdums auglim un jaundzimušajam kā nāves iemesls atkal ir nedaudz augstāks laukos. Cita patoloģija – jaundzimušo cerebrāla išēmija –, kas sākusies perinatālā periodā un ieņem trešo vietu, kā nāves iemesls ir par 30% biežāka laukos nekā pilsētās. Visi šie nāves cēloņi norāda gan uz pirmsdzemdību, gan dzemdību, gan arī pēcdzemdību aprūpes trūkumu un uz nepieciešamību pievērsties rūpīgai dzemdību nodaļu darbības izvērtēšanai. Šī lielā atšķirība, iespējams, ir saistīta ar nepietiekamu grūtnieču un jaundzimušo aprūpi lauku teritorijās, uz ko norāda LU Medicīnas fakultātes agrākie pētījumi, kas apstiprināja ticamu ZM korelāciju ar ultrasonoskopiskās grūtnieču apskates aptveri novados [19]. Pilnīgākai rezultātu interpretācijai būtu nepieciešams izpētīt mirušo zīdaiņu dzemdību vietas un pārskatīt dzemdību nodaļu darba kvalitāti un jaundzimušo intensīvās terapijas pieejamību. Līdz šim publicētā atsauce kādā populārzinātniskā žurnālā nesniedz pilnvērtīgu situācijas raksturojumu, jo pētnieki aprobežojas ar nāves gadījumu analīzi viena kalendārā gada ietvaros un gadījumu skaits apakšgrupās ir par mazu, lai nodrošinātu statistisku ticamību, turklāt aptverta vienīgi agrīnā perinatālā zīdaiņu mirstība [20].

Biežākais iedzimtu anomāliju nāves cēlonis ir iedzimtas asinsrites sistēmas kropļības, kur neprecizēta iedzimta sirds anomālija un ventrikuloarteriālo savienojumu diskordance atkal ir biežāks cēlonis lauku teritorijās nekā pilsētās. Iedzimto anomāliju izplatība ir saistīta ar sliktāku grūtnieču aprūpi, vēlu stāšanos uzskaitē un pirmreizējās ultrasonogrāfijas (līdz 22. grūtniecības nedēļai) trūkumu. Lauku teritorijās tā tiek veikta ievērojami retāk nekā pilsētās [12].

Savukārt pārējās diagnožu grupās pārliecinoši biežākais zīdaiņu mirstības cēlonis ir zīdaiņu pēkšņās nāves sindroms, kas laukos ir par 40% augstāks nekā pilsētās. Iespējams, tas saistīts ar to, ka lauku teritorijās jaunās mātes ir mazāk izglītotas par jaundzimušā aprūpi. Arī citi autori vērš uzmanību uz šo diagnozi [12, 21]. Ņemot vērā Amerikas Savienoto Valstu pieredzi, lai samazinātu zīdaiņu mirstību no pēkšņās nāves, ir nepieciešamas lielas kampaņas, kuru laikā varētu informēt jaunos vecākus par pareizu zīdaiņu aprūpi.

Mūsu pētījums atspoguļo, ka gada samazinājums zīdaiņu mirstībai no perinatālā perioda stāvokļiem lauku teritorijās pētāmā periodā ir vairāk nekā par 50% zemāks nekā pilsētās, kas, visticamāk, liecina par perinatālās aprūpes trūkumu vai nepieejamību lauku teritorijās.

Savukārt zīdaiņu mirstībai no iedzimtām krogļībām, deformācijām un hromosomu anomālijām gada samazinājums ir par 20% zemāks tieši pilsētās, kam par iemeslu varētu būt tādi riska faktori kā, piemēram, vide, mātes vecums. Latvijas autori izpētījuši, ka iedzimto anomāliju prevalence pozitīvi korelē ar mātes vecumu, turklāt šī sakarība izteiktāka ir pilsētās [14]. Tiek norādīts, ka Latvijas pilsētās dzīvojošajiem zīdaiņiem biežāk atrodamas iedzimtas asinsrites sistēmas anomālijas, kas mūsu pētījumā ir biežākais nāves iemesls iepriekš minētajā diagnožu grupā.

Arī pārējo diagnožu grupu mirstības gada samazinājums pilsētās ir par 40% zemāks nekā laukos.

Kā galvenie zīdaiņu mirstību ietekmējošie sociālie faktori visbiežāk tiek minēti mātes vecums, izglītība, ģimenes stāvoklis, dzemdību anamnēze. Tos savukārt ietekmē citi faktori: dzīvesveids un vide, kas nosaka mātes veselības stāvokli un ietekmē normālu grūtniecības un dzemdību norisi. Ja šajā ķēdē kāds posms ir traucēts, tas var veicināt nelabvēlīgu rezultātu [12, 22, 23, 24, 25].

Arī mūsu pētījumā tika konstatēts, ka mātes vecumam, izglītībai un ģimenes stāvoklim ir ietekme uz zīdaiņu mirstību Latvijā. Augstāka mirstība lauku teritorijās ir zīdaiņiem, kuru mātes ir jaunākas par 24 gadiem, bet pilsētās zīdaiņi mirst vecākām mātēm. Zinātniskajā literatūrā Latvija tiek raksturota kā viena no līderēm nepilngadīgu māšu skaitliskajā proporcijā [24].

Izglītības saistību ar zīdaiņu mirstību apliecina fakts, ka mātēm ar zemāku izglītības līmeni augstāka mirstība ir laukos, savukārt ar augstāko izglītību – pilsētās, taču tas ir skaidrojams ar kopējo valsts izglītības līmeni, kas, iespējams, ir augstāks pilsētās. Arī ANO Bērnu fonds UNICEF norāda, ka bērna izredzes izdzīvot pieaug, ja mātei ir vidējā vai augstākā izglītība [26]. Kā liecina mūsu paralēlie pētījumi, lauku teritorijās ir vērojams augstāks mirušo zīdaiņu īpatsvars neprecētām mātēm, savukārt pilsētās – precētām. Tomēr abās teritorijās lielāks īpatsvars ir laulībā esošām mātēm, lai gan jāvērs uzmanība, ka pilsētās precēto māšu īpatsvars ir divas reizes augstāks [27]. Anglija un Velsa šos raksturlielumus skata vēl padziļinātāk, ņemot vērā, ka neprecētas mātes nebūt nenozīmē, ka viņas ir vientuļas, viņu pētījumā mātes tika sadalītas četrās grupās – precētās, neprecētās, sievietes, kas dzīvo kopā ar bērna tēvu, neprecētās, kas nedzīvo kopā ar bērna tēvu, un vientuļās mātes. Visaugstākā zīdaiņu mirstība iezīmējas neprecētām mātēm, kas nedzīvo kopā ar bērna tēvu, un vientuļām mātēm [25].

Šie iepriekš minētie rādītāji ietver sociālos veselības faktoru riskus, ieskaitot pirmsdzemdību aprūpes trūkumu, nevēlamu vai slēptu grūtniecību, nepietiekamu uzturu, emocionālu slodzi, kas var veicināt kaitīgo vielu lietošanu un paaugstināt risku piedzimt neiznēsātam jaundzimušajam [24, 28]. Neiznēsātību medicīniskajā literatūrā min kā vienu no būtiskākajiem zīdaiņu mirstības iemesliem [17, 29, 30]. Mūsu pētījumā zīdaiņu mirstības īpatsvaram saistībā ar dzimšanas svaru netika novērotas kopējas atšķirības pilsētu un lauku teritorijās [27].

Pēc mūsu paralēli veiktā pētījuma, kurā analizēti šie paši izejas materiāli par 1994 mirušiem zīdaiņiem, var secināt, ka Latvijā pastāv arī diezgan lielas atšķirības

zīdaiņu nāves cēloņu struktūrā neonatālā un postneonatālā periodā, taču pasaules medicīniskajā literatūrā šīs atšķirības tiek aprakstītas maz, jo netiek iekļautas starptautiskajos datu izdevumos.

Izvērtējot postneonatālo nāves cēloņu struktūru, secinājām, ka tā ir daudzveidīgāka nekā pirmā dzīves mēneša laikā. Arī postneonatālā perioda būtiskākais zīdaiņu nāves iemesls ir bijušas iedzimtas anomālijas (29,9%), tam seko zīdaiņu pēkšņās nāves sindroms (27,5%). Anglijā un Velsā zīdaiņu pēkšņās nāves sindroms veido uz pusi mazāku īpatsvaru postneonatālās mirstības struktūrā, izraisot tikai 13,7% nāves gadījumu. Kā nākamie biežākie postneonatālie nāves cēloņi Latvijā bijuši noteikti zīdaiņu perinatālā perioda stāvokļi (9,8%), ārēji slimību un nāves cēloņi (9,6%), infekcijas un parazitārās slimības (7,8%). Analizējot biežākos postneonatālās nāves cēloņus, redzams, ka Latvijā ir augsta mirstība zīdaiņu pēkšņās nāves sindroma rezultātā (0,8/1000), kamēr Anglijā tā ir četras reizes zemāka – 0,2/1000 [31].

Latvijā augsts ir bijis arī zīdaiņu traumatisms – postneonatālajā periodā 3 no 10 000 zīdaiņiem gājuši bojā vecāku neuzmanības un citu novēršamu negadījumu rezultātā. Periodā līdz viena gada vecumam kopējā zīdaiņu mirstība ārēju cēloņu rezultātā (4,4/10 000) ir augstāka par rādītājiem pārējās Baltijas valstīs (Igaunijā 3,8; Lietuvā 3,3 uz 10 000 dzīvi dzimušo) un ievērojami pārsniedz mirstību ASV – 2,9/10 000 [32].

Pilnīgākai rezultātu interpretācijai būtu nepieciešama precīzāka informācija par zīdaiņu mirstību pēc mātes dzīvesvietas, kā arī pēc mātes reālās dzīvesvietas un individuāla sociālo apstākļu izvērtēšana. Iespējams, ka arī kaitīgie ieradumi, vides un darba faktori, informācija par tēvu un citi faktori, kuri ietekmē zīdaiņu mirstības rādītājus, varētu iespaidot darba rezultātus.

Secinājumi

1. Zīdaiņu mirstība atkarībā no mātes dzīvesvietas kopumā, kā arī zīdaiņu mirstības rādītāji biežākajās diagnožu apakšgrupās visā pētāmajā periodā (2000–2010) bijuši augstāki lauku teritorijās. Zīdaiņu cēloņspecifiskās mirstības īpatsvarā abās teritorijās pirmajā vietā ir perinatālā perioda stāvokļi (45,3%), otrajā vietā iedzimtas kropļības, deformācijas un hromosomu anomālijas (28,4%), trešajā vietā pārējie nāves cēloņi (26,3%), kas ietver ārējos slimību un nāves cēloņus, citur neklasificētus simptomus, pazīmes un anomālu klīnisku un laboratorisku atradi, asinsrites sistēmas slimības un citas diagnožu grupas.

2. Zīdaiņu mirstības gada samazinājums no perinatālā perioda stāvokļiem pētāmajā periodā (2000–2010) lauku teritorijās ir par 50% zemāks nekā pilsētās. Zīdaiņu mirstības gada samazinājums no iedzimtām kropļībām, deformācijām un hromosomu anomālijām ir par 20% zemāks pilsētās nekā laukos. Pārējās diagnožu grupās mirstības gada samazinājums pilsētās ir par 40% zemāks nekā laukos.

3. Pētījumā konstatētas zīdaiņu mirstības atšķirības saistībā ar mātes sociāldemogrāfiskiem faktoriem, mātes veselības stāvokli, kā arī grūtniecības un dzemdību anamnēzi, taču statistiskās analīzes rezultāti neļauj definēt statistiski ticamas cēloņsakarības par augstāku mirstību vienā vai otrā konkrētā teritorijā.

4. Iegūtie rezultāti ļauj izvirzīt hipotēzi, ka pastāv iespējas ievērojami mazināt zīdaiņu mirstību Latvijā no dažādiem perinātālā perioda stāvokļiem, ārējiem nāves cēloņiem un zīdaiņu pēkšņās nāves sindroma. Tas iespējams, paaugstinot teorētisko un tehnisko resursu kapacitāti dzemdību nodaļās lauku apvidos, kā arī uzlabojot sabiedrības izglītošanu par novēršamās nāves prevenciju.

Izmantotā literatūra

1. Ebela I., Biķis E., Rumba-Rozenfelde I. Bērnu mirstības vecumā līdz pieciem gadiem Latvijā cēloņsakarības un samazināšanas iespējas starptautiskā kontekstā. *Latvijas Universitātes Raksti*, 750. sēj. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009, 8.-27. lpp.
2. The world health report 2005: Make every mother and child count. Geneva: World Health Organization, 2005, p. 243. Available: http://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf
3. The Millennium Development Goals Report 2013. United Nations, 2013. Available: <http://www.un.org/millenniumgoals/pdf/report-2013/mdg-report-2013-english.pdf>
4. United Nations Development Program. What Will It Take to Achieve the Millennium Development Goals? An International Assessment. United Nations, 2010, pp. 9-10. Available: http://content.undp.org/go/cms-service/stream/asset/?asset_id=2620072
5. European Health for All Database (HFA-DB), World Health Organization Regional Office for Europe. Available: <http://data.euro.who.int/hfad/>
6. European Perinatal Health Report 2010: Health and Care of Pregnant Women and Babies. Paris: Euro-Peristat, 2013, pp. 12-13. Available: <http://www.europeristat.com/images/doc/Peristat%202013%20V2.pdf>
7. Poel E. V. D., O'Donnell O., Doorslaer E. V. What Explains the Rural-Urban Gap in Infant Mortality: Household or Community Characteristics? *Demography*, 2009, 46(4), pp. 827-850.
8. Guildea Z. E., Fone D. L., Dunstan F. D., Cartlidge P. H. Differences in risk of mortality under 1 year of age between rural and urban areas: an ecological study. *Public Health*, 2005, 119(5), pp. 442-7.
9. Guildea Z. E. S., Fone D. L., Dunstan F. D., Sibert J. R., Cartlidge P. H. T. Social deprivation and the causes of stillbirth and infant mortality. *Arch Dis Child*, 2001, 84, pp. 307-310.
10. Slimību profilakses un kontroles centrs. Latvijas veselības aprūpes rādītāju datubāze (DPS). Pieejams: <http://www.spkc.gov.lv/index.php?id=5>
11. Aleshina N., Redmond G. How high is infant mortality in Central and Eastern Europe and the CIS. *Innocenti Working Papers No. 95*. Florence: UNICEF Innocenti Research Centre, 2003.
12. Zīle I., Villeruša A., Pētersons A. Zīdaiņu mirstības analīze jaundzimušajiem ar iedzimtām anomālijām. *RSU Zinātnisko rakstu krājums*, 2009, 423.-434. lpp.
13. Gigele I., Rozentāle G., Skrulle J., Štāle M. *Taisnīgums un solidaritāte veselības jomā. Sabiedrības veselības stratēģijas 2. mērķa sasniegšanas ziņojums*. Rīga: Sabiedrības veselības aģentūra, 2008. Pieejams: <http://vec.gov.lv/uploads/files/4d00dfb53bae1.pdf>
14. Karaškēvica J. *Latvijas veselības aprūpes sistēmas reforma un iedzīvotāju veselība laikposmā no 1993. gada līdz 2003. gadam*. Rīga: Rīgas Stradiņa Universitāte, 2004.
15. Ebela I., Rumba-Rozenfelde I., Karaškēvica J., Biķis E., Braclavska O., Daugule I., Folkmanis V., Ņikitina-Zaķe L., Remberga S., Saulīte I., Sjakste T., Trapiņa I., Ventņš J. Bērnu slimību riska faktori. Bērnu mirstība. Riska faktori, cēloņsakarības, novēršanas iespējas. No: *Bērnu slimību riska faktori*. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009, 144.-179. lpp.
16. Skrulle J., Štāle M., Upmale S. *Mātes un bērna veselība perinātālā periodā*. Rīga: Sabiedrības veselības aģentūra, 2009. Pieejams: http://kastanis.org/uploads/0000/0186/SVA-Mates-un-berna-veseliba-perinatalaja-perioda_2009.11.16-04.pdf

17. Health statistics, Atlas on mortality in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009. Available: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-08-02-005A/EN/KS-08-02-005A-EN.PDF
18. Ebela I., Karaškēvica J., Ražuka-Ebela D., Rumba-Rozenfelde I. *Bērnu veselības aprūpe un veselības stāvoklis Latvijā – atsevišķu kopsakarību analīze*. Latvijas Universitātes 69. zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, 2011. gada 3. februāris. Rīga: Latvijas Universitāte, 2011, 33. lpp.
19. Ebela I., Zīle I., Zaķis A., Folkmanis V., Rumba-Rozenfelde I. Mortality of children under five and prevalence of newborn congenital anomalies in relation to macroeconomic and socioeconomic factors in Latvia. *Medicina* (Kaunas), 2011, 47(12), pp. 667-674.
20. Veikts vērīenīgs pētījums, lai noskaidrotu perinatālās mirstības augsto rādītāju iemeslus Latvijā. *Doctus*, 28.06.2012. Pieejams: <http://www.doctus.lv/2012/6/veikts-verienigs-petijums-lai-noskaidrotu-perinatalas-mirstibas-augsto-raditaju-iesmeslus-latvija>
21. Kliegman R. M., Jenson H. B., Marcdante K. J., Behrman R. E. *Nelson Essentials of Pediatrics*, fifth edition. Saunders, Elsevier, Inc, 2006, pp. 634-636.
22. Pruss-Ustun A., Bos R., Gore F., Bartram J. Safer Water, Better Health: Costs, Benefits and Sustainability of Interventions to Protect and Promote Health. Geneva: World Health Organization, 2008. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596435_eng.pdf
23. Mathews T. J., MacDorman M. F. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*, 2008, 57(2).
24. European perinatal health report. Paris: Euro-Peristat, 2008. Available: <http://www.europeristat.com/bm.doc/european-perinatal-health-report.pdf>
25. Gestation-specific infant mortality in England and Wales 2009. Office for National Statistics, 2010. Available: http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_237668.pdf
26. The Millennium Development Goals Report, 2011. New York: United Nations, 2011. Available: http://www.un.org/millenniumgoals/11_MDG%20Report_EN.pdf
27. Čerņavska I. *Zīdaiņu mirstības raksturojums Latvijā (2000–2010) un rādītāju sakarības ar dzemdību anamnēzi un jaundzimušā veselību raksturojošiem faktoriem*. Diplomdarbs. Rīga: Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte, 2012.
28. Disparities in Infant Mortality. Minnesota Center for Health Statistics and Community and Family Health Division Maternal & Child Health Section. Minnesota Department of Health, 2009. Available: <http://www.health.state.mn.us/divs/chs/infantmortality/infantmortality09.pdf>
29. McManemy J., Cooke E., Amon E., Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196, p. 576.
30. Phung H., Bauman A., Nguyen T. V., Young L., Tran M., Hillman K. Risk factors for low birth weight in a socio-economically disadvantaged population: parity, marital status, ethnicity and cigarette smoking. *Eur J Epidemiol*, 2003, 18(3), pp. 235-243.
31. Messer J. Infant and perinatal mortality in England and Wales by social and biological factors, 2008. *Health Stat Q*, 2009, 44, pp. 80-85.
32. Mathews T. J., MacDorman M. F. *Infant mortality statistics from the 2007 period linked birth/infant death data set*. National vital statistics reports. National Center for Health Statistics, 2011, 59(6).

Summary

Background: according to UN Millennium Development goals infant mortality (IM) in Latvia has to be decreased by two thirds before 2015. In the last 25 years IM in Latvia has been the highest in the Baltic region. The Paediatric department at the Medical faculty of the University of Latvia has undertaken a series of investigations in order to analyze how to decrease IM while taking into account the limited possibilities with regard to the available budget, which has resulted in the improvement of mortality indicators in several sectors.

However, IM is still higher in rural areas, which is why studies have been necessary in order to understand how to decrease the difference between IM in rural and urban areas.

Aim: to determine the characteristics of infant mortality and the main death causes in rural and urban territories of Latvia.

Material and methods: 1994 cases of infant mortality were investigated, comparing them between central, peripheral regions and cities for the time period 2000-2010. Correlation and regression methods were used for analysis. The χ^2 test was used to identify the differences between variables in different categories.

Results: the percentage decrease of infant mortality was more rapid in rural regions, period average – 6.2%, in comparison to urban regions – 2.6%. Annual decrease of infant mortality from conditions originating in the perinatal period is lower by 50% in rural areas in comparison with the urban areas, from congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities – lower by 20%, in other diagnostic groups – lower by 40% comparing the urban areas to the rural ones.

Conclusions: in the circumstances of limited budget, the possibilities to decrease IM from external causes, perinatal period conditions and sudden infant death syndrome exist in rural regions, such as improving the theoretical and technical abilities of obstetric departments and educating society about preventable causes of death.

Keywords: perinatal mortality, infant mortality, annual decrease, cause-specific mortality, regional differences, Latvia, urban, rural.

**Perinatālā mirstība Latvijā 2010. gadā –
Roche Akadēmijas pilotprojekts**
*Perinatal mortality in Latvia in 2010 – Roche Academy
pilot project*

**Danute Ražuka-Ebela,¹ Ilze Kreicberga,^{2,3} Dace Rezeberga,^{2,3,6}
Agnese Stūrmane,² Ivanda Franckeviča,^{3,4} Dace Matule,⁵
Inguna Ebela,¹ Aivars Lejnīks,^{3,6} Andrejs Ivanovs,³
Mārcis Trapencieris,⁸ Rauls Vēliņš⁷**

¹ Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Raiņa bulv. 19, Rīga, LV-1050

² Rīgas Dzemdību nams
Miera iela 45, Rīga, LV-1013

³ Rīgas Stradiņa universitāte
Dzirciema iela 16, Rīga, LV-1007

⁴ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
Vienības gatve 45, Rīga, LV-1004

⁵ Medicīnas sabiedrība „ARS”
Skolas iela 5, Rīga, LV-1010

⁶ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038

⁷ SIA „Roche Latvija”
G. Astras iela 8b, Rīga, LV-1082

⁸ LU Filozofijas un socioloģijas institūts
Akadēmijas lauk. 1, Rīga, LV-1050

E-pasts: d.razuka.ebela@gmail.com

Latvijā ilglaicīgi saglabājas augsta perinatālā mirstība. Darbā aplūkots Roche Akadēmijas iniciētais un atbalstītais pētījums par iespējām izglābt 100 jaundzimušos gadā no nāves perinatālā periodā. Pētījums ietver 155 perinatālās nāves gadījumus 2010. gadā visā Latvijas teritorijā, un tajā analizēti visi „Dzemdību vēsturēs” dokumentāri pieejamie faktori, kas saskaņā ar PVO nostāju varētu būt sekmējuši nāves iestāšanos. Tostarp pētīta antenatālās, intranatālās un perinatālās aprūpes situācija un tās atšķirības pēc valsts reģiona, dzemdību vietas, ultrasonogrāfiskās (US) aptveres kā savlaicīgas patoloģiju diagnosticēšanas iespējas, atsevišķiem mātes sociāliem rādītājiem. Pētījumā iegūta atrade norāda uz konkrētām iespējām mazināt perinatālo mirstību, ko pētījuma veicēji ir ietvēruši daudzos uz secinājumiem balstītos ierosinājumos veselības aprūpes sistēmas stratēģiskās plānošanas un uzraudzības iestādēm.

Atslēgvārdi: perinatālā mirstība, ultrasonoskopiskā aptvere, prenatalā diagnostika, Perinatālās aprūpes centrs, mātes izglītība, grūtnieču ultrasonoskopija.

Abreviatūras

DPPS – dažādi perinatālā perioda stāvokļi

PAC – Perinatālās aprūpes centrs

PM – perinatālā mirstība

PVO – Pasaules Veselības organizācija

US – ultrasonoskopija

ZM – zīdaiņu mirstība

Ievads

Perinatālo mirstību izmanto kā kritēriju, lai novērtētu grūtniecības iznākumu un lai monitorētu perinatālās aprūpes kvalitāti. Perinatālā mirstība ietver mirstību no 22. grūtniecības nedēļas līdz 6. pēcdzemdību dienai [1].

Perinatālā veselība raksturo mātes un bērna veselību grūtniecības, dzemdību un pēcdzemdību periodā un ir ievērojami uzlabojusies Eiropā pēdējo desmitgažu laikā [2]. Arī Latvijā tā ir uzlabojusies, bet ne tik strauji kā kaimiņvalstīs Lietuvā un Igaunijā. 2005. gadā perinatālā mirstība uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo Latvijā bija 9,7, bet Lietuvā tā bija 7,5, Igaunijā 8,1 un vidēji ES 7,3 gadījumi. Pētāmajā 2010. gadā Latvijā PM bija samazinājies līdz 8,1, Lietuvā 5,5, Igaunijā 5,6, bet ES 7,1. Savukārt 2011. gadā Latvijā PM atkal paaugstinājās līdz 9,3, kamēr vidēji Eiropā palika 7,1. 2012. gadā Latvijā perinatālā mirstība bija 8,4 gadījumi uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo [3].

1. tabula. Perinatālā mirstība uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo
Table 1. Perinatal mortality per 1000 live births and stillbirths

Gads	Latvija	Lietuva	Igaunija	ES
2005	9,7	7,5	8,1	7,3
2006	10,1	7,3	5,4	7,2
2007	9,3	7,3	5,9	7,0
2008	8,9	6,6	6,1	7,0
2009	9,4	6,0	6,3	7,3
2010	8,1	5,5	5,6	7,1
2011	9,3	6,1	4,8	7,1
2012	8,4

Avots: PVO datubāze *European Health for All*.

Data source: WHO database *“European Health for All”*.

Galvenie perinatālās mirstības un saslīmstības iemesli ir agrīnas priekšlaicīgas dzemdības, augļa augšanas aizture un iedzimtas anomālijas [2]. Daudzi reproduktīvās veselības indikatori, tajā skaitā mātes mirstība, perinatālā mirstība, zems

dzimšanas svars, ir saistīti ar tādiem faktoriem kā, piemēram, izglītība, darbs un ienākumi, kas raksturo sociālo statusu. Laiks, kad veikta pirmā antenatālā vizīte, norāda uz antenatālās aprūpes pieejamību, ko var ietekmēt gan mātes sociālais stāvoklis, gan aprūpes organizācija [2]. Attīstītās valstīs laicīga un precīza prenatālā diagnostika, kam seko patoloģisko grūtniecību pārtraukšana, perinatālo mirstību var samazināt līdz pat 50% [1]. Ne mazāk izšķiroša nozīme perinatālās mirstības mazināšanā ir perinatālās aprūpes nodrošinājuma struktūrai dažāda līmeņa Perinatālās aprūpes centros.

Perinatālo mirstību ietekmē daudzi dažādi faktori, tāpēc, lai varētu atklāt neizmantotas iespējas perinatālās mirstības mazināšanai, ir svarīgi detalizēti izpētīt perinatālās mirstības gadījumu īpatnības un to saistību ar konkrētiem apstākļiem un riska faktoriem.

Pētījuma mērķis

Identificēt problēmas un sagatavot priekšlikumus, lai mazinātu nedzīvi dzimušo un agrīnajā perinatālajā periodā mirušo bērnu skaitu.

Pētījuma uzdevumi

1. Apkopot un analizēt datus par perinatālās mirstības (no 22. grūtniecības nedēļas līdz 6. pēcdzemdību dienai) gadījumiem 2010. gadā Latvijā.
2. Darbības plāna izstrāde perinatālās mirstības mazināšanai valstī.

Materiāli un metodes

Tika detalizēti izpētīti 155 perinatālās nāves gadījumi 2010. gadā. Pēc speciāli sastādītas anketas tika izanalizētas dzemdību un jaundzimušo attīstības vēstures Valmieras, Jēkabpils, Daugavpils, Rēzeknes, Ventspils, Liepājas, Cēsu, Madonas, Kuldīgas, Tukuma, Dobeles, Jelgavas, Jūrmalas, Ogres slimnīcas Dzemdību nodaļā, Rīgas Dzemdību nama un Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Dzemdību nodaļā. Datu analīzē ņemta vērā mātes dzīvesvieta, slimnīcu aprūpes līmenis, antenatālās aprūpes uzsākšanas laiks, mātes sociālais stāvoklis (izglītība, darbs) un kaitīgie ieradumi (smēķēšana, alkohols). Analizēts arī mirstības cēloņspecifiskais spektrs, mirušo bērnu dzimšanas svars un gestācijas vecums. Augstākas statistiskas ticamības nodrošināšanai būtu nepieciešama ilggadēja datu analīze, taču arī vienā gadā, uzskatot to par pilotprojektu, iespējams iegūt būtiskas norādes situācijas risināšanai.

Datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammas SPSS 15. versiju.

Pacientu parametru raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Tika izvērtēti centrālās tendences rādītāji (vidējais aritmētiskais, mediāna) un izkliedes rādītāji – standartnovirze (SD) un standartklūda (SE).

Rādītāju atšķirības nozīme ir izvērtēta ar 5% statistiskās kļūdas varbūtību, tāpēc, ja testu rezultātos p vērtība bija mazāka par 0,05, testu rezultāti ir statistiski nozīmīgi.

Atšķirību novērtēšanai tikai izmantoti vairāki statistiskie testi – ja proporcionālie dati bija pakļauti normālajam (Gausa) sadalījumam, kvantitatīvo atšķirību analīzei starp divām grupām tika izmantots *Stjudenta t-tests*, starp trim un vairākām neatkarīgajām grupām – *dispersiju analīze (ANOVA)*. Ja dati normālajam sadalījumam netika pakļauti, tika lietots neparametriskais *Manna–Vitnija U-tests* divu izlašu salīdzināšanai vai *Kruskola–Valisa H-tests* trīs un vairāk izlašu salīdzināšanai. Proporcionālo datu atbilstība normālajam sadalījumam tika noteikta, izmantojot *Kolmogorova–Smirnova testu*.

Pacientu grupu kvalitatīvo atšķirību izvērtēšanai tika izmantots *Pīrsona hī-kvadrāta (χ^2) rādītājs*, bet 2×2 tabulām – papildus *Fišera eksaktais tests*.

Saistības noteikšanai starp mainīgajiem tika lietots *Spīrmena rangu korelācijas tests*.

Tika salīdzināta notikuma iestāšanās laika posmā, izmantojot dzīvildzes Kaplana–Meiera metodi. Ietekmējoši faktori tika noteikti, izmantojot Koksas regresiju.

Rezultāti

Perinatālās mirstības sadalījums pēc mātes dzīvesvietas 2010. gadā

Analizēta perinatālā mirstība pēc mātes dzīvesvietas (Rīga, Daugavpils, Jelgava, Jēkabpils, Jūrmala, Liepāja, Rēzekne, Valmiera un Ventspils) un novados. Novadi attiecas uz pārējo Latvijas daļu. Pamatgrupa – perinatāli mirušo bērnu skaits uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo. Kontrolgrupa – iedzīvotāju skaits, kam 2011. gada 1. janvārī bija 0–1 gads (2010. gadā dzimušie).

Konstatēts, ka novadu iedzīvotāju vidū perinatālā mirstība ir 1,41 reizes augstāka nekā lielajās pilsētās. 55,19% perinatāli mirušo mātes dzīvesvieta bijusi novados, bet 44,81% pilsētās. 46,71% dzimušo mātes dzīvesvieta bijusi novados, bet 53,29% pilsētās. $OR = 1,4055$; $95\% CI = 1,02–1,93$; $p = 0,0364$.

Perinatālā mirstība Latvijā pēc mātes dzīvesvietas pilsētās

Lielākais perinatālās mirstības uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo skaits 2010. gadā bijis Jēkabpilī (15,31 uz 1000), kam seko Rēzekne (11,76) un Liepāja (11,38), savukārt mazākais – Jelgavā (3,57) un Valmierā (0,0). Netika konstatētas statistiski nozīmīgas perinatālās mirstības atšķirības starp pilsētām. Pamatgrupa – perinatāli mirušo bērnu skaits. Kontrolgrupa – iedzīvotāju skaits, kam 2011. gada 1. janvārī bija 0–1 gads (2010. gadā dzimušie).

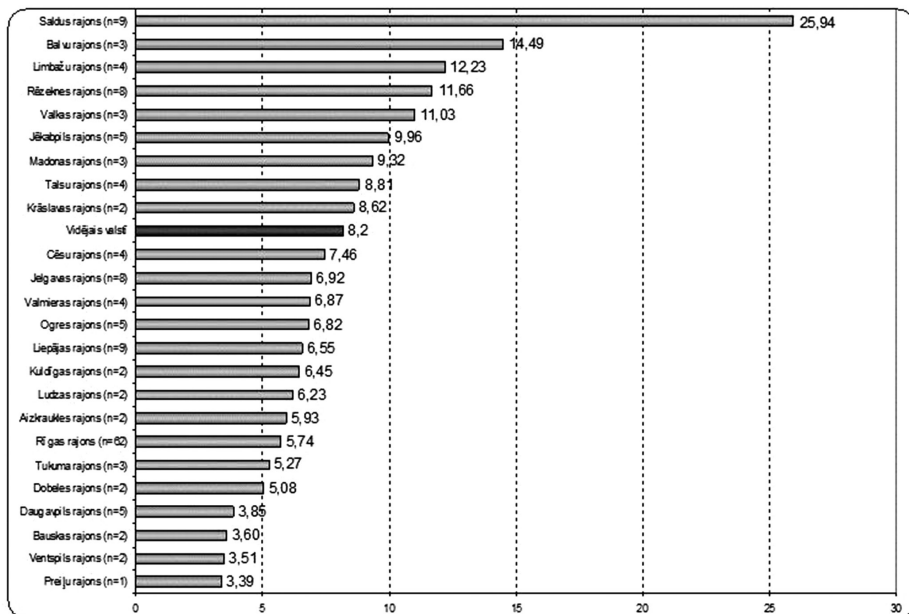
Perinatālā mirstība Latvijas reģionos

Visaugstākā mirstība bijusi Kurzemē – 10,93 uz 1000 dzimušo ($OR = 1,4777$; $95\% CI = 0,97–2,24$; $p = 0,0688$), kam seko Latgale ar 9,07 ($OR = 1,1795$; $95\% CI = 0,72–1,87$; $p = 0,484$), Zemgale 8,49 ($OR = 1,09$; $95\% CI = 0,67–1,77$; $p = 0,723$), Vidzeme 7,75 ($OR = 0,984$; $95\% CI = 0,57–1,71$; $p = 0,954$), Pierīga 7,58 ($OR = 0,955$; $95\% CI = 0,64–1,42$; $p = 0,820$) un Rīga ar 6,33 ($OR = 0,728$; $95\% CI = 0,51–1,04$; $p = 0,0777$).

Ar kļūdas varbūtību 6,9% perinatālās mirstības risks bērnam no Kurzemes ir 1,48 reizes augstāks nekā bērnam no pārējās Latvijas.

Ar kļūdas varbūtību 7,8% perinatālās mirstības risks bērnam no Rīgas ir 0,7 reizes zemāks nekā bērnam no pārējās Latvijas.

Perinatālā mirstība Latvijas rajonos



1. attēls. Perinatālā mirstība Latvijas rajonos

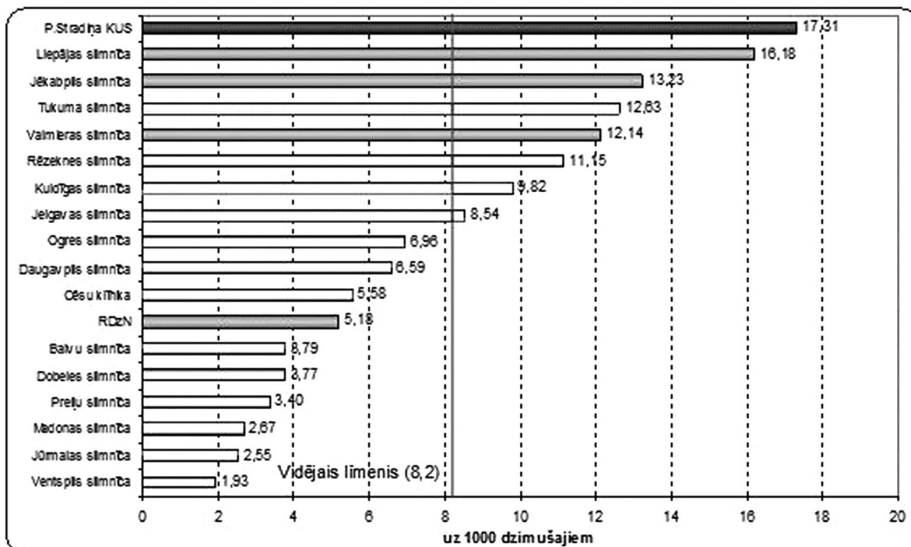
Figure 1. Perinatal mortality in regions of Latvia

Augstākā perinatālā mirstība bijusi Saldus rajonā ar 25,94 uz 1000 dzimušo ($OR = 4,16$; $95\% CI = 2,11-2,24$; $p < 0,0001$). Savukārt Rīgā perinatālā mirstība bijusi 5,74 uz 1000 dzimušo. Izredzes nomirt bērnam no Saldus rajona ir 4,16 reizes augstākas nekā pārējiem bērniem.

Pamatgrupa – perinatāli mirušu bērnu skaits rajonā (pēc mātes dzīvesvietas).

Kontrolgrupa – tādu iedzīvotāju skaits rajonos, kam 2009. gada 1. janvārī bija 0–1 gads (2008. gadā dzimušie).

Perinatālā mirstība Latvijas slimnīcās



2. attēls. Perinatālā mirstība Latvijas slimnīcās. Melns – III līmeņa Perinatālās aprūpes centrs (PAC); pelēks – II līmeņa PAC

Figure 2. *Perinatal mortality in Latvian hospitals.* Black – the 3rd level perinatal care center; grey – the 2nd level perinatal care center

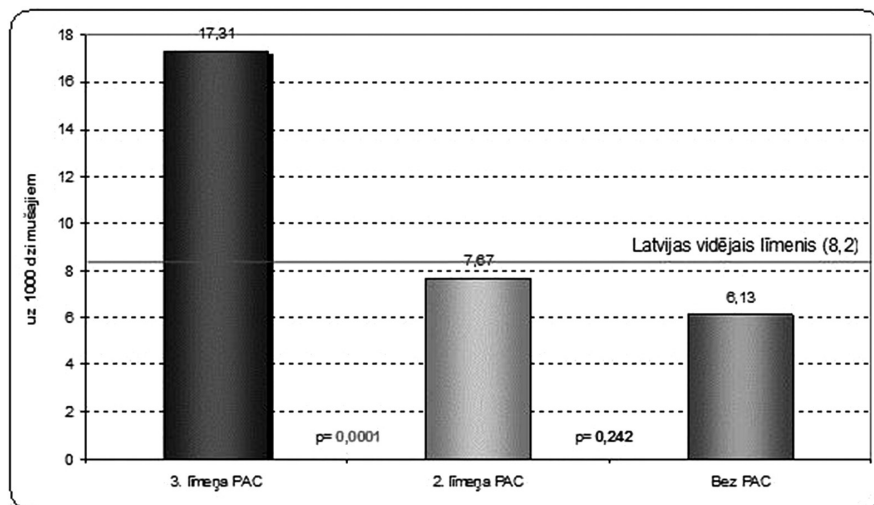
Pamatgrupa – mirušo bērnu skaits slimnīcā (pēc dzemdību vietas). Kontrolgrupa – jaundzimušo skaits slimnīcā (Nacionālā veselības dienesta (NVD) dati).

Augstākā perinatālā mirstība bijusi P. Stradiņa KUS (17,31) – vienīgajā slimnīcā, kur pieejams III līmeņa PAC. Perinatālā mirstība konstatēta Liepājas slimnīcā (16,18) un Jēkabpils slimnīcā (13,23), kur pieejams II līmeņa PAC. Mirstība ir augstāka gandrīz visās slimnīcās, kur pieejami II un III līmeņa PAC. Izņēmums ir Rīgas Dzemdību nams, kur mirstība ir 12. vietā ar 5,18 uz 1000 dzimušo.

Perinatālā mirstība pilsētās ar Perinatālās aprūpes centru (PAC) un bez tā (pēc mātes dzīvesvietas)

Pilsētās ar Perinatālās aprūpes centru bijuši 54 perinatālās mirstības gadījumi jeb vidēji 6,81 uz 1000 dzīvi dzimušo. Pilsētās bez Perinatālās aprūpes centra bijuši 15 gadījumi jeb 6,02 uz 1000 dzimušo. Nepastāv statistiski nozīmīgas atšķirības starp pilsētām ar PAC un bez tā ($OR = 1,1319$; $95\% CI = 0,64-2,01$; $p = 0,672$). Nepastāv arī statistiski nozīmīgas atšķirības mirstības rādītājos (antenatāli, intra-natāli, neonatāli) slimnīcās ar PAC un bez tā (II un III līmenis).

Perinatālā mirstība slimnīcās ar PAC un bez tā



3. attēls. Perinatālā mirstība slimnīcās ar PAC un bez tā

Figure 3. Perinatal mortality in hospitals with and without perinatal care centers

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīcā ar III līmeņa Perinatālās aprūpes centru bijuši 36 perinatālās mirstības gadījumi (jeb 17,31 uz 1000 dzimušo), ar II līmeņa PAC 66 gadījumi (jeb 7,67 uz 1000 dzimušo), bet slimnīcās bez PAC 47 gadījumi (jeb 6,13 uz 1000 dzimušo). Atšķirības ir statistiski nozīmīgas ($OR = 2,493$; $95\% CI = 1,71-3,64$; $p < 0,0001$).

Perinatālās mirstības risks III līmeņa PAC ir 2,49 reizes augstāks nekā II līmeņa PAC.

Pamatgrupa – mirušie un nedzīvi dzimušie bērni slimnīcā (pēc dzemdību vietas).

Kontrolgrupa – jaundzimušo skaits slimnīcā.

Perinatālā mirstība slimnīcās ar PAC un bez tā pēc dzemdību vietas, izņemot mātes no citiem rajoniem

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīcā, III līmeņa PAC, bijuši 30 perinatālās mirstības gadījumi (jeb 14,42 uz 1000 dzimušo), ar II līmeņa PAC 42 gadījumi (jeb 4,88 uz 1000 dzimušo), savukārt slimnīcās bez PAC 32 gadījumi (jeb 4,93 uz 1000 dzimušo). Atšķirības starp grupām ir statistiski nozīmīgas ($OR = 2,943$; $95\% CI = 1,92-4,51$; $p < 0,0001$).

Perinatālās mirstības risks III līmeņa PAC ir 2,94 reizes augstāks nekā II līmeņa PAC.

Pamatgrupa – mirušo jaundzimušo un nedzīvi dzimušo skaits slimnīcā (pēc dzemdību vietas, izņemot mātes no citiem rajoniem).

Kontrolgrupa – jaundzimušo skaits slimnīcā.

Perinatālās mirstības sadalījums Latvijas slimnīcās

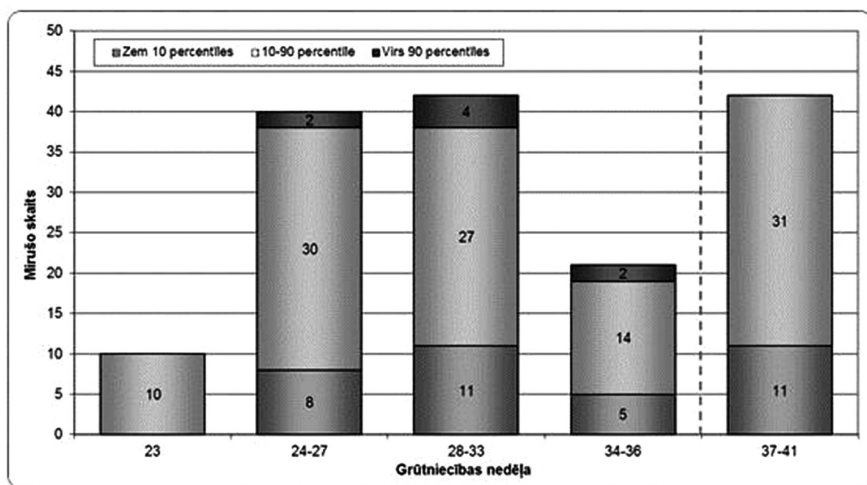
Sadalot perinatālo mirstību (antenatāla, intranatāla, neonatāla) pēc Latvijas slimnīcām, netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām ($p = 0,131$).

Perinatālās mirstības sadalījums II un III līmeņa PAC

Sadalot perinatālo mirstību (antenatāla, intranatāla, neonatāla) pēc II un III līmeņa PAC, netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām ($p = 0,152$).

Perinatāli mirušo bērnu skaits, ņemot vērā grūtniecības nedēļas

Lielākais perinatālās mirstības gadījumu skaits bijis priekšlaicīgu dzemdību gadījumā (112 gadījumi jeb 73%), nevis laicīgu dzemdību gadījumā (41 gadījums jeb 27%). 93 mirstības gadījumi bijuši antenatāli, 37 neonatāli, 21 intranatāli. Augstākā mirstība priekšlaicīgu dzemdību gadījumā bijusi 25. grūtniecības nedēļā – 13 gadījumi, no kuriem 4 bijuši antenatāli, 3 intranatāli un 6 neonatāli. Tai cieši seko 24. grūtniecības nedēļa (12 gadījumi) un 23. grūtniecības nedēļa (10 gadījumi). Laicīgu dzemdību gadījumā augstākā mirstība bijusi 38. grūtniecības nedēļā – 7 gadījumi antenatāli, 1 intranatāli, 3 neonatāli un 1 neplānotas mājdzemdības.



4. attēls. Perinatāli mirušo bērnu sadalījums pēc procentīļu skalas un grūtniecības nedēļas

Figure 4. Perinatal mortality according to percentile scale and gestational week

Perinatāli mirušo bērnu skaita sadalījums pēc procentīļu skalas

Būtiska augšanas aizture ir tad, ja bērna auguma garums atrodas zem 10 procentīles. Tādu bērnu bija 35.

Antenatālās aprūpes uzsākšana

No 155 pacientēm dati bija pieejami par 118, bet 37 sievietēm antenatālās aprūpes uzsākšanas laiks netika norādīts. Vidējais antenatālās aprūpes uzsākšanas laiks bija $9,86 \pm 4,3$ nedēļas.

No perinatālajā periodā mirušajiem 72,9% antenatālā aprūpe tika uzsākta līdz 12. nedēļai, bet 27,1% no 1,2 nedēļām (pēc Nacionālā veselības dienesta datubāzē atrodamiem datiem, Latvijā vidēji antenatālā aprūpe līdz 12. nedēļai tiek uzsākta 87,5%, bet no 12 nedēļas – 12,5%).

Grūtnieces bez antenatālās aprūpes

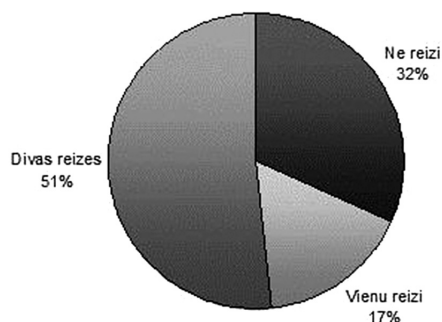
No perinatāli mirušo mātēm 86,45% bija stājušās uzskaitē, bet 13,55% nebija stājušās uzskaitē. Atšķirības starp grupām ir statistiski nozīmīgas ($p < 0,0001$).

Antenatālās aprūpes uzsākšana un dažādi sociāli faktori

Antenatālās aprūpes uzsākšanā starp reģioniem nepastāv statistiski nozīmīgas atšķirības.

Grūtniecēm ar augstāko izglītību antenatālā aprūpe uzsākta ātrāk, vidēji $7,4 \pm 0,4$ nedēļās (mediāna = $7 \pm 0,4$ ned.). Grūtniecēm ar vidējo izglītību antenatālā aprūpe uzsākta vidēji $10,6 \pm 0,8$ nedēļās (mediāna = $9 \pm 0,7$ ned.), bet grūtniecēm ar nepabeigtu vidējo izglītību – vidēji $12,2 \pm 0,9$ nedēļās (mediāna = $11 \pm 0,8$ ned.). Atšķirības starp grupām ir statistiski nozīmīgas ($p < 0,0001$).

Visagrāk antenatālo aprūpi uzsākušas grūtnieces ar labiem sadzīves apstākļiem – vidēji $7,5 \pm 0,6$ nedēļās (mediāna = 8 ± 1 ned.). Grūtniecēm ar apmierinošiem sadzīves apstākļiem antenatālā aprūpe uzsākta vidēji $10,3 \pm 1,3$ nedēļās (mediāna = $9 \pm 1,6$ ned.), bet grūtniecēm ar sliktiem sadzīves apstākļiem (ietvertas arī tās, par kurām nav ziņu) – vidēji 19 ± 1 nedēļās (mediāna = 18 ned.). Atšķirības starp grupām ir statistiski nozīmīgas ($p = 0,003$).



5. attēls. Ultrasonoskopiju (US) skaits pēc medicīniskās dokumentācijas

Figure 5. Number of ultrasounds (US) according to medical documentation

Visagrāk antenatālā aprūpe uzsākta grūtniecēm, kuras veic garīgu darbu, – vidēji $7,7 \pm 0,4$ nedēļās (mediāna = $7 \pm 0,4$ ned.). Grūtniecēm, kuras veic fizisku darbu, antenatālā aprūpe vidēji uzsākta $10,1 \pm 0,6$ nedēļās (mediāna = $10 \pm 0,4$ ned.), bet grūtniecēm, kuras nestrādā – vidēji $12,6 \pm 0,8$ nedēļās (mediāna = 11 ± 1 ned.). Atšķirības starp grupām ir statistiski nozīmīgas ($p < 0,0001$).

Grūtniecēm, kuras nesmēķē, antenatālā aprūpe uzsākta agrāk, vidēji $9,0 \pm 0,4$ nedēļās (mediāna = $8 \pm 0,4$ ned.), bet grūtniecēm smēķētājām vēlāk – vidēji $12,1 \pm 1,2$ nedēļās (mediāna = $11 \pm 0,9$ ned.). Atšķirības starp grupām ir statistiski nozīmīgas ($p = 0,011$). Pēc citiem kritērijiem (alkohola lietošanas, dzīvesvieta, inficētības ar TB vai HCV, dzemdību veida un perinatālās nāves ietāšanās laika) statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas.

Tika dokumentēta tikai tā US, kuru veica pirmo un otro reizi. 51% grūtnieču US dokumentēta otro reizi, 17% – tikai pirmo reizi, bet 32% US netika veikta nevienu reizi.

US skaits un mātes dzīvesvieta

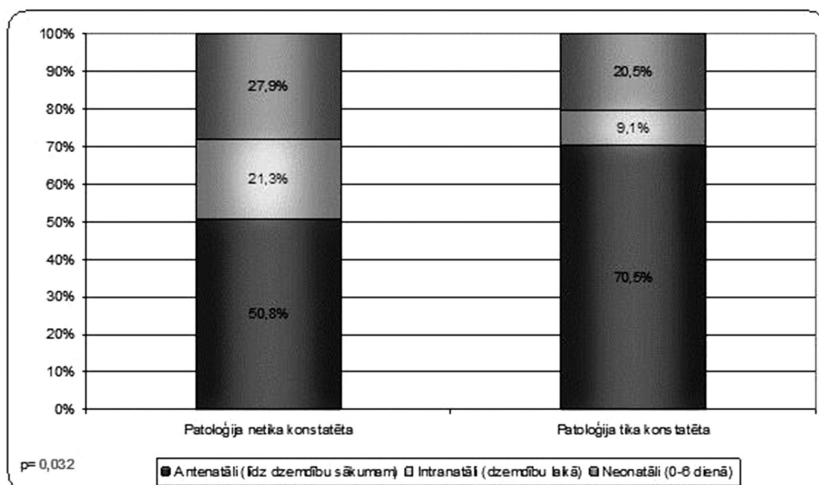
Salīdzinot US skaitu pēc mātes dzīvesvieta, konstatēts, ka pilsētās otro reizi US veikta 65,2%, pirmo reizi 13,0%, bet nevienu reizi 21,7% grūtnieču; novados otro reizi 41,2%, pirmo reizi 20,0%, bet nevienu reizi 38,8% grūtnieču. Vismaz viena US grūtniecēm pilsētās veikta 1,3 reizes vairāk nekā grūtniecēm novados. Savukārt tādu grūtnieču, kurām US nav veikta nevienu reizi, 1,8 reizes vairāk ir novados nekā pilsētās. Atšķirības starp grupām ir statistiski nozīmīgas ($p = 0,012$).

Starp US skaitu un mātes dzīvesvietu pastāv vāja korelācija ($r_s = -0,235$, $p = 0,003$).

Analizēti ir „Dzemdību vēsturē” pieejamie ultrasonogrāfijas protokolu dati, bet protokolu pievienošana vēsturei nav obligāta.

Grūtniecības laikā konstatētā patoloģija mātei vai auglim

Pētījumā secināts, ka grūtniecības laikā visbiežāk tika konstatētas vīrusu infekcijas (18,8%), urīnceļu infekcijas (16,1%), grūtniecības pārtraukšanas draudi (12,1%), problēmas, kuras atklāja US (10,7%), hipertensija (8,7%) un iedzimtas anomālijas (8,1%).



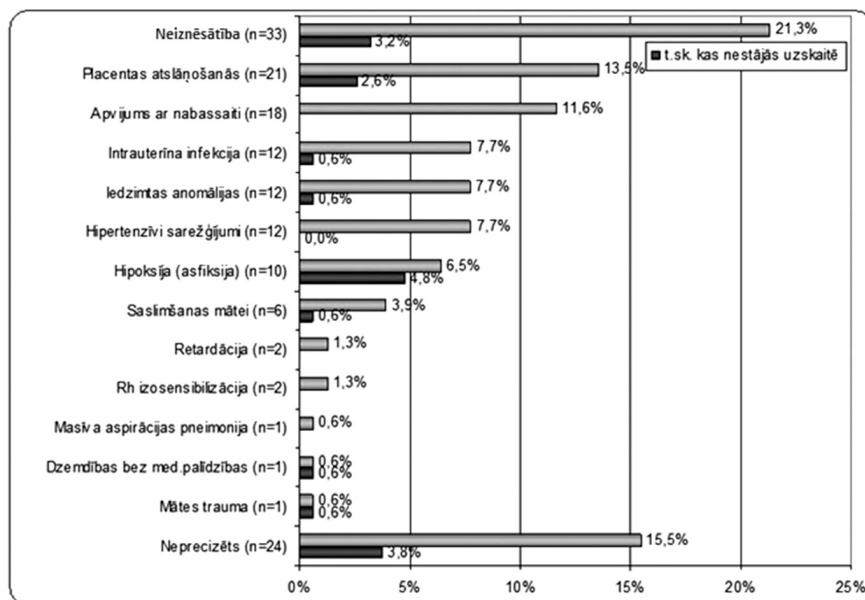
6. attēls. Patoloģijas konstatēšanas laiks (antenatāli, intranatāli, neonatāli)

Figure 6. Pathology identification time (antenatally, intranatally, neonatally)

Perinatālās mirstības gadījumi grūtniecības laikā

Pamatā perinatālās mirstības gadījumus novēro priekššlaicīgu dzemdību grupā (vidēji $31,5 \pm 5,7$ nedēļas).

Perinatālās nāves cēloņi



7. attēls. Perinatālās nāves cēloņi

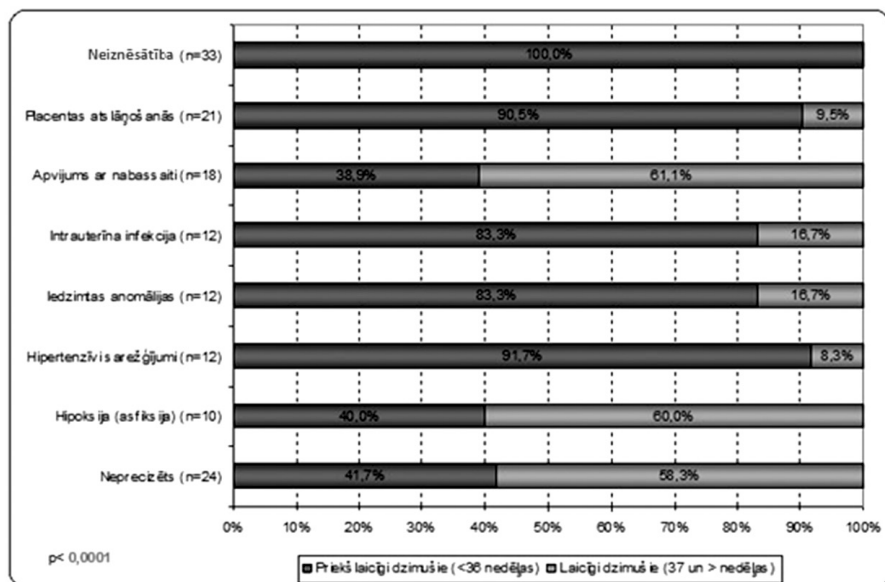
Figure 7. Causes of perinatal death

7. attēlā atspoguļoti perinatālās mirstības cēloņi – katram perinatālās nāves gadījumam ņemts vērā viens (galvenais) nāves cēlonis.

Biežākais nāves cēlonis bijis neiznēsātība (21,3%), kam seko „Neprecizēts” (15,5%), placentas atslāņošanās (13,5%) un nabassaites patoloģija (11,6%).

No tām grūtniecēm, kas nebija uzskaitē, visbiežākais bērna nāves cēlonis bija hipoksija (asfiksija), kam seko „Neprecizēts” (3,8%), neiznēsātība (3,2%) un placentas atslāņošanās (2,6%).

Perinatālās nāves cēloņi un grūtniecības laiks



8. attēls. Perinatālās nāves cēloņi un grūtniecības laiks, $n > 6$

Figure 8. Causes of perinatal death and duration of pregnancy

Grūtniecības ilgums, ņemot vērā perinatālās nāves laiku

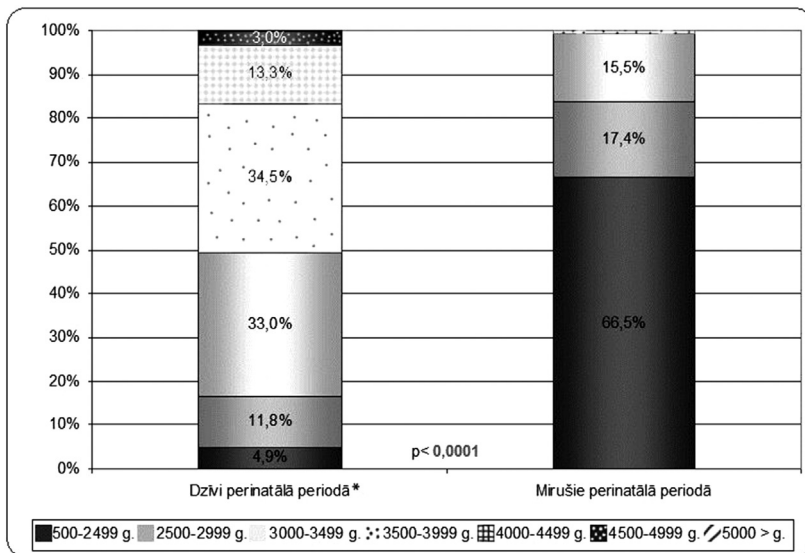
Antenatālās nāves gadījumos vidējais gestācijas laiks bija $32,9 \pm 0,5$ nedēļas, intranatālās mirstības gadījumos – $27,8 \pm 1,3$ nedēļas un neonatālās mirstības gadījumos – $30,0 \pm 1,0$ nedēļas. Atšķirības starp grupām ir statistiski nozīmīgas ($p = 0,007$).

Bērnu ķermeņa masa

Vidējais perinatālā periodā mirušā bērna svars bija $1812,9 \pm 1042,2$ g.

Pēc Nacionālā veselības dienesta datubāzē atrodamajiem datiem, 2010. gadā vidējais jaundzimušā bērna svars bija 3466,4 g.

Bērnu ķermeņa masa



9. attēls. Bērna ķermeņa masa

Figure 9. Body mass

* Izmantoti Nacionālā veselības dienesta dati par dzīviem bērniem perinatālā periodā 2010. gadā.

Diskusija

Perinatālā mirstība (PM) Latvijā ilggadēji ir viena no augstākajām Eiropas Savienībā, taču īpašas bažas raisa fakts, ka tā ir augstākā Baltijas valstu reģionā [3]. Zīdaiņu mirstība ir viens no būtiskākajiem valstu labklājības un veselības aprūpes sistēmas kvalitātes rādītājiem [4]. Perinatālās mirstības spektrā lielāko daļu ieņem dažādi perinatālā perioda stāvokļi (DPPS) [5]. Pētījumi LU MF liecina, ka laukos ir par 50% zemāks zīdaiņu mirstības (ZM) samazinājums tieši uz DPPS rēķina [6, 7].

Pastāv vispāratzīti kritēriji [2, 9], kas ļauj skaidrot PM rādītāju atšķirības dažādās valstīs. Balstoties uz tiem, pētījuma autori izvirzīja hipotēzes PM cēloņsakarību noskaidrošanai Latvijā:

- Perinatālā mirstība un perinatālās aprūpes nodrošinājums ir saistīti ar mātes sociālekonomisko stāvokli, izglītību un dzīvesveidu.
- PM ir atkarīga no antenatālās aprūpes nodrošinājuma un kvalitātes: tā ir augstāka grūtniecēm bez antenatālās aprūpes un tām, kas vēlīni stājušās grūtniecības uzskaitē.
- PM ir atkarīga no tā, kurā perinatālās aprūpes līmeņa iestādē ir norisinājušās dzemdības, kā arī no tehnoloģiju un personāla pieejamības.
- PM ietekmē dažādas perinatālajā periodā nediagnosticētas patoloģijas: augļa attīstības anomālijas un augšanas aizture.

- PM imeslu bieži vien patoloģijas izmeklējumi identificēt nepalīdz.
- Dzemdību nodaļā pieejamā medicīniskās dokumentācijas kvalitāte neļauj pietiekami plaši analizēt medicīniskās aprūpes kvalitāti un visos gadījumos izdarīt pamatotus secinājumus.

Ilggadējus sērijveida pētījumus ierobežo vairāki apstākļi. Joprojām nav vienotā sistēmā apkopotī dati par bērnu un vecākiem, tas liedz pētīt, piemēram, sibliņu nāves iespējamus cēloņus gadījumos, kad nepieciešams prognozēt nākamās grūtniecības iznākumu vai jaundzimušā tālāko attīstību. Jaundzimušo reģistra un Nāves cēloņu datubāzes informācija pagaidām neatļauj precīzi pētīt nāves apstākļu saistību ar datiem par bērna vecākiem un ģimeni, jo šādi dati vismaz daļēji apjomā ir pieejami vienīgi līdz bērna viena gada vecumam. Dzemdību nodaļā pieejamā medicīniskās dokumentācijas kvalitāte savukārt neļauj pietiekami plaši analizēt medicīniskās aprūpes kvalitāti un visos gadījumos izdarīt pamatotus secinājumus.

Tomēr arī viena gada laikā veiktā PM cēloņsakarību pētījuma rezultātos iezīmējas būtiskākie trūkumi un līdz ar to arī ceļi augstās PM mazināšanai Latvijā.

Analizējot perinatālās mirstības sadalījumu pēc mātes dzīvesvietas, konstatēts, ka novadu iedzīvotāju vidū perinatālā mirstība 2010. gadā ir 1,41 reizes augstāka nekā lielajās pilsētās. Lai gan pētījums ir tikai par 2010. gadu un tāpēc nav iespējams spriest par lielāku laika posmu, tomēr arī LU MF Pediatrijas katedras veiktajos pētījumos par periodu no 2000. līdz 2010. gadam konstatēts, ka, salīdzinot zīdaiņu mirstību pilsētu un lauku griezumā, mirstība visā laika posmā ir bijusi augstāka lauku, nevis pilsētu teritorijās un ka atšķirības vērtējamas kā statistiski ticamas [7, 8]. Arī pārējās ES valstīs perinatālajā mirstībā vērojama augstāka mirstība laukos, nevis pilsētās [3].

Vēsturiski Latvijā reproduktīvās veselības pakalpojumus sniedz ginekologi, kas ir arī tiešās pieejamības ārsti. Ginekologs ir speciālists, kura pakalpojumi ir pieejami pilsētās, bet lauku teritoriju iedzīvotāji pakalpojumus nevar saņemt uz vietas. Savukārt tikai apmēram 100 ģimenes ārstu no 1400 Latvijā reģistrētiem sniedz reproduktīvās veselības pakalpojumus. Ģimenes ārsta kompetencē būtu aprūpēt grūtnieces ar fizioloģiski norītošu grūtniecību, paņemt dzemdes kakla citoloģiju vēža skrīningam, konsultēt ģimeni ģimenes plānošanas jautājumos. Primārās aprūpes speciālisti ir tie, kam būtu jānodrošina grūtniecības aprūpe laukos dzīvojošām sievietēm, bet diemžēl ne visur Latvijā tas ir iespējams, un šis varētu būt viens no imesliem, kāpēc lauku iedzīvotājiem pakalpojuma pieejamība ir ierobežota.

Veselības aprūpes pieejamības atšķirības pilsētu un lauku salīdzinājumā apstiprina arī tas, ka „vismaz viens US izmeklējums” par 1,3 reizēm retāk ticis dokumentēts novados. Atklājas būtiskas atšķirības arī starp US apskašu skaitu pilsētās un laukos. Grūtnieču medicīniskajos dokumentos novados 1,8 reizes biežāk nekā pilsētās neatrod datus par US veikšanu. Šie dati varētu nebūt pilnīgi objektīvi, jo dzemdību palīdzības reglamentējošos dokumentos nav noteikts, ka „Dzemdību vēsturēs” jāievieto sonogrāfijas protokoli. Šāds trūkums būtu neatliekami jānovērš, jo grūtnieču US izmeklēšana ir viena no būtiskākajām grūtniecības un augļa patoloģijas diagnostikas metodēm. Tomēr arī iepriekšējie pētījumi Latvijā liecina, ka US agrīna aptvere ievērojami atšķiras Latvijas teritorijā un ka pastāv cieša korelācija starp agrīnu US aptveri līdz grūtniecības 12. nedēļai un zīdaiņu mirstību [10].

2010. gada pētījumā netika novērota sakarība starp US atradi un konstatētajiem perinatālās mirstības iemesliem. Tāpēc būtiski ir uzlabot US speciālistu apmācību un sertifikācijas kvalitāti, ieviešot digitālu sertifikācijas eksāmena komponenti, kā tas noteikts 2013. gada Ministru kabineta noteikumu Nr. 41 „Prasības grūtniecības ultrasonogrāfiskajai izmeklēšanai” 1.1.5. punkta redakcijā par prasību saņemt sertifikātu *Fetal Medicine Foundation*.

Perinatālās mirstības risks atšķiras arī starp Latvijas reģioniem. Noskaidrots, ka izredzes nomirt bērnam no Kurzemes ir pusotras reizes augstākas nekā bērnam no pārējās Latvijas. Savukārt izredzes nomirt bērnam no Rīgas ir 0,7 reizes mazākas nekā bērnam no pārējās Latvijas. Šo pētījuma daļu nepieciešams turpināt gadu griezumā, jo, vienīgi sākot ar vairāku gadu datu kopu analīzi, varētu meklēt statistisku ticamību [11]. Tomēr arī vairākās Latvijas statistikas gadagrāmatās dažādu rādītāju atšķirību tendence starp atsevišķiem Kurzemes un Latgales novadiem iezīmējas uzkrītoši [4]. Tā, piemēram, minētajā gadā augstākā perinatālā mirstība bijusi Saldū iepretim piecreiz zemākai mirstībai Rīgā. Rezultātu ticamību pēdējos gados, analizējot ZM mirstību pēc mātes dzīvesvietas, nozīmīgi var ietekmēt salīdzinoši jaunā iedzīvotāju deklarēšanās kārtība – māte uzrāda nevis faktisko, bet gan deklarēto dzīvesvietu, kurā tā reāli nedzīvo.

Analizējot pētījuma datus par perinatālās mirstības atšķirībām Latvijas slimnīcās, arī jāatzīst, ka skaidrību nevar ieviest (viena gada) pētījums par perinatālās mirstības atšķirībām Latvijas slimnīcās. Skaidrs, ka slimnīcās ar labākām tehnoloģiskām un kvalificētāka personāla iespējām koncentrējas sarežģītākie grūtniecības gadījumi un PM mirstība ir daudz augstāka. Pētījuma rezultāti tomēr hipotētiski norāda, ka PM biežums nav izskaidrojams vienīgi ar tehnoloģiskajām iespējām, bet acīmredzot lielā mērā arī ar medicīnu zināšanu un aprūpes kvalitātes līmeni katrā konkrētajā iestādē.

Šajā pētījumā nebija iespējams objektīvi izvērtēt dzīvības apdraudējuma atšķirības II un III līmeņa PAC. Kā jau minējām, tas izskaidrojams ar sarežģītāko gadījumu koncentrēšanos tehnoloģiski nodrošinātākajās dzemdību iestādēs. Nebija iespējams konstatēt statistiski nozīmīgas atšķirības tieši perinatālās mirstības spektrā (antenatāla, intranatāla, neonatāla), taču no PM mazināšanas viedokļa nepieciešams šādu pētījumu veikt vairāku gadu griezumā.

Savukārt, analizējot perinatālo mirstību, jāatzīst, ka Latvijā ir divarpus zemāks priekšlaicīgu dzemdību rādītājs nekā vidēji pasaulē [3]. Lai izvērtētu šo skaitļu nozīmi, nepieciešams zināt, kādas sakarības var konstatēt, rūpīgi iepazīstoties ar patoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem.

PM prevencijā būtiska ir antenatālās aprūpes uzsākšana laikus [2].

Antenatālās aprūpes mērķis ir identificēt iespējamās grūtniecības komplikācijas un novērst un ārstēt tās. Laiks, kad veikta pirmā antenatālā vizīte, norāda uz antenatālās aprūpes pieejamību, ko var ietekmēt gan mātes sociālais stāvoklis, gan aprūpes organizācija [2, 9]. LU MF Pediatrijas katedras pētījumos konstatēta cieša sakarība starp agrīno grūtniecības aptveri līdz 12. grūtniecības nedēļai un zīdaiņu mirstību uz 1000 dzīvi dzimušo [10].

Lai gan Eiropā vairums sieviešu antenatālo aprūpi sāk laikus pirmajā trimestrī, tomēr otrajā vai pat tikai trešajā trimestrī to uzsāk no 2% (Polija) līdz 33% (Malta) sieviešu [2]. Negatīvas atšķirības attiecībā uz laicīgu antenatālo aprūpi Latvijā

iezīmējas Baltijas reģiona kontekstā, un tas norāda uz reāli pieejamām, bet neizmantotām rezervēm PM mazināšanā mūsu valstī.

2010. gadā pirmoreiz antenatālo vizīti Latvijā otrajā vai trešajā semestrī uzsāka 5,5% sieviešu, bet 2,8% neuzsāka vispār. Salīdzinot ar Igauniju, otrajā semestrī antenatālo aprūpi uzsāka 4,9%, bet trešajā semestrī 0,8% sieviešu. Lietuvā un Igaunijā antenatālo aprūpi neuzsāka 0,0% sieviešu. Savukārt Vācijā otrajā trimestrī antenatālo aprūpi uzsāka 4,0%, trešajā semestrī 1,0%, vispār neuzsāka – 0,0% sieviešu, bet Itālijā attiecīgi 2,8%, 0,6% un 0,0% sieviešu [2]. Šādā kontekstā satriecoša ir mūsu pētījuma atrade, ka 30% sieviešu (37 no 118) dokumentos netika norādīts antenatālās aprūpes uzsākšanas laiks. Savukārt no perinatālajā periodā mirušo mātēm 72,9% antenatālā aprūpe uzsākta līdz 12. nedēļai, bet 27,1% – no 12. nedēļas. Latvijā vidēji antenatālā aprūpe līdz 12. nedēļai tiek uzsākta 87,5%, bet no 12. nedēļas – 12,5% sieviešu [12].

10% perinatāli mirušo mātes ir ievērojami vēlāk, salīdzinot ar vidējo rādītāju, stājušās uzskaitē ($p < 0,0001$). Lai gan antenatālās aprūpes uzsākšanā starp reģioniem nepastāv statistiski ticamas atšķirības, tomēr tās pastāv savlaicīgā ultrasonoskopiskā aptverē [4].

Daudzi perinatālās veselības indikatori, tajā skaitā mātes mirstība, priekšlaicīgas dzemdības un krūts barošanas ilgums, ir saistīti ar faktoriem, kas mēra jeb ļauj spriest par sociālo statusu, kā, piemēram, izglītība, darbs un ienākumi [2, 9].

Jo īpaši antenatālās aprūpes uzsākšanu var saistīt ar mātes izglītību [2].

Arī Roche Akadēmijas atbalstītā pētījuma rezultātos apstiprinās šī saistība. Latvijā sievietes ar nepabeigtu vidējo izglītību 2010. gadā vidēji mēnesi vēlāk uzsāk antenatālo aprūpi. Vēl lielāka atšķirība saglabājas saistībā ar sociāliem apstākļiem – grūtnieces, kas atrodas sliktos sociālos apstākļos, antenatālo aprūpi uzsāk divus mēnešus vēlāk nekā grūtnieces ar labiem sadzīves apstākļiem.

Iedzīvotāju pieejamība medicīnas pakalpojumiem ir ilgstoši kavēta [13]. Pat mediķu aprindās valda neizpratne par to, ko nozīmē pieejamība veselības aprūpei. Ne jau tikai izglītības trūkums izšķir cilvēka izlēmību apmeklēt bezmaksas pakalpojumus, bet arī kopējie ģimenes finansiālie apstākļi. Atkārtotas sabiedrības aptaujas, kuras aptver 90. gadus, kā arī dažus gadus pirms un pēc iestāšanās ES, liecina, ka uz kvalitatīvas medicīnas aprūpes (tajā skaitā optimālu medikamentu) nepietiekamu pieejamību līdzekļu trūkuma dēļ norāda aptuveni puse ģimeņu ar bērniem [14]. To, ka pieejamība ir ierobežota arī pētāmajā periodā, liecina *European Union Statistics on Income and Living Conditions* (EU SILC) [15]. Latvijas iedzīvotāji kopš valstiskās neatkarības atjaunošanas atrodas vissliktākos veselības aprūpes finansējuma un pieejamības apstākļos Baltijas reģionā [13].

Smēķēšana grūtniecības laikā ir zinātniski atzīts riska faktors dažādiem perinatālā perioda sarežģījumiem. Tā spēj ietekmēt normālu augļa augšanu un attīstību un tādējādi palielināt zema dzimšanas svara, priekšlaicīgu dzemdību, intrauterīnas augšanas aiztures un dažu iedzimtu anomāliju, un zīdaiņu pēkšņās nāves sindroma risku [16]. Mātes smēķēšanu var uzskatīt par svarīgāko novēršamo faktoru, kas saistīts ar grūtniecības iznākuma sarežģījumiem. Smēķēšanas pārtraukšana ir viens no efektīvākajiem līdzekļiem, lai uzlabotu mātes un bērna veselību, un tāpēc der kā kvalitātes indikators antenatāliem preventīviem veselības aprūpes pakalpojumiem [2].

Pētījuma rezultāti apstiprina, ka smēķējošas grūtnieces antenatālo aprūpi uzsāk vēlāk nekā nesmēķējošas. Pēc *Europeristat* datiem, 2010. gadā no Baltijas valstīm tieši Latvijā grūtniecības laikā smēķēja visvairāk grūtnieču (10,4%) iepretim Igaunijas (7,8%) un Lietuvas grūtniecēm (4,5%). Savukārt Anglijā situācija bija vēl sliktāka (12,0%), bet Vācijā smēķēja divreiz vairāk grūtnieču (8,5%) nekā katolikajā Lietuvā [2].

Tādējādi arī Latvijā pastāv paralēles starp PM, mātes izglītību, smēķēšanu, darbu un sociāliem apstākļiem, ko arī apliecina Roche Akadēmijas pētījumā konstatētās atšķirības novēlotā aprūpes uzsākšanā, kas visās šajās grupās ir līdzīgas.

Uz īpašām rezervēm PM mazināšanai, paaugstinot grūtnieču izmeklēšanas kvalitāti, norāda pētījuma rezultāts – vairāk nekā pusē perinatālās nāves gadījumu 2010. gadā Latvijā patoloģija netika konstatēta antenatāli, piektdaļā intranatāli, bet gandrīz trešdaļā neonatāli. Līdz ar to pētījuma rezultāti vēlreiz parāda, cik liela nozīme ir US un pārējām grūtniecības skrīninga metodēm perinatālā perioda nāves prevencijā, kas savā veidā potencē LU Medicīnas fakultātes pētījumu rezultātus par US aptveres un zīdaiņu mirstības ciešo augstas ticamības saistību, analizējot datu kopas 12 gadu periodā [10].

Uz nepieciešamību uzlabot US aptveri kā kvantitatīvi, tā kvalitatīvi mudina citu valstu rādītāji. Tā, piemēram, Latvijā 2010. gadā 5,5% nāves gadījumu antenatāli bija iedzimu anomāliju dēļ, bet neonatāli – 20,3%. Lietuvā šie skaitļi bija attiecīgi 7,5% un 35,4%, bet Igaunijā 1,5% un 21,9%. Savukārt Dānijā iedzimu anomāliju dēļ neonatāli gāja bojā tikai 5,3% [2].

Acīmredzami vēl būtu nepieciešams izpētīt US tehnoloģiskās un personāla kapacitātes saistību ar spēju laikus atklāt patoloģijas auglim un grūtniecei. Interesanti, ka, lai gan Kurzemē vērojama visaugstākā perinatālā mirstība, tomēr urīnceļu infekcijas tur ir atklātas biežāk. Tas, iespējams, norāda uz attiecīgā speciālista kvalifikāciju.

2010. gada pētījuma rezultātos neprecizētu diagnozi kā nāves cēloni nāves cēloņu spektrā pārsniedz vienīgi neiznēsātība. No tiem, kuriem neiznēsātība bijusi nāves cēlonis, 100% bija priekšlaicīgi dzimuši (< 36 nedēļas). Eiropā 2010. gadā apmēram trešdaļa augļu un 40% neonatālajā periodā mirušo bija dzimuši pirms 28. grūtniecības nedēļas [2].

Zīdaiņu mirstība ir augstāka bērniem ar mazāku ķermeņa masu un samazinās, pieaugot jaundzimušā svaram. Zīdaiņu mirstības rādītājs (36,8/1000) bērniem ar samazinātu dzimšanas masu 2010. gadā ir bijis 26 reizes augstāks nekā bērniem, kas svēruši vismaz 2500 g (1,4/1000) [17]. No pētītajiem mirušajiem perinatālajā periodā lielākā daļa (66,5%) bija ar zemu, ļoti zemu vai sevišķi zemu dzimšanas svaru (500–2499 g). No 2010. gadā dzimušiem, kam svars bija mazāks par 2500 g, Latvijā bija 5,1%, Lietuvā 4,9%, bet Igaunijā 4,2% [2]. Eiropā ar dzimšanas svaru, kas mazāks par 2500 g, piedzimst 4,2–8,5% bērnu [9]. Tādējādi šie rādītāji starptautiskā kontekstā kopumā vērtējami kā apmierinoši, lai gan zemā dzimšanas svara tendence Latvijā salīdzinājumā ar Igauniju būtu jāaktualizē gadu griezumā.

Augļa augšanas atpalcībai ir svarīga nozīme perinatālās mirstības etioloģijā. PM rādītāji ir 4–8 reizes augstāki jaundzimušajiem ar intrauterīnās augšanas aizturi, un izdzīvojušo zīdaiņu mirstība sasniedz 50% [18].

Augļa augšanas aiztures gadījumu sastopamība Latvijā, visticamāk, arī ir augstāka, nekā to vēsta oficiālā statistika, bieži nav tikuši izvērtēti augļa augšanas parametri u. c.

4. attēlā, kur redzams perinatāli mirušo bērnu skaita sadalījums pēc procentīšu skalas, absolūtos skaitļos ir atspoguļoti gadījumi, kad augļa dzimšanas masa bija mazāka par gestācijas laikam atbilstošo. Savukārt 7. attēlā augļa augšanas aizture kā perinatālās mirstības iemesls ir minēta tikai divos gadījumos. Tas ļauj secināt, ka augļa augšanas aizture netiek diagnosticēta, un tas vērtējams kā antenatālās aprūpes defekts.

Patoloģijas dienests ne vienmēr sniedz pilnvērtīgas atbildes par perinatālās nāves iestāšanās iemesliem (antenatālās augļa nāves gadījumā atbilde ir antenatāla augļa asfiksija) un informāciju par nāvi veicinošiem apstākļiem (pilnvērtīga placentas histoloģija, bakterioloģiskie izmeklējumi). Analizējot perinatālos nāves cēloņus pēc pētījuma rezultātiem, 15,5% netiek identificēti.

Par to, ka Latvijā pastāv reālas iespējas mazināt perinatālo mirstību, savā ziņā liecina arī valsts statistikas rādītāji par mūsu pētījumā aptverto laika posmu. Tā, piemēram, 2010. gadā, salīdzinot ar iepriekšējo gadu, PM pazeminājās pat par 1,4 bērniem uz 1000 dzīvi dzimušo. Tas galvenokārt saistījās ar tieši pirmajā dzīves nedēļā mirušo jaundzimušo procenta samazinājumu kopējā perinatālās mirstības cēloņspektrā un salīdzinoši bija 3–4 reizes mazāk par nedzīvi dzimušo un 7–28 dienā mirušo procentu samazinājumu (2. tab.) [12].

2. tabula. Perinatālā periodā mirušo bērnu skaits

Table 2. Mortality during perinatal period

	2009		2010	
	Skaitis	uz 1000 dzīvi dzimušo	Skaitis	uz 1000 dzīvi dzimušo
Nedzīvi dzimušie	130	6,0	109	5,7
0–6 dienās mirušie	79	3,6	48	2,5
Perinatālā periodā mirušie*	209	9,6	157	8,2
7–28 dienās mirušie	30	1,4	21	1,1
Postneonatālā mirstība	59	2,7	41	2,1

* Uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem.

Avots: Nacionālā veselības dienesta datubāze.

Data source: National Health Service (Latvia) database.

Veselība piedzimstot un perinatālā mirstība 29 pasaules turīgajās valstīs, pie kurām pieder arī Latvija, neatspoguļo tādas fundamentālas sabiedrības veselības kategorijas kā droša ūdens apgāde, taču norāda uz valsts kapacitāti un spēju nodrošināt nepieciešamos pakalpojumus, lai aizsargātu ikvienu māti, ikvienas dzemdības un ikvienu jaundzimušo viņa pirmajās dzīves dienās un nedēļās, ieskaitot mātes un bērnus no visnabadzīgākajām un marginalizētajām ģimenēm. Vienīgās valstis ar zīdaiņu mirstību, kas ir augstāka par 6 uz 1000 dzimušo, ir Latvija, Rumānija, Slovākija un ASV [19].

Secinājumi

1. Perinatālo mirstību var samazināt, uzlabojot sniegtās medicīniskās aprūpes kvalitāti visos perinatālās aprūpes posmos; tam vajadzīgi zināmi pārkārtojumi, līdzekļi un valstisks atbalsts.

2. Lai nodrošinātu pakalpojumu pēctecību, kā arī iespējas analizēt perinatālās mirstības gadījumus pēc medicīniskās dokumentācijas, jāuzlabo medicīniskās dokumentācijas kvalitāte.

3. Jānodrošina antenatālās aprūpes pakalpojumu pieejamība lauku novadu iedzīvotājiem.

4. Antenatālās aprūpes neveikšana vai vēlīna uzsākšana paaugstina perinatālās mirstības risku.

5. Ievērojami augstāks perinatālās mirstības risks ir priekšlaicīgu dzemdību grupā.

6. Īpaša uzmanība jāpievērš augļa augšanas aiztures savlaicīgai diagnostikai, dzemdes augstuma mērījumiem, sonogrāfijas veikšanai aizdomu gadījumā un Latvijai specifiskas procentīšu skalas izstrādāšanai jaundzimušo novērtēšanai.

7. Antenatālās aprūpes uzsākšanas laiku ietekmē sievietes ienākumi, izglītības līmenis, piederība pie sociālās klases, tāpēc agrīnas antenatālās aprūpes nodrošināšanai nepieciešama multisektoriāla sadarbība.

8. Patoloģijas dienesta veikto izmeklējumu rezultāti ne vienmēr palīdz klīnicistam noskaidrot perinatālās mirstības apstākļus – sadarbība ar patoloģiem un patologu apmācība ir tuvākā nākotnē veicami uzdevumi

9. Augstāka perinatālā mirstība ir Perinatālās aprūpes centros, īpaši P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā, jo tur saskaņā ar pacientu hospitalizācijas kārtību koncentrējas grūtnieces ar smagām mātes vai augļa patoloģijām.

Pētījums veikts ar Roche Akadēmijas atbalstu.

Izmantotā literatūra

1. Zacharias N. *Perinatal mortality*. 12. marts, 2013. UpToDate. Topic 4973.
2. European Perinatal Health Report 2010. Euro-Peristat. INSERM, Parīze.
3. *European Health for All Database (HFA-DB)*, World Health Organization, Regional Office for Europe. 2014.
4. Ebela I., Karaškēviča J., Rumba-Rozenfelde I. *Bērnu mirstība. Riska faktori, cēloņsakarības, novēršanas iespējas. Bērnu slimību riska faktori*. I. Rumbas-Rozenfeldes redakcijā. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009, 144.-179. lpp.
5. Health in the Baltic Countries 2011, 20th edition. National Institute for Health Development of Estonia, Centre for Disease Prevention and Control of Latvia, Health Information Centre Lithuania, 2013. Available: <http://sic.hi.lt/data/baltic11.pdf>
6. Ebela I., Zīle I., Ražuka-Ebela D., Muciņa N., Rumba-Rozenfelde I. *Infant Mortality and its Relationship with Macro and Socioeconomic Factors in Latvia before and During the Economic Crisis, 1996-2010*. 2nd Baltic Paediatric Congress, 20th Estonian Paediatric Congress, 2013.
7. Muciņa N. *Teritoriālās atšķirības zīdaiņu mirstībā Latvijā laika posmā no 2000. līdz 2010. gadam*. Diplomdarbs. Rīga: Latvijas Universitāte, 2012.

8. Ebela I., Zīle I., Muciņa N., Čerņavska I., Ražuka-Ebela D., Rumba-Rozenfelde I. Atšķirības zīdaiņu mirstībā Latvijā saistībā ar mātes dzīvesvietu un atsevišķiem sociāl-ekonomiskiem rādītājiem. *Latvijas Universitātes Raksti*, 806. sēj. Medicīna. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2014.
9. European Perinatal Health Report 2008. Euro-Peristat. INSERM, Parīze.
10. Ebela I., Karaškēvica J., Ražuka-Ebela D., Rumba-Rozenfelde I. *Bērnu veselības aprūpe un veselības stāvoklis Latvijā – atsevišķu kopsakarību analīze*. Latvijas Universitātes 69. zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, 2011. gada 3. februāris. Rīga: Latvijas Universitāte, 2011, 33. lpp.
11. Stock J. H., M. W. Watson. *Introduction to Econometrics. no mārtiņa par statist.analīzes pamatprinc.* ASV: Pearson Education, 2003, p. 46.
12. Nacionālā veselības dienesta datubāze. Pieejams: <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/datu-bazes>
13. Karaškēvica J., Rozīte S., Rumba-Rozenfelde I., Ebela I. Medicīniskās aprūpes pieejamības saistība ar iedzīvotāju saslimstību un mirstību. *Latvijas Universitātes Raksti*, 755. sēj. Medicīna. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2011, 102.-121. lpp.
14. *NVO bērnu tiesību tīkla ziņojums ANO par bērnu tiesību aizsardzības stāvokli Latvijā*. Latvijas organizācija „Glābiet bērnus” – Neatkarīgais bērnu ombuds. Rīga, 2006.
15. *Bērni Latvijā, 2013*. Rīga: Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde, 2013.
16. Kliegman R. M., Stanton B. F., Geme J. W. St., Schor N. F., Behrman R. E. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Edition. ASV: Elsevier Saunders, 2011, p. 1424.
17. UK ONS. Infant and perinatal mortality in England and Wales by social and biological factors, 2010. Office for National Statistics, 2011. Available: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/child-health/infant-and-perinatal-mortality-in-england-and-wales-by-social-and-biological-factors/2010/stb-infant-and-perinatal-mortality--2010.html>
18. Francesc Figueras, MD, PhD; Jason Gardosi, MD, FRCOG. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, MONTH 2010, pp. 3-9.
19. Child well-being in rich countries. A comparative overview. UNICEF Office of Research – Innocenti 2013. Available: www.unicef-irc.org

Summary

Perinatal mortality (PM) has remained high in Latvia for a long time in contrast to neighbouring Baltic countries and the average rate in the EU. The article covers the study initiated and supported by Roche Academy with the aim to save 100 infants annually from death in the perinatal period. Research includes the analysis of 155 perinatal death cases in 2010 from all of Latvia - medical histories were analysed, focussing on factors which, according to WHO, may have played a role in causing death. Among the studied parameters were the state of antenatal, intranatal and perinatal care and their differences in different regions, place of delivery, ultrasonography use as the means to timely identification of pathologies and various maternal social indicators.

Results indicate specific opportunities to decrease perinatal mortality, which, based on our conclusions, are incorporated into several recommendations addressed to the strategic health care planning and monitoring institutions. Most importantly – to improve the timely diagnosis of PM causes, accessibility of antenatal care, especially US, the knowledge of pregnant women, medical personnel and pathologists, and the quality of medical documentation.

Keywords: *perinatal mortality, ultrasonography, prenatal diagnostics, perinatal health care, education of mother.*

Attēldiagnostikas metožu informativitāte holedoholitiāzes diagnostikā salīdzinājumā ar endoskopiskās retrogrādās holangiopankreatogrāfijas datiem

Informativity of imaging diagnostic methods in diagnostics of choledocholithiasis in comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography data

Imanta Ozola-Zālīte,¹ Aldis Puķītis²

¹Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un uztura terapijas centrs
Pilsõņu iela 13, Rīga, LV-1002
E-pasts: ozola.zalite@gmail.com

²Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Raiņa bulv. 19, Rīga, LV-1586
E-pasts: pukitis@latnet.lv

Pamatojums. Endoskopiskā retrogrādā holangiopankreatogrāfija (ERHP) sākotnēji bija ieviesta kā diagnostiska metode, paaugstinātā komplikāciju riska dēļ to mūsdienās lielākoties izmanto tikai kā terapijas metodi. Pankreatobiliāru patoloģiju gadījumos svarīgi ir izvēlēties atbilstošu informatīvu attēldiagnostikas metodi, kas pamatotu indikācijas veikt ERHP. Pareiza lēmumu pieņemšana palīdz efektīvāk plānot ERHP procedūru. Pēc medicīniskās literatūras datiem, no visbiežāk lietotajām metodēm holedoholitiāzes diagnostikā vēdera dobuma ultrasonogrāfijas (US) sensitivitāte ir 55–91%, datotomogrāfijas (DT) sensitivitāte – līdz 93%, magnētiskās rezonanses holangiopankreatogrāfijas (MRHP) sensitivitāte ir 80–100%.

Mērķis. Salīdzināt ikdienā lietoto vizuālās diagnostikas metožu (US, DT, MRHP) informativitāti pankreatobiliāro slimību gadījumā un izvērtēt ERHP rezultātu korelāciju ar citu attēldiagnostikas izmeklējumu metožu datiem pirms ERHP veikšanas.

Metodes. Pētījumā prospektīvi viena gada laikā iekļāva pacientus, kuriem Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā veica ERHP un kuriem pēdējā mēneša laikā pirms procedūras bija veikta US vēdera dobuma orgāniem ar vai bez papildus veiktu DT vai MRHP. Pētījumā bija iekļauti 175 pacienti (110 sievietes, 65 vīrieši, vidējais vecums 65 gadi). Attēldiagnostisko izmeklējumu informativitātes izvērtēšanai izmantotajām holedoholitiāzi kā biežāko pacienta nosūtīšanas uz ERHP indikāciju. Analizējām dažādu metožu sensitivitāti un specifiskumu, kopējā žultsvada diametra korelāciju ar ERHP datiem. Pacientus sadalījām grupās pēc izmeklējumu veikšanas izvēlēm – pirms ERHP veiktas US, US un DT, US un MRHP. Iegūtos datus salīdzinājām ar ERHP rezultātu attiecību; terapeitisko ERHP pret kopējo ERHP skaitu.

Rezultāti. Gan US, gan DT sensitivitāte bija 36%, MRHP sensitivitāte 89%. No 175 pacientiem ar veiktu US pirms ERHP papildus DT bija veikta 30% gadījumu (terapeitiskas ERHP 54%, tikai US – 50%), MRHP 25% (terapeitiskas ERHP 65%). Kopumā vērtējot visas

pētījumā iekļautās 175 ERHP procedūras, veiksmīga kanulācija bija 79% gadījumu, terapeitiskas manipulācijas bija veiktas 63% gadījumu.

Secinājumi. Pētījumā iegūtie dati pamato, ka efektīvākā pankreatobiliāro patoloģiju (tai skaitā holedoholitiāzes) diagnostika ir iespējama ekspertīzes centros, kuros ir pieejamas tādas izmeklēšanas metodes kā MRHP, EUS, DT un kuros ir ERHP veikšanas pieredze, kas kopumā samazina komplikāciju risku un ārstēšanas izmaksas.

Atslēgvārdi: endoskopiskā retrogrādā holangiopankreatogrāfija, ultrasonogrāfija, datortomogrāfija, magnētiskās rezonanses holangiopankreatogrāfija, holedoholitiāze.

Ievads

Endoskopiskā retrogrādā holangiopankreatogrāfija (ERHP) ir izmeklēšanas metode, kurā apvienota lumināla endoskopija un rentgenogrāfija. Tā ir pazīstama Eiropā jau kopš 20. gadsimta 70. gadiem. Šī progresīvā žultsceļu un aizkuņģa dziedzera slimību diagnostiskā izmeklējuma ieviešana bija nozīmīgs pavērsiens endoskopijā. Taču, pieaugot nopietnam metodes komplikāciju riskam, tā diagnostikā zaudēja savu praktisko lietojumu. Attīstoties metodes terapeitisko manipulāciju iespējām, žultsakmeņu un žultsvadu audzēju ārstēšana kļuva vienkāršāka, mazāk invazīva, lētāka un drošāka pacientam, salīdzinot ar ķirurģiju.

ERHP, salīdzinot ar citām endoskopiskām metodēm, arī mūsdienās ir saistīta ar nopietnu komplikāciju risku. ERHP veikšanai ir strikti noteiktas indikācijas. To lielākoties izmanto kā terapijas metodi. Komplikācijas, kā, piemēram, pankreatīts, asiņošana, sepse un perforācija, ir sastopamas 2–7% gadījumu ar letalitāti līdz 0,35%. Darbam ar ERHP ir nepieciešama specializēta personāla apmācība, atbilstošs aprīkojums, kā arī strikta indikāciju ievērošana [1]. Ikdienā pieejamo attēldiagnostikas metožu pareiza izvēle pirms ERHP mazina paredzamās terapeitiskās manipulācijas komplikāciju risku.

Visbiežāk izmantotās attēldiagnostikas metodes žultsceļu un aizkuņģa dziedzera izmeklēšanā, ko mūsdienās lieto ikdienas klīniskajā praksē, ir vēdera dobuma ultrasonogrāfija (US), datortomogrāfija (DT), magnētiskās rezonanses holangiopankreatogrāfija (MRHP) un endoskopiskā ultrasonogrāfija (EUS), kas, salīdzinot ar ERHP diagnostisko informativitāti, nodrošina pietiekoši labu vizualizāciju [2]. Ikvienai šai metodei ir savi ieguvumi un savi trūkumi, ņemot vērā to tehniskās iespējas, lietošanas indikācijas, diagnostisko jutību un specifiskumu, varbūtējo komplikāciju risku, pacientu līdzestību un metodes pieejamību.

Mūsu pētījuma mērķis bija salīdzināt ikdienā lietoto vizuālās diagnostikas metožu (US, DT, MRHP, EUS) informativitāti pankreatobiliāro slimību gadījumā un izvērtēt ERHP rezultātu korelāciju ar citu attēldiagnostikas izmeklējumu metožu datiem pirms ERHP veikšanas.

Materiāli un metodes

Pētījumā prospektīvi viena gada laikā iekļāva pacientus, kuriem Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas hepatoloģijas un uztura terapijas centrā veica ERHP un kuriem pēdējā mēneša laikā pirms procedūras bija veikta US vēdera dobuma orgāniem ar vai bez papildus veiktu DT, MRHP vai EUS.

Pētījumā bija iekļauti 175 pacienti (110 sievietes un 65 vīrieši) vecumā no 21 līdz 93 gadiem (vidējais vecums 65 gadi).

Lai izvērtētu attēldiagnostisko izmeklējumu rezultātus, bija izstrādāts protokols, kurā iekļāva pankreatobiliāro patoloģiju aprakstus, US, DT, MRHP un ERHP izmeklējumu slēdzienus, nosūtīšanas diagnozi uz ERHP procedūru, vecumu un dzimumu. Attēldiagnostisko izmeklējumu informativitātes izvērtēšanai izmantojām holecistolitiāzi kā biežāko pacienta nosūtīšanas uz ERHP indikāciju. Analizējām dažādu metožu sensitivitāti un specifiskumu, kopējā žultsvada diametra korelāciju ar ERHP datiem. Pacientus sadalījām grupās pēc izmeklējumu veikšanas izvēlēm – pirms ERHP veiktas US, US un DT, US un MRHP. Iegūtos datus salīdzinājām ar ERHP rezultātu attiecību; terapeitisko ERHP pret kopējo ERHP skaitu.

Pētījumā apkopotos datus konvertēja *Microsoft Office Excel* programmā. Darba rezultātus matemātiski un statistiski apstrādāja, lietojot datorprogrammu *SPSS for Windows, 20.0*.

Rezultāti

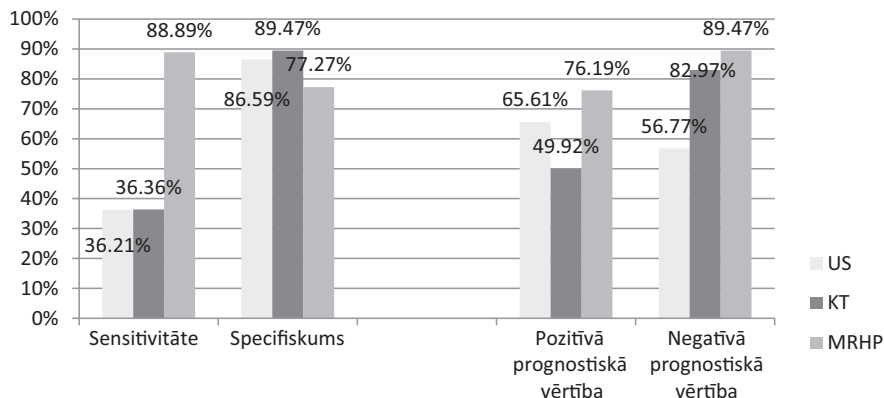
Kā papildu izmeklēšanas metodes pēc US 30% gadījumu bija veikta DT, 25% – MRHP, 4% gadījumu EUS (1. tab.).

1. tabula. Pacientu sadalījums saskaņā ar lietotajām attēldiagnostikas metodēm

Table 1. *Distribution of patients according to the methods used for imaging diagnostics*

Attēldiagnostikas metodes	Pacientu skaits	%
US	175	100%
DT	52	30%
MRHP	43	25%
EUS	7	4%
ERHP	175	100%

Vērtējot attēldiagnostikas informativitāti holecistolitiāzes diagnostikā, US sensitivitāte bija 36,21%, specifiskums 86,59% (PPV 65,61%, NPV 65,77%), DT sensitivitāte – 36,36%, specifiskums 89,47% (PPV 49,92%, NPV 82,97%), MRHP sensitivitāte – 88,89%, specifiskums 77,27% (PPV 76,19%, NPV 89,47%) (1. att., 2. tab.).



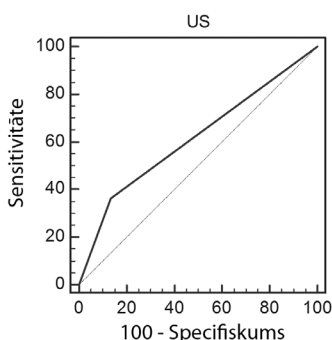
1. attēls. Datu sadalījums saskaņā ar attēldiagnostikas metožu diagnostisko informativitāti

Figure 1. Data according to the methods of imaging diagnostic informativity

2. tabula. Attēldiagnostikas metožu informativitātes datu ticamības salīdzinājums

Table 2. Reliability comparison of imaging diagnostic methods' informativity data

Attēldiagnostikas metode	Pacientu skaits	Sensitivitāte	CI (95%)	Specifiskums	CI (95%)	PPV	CI (95%)	NPV	CI (95%)
US	140	36,21	24,0–9,9	86,59	77,3–93,1	65,61	46,46–81,64	65,77	56,02–74,63
DT	49	36,36	10,9–69,2	89,47	75,2–97,1	49,92	13,84–86,07	82,97	67,99–92,87
MRHP	40	88,89	65,3–98,6	77,27	54,6–92,2	76,19	52,83–91,78	89,47	66,03–98,81



2. attēls. ROC (Receiver Operating Characteristics curve) līkne US choledocholitiāzes paredzamai informativitātei pirms ERHP

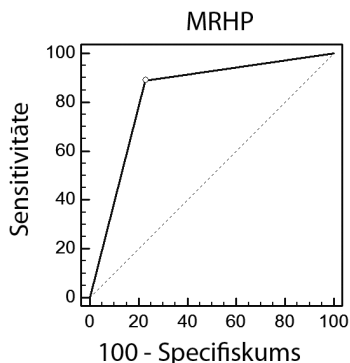
Figure 2. ROC (Receiver Operating Characteristics curve) for US choledocholithiasis predictive informativity prior to ERCP

3. tabula. Vēdera dobuma ultrasonogrāfijas diagnostiskā paredzamā informativitāte pirms ERHP

Table 3. Abdominal ultrasound diagnostic predictive informativity prior to ERCP

AUC*	0,614
SE	0,037
CI (95%)	0,528–0,695
<i>p</i>	0,0021

* AUC – area under the receiver operating characteristics curve.

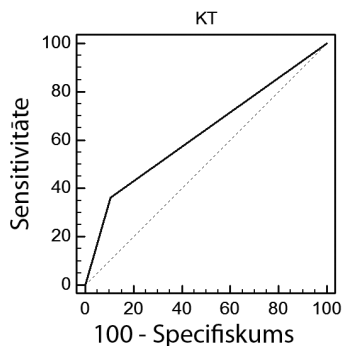


3. attēls. ROC līkne MRHP holedoholitiāzes paredzamai informatīvai pirms ERHP
Figure 3. ROC (Receiver Operating Characteristics curve) for MRCP cholelithiasis predictive informativity prior to ERCP

4. tabula. MRHP diagnostiskā paredzamā informativitāte pirms ERHP

Table 4. MRCP diagnostic predictive informativity prior to ERCP

AUC	0,831
SE	0,0595
CI (95%)	0,679–0,930
<i>p</i>	< 0,0001



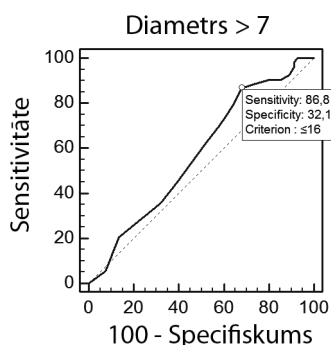
4. attēls. ROC līkne DT holedoholitiāzes paredzamai informatīvai pirms ERHP
Figure 4. ROC (Receiver Operating Characteristics curve) for CT cholelithiasis predictive informativity prior to ERCP

5. tabula. DT diagnostiskā paredzamā informativitāte pirms ERHP

Table 5. CT diagnostic predictive informativity prior to ERCP

AUC	0,629
SE	0,0801
CI (95%)	0,479–0,763
<i>p</i>	0,1069

US kopējais žultsvads tiek uzskatīts par neizmainītu, ja tā diametrs ir līdz 5 mm. Normas lielums pieaug ar gadiem (katrai dekādei, ja pacienta vecums ir virs 50 gadiem, žultsvada diametrā kā normu pieņem pieaugumu par 1 mm, piemēram, 60 gadu vecumā 6 mm, 70 gadu vecumā 7 mm). Kopējā žultsvada diametru ietekmē ne tikai vecums. Kopējais žultsvads var būt dilatēts (> 1 mm) arī pēc holecistektomijas. Pētījumā US konstatētā kopējā žultsvada dilatācija (> 7 mm, ņemot vērā vidējo pacientu vecumu un iekļautos pacientus pēc holecistektomijas) bez vizualizējamās hiperehogēnas struktūras kopējā žultsvadā nav uzskatāma par statistiski ticamu rādītāju un atsevišķu paredzamo holedoholitiāzes rādītāju ($p = 0,1338$, 5. att., 6. tab.).



5. attēls. Kopējā žultsvada dilatācija kā paredzams holedoholitiāzes kritērijs

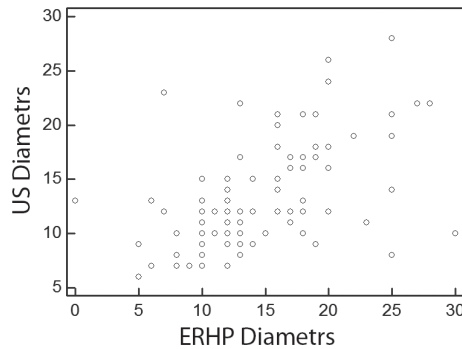
Figure 5. Common bile duct dilatation in the US as a predictive criteria for choledocholithiasis

6. tabula. Kopējā žultsvada dilatācija kā paredzams holedoholitiāzes kritērijs

Table 6. Common bile duct dilatation in the US as predictive criterion for choledocholithiasis

AUC	0,574
SE	0,0496
CI (95%)	0,486–0,659
<i>p</i>	0,1338

Kopējā žultsvada diametra korelācija starp US un ERHP bija $r = 0,54$ ($p < 0,0001$, CI 95% 0,3927–0,6647) (6. att., 7. tab.), DT un ERHP $r = 0,8$ ($p < 0,0001$, CI 95% 0,6038–0,9050), MRHP un ERHP $r = -0,13$ ($p = 0,5747$, CI 95% 0,5439–0,3284).



6. attēls. Kopējā žultsvada diametra korelācija starp US un ERHP datiem
 Figure 6. Common bile duct diameter correlation between US and ERCP data

7. tabula. Kopējā žultsvada diametra korelācija starp US un ERHP datiem
 Table 7. Common bile duct diameter correlation between US and ERCP data

Korelācijas koeficients (<i>r</i>)	0,54
<i>p</i> vērtība	< 0,0001
CI (95%)	0,3927–0,6647

Veiksmīga kopējā žultsvada kanulācija ERHP bija 79% gadījumu, terapeitiskas manipulācijas bija veiktas 63% gadījumu (8. tab.).

8. tabula. ERHP lietoto terapeitisko manipulāciju sadalījums
 Table 8. Distribution of therapeutic manipulations applied in the ERCP

				CI (95%)	
ERHP ar lietotām terapeitiskām metodēm		110	63%	0,5549–0,696	
ERHP veiksmīga kanulācija		138	79%	0,7222–0,8425	
Pankreatobiliāras patoloģijas ERHP					
Holecistolitiāze		67	38%	0,3141–0,4567	
	Papillotomija	Ar papillotomu	61	91%	0,8181–0,9583
		Ar adatas nazi (<i>pre cut</i>)	6	9%	0,0417–0,1819
	Konkrements ekstrahēts	Ar baloniņu	39	58%	0,4627–0,6926
		Ar groziņu	24	36%	0,2540–0,4778
		Ar mehānisko litotripsiju	3	4%	0,0153–0,1236
	Stenta ievietošana		12	18%	0,1055–0,2875
Papillas struktūra		23	13%	0,0892–0,1895	
<i>Pancreas</i> tumors		19	11%	0,0706–0,1633	
Hronisks pankreatīts		4	2%	0,0089–0,0573	
Primārs sklerotizējošs holangīts		3	2%	0,0058–0,0492	
Asiņošana		9	5%	0,0273–0,0948	

Pacientiem, kuriem pirms ERHP bija veikta tikai US, terapeitiska ERHP bija 50% gadījumu (*CI* (95%) 0,4183–0,5817). Pacientiem, kuriem pirms ERHP bija veikta US un DT, terapeitiska ERHP bija 54% gadījumu (*CI* (95%) 0,4061–0,6631). Pacientiem, kuriem pirms ERHP bija veikta US un MRHP, terapeitiska ERHP bija 65% gadījumu (*CI* (95%) 0,4876–0,7817) (9. tab.).

9. tabula. ERHP lietoto terapeitisko manipulāciju biežums atbilstoši pirms ERHP veikto attēldiagnostikas metožu sadalījumam

Table 9. Therapeutic manipulation rate used in the ERCP according to the distribution of imaging diagnostic methods carried out before ERCP

Metodes	Terapeitiska ERHP	CI (95%)
US	50%	0,4183–0,5817
US un DT	54%	0,4061–0,6631
US un MRHP	65%	0,4876–0,7817

Diskusija

Pēc veiktā pētījuma datiem, vēdera dobuma ultrasonogrāfijas metodei ir samērā zema holedoholitiāzes diagnostikas precizitāte (sensitivitāte 36,21%, specifiskums 86,59%). Medicīniskajā literatūrā aprakstītā ultrasonogrāfijas diagnostiskā sensitivitāte, nosakot holedoholitiāzi, ir līdzīga kā datortomogrāfijai (75% dilatētu žultsceļu gadījumā, 50% – dilatācijai neesot) [3], citos avotos aprakstītā US sensitivitāte ir 55–91% [4–7]. Pētījumā iegūto datu diagnostiskā sensitivitāte bija atkarīga no ultrasonogrāfijas veicēja (US veica vairāki radiologi ar atšķirīgu darba pieredzi), no vizualizācijas ierobežojumiem zarnu gāzu (it īpaši, ja konkrēments atrodas kopējā žultsvada distālajā daļā) un adipozitātes dēļ, kā arī no ultrasonogrāfijas iekārtu izšķiršanas spējas.

Datortomogrāfijā, lietojot kontrastvielas, var palielināt sensitivitāti līdz 93% un specifiskumu līdz 100%. Ja datortomogrāfijā ir skaidri redzami kopējā žultsvada akmeņi, tad atrade ir ar ļoti augstu specifiskumu [8]. Mūsu pētījumā DT rezultātiem bija salīdzinoši zemāka informativitāte – līdzīga US (sensitivitāte bija 36,36%, specifiskums 89,47%). To varēja ietekmēt gan pacienta, gan ārsta faktori, līdzīgi kā lietojot US.

Pēc statistikas datiem, MRHP tiek minēta kā labākā metode žultsakmeņu kopējā žultsvadā izvērtēšanai [9]. MRHP raksturīgās atrades salīdzināšana ar citiem attēldiagnostikas veidiem, ja pacientam ir holedoholitiāze, ir veikta vairākos pētījumos. MRHP informativitāte ir gandrīz vienāda ar ERHP holedoholitiāzes noteikšanā (sensitivitāte 80–100%, specifiskums 85–100%) [10, 11]. Mūsu pētījumā iegūtie dati arī apstiprina šīs metodes būtisko vērtību holedoholitiāzes diagnostikā – sensitivitāte bija 88,89%, specifiskums 77,27%. Metodes informativitāte ir atkarīga no diagnostikas tehnikas, ārsta pieredzes, akmeņu lieluma un anatomiskām īpatnībām. MRHP sensitivitāte samazinās līdz ar žultsceļu dilatācijas pakāpi (89% žultsceļu ar diametru > 10 mm pret 73% ar mazāka izmēra žultsceļu diametru) [12]. Lielāki akmeņi par 4 mm var būt ļoti saskatāmi, tomēr tos var būt grūti atšķirt no asins trombiem, audzējiem vai parazītiem. Konkrēntu atpazīšanu var ietekmēt

plūsmas artefakti, biliārs gaiss un “pseidoakmeņi” ampullā [13]. Salīdzinot ar EUS, MRHP ir izvēles metode tās minimālās invazivitātes dēļ. MRHP sensitivitāte var mazināties arī mazāku nekā 6 mm izmēra akmeņu gadījumos. Litogēna žults labāk pamanāma ir EUS izmeklējumā. Līdz ar to EUS veikšana var būt indicēta gadījumos, ja pacientam saglabājas aizdomas par holedoholitiāzi pēc negatīva rezultāta MRHP [2].

Endoskopiskās ultrasonogrāfijas sensitivitāte salīdzinājumā ar ERHP rezultātiem pacientiem ar holedoholitiāzi ir aprakstīta kā tikpat laba vai pat labāka. Metaanalīzē, kurā bija iekļauti 27 pētījumi ar 2673 pacientiem, EUS uzrādīja sensitivitāti 94% un specifiskumu 95% [14].

MRHP un EUS mūsdienās ir aizvietojušas ERHP diagnostisko lomu holedoholitiāzes gadījumos. ERHP galvenokārt izmanto tikai terapeitiskiem mērķiem.

Kopējā žultsvada dilatācija vairāk nekā 6 mm transabdominālā ultrasonogrāfijā pēc ASV Gastrointestinālās endoskopijas biedrības (*American Society of Gastrointestinal Endoscopy*, ASGE) vadlīnijām ir pieņemta kā spēcīgs paredzamais rādītājs, kas pamato vidēju holedoholitiāzes risku [15]. Vienlaikus ar seruma bilirubīna līmeni 31–68 $\mu\text{mol/l}$ risks ir uzskatāms par augstu. *Rubin et al.* [16] pētījumā pacientiem ar US konstatētu kopējā žultsvada dilatāciju holedoholitiāze apstiprinājās 65% gadījumu. Izvērtējot sensitivitāti, tā bija 58%, specifiskums 61% (PPV 66%, NPV 53%).

Kopējā žultsvada dilatācija, pēc medicīniskās literatūras datiem, var būt saistīta arī ar citām pankreatobiliārām patoloģijām. *Bruno et al.* [17], pētot 57 pacientu gadījumus ar zināmu kopējā žultsvada dilatāciju, bet bez izmainītiem aknu funkciju laboratoriskiem rādītājiem 21% gadījumu un izmantojot EUS, konstatēja iepriekš nediagnosticētas pārmaiņas, kā, piemēram, *papilla Vateri* divertikulu, adenomu, hronisku pankreatītu vai aizkuņģa dziedzera vēzi. Līdzīgā pētījumā [18] apkopoti dati par 77 pacientiem, no kuriem EUS uzrādīja līdzīgas nediagnosticētas patoloģijas 59,2% gadījumu.

Salīdzinoši kopējā žultsvada diametra korelācija starp US un ERHP, pēc mūsu pētījuma datiem, vērtējama kā vidēja ($r = 0,54$), starp DT un ERHP lineārā korelācija bija spēcīgāka ($r = 0,8$). Rezultāti US korelācijai varētu būt precīzāki ar nosacījumu, ka izmeklējumu veic ar vienu un to pašu iekārtu (vienādu attēla rezolūciju) viens un tas pats radiologs (ņemot vērā ultrasonogrāfijas izmeklējuma rezultātu atkarību no veicēja kompetences), stingri ievērojot līdzīgus laika intervālus starp diagnostikas procedūrām. Vērā ņemams ir faktors, ka US vizualizē žultsvadu fizioloģiskā stāvoklī, bet ERHP laikā žultsvadi tiek pakļauti dilatācijai tajos ievadītā gaisa un kontrastvielas dēļ. Medicīniskajā literatūrā ir atrodams līdzīgs pētījums, kurā tika salīdzināts kopējā žultsvada diametrs ultrasonogrāfijas izmeklējumā un pēc tam ERHP rezultāts [19]. Tas sastāvēja no divām daļām – gan no retrospektīva, gan prospektīva pētījuma. Abu metožu korelācijas koeficients minētajā pētījumā bija 0,79.

Izvēli par labu kādai no attēldiagnostikas metodēm nosaka ne tikai pēc to sensitivitātes un specifiskuma rādītājiem konkrētu patoloģiju diagnostikai. Ikvienai attēldiagnostikas metodei ir priekšrocības un trūkumi. Pēc zinātniskās literatūras datiem, kā ārējus faktorus par labu kādai no diagnostikas metodēm var minēt izmeklējuma aprīkojuma pārvietojamību, drošumu, rezultātu atkarību no “operatora”

kvalifikācijas, izmaksas, terapijas iespējas, audu paraugu iegūšanas iespējas [20]. Piemēram, US un daļēji EUS ir ērtas metodes, jo to aprīkojumu var pārvietot. Tas dod iespēju izmeklēt klīniski smagus pacientus, viņus netransportējot. No komplikāciju riska viedokļa US un MRHP ir visdrošākās. US metodes (US, EUS) ir atkarīgas no operatora. Lai gan kompetenta radiologa rokās šis aspekts nav uzskatāms par trūkumu, tomēr nepieredzējis ultrasonogrāfijas veicējs var negatīvi ietekmēt izmeklējuma slēdzienu. US ieguvums ikdienas klīniskajā praksē nenoliedzami ir metodes zemās izmaksas. DT, MRHP un EUS ir vērtīgas metodes malignu sasilšanu stadiju izvērtēšanā. EUS ieguvums ir audu paraugu iegūšanas iespējas. Šie dati daļēji arī izskaidro šī pētījuma mazo pacientu skaitu, kuriem veiktas DT, MRT un EUS. US ieguvumi – zemās izmaksas, zems komplikāciju risks un tajā pašā laikā salīdzinoši augstā informativitāte pieredzējuša speciālista rokās – padara šo metodi par ērtu sākotnējo (daudzos gadījumos šī pētījuma ietvaros arī vienīgo) izmeklējumu pacientiem ar aizdomām par aizkuņģa dziedzera un žultsceļu sasilšanām pirms nosūtīšanas uz ERHP. DT, MRHP un EUS izmantošanas biežumu ikdienas praksē ierobežo šo izmeklējumu izmaksas, komplikāciju risks (MRHP ir vismazākais) un arī pieejamība.

Bez klīniskajā praksē biežāk lietotajām metodēm – US, DT, MRHP, EUS un ERHP – arvien plašāk pasaulē parādās un attīstās arī jaunas metodes, piemēram, kā intraduktāla ultrasonogrāfija [21–23], pozitronemisijas tomogrāfija (PET) un integrēts PET/DT izmeklējums [24] vai kontrastvielu lietošana ultrasonogrāfijā [25]. Tās Latvijā vēl nav pieejamas, bet pasaules medicīniskajā literatūrā ir atrodami pētījumi, kas apraksta šo procedūru priekšrocības un iespējas pankreatobiliāru patoloģiju diagnostikā.

Vērtējot tikai vēdera dobuma US bez citu attēldiagnostisko metožu izmantošanas (40% gadījumu) īpatsvara, ERHP žultsvada kanulāciju (79% gadījumu) var skaidrot kā veiksmīgu. Pēc zinātniskās literatūras datiem, šāda attiecība ir salīdzinoši vidēji labs rezultāts. ERHP lielā mērā ir atkarīga no endoskopista pieredzes un prakses. Pētījumi liecina, ka ir vajadzīgas vismaz 180 procedūras, lai apgūtu nepieciešamo kompetences līmeni ERHP diagnostikā un terapijā un sasniegtu veiksmīgu žultsceļu kanulācijas līmeni 70–80%. Medicīniskajā literatūrā ir minēts fakts, ka endoskopisti, kas veic vairāk nekā 40 endoskopisku sfinkterotomiju gadā vai vismaz vienu procedūru nedēļā, uzrāda mazāku komplikāciju risku nekā tie, kas šādas manipulācijas veic retāk [1]. Pētījumā iekļautās ERHP manipulācijas veica vairāki endoskopisti.

Salīdzinot pieejamo attēldiagnostisko izmeklējumu informativitāti, labākus ERHP rezultātus var novērot, ja iepriekš veikta MRHP, savukārt sliktākus – ja veic tikai US un DT. Iegūtie rezultāti sakrīt ar medicīniskajā literatūrā aprakstīto par MRHP labāku informativitāti. Ar MRHP iegūtā informācija palīdz precīzāk pamatot ERHP indikācijas un plānot veicamās terapeitiskās manipulācijas.

Secinājumi

1. Attēldiagnostikas metodes izvēle pankreatobiliāru slimību gadījumos ietekmē ERHP rezultātu. Izvēloties visinformatīvāko pieejamo attēldiagnostikas metodi – MRHP, ir sagaidāmi vislabākie ERHP rezultāti (pēc iepriekš izdarītas MRHP

veiktas terapeitiskas ERHP manipulācijas 65%, salīdzinoši – veicot tikai US vai US un DT, terapeitiskas ERHP manipulācijas bija tikai 50% un 54%).

2. Attēldiagnostikas informativitāte holedoholitiāzes diagnosticēšanai US un DT uzrāda salīdzinoši līdzīgus rezultātus (US sensitivitāte 36,21%, specifiskums 86,59% (PPV 65,61%, NPV 65,77%), DT sensitivitāte 36,36%, specifiskums 89,47% (PPV 49,92%, NPV 82,97%). Izvērtējot ERHP komplikāciju risku, nepieciešamības gadījumā pirms ERHP veikšanas ieteicams būtu veikt MRHP (MRHP sensitivitāte 88,89%, specifiskums 77,27% (PPV 76,19%, NPV 89,47%).

3. Iegūtie dati pamato nostādni, ka pacientus ar pankreatobiliārām patoloģijām (tai skaitā holedoholitiāzi) visefektīvāk ir izmeklēt un ārstēt ekspertu centros ar pieredzi ERHP veikšanā, kuros ir pieejami MRHP, EUS, DT izmeklējumi, lai samazinātu komplikāciju risku un ārstēšanas izmaksas.

Izmantotā literatūra

1. Loperfido S., Costamagna G. *Overview of indications for and complications of ERCP and endoscopic biliary sphincterotomy*. UptoDate, 2010.
2. Freeman M. L., Mustafa A. A. *Approach to the patient with suspected choledocholithiasis*. UptoDate, 2010.
3. Laing F. C., Jeffrey R. B., Wing V. W. Improved visualization of choledocholithiasis by sonography. *AJR Am J Roentgenol.*, 1984, 143(5), p. 949.
4. Pedersen O. M., Nordgård K., Kvinnsland S., Value of sonography in obstructive jaundice. Limitations of bile duct caliber as an index of obstruction. *Scand J Gastroenterol.*, 1987, 22(8), p. 975.
5. Pasanen P. A., Partanen K. P., Pikkarainen P. H., Alhava E. M., Janatuinen E. K., Pirinen A. E. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg.*, 1993, 159(1), p. 23.
6. Lapis J. L., Orlando R. C., Mittelstaedt C. A., Staab E. V. Ultrasonography in the diagnosis of obstructive jaundice. *Ann Intern Med.*, 1978, 89(1), p. 61.
7. Salem S., Vas W., Ultrasonography in evaluation of the jaundiced patient. *J Can Assoc Radiol.*, 1981, 32(1), p. 30.
8. Soto J. A., Alvarez O., Múnera F. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *Am J Roentgenol.*, 2000, 175, p. 1127.
9. Karnam U. S., Kruskal J. B., Reddy K. R. *Ultrasonography of the hepatobiliary tract*. UptoDate, 2010.
10. Chan Y. L., Chan A. C., Lam W. W., Choledocholithiasis: comparison of MR cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology*, 1996, 200, p. 85.
11. Varghese J. C., Liddell R. P., Farrell M. A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol.*, 2000, 55, p. 25.
12. Moon J. H., Cho Y. D., Cha S. W. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol.*, 2005, 100, p. 1051.
13. Karnam U. S., Kruskal J. B., Reddy K. R. *Magnetic resonance cholangiopancreatography*. UptoDate, 2008.
14. Tse F., Liu L., Barkun A. N., Armstrong D., Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis, *Gastrointest Endosc.*, 2008 Feb, 67(2), pp. 235-244.

15. Rubin M. I. N., Thosani N. C., Tanikella R., Wolf D. S., Fallon M. B., Lukens F. J. Endoscopic retrgrade cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: Testing the current guidelines. *Digestive and Liver Diseases*, Vol. 45, Issue 9, September 2013, pp. 744-749.
16. Maple J. T., Ben-Menachem T., Anderson M. A., Appalaneni V., Banerjee S., Cash B. D., Fisher L., Harrison M. E., Fanelli R. D., Fukami N., Ikenberry S. O., Jain R., Khan K., Krinsky M. L., Strohmeyer L., Dominitz J. A. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.*, 2010 Jan, 71(1), pp. 1-9.
17. Bruno M., Brizzi R. F., Mezzabotta L., Carucci P., Elia C., Gaia S., Mengozzi G., Romito A. V., Eloubeidi M. A., Rizzetto M., De Angelis C. Unexplained Common Bile Duct Dilatation With Normal Serum Liver Enzymes: Diagnostic Yield of Endoscopic Ultrasound and Follow-up of This Condition. *J Clin Gastroenterol.*, 2013 Sep 16.
18. Kim J. E., Lee K. T., Park D. I., Hyn J. G., Paik S. W., Rhee J. C., Choi K. W., Lim J. The clinical significance of common bile duct dilatation in patients without biliary symptoms or causative lesions on ultrasonography. *Endoscopy*, 2001 Jun, 33(6), pp. 495-500.
19. Brook O. R., Suissa A., Khamaysi I., Koren D., Gaitini D. Difference of CBD width on US vs. ERCP. *Abdom Imaging*, 2007, 32, pp. 652-656.
20. Frances T. S. E., Barkun J. S., Romagnuolo J., Friedman G., Bornstein J. D., Barkun A. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *HPB*, 2006, 8, pp. 409-425.
21. Domagk D., Wessling J., Reimer P., Hertel L., Poremba C., Senninger N., Heinecke A., Domschke W., Menzel J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol.*, 2004, 99(9), p. 1684.
22. Hara T., Yamaguchi T., Ishihara T., Tsuyuguchi T., Kondo F., Kato K., Asano T., Saisho H. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology.*, 2002, 122(1), p. 34.
23. Furukawa T., Naitoh Y., Tsukamoto Y., Mitake M., Yamada M., Ishihara A., Hirooka Y., Satake T., Kanoh J., Tanaka M. New technique using intraductal ultrasonography for the diagnosis of diseases of the pancreatobiliary system. *J Ultrasound Med.*, 1992, 11(11), p. 607.
24. Buck A. K., Herrmann K., Eckel F., Beer A. J. Pancreatic and hepatobiliary cancers. *Methods Mol Biol.*, 2011, 727, pp. 243-264.
25. Kruskal J. B., Newman P. A., Sammons L. G., Kane R. A. Optimizing Doppler and color flow US: application to hepatic sonography. *Radiographics*, 2004, 24, p. 657.

Summary

Background Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was originally introduced as a diagnostic method due to the increased risk of complications. In the most of cases today it is used as a method of treatment. In suspected pancreatobiliary pathology it is very important to choose the appropriate imaging technique which can affirm a specific indication to perform therapeutic ERCP. It improves planning selection and preparation of ERCP techniques. The most common and widely available imaging methods used for choledocholithiasis diagnostics, according to literature have different diagnostic informativity – in abdominal ultrasonography (US) the sensitivity is 55-91%, in computed tomography (CT) up to 93%, and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) 80-100%.

The aim: To compare the routine visual diagnostic methods' (US, CT, MRCP) informativity of pancreatobiliary diseases and to evaluate ERCP results' correlation with other imaging methods' test data used before ERCP.

The methods: *Within one year, to prospectively study the included patients in Pauls Stradins Clinical University Hospital Gastroenterology center who have undergone ERCP and during the last month have had abdominal US with or without additional CT or MRCP. The study included 175 patients (110 women, 65 men, average age – 65 years).*

To evaluate techniques of imaging informativity, choledocholithiasis diagnoses were used as most often indication for ERCP. We analyzed sensitivity and specificity, the common bile duct diameter correlation with ERCP data. Patients were divided into groups according to the examination options, made before ERHP US, US and CT, US and MRCP. The collected data is compared with the therapeutic ERCP ratio to the total number of ERCP.

The results: *Both US and CT sensitivity was 36%, MRCP sensitivity – 89%. Of 175 patients before ERCP US with addition of CT were made 30% in cases (therapeutic ERCP 54%, just US – 50%), with MRCP 25% (therapeutic ERCP 65%). Overall, in all the reviewed 175 ERCP – canulation was successful in 79% of the cases, therapeutic manipulations were carried out in 63% of the cases.*

The conclusions: *The study confirms that in case of patients with pancreatobiliary abnormalities (including choledocholithiasis) the more effective approach is available in the expertise centers, where a full access to imaging techniques such as MRCP, EUS, CT is provided, and high volume therapeutic ERCP experience reduces the risk of complications and treatment costs.*

Keywords: *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, abdominal ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance cholangiopancreatography, choledocholithiasis.*

Staphylococcus epidermidis – biofilmu veidotāji uz acs kontaktlēcām

Staphylococcus epidermidis – *Biofilm makers on eye contact lenses*

Iveta Līduma,¹ Laura Jurka,¹ Sergejs Isajevs,^{1,2} Aija Žileviča¹

¹ Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte

² Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
Patoloģijas centrs

E-pasts: iveta.liduma@lu.lv

Cilvēka ādas, gļotādas, kā arī konjunktīvas galveno mikrofloras daļu veido koagulāzes negatīvie stafilokoki. Visbiežāk sastopamais pārstāvis ir *Staphylococcus epidermidis*, kuram piemīt izteikta klīnisko manifestāciju dažādība. Sugas raksturīgākā īpašība ir ievērojamā afinitāte pret polimēriem. Kontaktlēcas var uzskatīt par svešķermeni, pret kuru, līdzīgi kā citiem medicīnā izmantotajiem polimēru materiāliem, stafilokokiem ir izteiktas adhēzijas un kolonizācijas spējas.

Mērķis: pētīt *S. epidermidis* adhēzijas spējas uz mīksto acs kontaktlēcu virsmas.

Darba uzdevumi: noteikt *S. epidermidis* adhēzijas spēju jaunās un lietotās mīkstajās kontaktlēcās, izmantojot *icaA* (+) un *icaA* (–) *S. epidermidis* celmus.

Metodes: 5 materiālu mīkstās kontaktlēcas tika inkubētas *S. epidermidis* šķīdumos, veidots histoloģiskais materiāls, pēc tam tika veikta mikroskopiskā izpēte palielinājumā 10 × 100.

Rezultāti: mikroorganismu adhēzija notiek pie visām kontaktlēcām. Jaunām kontaktlēcām vislielākā adhēzija novērota *lotrafilcon B*, lietotām *methafilcon A* materiālā. Mikroorganismu adhēzija ir atkarīga no kontaktlēcas hidrofobitātes un depozītu veidošanās. *IcaA* (+) gēna klātesamība *S. epidermidis* celmos palielina adhēziju. Tika novērota biofilmu veidošanās sākuma stadija – baktēriju kolonijas.

Atslēgvārdi: kontaktlēcas, *S. epidermidis*, adhēzija, biofilma, *icaA* gēns.

Ievads

Acs mikroflora parasti ir ļoti vienkārša un sastāv vien no dažām mikroorganismu sugām. Divas dominējošās baktēriju grupas, kas atrodamas konjunktīvā, ir koagulāzes negatīvie stafilokoki (KONS) (> 90% gadījumu) un difteorīdi (> 80% gadījumu). Parasti to pārstāvji ir *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, *Propionibacterium acnes*. Retāk tiek atrasti *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Lactobacillus* spp. un gramnegatīvās nūjiņas [2, 4, 8].

No koagulāzes negatīvajiem stafilokokiem *S. epidermidis* veido 57% no visiem KONS, 13% gadījumos bija atrodams *S. capitis*, 9% *S. simulans*, līdzīgās proporcijās – pa 2% *S. hominis*, *S. warneri* un *S. saprophyticus*, savukārt 15% bija grūti klasificējami konkrētai sugai. Pētījumos tiek uzrādīts, ka *Corynebacterium* spp., *Streptococcus pneumoniae* daudzums konjunktīvā palielinās ar pacientu pieaugošu vecumu, netika konstatētas atšķirības starp abu acu mikroflorām. Mikroorganismi, kas izolēti no plakstu malām, ir ļoti līdzīgi tiem, kas tiek atrasti konjunktīvā. Tomēr mikroorganismu blīvums plakstu malu zonā ir lielāks nekā konjunktīvā. Ir pierādīts, ka konjunktīvas mikrofloras sastāvu būtiski ietekmē arī klimatiskie faktori – īpaši temperatūra un relatīvais mitrums [17].

Osato et al. apkopojusi vairāku pētījumu rezultātus no 496 indivīdu acu konjunktīvām. Šajos pētījumos salīdzinātas mikrofloras atšķirības atkarībā no indivīdu vecuma. Diagrammā (att.) redzams, ka visos vecuma posmos būtisku pārsvaru uzrāda tieši *Staphylococcus epidermidis*. Tas skaidrojams ar faktu, ka arī ādas mikroflorā lielāko daļu veido tieši šīs sugas pārstāvji, tāpēc starp šīm divām vidēm pastāv kolonizējoša saikne. Līdz ar vecumu pieaug difteorīdu sugu skaits, kas vecuma grupā virs 70 gadiem uzrāda jau 45% sastopamības biežumu. Līdzīgās proporcijās dažāda vecumā grupās tiek atrasts *Staphylococcus aureus*, kas sen zināms kā bīstams patogēns ar slimību izraisītu potenciālu. Parasti citās organisma daļās, kā arī acs konjunktīvā, tas nokļūst ar roku palīdzību tiem cilvēkiem, kuri ir *S. aureus* nēsātāji. Populācijā tas uz ādas atrodams aptuveni 15% cilvēku [10, 11].

Palielinoties kontaktlēcu lietotāju skaitam, palielinās arī to pacientu skaits, kuri cieš no dažādām acu infekcijām. Kontaktlēcas var uzskatīt par svešķermeni, pret kuru, līdzīgi kā pret citiem medicīnā izmantotajiem polimēru materiāliem, mikroorganismiem ir izteiktas adhēzijas un kolonizācijas spējas [6, 7].

Bakteriālais keratīts ir biežākā infekcija kontaktlēcu lietotāju vidū. Lai tiktu izraisīta infekcija, mikroorganismam ir jāiekļūst acs audos, un tas galvenokārt var notikt radzenes traumas dēļ, kontaminētu kontaktlēcu lietošanas gadījumā vai arī kontaktlēcas radītas mikrotraumas dēļ. Mikrobiālais keratīts ir potenciāli nopietna radzenes infekcija. Pieejamie dati liecina, ka jaunattīstības valstīs vien ir 1,5 līdz 2 miljoni radzenes čūlu gadījumu katru gadu. Šī stāvokļa biežums variē 11. daļai iedzīvotāju no 100 000 personām ASV. Tādējādi mikrobiālais keratīts ir ievērojama sabiedrības veselības problēma [11, 13].

S. epidermidis ir visbiežākais acs infekcijas izraisītājs. Nozīmīgākais *S. epidermidis* virulences faktors ir spēja kolonizēt biomateriālu virsmas un izveidot biofilmu [1, 3].

Polisaharīdu intercelulārais adhezīns (PIA) ir viens no svarīgākajiem biofilmu stabilizējošiem adhezīniem. PIA ir lineārs N-acetilglikozamīna homopolimērs, kas saistīts ar β -1,6-glikozīdisko saiti. PIA produkciju kodē *icaABCD* operons. *icaABCD* operons galvenokārt ir sastopams klīniskajos *S. epidermidis* celmos [4, 5, 9]. *IcaA* gēns kodē transmembrānu proteīna N-acetilglikozamīna transferāzes producēšanu. *IcaABCD* operona gēns *icaA* ir biežāk konstatējams klīniskajos izolātos, sevišķi bakterēmijas un arī citu infekciju gadījumos. Virulences faktoru pētījumos *icaA* gēna detektēšana tiek bieži izmantota [15, 16].

Metodes

Eksperimentālajā daļā tika izvērtēta iespējamā mijiedarbība starp *Staphylococcus epidermidis* un dažāda materiāla mīkstajām kontaktlēcām, tādējādi tika noteikta *S. epidermidis* adhēzijas spēja un spēja veidot biofilmas uz dažāda materiāla hidrogela un silikonhidrogela kontaktlēcām atkarībā no mikroorganismu koncentrācijas.

Histoloģiskās metodikas iespējas tika izstrādātas, kā arī materiāls pagatavots un analīze veikta, sadarbojoties ar Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centra *Dr. med. patologu* Sergeju Isajevu.

Eksperimentā tika izmantotas lietotas un jaunas mīkstās kontaktlēcas no 5 dažādiem materiāliem:

- *Lotrafilcon B (Air Optix Aqua (O2 Optix) no CibaVision)*;
- *Senofilcon A (Acuve Oasys no Johnson & Johnson)*;
- *Enfilcon A (Avaira no Cooper Vision)*;
- *Methafilcon A (Frequency 55 Aspheric Cooper Vision)*;
- *Hilafilcon B (SofLens 59 no Bausch & Lomb)*.

Lietotās kontaktlēcas tika iegūtas no pastāvīgiem kontaktlēcu lietotājiem pēc tam, kad bija beidzies to nēsāšanas termiņš jeb pēc 30 dienām. Kontaktlēcas tika koptas pēc pieņemtajiem standartiem, izmantojot daudzfunkcionālo kontaktlēcu šķīdumu, kā arī katru dienu tās mehāniski notīrot. Šiem kontaktlēcu lietotājiem nebija problēmas nedz ar vispārējo, nedz acu veselību, tātad nepastāvēja iespējamība, ka kontaktlēcas tiktu lietotas līdztekus acu infekcijām. Svarīgs fakts ir tas, ka konkrēta materiāla kontaktlēcas tika ievāktas no viena cilvēka, tādējādi nodrošinot to, ka viena materiāla kontaktlēcas ir ar vienādu optisko stiprumu, kas strukturē metodiku un veido noteiktus tehnikas rāmjus, lai apstākļi būtu pēc iespējas līdzīgāki.

Pētījumā tika lietota standarta ATCC 12228 *S. epidermidis* kultūra *icaA* (–) un no klīniskā materiāla izdalīta *S. epidermidis icaA* (+) kultūra.

Tika pagatavota *Staphylococcus epidermidis* suspensija pēc *McFarland* ar duļķojumu 0,5 ($1,5 \times 10^8$ KVV/ml).

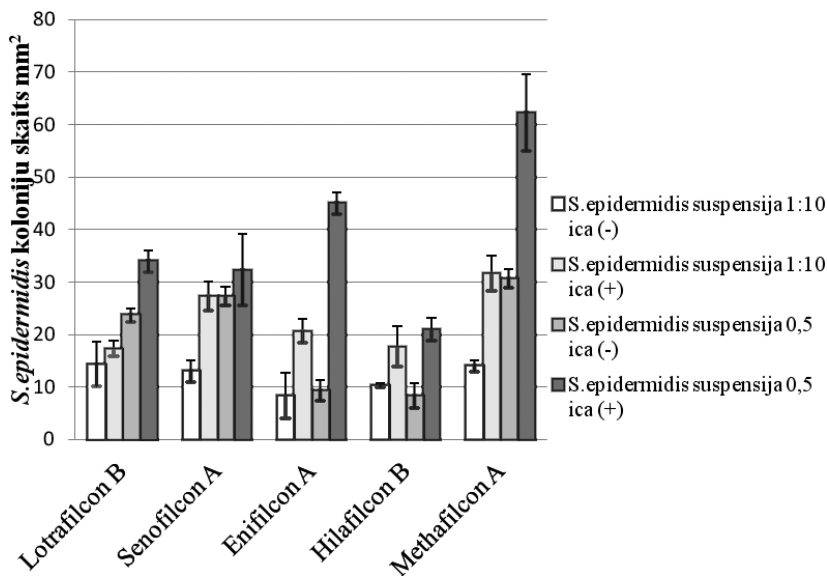
Pēc noteikta ekspozīcijas laika kontaktlēcas tika izņemtas no mikroorganismu suspensijām un skalotas fizioloģiskajā šķīdumā, lai nepieļautu to mikroorganismu nonākšanu tālāka eksperimenta procesā, kas nav līdz galam adherējušies pie materiāla. Secīgi kontaktlēcas ar skalpeļa palīdzību tika grieztas garengriezumā ik pa 0,5 cm, no katras lēcas pagatavojot vismaz 10 paraugu griezumus. Histoloģiskā materiāla pagatavošanai attiecīgie lēcas audi tika fiksēti 10% formalīnā 48 stundas, pēc tam atūdeņoti un iestrādāti parafīna kasetēs jeb blokos.

Lai kontaktlēcas un mikroorganismu ainu varētu redzēt mikroskopā, preparāti tika krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu pēc Ģimzas metodes. Baktēriju kolonijas tika novērtētas un skaitītas mikroskopiski redzeslaukā ar palielinājumu 10×100 . Izmantots digitālais *Carl Zeiss* mikroskops. Vienā paraugā tika iegūti un sasummēti aptuveni 10 redzes lauki. Rezultāti tika izteikti kā vidējo baktēriju koloniju skaits/1 mm² audu paraugā.

Kopumā eksperimentā tika izmantotas 26 kontaktlēcas. No katras kontaktlēcas veidotajiem garengriezumiem taisīja 3 atsevišķus paraugus, kuros kolonijas uzskaitīja atsevišķi. Lai noskaidrotu, vai baktērijas ar *icaA* (+) uzrādīs lielāku afinitāti

pret polimēru, tika gatavotas mikroorganismu suspensijas, iekļaujot tajās *icaA* pozitīvu *S. epidermidis* celmu.

Pēc eksperimenta veikšanas un koloniju saskaitīšanas tika iegūti rezultāti, kas parādīti attēlā.



Attēls. *S. epidermidis ica (+) un ica (-) adhēzija uz kontaktlēcām, lietojot dažādas baktēriju suspensiju koncentrācijas*

Figure. *S. epidermidis ica (+) and ica (-) adhesion to contact lenses, using different concentrations of bacterial suspensions*

Eksperiments tika veikts 4 secīgos gadījumos.

- Kontaktlēcu mijiedarbība ar *icaA* (-) *S. epidermidis* suspensiju koncentrācijā 1:10.
- Kontaktlēcu mijiedarbība ar *icaA* (+) *S. epidermidis* suspensiju koncentrācijā 1:10.
- Kontaktlēcu mijiedarbība ar *icaA* (-) *S. epidermidis* suspensiju koncentrācijā 0,5.
- Kontaktlēcu mijiedarbība ar *icaA* (+) *S. epidermidis* suspensiju koncentrācijā 0,5.

Rezultāti un diskusija

Izvērtējot rezultātus, redzams, ka virulences faktora *icaA* klātesamība būtiski palielina baktēriju adhēziju gan materiālos, gan koncentrācijās. Palielinoties koncentrācijai, palielinās arī adhēzijas spēja, saglabājot vienādas tendences *icaA* (+) *S. epidermidis* suspensiju gadījumā.

Attēlā redzams, ka *lotrafilcon B* materiālā, izmantojot *S. epidermidis* suspensiju *icaA* (-) koncentrācijā 1:10, novēro vidēji $14 \pm 4,25$ kolonijas, savukārt, iedarbojoties

uz šī materiāla kontaktlēcu ar tādu pašu koncentrāciju, bet ar *icaA* (+) kultūru, adhēzija ir pieaugusi līdz vidēji $17 \pm 1,57$ veidojošajām kolonijām. Lielākā *S. epidermidis* suspensijas koncentrācijā 0,5 adhēzija starp abiem celmiem – *icaA* (+) un *icaA* (–) – ir krietni lielāka un veido starpību – 10 kolonijas. Tātad var secināt, ka lielākā *S. epidermidis* koncentrācijā izpaužas lielāka *icaA* gēna darbības ietekme.

Apkopojot rezultātus, redzams, ka uz silikonhidrogela materiāliem baktērijas adherējas un kolonizējas uz to virsmas (tai skaitā *icaA* (+) kultūrās) labāk nekā uz hidrogela materiāla. Izņēmums ir *galyfilcon A* kontaktlēcas, kas uzrāda tāda paša līmeņa saķeri kā hidrogels *etafilcon A*. Pamatojoties uz šiem datiem, var secināt, ka, lietojot silikonhidrogela kontaktlēcas, kontaminācijai ar mikroorganismiem ir lielāks risks nekā hidrogela gadījumā. Tomēr palielinātā skābekļa pārnese silikonhidrogela materiālos samazina radzenes hipoksijas draudus un mazina audu bojājumu iespējamību, šie bojājumi nereti noved pie baktēriju un radzenes šūnu saistīšanās. Lietotas kontaktlēcas uzrāda augstāku adhēzijas apjomu nekā jaunas kontaktlēcas hidrogela un silikonhidrogela materiālu grupās.

Adhēzijas apjomu galvenokārt nosaka attiecīgās kontaktlēcas hidrofobitāte, kas lietošanas laikā būtiski palielinās – asaru depoziņu veidošanās un virsmas reljefa raupjuma palielināšanās dēļ.

Cerca et al. atzīmē, ka biofilmu veidošanās uz kontaktlēcu virsmām tiek novērotas gadījumos, kad ir attīstījies keratīts. *In vivo* inficēšanās ar *S. epidermidis* biofilmām notiek aptuveni pēc 48 h ilga ekspozīcijas laika, kad kontaktlēca ir bijusi uzlikta radzenei. Tā kā biofilmas veidošanās sekmē tādu infekciju attīstību, kuras ir saistītas ar kontaktlēcām, tās ir skaidrojamas arī kā patogēnēzes mehānisms keratīta gadījumā. Biofilmu veidošanās nozīmīgums vairāk tiek uzsvērts kā īpaši bīstams pacientiem pēc kataraktas operācijas [1].

Šo apgalvojumu apstiprina *Rossetti et al.*, kuri pētījuši *S. epidermidis* biofilmas veidošanos pacientiem, kam pēc kataraktas ekstrakcijas komplikācija bija izraisījusi endoftalmītu. Pētījumā tika izmantoti 40 *S. epidermidis* celmi no pēcoperācijas endoftalmītiem. Biofilmas tika audzētas mikrotitrēšanas platēs 24 h. Rezultāti parāda, ka 75% gadījumu no *S. epidermidis* celmiem, kas izolēti no pacientiem, kam ir endoftalmīts, tiek uzrādīti virulences marķieri (*icaA*, *icaD*), kas ir būtiski nepieciešami stabilas biofilmas veidošanās procesos [12].

Pēdējā laika mikrobioloģiskie pētījumi pierādījuši, ka viens no galvenajiem adhēzijas un virulences faktoriem ir *ica* operona klātesamība baktērijās. Arī mūsu pētījuma gadījumā, lietojot *icaA* (+) *S. epidermidis* suspensijas, baktēriju adhēzijas spējas kontaktlēcās ir izteikti augstākas. Kā jau minēts medicīniskās literatūras apskatā, *S. epidermidis* galvenais virulences faktors ir spēja veidot biofilmas. Šī pētījuma viens no uzdevumiem bija mikroskopiski ieraudzīt *S. epidermidis* kolonijas uz kontaktlēcu virsmas un izvērtēt, vai tās ir spējušas veidot mikroorganismu kopumu jeb biofilmu. Apskatot visus eksperimentā izveidotos paraugus, nevienā gadījumā netika konstatēta biofilma kā mikroorganismu monoslānis, bet gan tika atrastas vienkāršas *S. epidermidis* kolonijas, arī izmantojot *icaA* (+) baktēriju kultūras.

Pētījumā tika pierādīts, ka *S. epidermidis* adhēzija uz virsmas notiek, kā arī notiek baktēriju vairošanās, jo nebija vērojamas atsevišķas baktērijas, bet gan to kolonijas. Iespējamais skaidrojums ir pārāk īss novērojuma laiks, lai izveidotos

biofilma. Pētījumos uzsvērts, ka, iespējams, biofilmu neveidošanās ir saistīta ar limitētām barības vielām fosfātu fizioloģiskajā buferšķīdumā (PBS), kuru izmantoja eksperimentā. Samazināts uzturvielu daudzums var samazināt *S. epidermidis* šūnu dzīvotspēju, jo īpaši, ja tās inkubē ilgāku periodu. Arī *Henriques et al.* pētījumā atzīst, ka par mikroorganismu suspensijas pamatsastāvdaļu labāk ir izmantot uzturvielām bagātāku šķīdumu, piemēram, mākslīgās asaras [6].

Dutta et al. pētījumos parādīts, ka laiks, kas nepieciešams neatgriezeniskai baktēriju adherencei un biofilmu veidošanai uz kontaktlēcu virsmas, ir būtisks faktors, kas dažādām baktēriju sugām var atšķirties. *S. epidermidis* adhēzija mīkstaļās kontaktlēcās mēdz būt salīdzinoši lēna, un biofilmu veidošanās notiek ilgāk par 16–24 h, kā arī ir ļoti atkarīga no suspensijas pamatšķīduma aģenta [2].

Kontaktlēcas kā biomateriāls ir lielisks modelis, ar kuru strādāt dažādos zinātniskajos pētījumos, kas saistīti ar baktēriju adherence izpēti. Neviena no medicīnā izmantotajām ierīcēm nav tik vienkārši lietojama kā kontaktlēca, tā paver lieliskas iespējas virulences faktoru pētījumiem *in vitro* vidē.

Secinājumi

1. *S. epidermidis* intensīvu adhēziju uzrādīja lietotu hidrogela materiāla *Methafilcon A* kontaktlēcu gadījumā, savstarpēji līdzīgs adhēzijas apjoms tika novērots silikonhidrogela materiālos *lotrafilcon B* un *senofilcon*. Pētījumam izmantotajās kontaktlēcās, tika novērots augstāks adhēzijas apjoms nekā jaunu kontaktlēcu materiālu grupās.

2. Adhēzijas apjomu galvenokārt noteica attiecīgās kontaktlēcas hidrofobitāte, kas lietošanas laikā būtiski pastiprinās, jo palielinās asaru depoziņu veidošanās un virsmas reljefa raupjums.

3. *IcaA* (+) *Staphylococcus epidermidis* celmu gadījumā adhēzijas apjoms būtiski pieaug gan hidrogela, gan silikonhidrogela materiālos, salīdzinot tos ar *icaA*(-) *S. epidermidis* celmiem. Šī tendence saglabājas, ja ir dažādas *S. epidermidis* suspensiju koncentrācijas.

4. Uz inficētajām kontaktlēcām tika novērota *S. epidermidis* baktēriju biofilmas veidošanās sākuma stadija – baktēriju kolonijas.

Izmantotā literatūra

1. Cerca N., Pier G. B., Vilanova M., Oliveira R., Azeredo J. *Quantitative analysis of adhesion and biofilm formation on hydrophilic and hydrophobic surfaces of clinical isolates of Staphylococcus epidermidis*, *Research in Microbiology*, 2005, Vol. 156, pp. 506-514.
2. Dutta D., Cole N., Willcox M., Factors influencing bacterial adhesion to contact lenses. *Molecular vision*, 2012, Vol. 18, pp. 14-21.
3. Elder M. J., Stapleton F., Evans E., Dart J. K. G. *Biofilm – related infections in ophthalmology*, Royal College of Ophthalmologists, 2001, Vol. 9, No. 3, pp. 102-109.
4. Fey P. D., Olson M. E., Current concepts in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Future Microbiology*, 2010, Vol. 5, No. 6, pp. 917-933.
5. Fitzpatrick F., Humphreys H., O'gase J. P. The genetics of staphylococcal biofilm formation. *J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 2005, 11, pp. 967-973.

6. Henriques M, Sousa C., Lira M., Elisabete M., Olivera R. Olivera R., Azeredi J. Adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis* to Silicone–Hydrogel Contact Lenses. *Optometry and vision science*, 2005, Vol. 82, No. 6, pp. 446-450.
7. Klotz S. A., Penn Ch. C., Negvesky G. J., Butrus S. I. Fungal and Parasitic Infections of the Eye, *Clinical Microbiology Reviews*. *ASM News*, 2000, Vol. 13, No. 4, p. 668.
8. Kumar A., Hua Z., Jermome O., Duoia W., Simin M., Rani B., Willcox M. Bacterial adhesion to unworn and worn silicone hydrogel lenses. *Optometry and Vision Science*, 2012, Vol. 89, No. 8, pp. 1095-1106.
9. Madigan M. T., Martinko J. M., Stahl D. A., Clark D. P. *Brock Biology of Microorganisms*. 3rd ed., Pearson Education, 2012, pp. 476-482.
10. Nester E. W., Anderson D. G., Roberts C. E., Nester M. T. *Microbiology: A human perspective*. 6th ed, McGraw-Hill, 2009, 40, 83-86, pp. 251-222.
11. Osato M. *Ocular Infection and Immunity*. Mosby-Year Book Inc., 2010, pp. 183-191.
12. Rossetti S., Alessandro L., Pellegrino F., Carrasco M. A. The effect of ketorolac on biofilm of *Staphylococcus epidermidis* isolated from post- endophthalmitis. *Springer 2012*, pp. 89-93.
13. Santos L., Rodrigues D., Lira M., Real O., Oliveira M. E., Vilar R., Pimente E. Y., Azeredo J. Bacterial Adhesion to Worn Silicone Hydrogel. *Optometry and Vision Science*, 2008, Vol. 85, No. 7, pp. 520-525.
14. Seal D., Pleyer U. *Ocular Infection*. 2nd ed., Informa Healthcare USA, 2007, pp. 152-159.
15. Seung-Hak C., Naber K., Hacker J., Ziebuhr W., Detection of the *icaADBC* gene cluster and biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* isolates from catheter-related urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2002, No. 19, pp. 570-575.
16. Thiel H. J., Schumacher U. Normal flora of the human conjunctiva: examination of 135 persons of various ages. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1994, Vol. 205, No. 6 pp. 348-357.
17. Vuong C., Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Elsevier*, 2002, No. 4, pp. 481-489.

Summary

The aim of the study was to investigate *S. epidermidis* adhesion to surfaces from soft contact lenses. The task was to determine the ability of *S. epidermidis* adherence in case of new and worn soft contact lenses, using *icaA* (+) and *icaA* (–) *S. epidermidis* strains.

The methods: lenses of 5 materials were soaked in *S. epidermidis* solutions, incubated, consisted of histological material, examined microscopically in magnification 10 × 100.

Results: All contact lenses possess adhesion, in new contact lenses' group lotrafilcon B possess the most of adhesion, in case of the worn lenses – methafilcon A. Adhesion depended on hydrophobicity of contact lenses and tears' deposit formation. Adhesion of *icaA* (+) *S. epidermidis* strain was higher than *S. epidermidis icaA* (–). Biofilm formation was observed in the early stage – bacterial colonies.

Keywords: contact lenses, *S. epidermidis*, adhesion, biofilm, *icaA* gene.

LU Akadēmiskais apgāds
Baznīcas iela 5, Rīga, LV-1010
Tālrunis 67034535

Iespīests SIA “Latgales druka”