

LATVIJAS UNIVERSITĀTES  
RAKSTI

ACTA UNIVERSITATIS  
LATVIENSIS



Medicīna  
Medicine

668

LATVIJAS UNIVERSITĀTES  
RAKSTI  
668. SĒJUMS

# Medicīna

SCIENTIFIC PAPERS  
UNIVERSITY OF LATVIA  
VOLUME 668

# Medicine

**SCIENTIFIC PAPERS**  
**UNIVERSITY OF LATVIA**  
**VOLUME 668**

Medicine

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

LATVIJAS UNIVERSITĀTES  
RAKSTI

668. SĒJUMS

Medicīna

**Redakcijas kolēģija:**

**Māris Baltiņš**, *Dr. habil. med.*, prof. (I.U.) (galvenais redaktors)

**Pēteris Alberts**, *PhD.*, prof. (Zviedrija)

**Irje Kollans (Irjo Collan)**, *PhD.*, prof. (Turku universitāte, Somija)

**Ilmārs Lazovskis**, *Dr. habil. med.*, prof. (P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca)

**Renāte Līgere**, *Dr. habil. med.*, prof. (LŪ Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūts)

**Māris Mihelsons**, *Dr. habil. med.*, prof. (LŪ)

**Nikolajs Sjakste**, *Dr. habil. med.*, prof. (I.U.)

**Aija Žileviča**, *Dr. habil. med.*, prof. (LŪ)

Atbildīgais redaktors **Māris Baltiņš**

Visi krājumā ievietotie raksti ir recenzēti

Pārpublicēšanas gadījumā nepieciešama Latvijas Universitātes atļauja  
Citējot atsauce uz izdevumu obligāta

© Latvijas Universitāte, 2004

© Apgāds "Rasa ABC", SIA, datorsalikums, 2004

## Saturs

<i>M. Bukovskis, N. Jurka, I. Taijans.</i> Lielas un mazas iedarbīgo kortikosteroīdu devas salīdzinošā ietekme uz astmas klīniskajiem simptomiem, plaušu funkcionālajiem rādītājiem un iekaisuma aktivitātes marķieriem	7
<i>I. Daugule, I. Rumba, L. Engstrand, J. Ejderhamn.</i> Characteristics of <i>Helicobacter pylori</i> infection among children in Riga	21
<i>D. Gulbe, I. Paudere.</i> Māsa – pacientu izglītotāja primārās veselības aprūpes sistēmā	29
<i>I. Paudere, D. Gulbe.</i> Māsu izglītības pieredze	36
<i>I. Iljinskis V., Gordjušina, N. Možeiko, V. Šumakovs.</i> Miokarda dekompensācijas histomorfoloģiskais raksturojums dilatācijas kardiomiopātijas gadījumā	43
<i>V. Šumakovs, I. Iljinskis, V. Gordjušina, L. Beļeckaja.</i> Allotransplantēto nieru patomorfoloģiskais raksturojums	52
<i>S. Isajevs.</i> Baktēriju un <i>candida</i> ģints sēņu asociācijas hroniska tonsilīta pacientiem	59
<i>K. Ivanova, S. Takemoto, H. Taguchi, E. Miklaševičs, M. Murovska.</i> Construction of the Plasmids Carrying HTLV-1 Sequences Suitable for Study of their Effect on Viral Replication	69
<i>G. Jankovskis, I. Beldava, M. Vītola, A. Čāriškis.</i> Kaula smadzeņu cēlna sānu nozīme kaula blīvuma veidošanā	89
<i>A. Jezupovs, D. Meirena, M. Dzintare, M. Mihelsons, N. Sjakste.</i> NO – metabolītu (nitrītu nitrātu) līmenis pacientu eksudātos pēc centrālām hemioplastiām ar sintētisko materiālu	82
<i>I. Kokare, Dž. Krūmiņa.</i> Nabadzība un bērnu augšanas procesa retardācija Latvijā	87
<i>S. Lapiņa.</i> Pieaugušu cilvēku dzīves kvalitātes vērtējums, izmantojot PVO metodiķu	103
<i>M. Leja, Ē. Reinholds, G. Brežinskis, A. Āboltiņš, A. Lejnicks.</i> Duodenogastrālā atvilkņa un gremošanas sistēmas sūdzību korelācija	109
<i>I. Mudrevica, R. Ligere.</i> Leptīns – vielmāņas fizioloģiskais regulētājs	124
<i>J. Markovs.</i> Comparison of Prostaglandine E <sub>1</sub> and Sucralfate in the Protection Against Ethanol-Induced Gastric Bleeding	131
<i>J. Markovs, B. Rozentule, L. Vīksna.</i> Histochemical and Ultrastructural Study of Iron-Loaded Liver Cells in Rodents and Men	135
<i>I. Pontaga, G. Knipše.</i> Pēdas locītavas nestabilitātes cēloņi pēc laterālo saišu sastiepuma	140
<i>G. Parkalne, D. Leja, U. Vikmanis.</i> Dzīves kvalitātes jautājumi onkoloģijā	148
<i>G. Parkalne, V. Svajatoha, D. Leja, I. Buiķis, U. Vikmanis.</i> Prognostisko faktoru loma primārā krūts vēža ārstēšanā	159
<i>N. Švinka, L. Plakane, A. Elksne.</i> Ārpusšūnas kālija paliehnātas koncentrācijas ietekme uz skeleta muskuļu kontrakcijām	168
<i>A. Žileviča.</i> Vides faktoru ietekme uz cilvēka veselību	175
<i>A. Žileviča, T. Tračevska, I. Vingre, R. Pabērzu.</i> Identification of Methicillin Resistance in <i>Staphylococci</i>	183



## Lielas un mazas inhalējamo kortikosteroīdu devas salīdzinošā ietekme uz astmas klīniskajiem simptomiem, plaušu funkcionālajiem rādītājiem un iekaisuma aktivitātes marķieriem

Māris Bukovskis, Normunds Jurka, Immanuelš Taivans

LU Medicīnas fakultāte.

P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca. Pulmonoloģijas un alergoloģijas centrs

**Background.** Most previous trials on comparison of inhaled steroid doses are based only on monitoring of respiratory function and clinical signs of bronchial asthma. Relatively few trials investigate the impact of different inhaled steroid doses on inflammatory markers. The aim of our trial was to compare the effectiveness of treatment with large and small doses of fluticasone propionate on sputum and blood eosinophilia and bronchial hyperresponsiveness.

**Patients and methods.** There were 19 nonsmoking steroid naïve patients with moderate atopic bronchial asthma recruited in our trial (10 in group A – 1000 mg of fluticasone propionate per day, 9 in group B – 200 mg fluticasone propionate per day). Morning and evening PEF, beta-2-agonist consumption and asthma symptom scores were monitored by patient daily record cards. Bronchial hyperresponsiveness (metacholine PD<sub>20</sub>), FEV<sub>1</sub>, blood eosinophilia and differential cell count in induced sputum were measured at baseline and 4, 12 and 24 weeks after treatment initialization.

**Results.** We observed correlations between metacholine IgPD<sub>20</sub> and total symptom score ( $k = 0.50$ ;  $p < 0.05$ ), blood and sputum eosinophilia ( $k = 0.68$ ;  $p < 0.05$ ), blood eosinophilia and absolute basic FEV<sub>1</sub> L ( $k = 0.45$ ;  $p < 0.05$ ), PEF variability and sputum neutrophil count ( $k = 0.57$ ;  $p < 0.05$ ), sputum neutrophilia and total symptom score ( $k = 0.54$ ;  $p < 0.05$ ). There were no correlation observed between basal metacholine PD<sub>20</sub> and relative eosinophil count in induced sputum, sputum eosinophilia and FEV<sub>1</sub>, beta-2-agonist inhalation count and asthma symptom score.

During treatment there was a significant improvement of absolute FEV<sub>1</sub> in group A 12 weeks after the beginning of treatment ( $p < 0.05$ ). A statistically significant FEV<sub>1</sub> % difference between treatment groups was reached 24 weeks after randomization ( $p < 0.05$ ). A decrease of bronchial hyperresponsiveness (metacholine PD<sub>20</sub>) was observed only in group A, but the difference between treatment groups did not reach statistical significance. The sputum eosinophilia difference reached statistical significance 12 and 24 weeks after treatment initialization ( $p < 0.05$  and  $p < 0.001$  respectively). The clinical symptom score, beta-2-agonist inhalation count and days without asthma were similar in both groups during all 24 weeks of treatment.

**Conclusions.** Treatment with a large fluticasone propionate dose is associated with better sputum and blood eosinophilia control, but the effect on bronchial hyperreactivity and clinical symptoms of asthma is similar to a small dose treatment group. Steroid naïve patients with moderate atopic asthma should be initially treated with a large dose of inhaled corticosteroids. Sputum eosinophilia is the best marker of airway inflammation but bronchial hyperreactivity reflects more complex processes of asthma pathogenesis (airway inflammation and remodeling of the bronchial wall).

**Raksturvārdi:** bronhiālā astma, inhalējamie kortikosteroīdi, eozinofilie un neutrofilie leikocīti, bronhu hiperreaktivitāte.



## Ievads

Inhalējamie kortikosteroīdi ir visefektīvākie līdzekļi bronhiālās astmas ārstēšanā. Īpaši pacientiem ar vidēji smagu un smagu astmu un pastāvīgiem slimības simptomiem. Pēdējo gadu laikā veikti daudzi pētījumi inhalējamo kortikosteroīdu terapijas ietekmes novērtēšanai bronhiālās astmas slimniekiem. Lielākā daļa pētījumu aprobežojas ar ārējās elpošanas rādītāju (FEV<sub>1</sub>, PEF) izmaiņu un klīnisko simptomu (astmas lēkņu skaits, nakts pamošanās, beta-2-agonistu inhalāciju skaits) novērtēšanu, bet salīdzinoši maz ir pētījumu, kas novērtētu dažādu inhalējamo steroīdu devu ietekmi uz iekaisuma aktivitāti. Tāpat kā jebkuram medikamentam, arī inhalējamiem kortikosteroīdiem svarīgi ir novērtēt dažādu devu efektivitāti, precīzēt minimālo efektīvo devu un noteikti maksimālo devu, kas nebūtu potenciāli bīstama pacientam. Lai gan labu klīnisko efektu un mirstības riska samazināšanos var iegūt, lietojot salīdzinoši nelielas inhalējamo kortikosteroīdu devas, daudzos pētījumos konstatēta suboptimāla astmatiska iekaisuma kontrole pat lielu devu lietošanas gadījumā (*Booth, 1995; Busse, 1998; Suissa, 2000*).

Astmatiska iekaisuma aktivitātes kontrolei tiek izmantoti īpaši iekaisuma aktivitātes rādītāji - bronhu hiperreaktivitāte un eozinofīlo leikocītu skaits inducētajās krēpās un asinīs. Jāatzīmē, ka klīniskie kritēriji šādi novērtēšanai nav piemērotākie (*Griffin, 1991; Pizzichini, 1996; Sont, 1996; De Blay, 1998; Gutierrez, 1999*).

Pēdējos gados ir ieteikts ārstēšanu uzsākt ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, lai ātri sasniegtu optimālu astmas klīnisko un iekaisuma kontroli (*Barnes, 1998; Adachi, 2001*). Šī nostādne iekļauta arī vairākās Eiropas valstu astmas ārstēšanas vadlīnijās (*The British Guidelines on Asthma Management, 1995; Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 1997*). Salīdzinot lielākas un mazākas devas ietekmi uz dažādiem astmas parametriem, rezultāti dažādos pētījumos ir atšķirīgi un pretrunīgi (*Van der Molen, 1998; Meijer, 1999*). Kopumā ir pārāk maz informācijas, lai izdarītu galīgus secinājumus par inhalējamo kortikosteroīdu devām dažāda smaguma astmas ārstēšanā un par to, kādas metodes pielietot, lai optimāli sekotu iekaisuma procesam plaušās (*Tukiainen, 2000; Adams, 2000*).

**Pētījuma mērķis** bija salīdzināt lielas un mazas inhalējamo kortikosteroīdu devas ietekmi uz tādiem iekaisuma aktivitātes rādītājiem kā eozinofīlo un neitrofilo leikocītu skaits inducētajās krēpās, eozinofīlija asinīs un nespecifiska bronhu reaktivitāte, kā arī precīzēt šo rādītāju saistību ar klīnisko ārstēšanas efektivitāti.

## Pacienti un metodes

### Pacientu atlase un pētījuma struktūra

Atļauja veikt pētījumu tika saņemta Valsts Bioētikas komisijā. Pirms pētījuma pacients tika iepazīstināts ar tā gaitu un nozīmi. No visiem pacientiem tika saņemta parakstīta piekrišanas anketa un informācijas lapa. Pacientam bija tiesības jebkurā brīdī pārtraukt piedalīšanos pētījumā.

Pētījumā tika iekļauti 18 gadus veci un vecāki pacienti nesmēķētāji (nesmēķē vismaz 6 mēnešus, un agrākais smēķēšanas stāžs nepārsniedz 10 paciņgadus) ar vidēji

smagu persistējošu (alerģisku) bronhiālo astmu, kuri iepriekš nav lietojuši inhalējamos kortikosteroīdus un citus pretiekaisuma līdzekļus (leikotriēnu antagonistus, teofilīnu, kromoglicīnskābes preparātus) vai ilgstošas iedarbības beta-2-agonistus (salmeterolu, formoterolu). Pacientu FEV<sub>1</sub> iekļāvās 50–100% robežās no individuālās normas, un FEV<sub>1</sub> reversibilitāte 15 minūtes pēc 400 µg salbutamola inhalācijas bija 12%. Visiem pacientiem sākotnēji bija izteikti paaugstināta nespecifiskā bronhu reaktivitāte.

Pētījumā piedalījās 19 pacienti. Demogrāfiskie rādītāji starp terapijas grupām pētījuma sākumā statistiski ticami neatšķīrās (skat 1. tabulu).

1. tabula

### Pacientu demogrāfiskie rādītāji abās terapijas grupās

Neviens no rādītājiem starp abām grupām statistiski ticami neatšķīrās ( $p > 0.05$ ).

Dati tabulā izteikti kā vidējais aritmētiskais ± vidēja aritmētiskā reprezentācijas intervāls

	A grupa flutikazona propionāts 1000 µg/diennaktī	B grupa flutikazona propionāts 200 µg/ diennaktī
Pacientu skaits	10	9
Dzimums, vīrieši/sievietes	5/5	6/3
Vecums, gadi	40,7 ± 8,1	42,9 ± 8,7
Augums, cm	169,7 ± 7,1	171,6 ± 6,8
Svars, kg	71,9 ± 9,4	78,8 ± 9,1
Slimības ilgums, gadi	15,1 ± 7,5	15,1 ± 6,6

2. tabula

### Pētījuma protokola shēma

	1. vizīte – 2 nedēļas	2. vizīte 0 nedēļas	3. vizīte 4 nedēļas	4. vizīte 12 nedēļas	5. vizīte 24 nedēļas
Pieķiršanas formas parakstīšana	X				
Bronhodilatācijas tests	X				
Spirogrāfija		X	X	X	X
Bronhoprovokācijas tests		X	X	X	X
Ierosināto krēpu iegūšana		X	X	X	X
Asins analīze		X	X	X	X
Pacienta dienasgrāmatas pārbaude	X	X	X	X	X

Pēc 2 nedēļu ilga ievada perioda, kurā laikā pacienti turpināja saņemt tikai īsas iedarbības beta-2-agonistus pēc vajadzības, tie tika sadalīti divās grupās, kuras attiecīgi saņēma 24 nedēļu ilgu ārstēšanu ar 500 µg (A grupa) un 100 µg (B grupa) flutikazona propionāta (FP) 2 reizes dienā no *Diskus/Accuhaler*<sup>TM</sup> pulvera inhalatora. Papildus pēc vajadzības tika izmantots īsas iedarbības beta-2-agonists salbutamols (*Ventolin*<sup>TM</sup>) no dozētā gāzu inhalatora astmas simptomu atvieglošanai. Kontroles vizītes tika nozīmētas 4, 12 un 24 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas (skat. 2. tab.).

### Pacientu dienasgrāmata

Pacienti visu pētījuma laiku aizpildīja dienasgrāmatu, atzīmējot rīta un vakara izelpas maksimumplūsmas (PEF) rādītājus, astmas lēkmju skaitu diēnā, astmas epizodes naktī, beta-2-agonistu inhalāciju skaitu un novērtējot astmas simptomus pēc noteiktas skalas (0 – simptomu nav, 1 – viegli simptomi vienu vai vairākas reizes dienā vai pamošanās vienu reizi naktī vai no rīta agrāk nekā parasti, 2 – simptomi vairākas reizes dienā, bet netraucē ikdienas darbus, vai pamošanās vairākas reizes naktī un no rīta agrāk nekā parasti, 3 – simptomi līdzīgi kā iepriekšējā gadījumā, tikai traucē ikdienas darbu vai miegu, 4 – pacients nav spējīgs apmeklēt darbu dienas laikā vai nevar aizmigt visu nakti). Izelpas maksimumplūsma tika novērtēta, izmantojot izelpas maksimumplūsmas mērītājus (*Mini-Wright*<sup>TM</sup>).

Analizējot dienasgrāmatas datus, tika ņemts vērā vidējais astmas lēkmju skaits dienā vai pamošanās skaits naktī, rīta un vakara PEF (absolūtītie un procentuālie rādītāji no normas), beta-2-agonistu inhalāciju skaits, vidējais simptomu novērtējums pēc skalas pēdejas nedēļas laika pirms kārtējās vizītes. No astmas brīvo dienu skaits (nav astmas lēkmju un nakts pamošanās, PEF  $\geq$  80% no normas, nav nepieciešamas beta-2-agonistu inhalācijas, nav astmas simptomu) tika aprēķināts procentos no kopējā dienasgrāmatā aizpildīto dienu skaita. PEF diennakts variabilitāte tika aprēķināta procentos kā starpība starp maksimālo un minimālo izelpas maksimumplūsmas vērtību.

### Ārējās elpošanas funkcijas un bronhu reaktivitātes noteikšana

Pētījuma laikā pacientiem tika kontrolēti ārējās elpošanas rādītāji (FEV<sub>1</sub>, FVC, Tifino indekss, PEF un FEF 75-25) un noteikta metaholīna provocējošā deva, kas samazina FEV<sub>1</sub> par 20% (PD<sub>20</sub>), izmantojot *Jaeger Masterscreen* spirogrāfu. Bronhu provocācijas tests tika veikts, izmantojot standarta provocācijas shēmu. Metaholīna aerosols atbilstošā koncentrācijā tika iesmidzināts krājtelpā (*Folumatic*<sup>TM</sup>) 3 sekunžu ilgā laika sprādzī, un pacients veica ieelpu no krājtelpas. Metaholīna deva krājtelpā tika aprēķināta empīriski, izmantojot modeļa eksperimentu ar radioaktīvo <sup>99m</sup>Tc gamma kamerā. Kumulatīvā provocējošā deva (PD<sub>20</sub>) tika aprēķināta ar *Jaeger Masterscreen* bronhu provocācijas datorprogrammas palīdzību. FEV<sub>1</sub> % reversibilitāti aprēķināja kā starpību starp FEV<sub>1</sub> % 15 minūtes pēc 400 mg salbutamola inhalācijas un FEV<sub>1</sub> % pirms inhalācijas.

### Krēpu indukcija un apstrāde

Inducētās krēpas tika iegūtas pēc standartizetas metodes (Pin, 1992). Pirms indukcijas pacients inhalēja 400 mg salbutamola, un 15 minūtes pēc tās tika veikta

spirogrāfija. Pacients inhalēja 4% NaCl šķīdumu no ultraskaņas inhalatora (*TUR-1/SI 50*, Vācija), līdz tika iegūts ap 5 ml krēpu vai indukcijas ilgums sasniedza 30 min. Lai samazinātu siekalo piejaukumu, pirms krēpu atklepošanas pacientam bija jāizskalo mute ar ūdeni, kas tika izspļauts atsevišķā traukā. Ja FEV<sub>1</sub> procedūras laikā pazeminājās par > 20% no pēcbronhodilatacijas līmeņa, krēpu indukcija tika pārtraukta.

Iegūtās krēpas tika uzglabātas ledusskapī +4°C temperatūrā līdz tālākai apstrādei, bet ne ilgāk par 2 stundām (*Pizzichini, 1997*). Lai krēpas sašķeltu, tās tika sajauktas ar līdzīgu daudzumu 1 mM diitotretola šķīduma (DTI) Henksa buferētajā fizioloģiskajā šķīdumā (HBSS) un 12–15 minūtes inkubētas 37°C temperatūrā (*Thomas, 1995*).

Daļu sašķeltā parauga krāsoja ar genciānvioleto un izmantoja kopējā sūnu skaita noteikšanai Neibauera kamerā, skaitot 2x400 mazos kvadrātņus. 1 ml sašķeltā parauga skaloja un izmantoja uztriepes preparātu pagatavošanai, kurus vēlāk krāsoja pēc *May-Grünwald-Giemsa* metodes. No šīm uztriepēm veica diferencēto sūnu skaitīšanu. Ja vidējais plakanā epitēlija daudzums uztriepes preparātos un Neibauera kamerā bija  $\geq 20\%$ , tad paraugu uzskatīja par nederīgu sakarā ar lielu siekalo piejaukumu. Krēpu skaitīšanu veica neatkarīgs eksperts, kuram nebija informācijas par pacientu klīnisko stāvokli un saņemto inhalējamo kortikosteroīdu devu.

### Datu statistiskā apstrāde

Iegūtie rezultāti tika izteikti kā vidējais aritmētiskais, kam tika aprēķināta standarta novirze, standarta kļūda, ticamības intervāls, kā arī asimetrijas un ekscēsa rādītāji. Rezultātu atšķirību ticamību starp grupām noteica, izmantojot pāra t-testu. Tika veikta korelācijas analīze starp dažādiem rādītājiem un aprēķināta korelācijas ticamības pakāpe.

## Rezultāti

No 19 iekļautajiem pacientiem pētījumu pabeidza 17 pacienti, 2 pacienti no B grupas izstājās nepietiekošas ārstēšanas efektivitātes dēļ (smags bronhiālās astmas paasinājums). Galvenie pētījuma rādītāji apkopoti 3. tabulā.

Analizējot sākotnējos datus pirms inhalējamo kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas, pacientiem eozinofīlo leikocītu relatīvais skaits inducētajās krēpās nekorelēja ar provocējošo metaholīna devu (PD<sub>20</sub>) ( $k=-0,10$ ;  $p>0,05$ ). Tāpat netika novērota ticama korelācija starp eozinofīliju krēpās un FEV<sub>1</sub>, beta-2-agonistu patēriņu un astmas simptomu aktivitāti. Turpretim, logaritmisks PD<sub>20</sub> vērtība apgriezti korelēja ar diennakts simptomu intensitāti ( $k=-0,50$ ;  $p<0,05$ ; skat 1. att.).

Eozinofīlo leikocītu procentuālais skaits asinīs ticami korelēja ar eozinofīlo leikocītu skaitu krēpās ( $k=0,63$ ;  $p<0,05$ ) un sākotnējo FEV<sub>1</sub> absolūto vērtību ( $k=0,45$ ;  $p<0,05$ ; skat 2. un 3. att.).

Savukārt PEF variabilitāte samazinājās apgriezti proporcionāli neitrofilo leikocītu skaita pieaugumam inducētajās krēpās ( $k=-0,57$ ;  $p<0,05$ ). Novēroja arī krēpu neitrofilo leikocītu skaita tieši proporcionālu korelāciju ar diennakts simptomu intensitāti ( $k=0,54$ ;  $p<0,05$ ).

Analizējot ārējās elpošanas rādītājus inhalējamo kortikosteroīdu terapijas ietekmē,

3. tabula

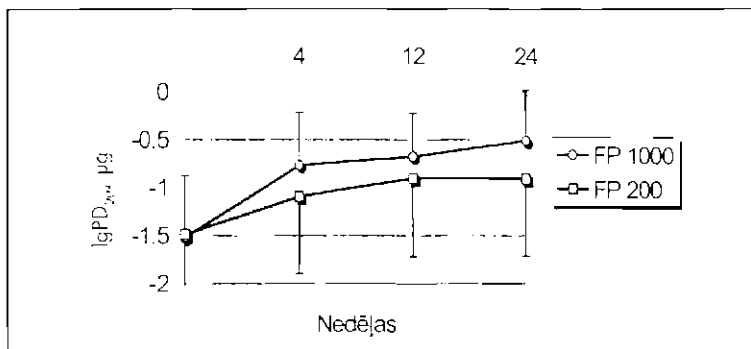
## Galvenie rādītāji abās grupās 24 nedēļu ilga ārstēšanas kursa laikā

Dati tabulā izteikti kā vidējais aritmētiskais ± vidējā aritmētiskā reprezentācijas intervāls

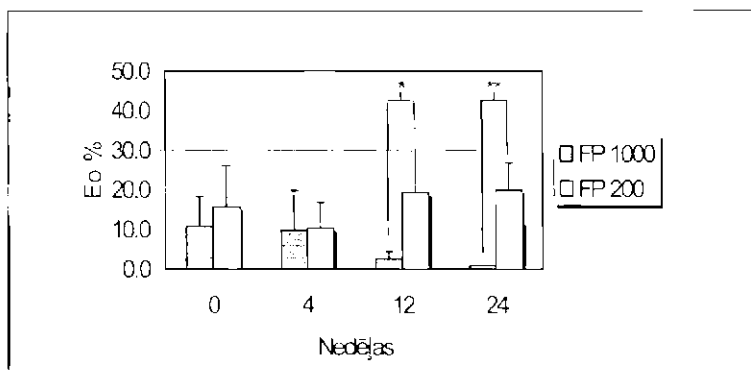
		Rādītāji pētījuma sākumā	Pēc 4 nedēļām	Pēc 12 nedēļām	Pēc 24 nedēļām
FEV <sub>1</sub> , l.	A grupa	2,54 ± 0,47	3,23 ± 0,61	3,38 ± 0,57	3,45 ± 0,66
	B grupa	2,74 ± 0,56	3,04 ± 0,82	2,85 ± 0,86	2,76 ± 0,85
FEV <sub>1</sub> , %	A grupa	75,6 ± 8,0	97,0 ± 8,6	101,1 ± 4,6	102,7 ± 7,9
	B grupa	78,2 ± 9,8	86,2 ± 16,4	81,5 ± 20,4	78,8 ± 19,7
Metaholīna PD <sub>20</sub> , mg	A grupa	0,089 ± 0,066	0,703 ± 1,044	0,494 ± 0,549	0,593 ± 0,281
	B grupa	0,116 ± 0,134	0,890 ± 1,250	0,937 ± 1,159	0,963 ± 1,243
Eo % inducētajās krēpās	A grupa	10,83 ± 7,43	9,84 ± 9,87	2,66 ± 1,87	0,82 ± 0,05
	B grupa	15,79 ± 10,37	10,33 ± 6,45	19,29 ± 16,50	19,93 ± 7,05
Eo % asinīs	A grupa	7,64 ± 2,7	5,18 ± 1,99	3,53 ± 1,62	3,71 ± 1,83
	B grupa	6,21 ± 1,66	6,50 ± 1,17	5,92 ± 2,28	5,37 ± 1,89
Rīta PEF, l./min	A grupa	380 ± 62	484 ± 98	479 ± 99	492 ± 93
	B grupa	374 ± 111	449 ± 119	424 ± 133	427 ± 147
Rīta PEF, %	A grupa	80,3 ± 9,2	102,6 ± 10,7	100,8 ± 9,6	103,7 ± 8,5
	B grupa	73,8 ± 18,0	88,2 ± 16,8	83,8 ± 21,2	83,8 ± 22,7
Beta-2-agonistu inhalācijas diennaktī	A grupa	1,87 ± 0,57	1,05 ± 0,45	0,81 ± 0,49	0,70 ± 0,48
	B grupa	1,49 ± 0,62	0,79 ± 0,46	0,75 ± 0,47	0,71 ± 0,50
Nakts astmas epizodes	A grupa	0,97 ± 0,56	0,33 ± 0,30	0,06 ± 0,14	0,09 ± 0,20
	B grupa	0,57 ± 0,35	0,22 ± 0,40	0,24 ± 0,39	0,21 ± 0,46
Diennakts sīptomi (skala 0-4)	A grupa	1,70 ± 0,69	0,65 ± 0,58	0,57 ± 0,70	0,50 ± 0,60
	B grupa	1,07 ± 0,47	0,53 ± 0,52	0,51 ± 0,53	0,50 ± 0,60
Dienas bez astmas, %	A grupa	15,0 ± 5,12	35,0 ± 17,6	40,7 ± 19,8	44,5 ± 24,5
	B grupa	16,9 ± 14,3	47,0 ± 20,8	50,4 ± 21,4	54,3 ± 22,8

FEV<sub>1</sub> absolūtās vērtības A grupā sasniedza statistiski ticamu uzlabošanos, salīdzinot ar izejas līmeni, 12 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma ( $p < 0,05$ ), bet B grupā to nenovēroja. Kaut gan A grupā rādītāji bija augstāki, starpība starp abām grupām statistisku ticamību nesasniedza. FEV<sub>1</sub>, % statistiski ticami palielinājās A grupā jau 4 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pieaugums saglabājās visu pētījuma laiku ( $p < 0,001$ ). Arī B grupā novēroja nelielu FEV<sub>1</sub>, % palielināšanos, bet tā nebija ticama. Ticama atšķirība starp grupām tika sasniegta 24 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma ( $p < 0,05$ ; skat 4. att.).

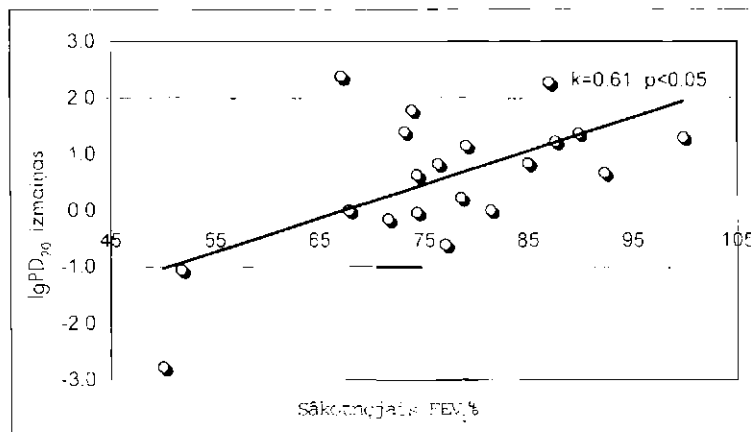
Ticami labāka FEV<sub>1</sub> absolūto un procentālo rādītāju izmaiņa ārstēšanas rezultātā bija novērojama A grupā salīdzinājumā ar B grupu 12 un 24 nedēļas pēc ārstēšanas sākuma (attiecīgi  $p < 0,05$  un  $p < 0,01$ ).



1. attēls. Nespecifiskās bronhu reaktivitātes (PD<sub>20w</sub>) korelācija ar diennakts simptomu aktivitāti (k = -0,50; p<0,05).



2. attēls. Eozinofilo leukocītu relatīvā skaita korelācija asinīs un inducētajās krēpās (k = 0,62; p<0,05).

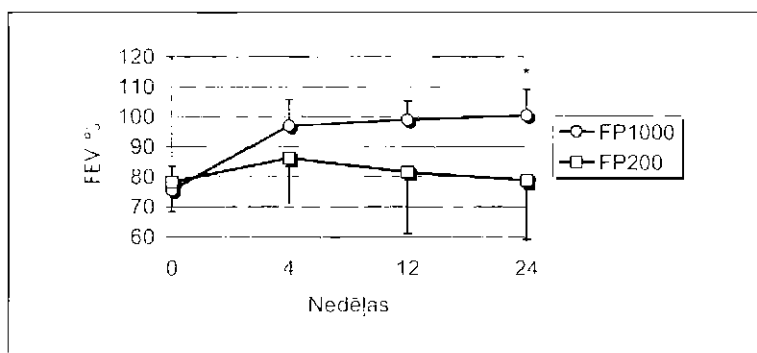


3. attēls. Eozinofilo leukocītu relatīvā skaita korelācija ar sākotnējo FEV<sub>1</sub> L (k = -0,45; p<0,05).

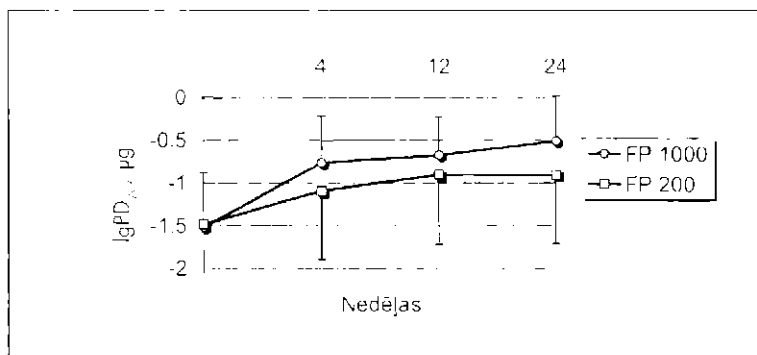
Ticamu  $PD_{20}$  uzlabošanās, salīdzinot ar izejas rādītājiem, novēroja tikai A grupā, sākot no 12. ārstēšanas nedēļas, kas saglabājās līdz pētījuma beigām ( $p < 0.05$ ). Neskatoties uz statistiski ticamām ārējās eipošanas rādītāju un eozinofilijas atšķirībām, nozīmīgu atšķirību starp abu ārstēšanas grupu provocējošām devām  $PD_{20}$  nenovēroja (skat. 5. att.). Bronhu reaktivitāte 24 nedēļu laikā normalizējās 2 pacientiem A grupā un 2 pacientiem B grupā jeb kopumā 21% pacientu.

Eozinofīlo leukoocītu relatīvais skaits inducētajās krēpās statistiski ticami samazinājās tikai A grupā, sākot ar 12. ārstēšanas nedēļu ( $p < 0.05$ ). Sākot no 12. nedēļas, ticami atšķīrās arī eozinofīlo leukoocītu skaits pacientu grupās ( $p < 0.05$  pēc 12 nedēļām un  $p < 0.001$  pēc 24 nedēļām; skat. 6. att.).

Statistiski ticamu eozinofīlo leukoocītu skaita samazināšanos asinīs novēroja tikai pirmajā pacientu grupā 12 un 24 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ( $p < 0.01$ ).



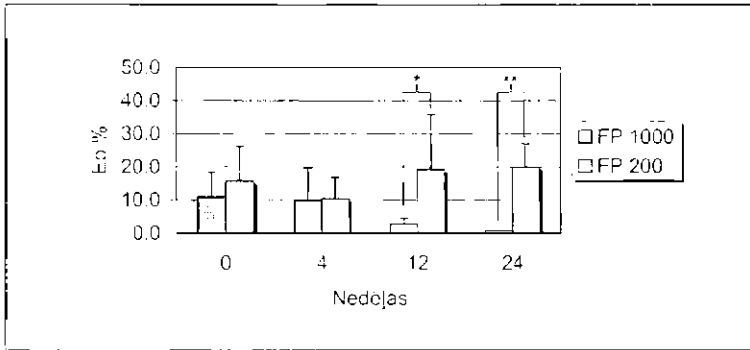
4. attēls. FEV<sub>1</sub> % dinamika, 24 nedēļas ārstējot ar 1000 un 200 μg flutikazona propionātu. Dati tabulā izteikti kā vidējais aritmētiskais ± vidējā aritmētiskā reprezentācijas intervāls.



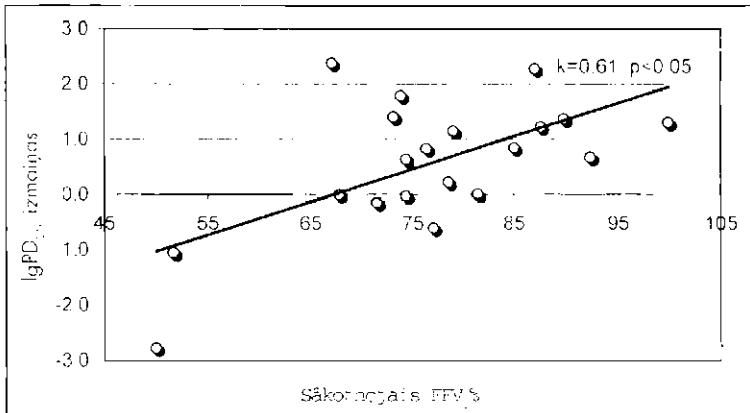
5. attēls. Nespecifiskās c. pceļu reaktivitātes ( $IgG_{1}PD_{20}$ ) pārmaiņas, 24 nedēļas ārstējot ar 1000 un 200 μg flutikazona propionātu. Dati tabulā izteikti kā vidējais aritmētiskais ± vidēju aritmētiska reprezentācijas intervāls.

Beta-2-agonistu paterīgš diennaktī ticami samazinājās pēc 4 nedēļām A grupā un pēc 12 nedēļām – arī B grupā. Efekts saglabājās visu pētījuma laiku ( $p < 0.05$ ). Ticamu atšķirību starp grupām nenovēroja nevienā pētījuma etapā. Ticami neatšķīrās arī rīta PEF, nakts lēkmju skaits un no astmas simptomiem brīvo dienu skaits, kas izteikts procentos – no kopējā dienu skaita.

Analizējot inhalējamo kortikosteroīdu terapijas efektivitātes rādītājus, jāatzīmē  $\lg PD_{20}$  izmaiņas tieši proporcionālā korelācija ar izejas FEV<sub>1</sub> % ( $k=0.61$ ;  $p<0.05$ ). Jo zemāki bija bazālie FEV<sub>1</sub> rādītāji, jo mazāks ārstēšanas rezultātā bija  $\lg PD_{20}$  pieaugums (skat. 7. att.).



6. attēls. Eozinofīlo leikocītu relatīvā skaita dinamika inducētajās krēpās. 24 nedēļas ārstējot ar 1000 un 200 μg flutikazona propionāta. Dati tabulā izteikti kā vidējais aritmētiskais ± vidējā aritmētiskā reprezentācijas intervāls.



7. attēls. Inhalējamo kortikosteroīdu izsauktās  $\lg PD_{20}$  izmaiņas korelācija ar bazālo FEV<sub>1</sub> % ( $k=0.61$ ;  $p < 0.05$ ).



## Diskusija un secinājumi

Apkopojot iegūtos rezultātus, mēs konstatējam, ka liela inhalējamo kortikosteroīdu deva (1000 µg flutikazona propionāta), salīdzinot ar mazu devu (200 µg flutikazona propionāta), pārlicecinoši nodrošināja ārējās elpošanas rādītāju (FEV<sub>1</sub>) uzlabošanos un eozinofilijas samazināšanos krēpās, bet mazāk izteiktas bija elpceļu hiperreaktivitātes atšķirības un līdzīga bija abu devu ietekme uz klīniskajiem simptomiem.

Mēs nenovērojam korelāciju starp eozinofilo leikocītu skaitu inducētajās krēpās un nespecifisko bronhu reaktivitāti, ārējās elpošanas rādītājiem, beta-2-agonīstu patēriņu un astmas simptomu aktivitāti. Turpretī nespecifiskā bronhu reaktivitāte bija saistīta ar diennakts simptomu intensitāti.

Par elpceļu hiperreaktivitātes cēloni tiek uzskatīts bronhu iekaisums. Agrākos pētījumos tika novērota krēpu eozinofilijas korelācija ar elpceļu obstrukcijas rādītājiem un bronhu hiperreaktivitāti (Kirby, 1987; Ferguson, 1989; Fahy, 1993; Ronchi, 1996). Pēdējos gados nav apstiprinājusies cieša saistība starp iekaisuma šūnu skaitu un nespecifisko bronhu reaktivitāti (Crimi, 1998; Spanavello, 1996; Ronchi, 1997). Korelācijas trūkumu starp bronhu reaktivitāti un eozinofiliju krēpās mūsu pētījumā var izskaidrot dažādi. Šajā pētījumā iekļauti pacienti ar vidēji smagu bronhiālo astmu un izteikti paaugstinātu bronhu reaktivitāti. Kā liecina literatūras dati, korelāciju izdodas atrast, ja pētījumā ir iekļauti dažādas smaguma pakāpes astmas slimnieki ar atšķirīgu bronhu reaktivitāti (Gutierrez, 1999). Bez tam vairākos pētījumos novērots bronhu reaktivitātes korelācijas trūkums ar kopējo eozinofilo leikocītu skaitu, turpretī atzīmēta samērā cieša korelācija ar aktivētu (EG2<sup>+</sup>) eozinofilo leikocītu skaitu inducētajās krēpās.

Bronhu hiperreaktivitāte, domājams, nav saistīta tikai ar iekaisumu bronhu sieniņā, bet atspoguļo arī citas astmai raksturīgas izmaiņas, kas varētu būt elpceļu pārstrukturēšanās procesa sekas (bazālās membrānas sabiezēšana, bronhu gludo muskuļu hiperplāzija) (Chetta, 1997; Crimi, 1998). Hiperreaktivitātes cēloniskie faktori acimredzot nav viendabīgi, bet kopumā šis rādītājs varētu būt visprecīzākais astmas aktivitātes kritērijs, kas ļautu precīzāk novērtēt inhalējamo kortikosteroīdu ārstēšanas efektivitāti (Sont, 1999).

Agrākajās publikācijās maz uzmanības tika pievērsta citu iekaisuma šūnu nozīmei bronhiālās astmas patoģenēzē. Piemēram, neitrofilajiem leikocītiem varētu būt nozīmīga loma smagas astmas patoģenēzē (Ronchi, 1996; Ronchi, 1997; Jatakanon, 1999). Ņemot vērā to, ka neitrofilija inducētajās krēpās ir smagas nereversīvas bronhu obstrukcijas pamatizpausme hroniskas obstruktīvas plaušu slimības slimniekiem, loģiska ir neitrofilo leikocītu skaita korelācija ar PEF variabilitāti un astmas simptomu intensitāti. Lai gan, tāpat kā jau minētajos pētījumos, mēs nenovērojam krēpu neitrofilijas saistību ar plaušu funkcionālajiem rādītājiem (FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF) un bronhu reaktivitāti (PD<sub>20</sub>) (Frangova, 1996; Ronchi, 1996; Ronchi, 1997; Jatakanon, 1999).

Arī citos pētījumos tika novērota asiņu eozinofilijas korelācija ar ārējās elpošanas rādītājiem (Griffin, 1991). Eozinofilijas samazināšanos lielas inhalējamo kortikosteroīdu devas ietekmē var izskaidrot ar izteiktāku lokālo pretiekaisuma efektu vai iespējamo sistēmisko efektu.

Līdzšinējo pētījumu rezultāti par dažādu inhalējamo kortikosteroīdu devu lietošanu ir pretrunīgi, salīdzinot atšķirības klīnisko simptomu un plaušu funkcionālo rādītāju

kontroles ziņā. Salīdzinoši nelielos pētījumos (128 pacienti) nav izdevies pierādīt dažādu inhalējamo steroīdu devu klīniskās efektivitātes atšķirības (Boe, 1989). Piemēram, Miyamoto *et al.* divos pētījumos, salīdzinot ārstēšanu ar budezonīdu, kuru devas ir 200 un 800 µg dienā, ieguva pretrunīgus datus par rīta PEF rādītājiem (Miyamoto, 2000; Miyamoto, 2001). Tukiainen *et al.*, tāpat kā musu pētījuma, konstatēja, ka 200 un 800 µg budezonīda diennaktī līdzīgi ietekmē gan klīniskos simptomus, gan beta-2-agonistu patēriņu un ārējās elpošanas rādītājus (izņemot FEV<sub>1</sub>), toties izraisa ticamas atšķirības seruma iekaisuma aktivitātes marķieru starpā (Tukiainen, 2000). Jāatzīmē, ka ticamu atšķirību daudzu klīnisko rādītāju starpā novēro tikai pētījumos ar ļoti lielu pacientu skaitu, piemēram, Dahl *et al.* pētījums, kurā tika iekļauti 672 pacienti (Dahl, 1993).

Mūsu pētījuma rezultāti sakrīt ar citiem literatūras datiem, kuros maza inhalējamo kortikosteroīdu deva neizsauc ievērojamu krēpu eozinofilijas samazināšanos, salīdzinot ar lielu devu, kas eozinofilo leikocītu skaitu ticami samazina (Taylor, 1999). Vairākos pētījumos novērota krēpu eozinofilijas devas atkarīga samazināšanās (Jatakanon, 1999; Taylor, 1999). Eozinofilo leikocītu skaitu inducētajās krēpās var izmantot kā labu iekaisuma aktivitātes kritēriju.

Kopumā jāsecina, ka liela deva spēj būtiskāk ietekmēt astmas norisi, samazinot gan nespecifisko bronhu reaktivitāti, gan iekaisuma aktivitāti, kas sakrīt ar citu pētnieku novērojumiem (Pedersen, 1995; Taylor, 1999; Gershman, 2000). Pētījumos, kuros sākotnēji tika izmantota liela inhalējamo kortikosteroīdu deva, tika iegūti labāki vēlmīnie rezultāti, nekā sākot ārstēšanu ar mazākām devām (Adachi, 2001). Tāpēc tiek ieteikts ārstēšanu uzsākt ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, kas nodrošina labu pretiekaisuma efektu, un turpmāk devu pakāpeniski samazināt līdz tā sauktajai "minimālai efektīvai devai", kas nodrošina pakāpenisku organisko pārmaiņu regresiju (Reddel, 2000).

Līdzīgi kā citos pētījumos, pat pēc salīdzinoši īga ārstēšanas kursa pacientu skaits, kam tika novērota bronhu reaktivitātes normalizēšanās, bija visai neliels (21%) (Woolcock, 1988; Juniper, 1990). Ir novērots, ka pat vēl ilgāka ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (līdz 10 gadiem) nespēj visiem pacientiem atjaunot normālu bronhu reaktivitāti (Lundgren, 1988).

Mūsu pētījums vēlreiz apstiprina iepriekšējos novērojumus, ka, lai nodemonstrētu terapeitiskās efektivitātes atšķirības starp dažādām inhalējamo kortikosteroīdu devām, nepieciešama visai atšķirīgu devu salīdzināšana. Tika arī apstiprināta secība, kādā astmas slimnieki reaģē uz ārstēšanu ar inhalējamiem kortikosteroīdiem. Sākumā izzuda klīniskie simptomi, tad normalizējās ārējās elpošanas rādītāji, izzuda eozinofīlija krēpās un, visbeidzot, mazinājās elpceļu hiperreaktivitāte. Jāsecina, ka elpceļu hiperreaktivitāte ir vismazāk jutīga pret ārstēšanu ar inhalējamiem kortikosteroīdiem (Jatakanon, 1999).

Gan attiecībā uz elpceļu reaktivitāti, gan eozinofiliju inducētajās krēpās pacientiem, kas saņēma lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, novēroja ne tikai no devas, bet arī no laika atkarīgu efektu, kas apstiprina ārstēšanas ilguma nozīmi (Juniper, 1990; Kraan, 1988). Nozīmīgas pārmaiņas tiek novērotas ilgākā laika posmā pēc ārstēšanas uzsākšanas, kas mazinā īslaicīgu pētījumu nozīmi pretiekaisuma un pārstrukturēšanās samazināšanās efekta izpētē.

## Secinājumi

1. Ārstēšana ar mazu inhalējamo kortikosteroīdu devu nodrošina labu astmas simptomu kontroli un apmierinošu ietekmi uz elpceļu hiperreaktivitāti, taču nespēj pietiekoši efektīvi nomākt iekaisumu bronhu sienā un neietekmē eozinofilo leukocītu skaitu asinīs.
2. Pacientiem ar vidēji smagu astmu un izteikti paaugstinātu bronhu reaktivitāti nepieciešama sākotnēja ārstēšana ar lielu inhalējamo kortikosteroīdu devu, jo tā nodrošina labāku iekaisuma aktivitātes kontroli.
3. Eozinofilo leukocītu skaitu inducētajās krēpās var izmantot kā iekaisuma aktivitātes kontroles rādītāju, turpretī elpceļu hipereaktivitāte ir visprecīzākais marķieris, kas raksturo kopējo astmas aktivitāti (iekaisums un pārstrukturēšanās).

## LITERATŪRA

1. Adachi M., Kohno Y., Minoguchi K. (2001). Step-down and step-up therapy in moderate persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol*; **124**(1-3): 414-416
2. Adams N.P., Bestall J.B., Jones P.W. (2000). Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD002738 [abstract]
3. Barnes P.J. (1998). Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the anti-inflammatory agents of choice in asthma. *J Allergy Clin Immunol*; **101**: s427-s433
4. Boe J., Rosenhall L., Alton M., Carlsson L.G., Carlsson U., Hermansson BA, Hetta L., Kiviloog J., Karlson BW, Lundback B (1989). Comparison of dose-response effects of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide in the management of asthma. *Allergy*; **44**(5):349-355
5. Booth H., Richmond I., Ward C., Gardiner P.V., Harkawat R., Walters EH (1995). Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; **152**(1): 45-52
6. The British Thoracic Society, the National Asthma Campaign, the Royal College of Physicians of London, in association with General Practitioners in Asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, the British Pediatric Respiratory Society, the Royal College of Pediatric and Child Health. The British Guidelines on Asthma Management (1995). Review and Position Statement. *Thorax*; **52** (Suppl. 1): s1-s21
7. Busse W.W., Chervinsky P., Condemi J (1998). Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol*; **101**: 457-463
8. Chetta A., Foresi A., Del Donno M., Bertorelli G., Pasci A., Olivieri D. (1997). Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest*; **111**(4): 852-857
9. Crimi E., Spanevello A., Neri M., Ind P.W., Rossi G.A., Brusaseo V. (1998). Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; **157**: 4-9
10. Dahl R., Lundback B., Malo J.L., Mazza J.A., Nieminen M.M., Saarelainen P., Barnacle H. (1993). A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group. *Chest*; **104**(5):1352-1358

11. De Bary F., Purohit A., Stenger R., Gries P., Hamberger C., David B., Frossard N., Pauli G. Serum eosinophil cationic protein measurements in the management of perennial and periodic asthma: a prospective study (1998). *Eur Respir J*; **11**: 594-598
12. Fahy J.V., Liu H., Wong H., Boushey H.A. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and healthy subjects (1993). *Am Rev Respir Dis*; **147**: 1126-1131
13. Ferguson A.C., Wong FB (1989). Bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children. Correlation with macrophages and eosinophils in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest*; **96**: 988-991
14. Frangova V., Sacco O., Silvestri M., Oddera S., Balbo A., Crimi E., Rossi G. (1996). BAL neutrophilia in asthmatic patients. A by-product of eosinophil recruitment? *Chest*; **110(5)**: 1236-1242
15. Gershman N.H., Wong H.H., Liu J.T., Fahy J.V. (2000). Low- and high-dose fluticasone propionate in asthma; effects during and after treatment. *Eur Respir J*; **15(1)**:11-18.
16. Griffin E., Hakansson L., Formgren H., Jorgensen K., Peterson C., Venge P. (1991). Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*; **87**:548-557
17. Gutierrez V., Prieto L., Torres V., Trenor R., Perez C., Berto J.M., Martin J. (1999). Relationship between induced sputum cell count and fluid-phase eosinophil cationic protein and clinical or physiologic profiles of mild asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; **82**:559-565
18. Jatakanon A., Uasuf K., Maziak W., Lim S., Chung K.F., Barnes P.J. (1999). Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; **160**: 1532-1539
19. Jatakanon A., Kharitonov S., Lim S., Barnes P.J. (1999). Effect of different doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax*; **54(2)**:108-114
20. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzielegheem M.A., Ramsdale E.H., O'Byrne P.M., Hargreave F.E. (1990). Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. *Eur Respir J*; **3**: 1122-1127
21. Kirby J.G., Hargreave F.E., Gleich G.H., O'Byrne P.M. (1987). Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*; **136**: 379-383
22. Kraan J., Koeter G.H., van der Mark F. (1988). Dosage and time effects of inhaled budesonide on bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*; **137**: 44-48
23. Lundgren R., Soderberg M., Horstedt P., Stenling R. (1988). Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J*; **1(10)**:883-889
24. Meijer R.J., Kerstjens H.A., Arends L.R., Kauffman H.F., Koeter G.H., Postma D.S. (1999). Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone on clinical and inflammatory parameters in patients with asthma. *Thorax*; **54**: 894-899
25. Miyamoto T., Takahashi T., Nakajima S., Makino S., Yamakido M., Mano K., Nakashima M., Tollemar U., Selroos O. (2000). A double-blind, placebo-controlled dose-response study with budesonide Turbuhaler in Japanese asthma patients. Japanese Pulmicort Turbuhaler Study Group. *Respirology*; **5(3)**:247-256
26. Miyamoto T., Takahashi T., Nakajima S., Makino S., Yamakido M., Mano K., Nakashima M., Tollemar U., Selroos O. (2001). On behalf of a Japanese Pulmicort Turbuhaler Study Group. Efficacy of budesonide Turbuhaler compared with that of beclomethasone dipropionate pMDI in Japanese patients with moderately persistent asthma. *Respirology*; **6(1)**:27-35
27. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2: Guidelines from the Diagnosis and Management of Asthma (1997). Publication No. 97-4051.

- Bethesda M.D. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute
28. Pedersen S., Hansen O.R. (1995). Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol*; **95**(1 Pt 1): 29-33
  29. Pin I., Gibson P.G., Kolendowicz R., Girgis-Gabardo A., Denburg J.A., Hargreave F.E., Dolovich J. (1992). Use of induced sputum cell count to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*; **47**: 25-29.
  30. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis (1996). Indices of airway inflammation in induced sputum reproducibility and validity of cell and fluid phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*; **154**: 308-317.
  31. Pizzichini M.M., Pizzichini E., Cleland L., Efthimiadis A., Mahony J., Dolovich L., Hargreave F.E. (1997). Sputum in severe exacerbations of asthma kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*; **155**: 1501-1508.
  32. Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B., Ware S.J., Xuan W., Salome C.M., Badcock C.A., Woolcock A.J. (2000). Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J*; **15**: 226-235
  33. Ronchi M.C., Piragino C., Rosi E., Amendola M., Duranti R., Scano G. (1996). Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. *Thorax*; **51**: 1000-1004
  34. Ronchi M.C., Piragino C., Rosi E., Stendardi L., Tanini A., Galli G., Duranti R., Scano G. (1997). Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma. *Eur Respir J*; **10**: 1809-1813
  35. Sont J.K., Van Krieken J.H.J.M., Evertse C.F. (1996). Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax*; **51**:496-502.
  36. Sont J.K., Willems L.N., Bel E.H., van Krieken J.H., Vandenbroucke J.P., Sterk P.J. (1999). Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*; **159**(4 Pt 1):1043-1051
  37. Spanavello A., Bianchi A., Migliori G.B. (1996). Induced sputum eosinophilia is not correlated with bronchial hyperresponsiveness to metacholine in stable asthmatics. *Eur Respir J*; **9**(suppl 23): s118 [abstract]
  38. Suissa S., Ernst P., Benayoun S., Baltzan M., Cai B. (2000). Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*; **343**(5): 332-336
  39. Taylor D.A., Jensen M.W., Kanabar V., Engelstrater R., Steijnans V.W., Barnes P.J., O'Connor B.J. (1999). A dose dependent effect of the novel inhaled corticosteroid ciclesonide on airway responsiveness to adenosine-5'-monophosphate in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*; **160**: 237-243
  40. Thomas P.S., Yates D.H., Barnes P.J. (1995). Tumor necrosis factor- $\alpha$  increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*; **152**: 76-80.
  41. Tukiainen H., Taivainen A., Majander R., Poussa T., Svahn T., Puolijoki H., Terho E.O. (2000). Comparison of high and low dose of the inhaled steroid, budesonide, as an initial treatment in newly detected asthma. *Respir Med*; **94**(7):678-683
  42. Van der Molen T., Meyboom-de Jong B., Mulder H.H., Postma D.S. Starting with a higher dose of inhaled corticosteroids in primary care asthma treatment (1998). *Am J Respir Crit Care Med*; **158**: 121-125
  43. Woolcock A.J., Yan K., Salome C.M. (1988). Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long term management of asthma. *Clin Allergy*; **18**: 165-176

## Characteristics of *Helicobacter pylori* infection among children in Riga

Ilva Daugule\*, Ingrīda Rumba\*\*,  
Lars Engstrand\*, Jan Ejderhamn\*

\* Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

\*\* University of Latvia, Faculty of Medicine

Rakstā salīdzināta inficētība ar *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bērniem ar un bez kuņģa un zarnu trakta simptomiem, kā arī noteikti baktērijas tipi un rezistence pret antibiotikām.

Pētījums veikts 4 primārās aprūpes centros Rīgā un Latvijas Diagnostikas centrā. Baktērijas izplatība veselu bērnu vidū bija 19% (19/142), bet bērniem ar kuņģa un zarnu trakta simptomiem – 56% (56/100). Inficētība bija augstāka bērniem ar simptomiem, salīdzinot ar inficētību bērniem tajā pašā vecuma grupā bez gremošanas trakta simptomiem ( $p = 0.006$ ).

Simptomātiskiem bērniem ar aktīvu *H. pylori* infekciju simptomātika bija saistīta ar hronisku aktīvo gastrītu un vecuma grupu 13-18 gadi, *cagA*-pozitīvi *H. pylori* tipi tika identificēti 87% simptomātisku bērnu un 13% izolēto *H. pylori* bija rezistentas pret klaritromicīnu.

**Keywords:** *Helicobacter pylori* infection, prevalence, children population, clinical symptoms.

### Introduction

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a bacterium found on the gastric mucosa and supposed to be causally related to peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma (Peterson, 1991; Parsonnet et al., 1991; 1994). However, a clear link between *H. pylori* infection and non-ulcer dyspepsia in children has not been established, and therefore the eradication of *H. pylori* in children without a duodenal ulcer is still questionable (Drumm et al., 2000).

The prevalence of *H. pylori* infection increases with age and in adults varies from 15-89% in European countries (Brouet et al., 1999) to more than 90% in developing countries (Holcombe et al., 1993), while the prevalence in children varies from 3% in developed Western countries to 84% in developing countries (Granström et al., 1997; Pelser et al., 1997). Previously no study has been carried out in Latvia assessing the prevalence of *H. pylori* either in children or in adults. Data on prevalence rates and risk factors among asymptomatic children in Riga has been presented previously (Daugule et al., 2001). In the present study, we compared the prevalence trends among children with and without gastrointestinal symptoms and further among symptomatic children, isolated and characterised *H. pylori* strains, and studied the resistance pattern to antibiotics.

## Materials and Methods

### Study Area and Population

The study was performed during 5 months in 1998/1999 in four children health care centres of Riga that care for approximately 37 000 children, and in the Diagnostic Centre of Riga.

Children at primary health care centres, aged 1-12 years, without symptoms of gastrointestinal disease were asked to participate in the study. Further, children up to 18 years of age, who were referred by their primary health care centre doctors for upper gastrointestinal endoscopy due to their current gastrointestinal symptoms, were included in the study. The main symptoms were epigastric burning and pain, nausea and recurrent abdominal pain.

## Methods

### <sup>13</sup>C – urea breath test

In asymptomatic children active infection with *H.pylori* was determined by <sup>13</sup>C – urea breath test (UBT) as described previously (Daugule et al. 2001).

### Upper gastrointestinal endoscopy

In symptomatic children biopsy specimens were taken for histological examination, rapid urease test (RUT) and culture. Patients were considered *H.pylori* positive if RUT and/or culture showed the presence of *H.pylori* infection.

Macroscopic findings were recorded by a single observer. Routine histological examination was performed using hematoxylin-eosin staining for gastritis assessment in terms of chronic non-active or minor activity gastritis (pooled together) and chronic active gastritis.

### Culturing

Biopsy specimens for culturing were stored at -70°C until analysed. The biopsies were homogenized and cultured on both selective and non-selective agar plates in a moist microaerophilic atmosphere (10% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>, 85% N<sub>2</sub>) at 37°C. Colonies of *H.pylori* were tested by Gram's stain and biochemically (oxidase, catalase and urease positive).

### Extraction and Analysis of *H.pylori* DNA

*H.pylori* colonies were picked randomly from the primary cultures and each colony was lysed in 10 ml buffer at 60°C for 45 minutes in a 0.5ml Eppendorf tube, after which the same amount of neutralization buffer was added to the samples (Sputum Sample Preparation Kit, Roche).

In culture negative cases *H.pylori* DNA was extracted directly from the gastric biopsies by using the DNeasy tissue kit (QIAGEN, Hilden, Germany) and the presence of infection was verified by PCR with 16S rRNA gene specific primers (Wang et al, 1993). The extracted *H.pylori* DNA was tested for the presence of the *cagA* in the conditions described previously (Tummuru et al. 1993).

## Detection of Resistance to Antibiotics

Resistance to antibiotics (ampicillin, claritromycin, metronidazole) was detected by E-test (Biodisk AB, Solna, Sweden) and was evaluated according to the manufacturer's instructions.

Analyses were performed in Huddinge University hospital (UBT) and the Swedish Institute for Infectious Disease Control (microbiological analyses).

## Statistical Analysis

The Pearson Chi square test and Fisher's exact test were used to assess univariate associations between *H.pylori* positivity and possible risk factors. In addition, Logistic Regression analysis was performed to determine which factors contributed independently to *H.pylori* positivity. Odds ratios (OR) and 95% Confidence intervals limits (CI) were calculated. Analysis was carried out with Statistica programme (statistical software package). Two-sided p-values < 0.05 were considered significant.

## Ethical Considerations

The study was approved by the Central Medical Ethical Committee of Latvia and the Ethical Committee of Huddinge Hospital, Sweden.

## Results

### Prevalence Rates in Asymptomatic and Symptomatic Children

142 consecutive asymptomatic children (boys - 50.5%, girls - 49.5%) aged 1-12 years were investigated with UBT. Gastric biopsies were obtained from 100 consecutive symptomatic children aged 8-18 years (mean age 13.5 ±SD2.5 years; girls - 61%, boys - 39%).

The overall prevalence of *H.pylori* infection in asymptomatic children was 19% (n=28/142). *H.pylori* positivity was 16% (18/111) in the age group 1-8 years compared to 32% (10/31) in the age group 9-12 years (OR=2.5; CI=1.0-6.1; p=0.045). The prevalence of *H.pylori* infection in different age groups is shown in the table. *H.pylori* positivity among symptomatic children was 56% (56/100). The prevalence of *H.pylori* infection among symptomatic children was significantly higher compared to the prevalence in asymptomatic children of the same age (49% (23/47) vs. 24% (13/56), p=0.006) (figure).

Among asymptomatic children the prevalence did not differ significantly between boys and girls (p=0.4), while among symptomatic children in the age group 8-13 years *H.pylori* positivity was significantly higher in boys (67% (14/21) vs. 34% (9/26); p=0.04).

### *H.pylori* Infection in Symptomatic Children

*H.pylori* positivity by RUT alone was 53% (53/100). The culture was positive in 31% (31/100). Three of the culture positive cases were RUT-negative. In 25 cases *H.pylori* DNA was extracted directly from biopsies.

The macroscopic diagnoses were: gastritis - 86% (86/100), duodenal ulcer - 6% (6/100) and erosive duodenitis - 8% (8/100). Five patients with a duodenal ulcer were *H.pylori* positive.



Biopsy specimens suitable for histological diagnoses were available for 84 patients: 77% (65/84) had chronic active gastritis, 33% (19/84) - chronic minor activity or non-active gastritis. Significantly more *H.pylori* positive patients had active chronic gastritis comparing to *H.pylori* negative patients (90% (44/50) vs. 76% (22/34),  $p=0.02$ ). In logistic regression analysis adjusting the patients for age and gender *H.pylori* infection was associated with chronic active gastritis (OR=6.3; CI: 1.8-21.7;  $p=0.03$ ) and the age group 13-18 years (OR=2.8; CI: 1-8;  $p=0.046$ ). Presence of *cagA* by PCR was detected in 87% (49/56). The resistance pattern to antibiotics was detected in culture-positive cases ( $n=31$ ) and 13% (4/31) of isolates showed resistance to clarithromycin, none - to ampicillin and 65% (21/31) - to metronidazole.

## Discussion

The study on asymptomatic children was carried out in 4 children primary health care centres situated in different parts of Riga. Primary health care centres were preferred in order to avoid a possible selection of children that could occur in hospital-based studies or to avoid contamination from one source that could happen by performing the study in kindergartens or schools. The study did not include children from private general practitioners or those living in orphanages or in families that do not attend a doctor at all. The children investigated at the Diagnostic Centre of Riga were referred from the same area by their primary health care centre doctors. Taking into account the above mentioned the study can be regarded as community-based, and it reflects the general situation in the representative area of Riga.

According to the previous studies performed in Russia and Estonia at the beginning of the 1990s (Vorobjova et al. 2000; Lindkvist 1999; Malaty et al. 1996), we assumed that the prevalence of *H.pylori* infection in the paediatric population in Latvia may be relatively high. The preliminary data on patients attending upper gastrointestinal endoscopy at the Diagnostic Centre of Riga showed that *H.pylori* prevalence among symptomatic children is approximately 50% (personal communication, unpublished data). The prevalence of *H.pylori* infection among asymptomatic children in Riga was higher than in some Western European countries (Blecker et al. 1993) but lower than in Estonia and Russia, countries with a similar socio-economic background. The prevalence of *H.pylori* in children 3 years of age was 21% (6/29) in Latvia vs. 59% (39/66) in Estonia (Lindkvist, 1999); in children 9 to 12 years of age - 32% (10/31) in Latvia vs. 53% (127/241) in Estonia (Vorobjova et al. 2000), in children below 5 years of age - 17% (10/55) in Latvia vs. 30% (13/44) in Russia and in 5 to 9 years old children - 18% in Latvia (10/56) vs. 39% (40/102) in Russia (Malaty et al. 1996). The prevalence rates were closer to those observed in Poland (Czkwianianc et al. 1996). However, a precise comparison of the prevalence among the different countries is limited due to the small age group samples in the studies, the different investigation methods used ( $^{13}\text{C}$  - UBT, detecting an active infection, versus serological analyses (Vorobjova et al. 2000; Malaty et al. 1996; Lindkvist, 1999), study sample (asymptomatic children versus a non-selected group of children in Estonia (Vorobjova et al. 2000)) and further, different geographic settings of the studies (city vs. countryside).

Though some time ago it was stated that *H. pylori* is a lifelong infection, recent data suggest that spontaneous elimination of *H. pylori* is not rare in early age, showing high seroreversion rates in children (Granström et al. 1997; Lindkvist, 1999). A study from the USA has even reported a declining prevalence in the age group 4-7 years (Redlinger et al. 2000). Therefore transient *H. pylori* infection may explain the rather slowly increasing prevalence in children up to 6 years of age in our study and the lower prevalence (12%) found in the age group 7-8 years. Further, significantly lower prevalence in the age group 1-8 years compared to the age group 9-12 years could be due to economical changes during the last years.

In the present study the prevalence of *H. pylori* infection in symptomatic children is 56%, which corresponds to the data from Estonia and Poland (Gzyl et al. 1999; Maarous et al. 1991), but is significantly higher than in some other European countries (Raymond et al. 1994). *H. pylori* positive patients with gastrointestinal symptoms more often had active chronic gastritis compared to *H. pylori* negative ones, which is in agreement with the association of *H. pylori* and gastritis (Drumm et al. 1987). The cause of symptoms in *H. pylori* negative patients could be psychosomatic factors. Further, these children also could have been infected with *H. pylori* previously, as infection may be transient in children. The prevalence in symptomatic children was also significantly higher compared to the prevalence among asymptomatic children of the same age in the same population. The higher prevalence in symptomatic children and the association with chronic active gastritis points to the role of *H. pylori* in non-ulcer dyspepsia.

We observed a high prevalence of *cagA*<sup>+</sup> strains compared to other European countries, where the percentage of such strains varies between 22% and 77% (Gzyl et al. 1999; Luzzi et al. 1999). In Estonia the prevalence of anti-CagA antibodies in gastric cancer patients was significantly higher than in a random adult population sample (Vorobjova et al. 1998). Taking into account the high prevalence of *cagA*<sup>+</sup> positive strains, a question arises if *H. pylori* positive children without an ulcer disease should be given attention in respect to the development of severe gastroduodenal diseases later in life. The resistance to clarithromycin has been observed in 3-10% of isolates (Taylor, 2000). The rather high prevalence of clarithromycin resistant *H. pylori* strains among isolates of children and adolescents could be due to the use of the antibiotics in the treatment of respiratory diseases.

## Conclusions

The prevalence of *H. pylori* infection among asymptomatic children in Riga shows a tendency to decrease towards the levels found in European countries some years ago. In the studied population the prevalence of *H. pylori* infection is significantly higher among symptomatic children compared to asymptomatic children of the same age.

In symptomatic children *H. pylori* infection is significantly associated with chronic active gastritis and characterized by a high proportion of *cagA*<sup>+</sup> *H. pylori* strains and resistance to clarithromycin.

Data suggest that *H. pylori* positive children without an ulcer disease should be treated for *H. pylori* infection, and the resistance pattern to antibiotics should be taken into account prescribing the drugs.

### Acknowledgements

I thank Mats Bergström (Huddinge University Hospital) for analysis of breath tests and Karin Wreiber, Lena Ericsson (Swedish Institute for Infectious Disease Control) for technical assistance in the laboratory work.

My great thanks for support also to Dr. Neimane, Dr. Puriņa, Dr. Kraucha, Dr. Zaharova, Dr. Shehurs, Dr. Kraukle, Dr. Brecha, Dr. Pētersone, Anita Rolskija, Jānis Ducmanis, Janis Alksnis and others in the primary health care centres and at the Diagnostic Centre of Riga.

In particular I want to thank all children and their parents that have participated in the study.

The work has been supported by a grant from Karolinska Institutet Research Training (KIRT) Committee

### Summary

The aims of the study were to compare the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) among asymptomatic and symptomatic children in Riga, and further to characterize *H. pylori* strains and detect the resistance pattern to antibiotics.

The overall prevalence of *H. pylori* in asymptomatic children was 19% and in symptomatic children - 56%. *H. pylori* positivity was significantly higher in symptomatic children compared to asymptomatic children of the same age ( $p=0.006$ ).

In children with gastrointestinal symptoms *H. pylori* was associated with chronic active gastritis and the age group 13-18 years ( $p=0.046$ ). The presence of *cagA* strains was detected in 87% of symptomatic children and resistance to clarithromycin was observed in 13% of isolates.

Table

### *Helicobacter pylori* positivity by <sup>13</sup>C-urea breath test in asymptomatic Latvian children (boys and girls) in different age groups

Age years	<i>H. pylori</i> + (boys/girls) n	<i>H. pylori</i> + % in the age group	Total (boys/girls) n
1-2	3 (3/0)	12%	26 (13/13)
3-4	6 (2/4)	21%	29 (14/15)
5-6	6 (5/1)	19%	32 (14/18)
7-8	3 (0/3)	12.5%	24 (12/14)
9-12	10 (8/2)	32%	31 (19/12)

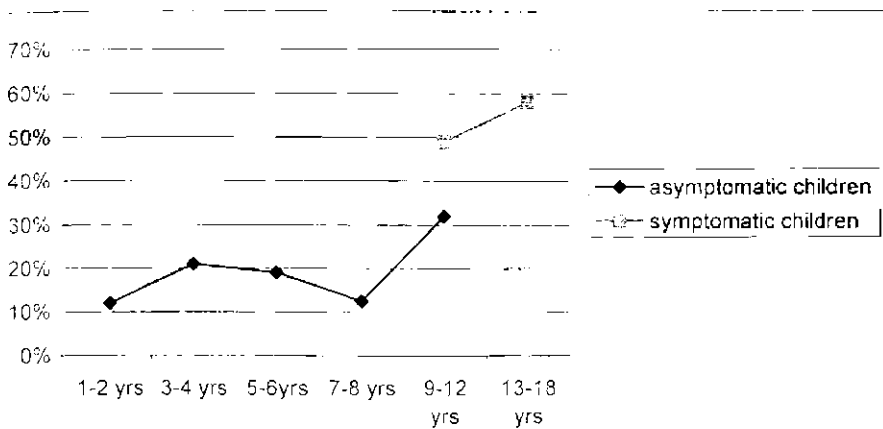


Figure. *Helicobacter pylori* prevalence among asymptomatic and symptomatic children of different ages.

## REFERENCES

1. Broutet N., Gisbert J.P., Pajares J.M. (1999) Epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol*, **15**(suppl 1), S43-S47
2. Blecker U., Lanciers S., Rauser B., et al. (1993) Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in adults and children by using the Malakit *Helicobacter pylori*, a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, **31**, 1770-3
3. Czkwianiane E., Bak-Romaniszyn L., Malecka-Panas E., et al. (1996) Prevalence of *Helicobacter pylori* in children dependently on age and living conditions. *J Physiol Pharmacol*, **47**(1), 203-7
4. Daugule I., Rumba I., Lindkvist P., Bergstrom M., Ejderhamns E. (2001) A relatively low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a healthy paediatric population in Riga, Latvia: a cross-sectional study. *Acta Paediatr* **90**, 1199-1201
5. Drumm B., Sherman P., Cutz E., et al. (1987) Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med*, **316**, 1557-61
6. Drumm B., Koletzko S., Oderda G., et al. (2000) *Helicobacter pylori* infection in children: A consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **30**, 207-13
7. Granström M., Tindberg Y., Blennow M. (1997) Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J Clin Microbiol*, **35**, 468-70
8. Gzył A., Dzierzanowska D., Rozynek E., Celinska-Cedro D., Dura W., Berg D.E. (1999) PCR-based diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults. *J Med Microbiol*, **48**(4), 349-56
9. Holcombe C., T. simiri S., Eldridge J., et al. (1993) Prevalence of antibody to *Helicobacter pylori* in children in Northern Nigeria. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, **87**, 19-21
10. Lindkvist P. (1999) Risk factors for infection with *Helicobacter pylori*. Dissertation, Karolinska Institutet.

11. Luzzo F., Contaldo A., Imeneo M., et al. (1999) Testing for serum IgG antibodies to *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated protein detects children with higher grades of gastric inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **29**(3), 302-7
12. Maaros H.L., Rago T., Sipponen P., Siurala M. (1991) *Helicobacter pylori* and gastritis in children with abdominal complaints. *Scand J Gastroenterol Suppl.*, **186**, 95-9
13. Malaty H.M., Paykov V., Bykova O., et al. (1996) *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia. *Helicobacter*, **1**, 82-7
14. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., et al. (1991) *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *NEJM*, **325**, 1127-31
15. Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L., et al. (1994) *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* **330**, 1267-71
16. Peterson W.L. (1991) *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med.* **324**, 1043-48
17. Pelser H.H., Househam K.C., Joubert G., et al. (1997) Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in children in Blomfontein, South Africa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **24**, 135-9
18. Raymond J., Bergeret M., Benhamou P.H., et al. (1994) A 2 year of study of *Helicobacter pylori* in children. *J Clin Microbiol.* **32**, 461-3
19. Redlinger T., O'Rourke K., Goodman K.J. (1999) Age distribution of *Helicobacter pylori* seroprevalence among young children in a United States Mexico border community: Evidence for transitory infection. *Am J Epidemiol.* **150**, 225-30
20. Taylor D.E. (2000) Pathophysiology of antibiotic resistance: clarithromycin. *Can J Gastroenterol* Nov. **14**(10), 891-4
21. Tummuru M.K.R., Cover T.L., Blaser M.J. (1993) Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Inf Imm.* **61**, 1799-1809
22. Vorobjova T., Nilsson L., Kull K., et al. (1998) CagA protein seropositivity in a random sample of adult population and gastric cancer patients in Estonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **10**(1), 41-6
23. Vorobjova T., Grunberg H., Oona M., et al. (2000) Seropositivity to H.pylori and CagA-protein in schoolchildren of different ages living in urban and rural areas in southern Estonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **12**, 97-101
24. Wang J.T., Lin J.T., Sheu J.C., et al. (1993) Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy tissue by polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **12**, 367-371

## **Māsa – pacientu izglītotāja primārās veselības aprūpes sistēmā**

**Dagnija Gulbe, Inese Paudere**

Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte, Veselības zinātņu studiju programma,  
Šarlotes iela 1a, Rīga LV–1001, tel. 7370650, fax: 7366306, e-pasts: lumedī@lanet.lv

The health care system in Latvia now is in the process of active change. The state government confirmed primary health care as a priority. At the same time, it started reforms of health care for developing the strategy of primary health care.

Family doctors and primary health nurses as a team of professionals have to give accessible, continuous, many-sided and co-ordinated health care for state inhabitants.

Unfortunately, reforms were started without a research background about the starting situation according to the resources of professionals in the educational area. Research about nursing matters and the development of nurse education was started in 2001.

The primary health nurse has to acquire the roles of advisor, care giver, co-ordinator, consultant, and agent of change educator, and then she can carry out their functional duty. In work with patients, families and society, the nurse should be a very good educator. She has to know the patient rates, needs and motivation of education. The nurse has to convince a patient that health is a most important value in our life.

The presented research shows (demonstrates) the nurse's role as an educator in the present health care system in Latvia.

**Raksturvārdi:** primārā veselības aprūpe, medicīnas māsas, pacientu izglītošana.

### **Ievads**

Pašreiz Latvijas veselības aprūpes sistēmā noris aktīvs pārmaiņu process, kas aizsākās 1994. gadā, kad Latvijas valdība apstiprināja primāro veselības aprūpi kā prioritāru virzienu (1). Pamatojoties uz to, tika uzsāktas veselības aprūpes reformas, izstrādājot primārās veselības attīstības stratēģiju, kuras mērķis ir uzlabot sabiedrības veselību, veicināt veselību, veikt slimību profilaksi, ārstēšanu un pacientu rehabilitāciju (2). Minētajā stratēģijā ir noteikts, ka iedzīvotājiem pieejamu, nepārtrauktu, vispusīgu un koordinētu aprūpi sniedz primārās veselības aprūpes (PVA) profesionāļu komanda – ģimenes ārsts un primārās veselības aprūpes māsa (3). Māsai jāveic darbs ar iedzīvotāju grupām, ģimenēm un indivīdiem. Viņas pienākumos ietilpst:

- iedzīvotāju izglītošana par izplatītākajām veselības problēmām,
- pilnvērtīga un veselīga uztura propaganda,
- iedzīvotāju informēšana par vides veselības problēmām,
- mātes un bērna veselības aprūpe, ieskaitot ģimenes plānošanu,
- iedzīvotāju imunizācija pret infekcijas slimībām (4).

Primārās veselības aprūpes māsai jāprot organizēt savs darbs, ko var sadalīt tiešā un netiešā (5). Tiešā darbība ir viss māsu darbs ar indivīdiem, ģimenēm un grupām, ieskaitot darbu primārās veselības aprūpes centrā, kur māsa piedalās apskatēs. Apskojot iedzīvotājus teritorijā un iepazīstoties ar viņu vajadzībām, māsa veic izglītošanas pasākumus. Viņas aprūpē ir zīdaiņi un māmiņas, slimi un veci iedzīvotāji, kuri katrs ir ar savām vajadzībām. Netiešā darbība ietver dokumentāciju, kur māsa sastāda plānus, atzīmē savus novērojumus un sniegto aprūpi. Netiešā darbība ietver arī apspriedes māsu kolektīvā un kvalifikācijas celšanas nodarbības (6).

Diemžēl primārās veselības aprūpes reformas tika uzsāktas, neizpētot un neanalizējot sākusītuāciju personāla resursu un izglītības jomā.

Lai apzinātu un pilnveidotu primārās veselības aprūpes māsu profesijas iespējas un uzlabotu iedzīvotāju veselības aprūpi, ir uzsākta pētniecība par māsu personāla resursu un izglītības attīstību primārās veselības aprūpes sistēmā Latvijā.

**Pētījuma mērķis:** Noskaidrot primārās veselības aprūpes sistēmas attīstības stratēģijā noteikto uzdevumu īstenošanas iespējas saistībā ar māsu personāla resursiem un izglītību.

Mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi darba uzdevumi:

- veikt primārajā veselības aprūpē praktizējošo māsu aptauju,
- analizēt primārās veselības aprūpē praktizējošo māsu funkcionālos pienākumus.

## Materiāli un metodes

Pētījums sastāv no vairākām daļām:

1. Primārajā veselības aprūpē praktizējošo māsu aptauja par viņu darba vidi, darba apjomu un pienākumiem.
2. Māsu reģistra datu analīze.
3. Rīgas novada slimokases datu bāzes analīze.

Pētījums tiek veikts ar anketēšanas metodi. Anketā ir slegti un atklāti jautājumi ar iespējamiem atbīlzu variantiem. Jautājumi tika sastādīti, iekļaujot:

- vispārīgās ziņas par respondentiem (dzimums, vecums, dzīvesvieta, ģimenes stāvoklis, bērnu skaits ģimenē, izglītības līmenis u.c.);
- vadoties no normatīvajiem aktiem par PVA darba organizāciju; PVA praktizējošo māsu funkcionālajiem pienākumiem u.c.

Aptauja tika veikta, apmeklējot respondentus darbavietās. Atlase tika veidota, pielietojot kvotu atlases metodi, lai iegūtu katram reģionam nepieciešamo interviju skaitu. Par pamatu izlases veidošanai pēc reģionālās pazīmes tika ņemti māsu reģistra iesniegtie statistikas dati. Iegūtie dati tika pakļauti matemātiskai apstrādei. Aptaujā tika iekļautas 602 praktizējošas ambulatoriskas primārās veselības aprūpes māsu Latvijā. Pētniecības darbs uzsākts 2001. gada pavasarī. Ir izdalītas 500 aptaujas anketas, no kurām saņemtas un pētījumā pielietojamas 480 (100%). Pašreiz turpinās anketēšana, pirmo datu apkopošana un analīze.

## Rezultāti un diskusija

Pamatdarbā PVA praksēs strādā 87% respondentu, amatu apvienošanas kārtībā – 13% respondentu. 90% respondentu ir vidējā medicīniskā izglītība, no tiem 78% māsas, 20% feldšeri, 2% vecmātes. PVA strādā 8% specialistu ar nepabeigtu augstāko izglītību un 2% – ar augstāko izglītību.

19% PVA personāla ir vecumā no 20–30 gadiem, 39% vecumā no 31–40 gadiem, 22% vecumā no 41–50 gadiem, 19% – no 51–60 gadiem un 1% respondentu ir vecāki par 60 gadiem. Lai gan 58% respondentu ir vecumā no 20–40 gadiem, nākotnē var rasties nopietnas grūtības nodrošināt pilnvērtīgu PVA komandu izveidi un darbu.

Kopējais darba stāžs profesijā tiek minēts līdz 45 gadiem. Tieši primārajā aprūpē strādājošo darba stāžs ir no 1 līdz 8 gadiem; tas norāda, ka nepieciešams apmeklēt pēcdiploma apmācības kursus par PVA darbu.

Aprūpējamo pacientu skaits PVA praksēs ir ļoti dažāds: no 500–1000 pacientiem – 7%, no 1001–1500 pacientiem – 18%, no 1501–2000 pacientiem – 72%, u.c. – 3%. Bet kā optimālo pacientu skaitu respondenti 73% gadījumu min līdz 1500 pacientu aprūpi. Pēc aptaujas rezultātiem redzams, ka 75% PVA māsu dienā aktīvās vizītēs aprūpē līdz 5 pacientiem, bet pasīvās (profilaktiskās) vizītēs – līdz 10 pacientiem.

PVA personāls par svarīgākajiem savas darbības uzdevumiem uzskata tos, kas tieši saistīti ar medicīniskajām manipulācijām (89%), pacientu izglītošanu veselības veicināšanā (73%), sekot profilaktiskajam skrīningam (77%), piedalīties imunizācijas plāna īstenošanā un sastādīšanā (87%). Pie faktoriem, kas ierobežo amata uzdevumu izpildi, respondenti min darbam nepieciešamo resursu nodrošinājumu (87%), ierobežotās sociālo jautājumu risināšanas iespējas (83%), lielo darba apjomu (80%) un nepietiekošas zināšanas dažāda vecuma pacientu izglītošanā.

Deviņi no 24 PVA māsas pamatuzdevumiem sākas ar vārdiem – veikt pacientu izglītošanu un sniegt pacientam informāciju. Tieši lielais darba apjoms ierobežo šo amata uzdevumu izpildi.

Lai primārās aprūpes māsa varētu veikt savus funkcionālos pienākumus, viņai jābūt labai aprūpes veicējai, padomdevējai un izglītotājai. Tie ir tikai daži no uzdevumiem, kas jāveic profesionālai māsai. Pēdējo 12 gadu laikā māsas pamatzglītības procesā ir notikušas pārmaiņas (7), bet pašreiz Latvijā praktizē 79,7% māsu, kas beigušas skolu līdz 1994. gadam (8). Šajos gados māsu izglītības programmā maz uzmanības veltīja pacienta izglītošanas jautājumiem, bet vairāk – profesionālām iemaņām.

Māsai izglītotājai ir nepieciešamas:

- saskarsmes prasmes, lai māsa apgūtu māku kontaktēties, uzklausi, stāstīt un jautāt;
- profesionālās zināšanas un prasmes, lai pieņemtu lēmumu un izdarītu pareizo izvēli;
- zināšanas psiholoģijā, lai izprastu visas niansas, strādājot ar dažāda vecuma klientiem;

zināšanas pedagoģijā, lai izvirzītu mērķi, noteiktu mācību saturu, organizētu procesu, pietietotu dažādas mācību metodes un novērtētu rezultātu.



Visas šīs zināšanas ir iekļautas māsas pamatizglītības programmā, bet praktizējošām māsām tās jāapgūst pēcdiploma apmācībasursos.

Primārās aprūpes māsas zināšanām jābūt vispusīgām, jo viņa izglīto pacientus, ģimenes un sabiedrību (9). No aprūpes viedokļa raugoties, centrālā persona ir pacients. Jebkuram pacientam ir tiesības saņemt informāciju, veikt izvēli un izteikt savu viedokli (10).

Pacients vairs nav pasīvs aprūpes saņēmējs – pacients tagad tiek uzskatīts par patērētāju. Kā patērētājam pacientam ir jāpieņem lēmumi, kas pamatoti ar precīzu informāciju. Viņam ir jāuzņemas daļa atbildības par savu un savas ģimenes veselību. Ņemot vērā šos jaunos uzskatus par pacientu, māsas loma pacientu izglītošanā ir daudz svarīgāka nekā jebkad agrāk visas māsu prakses vēsturē. Izglītošana par to, kā nodrošināt pašaprūpi pēc ārstniecības iestādes atstāšanas, ļauj pacientam turpināt ārstēšanos, paātrināt savu atveseļošanos, iespējams, novērst iespēju atkal nokļūt slimnīcā tā paša iemesla dēļ.

Izglītošana var samazināt izdevumus par veselības aprūpi, jo pacienti tiek nodrošināti ar informāciju, kā saglabāt veselību un kā atpazīt briesmu pazīmes, par ko nekavējoties jāziņo ārstam. Izglītojoties cilvēks kļūst patstāvīgāks un spēj uzņemties lielāku atbildību par savu dzīvi.

Arī cilvēka pamatvajadzības ir viens no rīcību noteicošajiem faktoriem. Vairums vajadzību sniedz informāciju par personības psihosomatisko stāvokli. Vajadzības ir spēcīgs, uzvedību noteicošs faktors. To pieaugums noved pie saspringtības, kas savukart izraisa bažas un trauksmi. Savā praksē mātai jābūt spējīgai noteikt pacienta vajadzības un saprotoši, prasmīgi palīdzēt šīs vajadzības apmierināt. Lai apmierinātu pacienta vajadzības, tajā skaitā vajadzību pēc informācijas, vajadzību mācīties, mātai jāsaprot, kādas ir cilvēka pamatvajadzības.

Primārās veselības aprūpes mātai jāprot identificēt pacienta vajadzības pašaprūpē, kas bieži izraisa nepatīkamas un nepļānotas organisma un psihes reakcijas, piem., pacients ir lietojis nepareizu medikamentu devu. Māsa konstatē vajadzību iemācīt pareizu zāļu lietošanas shēmu. Lai identificētu vajadzību mācīties, svarīga ir indivīda personiskās atbildības ideja.

Pacientam jājūtas atbildīgam par savām pašaprūpes darbībām, par to, kā viņš izpilda aprūpes sniedzēju ieteiktos norādījumus, un pašam jāvērtē šo darbību kvalitāti. Ja pacients, izslēdzot personisko atbildību, sagaida atbildību par savu veselības stāvokli tikai no aprūpes nodrošinātājiem, rodas lielas grūtības pareizi noteikt viņa vajadzību mācīties. Lai uzskātu mācīties, ir nepieciešama motivācija.

Pastāv dažādi speki, kas motivē cilvēka izturēšanos un liek viņam īpaši rīkoties. Motivācija ir iekšējs impulss, kas ietekmē personu darbībai. Ja pacients nevēlas mācīties, tad ir neliela varbūtība, ka notiks mācīšanās process. Motivācija rodas, ja pacients saskata mācīšanās vērtību un saskata, ko tā viņam varētu sniegt.

Pacientam, kurš saņem aprūpi klīnikā, motivācijas veidošanos visbiežāk ietekmē fiziskie faktori, un māsa šajos gadījumos pielieto atbilstošu stratēģiju. Bet ne katru persona ir ieinteresēta savas veselības uzturēšanā. Visas pasaulē iespējamās ārstniecības metodes var izrādīties neefektīvas, ja persona nav motivēta atzīt, ka

veselības aprūpē ir tendence pacientam pēc atveseļošanās no slimības akūtas fāzes ātrāk atgriezties mājās. Ārstēšanās mājās var būt ļoti veiksmīga, ja klients atbalsta un piekrīt aprūpes sniedzēju rekomendācijām.

Tātad ir divi aspekti, kas nosaka pacienta gatavību mācīties:

- 1) emocionālā gatavība jeb motivācija, kas nosaka indivīda vēlmi attīstīt vajadzību mācīties,
- 2) pieredzes gatavība, ko nosaka indivīda pieredze, prasmes, iemaņas un attieksme, kā arī spēja mācīties, ja indivīds pats tās uzskata par nozīmīgām vērtībām.

Šie abi aspekti ir savstarpēji saistīti. Piem., ja pacients neizprot imūnprofilakses nozīmi, tas kavē mācīšanās motivācijas veidošanos, kas savukārt neveicina vēlmi šīs zināšanas iegūt. Izveidojas t.s. "apburtais loks." Lielākā daļa faktoru, kas varētu atrisināt šo saikni, saistīta ar veselības krīzes iestāšanos, respektīvi, veselības pasliktināšanos.

Faktori, kas kavē mācīšanos:

- nespēja pieņemt pacienta lomu vai arī pārmērīga pacienta lomas pieņemšana,
- negatīva iepriekšējā pieredze ar veselības aprūpes sniedzējiem,
- pacienta izglītības līmenis,
- fiziskā pašsajūta, smags vispārējais stāvoklis,
- bažas un raizes,
- bezcerība,
- apkārtējā vide,
- nevēlēšanās.

Faktori, kas veicina mācīšanos:

- stabils garīgais un fiziskais stāvoklis,
- pozitīva iepriekšējā veselības aprūpes pieredze,
- cilvēks ir pieņēmis pacienta lomu,
- māsa aprūpē ir izvirzījusi reālus mērķus,
- laba fiziskā pašsajūta,
- ģimenes atbalsts,
- māsa,
- mācīšanās metodes (11).

Pētījumā primārās aprūpes māsām aptaujas anketās bija iekļauti jautājumi, kas palīdzētu izvērtēt saskarsmes, psiholoģijas un pedagoģijas zināšanu nepieciešamību aprūpes darbā. Atbildot uz tiem, māsas min, ka viņas bieži:

- sniedz pacientam informāciju par profilaktisko potēšanu,
- veic pacientu un to piederīgo izglītošanu aprūpes jautājumos,
- piedalās pacientu veselības aprūpes jautājumu koordinēšanā un risināšanā, veic pacientu aprūpi visu vecumu grupās,
- piedalās pacientu un to piederīgo izglītošanā aprūpes jautājumos.

- piedalās imunizācijas plāna sastādīšanā un īstenošanā.
- veic riska grupu izvērtēšanu un novērtēšanu pēc individuālās shēmas.

Pie faktoriem, kas ierobežo amata uzdevuma izpildi, māsas visbiežāk min:

- lielo darba apjomu,
- māsas darbam nepieciešamo resursu sliktu nodrošinājumu.
- sociālo jautājumu risināšanas iespējas.

Māsas visbiežāk vēlas kaut ko mainīt savā profesijā, vēlas turpināt praksi esošajā darba vietā un savu izglītību māsas profesijā (12). Pēcdiploma apmācības kurss māsas aktīvi piedalās un mīl dalīties savās iemaņās ar citiem.

## Secinājumi

Esošais primārās veselības aprūpes modelis neļauj pilnībā īstenot praktizējošo māsu funkcionālos pienākumus tāpēc, ka ir nepietiekoši māsu resursi, liels darba apjoms un nepietiekamas zināšanas pacientu izglītošanā.

## Kopsavilkums

Pacienta izglītošana ir ļoti svarīgs faktors primārās veselības aprūpes māsu funkcionālo pienākumu veikšanā, tas ir, veselības veicināšanā, slimības novēršanā un veselības atjaunošanā, kā arī situācijās, kad ir veselības traucējumi.

Lai veiksmīgi izglītotu pacientu, māsai jāzina un jāizprot:

- pacienta tiesības,
  - vajadzības,
  - motivācija,
  - vērtības un veselības vērtības,
  - gatavība mācīties,
- mācīšanās spējas dažādos cilvēka attīstības posmos.

Tad profesionāla primārās veselības aprūpes māsa varēs šīs zināšanas veiksmīgi saistīt ar aprūpes procesu un veikt savu māsas izglītotājas lomu.

## Pateicība

Par konsultatīvu palīdzību raksta tapšanas gaitā pateicamies profesoram M.Baltiņam.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN INFORMĀCIJA

1. Eiropas reģiona veselības politika: Veselība visiem 21. gadsimtā, Rīga, 1999
2. Sabiedrības veselības stratēģija, Rīga, 2001
3. Pētījums par māsu profesionālo darbību, Rīga, 2000
4. Latvijas Veselības aprūpes statistikas gadagrāmata, Rīga, 2000
5. Slimokases Vēstis, VOVAA, 1999
6. LR Labklājības ministrija, rīkojums par Māsu reģistru, Rīga, 1994
7. Medicīnas statistikas gadagrāmata, Rīga, 2000
8. LR Centrālā Statistikas Pārvalde, Latvijas Statistikas gadagrāmata, Rīga, 2000
9. Šilma M., Dāboliņa D. Ievads aprūpē, Rīga, 1998
10. Priede-Kalniņa Z. Māsas prakse pamatota teorijā, Heritage Printing / Graphics, Milwaukee, WI USA, 1998
11. Sprōģe K. Pacientu izglītošanas pamatprincipi, Medicīnas profesionālās izglītības centrs, Rīga, 2000
12. Latvijas Republikas Ministru kabinets, Noteikumi par praktizēttiesīgo māsu, vecmāšu, feldšeru un laborantu sertifikāciju, 1995

## Māsu izglītības pieredze

**Inese Paudere, Dagnija Gulbe**

Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte, Veselības zinātņu studiju programma,  
Šarlotes iela 1a, Rīga LV 1001, tel. 7370650, fax: 7366306, e-pasts: lumedi@lanet.lv

Apkopojot pilotpētījuma materiālus par māsu izglītības pieredzi līdz izglītības reformu ieviešanai māsu izglītības programmās, ir iegūti ievada rezultāti turpmākam pētījumam. Katras profesijas pamats ir laba izglītība. Laba izglītība nodrošinās kvalitatīvu drošu praksi. Tikai jaunu zināšanu, jaunu mācību metožu pielietošana nodrošinās šo kvalitāti, ko arī apgalvo pētījuma dalībnieki. Praktizējošo māsu pieredzes izklāstā gūstam apstiprinājumu pēc nepieciešamām pārmaiņām, lai māsu studiju procesā gūtu tās specifiskās zināšanas, kas nepieciešamas māsei profesionālei, lai savas darba funkcijas veiktu kvalitatīvi un atbilstoši profesijas raksturojumam.

Māsu profesijas attīstību ir aizkavējis stagnācijas posms valsts vēsturē, kas ir liedzis gūt daudzpusīgas un demokrātiskas vispārīgās zināšanas. Ir pastāvējis reliģisku jautājumu apspriešanas aizliegums, psiholoģijas atzīnamu nohegums (cilvēka kā individualitātes neatzīšana), kā arī demokrātiskas attieksmes trūkums. Pakāpeniska reformu ieviešana māsu izglītības programmās sniedz māsām pozitīvu izglītības pieredzi.

**Raksturvārdi:** medicīnas māsas, jaunas mācību metodes, profesionālā izglītība, tālākizglītība.

## Ievads

Latvijas vēsturē māsu profesionālās izglītības attīstību ietekmējuši dažādi sabiedrības attīstības posmi. Ārsta profesijas pirmsākumus ir pieņemts definēt, sākot ar Hipokrāta dzīves periodu, bet par māsas profesijas pirmsākumiem ir daudz neskaidru pieņēmumu. Kaut gan vēstures skatījumā jau akmens laikmetā matē kopienā sieviete – māte veica pirmās aprūpes funkcijas, kuras šobrīd varētu piedēvēt māsas profesijai, tomēr šo pirmsākumu nevarētu iezīmēt kā profesijas apzinātu un mērķtiecīgu attīstības sākumpunktu. Iespējams, kristietības periods cilvēces attīstībā iezīmē vairākas māsas profesijai raksturīgās iezīmes. Tā, piemēram, vēsturē agrais kristietības periods raksturojas ar māsu – diakonu – darbību, t.i., slimo kopšanu un trūcīgo atbalstīšanu.

Analizējot pēdējos 100 gados (1900, 2000. g.) notikušās vispārīgās pārmaiņas māsu profesionālajā sagatavošanā, jāatzīmē viens no svarīgākajiem ietekmējošiem faktoriem, kas lielā mērā virzījis un mainījis māsu profesijas izglītības prioritātes – tā ir ekonomiski politiskā vara.

Neskatoties uz 1919. gadā Parīzē dibinātās Sarkanā Krusta biedrības līgas sniegtajiem norādījumiem māsu izglītības jautājumos un vēlākā vēsturiskā laika posmā Pasaules Veselības organizācijas izdotajām koncepcijām medicīnas māsu sagatavošanā, ekonomiski politiskie režīmi ir būtiski ietekmējuši māsu profesiju.

Latvijas brīvvalsts laika zēlsirdīgo māsu sagatavošana ritējusi atbilstoši tiem Vecās Eiropas standartiem un pieņēmumiem, kurus arvien 21. gadsimtā nepiemirst dažas no klasiskajām medicīnas koledžām Anglijā, Zviedrijā un Norvēģijā.

Tomēr radikālas izglītības un īpaši filozofiska rakstura izmaiņas medicīnas māsu sagatavošanā ieviesa 50 pavadītie gadi bijušās Padomju Savienības politiskajā un ekonomiskajā režīmā. Latvijas brīvvalsts laikā zēlsirdīgās māsu sagatavošanas kurss pieņēma tikai no 18 gada vecuma, bet jau pēckara atjaunotajās medicīnas skolās zināšanas apguva dažāda vecuma un sociālās izcelsmes audzēkņi. Pēckara saplosītā Eiropa līdz pat 20. gadsimta 60. gadu vidum centās sakārtot sagrauto valstu politiskās un ekonomiskās sistēmas, izglītībā galvenokārt pievēršot uzmanību analfabētisma likvidācijai. Līdz profesionālās izglītības sistematizācijai vēl vajadzēja paiet ne vienam vien gadam. Latvijā 20. gadsimta pēdējie 20 gadi iezīmējas ar straujām pārmaiņām māsu profesionālajā sagatavošanā. Tā līdz 1989. gadam māsu izglītības programmā humanitāro un vispārīgo priekšmetu grupā pastāvēja kursi "marksisma–leņinisma teorija", sabiedrības mācība, Padomju Latvijas vēsture, kas ir tālu no medicīnas māsu profesijas filozofijas, bet kas zināmā mērā ietekmēja māsu izglītības pieredzi un turpmāko praksi.

Skolā māsu izglītības programmu galvenokārt realizēja ārsti, jo lekcijas drīkstēja lasīt tikai personas ar augstāko izglītību, bet māsu ar augstāko izglītību vēl netika sagatavotas. Praksi slimmiečos daļēji drīkstēja vadīt arī māsu. Profesijas izglītības pamatu sniedza personas, kuras bija tālu no aprūpes darba filozofijas un teorijas.

Atjaunotās Latvijas brīvvalsts laikā tieši valsts politiskā kursa izmaiņas virziena uz Eiropu ievieš jaunas pārmaiņas māsu izglītības programmās, it īpaši filozofiskā skatījuma. 1990. gadā akadēmiskās studiju programmas ietvaros ir ietverts māsu profesijas filozofijas kursa apskats, ar 1993. gadu medicīnas skolu programmās ir jauni kursi – māsu profesijas filozofija un psiholoģija, pedagogijas un tiesību zinātņu elementi (1.tab.).

Nemot vērā, ka cilvēces attīstība savā veidā ir pārmantota pieredze, kas balstīta gan uz zināšanām, gan prasmēm, gan attieksmi, māsu profesijas šodienas tēls apkopo visu vēsturisko mantojumu.

Pamatota priekšstata iegūšanai par māsu pieredzi izglītībā 1996. gada sākumā kopeja sadarbībā ar kolēģēm no Somijas un abām Baltijas kaimiņvalstīm – Igaunijas un Lietuvas – tika uzsākts Baltijas-Somijas māsu prakses un izglītības pētniecības projekts, kura mērķis bija noskaidrot māsu prakses un izglītības attīstību katrā no šīm valstīm, salīdzinot un izvērtējot esošo situāciju. Projekta darbā tika iesaistītas praktizējošās māsu, AML/RSU un LU studenti. Profesionālās izglītības centra kolēģi un klīniku galvenās māsu. Laika posmā no 1996. –1998. gadam kopējā sadarbībā tika veidots pētniecības instruments – aptaujas anketa – un analizētas jautājumu grupas, kas atspoguļotu māsu praksi un izglītību katrā no sadarbības valstīm. Laika periodā no 1998.–1999. gadam tika veiktas pilotstudijas un 2000. gada sākumā – pamata pētījums.

Pilotstudijās katrā valstī tika aptaujātas terapijas un ķirurģijas klīniku māsu, iegūstot pārskatu par sastādīto aptaujas jautājumu mērķtiecīgumu un primāros datus par māsu prakses un izglītības situāciju katrā valstī. Aptaujas anketās bija 272 jautājumi, kas bija sadalīti interešu blokos – izglītība, prakse, aprūpes vadīšana,

J. tabula

## Māsu profesionālās izglītības mācību satura salīdzinājums

<b>Līdz 1989. gadam</b>	<b>Humanitārie un vispārējo zināšanu kursi:</b> Sabiedrības mācība . Marksisma-ļeņinisma filozofija . Vispārīgie vidusskolas izglītības programmu nodrošinošie kursi (fizika, matemātika) u.c.)	<b>Specialitāti nodrošinošie kursi:</b> Anatomija Fizioloģija Mikrobioloģija Higiēna . Latīņu valoda u.c.	<b>Specialitātes kursi:</b> Slimnieku kopšana . Klīnisko specialitāšu kursi (terapijā, ķirurģijā, pediatrijā, ginekoloģijā u.c.)/ Medicīnas deontoloģijas pamatprincipi
<b>No 1993. gada</b>	<b>Humanitārie un vispārējo zināšanu kursi:</b> Psiholoģija Aprūpes filozofija . Pedagoģija	<b>Specialitāti nodrošinošie kursi:</b> Anatomija . Fizioloģija . Mikrobioloģija . Higiēna Latīņu valoda u.c.	<b>Specialitātes kursi:</b> Pacienta aprūpi nodrošinošie kursi, kuru pamatā ir māsu profesijas teorētiku sniegtais filozofiskais pamatojums, kas balstīts uz cilvēka pamatvajadzībām, tiesībām un pienākumu.
<b>ES direktīvas</b>	<b>Humanitārie un vispārējo zināšanu kursi:</b> Psiholoģisks un filozofisks skatījums uz pacienta aprūpi un māsu praksi Tiesību zinātne (cilvēktiesības, pacienta tiesības) Pedagoģija Ekonomika Plānošana Mazais bizness	<b>Specialitāti nodrošinošie kursi:</b> Anatomija . Fizioloģija Mikrobioloģija Higiēna / Latīņu valoda / Klīniskā farmakoloģija u.c.	<b>Specialitātes kursi:</b> Pacienta aprūpi nodrošinošie kursi, kuru pamatā ir māsu profesijas teorētiku sniegtais filozofiskais pamatojums, kas balstīts uz cilvēka pamatvajadzībām, tiesībām un pienākumu. Veselības veicināšanas un citu specializēto kursu attīstīšana

motivācija (profesionālās darbības pamatprincipi, raksturs). Pēc pilotstudiju rezultātiem tika ieviestas nelielas korekcijas jautājumu formulējumā, un mazproduktīvos jautājumus pārveidoja vai izņēma no aptaujas.

## Materiāls un metodes

Māsu izglītības pieredzes analizē izmantojām izglītības bloka pilotstudijas 27 jautājumus un atbildes, ko sniedza Latvijas vienā klīnikā aptaujātās praktizējošās māsas. Pētījuma grupā tika iekļautas terapijas un ķirurģijas specialitātēs praktizējošās māsas.

Tika apkopots māsu viedoklis par iegūto izglītību un mācību procesu izglītības iegūšanas laikā. Šo viedokli veidoja 63 (100%) praktizējošas māsas (Latvijā pilotstudiju respondentes): vecumā no 20–30 gadiem – 33 (50%), no 31–40 gadiem – 18 (29%) un no 41–61 gadam – 12 (19%), 4 (7%) no aptaujātajām māsām ir ieguvušas specialitātes sertifikātu un tikai 2 (3%) aptaujātās – augstāko izglītību. Analizējot māsu viedokli par iegūto izglītību, jāņem vērā, ka šīs atbildes sniedza masas, kuras profesionālo izglītību ieguva laika periodā no 1952.–1995. gadam (arī studējušas pēc bijušās Padomju Savienības mācību programmām).

## Rezultāti un diskusija

Pilotpētījuma rezultāti iezīmē atsevišķas tendences, kas norāda uz izglītības programmas ierobežojumiem. Ierobežojumi attiecināmi uz laika posmu, kurā pētāmā grupa ir apguvusi profesionālo izglītību. Šajā laika perioda programmu saturs izteikti atšķirās no 1993. gada reformu mainītās programmas. Iegūtos rezultātus apkopojot, sagrupējām tos divās daļās: viena viedokļu grupa raksturo ieguvumu, bet otra – zaudējumu vai ierobežojumus.

Aptaujātās māsas kā pozitīvu (ieguvumu) faktu min to, ka izglītība devusi iespēju mācību procesā realizēt atsevišķus uzdevumus, ļāvusi saprast savas dzīves mērķus. 46 (78%) respondentes apgalvo, ka iegūtās zināšanas ir devušas iespēju uzlabot praksē aprūpes kvalitāti; protams, apgalvojums ir subjektīvs, tomēr raksturo pētāmās grupas vispārējo tendenci (4.tab.). 49 (80%) respondentes apgalvo, ka izglītība devusi iespēju strādāt ar indivīdu, ņemot vērā viņa vajadzības. 12 (20%) to noliedz. Analizējot mācību programmas māsu skolās laika periodā no 1952.–1993. gadam, saturiski netika atspoguļota mācību virzība uz indivīda vajadzību risināšanu. 43 (74%) respondentes

2. tabula

### Profesionālā darba pieredze

	Latvija	Lietuva	Igaunija
	n=63	n=75	n=47
	f <sup>no</sup>	f <sup>%</sup>	f <sup>%</sup>
1-9 g.	32 / 51	27 / 36	30 / 64
10-19 g.	18 / 29	34 / 45	7 / 15
20-43 g.	13 / 43	14 / 19	10 / 21

3. tabula

### Respondentu vecums

	Latvija	Lietuva	Igaunija
	n / %	n / %	n / %
20-30 g.	33 / 52	29 / 37	31 / 68
31-40 g.	18 / 29	37 / 47	7 / 15
41-61 g.	12 / 19	12 / 15	8 / 17
kopā	63 / 100	78 / 100	47 / 100



apgalvo, ka māsu izglītība bija balstīta uz māsu darbā pierastām zināšanām, šo faktu atspoguļo arī atbilstošā laika mācību programmas. Ar lietoto jēdzienu "māsu darbā pierastās zināšanas" praktizējošas māsas izprot ierasto medicīnisko manipulāciju, aprūpes funkciju un nozīmēto ārsta ordināciju izpildi.

Runājot par zaudējumiem vai ierobežojumiem jaunapgūtās izglītības mācību procesā, 39 (65%) respondentes atzīmē, ka lekcijās nav bijušas atļautas diskusijas, 21 (35%) respondente apgalvo pretējo. Līdzīgi atbildes ir dāļtas arī jautājumā par kritisku debašu pielietošanu mācību apgūvē. 30 (51%) respondentes apgalvo, ka kritiskas debātes mācību procesā netika lietotas, turpretī 29 (49%) apgalvo, ka mācību procesā tās tika pielietotas. Tā kā lielākā daļa mācību satura tika sniegta lekciju veidā, par prakses apgūvi viedokļi varētu būt atšķirīgi. Lekcijas diskusijas nenotiek, bet iespējams, ka praksē gan diskusijas, gan kritiskas debātes varētu būt pieļautas.

Līdz 1994. gadam māsām teorētiskās zināšanas profesijā sniedza tikai ārsti, izņēmums bija prakse, kuras laikā vairāk tika apgūtas "māsu darbā pierastās zināšanas". Stingri ievērojot māsu praksē deontoloģijas principus, diskusijas, kas valdīja laika periodā līdz 1990. gadam, nebūt nebija labākais veids zināšanu apgūvē. Tieši tāpēc ir saprotamas atbildes, kurās 47 (77%) māsas apgalvo, ka demokrātiskas savstarpējās attiecības starp pasniedzēju un mācekli neveidojās.

45 (79%) respondentes atzīmē, ka zināšanu apguve netika realizēta, pamatojoties uz individuālajām studijām, un tikai 12 (21%) atzīmē, ka mācīšanās tika realizēta, lietojot individuālo studiju metodi. Šīs atšķirības saistītas ar to, ka daļa aptaujāto praktizējošo māsu studijas ir beigušas laikā, kad studiju programmu saturs un mācīšanas metodes mainījās, kļuva progresīvākas, pārņemtas no Eiropas skolu pieredzes.

Puse no aptaujātajām 32 (53%) nepiekrīt, ka izglītības programma galvenokārt sastāvējusi no aprūpes procedūru apgūves, jo liela daļa mācību satura bijusi veltīta klīnisko, nevis aprūpes zināšanu apgūvei.

Pretrunīgas ir atbildes uz jautājumu par aprūpes zināšanu apgūvi, kas balstīta uz aprūpes modeļiem (teoriju). 33 (56%) respondentes apgalvo, ka mācīšanās bijusi balstīta uz aprūpes modeļiem, bet 26 (44%) to noliedz. Kā jau iepriekš minēts, līdz pat 90. gadu sākumam mācību programmās nebija iekļauts šāds kurss. Pieļaujam iespēju, ka pētījuma dalībnieces dažādi interpretē jēdzienu "aprūpes modeļi".

Līdz 1990. gadam māsu izglītības programmās netika iekļauti studiju kursi, kur tiktu apskatīti profesijas filozofijas vai reliģijas jautājumi, programmās bija deontoloģijas mācība, kas balstīta uz sociālisma un komunisma filozofiju, vienas autoritatīvas varas atziņām. 47 (80%) respondentes apgalvo, ka reliģisko jautājumu studijas programmā netika iekļautas.

Salīdzinot iegūtos rezultātus Baltijas valstu starpā (Igaunija, Lietuva, Latvija), tendences ir vienādas. Nelielas atšķirības ir Igaunijas respondenšu atbildēs, bet, kā liecina pētījuma rezultātu salīdzināšana, Igaunijas māsas ir ar mazāku profesionālo pieredzi un pēc vecuma jaunāka grupa (2., 3. tab).

Analizējot un salīdzinot pilotstudiju rezultātus par māsu pieredzi un viedokli par gūto izglītību, terapijas un ķirurģijas profila māsu atbildes ir vienādas, bez būtiskām atšķirībām.

4. tabula

## Māsu pieredze par iegūto izglītību

	Latvija	Lietuva	Igaunija
	n=55-63	n=73-77	43-44
	f <sup>o</sup> <sub>a</sub>	f <sup>o</sup> <sub>u</sub>	f <sup>o</sup> <sub>o</sub>
1. Izglītība jāva uzlabot darba kvalitāti			
nepiekrītu	13 / 22	11 / 14	15 / 33
piekrītu	46 / 78	66 / 86	30 / 67
2. Izglītība jāva strādāt, ņemot vērā indivīda vajadzības			
nepiekrītu	12 / 20	10 / 13	15 / 33
piekrītu	49 / 80	67 / 87	30 / 67
3. Darbs balstīts uz pierastām zināšanām			
nepiekrītu	15 / 26	17 / 23	24 / 60
piekrītu	43 / 74	57 / 77	16 / 40
4. Lekcijās netika atļautas diskusijas			
nepiekrītu	21 / 35	61 / 81	38 / 84
piekrītu	39 / 65	14 / 19	7 / 16
5. Izglītība balstījās uz kritiskām debatēm			
nepiekrītu	30 / 51	51 / 71	36 / 80
piekrītu	29 / 49	21 / 29	9 / 20
6. Demokrātiskas attiecības starp studentu un pasniedzēju			
nepiekrītu	47 / 77	49 / 68	32 / 78
piekrītu	14 / 23	23 / 32	9 / 22
7. Zināšanu apguve, kas balstīta uz individuālām studijām			
nepiekrītu	45 / 79	52 / 69	33 / 75
piekrītu	12 / 21	23 / 31	11 / 25
8. Programma balstīta uz aprūpes procedūru apguvi			
nepiekrītu	32 / 53	23 / 31	24 / 57
piekrītu	28 / 47	51 / 69	18 / 43
9. Programma balstīta uz aprūpes modeļiem			
nepiekrītu	26 / 44	21 / 28	16 / 38
piekrītu	33 / 56	54 / 72	26 / 62
10. Reliģiski jautājumi programmā			
nepiekrītu	47 / 80	63 / 86	33 / 75
piekrītu	14 / 23	10 / 14	11 / 25

## Secinājumi

1. Izmantojot aptaujas metodi, tika gūta informācija par māsu pieredzi un viedokli par iegūtās izglītības procesu. Informācija norāda uz ierobežojumiem un ieguvumiem profesijas apgūvē.
2. Iegūtās zināšanas – teorētiskās, klīniskās un praktiskās – ir bijušas atbilstošas prakses vajadzībām, neskatoties uz nepietiekamām zināšanām par aprūpes teorijām.
3. Pētījuma rezultāti norāda, ka nav būtisku atšķirību māsu viedoklī un pieredzē, strādājot atšķirīgos medicīnas profīļos.
4. Tuvinot izglītību praksei, māsu izglītošanas procesā īpaša uzmanība jāakcentē uz zināšanu apguvi par aprūpes teorijām.

## LITERATŪRA

1. Delgado A. A hundred years of medical care. London: G.Thieme, 1970. P. 374.
2. Dock L., Stewart I. Short history of nursing from earliest to the present day. New York, London: G.P.Putnam's Sons, 1933. P. 1274.
3. Dubkkēvičs L. Māsu profesijas ētiskā situācija. Rīga: MPIC, 1995. 68 lpp.
4. Raatikainen R. Power or the lack of in nursing care. *Journal of Advanced Nursing*, 1994; 19: 424-432.
5. Raatikainen R. Values and ethical principles in nursing. *Journal of Advanced Nursing*, 1989; 14: 92-96.
6. Raya A. Can knowledge be promoted and values ignored? Implications for nursing education. *Journal of Advanced nursing*, 1990; 15: 504-509.
7. Anspaks J., Apinis M., Bariss J. Pedagoģiskā doma Latvijā no 1890.g. līdz 1940.g. Rīga: Rota, 1994. 239., 3-17., 157., 158. lpp.
8. Bairmetov B.A. Dialog v profesionalnom samoopredelenij. (1990) Autoreferāts. Maskava.
9. Petrovskijs B.V. (1988) Deontologija v medicīne. tom 2. Medicina, Maskava, 412. 14-37, 338-345.

## Miokarda dekompensācijas histomorfoloģiskais raksturojums dilatācijas kardiomiopātijas gadījumā

Igors Iljinskis\*, Valentīna Gordjušina\*\*,  
Natālija Možeiko\*\*\*, Valērijs Šumakovs\*\*\*\*

\*Patomorfoloģiskās nodaļas vadītājs, profesors, ZP Transplantoloģijas un mākslīgo orgānu institūts, Sčukinskajas iela 1, Maskava 123182, KRIEVIJA;  
e-mail: iljinsky@transpl.ru

\*\*Patoloģijas katedra, asociētā profesore, Latvijas Universitātes  
Medicīnas fakultāte, Šarlotes ielā 1a, Rīgā LV-1001, LATVIJA;  
e-mail: anvalgar@bstos.lv ; tālr. 7-580569

\*\*\* Patomorfoloģiskās nodaļas zinātniskā līdzstrādniece, ZP Transplantoloģijas un mākslīgo orgānu institūts, Sčukinskajas iela 1, Maskava 123182, KRIEVIJA

\*\*\*\*ZP Transplantoloģijas un mākslīgo orgānu institūta direktors, profesors,  
Krievijas ZA un MZA īstenais loceklis.

Sčukinskajas iela 1, Maskava 123182, KRIEVIJA.

Pētījumā veikti mikroskopiskie, makromorfoloģiskie un morfometriskie sirds izmeklējumi dilatācijas kardiomiopātijas (DKMP) slimniekiem. 44 pacientiem pēc ortotopiskās sirds transplantācijas (OTST) tika izmeklēti sirds kambari (pirnā grupā). Šajā grupā bija slimnieki ar samērā labi saglabātām miokarda kontrakcijas spējām. Otrajā grupā bija 21 slimnieks. Šīs grupas pacienti nomira pirms sirds transplantācijas miokardiālās ģenēzes progresējošas sirds mazspējas dēļ.

Izmeklējuma rezultāti parādīja, ka būtiska loma miokarda kontrakcijas spēju dekompensācijā ir difūzai kardiosklerozei un interstīcijai tīskai, kas traucē kardiomiocītu (KMC) trofiku un noved pie atrofijas. KMC hipertrofija DKMP gadījumā ir kompensatorisks process, kas virzīts uz miokarda kontrakcijas spēju paaugstināšanu. DKMP slimnieku grupā ar samērā labi saglabātu miokarda kontrakcijas spēju atrofētu KMC skaits ir ļoti mazs vai to vispār nav, bet prevalē hipertrofēti KMC. DKMP slimnieku grupā ar miokardiālās ģenēzes sirds mazspēju atzīmējams palielināts atrofēto KMC un samazināts hipertrofēto KMC skaits.

**Raksturvārdi:** ortotopiskā sirds transplantācija, dilatācijas kardiomiopācija, histomorfoloģija.

### HISTOMORPHOLOGICAL CRITERIA OF MYOCARDIAL DECOMPENSATION

Microscopical, macromorphological and morphometrical examinations of the heart in patients with dilated cardiomyopathy (DC) were done. In 44 patients, who underwent orthotopic cardiac transplantation, the cardiac ventricles were examined (1 gr.). This group of patients had a relatively remained contractility in the myocardium. In the second group, there were 21 patients who were being in the awaiting list, but died before cardiac transplantation after the progressive cardiac failure of myocardial genesis insufficiency.

Results of this research had shown that the major role in decompensation of myocardial contractility played the diffusive cardiosclerosis and interstitial edema that altered the trophies of the

cardiomyocytes thus leading to their atrophy. The hypertrophy of the cardiomyocytes at DC is possibly a compensatory process directed on the increasing of myocardial contractility. In DC patients with relatively saved myocardial contractility, the atrophic cardiomyocytes were absent, or their number was insignificant, and on the contrary, the hypertrophic cardiomyocytes were prevalent. In group of DC patients with cardiac failure, the increase of atrophic cardiomyocytes and reduction of number of hypertrophic cardiomyocytes were revealed.

Dilatācijas kardiomiopātija (DKMP) ir pieskaitāma sliktas prognozes slimībām, jo ļoti ātri attīstās sirds mazspēja [1, 2, 3, 4]. Lielākajam vairumam DKMP pacientu, sevišķi ar sirds mazspēju, konservatīvā terapija ir mazefektīva, tādēļ par ārstēšanas metodi kļuvusi ortotopiskā sirds transplantācija (OTST) [5, 6]. Sakarā ar nepietiekamo donoru orgānu skaitu vairāki slimnieki mirst, nesagaidījuši transplantāciju. Pēc mūsu un literatūras datiem [7, 8, 9], sakarā ar sirds ritma traucējumiem (23%) vai trombemboliju (15%) daļai pacientu iestājas pēkšņa nāve. Vairāk nekā puse slimnieku iet bojā sakarā ar miokardiālas ģenēzes progresējošu sirds mazspēju [10, 11]. DKMP slimnieku miokarda kompensācijas rezerves novērtēšana un izdzīvošanas prognoze nav iespējama, vadoties tikai no klīniskiem datiem.

Lai DKMP pacientiem apstiprinātu klīnisko diagnozi un pārbaudītu, ir vai nav morfoloģiskas miokardīta pazīmes, izmanto endomiokardiālo biopsiju (EMB) [10, 12]. Atsevišķās valstīs tika mēģināts novērtēt miokarda nepietiekamības pakāpi DKMP pacientiem pēc EMB izpētes rezultātiem. Japānā bija izstrādāts histopatoloģiskais indekss ar jutīgumu 62,5% un specifiskuma koeficientu 68% [13]. Pētīšanas rezultāti atklāja, ka šā indeksa izmantošana neļauj pietiekami precīzi diferencēt idiopātisku DKMP no citām sirds slimībām, kas arī ir saistītas ar sirds dobumu paplašināšanos, kā arī neļauj novērtēt funkcionālās miokarda rezerves.

Datiem par DKMP slimnieku miokarda kompensatorām rezervēm ir liela nozīme klīnikā – OTST indikāciju, steidzamības, lietderīguma vērtēšanā, kā arī vērtējot slimnieku uzturēšanas veidu posmā pirms transplantācijas – konservatīvi ārstējot vai izmantojot mehāniskos asinsrites uzturēšanas līdzekļus. Patlaban vēl nav iespējama plaša DKMP slimnieku kompensatoras miokarda rezerves izvērtēšana pēc EMB pētīšanas rezultātiem. Tādēļ mūsu **darba mērķis** bija noskaidrot morfoloģiskās pētīšanas metodes iespējas DKMP slimniekiem, izmantojot operācijas un sekcijas materiālu.

## Materiāli un izmeklēšanas metodes

Tika izmeklētas 65 DKMP slimnieku sirdis. Materiāls sadalīts divās grupās. Pirmajā grupā bija 44 pacientu operācijas materiāls pēc OTST, mikroskopiski tika pētīti rezecēti sirds ventrikuli. Otrajā grupā bija 21 DKMP slimnieka sirds, kuru nāves cēlonis pirms nozīmētās operācijas bija sirds mazspēja. Mikroskopiski tika izmeklēts sekcijas materiāls.

Izmeklēšana ietvēra arī makroskopisku patoloģijas novērtēšanu. Tika atzīmēti šādi parametri: sirds un ventrikulu masa, kreisā un labā sirds kambara miokarda biezums, sirds koronāro artēriju stāvoklis, endokarda skleroze, sirds dobumu tromboze, miokarda nekrozes vai sklerozes pakeļi.

Histoloģiski izmeklētas starpkambaru, labā un kreisā kambara sieniņas. Materiāls tika ieguldīts parafinā, griezumam biežums – 5 μm. Krasošanas metodes – hematoksilīns un eozīns, PAS – reakcija un *van Gieson* metode. Histoloģiskie preparāti izmeklēti gaismas mikroskopā, caurejamā un polarizācijas gaismā.

Izdarīta kvantitatīva patoloģiski morfoloģisku pazīmju sastopamības biežuma noteikšana. Pirmās grupas 15 un otrās grupas 8 pacientiem izdarīta kardiomiocītu (KMC) diametra morfometrija. Pētīšanas rezultāti apstrādāti pēc statistikas metodēm.

## Izmeklēšanas rezultāti un to apspriešana

Tika veikts mēģinājums pēc morfoloģiskiem kritērijiem raksturot miokarda kontrakcijas spēju dekompensāciju DKMP slimniekiem. Tādēļ materiāls bija sadalīts divās grupās. Apzināti tika ieviesta stingra novērojumu atlase.

Pirmajā grupā ietilpa 44 slimnieki, kuriem tika veikta OTST. Pēc mūsu priekšstatiem, šīs grupas pacientiem bija samērā labi saglabājušās miokarda kontrakcijas spēju rezerves.

Līdz operācijai visiem pacientiem tika pielietota konservatīvā terapija. No pētījuma tika izslēgti slimnieku dati, ja līdz sirds transplantācijai bija pielietota mākslīgā asinsrite (intraaortālā balonkontrpulsācija, kreisā sirds kambara vai biventrikulārā sūkņa apeja, mākslīgie sirds ventrikuli, mākslīgā sirds). Otrajā grupā bija 21 DKMP slimnieks. Viņi, nesagaidot sirds transplantāciju, nomira progresējošas sirds miokardiālās ģenēzes mazspējas dēļ. No šīs grupas tika izslēgti no sirds ritma traucējumiem vai trombolisķīmiskām komplikācijām pēkšņi mirušie. Otrā grupa tika apskatīta kā slimnieku grupa ar dekompensētu miokarda kontrakcijas spēju.

Abu grupu kopējie dati un sirds makromorfoloģija uzrādīta 1. tabulā.

Abās grupās vīriešu skaits bija lielāks nekā sievietes, kas atbilst literatūrai par saslīmtības epidemioloģiju [14, 15]. Salīdzinājumā ar citu autoru darbiem [16], vidējais pacientu vecums bija 32 gadi un nedaudz jaunāki. Tas tāpēc, ka mūsu novērojumā OTST recipienti ir jaunāka gada gājuma.

Sirds kambaru masa pirmajā grupā (operāciju materiāls) bija 310 – 770 g, tātad vidējais svars 484±19 g. Sirds masa otrajā grupā (sekciju materiāls) bija 410 – 950 g, vidējais svars 651±30 g. Mūsu iegūtie dati atbilst literatūras datiem [17]. No 52 slimniekiem, kas mira no DKMP, sirds masa bija mazāka par 600 g – 14,2%, 600 – 900 g – 6,8%, lielāka par 900 g – 19%.

Kā redzam no 1. tabulas, abās slimnieku grupās novērojams mērens sirds kreisā kambara miokarda sabiezinājums, bet nav konstatētas ticamas atšķirības starp grupām sirds labā un kreisā kambara ( $p > 0.05$ ) miokarda biežuma ziņā.

Statistiski ticamās atšķirības tika atrastas starp tādām makromorfoloģiskām pazīmēm kā endokarda skleroze un perēkļaina miokarda skleroze ( $p < 0.05$ ). Šie patoloģijas veidi bija biežāk sastopami slimnieku grupā ar vāji saglabātām miokarda kompensatorām rezervēm.

Pacientu grupā, kam nāve iestājās miokardiālās ģenēzes progresējošas sirds mazspējas dēļ, statistiski ticami biežāk tika konstatēti trombi sirds kambaru dobumos

( $p < 0,05$ ). Bet tas nebija nozīmīgs fakts tanatoģenēzei, jo nevienam otrās grupas pacientam netika konstatētas trombemboliskas komplikācijas.

Tātad, neskatoties uz dažām atšķirībām, makromorfoloģiskās pazīmes nevar kļūt par miokarda kontrakcijas spējas dekompensācijas pierādījumu DKMP slimniekiem.

Abu grupu slimnieku miokarda mikroskopiskās izmeklēšanas rezultāti apkopoti 2. tabulā. Otrajā grupā tika atstāti 16 pacienti, bet 5 novērojumi, kas nāca no arhīva sekciju materiāliem, tika izslēgti.

Abās grupās visos mikroskopiskās miokarda izmeklēšanas novērojumos līdztekus normālām muskuļu šķiedrām atzīmēti arī hipertrofēti un atrofēti KMC.

Gandrīz visos izmeklējumos gadījumos gan pirmās, gan otrās grupas preparātos konstatējām KMC deģenerāciju, kuras pakāpe plaši variēja. Līdzās deģeneratīvām izmaiņām tika konstatēta arī nekroze un atsevišķu KMC līze. Miokardā bieži bija sastopami sīkperēkļaini nekrozes apvidi. Pirmajā grupā sīkperēkļainas nekrozes bija sastopamas nedaudz biežāk salīdzinājumā ar otro grupu, bet pēc rezultātu analīzes šīs atšķirības nebija statistiski ticamas ( $p > 0,05$ ). Vienā pirmās grupas novērojumā miokarda nekrozes perēkļos tika atrasti kalcija sāļu depozīti.

Vairāk kā pusē gadījumu sīkperēkļaina miokarda skleroze apņēma vienādi bieži (2. tab.) bija sastopama abās pētījumu grupās. Šie mikroperekli, ko piemin arī citi autori [14, 18], ir aizvietojošā skleroze, miokarda sīkperēkļainas nekrozes organizācijas rezultāts. Bez šaubām, izteikta miokarda aizvietojošā skleroze kopumā samazina miokarda kontrahēšanās spējas. Bet noteikt tās vispārējo ietekmi ir diezgan grūts uzdevums. Šī pazīme nevar tikt izmantota (kā redzams no 2. tab.) miokarda kompensatoro kontrahēšanās spēju rezervju vērtēšanā.

Endokarda skleroze pirmajā grupā bija sastopama biežāk nekā otrajā ( $p < 0,02$ ), kas atbilst arī makroskopiskajiem rezultātiem ( $p < 0,05$ ). Endokarda sklerozes gadījumos tam piegulosās miokarda daļās bieži tika atzīmēta KMC atrofija un saistaudu proliferācija. Bez tam subendokardiālās sklerozes zonās konstatēja KMC ar ļoti palielinātu šķērsizmēru un ar izteiktām deģenerācijas pazīmēm. Bet statistiski ticamu atšķirību starp abām grupām ar miokarda subendokardiālo fibrozi nebija ( $p > 0,05$ ).

Subendokardiālu miokarda zonu pētīšanas rezultātiem, īpaši iznantojot EMB pētīšanas datus, ir liela praktiska nozīme miokarda kontrahēšanās spēju rezervju vērtēšanā.

Pamatojoties uz sirds kreisā un labā kambara EMB pētījumiem, tika izdalīti un aprakstīti četri DKMP varianti [12]: 1) DKMP ar minimālām, 2) deģeneratīvām, 3) fibrozējošām un 4) hipertrofiskām miokarda morfoloģiskām izmaiņām.

Pēc mūsu iegūtajiem datiem, miokarda kontrahēšanās spēju funkcionālie rādītāji bija labāki DKMP gadījumos ar minimālām morfoloģiskām deģeneratīvām pārmaiņām miokardā, bet sliktāki – fibrozējošā un hipertrofiskā variantā.

Difūzā interstīcija skleroze statistiski ticami biežāk tika atzīmēta pētījuma otrajā grupā ( $p < 0,01$ ). Saistaudu fibrālis ap KMC tos izšķir, izjauc asins kapilāru sienīņas un KMC sarkolemmas savstarpējos sakarus, kas savukārt izjauc atsevišķu šūnu trofiku un deģenerācijas attīstību līdz nekrozei [19, 20, 21]. Kopumā miokarda kontrahēšanās spējas pazeminās. Pēc literatūras datiem [17], atstarpe starp kapilāru un KMC sarkolemmas virsmam palielinās līdz 10-15  $\mu\text{m}$ .

Otrajā grupā dekompensētas miokarda kontrakcijas spējas dēļ ticami biežāk ( $p < 0,01$ ) nekā pirmajā grupā tika konstatēta interstīcija tūska (attiecīgi 87% un 41% gadījumu).

Tādējādi difūza skleroze un interstīcija tūska miokardā ir svarīgas morfoloģiskas pazīmes, kas negatīvi raksturo miokarda kontrakcijas spējas.

Analizējot korelējošās saistības starp DKMP slimnieku sirds funkcionālajiem un mikroskopiskajiem rādītājiem, kas tika vērtētas ar puskvantitatīvās metodes palīdzību no (-) līdz (4+), tika konstatēts, ka miokarda kontrahēšanās spēju pazemināšanās lielā mērā ir saistīta ar kolagēno šķiedru difūzās proliferācijas pakāpi. Šos datus daļēji apstiprina arī citu autoru pētījumu rezultāti [22].

Kopā ar kardiosklerozi  $\frac{1}{4}$  visu novērojumu abās pētījuma grupās konstatēja vienkāršu sirds aptaukošanos (2. tab.), kas noteiktā pakāpē arī samazina miokarda funkcionālās spējas.

Morfoloģiskās izmaiņas hroniska miokardīta gadījumā, kas izpaužas kā perēklaina limfocītu infiltrācija miokarda interstīcijā, statistiski ticami biežāk bija sastopamas pirmajā grupā ( $p > 0,05$ ). Jādomā, ka pirmajā grupā bija vairāk DKMP slimnieku ar etioloģiski saistītu, agrāk parēstētu akūtu miokardītu [23], bet otrajā grupā – pārsvara idiopātiskas ģenēzes DKMP slimnieki [24]. No literatūras ir zināms, ka vissliktākā prognoze ir pacientiem ar iedzimu DKMP, bet DKMP slimniekiem ar miokardīta morfoloģiskām pazīmēm prognoze ir mēreni slihta [25].

Kā minēts iepriekš, DKMP gadījumā bieži vienā un tai pašā mikroskopiskajā preparātā ir sastopami kardiomiocīti ar vērā ņemamām izmēru variācijām: līdzās atrofētiem KMC sastop arī hipertrofētas muskuļu šūnas. No literatūras ir zināmi normāli KMC izmēri – tie ir 10-20  $\mu\text{m}$  [26]. Tāpēc, pētot kodolu saturošu KMC šķērsriezumu diametru, rezultātus dalījām 3 grupās:

1. atrofēti KMC ar  $\emptyset > 10 \mu\text{m}$ ,
2. normotrofi ar  $\emptyset = 10-20 \mu\text{m}$ ,
3. hipertrofēti ar  $\emptyset > 20 \mu\text{m}$ .

Pētījuma pirmajā grupā atrofēto KMC vidējais izmērs bija  $9,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$ , tādu šūnu bija 0,9% (3. tab.). Normotrofo KMC diametrs vidēji bija  $16,7 \pm 0,1 \mu\text{m}$ , un to daudzums atbilda 38%. Visvairāk bija hipertrofētu KMC – 61% ar diametru  $26,2 \pm 0,2 \mu\text{m}$ .

Otrajā grupā vidējais diametrs atrofētajiem KMC bija mazāks nekā pirmajā grupā un atbilda  $7,7 \pm 0,2 \mu\text{m}$ . Nozīmīgi, ka otrajā grupā vidējais atrofēto KMC diametrs bija statistiski ticami mazāks nekā pirmajā grupā ( $p < 0,001$ ) un to skaits bija 12,8%, kas ir ievērojami augstāks salīdzinājumā ar pirmo grupu ( $p < 0,001$ ). Diametrs normotrofiem KMC bija  $16,0 \pm 0,2 \mu\text{m}$  un to daudzums – 38,5%, kas īpaši neatšķīrās no pirmās grupas rādītājiem ( $p > 0,05$ ). Vidējais izmērs hipertrofiem KMC otrajā grupā bija  $26,5 \pm 0,2 \mu\text{m}$ . Salīdzinot abas grupas, būtiskas atšķirības hipertrofiem KMC nekonstatējām ( $p > 0,05$ ), bet skaita ziņā otrajā grupā šo šūnu bija nozīmīgi mazāk (44,8%) nekā pirmajā grupā ( $p < 0,001$ ).

Pētījuma rezultāti parādīja, ka miokarda saraušanās spēju dekompensācijā liela nozīme ir difūzai kardiosklerozei un interstīcija tūscai, kas samazina KMC trofiku un noved pie šūnu atrofijas. KMC hipertrofija DKMP gadījumā ir kompensators process.



kas vērsts uz miokarda saraušanās spēju paaugstināšanu. DKMP pacientu grupā, kuriem relatīvi saglabātas miokarda kontrakcijas spējas, nav atrofisku KMC vai to daudzums nav vērā ņemams, tieši pretēji – šajā grupā prevalē hipertrofētie KMC. DKMP slimnieku grupā ar miokardiālas ģenēzes sirds mazspēju tika atzīmēts lielāks atrofētu KMC skaits un mazāks hipertrofētu KMC skaits.

Nepieciešams veikt tālākus pētījumus, lai novērtētu DKMP slimnieku miokarda saraušanās spēju kompensatorās rezerves, izmeklējot EMB materiālu. Jānoskaidro skaitliskās attiecības starp atrofētiem, normotrofētiem, hipertrofētiem KMC subendokardiālajās zonās.

*1. tabula*

### Vispārējie rezultāti un makroskopiskā sirds morfoloģija DKMP pacientiem

1. grupa – pacienti pēc OTST.

2. grupa - pacienti, kuri mira no miokardiālas ģenēzes sirds mazspējas līdz OTST.

Vispārējie dati un sirds makromorfoloģija	1. grupa, n = 44	2. grupa, n = 21	Ticamā atšķirība
Vīrieši un sievietes skaita attiecības	35 : 9	18 : 3	p < 0,005
Pacientu vecums	32	32	atšķirību nav
Sirds masa	-	651 ± 30 g.	-
Sirds kambaru masa	484 ± 19 g.	-	-
Sieniņas biezums labajā kambarī	4,0 ± 0,0 mm	4,0 ± 7,0 mm	atšķirību nav
Sieniņas biezums kreisajā kambarī	14,0 ± 9,0mm	14,0 ± 4,0 mm	atšķirību nav
Endokarda skleroze	38 (86,0%)	13 (59,1%)	p < 0,005
Miokarda perekļaina skleroze	29 (65,0%)	8 (36,0%)	p < 0,005
Trombi kambaru dobumā	9 (20,0%)	10 (45,4%)	p < 0,005

2. tabula

**Miokarda mikromorfoloģisko pazīmju sastopamības biežums DKMP pacientiem. 1. grupa – pacienti pēc OTST**

2. grupa - pacienti, kuri nomira no miokardiālas ģenēzes sirds mazspējas līdz OTST.

Morfoloģiskā pazīme	1. grupa n = 44	2. grupa n = 16	Ticamā atšķirība
KMC deģenerācija	44 (100%)	16 (100%)	atšķirību nav
KMC dezorganizācija	37 (84%)	7 (44%)	p < 0.01
KMC nekrozes mikroperēkļi	36 (82%)	12 (75%)	p > 0.05
Miokarda kalcinoze	1 (2%)	0	p > 0.05
Miokarda infiltrācija ar limfocītiem	17 (39%)	2 (12%)	p < 0.05
Difūza kardioskleroze	26 (59%)	15 (94%)	p < 0.01
Sīkperēkļaina miokarda skleroze	28 (64%)	11 (69%)	p > 0.05
Subendokardiālā fibroze	19 (43%)	4 (25%)	p > 0.05
Interstīcija tūska	18 (41%)	14 (87%)	p < 0.01
Vienkarša sirds aptaukošanās	9 (20%)	4 (25%)	p > 0.05
Endokarda skleroze	42 (95%)	11 (69%)	p < 0.02
Endokarda tromboze	12 (27%)	6 (37%)	p > 0.05
Miokarda sīko artēriju tromboze	10 (23%)	8 (50%)	p > 0.05

3. tabula

**Atrofēto, normotrofo un hipertrofo KMC attiecību absolūtais un procentuālais aprēķins**

1. grupa - pacienti pēc OTST.

2. grupa - pacienti, kuri mira no miokardiālas ģenēzes sirds mazspējas līdz OTST.

KMC morfoloģija	1. grupa, n = 1500	2. grupa, n = 800	Ticamā Atšķirība
Atrofētie KMC	14 (0,9%)	102 (12,8%)	p < 0,001
Normotrofie KMC	570 (38,0%)	308 (38,5%)	p > 0,05
Hipertrofie KMC	916 (61,1%)	390 (44,8%)	p < 0,001

## LITERATŪRAS SARAKSTS:

1. Gallo, G., Goni, F., Boctor, F., Vidal, R., Kumar, A., Stivens, F., Frangione, A., Ghiso, G. Light chain cardiomyopathy. Structural analysis of the light chain tissue deposits. *Am. J. Pathol.* 1996. 5: 1397-1406.
2. Meldere, D. Pārskats par mūsdienu kardiomiopātiju klasifikāciju. *Jums, Kolēģi.* 1998. 8: 25 - 27.
3. Oakley, C. Aetiology, diagnosis, investigation, and management of the cardiomyopathies. *BMJ.* 1997. 315: 1520-1524.
4. Lācis, J. Kardioloģisko pacientu izdzīvojamības uzlabošana (*Betaloc ZOC*). *Latvijas Ārstu Žurnāls.* 2000. 1: 118-122.
5. Cecere, R., Devarennes, B., Luchapelle, K., Ergina, P. Chronic left ventricular unloading: successful orthotopic heart transplantation in a patient with cardiomyopathy and medically unresponsive pulmonary hypertension. *Canadian Cardiovascular Congress*, 2001. Sk. internetā (2003.29.01.) <http://www.ccs.ca/society/congress2001/abstracts/abs/a084.htm>
6. Steven, A., C., Slabinski, M., S. Orthotopic heart transplantation. *E.Medicine J.* April 11, 2002. V.3. N.4. Sk. internetā (2003.29.01.) <http://author.emedicine.com/emerg/topic786.htm>
7. Davies, M.J., McKenna, W.J. Hypertrophic cardiomyopathy - pathology and pathogenesis. *Histopathology.* 1995. 26:493-500.
8. Elliot, P. Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000. 84: 106-112.
9. Prasad, K., Frenneaux, M.P. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: potential importance of altered autonomic control of vasculature. *Heart.* 1998. 79: 538-540.
10. Ammash, N.M., Seward, J.A., Bailey, K.R., Edwards, W.D., Tajik, A.J. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation.* 2000. May 30: 2490-2497.
11. Schmaltz, A.A., Apitz, J., Ho: L. W. Dilated cardiomyopathy in childhood: problems of diagnosis and long-term follow-up. *Eur. Heart J.* 1987. V. 8: 114-123.
12. Виxерт А. М. Кардиомиопатии. В кн: *Руководство по кардиологии.* Ч.1. Медицина. 1982. 571-590.
13. Yonesaka, S., Becker, A.E. Reappraisal of endomyocardial biopsy with special reference with histopathological contractility failure (HCF) index and histological variability of pick-up specimen obtained from autopsy cases with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Kokyu To Junkan.* 1987. V.35, N.3: 291-297.
14. Romanova, J., Kalniņš, U., Baika, A. Kardiomiopātijas. *Latvijas Ārstu Žurnāls.* 2002. 4: 8-17.
15. Глухов А.А. Клинико-морфологическое сопоставление дилатационной и ишемической кардиомиопатий. Автореферат .. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 1999. 24.
16. Ибрагимов А.Ю. Клинико-морфологические сопоставления при дилатационной кардиомиопатии. Автореферат .. канд. мед. наук. Москва. 1989. 24.
17. Костин С.П. Клинико-морфологическая диагностика различных форм кардиомиопатий и миокардитов с помощью эндокардиальных биопсий. Автореферат. канд. мед. наук. Москва. 1990. 23.
18. Henriņa, R., Ērglis, A., Dombrovskis, A., Skudra, M. Rentģenatortomogrāfiskās angiokardiogrāfijas iespējas sirds kreisā kambara aneirismas un kardiomiopātijas vērtēšanā *Latvijas Ārsts.* 1995. 10: 26-35.
19. Raman, J.S., Power, J.M., Buxton, B.F., Alferness, C., Hare, D. Ventricular containment as an adjunctive procedure in ischemic cardiomyopathy: early results. *Ann. Thorac. Surg.* 2000. 70 (3): 1124-1126.

20. Ryoke, N., Gu, Y., Mao, L., Hongo, M., Clark, R.G., Peterson, K.L., Ross, J. Progressive cardiac dysfunction and fibrosis in the cardiomyopathic hamster and effects of growth hormone and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 1999, October 19: 1734-1743.
21. Sveržickis, R., Aksiks, I., Romanova, J., Dzelzīte, S. Mikrovaskulārās dekompresijas nozīme neirogēnas arteriālās hipertensijas ārstēšanā. *Latvijas Ārstu Žurnāls*. 1999, 5: 9-11.
22. Nakayama, Y., Shimizu, G., Hirota, Y. Functional and histopathologic correlation in patients with dilated cardiomyopathy: an integrated evaluation by multivariate analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987, V.10, N.1: 186-192.
23. Andrejevs, N., Lovčinovska, S. Par miokardītu. *Latvijas Ārsts*. 1997, 12: 777-786.
24. Hoogerward, E.M., Bakker E., Ippel, P.F., Oosterwijk, J.C., Majoor-Krakauer, D.F., Leschot, N.J., Essen, A.J., Brunner, H.G., Wouw, P.A., van der Wilde, A.A.M., Visser, M.de. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. *Lancet*. 1999, 353: 2116-2119.
25. Koga, Y., Adachi, Z., Toshima, H. Dilated cardiomyopathy: clinical significance of possible related factors. *Jpn. Circ. J.* 1987, V.51, N 6: 689-698.
26. Yoo, K.J., Li, R.K., Weisel, R.D., Mickle, D.A., Li, G., Yau, T.M. Autologous smooth muscle cell transplantation improved heart function in dilated cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2000, 70 (3): 859-865.

## Allotransplantēto nieru patomorfoloģiskais raksturojums

Valērijs Šumakovs\*, Igors Iljinskis\*\*, Valentīna Gordjušina\*\*\*,  
Ludmila Beļeckaja\*\*\*\*

\* ZP Transplantoloģijas un mākslīgo orgānu institūta direktors, profesors.  
Krievijas ZA un MZA īstenais loceklis.

Sčukinskajas iela 1, Maskava 123182, KRĪVIJA

\*\* Patomorfoloģiskās nodaļas vadītājs, profesors. ZP Transplantoloģijas un  
mākslīgo orgānu institūts, Sčukinskajas iela 1, Maskava 123182, KRĪVIJA,  
e-mail: iljinsky@transpl.ru

\*\*\*Patoloģijas profesoru grupa, asociētā profesore, Latvijas Universitātes  
Medicīnas fakultāte, Šarlotes ielā 1a. Rīgā LV-1001, LATVIJA,  
e-mail: anvalgar@bstos.lv ; tālr. 7-580569

\*\*\*\*Klīniskās imunoloģijas laboratorijas vadītāja, profesore.

ZP Transplantoloģijas un mākslīgo orgānu institūts,

Sčukinskajas iela 1, Maskava 123182, KRĪVIJA

Tika veikta mikroskopiska un imūnmorfoloģiska transplantēto nieru biopsiju izpēte. Biopsiju materiāls tika ņemts no 271 transplantētās nierēs. Pirmajā izmeklēšanas grupā ietilpa pacienti, kuru pēcoperācijas laika posms bija no trīs mēnešiem līdz vienam gadam, otrajā grupā – vairāk par gadu. Transplantētās nierēs visbiežākā patoloģija bija akūta un hroniska atgrūšana. Tika konstatēts, ka vislielākais tremes risks ir tieši pirmajai grupai. Pacientiem, kuriem pēcoperācijas periods ilga vairāk par gadu, akūtā atgrūšana tika konstatēta ievērojami mazāk, bet viņiem novēroja hroniskās atgrūšanas attīstību. Tieši vēlākajos transplantācijas pēcoperācijas periodos sastopams glomerulonefrīts, ciklosporīna A ietekmēta nefrotoksitāte, kā arī citi patoloģijas veidi.

**Raksturotājpārdojumi:** allotransplantētas nierēs, hroniska, akūta atgrūšana, patomorfoloģija.

### PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE RENAL ALLOGRAFTS

There were made the pathomorphological and immunomorphological analyses of 271 renal allograft biopsies in the period from 3 months to one year after renal transplantation (1 group) and more than one year after transplantation (2 group). The most frequent pathology of the renal allograft is the acute and chronic rejection. It was revealed that the risk of acute rejection was higher in first group of patients. After a year the frequency of acute rejection episodes was lower, but the danger of development of chronic rejection increased. In the late period after transplantation the occurrence of glomerulonephritis, cyclosporine A nephrotoxicity and some other forms of pathology is rather high.

**Key words:** renal allograft, acute and chronic rejection, pathomorphology.

Pēdējā laikā gūti zināmi panākumi nieru transplantācijas jomā, kas saistīts ar ķirurģisko operāciju metožu pilnveidošanu un standartizāciju, kā arī labāku

diagnostiku un dažādu sarežģījumu veiksmīgāku ārstēšanu [1, 2, 3]. Galvenokārt to nosaka klīniskajā praksē iesaistītie imūnsupresīvie preparāti (ciklosporīns A, monoklonālās antivielas u.c.) un atbilstoši – imūnsupresīvās terapijas pielveidošana [4, 5, 6]. Tomēr liels ir risks transplantātu disfunkcijas attīstībai, ko var izraisīt dažādi sarežģījumi [7, 8, 9, 10].

Līdz šim ir un paliek aktuāls jautājums par transplantāta dzīvildzi pēc operācijas [11, 12]. Risinot šo problēmu, svarīgi ir skaidri zināt transplantētās nieres disfunkcijas iemeslus. Šo sarežģījumu etioloģijas un patoģenēzes daudzveidība nosaka nepieciešamību izvēlēties atbilstošu pieeju un metodes tās korekcijā.

Visobjektīvāk informāciju var iegūt, pamatojoties uz punkciju biopsiju (PB) un alotransplantētas liķa nieres (ATLN) morfoloģisku pētīšanu [13, 14, 15]. Tādēļ šī darba mērķis bija patomorfoloģiski un imūnmorfoloģiski pētīt ATLN komplikāciju raksturu un biežumu vēlīnā pēcoperācijas periodā.

## Materiāli un izmeklēšanas metodes

Izmeklēšanas materiāls bija 271 ATLN PB, kas tika paņemtas 254 pacientiem – 171 sievietēm un 64 sievietēm. Vidējais sieviešu un vīriešu vecums bija apmēram vienāds – 33 gadi. PB tika veiktas vairāk nekā trīs mēnešus pēc operācijas. 239 pacientiem PB tika veikta vienu reizi, 13 gadījumos tā tika atkārtota, bet 2 pacientiem ņemta trīs reizes. Visu materiālu sadalījām divās grupās. Pirmajā grupā ietilpa transplantātu PB, kas iegūtas no slimniekiem, kuru pēcoperācijas laika posms bija no trīs mēnešiem līdz vienam gadam. Otrajā grupā tika iekļautas to transplantātu PB, kas funkcionēja vairāk par gadu. Maksimālais transplantāta vecums bija 10,5 gadi.

Materiāls tika ieguldīts parafinā, griezumu biezums 4  $\mu\text{m}$ . Krāsošanas metodes hematoksilīns un eozīns, PAS reakcija un krāsošana pēc Massona metodes.

Kvalitatīvā un kvantitatīvā ATLN patoloģijas vērtēšana bija standartizēta un tika veikta, pamatojoties uz *Banff* klasifikāciju [16, 17].

No otra nefiksētā bioptāta fragmenta kriostatā pagatavoja sērījveida griezumus 5  $\mu\text{m}$  biezumā un apstrādāja tos ar trušu antivielānu uz IgG, M, A, C3 un fibrīnu [18]. Kopumā ar imūnmorfoloģiskām metodēm tika pētītas 92 PB. Preparātus skatījās luminescējošā mikroskopā *Laborlux S (Leica)*, 400x, 630x, 1000x palielinājumā. Imūnmorfoloģiskās reakcijas pakāpe tika vērtēta ar puskvantitatīvās metodes palīdzību, subjektīvi nosakot fluorescences intensitāti: negatīva reakcija (-), vāji (1-), vidēji (2-) un augsti izteikta pakāpe (3-).

## Pētījumu rezultāti un diskusija

Iegūtais materiāls tika sadalīts 2 grupās. Pirmajā ietilpa pacienti, kuru pēcoperācijas laika posms ilga no trīs mēnešiem līdz vienam gadam, otrajā grupā vairāk par gadu. Pētījuma rezultātu analīze parādīja, ka abās grupās transplantāta disfunkcijas iemesls bija dažāda veida patoloģijas (1. tabula). Visbiežākais sarežģījums bija hroniska atgrūšana, kas vidēji atbilda 38,7%. Statistiski ticami ( $p < 0,02$ ) šī

patoloģija retāk sastopama līdz vienam gadam pēc operācijas (1. gr. – 30.1%) un biežāk – pēc viena gada (2. gr. – 44.9%).

Akūtās tremes krīzes risks nav izslēdzams arī vēlinajā pēcoperācijas periodā [19]. Šajā pētījumā akūtā atgrūšana ticami biežāk ( $p < 0.001$ ) tika konstatēta pirmajā grupā – 31,0%, salīdzinot ar otro – 10,8%.

Vēlinajā pēcoperācijas periodā ATLN disfunkciju var saistīt arī ar glomerulonefrīta veidošanos, kura attīstības biežums vidēji atbilda 16,2%. Glomerulonefrīta sastopamībai statistiski ticamu atšķirību pa grupām nebija ( $p > 0.05$ ). Šajā darbā netiek apspriestas histoloģiskās glomerulonefrīta formas, tas ir nākamā pētījuma uzdevums.

Praktiski ļoti svarīga ir savlaicīga ATLN disfunkcijas diagnostika, ko izraisa ciklosporīna A toksiskā iedarbība. Šo patoloģijas veidu atklājām pirmās grupas PB – 13,3% un otrās grupas PB – 7,0% gadījumā. Ticamu atšķirību starp grupām nebija ( $p > 0.05$ ).

Abās pētījuma grupās gandrīz ar vienādu biežumu (6,2% un 6,3%) tika konstatēta patoloģija, kas pēc *Banff 97* klasifikācijas identificējas kā ATLN hroniskā nefropātija. Šajā gadījumā PB tika diagnosticēti interstīcija sklerozes perēkļi, nieru kanāliņu un kamoliņu atrofija. Akūto atgrūšanas pazīmju – izteiktas interstīcija mononukleāro šūnu infiltraācijas, artēriju sienīņu – akūta arterīta un saglabājušos kanāliņu sienīņu limfocitāro šūnu infiltraācijas, tubulīta – nebija. Nebija arī proliferatīvā endarterīta ar artērijas lūmena diametra sašaurināšanos, kas ir raksturīgākā hroniskās atgrūšanas pazīme [20, 21, 22].

Iespējami, ATLN hroniska nefropātija ir imūnas un neimūnas dabas agrāk pārciesta patoloģiska procesa (ar latentu, subklīnisku gaitu) beigu stadija.

Vēlinajā pēcoperācijas periodā tika konstatēti retāk sastopamie patoloģiju veidi, kas tika apvienoti vienā grupā (vīrusu infekcijas, intersticiālais nefrīts, citostatisko preparātu izraisītā (Kapoši sarkomas gadījumā) nefropātija, neskaidras ģenēzes glomerulopātija un tubulopātija, u.c.). Tādas komplikācijas konstatētas 27 novērojumos (10% no kopējā skaita).

Vēlinā pēcoperāciju periodā ATLN visu veidu patoloģijas gadījumos tika konstatēta dažādu klašu imūnglobulīnu fiksācija, vidēji 88,0% (2. tabula). Visbiežāk imūnglobulīnu fiksāciju sastop ATLN akūtās atgrūšanas (95,7%) un glomerulonefrītu gadījumos (93,8%), nedaudz retāk – hroniskas atgrūšanas (89%) un ciklosporīna A nefrotoksitātes gadījumos (84,6%). Bet ticamās atšķirības starp minētajām patoloģijām bija statistiski nenozīmīgas ( $p > 0.05$ ).

Retāk sastopamo patoloģiju grupā imūnglobulīnu fiksācija uz ATLN struktūrām parādījās tikai 66,7% (2. tabula).

Bieži tika konstatēta imūnglobulīnu fiksācija uz ATLN struktūrām akūtas un hroniskas atgrūšanas un arī glomerulonefrītu gadījumos. Tas ir izskaidrojams ar šo sarežģītumu patoģenēzes imunoloģisko dabu [23, 24]. Mazāk saprotama ir bieži konstatējamā imūnglobulīnu fiksācija ciklosporīna A nefrotoksitātes gadījumā. Jādomā, ka varētu būt divi iespējamie skaidrojuma varianti.

Pirmkārt, ciklosporīna A nefrotoksitāti bez histoloģiski atrodamas akūtas atgrūšanas pazīmēm varētu izsaukt atgrūšanas humorālie faktori, par kuriem liecina imūnglobulīnu fiksācija uz ATLN struktūrām, kas tiek atklāta ar imunoloģiskām

metodēm. Citiem vārdiem, ciklosporīna A nefrotoksitātes morfoloģiskā izpausme saskan ar akūtas atgrūšanas humorālas formas izpausmēm.

Otrkārt, iespējams, tieši alterācija ciklosporīna toksiskās iedarbības dēļ aktivizē bojājuma imūnos mehānismus, ko morfoloģiski var redzēt kā imūnglobulīnu fiksāciju uz ATLN struktūrām.

Vēlīnā pēcoperāciju periodā visos patoloģiju variantos tika konstatēti 3 veidu imūnglobulīni – G, M un A (3. tabula). Ja ir akūta atgrūšana, imūnglobulīni G un M sastopami biežāk nekā imūnglobulīns A ar ticamību  $p < 0,001$  un  $p < 0,05$ . Hroniskas atgrūšanas gadījumā tāpat imūnglobulīni G un M tika konstatēti daudz biežāk, nekā imūnglobulīni A ( $p < 0,01$ ). Citiem patoloģijas variantiem konstatētās atšķirības nebija statistiski ticamas ( $p > 0,05$ ). Jāatzīmē, ka transplantāta glomerulonefrīta gadījumos īpaši bieži tika konstatēti A klases imūnglobulīni. Visu variantu patoloģijas gadījumos G un M klases imūnglobulīnu fiksācijas biežuma atšķirības nebija statistiski ticamas ( $p > 0,05$ ).

Tātad pēcoperāciju periodā visbiežākā ATLN patoloģija bija akūta un hroniska atgrūšana. Pēcoperācijas laikā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam saglabājas liels akūtas atgrūšanas krīzes risks, bet posmā pēc 1 gada tas ticami samazinās, bet palielinās hroniskas atgrūšanas risks, kurā liela nozīme ir antivielām [25].

Vēlīnā pēcoperāciju periodā bieži attīstās glomerulonefrīts, ciklosporīna A nefrotoksitāte un hroniska transplantāta nefropātija. Jāievēro, ka bez iepriekš minētajām, visbiežāk izplatītākajām patoloģijām klīnicisti un morfoloģi var sastapties arī ar citām retākām ATLN komplikācijām.

1. tabula

## Dažādu ATLN veidu biežums

Histoloģiskā diagnoze	1. grupa n=113	2. grupa n=158	Ticamības atšķirības	Kopā n = 271
Akūta atgrūšana	35 (31,0%)	17 (10,8%)	$p < 0,001$	52 (19,2%)
Hroniska atgrūšana	34 (30,1%)	71 (44,9%)	$p < 0,02$	105 (38,7%)
Glomerulonefrīts	13 (11,5%)	31 (19,6%)	$p < 0,05$	44 (16,2%)
Ciklosporīna A nefrotoksitāte	15 (13,3%)	11 (7,0%)	$p > 0,05$	26 (9,6%)
Hroniskā nefropātija	7 (6,2%)	10 (6,3%)	$p > 0,05$	17 (6,3%)
Citas patoloģijas	9 (7,9%)	18 (11,4%)	$p > 0,05$	27 (10,0%)



2. tabula

Fiksētu imūnglobulīnu noteikšanas biežums atkarībā no PB ATLN patoloģijas vēlnā pēcoperācijas periodā

Histoloģiskā diagnoze	Ig absolūtie	Ig procentos
Hroniska atgrūšana (n=28)	25	89,0 %
Akūta atgrūšana (n=23)	22	95,7 %
Glomerulonefrīts (n=16)	15	93,8 %
Ciklosporīna A nefrotoksitāte (n=13)	11	84,6 %
Citi patoloģijas veidi (n=12)	8	66,7 %
Kopumā: 92	81	88,0 %

3. tabula

Dažādas klases fiksetu imūnglobulīnu noteikšanas biežums, C3 komplementa komponenta un fibrīna PB ATLN vēlnā pēcoperācijas periodā

Histoloģiskā diagnoze	Ig G	Ig M	Ig A	C3 komp.	Fibrīns
Hroniska atgrūšana (n=28)	21 (75,0%)	20 (71,4%)	10 (35,7%)	22 (78,6%)	19 (67,9%)
Akūta atgrūšana (n=23)	19 (82,6%)	15 (65,2%)	8 (34,8%)	17 (73,2%)	14 (60,9%)
Glomerulonefrīts (n=16)	13 (81,3%)	14 (87,5%)	10 (62,5%)	13 (81,3%)	12 (75,0%)
Ciklosporīna A nefrotoksitāte (n=13)	9 (69,2%)	8 (61,5%)	6 (46,1%)	9 (69,2%)	10 (76,9%)
Citi patoloģijas veidi (n=12)	6 (50,0%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	9 (75,0%)	9 (75,0%)

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Biečāns, J., Ševeļevs, V., Truškovs, S., Jušinskis, J., Suhorukovs, V., Rozentāls, R. Latvijas nieru transplantācijas centrs // *Latvijas Ķirurģijas Žurnāls*. 2002. 2: 40-42.
2. Rozentāls, R., Biečāns, J., Ševeļevs, V., Truškovs, S. 754 nieru transplantācijas Latvijā // *Latvijas Ārstu Žurnāls*. 2000. 4: 76-77.
3. Шумаков В. И. Основные достижения НИИ трансплантологии и искусственных органов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 1999. 2(3): 3-6.
4. Rozentāls, R. Ethical aspects of organ transplantation from living donors // *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. 1999. 53(3): 133-139.
5. Sondore, A., Rozīte, V., Mitre, L., Vītola, J., Frīdļenders, J. Vispārējās anestēzijas metožu evolūcija // *Latvijas Ārstu Žurnāls*. 2000. 4: 72-74.
6. Мойсюк Я. Г., Ким И. Г., Стенина И. И. Опыт трансплантации почки в свете отдаленных результатов и факторы риска хронической нефропатии отторжения // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 1999. 1: 43-47.
7. Solez, K., Battaglia, D., Fahmy, H., Trpkov, K. Pathology of kidney transplant rejection // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 1993. 2(6): 904-911.
8. Burke, B. A., Chavers, B. M., Gillingham, K. J., Kashtan, C. E., Manivel, J. C., Mauer, S. M., Nevens, T. E., Matas, A. J. Chronic renal allograft rejection in the first 6 months posttransplant // *Transplantation*. 1995. 60(12):1413-1417.
9. Kasiske, B.L. Clinical correlates to chronic renal allograft rejection // *Kidney Int. Suppl*. 1997. 63: 71-74.
10. Зайденов Б. А. Гистологическое и иммуноморфологическое исследование аллотрансплантированных почек в раннем постоперационном периоде. Автореферат ... канд. мед. наук. Москва. 1997. 27 с.
11. Piazza, A., Borrelli, L., Monaco, P. I., Poggi, E., Pisani, E., Valeri, M., Fraboni, D., Servetti, S., Casciani, C. U., Adorno, D. Posttransplant donor-specific antibody characterization and kidney graft survival // *Transpl. Int*. 2000. 1: 439-443.
12. Piazza, A., Poggi, E., Borrelli, L., Servetti, S., Monaco, P. I., Buonemio, O., Valeri, M., Torloni, N., Adorno, D., Casciani, C. U. Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: posttransplant analysis using flow cytometric techniques // *Transplantation*. 2001. 71(8): 1106-1112.
13. Legendre, C., Thervet, E., Skhiri, H., Mamzer-Bruneel, M. F., Cantarovich, F., Noel, J. H., Kreis, H. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients // *Transplantation*. 1998. 65(11): 1506-1509.
14. Solez, K., Afrouzian, M., Pakasa, N., Takeda, K., Trpkov, K. Renal transplant biopsy: what does it tell? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 1997. 6(6): 538-43.
15. Freese, P., Svalander, C. T., Molne, J., Norden, G., Nyberg, G. Chronic allograft nephropathy--biopsy findings and outcome // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2001. 16(12): 2401-2406.
16. Racusen, L. C., Solez, K., Colvin, R. B. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology // *Kidney Int*. 1999. 55(2): 713-723.
17. Gough, J., Rush, D., Jeffery, J., Nickerson, P., McKenna, R., Solez, K., Trpkov, K. Reproducibility of the Banff schema in reporting protocol biopsies of stable renal allografts // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002. 17(6): 1081-1084.
18. Белецкая Л. В., Махнева Н. В. *Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии*. Москва: МНИИ. Медицина. 2000. 109 с.
19. Bonsib, S. M., Abul-Ezz, S. R., Ahmad, I., Young, S. M., Ellis, E. N., Schneider, D. L., Walker, P. D. Acute rejection associated tubular basement membrane defects and chronic allograft nephropathy // *Kidney Int*. 2000. 58(5): 2206-2214.

20. Minervini, M. I., Torbenson, M., Seantlebury, V., Vivas, C., Jordan, M., Shapiro, R., Randhawa, P. S. Acute renal allograft rejection with severe tubulitis (Banff 1997 grade 1B). *Am. J. Surg. Pathol.* 2000. 24(4): 553-558.
21. Haas, M., Kraus, E. S., Samaniego-Picota, M., Racusen, L. C., Ni, W., Eustace, J. A. Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: histologic predictors of response to therapy and graft survival. *Kidney Int.* 2002. 61(4): 1516-1526.
22. Nankivell, B. J., Fenton-Lee, C. A., Kuypers, D. R., Cheung, E., Allen, R. D., O'Connell, P. J., Chapman, J. R. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation.* 2001. 71(4): 515-523.
23. McCalmon, R. T. Jr, Tardif, G. N., Sheehan, M. A., Fitting, K., Kortz, W., Kam, I. IgM antibodies in renal transplantation // *Clin. Transplant.* 1997. 11(6): 558-564.
24. Mautsuyedi, S., Crespo, M., Collins, A. B., Schneberger, E. E., Pascual, M. A., Saidman, S. L., Tolkoff-Rubin, N. E., Williams, W. W., Delmonico, F. L., Cosimi, A. B., Colvin, R. B. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. 13(3): 779-787.
25. Wewers, M. D., Marsh, N. A. Role of the antibody in the pathogenesis of transplant vascular sclerosis: a hypothesis // *Transpl. Immunol.* 1997. 5: 283-288.

## Baktēriju un *candida* ģints sēņu asociācijas hroniska tonsilīta pacientiem

Sergejs Isajevs (3. kursa students)

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte  
Šarlotes iela 1, Rīga, Latvija, LV 1001

The microflora of palatal tonsils were studied in 50 patients with clinical symptoms of chronic tonsillitis. The patients were subdivided into three age groups. In the first group (1 to 20 years old) and in the second group (from 21 to 40 years) mainly gram positive flora were found (93.3% and 86.7%). In the third group gram-positive microorganisms were found in 59.06%, and there was a high level of gram-negative microorganisms.

The antimicrobial susceptibility testing showed that isolated strains were resistant to a minimum of two out of six used drugs. According to the effective action of some alternative drugs to microorganisms in vitro we recommended usage of tea tree ethereal oil and SunSmile for the treatment of chronic tonsillitis.

**Raksturvārdi:** mikroorganismi, rezistence pret antimikrobiskajiem preparātiem, alternatīvās vielas.

### Ievads

Cilvēka patoloģijā būtiska vieta ir hroniskam tonsilītam. Šī slimība ir plaši sastopama, piemēram, pēc bērnu otorinolaringologu datiem tās īpatsvars ir 10-15% no visām LOR orgānu saslimšanām (Matilla, 2001; Ахмедшукьял, 2000). Hroniska tonsilīta klīniskā gaita ir variabla, novēro gan remisijas, gan recidīvus. Raksturīgi, ka slimības laikā organisma imunitāte var tikt pavājināta, kas predisponē tālāku infekcijas izplatīšanos (Brandtzaeg, 1995). Smagākos gadījumos infekcijas persistences dēļ var būt pat nepieciešama tonsilektomija. Somijā tās vidējais biežums ir ap 8% (Matilla, 2001).

Hroniskā tonsilīta ierosinātāji ir dažādi. Monoinfekcijas visbiežāk ierosina streptokoki un stafilokoki – *S. pyogenes* un *S. aureus*, kas var kombinēties ar citām baktērijām, piemēram, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, kā arī sēnēm, piem., *C. albicans* (Brook, 2001; Manolis, 1997; Zalzal, 1993).

Svarīgi atzīmēt, ka slimības procesa attīstībā piedalās arī organisma normālā mikroflora (Schaechter, 1993). Visbiežāk nosacīti vesēlu cilvēku mandeļu kolonizē šādi mikroorganismi: anaerobie streptokoki, hemolītiskie un viridans streptokoki, neisērijas, koagulāzes negatīvie stafilokoki, lakto- un korinebaktērijas, retāk *S. aureus*, enterokoki, sēnes (Brook, 2001; Fuginori, 1997).

Baktēriju izcelsmes hroniskā tonsilīta ārstēšanā lieto dažādus antimikrobiskos preparātus. Musdienās šī terapija kļuvusi problemātiska. Pirmkārt, palielinās pacientu skaits, kas nepanes antibiotikas, bet, otrkārt un galvenokārt, sakarā ar to, ka veidojas

mikroorganismu rezistence, tātad izplatās polirezistenti celmi, kas ir nejutīgi pret bieži lietotiem antimikrobiskajiem preparātiem (Little, 1997). Sakarā ar to pēdējā laikā aktuāls ir kļuvis jautājums par alternatīvās terapijas līdzekļu meklēšanu – līdzekļu, kas ir maztoksiski un bez blakusparādībām (Bapoueu, 2001). Šāda tipa vielas ir, piemēram, augu izcelsmes produkti. Tautas medicīnā jau sen rekomendē lietot eikalipta lapu ekstraktus, kā arī no augiem izdalītas aromātiskās ēteriskās eļļas lokālo iekaisumu ārstēšanai. Zinātniskā šo vielu izpēte, tajā skaitā antibakteriālā mehānisma un spektra izpēte, sāka tikai 20 gadsimta otrajā pusē un nav vēl līdz šim pabeigta (Bannopex, 1995; Мухомова, 1978).

Mūsu pētījuma mērķis bija:

- 1) noteikt baktēriju un *Candida* ģints sēņu sastopamības spektru un biežumu hroniska tonsilīta pacientiem,
- 2) noteikt izdalīto baktēriju jutību pret antimikrobiskajiem preparātiem,
- 3) pārbaudīt alternatīvo līdzekļu iespējamo inhibējošo efektu uz mikroorganismu augšanu *in vitro*.

## Materiāls un metodes

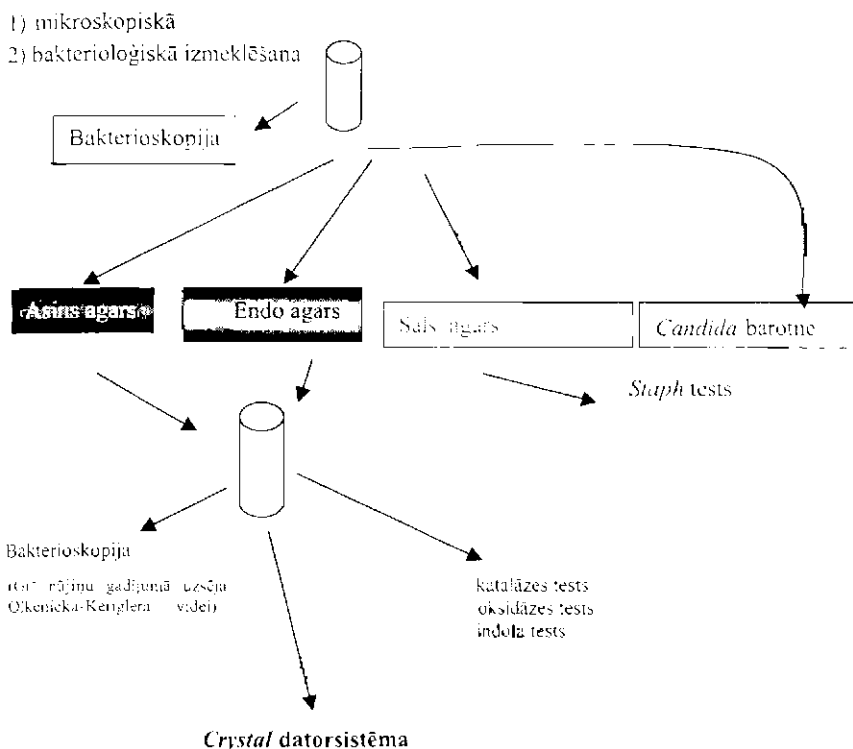
Izmeklējamais materiāls tika ņemts Veselības centrā "Pļavnieki" Dr. Romanovskas vadībā no 50 pacientiem, kuriem bija hroniska tonsilīta simptomi slimības uzliesmojuma fāzē. Visi pacienti nosacīti tika sadalīti trīs vecuma grupās:

- 1) līdz 20 gadu vecumam,
- 2) no 21 līdz 40 gadu vecumam,
- 3) vecāki par 41 gadu.

Materiāla mikroskopiskā un bakterioloģiskā izmeklēšana tika veikta Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcas bakterioloģijas laboratorijā. Lai izdalītu firkultūru, materiālu uzsēja uz barotnēm pēc trīs svītru metodes (Žilēvica, 2000). Tie mikroorganismi, kuru augšanas intensitāte bija liela, t.i., pārsniedza 50 kolonijas, tika uzskatīti par iespējamiem procesa ierosinātājiem. Tika izmantotas šādas barotnes: asins, Endo un sāls agars, kā arī kandidu hromagars. Jutības noteikšanā pret antimikrobiskajiem preparātiem izmantojām standartizētu agara diska metodi (NCCLS standartu, lietojot BBL diskus uz Millera Hintona agāra). Grampozitīvo mikroorganismu gadījumā izmantojām penicilīna, oksacilīna, vankomicīna, trimetaprima, gentamicīna un eritromicīna diskus, bet gramnegatīvo mikroorganismu gadījumā klindamicīna, tazobaktāma, gentamicīna, hloramfenikola, ciprofloksacīna un imipenema diskus. *S. aureus* identifikācijai tika izmantota virkne konvencionālo metožu, kā arī *Staph* tests (saistītās koagulāzes noteikšana). Citu mikroorganismu bioloģiskai identifikācijai strādājām ar *Crystal* datorsistēmas testiem (1.shēma).

Darbā tika izmantotas šādas dabīgās izcelsmes antibakteriālās vielas (t.s. alternatīvās vielas): 100% un 30% tējaskoka ēteriskā eļļa, eikalipta lapu un Islandes ķērpja ūdens ekstrakts, *Snevcar* (sastāv no diviem ārstnieciskiem augiem - stevijas un krizantēmas), *SunSmile* (multikomponents ārstniecisku augu ekstrakts), pieneņu sakņu ūdens ekstrakts un 100% pīlādžu sula.

### Tīrkultūras izdalīšana



Visas vielas bija rūpnieciski pagatavotas, izņemot ūdens ekstraktus. Tos ieguvam, vārot drogas piecas minūtes, pēc atdzesēšanas nokāšot. Šo vielu iedarbība tika testēta, lietojot gan standarta mikroorganismu kultūras (*S. aureus* ATCC 25923 un *E. coli* ATCC 25992), gan no pacientiem izdalītus stafilokokus, streptokokus un *Candida* ģints sēnes. Lai novērotu vielu iedarbību uz mikroorganismiem *in vitro*, izmantojām disku metodi – 8mm papīra diskus piesūcinājām ar atbilstošu vielu un uzlikām uz uzsējuma, kas pagatavots pēc standartizētās metodes. Mikroorganismu suspensiju koncentrācijā 0.5 vienības pēc McFarlanda skalas uzsējām uz Millera-Hintona agara. Pēc 10 min. uzlikām disku.

Uzsējumus inkubējām termostatā - grampozitīvo mikroorganismu gadījumā 35°C un gramnegatīvo mikroorganismu (enterobaktēriju) gadījumā 40°C. Rezultātu vērtējām pēc 24-28 stundām.

### Rezultāti

No izmeklētajiem materiāliem kopā tika izdalītas 67 mikroorganismu kultūras. Dažādu vecuma grupu pacientu dati tika analizēti atsevišķi.

Izdalīto mikroorganismu sastopamības spektrs un biežums ir attēlots 1. tabulā.

Pirmajā vecuma grupā izteikti prevalēja grampozitīvā flora – no izdalītās 21 kultūras tikai viena bija gramnegatīvo nūjiņu kultūra – *Pseudomonas aeruginosa*. Visbiežāk izdalījām stafilokokus, tos atradām 11 pacientiem. No tiem – 6 pacientiem izdalījās *S. aureus* monokultūra, 3 pacientiem novērojām stafilokoku un streptokoku asociāciju, bet 1 pacientam novērojām stafilokoku, streptokoku un *Candida* ģints sēņu asociāciju.

No otrās grupas pacientu materiāla izdalījām 19 mikroorganismu kultūras. Arī šajā vecuma grupā prevalēja grampozitīvie mikroorganismi. Deviņiem pacientiem izdalījām stafilokokus, no tiem trim bija *S. aureus* monokultūra, pārējiem stafilokoki bija asociācijā ar streptokokiem un vai *C. albicans*. Streptokokus izdalījām deviņiem

1. tabula

### Mikroorganismu sastopamības spektrs un biežums hroniskā tonsilīta pacientiem pa vecuma grupām

Mikroorganisms	1. vecuma grupa (līdz 20 gadiem ) kopā 15 cilvēki	2. vecuma grupa (no 21 līdz 40 gadiem) kopā 13 cilvēki	3. vecuma grupa (vecāki par 41 gadu) kopā 22 cilvēki
<i>S. aureus</i>	6	3	1
<i>S. aureus</i> un <i>Streptococcus spp.</i>	0	1	1
<i>S. epidermidis</i> grupa un <i>Streptococcus spp.</i>	3	2	3
Gr <sup>-</sup> nūjiņu kultūru kopējais skaits	1	2	9
<i>E. coli</i>	0	0	5
<i>K. pneumoniae</i>	0	2	2
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	2
<i>S. aureus</i> un <i>C. albicans</i>	1	1	0
<i>Streptococcus spp.</i> un Gr <sup>-</sup> nūjiņa	0	1	2
<i>S. aureus</i> un Gr <sup>-</sup> nūjiņa	0	1	0
<i>Streptococcus spp.</i> , <i>C. albicans</i> un Gr <sup>-</sup> nūjiņa	1	0	0
<i>Streptococcus spp.</i> <i>S. aureus</i> ,	1	4	2
<i>Streptococcus spp.</i> un <i>C. albicans</i>	1	1	1
<i>C. albicans</i> un <i>Streptococcus spp.</i>	0	0	2
<i>S. epidermidis</i> grupa un Gr <sup>-</sup> nūjiņa	0	0	1

pacientiem, turklāt četriem tie bija kā monokultūra, bet pārējiem – asociācijā ar stafilokoku (trim pacientiem), gramnegatīvo nūjiņu (vienam pacientam) un ar stafilokoku un kandidu (vienam pacientam). *C. albicans* kopā izdalījām diviem pacientiem.

Trešajā vecuma grupā, t.i., gados vecākiem cilvēkiem, kopā izdalījām 27 mikroorganismu kultūras, no tām deviņas bija gramnegatīvo baktēriju kultūras. Stafilokokus izdalījām sešiem pacientiem, taču kā monokultūru tos atradām tikai vienam cilvēkam. Streptokokus izdalījām no 10 pacientu materiāla, tie pārsvarā bija asociācijās ar stafilokoku. *C. albicans* izdalījām no divu pacientu materiāla.

Kā redzams, šajā vecuma grupā, salīdzinot ar iepriekšējām, izdalījās daudz gramnegatīvo baktēriju, to vidū bija *E. coli* (pieciem pacientiem), *K. pneumoniae* un *P. aeruginosa* (diviem pacientiem).

Būtiski, ka astoņiem pacientiem šie mikroorganismi tika izdalīti monokultūrā.

Visām izdalītajām baktēriju kultūrām tika noteikta jutība pret antimikrobiskajiem preparātiem (2. tabula). Gan grampozitīvo, gan gramnegatīvo mikroorganismu gadījumā tika lietoti seši dažādi preparāti.

Antimikrobisko preparātu jutība tika noteikta 20 stafilokoku, 16 streptokoku un 12 gramnegatīvo nūjiņu celmiem.

Kā redzams no 2. tabulas datiem, daudzas no stafilokoku kultūrām uzrādīja rezistenci pret vairākiem antimikrobiskajiem preparātiem. Visi stafilokoki bija jutīgi pret vankomicīnu un oksacilīnu, 14 stafilokoku kultūras bija jutīgas pret gentamicīnu, 12 – pret eritromicīnu un tikai 4 – pret penicilīnu. Tātad pret penicilīnu bija jutīgas tikai 20%, bet pret eritromicīnu – 60% stafilokoku kultūru.

2. tabula

### Mikroorganismu jutība pret antimikrobiskajiem preparātiem (jutīgie celmi)

a) Gr<sup>+</sup> koki

Antimikrobisko preparātu diski	Stafilokoki (kopā 20 celmi)	Streptokoki (kopā 16 celmi)
Penicilīns	4 (20%)	14 (87,5%)
Oksacilīns	20 (100%)	8 (50%)
Vankomicīns	20 (100%)	16 (100%)
Trimetoprimis	10 (50%)	4 (25%)
Gentamicīns	14 (70%)	6 (37,5%)
Eritromicīns	12 (60%)	14 (87,5%)

b) Gr<sup>-</sup> nūjiņas

Antimikrobisko preparātu diski	Jutīgas Gr <sup>-</sup> nūjiņas (kopā 12 celmi)
Klindamicīns	0
Tazobaktāms	5 (41,67%)
Gentamicīns	9 (75,6%)
Hloramfenikols	6 (50,0%)
Ciprofloksacīns	10 (83,33%)
Imipenems	11 (91,67%)



Kas attiecas uz streptokokiem, visas mikroorganismu kultūras bija jutīgas pret vankomicīnu, 14 pret penicilīnu, 8 pret trimetoprimu, 6 pret gentamicīnu un 14 pret eritromicīnu.

Gramnegatīvās baktērijas (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) bija jutīgas pret imipenemu (11 kultūras), samazināta jutība bija pret ciprofloksacīnu (10 kultūras), pret tazobaktāmu (5 kultūras), pret gentamicīnu (9 kultūras), pret hloramfenikolu (6 kultūras). Neviena mikroorganismu kultūra nebija jutīga pret klindamicīnu.

Darba turpinājumā, izmantojot līdzīgu metodiku, pārbaudījām alternatīvo līdzekļu ietekmi uz mikroorganismiem *in vitro*. Par vielu darbības efektivitāti spriedām pēc inhibējošās zonas lieluma. Izmantojām astoņas vielas un triju mikroorganismu sugu (*S. aureus*, *E. coli* un *C. albicans*) 27 kultūras. Pēc mūsu novērojumiem, visefektīvāk darbojās *SunSmile* šķīdums – tas darbojās pret visām pārbaudītajām kultūrām, pie tam zonu diametri bija vislielākie (*S. aureus* 14,4±1,83 mm, *E. coli* 25,4±0,85 mm un *C. albicans* 27,80±7,8 mm).

Labs darbības efekts bija arī 100% tējaskoka ēteriskajai eļļai (*S. aureus* 17,4±1,84 mm, *E. coli* 16,2±1,42 mm un *C. albicans* 23,41±1,2 mm), taču jau 30% eļļai nebija novērojams efekts uz *E. coli* augšanu. *Sneetar*, eikaliptu lapu un Islandes ķērpja ūdens ekstrakts darbojās pret mikroorganismiem līdzīgi, bet zonas bija vidēji lielas. Pilādžu sula darbojās tikai pret *S. aureus* un *C. albicans*, taču tai nebija efekta pret *E. coli*. Netika konstatēta pienenes sakņu ūdens ekstrakta iedarbība uz mikroorganismu augšanu.

## Diskusija

Pētot hroniska tonsilīta etioloģiju, konstatējām, ka ir sastopama zināma korelācija starp slimības ierosinātāju un pacienta vecumu. Jaunākiem (līdz 20 gadu vecumam un no 21 līdz 40 gadu vecumam) pacientiem pārsvarā sastop grampozitīvos mikroorganismus (93,3% un 86,6%), taču cilvēkiem pēc 40 gadiem to bija tikai 59,09%, savukārt bieži izdalījās gramnegatīvā flora – 40,9% gadījumu.

Pētījums parādījis, ka joprojām kā tonsilīta ierosinātāji visu vecumu pacientiem svarīgi ir streptokoki, tātad tie sastopami atbilstoši vecuma grupām – 47%, 69% un 40,9%. Šie dati līdzinās 1999.gadā publicētiem datiem par streptokokiem kā vadošiem mikroorganismiem tonsilīta izcelsmē (*Berkovitch*, 1999). Literatūrā sastopami arī šādi streptokoku sastopamības biežuma rādītāji gados jaunākiem slimniekiem: 65% (*Manolis*, 1997) un 61,5% (*Хмельницкая*, 2000).

Kas attiecas uz stafilokokiem, pēc mūsu datiem jauniem cilvēkiem tos sastop 73% gadījumu, kas ir par 10-15% vairāk, nekā literatūrā parasti minēts, savukārt slimniekiem pēc 41 gada vecuma stafilokoku sastopamības biežums ir par 12-35% mazāks (*Garsia Callejo*, 1997).

Raksturīgi, ka trešajā grupā ļoti bieži tika izdalītas gramnegatīvās baktērijas (*E. coli*, *K. pneumoniae* un *P. aeruginosa*). Šī situācija var tikt skaidrota ar imūnās sistēmas funkcijas nomākšanu, baktēriju migrāciju un slikto mutes dobuma higiēnu (*Brandtzaeg*, 1995).

*C. albicans* sastopamības biežums bija 13.6%, kas atbilst vispārpieņemtajiem uzskatiem (Muponov, 2001). *Candida* sēņu izplatība bieži vien ir saistīta ar nekontrolētu antibiotiku lietošanu (Ferrari, 1986; Kuo, 1997).

Pārbaudot mikroorganismu jutību pret antimikrobiskajiem preparātiem, noskaidrojās, ka visi izdalītie streptokoki un stafilokoki bija jutīgi pret vankomicīnu un oksacilīnu, kas ir epidemioloģiski nozīmīgs fakts. Taču gan streptokoku, gan stafilokoku vidū rezistences parādība ir izplatīta – izdalītie celmi bija nejutīgi vismaz pret diviem no sešiem lietotiem antimikrobiskajiem preparātiem. Šī situācija var tikt skaidrota ar to, ka bieži vien pacienti pirms laika pārtrauc preparātu lietošanu vai viņiem tiek ordinēta viela, pret kuru mikroorganismi nav jutīgi.

Mikroorganismu rezistences mehānisma pamatā ir izmaiņas ģenētiskajā līmenī un izturīgāko mikroorganismu celmu selekcija (Schaechter, 1993; Zhou, 2000).

Streptokoku infekciju ārstēšanā bieži lieto penicilīnu, eritromicīnu un gentamicīnu. Analizējot streptokoku jutību pret šiem preparātiem, konstatējām, ka 12.5% streptokoku nebija jutīgi pret penicilīnu. Šie rezultāti atbilst vairāku autoru pētījumu datiem par to, ka streptokoku populācijā rezistence pret penicilīnu variē starp 5 un 15% (Bergman, 2000; Block, 1992; Mysal, 2000).

Tādi paši dati iegūti arī attiecībā pret eritromicīnu. Pret gentamicīnu nebija jutīgi 62.5% streptokoku kultūru. Tātad vismazākā rezistence streptokoku vidū bija pret penicilīnu un eritromicīnu.

Stafilokoku infekciju ārstēšanai bieži lieto eritromicīnu, gentamicīnu un oksacilīnu. Jāatzīmē, ka pret penicilīnu bija nejutīgi 80% stafilokoku, bet pret eritromicīnu – 40% stafilokoku, savukārt pret gentamicīnu bija nejutīgi 30% stafilokoku. Līdzīgi rādītāji ir arī citos pētījumos (Quentin, 2001). Tātad var secināt, ka vismazākā rezistence bija pret oksacilīnu un gentamicīnu.

3. tabula

**Alternatīvo līdzekļu ietekme uz mikroorganismu augšanu**  
(parādīts preparātu augšanas kavējošās zonas diametrs mm)

Mikroorganismu	Tejaskoka ēteriskā eļļa (100%)	Tejaskoka ēteriskā eļļa (30%)	Fikālīpta lapu ūdens ekstrakts	Islandes ķērpju ūdens ekstrakts	<i>Sacchar</i>	<i>SunSmile</i>	Pīlādžu 100% sula	Pienenes sakņu ūdens ekstrakts
<i>S. aureus</i> {ATCC 25923}	20.0	13.0	15.0	12.0	15.0	19.0	10.0	-
<i>S. aureus</i> (10 celmi)	17.4± 1.83	11.7± 1.48	15.04± 0.4	11.6± 0.74	14.56± 1.13	17.4± 1.6	9.4± 0.68	-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	13.0	-	10.0	10.0	10.0	24.0	-	-
<i>E. coli</i> (10 celmi)	16.2± 1.52	-	10.4 ± 1.12	10.45 ±1.80	10.90± 1.25	25.4± 0.85	-	-
<i>C. albicans</i> (5 celmi)	23.4± 1.12	20.2± 0.72	12.4 ± 0.48	11.8± 0.55	17.7± 0.8	27.8± 0.78	10.4± 0.48	-

Pret gramnegatīvajiem mikroorganismiem visiedarbīgākais izrādījās imipenems, pret to bija jutīgi 91,67% izdalīto kultūru. Savukārt rezistence tika novērota pret tazobaktāmu, hloramfenikolu un gentamicīnu, kas variēja aptuveni starp 15-42%. Līdzīgi dati ir arī citos pētījumos (Wagenlehner, 2002).

No pārbaudītajiem alternatīvajiem līdzekļiem vislabākos rezultātus uzrādīja tējaskoka ēteriskā eļļa un *SunSmile*. 100% tējaskoka ēteriskajai eļļai bija labs efekts gan uz *S. aureus*, gan uz *E. coli*, gan uz *C. albicans*. *SunSmile* bija īpaši iedarbīgs pret gramnegatīvajām baktērijām.

Mūsu pētījuma dati apstiprina Ševrigina klīniskos novērojumus (1999) par to, ka bērniem ar hronisko tonsilofaringītu inhalācijās lietojot aromātisko ēterisko eļļu, var uzlaboties farīngoskopiskā aina, samazināties rīkles hiperēmija un tūska, jo šīm vielām bija konstatēts mikroorganismu augšanu inhibējošais efekts *in vitro*.

Tātad, mūsdiā, par perspektīviem alternatīvās terapijas līdzekļiem var tikt uzskatīti tējaskoka ēteriskā eļļa un *SunSmile*.

## Secinājumi

- 1) Hroniska tonsilīta ierosinātāju sastopamības spektrs un biežums atšķiras dažādās vecuma grupās. Par visbiežāko tonsilītu ierosinātāju uzskatāmi streptokoki, tam seko stafilokoki, bet slimniekiem pēc 41 gada vecuma parādās arī gramnegatīvo mikroorganismu ierosināti procesi.
- 2) Baktērijas, kas tika izdalītas hroniska tonsilīta pacientiem, ir nejutīgas vismaz pret diviem no sešiem lietotiem antimikrobiskajiem preparātiem.
- 3) Pārbaudot alternatīvās terapijas līdzekļu ietekmi uz mikroorganismiem, konstatējām, ka vislabākos rezultātus *in vitro* uzrādīja tējaskoka ēteriskā eļļa un *SunSmile*, tāpēc tos var uzskatīt par perspektīviem alternatīvās terapijas līdzekļiem.

## Pateicība

Darbs tika veikts prof. A. Žilēvičas un L. Parmon vadībā. Pateicos Veselības centra "Pļavnieki" otorinolaringologei J. Romanovskai par palīdzību darba tapšanas gaitā.

Darbu finansiāli atbalstīja a/s RSK un a/s "Baltijas tranzītu banka".

## Kopsavilkums

Cilvēka patoloģijā būtiska vieta ir hroniskam tonsilītam. Pēc bērnu otorinolaringologu datiem, slimību sastop 10-15% no visām LOR orgānu saslimšanām.

Lai nozīmētu adekvātu terapiju, ir nepieciešama precīza mikrobioloģiskā diagnostika, jāzina ierosinātājs un tā jutība pret antimikrobiskajiem preparātiem. Bakterioloģiski tika izmeklēti 50 pacienti ar hroniska tonsilīta simptomiem slimības uzplaukuma fāzē. Izdalītajiem baktēriju celmiem tika noteikta jutība pret virkni biežāk lietoto antibakteriālo preparātu. Salīdzinājumā izvērtējām arī t.s. alternatīvo līdzekļu

Ietekmi uz mikroorganismu kultūrām. Rezultāti parādīja, ka jaunākiem cilvēkiem hronisku tonsilītu pārsvarā ierosina grampozitīvie mikroorganismi, bet pēc 41 gada vecuma to sastopamības biežums krasi samazinās, turpretī bieži ir konstatētas gramnegatīvās baktērijas.

Visi izdalītie mikroorganismu celmi uzrādīja rezistenci pret diviem no sešiem biežāk lietotiem antibakteriālajiem preparātiem.

No alternatīvajiem līdzekļiem vislabākos rezultātus parādīja tējaskoka ēteriskā eļļa un *SunSmile*.

## LITERATŪRA

1. Bergman A.B. (2000) Variables influencing penicillin treatment outcome. *Arch pediatr and adolescent medicine in USA*, 154, 91-92.
2. Berkovitch, M., Vaide, A. et al. (1999) Group A streptococcal pharyngotonsillitis in children less than 2 years of age are more common than is thought. *Clin. Pediatr.*, 38, 361-363.
3. Block S.L., Hedrick J. A., Tyler R. D.(1992) Comparative study of effectiveness of cefexime and penicillin 5 for treating Streptococcal pharyngitis in children and adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 11, 919-925.
4. Brandtzaeg P. (1995) Immunocompetent cells of the upper airway: function in normal and disordered mucosa. *Eur. Arch otolaryng.*, 252, 8-21.
5. Brook I., Shah K. (2001) Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis. *Ann. OtoRhinoLaryngol.*, 110,844-848.
6. Ferrari F. A., Sagari A., Mareoni M. (1986) Inhibition of candidocidal activity of human neutrophil leucocytes by aminoglycoside antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy in USA*, 7, 81-88.
7. Fujimori J., Kikushinok K., Hisamatsu K. et al. (1997) Interaction between oral alpha-Streptococci and A streptococci in patients with tonsillitis. *Annals of otology and laryng.*, 106, 570-574.
8. Garcia Callero F. J., Vlet Vila M. M., Orts Alborch M. H. et al. (1997) Effects of adenoidectomy and tonsillectomy on the bacterial flora of the nose and oropharynx. *Acta otorinolaringol. Espan.*, 48, 467-472.
9. Kuo M.J., Warfield A.T., Nue K.J., Crocker J.(1997) Invasive candidiasis of tonsils. *J. of laryng.*, 111, 1198-1201.
10. Little P., Gould C., Williamson J. (1997) Reattendance and complications in a randomized trial of prescribing strategies for sore throat. *BMJ* 325, 350-352.
11. Manolis E.(1997) Alterations to the oropharyngeal and nasopharyngeal microbial flora of children after tonsillectomy and adenoidectomy. *The J. of laryngol.*, 108, 763-767.
12. Matilla P. S., Tahkakallis O., Tarkkane J., et al.(2001) Causes of tonsillar disease and frequency of tonsillectomy. *Archives of otolaryng: head and neck surgery at USA*, 127, 37-44.
13. Mysal S., Saneau R., Sunbull M. (2000) A comparative study of the efficacy of cefuraxime axetil and intramuscular benzathiamine penicillin for treating Streptococcal tonsillopharyngitis. *Annals of tropical paediatrics in UK*, 20, 199-202.
14. Schaechter M., Medoff G., Eisenstein B. (1993) Mechanisms of microbial disease. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins Co.

15. Zalzal G. H., Cotton R. T. (1993) Pharyngitis and adenotonsillar disease. Otolaryngology: Head and neck surgery. 2nd edition (Cumming et al., eds.). St. Louis, Missouri: Mosby 1180-1198.
16. Zhou J. F., Dong J., Zhou X. et al. (2000) Selection of antibiotics resistance: allelic diversity among fluoroquinolone-resistant mutations. *J. Infect. Dis.* 182, 517-525.
17. Zāleviča A. (2000) Metodiskie materiāli vispārīgajā mikrobioloģijā. Rīga: Latvijas Universitāte.
18. Quentin C., Grobost F., Fischer B. et al. (2001) Resistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* en pratique de ville: étude sur six mois en Aquitaine ( Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* in ex-hospital practice: a six month period study in Aquitaine). *Pathol. Biol.* 49(1),33-40 ( in French).
19. Wagenlehner F. M., Niemetz A., Dalhoff A. et al. (2002) Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 19(6), 557-564.
20. Баронен Н. Г., Адлова Г. П., Мельникова В. А. (2001) Влияние экстрактов лекарственных растений на рост микроорганизмов. *Журн. микр.*, 5, 71-72.
21. Ваниорек Л. Ваниорек А. (1995) Ароматотерапия. Москва: Мир, 117-128.
22. Воробьев А. А., Селезнев А. С., Павлова Л. А. и др. (1998). Оценка антибактериальной активности масла томата в эксперименте. *Журн. микр.*, 6, 8-11.
23. Миронов А. Ю., Воробьев А. А., Савицкая К. И. (2001) Условно патогенные микроорганизмы при ЛОР болезнях и менингитах. *Журн. микр.* 2, 21-25.
24. Муравьева Д. (1978) Фармакогнозия. Москва: Медицина, 656.
25. Хмельницкая Н. М., Власова В. В., Косенко В. А. (2000) Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. *Вестник оториноларингол.* 4, 33-39.
26. Шеврыгин Б. В., Федорова Т. В., Пекли Ф. Ф. (1999) Опыт применения натуральных эфирных масел при хроническом фарингите у детей. *Вестник оториноларингол.* 2, 52-53.

## Construction of the Plasmids Carrying HTLV-1 Sequences Suitable for Study of Their Effect on Viral Replication

Karīna Ivanova<sup>\* \*\*</sup>, Shigeki Takemoto<sup>\*\*\*</sup>, Hirokuni Taguchi<sup>\*\*\*</sup>,  
Edvīns Miklaševičs<sup>\*</sup> and Modra Murovska<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>August Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, University of Latvia,  
Ratsupites Str. 1, Rīga, LV-1067, Latvia

<sup>\*\*</sup>Faculty of Medicine, University of Latvia, Sharlotes Str. 1a, Rīga, LV-1001, Latvia

<sup>\*\*\*</sup>Department of Haematology and Respiratory Medicine, Kochi Medical School,  
Kochi University, Nankoku, Kochi, 783-8505, Japan

### Plazmīdu konstruēšana, kuras satur HTLV-1 provīrusa secības un kas ir pielietojamas vīrusa replikācijas inhibīcijas pētīšanai

Viena no daudzsološākajām metodēm efektīvas pretvīrusu terapijas izstrādē ir specifiska gēnu ekspresijas kavēšana ar antiinformācijas nukleīnskābēm. Darbā ir aprakstītas plazmīdas, kas satur HTLV-1 LTR U3 rajonu, klonētu informācijas un antiinformācijas virzienā attiecībā pret promoteru, kā arī plazmīda, kas satur HTLV-1 LTR U3 secību bez promotera. Šāda veida plazmīdas bija konstruētas ar divu veidu selekcijas gēniem: *neo* un *gfp*, kas vienkāršo ievadītās vīrusspecifiskās informācijas detekciju šūnās. Konstruēto plazmīdu ievadīšanai šūnās bija pielietotas dažādas transfekcijas metodes un pārbaudīta ievadītā marķiera gēna ekspresija transfectētajās šūnās. Labākie rezultāti bija iegūti ar jauno, uz elektroporācijas metodi bāzēto nukleofekcijas metodi. Salīdzinājumā ar standarta elektroporācijas metodi tā uzrādīja augstāku transfekcijas efektivitāti ar vismazāko šūnu bojājumu. Parādīts, ka visas iegūtās konstrukcijas, ievadītas MT-2 un Ra-1 šūnās, bija funkcionējošas, tādējādi atvieglojot transfectēto šūnu selekciju pēc ievadītā marķiera gēna. Lietojot Vero šūnas, parādīts, ka visās ievadītajās konstrukcijās selekcijas gēni netraucē ne informācijas, ne antiinformācijas HTLV-1 LTR U3 secību ekspresiju. Iegūtie rezultāti liecina, ka visas selekcijas gēnus nesošās konstrukcijas ir pielietojamas ātrākai un efektīvākai mērķa ģenētisko materiālu nesošo šūnu atlasei turpmākajos HTLV-1 antiinformācijas RNS vīrusinhibējošās darbības pētījumos.

**Raksturvārdi:** HTLV-1 vīruss, replikācijas nomākšana, plazmīdu konstruēšana, pretvīrusu terapija.

## Introduction

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is an oncogenic retrovirus, the causative agent of adult T-cell leukaemia, HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and other severe diseases. HTLV-1 preferentially targets and transforms CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes (Collins *et al.*, 1996); it lacks a typical oncogene (Weiss, 1984) and integrates randomly into the cell genome (Leclercq *et al.*, 2000).

The viral regulatory protein Tax has been shown to be responsible for the oncogenic potential of the virus. The Tax protein enhances the transcription of the virus through its interaction with a specific sequence (three 21 base pair repeats) in the virus LTR U3 region (Suzuki *et al.*, 1993). Through the interaction with the groups of cellular transcription factors and coactivators (e. g. NF- $\kappa$ B transcription factor family), Tax exerts transactivation of transcription of the number of cellular genes, including cellular oncogenes (*c-fos*, *c-jun*, *c-myc*, *c-ras*) and growth factors (IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , GM-CSF) (Matsumoto *et al.*, 1997.). It deregulates the normal cell cycle through binding to inhibitors of cyclin dependent kinases 4 and 6, and can also inhibit some tumour repressor genes (Wu *et al.*, 2003). Altogether, Tax is able to bind and regulate many cellular proteins that regulate transcription and cytoskeletal related pathways. These effects on a wide variety of cellular targets seem to cooperate in promoting cell proliferation, which is an effective viral strategy to amplify its proviral genome through replication of infected cells (Yoshida, 2001). Nevertheless, it is suggested that HTLV-1 in infected patients is not silent and is transcriptionally active (Asquith *et al.*, 2000). Thus, successful treatment of HTLV-1 associated diseases requires inhibition of the viral transcription as well as pathology specific therapy. Since neither effective chemotherapy nor vaccines are currently available, it is important to find a suitable therapy against HTLV-1 associated diseases.

Selective blockage of the virus on the gene expression level offers the possibility of developing highly specific alternatives to traditional pharmacological antagonists providing a promising new therapeutic strategy. Although there was originally scepticism toward the possibility of inhibiting gene expression using antisense (as) RNAs, in the past several years numerous studies have proved their potential utility as therapeutic drugs in neurology, psychiatry, cardiology, infectious diseases and oncology (Weiss *et al.*, 1999; Park *et al.*, 2002; Hilleman, 2003; Sun *et al.*, 2003; Vassalli *et al.*, 2003). Traditional approaches allow targeting of protein functions, whereas as-RNA therapy can be directed toward not only the protein-coding regions, but also against nucleic acid sequences that control replication, transcription, and translation of the virus. These regulatory sequences mostly are highly conserved, thus the possibility to target them helps to avoid drug resistance problems, also relevant for viral chemotherapy. To use as-RNAs as realistic therapeutic agents, several tasks should be fulfilled. These tasks are the efficient delivery of genetic material to a high percent of the cell population, efficient long-term expression from a vector, colocalization with the target, and specific action with the desired mRNA.

The use of specific vectors for direct delivery of genetic materials into certain cells and tissues, and application of strong and inducible promoters for effective and controlled expression of as-sequences, allows the development of optimal constructs for antiviral protection. At present there are intense studies searching for suitable promoter systems for controlled gene expression (Chang *et al.*, 2002).

An important issue in the creation of an antisense therapeutic molecule is to address the as-nucleic acid to a proper virus target gene. It has been shown previously that as-RNA targeted at the LTR and pX regions of Bovine leukaemia virus (BLV) efficiently inhibited replication of the virus (Murovska *et al.*, 1992; Kozireva *et al.*, 1996). Furthermore, efficient inhibition of BLV was achieved with a plasmid

containing only the BLV U3 promoter sequence devoid of any as-RNA genes. It was concluded that the viral promoter sequence could trap the viral transcription co-activator protein and decrease its intracellular concentration, thus inhibiting replication of the virus (Shayakhmetov *et al.*, 1997). As BLV is closely related to HTLV, it was expected that the sequences targeted to corresponding genes in HTLV-1 genome could also be active suppressors of the virus replication. Based on this assumption, plasmid harbouring HTLV-1 LTR U3 226 base pair (bp) sequence in antisense orientation was constructed (pMHTas). As controls the plasmids with HTLV-1 LTR U3 sequence in sense orientation (pMHTs), as well as the original cloning vector pMPSVEH (Artelt P. *et al.*, 1988) were used. The as-sequence was cloned under the strong MPSV (Myeloproliferative sarcoma virus) promoter, which is active in the lymphoid tissues (Artelt P. *et al.*, 1988).

HTLV-1 producing cell cultures of lymphocytic origin are very hard to transfect. The high level of damage to cells induced by electroporation technique makes it difficult to obtain cells expressing the introduced gene. When transfection efficiency is low, the selection of the cells with the introduced gene is required. For this purpose resistance to such antibiotics as geneticin (G418, neomycin antibiotic group) and hygromycin is usually used in mammalian cells (Stanley *et al.*, 1989, Sambrook *et al.*, 1989). Introduction of neomycin resistance gene is most common. It is also possible to select cells by fluorescent reporter gene. *gfp* (green fluorescent protein) derivatives, which are very popular and widely used in recent years. The insertion of such a gene into the structure allows not only selection using flow cytometry, but also convenient visualisation and non-invasive *in vivo* detection of the cells of interest (Sturm *et al.*, 2003).

As the original vector pMPSVEH with cloned MPSV promoter do not contain any selection/reporter gene, the cells have to be cotransfected with plasmid, which harbour the marker gene. Taking into account low transfection efficiency, highly traumatic electroporation technique, and laborious and time-consuming cloning procedure, the probability to obtain cell clones harbouring the therapeutic gene decreases strongly in case of cotransfection. To improve the efficiency of the transformation system the created as-constructs were modified by the insertion of the *neo* and *gfp* reporter genes into the plasmids mentioned above. Also the constructs harbouring only HTLV-1 LTR U3 sequence, which contains 21 bp repeats recognized by HTLV-1 transactivator protein Tax, were made.

## Materials and methods

### Plasmids

pMPSVEH with cloned MPSV promoter (Artelt P. *et al.*, 1988), pMHTs, pMHTas with 226 bp fragment of HTLV-1 LTR U3 cloned under MPSV promoter in sense and antisense orientations were kindly provided by Alexei Borisenko (Moscow Research Institute for Viral Preparations, Academy of Medical Sciences, Russia). Plasmids pHRGFP-1 with *gfp* reporter gene cassette and pKO Scrambler NTKV-1907 with *neo* selection gene cassette were obtained from Stratagene (USA). pHTLV-1 with cloned complete HTLV-1 provirus was used to obtain HTLV-1 LTR U3 fragment for cloning.



### Plasmid Isolation and Construction

Isolation and further purification of plasmid DNA was performed using Qiafilter Midi kit (Qiagene, Germany) according to the manufacturer's protocol. The  $A_{260}/A_{280}$  ratio of the isolated plasmid DNA was in the 1.8-2.0 range. All enzymes were purchased from MBI Fermentas (Lithuania) and used according to manufacturer's instructions. The isolation of DNA fragments from the low melting temperature agarose (Sigma, USA) was performed as described by Sambrook *et al.* (1989).

### Cell Cultures

HTLV-1-producing MT-2 human T-cell line (Miyoshi *et al.*, 1979) and Ra-1 (Miyoshi *et al.*, 1983) rabbit lymphoid cells were maintained in RPMI-1640 medium supplemented with 10 % foetal bovine serum (FBS) (Gibco BRL, UK), 2 mM L-glutamine and antibiotics. Vero cells were grown in DMEM medium supplemented with 10 % (FBS), 2 mM L-glutamine and antibiotics.

### Transfection

Transfection with the ExGen 500 transfection reagent - 22 kDa linear polyethylenimine (MBI Fermentas, Lithuania) was performed according to the manufacturer's protocol. Briefly, cells grown in 24-well plate were transfected with 2 mg plasmid DNA mix with 6 equivalents of ExGen500 in 100 ml of 150 mM NaCl solution per well. For electroporation  $2 \times 10^7$  MT-2 cells were suspended in 400 ml of RPMI-1640 with 50% FBS, mixed with 20 mg plasmid, placed in 4 mm gap cuvette model 640 (BTX, USA) and electroporated with 100 V electric pulse for 50 msec followed by 200 msec pause for five cycles.

Nucleofection of MT-2 cells was performed with Cell Line Optimization Nucleofector™ kit according to manufacturer's instructions using the apparatus provided by Amaxa biosystems (Germany).  $10^6$  cells were suspended in 100 ml of nucleofector solution V, mixed with 5 mg of the plasmid and subjected to nucleofection using protocol A-23.

### Estimation of Transfection Efficiency and Selection of Transfected Cells

Transfection efficiency was assessed by microscopic examination of GFP fluorescence in non-fixed cell preparations 24 hours after transfection. Selection of G418 resistant MT-2 cells was carried out at 1200 mg/ml of antibiotic for 4 weeks. Then transfected cells were maintained in the growth medium supplemented with 400 mg/l ml of the antibiotic G418.

### Isolation of Total Cellular RNA and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

Total cellular RNA was extracted using TRIzol reagent (Invitrogen, UK) according to the manufacturer's protocol. After treatment with DNase I (Sigma, USA), 100 ng of the RNA sample was subjected to reverse transcription using RNA PCR Kit (AMV) Ver. 2.1 (Takara, Japan) in a 20 ml reaction mixture volume according to the manufacturer's protocol. After reverse transcription, amplification in 50 ml of 50 mmol/L Tris-HCl, pH 9.0; 20 mmol/L  $\text{NH}_4\text{SO}_4$ ; 1.5 mmol/L  $\text{MgCl}_2$ ; 50mmol/L of each deoxyribonucleotide triphosphate; 1 unit of Taq polymerase, was performed. Primers specific to HTLV-1 LTR U3

region BA2 (sense): 5'GCCTTAGAGCCTCTCAGTGAA 3' (position 36-55) and MM1 (antisense): 5'AGGACGGCTTGACAAACAIG 3' (position 249-231) were used at a final concentration of 200 nmol·L. 35 cycles of amplification at 94°C for 30 seconds, 58°C for 30 seconds, and 72°C for 45 seconds, was performed. Amplification products were separated in 1.5 % agarose and visualised with ethidium bromide staining.

## Results and Discussion

### Insertion of the *neo* Gene into pMPSVEH, pMHTs, pMHTas

The *neo* selection gene was excised with *Hind III* and *BamH I* restrictases from the pKO Scrambler NTKV-1907 plasmid and inserted between *Hind III* and *BamH I* sites of plasmids pMPSVEH, pMHTs, pMHTas, respectively (Fig. 1A). The new constructs were designated as P1neo, P4neo and P2neo, accordingly. To construct the plasmid harbouring only HTLV-1 LTR U3 sequence, which contains 21 bp repeats, recognised by HTLV-1 transactivator protein Tax, the pKO Scrambler NTKV-1907 plasmid was used as a backbone. First, the thymidine kinase gene was excised with *Rsr II*. Then the 226 bp fragment of the HTLV-1 LTR U3 was cut out from pHTLV-1 by *Sma I* and *Hinc II* digestion and inserted into *Sma I* site of the intermediate construct (Fig. 1B). The new construct was named as P5neo.

### Insertion of *gfp* Gene

The MPSV promoter with the HTLV-1 LTR U3 sequence was excised with *Pst I* from the plasmids pMHTs and pMHTas and inserted into *Nsi I* restriction site of phrGFP-1 (Fig. 2A). The constructs were designated as P4GFP and P2GFP, respectively. To construct the plasmid harbouring only HTLV-1 LTR U3 sequence with *gfp* reporter gene, the 226 bp fragment excised with *Sma I* and *Hinc II* from pHTLV-1 was inserted into phrGFP-1. For this purpose the phrGFP-1 plasmid was cut with *Nsi I* and protruding termini were filled in by T4 DNA polymerase. The new construct was named as P5GFP (Fig.2B).

### Transfection of MT-2 and Ra-1 Cells and Selection of Transfectants

In order to test the expression of the inserted marker genes, MT-2 cells were transfected by different methods. Results of transfection using the *gfp* gene as a marker are summarised in Table 1. No significant differences in transfection rates were observed with different plasmids. All constructs harbouring *gfp* caused bright green fluorescence in the transfected cells during at least one week of observation. Transfection efficiency by electroporation in this set of experiments was in accordance with literature data (Sambrook *et al.*, 1989). This is the first report to our knowledge which describes transfection of lymphocyte cell lines, like MT-2 and Ra-1, using ExGen 500 transfection reagent. The transfection rates achieved by this method are very low (Table 1) and although they may be probably improved it is obvious that application of new methods like nucleofection is preferable. The high efficiency of the nucleofection in comparison with other non-viral transfection methods is noteworthy. Probably, it can be explained by the ability of this method to deliver DNA directly into cell nucleus and initiate expression of transgene in few hours (Lai *et al.*

2003; Trompeter *et al.*, 2003). The efficiency depends strongly on the cell line used, and transfection conditions have to be found selectively for each type of cells. Similar results were obtained when Ra-1 cell line was transfected by electroporation.

To test efficiency of the *neo* gene carrying constructs P1neo, P2neo, P4neo and P5neo, ca.  $10^7$  MT-2 cells were transfected with 5mg DNA of each plasmid using most efficient novel nucleofection technique. After 24 hours cells were transferred on growth medium containing 1200 mg/ml of G418, and after two more weeks viable cells were counted. The efficiency was calculated as a number of viable cells per 1µg of DNA used for transfection (Table 2). Obvious are differences in the transfection rates when a control plasmid P1neo (not harbouring any virus sequence), or constructs containing HTLV-1 sequences in various orientations are used. It is tempting to speculate that this may be due to the expression of the cloned virus sequences in the transfected cells, but this assumption should be tested more carefully. It should also be mentioned that no differences were observed with constructs harbouring the *gfp* gene (Table 1).

Table 1

**Transfection efficiency with the constructs harbouring the *gfp* gene  
(average results of 3-4 experiments)**

	ExGen500 reagent		Electroporation		Nucleofection	
	<i>gfp</i> positive cells, %	Dead cells, %	<i>gfp</i> positive cells, %	Dead cells, %	<i>gfp</i> positive cells, %	Dead cells, %
<b>MT2</b>	0,05-0,1	2	3-4	50-80	15-17	10-15
<b>Ra-1</b>	ND	ND	3-4	60-80	ND	ND
<b>Vero</b>	65-70	1	ND	ND	ND	ND

ND - not done

Table 2

**Transfection efficiency of the MT-2 cells after two weeks  
of cultivation on medium containing G418 (calculated as a number  
of viable cells per 1µg DNA used)**

Plasmid	Transfection efficiency
P1neo	$1.2 \times 10^7$
P2neo	$3.7 \times 10^7$
P4neo	$8 \times 10^4$
P5neo	$8 \times 10^4$

## Examination of as-RNA Expression in Modified Constructs

To assess whether the introduced genes (*neo*, *gfp*) did not affect the expression of as-RNA from the new-made constructs, Vero cells were transfected with the P2neo, P4neo and P2GFP constructs using ExGen 500 transfection reagent. Vero cells were used as easy transfectable and HTLV-1 negative cell line to avoid crossreaction with viral mRNA as one could expect in HTLV-1 producing MT-2 and Ra-1 cells. Total cellular RNA from transfected Vero cells was isolated and checked for HTLV-1 LTR U3 RNA expression by RT-PCR. In all tested samples expression of HTLV-1 LTR U3 fragment was clearly observed (Fig. 3) and the introduced marker genes did not affect it. Thus, the new constructs will allow applying better and faster selection in further experiments on the efficiency of as-RNA approach in antiviral therapy.

## Acknowledgements

This work was supported in part by a doctoral student's grant (K. I.) Nr. 29 "An investigation of anti-HTLV-1 activity of different antisense polynucleotides" funded by the Latvian Council of Science, Fellowship of the Matsumae International Foundation (K. I.) and local funds of Department of Haematology and Respiratory Medicine, Kochi Medical School, Japan.

The authors would like to thank the Gene Therapy group of Moscow Research Institute for Viral Preparations, Academy of Medical Sciences of Russian Federation, particularly Alexei Borisenko for the providing of plasmids pMPSVEIL, pMHTs and pMHTas.

## Summary

The use of antisense RNA and other nucleic acid agents to suppress viral replication is a promising alternative to traditional therapy. To investigate the possibility of HTLV-1 inhibition the plasmids carrying HTLV-1 LTR U3 sequence in sense and antisense orientation driven by MPSV promoter as well as non-expressing plasmid with cloned HTLV-1 LTR U3 fragment were used. As lymphocytic HTLV-1 producing cell lines are very hard to transfect, the selection of successfully transfected cells is required. To enhance efficiency of the selection procedure and to avoid laborious and time-consuming cloning, the analogical plasmids harbouring marker *neo* and *gfp* genes were constructed. In order to test the expression of the inserted marker genes, different transfection methods were applied. The best results were obtained with novel nucleofection technique based on electroporation, which showed higher transfection efficiency and lowest cell damage comparing to conventional electroporation. It was shown that all obtained constructs are functioning and allow convenient selection by introduced genes in MT-2 and Ra-1 cells. Also inserted *neo* and *gfp* genes did not affect the expression of HTLV-1 RNA from MPSV promoter in HTLV-1 negative Vero cells, transfected with the new-made plasmids. Thus, the new constructs will allow applying better and faster selection in further experiments on the efficiency of the antisense RNA approach in antiviral therapy.

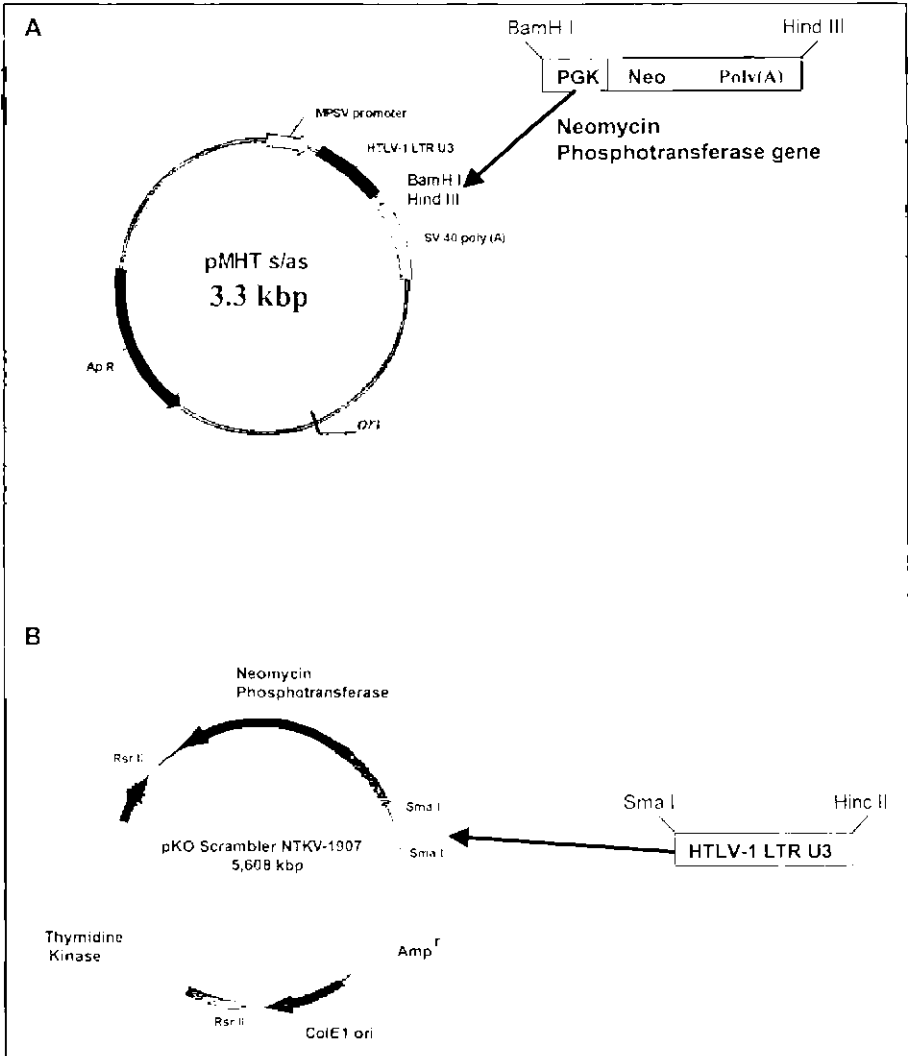


Figure 1. Construction of the plasmids P2neo, P4neo and P5neo.

A. Neomycin Phosphotransferase gene (1647 bp) was excised from pKO Scrambler NTKV-1907 with *BamH I* and *Hind III* and inserted between *BamH I* and *Hind III* sites of pMHTas and pMHTTs, respectively.

B. Insertion of HTLV-1 LTR U3 fragment into pKO Scrambler NTKV-1907. First, the thymidine kinase gene (2019 bp) was excised with *Rsr II*. Then HTLV-1 LTR U3 fragment (226 bp) was cloned into *Sma I* restriction site of the construct.

Abbreviations:

MPSV - Myeloproliferative sarcoma virus; SV 40 poly(A) - Simian Virus 40 polyadenylation signal; *Ap R* - ampicillin resistance gene; *ori* - replication origin of the plasmid; PGK - mouse phosphoglycerol kinase promoter; *Neo* - Neomycin Phosphotransferase; Poly(A) - polyadenylation signal; ColE1 ori - ColE1 replication origin of the plasmid; *Amp* - ampicillin resistance gene.

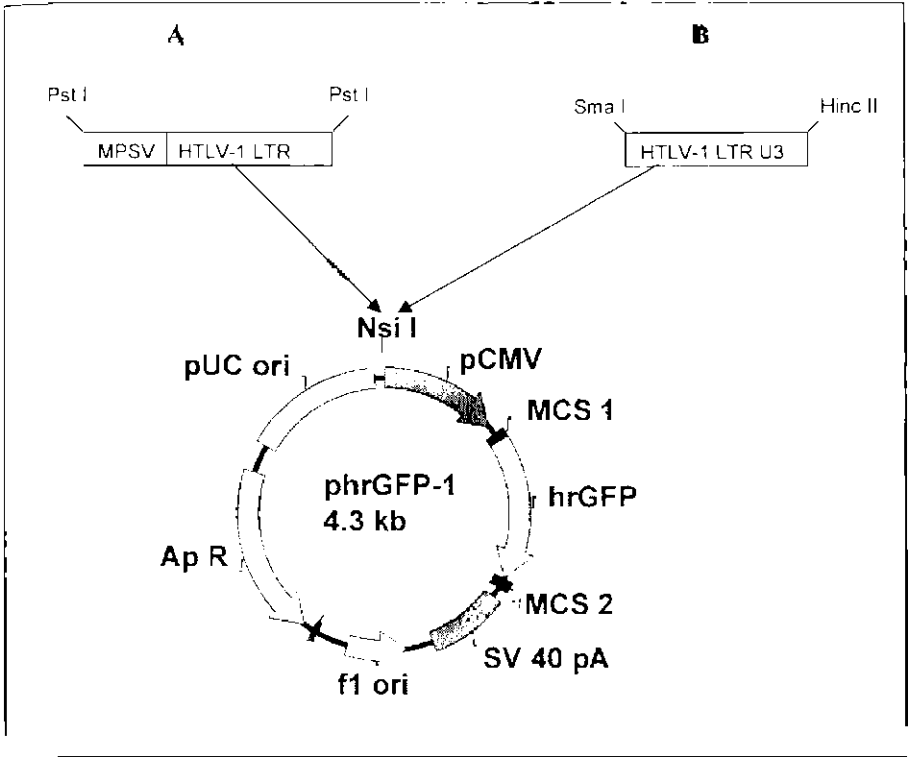


Figure 2. Construction of the plasmids P2GFP, P4GFP and P5GFP

- A. MPSV HTLV-1 LTR U3 fragments (about 900 bp) were excised from pMHTas and pMHTs with *Pst I* and inserted into *Nsi I* restriction site of the phrGFP-1.
- B. HTLV-1 LTR U3 fragment (226 bp) was excised from pHTLV-1 with *Sma I* and *Hinc II* and inserted into *Nsi I* restriction site of phrGFP-1.

Abbreviations:

pCMV – cytomegalovirus promoter; MCS 1 - multiple cloning site 1; *hrGFP* – green fluorescent protein; MCS 2 - multiple cloning site 2; SV 40 pA – Simian Virus 40 polyadenylation signal; *f1 ori* – f1 origin of single stranded DNA replication; *Ap R* - ampicillin resistance gene; pUC *ori* – pUC origin of replication of the plasmid

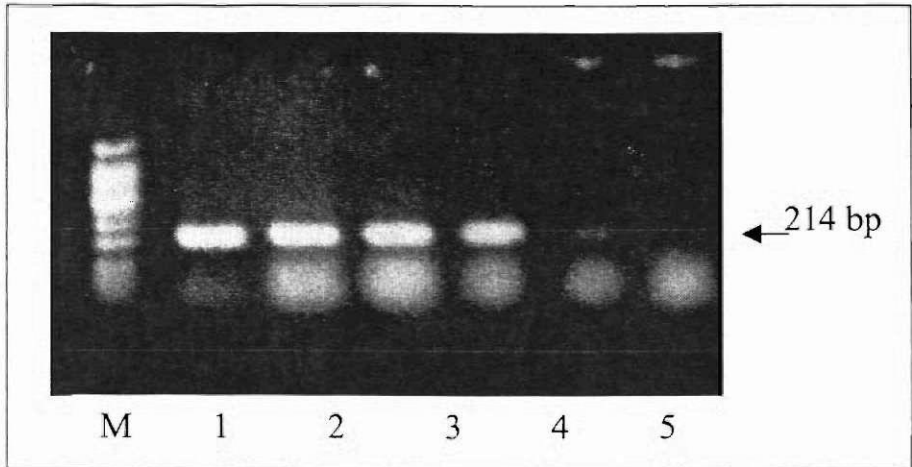


Figure 3. Expression of HTLV-1 LTR U3 RNA in Vero cells transfected with P2neo, P4neo and P2GFP (RT-PCR).

M – 100 bp DNA Ladder (Promega, USA); line 1 – Ra-1 RNA, positive control; line 2 – RNA of Vero cells transfected with P2neo; line 3- RNA of Vero cells transfected with P4neo; line 4 – RNA of Vero cells transfected with P2GFP; line 5 – RNA of intact Vero cells, negative control; line 6 – water.

## REFERENCES

- Artelt P., Morelle C., Ausmeier M., Fitzek M., Hauser H. Vectors for efficient expression in mammalian fibroblastoid, myeloid and lymphoid cells via transfection or infection. *Gene* 1988; **68**: 213-219
- Asquith B., Hanon E., Taylor G.P., Bangham C.R. Is human T-cell lymphotropic virus type I really silent? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2000; **355**: 1013-1019
- Boussif O., Lezoualc'H.F., Zanta M., Mergny M., Scherman D., Demeneix B., Behr J.P. A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and *in vivo*: Polyethylenimine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; **92**: 7297-7301
- Chang Z., Westaway S., Li S., Zaia J.A., Rossi J.J., Scherer L.J. Enhanced expression and HIV-1 inhibition of chimeric tRNA(Lys3)-ribozymes under dual U6 snRNA and tRNA promoters. *Mol. Ther.* 2002; **6**: 481-489
- Collins N., Newbound G.C., Ratner L., Lairmore M. *In vitro* CD4+ lymphocyte transformation and infection in a rabbit model with a molecular clone of human T-cell lymphotropic virus type I. *J. Virol.* 1996; **70**: 7241-7246
- Hilleman M.R. Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention, and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus. *Vaccine* 2003; **21**: 4626-4649
- Kozireva S., Konicheva V., Murovska M., Baurin V., Shayakhmetov D., Ernst L., Prokofiev M., Tikhonenko T. Investigation of an antisense RNA gene effect on the reproduction of the bovine leukaemia virus *in vivo*. *Transgenics* 1996; **2**: 99-109
- Lai W., Chang C.H., Farber D.L. Gene transfection and expression in resting and activated murine CD4 T cell subsets. *J. Immunol. Methods.* 2003; **282**: 93-102
- Leclercq I., Mortreux F., Gabet A.S., Jonsson C.B., Wattel E. Basis of HTLV type 1 target site selection. *AIDS Rev. Hum. Retroviruses* 2000; **16**: 1653-1659

- Matsumoto K., Shibata H., Fujisawa J., Inoue H., Hakura A., Tsukahara T., Fujii M. Human T-cell leukemia virus type I Tax protein transforms rat fibroblasts via two distinct pathways. *J. Virol.* 1997; **71**: 4445-4451
- Miyoshi I., Kubonishi I., Sumida M., Yoshimoto S., Hiraki S., Tsubota T., Kobashi H., Cai M., Tanaka T., Kimura I., Miyamoto K., Sato J. Characteristics of a leukemic T-cell line derived from adult T-cell leukemia. *Jpn. J. Clin. Onc.* 1979; **9**: 485-494
- Miyoshi I., Yoshimoto S., Taguchi H., Kubonishi I., Fujishita M., Ohtsuki Y., Shiraiishi Y., Akagy T. Transformation of rabbit lymphocytes with adult T-cell leukemia virus. *Gann* 1983; **74**: 1-4
- Murovska M.F., Chernobayeva L.G., Miroshnichenko O.I., Tomsons V.P., Konicheva V.V., Ivanova S.V., Tikhononko T.I. An investigation of the effect of antisense RNA gene on bovine leukaemia virus reproduction in cell culture. *Vet. Microbiol.* 1992; **33**: 361-366
- Park W.-S., Miyano-Kurosaki N., Hayafune M., Nakajima E., Matsuzaki T., Shimada E., Takaku H. Prevention of HIV-1 infection in human peripheral blood mononuclear cells by specific RNA interference. *Nucleic Acid Res.* 2002; **30**: 4830-4836
- Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 2nd edn., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1989; pp. 16.8-16.16, 16.54-16.56
- Shayakhmetov D., Kovalenko D., Yurov G., Borisenko A., Tikhononko T. Use of the bovine leukaemia virus LTR U3 promoter for expressing antisense antiviral RNAs and competitive inhibition of viral infection in cell culture. *J. Gen. Virol.* 1997; **78**: 1941-1948
- Stanley P. Chinese hamster ovary cell mutants with multiple glycosylation defects for production of glycoproteins with minimal carbohydrate heterogeneity. *Mol. Cell. Biol.* 1989; **9**: 377-383
- Sturm J.W., Keese M.A., Petrucci B., Bonninghoff R.G., Zhang H., Gretz N., Hafner M., Post S., McCuskey R.S. Enhanced green fluorescent protein-transfection of murine colon carcinoma cells: key for early tumor detection and quantification. *Clin. Exp. Metastasis* 2003; **20**: 395-405
- Sun X., Kanwar J.R., Leung E., Vale M., Krissansen G.W. Regression of solid tumors by engineered overexpression of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and antisense hypoxia-inducible factor-1alpha. *Gene Ther.* 2003; **10**: 2081-2089
- Suzuki T., Fujisawa J.I., Toita M., Yoshida M. The transactivator Tax of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) interacts with cAMP-responsive element (CRE) binding and CRE modulator proteins that bind to the 21-base-pair enhancer of HTLV-I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; **90**: 610-614
- Trompeter H.I., Weinhold S., Thiel C., Wernet P., Uhrberg M. Rapid and highly efficient gene transfer into natural killer cells by nucleofection. *J. Immunol. Methods* 2003; **274**: 245-256
- Vassalli G., Fleury S., Li J., Goy J.J., Kappenberger L., von Segesser L.K. Gene transfer of cytoprotective and immunomodulatory molecules for prevention of cardiac allograft rejection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; **24**: 794-806
- Weiss B., Davidkova G., Zhou L.-W. Antisense RNA gene therapy for studying and modulating biological processes. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999; **55**: 334-368
- Weiss R. Tissue-specific transformation by human T-cell leukemia virus. *Nature* 1984; **110**: 273-274
- Wu K., Bottazzi M.E., Fuente C., Deng L., Gitlin S.D., Maddukuri A., Dadgar S., Li H., Vertes A., Pumfery A., Kashanchi F. Proteine profile of Tax associated complexes. *JBC Papers in Press* 2003; October 6, Manuscript M310069200
- Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-I for deregulation of cell growth control. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; **19**: 475-496



## Kaula smadzeņu celma šūnu nozīme kaula blīvuma veidošanā

Georgs Jankovskis\*, Inta Beldava\*\*, Maruta Vītola\*\*\*,  
Andris Čūriškis\*\*\*\*

Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta LOA

\* Kāpu ielā 80, Jūrmala. tālr. 7766578 (m.);

\*\* Prūšu ielā 38-11, Rīga LV-1057, tālr. 7260065 (m.);

\*\*\* Baznīcas ielā 8-7, Rīga LV-1010, tālr. 7289642 (m.);

\*\*\*\* Tālr. 7187997, 7187064 (d.)

This article deals with the significance of bone marrow stem cells in forming bone density via osteoreflexotherapy.

It has been proved that using mechanic stimulation of receptor fields of human bone marrow the pluripotent stem cells differentiate into osteoblasts. We present the successfully performed stimulation and transfer of human stem cells into osteoblasts for patients with bone pathology, bone fractures, osteoporosis, and other degenerative conditions.

**Raksturvārdi:** celma šūnas, kaulu blīvuma regulācija, osteorefleksoterapija.

Viens no 20. gs. beigu posma un 21. gs. sākuma atklājumiem dabaszinātnēs – sarkano kaula smadzeņu celmu šūnas, kas ietver ģenētisku informāciju, spēj diferencēties par dažādām šūnām – būtiski padziļina un paplašina mūsu līdzšinējo sapratni par celmu šūnu nozīmi organisma dzīvības norisēs [1]. Zinātnieki intensīvi pēta celmu šūnu diferencēšanas mehānismus.

Mūsaprāt, sarkano kaula smadzeņu celmu šūnu nozīmi kaula blīvuma veidošanā pierāda mūsu 45 gadu klīniskā pieredze ar osteoreceptoru (kaulos esošo nervgalu) kairinājumu saudzēt ilgstoši nedzīstošus u. c. kaula lūzumus, ārstēt dažādas skeleta u. c. patoloģijas slimniekus [3.5]. Kad izdara osteorefleksoterapiju (ar injekcijas adatu caurdur ādu, zemādas audus, periostu, kompakto un spongiozo kaulaudus un pēdējos dažās sekundēs ievada 1 ml fizioloģiskā (0.9%) NaCl šķīduma), tiek ietekmēta sarkano kaula smadzeņu mikrovide. Iespējams, ka tādā veidā osteoreceptoru kairinājums "palaiž" sarkano kaula smadzeņu celmu šūnu diferencēšanas procesa mehānismu. Spongiozajos kaulaudos intraosāli ievadot fizioloģisko šķīdumu. Tslaicīgi, piemēram, pieaug intraosālais spiediens, izveidojas fizioloģiskā šķīduma un kaula smadzeņu suspensija un rodas citas pārmaiņas. Ņemot vērā intensīvo kaula asinsriti u. c. tās īpatnības, tajā nokļūst sarkano kaula smadzeņu šūnas, tajā skaitā arī celmu šūnas, un tās ar asinīm tiek aiznestas gan uz kauliem, sirdi, plaušām u. c. orgāniem, gan uz sistēmām. Patoloģijas gadījumā kaulos, sirdī, plaušās u. c. orgānos un sistēmās sarkano kaula smadzeņu celmu šūnas "nosēžas" bojātajā vietā, veidojot jaunas kaulu šūnas, sirds muskuļu u. c. šūnas.

Kaula lūzuma gadījumā, slimniekus ārstējot ar ORT, galvenā nozīme, mūsaprāt, ir refleksam no kaula smadzenēm uz kaula smadzenēm [2]. Jādomā, ka osteoreceptoru

kairinājums skeleta patoloģiju slimniekiem ar kaula lūzumu "palaiž" sarkano kaula smadzeņu celma šūnu diferencēšanas mehānismu, stimulējot kaula šūnu veidošanos un to lokalizāciju lūzuma vietā, uzlabojot kaula asinsriti un vielmaiņas procesus, tādā veidā veicinot sekmīgu kaula lūzuma saaugšanu [4].

Mūsu klīniskos rezultātus apstiprina amerikāņu zinātnieki. 2000. gadā caur katetru cūkas sirdī ievadot cilvēka kaula smadzeņu celmu šūnas, kas tur pārveidojās par sirds muskuļu šūnām [1].

Mūsu klīniskos rezultātus apstiprina arī mūsu eksperimentālo pētījumu rezultāti. Piemēram, pierādīts, ka osteoreceptoru kairinājums stimulē kaula smadzeņu masas un kaula masas pieaugumu un reģenerācijas procesus kaulā, uzlabo asinsriti tajā, ietekmē nukleīnskābju (DNS, RNS) daudzumu kaula smadzenēs, reflektoriski ierosina un uztur humorālos u. c. procesus. Atklāts, ka skeleta patoloģiju slimniekiem (deformējošā artroze, pēdas kaula eksostoze, deformējošā spondilartroze) pēc ORT seansa izmainās eritrocītārās un mieloidālās rindas šūnu diferencēšanās procesi [2,3,4,5,7]. Arī prof. N. Atjasovs eksperimentos ar dzīvniekiem, kuriem intraosāli ievadīja dažus ml fizioloģiskā šķīduma, elektronmikroskopiski izmeklējot preparātu, atklāja, ka galvenā kaulaudu pārmaiņa pat līdz 60 diennaktīm pēc fizioloģiskā šķīduma ievadīšanas bija osteoblastu daudzuma pieaugums [6].

Ar osteoreceptoru kairinājumu sadziedējot kaula lūzumus, tiek novērstas osteoporozes vēlinās sekas, kā arī osteoporozes smaguma pakāpi veicinošie faktori, un vienlaicīgi rodas vairākas jaunas iespējas 21. gs. klusās epidēmijas - osteoporozes – fizioloģiskajā diagnosticēšanā (osteodiagnostika), fizioloģiskajā profilaksē (osteoprofilakse) un fizioloģiskajā (osteoreflektorā) ārstēšanā un tās efektivitātes novērtēšanā [8].

## LITERATŪRA

1. Law P., Weinstein J., Ben Hain S., Williams S., Fong Q., Hall T., Brown E., Addison J., Goodwin T. *Acta Physiol. Scand.*, 2000, 170, A1-A114.
2. G. Jankovskis. "Kaula smadzeņu refleksi no normāla kaula un pie kaulu tuberkulozes". Disert. med. zin. kandidāta grāda iegūšanai, Rīga, 1957, 227 lpp.
3. Янковский Г. А. Остеорецепция. Рига, Зинатне, 1982, 310 с.
4. Mertens A., Vītola M., Čūriškis A. Intraosseous pressure and trabecular bone mechanoreceptor sensitivity on various level of lower extremity in primary osteoarthritis of the hip. *European Journal of Physiology*, 1995, 4 (Suppl.): 576.
5. Jankovskis G., Beldava I., Mertens A. Kaulu sensorā sistēma un osteorefleksoterapija. Rīga, Zvaigzne ABC, 1996, 220 lpp.
6. Атясов Н. И. Опинки и опасности при внутрикостном пути введения. Саранск, 1984, с. 67-71.
7. Янковский Г. А. Влияние электрического раздражения седалищного нерва на содержание нуклеиновых кислот в костном мозгу большеберцовой кости крыс. Сборник научных статей. Пути нейрофизиологической оптимизации систем организма. Рига, 1985, с. 152-157.
8. Jankovskis G., Vītola M., Čūriškis A., Beldava I., Līviņa B., Blumberga I. G. Jankovska osteoporozes skola. Darbs sagatavots iespēšanai.

## NO<sup>•</sup> metabolītu (nitrītu/nitrātu) līmenis pacientu eksudātos pēc ventrālām hernioplastikām ar sintētisko materiālu

Arnolds Jezupovs, Dainuvīte Meirena, Maija Dzintare,  
Māris Mihelsons, Nikolajs Sjakste  
Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte

### Tevads

Aizvien biežāk hernioplastikām tiek izmantoti sintētiskie materiāli, kā rezultātā krasi samazinās recidīvu biežums. Sintētiskos materiālus protezēšanai plaši lieto arī vaskulārajā un endovaskulārajā ķirurģijā un ortopēdijā. Taču, neraugoties uz veiktajiem pētījumiem, nav izdevies iegūt pilnīgu priekšstatu par šo materiālu ietekmi uz organismu. Proti, jautājums par to drošību un nekaitīgumu organismam paliek neatbildēts. Materiālu nesaderības mehānismā ir iesaistīts makrofāgu sintezētais slāpekļa oksīds (NO) [1]. NO rašanās mehānisms un tā sekas ir līdzīgas iekaisuma šoka gadījumiem, kad nitrītu nitrātu līmenis pacientu asins plazmā vai serumā atspoguļo NO hiperprodukciju, ko izsauc inducējamā NO sintāzes forma (iNOS) [2]. Tas savukārt saistīts ar tādām iekaisuma šoka laikā novērotām parādībām kā hipotensija, kardiodepresija un asinsvadu hiporeaktivitāte. Cilvēka serumā nitrītu nitrātu normāls līmenis ir 36 μmol/l, operētam pacientam bez sepses – 87 μmol/l, operētam pacientam ar sepsi – 124 μmol/l. Jāatzīmē, ka pēcoperācijas periodā pacientiem nitrītu nitrātu līmenis vienmēr ir augstāks kā normā, neatkarīgi no tā, ir vai nav sepse.

Šajā sakarībā ir svarīgi noteikt nitrītu nitrātu līmeni eksudātos, lai uzzinātu operēto pacientu objektīvo stāvokli. Mūsu darba mērķis bija noteikt NO metabolītu nitrītu nitrātu līmeni pacientu eksudātos, kas iegūti, drenējot operācijas rajonu pēc ventrālām hernioplastikām ar sintētisko materiālu (polipropilēnu).

**Raksturvārdi:** hernioplastika, polipropilēns, brūču eksudācija, nitrītu un nitrātu līmenis.

### Materiāli un metodes

Četriem pacientiem ar ventrālām pēcoperācijas trūcēm un vienam – ar nabas trūci veiktas hernioplastikas ar polipropilēna ielāpiem (komerciālais nosaukums – PROLENE), tos fiksējot virsmuskuļu pozīcijā. Disekcijas un organisma atbildes reakcijas rezultātā radies eksudāts drenēts uz āru caur drenu, kas izvadīta caur atsevišķu griezienu. Katras diennakts eksudāts nosūtīts NO metabolītu noteikšanai. Drenas izņemtas, eksudātam samazinoties līdz 20 ml diennaktī.

NO metabolītu – nitrītu ( $\text{NO}_2^-$ ) un nitrātu ( $\text{NO}_3^-$ ) – jonu summa ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) eksudātos noteikta, bioloģisko materiālu iepriekš inkubējot ar nitrātreduktāzi un tās kofaktoriem (NADPH un FAD), kas pārvērš  $\text{NO}_3^-$  par  $\text{NO}_2^-$  [3].

Pēc reducēšanas izgulsnē olbaltumvielas ar trihloretīkšķābi un pievieno Grisa reaģentu, kas ar NO<sub>2</sub> joniem veido krāsainus (sārtus) azosavienojumus [4]. Paraugi tālāk centrifugēti (10 min, 5000 apgr. min), lai atdalītu nogulsnes. Azosavienojumu koncentrācija noteikta spektrofotometriski pie 500 nm, izmantojot standartlīkni, kas gatavota no NaNO<sub>2</sub> dažādas koncentrācijas šķīdumiem, tos iepriekš reducējot ar nitrātreduktāzi, līdzīgi kā bioloģisko materiālu.

## Rezultāti

Nitrītu un nitrātu līmenis noteikts brūču šķīdumā četriem slimniekiem dažādā laikā pēc ventrālās hernioplastikas pēcoperācijas trūces likvidēšanai un vienai slimniecei ar nabas trūci, izmantojot polipropilēna ielāpu. Klīniski nevienam slimniekam netika novērotas sepses pazīmes, nevienā gadījumā nav konstatēta arī transplantāta atgrūšana.

### Nitrītu un nitrātu līmenis brūču šķīdumā pacientiem pēc ventrālām hernioplastikām ar sintētisku materiālu – polipropilēnu

Pacients	Trūces veids	Polipropilēna ielāpa izmērs	Diena pēc operācijas	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> + NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (μmol/l)
pacients D. (37 g.)	ventrāla pēcoperācijas	15 x 15 cm	1. diena	135
			4. diena	79
			5. diena	46
			6. diena	33
			7. diena	115
			8. diena	85
pacients A. (48 g.)	ventrāla pēcoperācijas	15 x 15 cm šis	1. diena	46
paciente R. (78. g.)	nabas	4 x 5 cm	1. diena	76
paciente C. (74 g.)	ventrāla pēcoperācijas	10 x 15 cm	1. diena	95
			2. diena	52
			3. diena	66
paciente S. (75 g.)	ventrāla pēcoperācijas	10 x 15 cm	1. diena	49
			2. diena	49

Kā redzams no tabulā dotajiem datiem, pacientei A. (1. diena pēc operācijas) un pacientei S. (1. un 2. diena pēc operācijas) brūces šķīdumā nitrītu un nitrātu koncentrācija ir attiecīgi 46 un 46 - 49 mmol/l. Šie skaitļi ir tuvu normai. Pēc literatūras datiem, normā nitrītu un nitrātu līmenis cilvēka asins plazmā ir vidēji 36 mmol/l [2].

Pacientei R. nitrītu un nitrātu līmenis brūces šķīdumā 1. dienā pēc operācijas ir paaugstināts, ja salīdzina ar iepriekš minētajiem datiem, un sastāda 76 mmol/l. Iespējams, ka šis fakts atbilst literatūrā aprakstītajiem gadījumiem, kad pati operācijas trauma izsauca nitrītu un nitrātu koncentrācijas paaugstināšanos cilvēka asins plazmā līdz pat 87 mmol/l. Šāds nitrītu un nitrātu līmenis nebūtu uzskatāms par organisma pretreakcijas priekšvēstnesi.

Visaugstākais nitrītu un nitrātu līmenis brūces šķidrumā atrasts slimniekam D. ar ilgstošu eksudāciju pēc hernioplastikas. Materiāls analizēm iegūts 1., 4., 5., 6., 7. un 8. pēcoperācijas dienā. Liela nitrītu un nitrātu koncentrācija eksudātā novērota 1. un 7. pēcoperācijas dienā (135 un 115 mmol/l attiecīgi), arī 8. dienā tā ir augsta – 85 mmol/l. Starposmā (4. – 6. pēcoperācijas dienā) NO metabolītu līmenis svārstās no 79 mmol/l 4. dienā līdz 33 mmol/l 6. dienā, kam seko minētais pacēlums 7. un 8. dienā. Iespējams, ka intermitējošais NO metabolītu līmeņa paaugstinājums šim slimniekam saistīts ar aseptiskam iekaisumam līdzīgu stāvokli jeb izteiktu organisma reakciju pret implantātu, par ko varētu liecināt arī ilgstošā eksudācija.

Palielināts nitrītu un nitrātu līmenis brūces šķidrumā novērots arī pacientei C. 1. dienā pēc hernioplastikas (95 mmol/l). 2. un 3. pēcoperācijas dienā NO metabolītu koncentrācija eksudātā samazinās un sastāda attiecīgi 52 un 66 mmol/l. Iespējams, ka tas liecina par neizteiktu aseptisku iekaisuma stāvokli, uz ko norāda fakts, ka ar 3. dienu samazinās arī brūces eksudācija.

Darbs, lai gan ir tikai sākuma stadijā, parādījis zināmu korelāciju starp bioķīmiskiem datiem un klīniskiem novērojumiem. Tāpēc, mūsdiā, būtu turpināms un pilnveidojams.

## Diskusija

Mūsu darbā esam novērojuši tiešu sakarību starp NO stabilo metabolītu – nitrītu un nitrātu – uzkrāšanos brūces šķidrumā un eksudācijas ilgumu slimniekiem pēc hernioplastikas ar polipropilēna materiālu.

Pēdējo desmit gadu laikā ir veikti daudzi pētījumi par organisma vispārējo atbildes reakciju pret sintētisku materiālu, ķīmiski inerti metālu vai to sakausējumu implantēšanu protezēšanas nolūkos. Ir arī pētījumi par protezēšanā lietoto materiālu pārvērtībām organismā [5; 6; 7], no vienas puses, un apkārtējo audu, īpaši kaulaudu, izmaiņām vispārējās organisma atbildes reakcijas rezultātā, no otras puses [8].

Neatkarīgi no implantāta dabas organisma vispārējā atbildes reakcija ir līdzīga [9; 10]. Aktīvās makrofāgi, kas producē citotoksiskus daudzumus NO no L-arginīna, tam pārvēršoties par L-citrulīnu inducējamās NO sintāzes katalizētā oksidēšanas reakcijā. Makrofāgi cenšas infiltrēties implanta matricē un fagocitēt tā mikroskopiskās daļiņas, kā rezultātā iet bojā: uzbrukuma iet cita makrofāgu paaudze, tā radot ķēdes reakciju. Rezultātā ap implantu esošajā vidē (audu šķidrumā) uzkrājas NO stabili metabolīti nitrīti un nitrāti. Kā atbilde uz NO koncentrācijas pieaugumu inducējas ciklooksigenāze-2 (COX-2), kas piedalās prostaglandīnu biosintēzē [11]. Notiek NO reakcija ar aktīviem skābekļa radikāļiem, tā rezultātā NO oksidējas par peroksinitrītu, kas ir vēl spēcīgāks oksidētājs par NO un skābekļa radikāļiem. Uzskata, ka peroksinitrīts visvairāk kaitē implanta struktūrai integritātei [5]. NO citotoksiskuma dēļ tiek kavēta organisma šūnu proliferācija, iniciējas apoptiskie procesi, kā rezultātā var tikt bojāta apkārtējo audu struktūra. Pētījumos īpaša uzmanība šai sakarā tiek pievērsta kaulaudu struktūras saglabāšanas problēmai [12; 1].

Lai apturētu NO intervenci, kas izpaužas kā aseptisks iekaisums, praksē pēta NOS un COX-2 inhibitorus, kā arī jaunas farmakoloģiskās iespējas, lai regulētu organismu.

atbildes reakciju uz implantātu (protēzi) [11; 13]. OSI ir jaunas iestrādes iNOS inhibitoru meklējumos. Šos savienojumus būtu vērtīgi pārbaudīt kā iespējamus vispārējās organisma atbildes reakcijas regulatorus.

## Kopsavilkums

Pētīts NO stabilo metabolītu – nitrātu un nitrītu – līmenis brūču šķīdumā slimniekiem pēc hernioplastikas ar polipropilēna ielāpu. Pētījumos iekļauti 5 slimnieki. Sepsis vai transplantāta atgrūšana nav konstatēta. Pēcooperācijas periodā iegūtais eksudāts inkubēts ar nitrātreduktāzi un tās kofaktoriem, lai nitrātus pārvērstu par nitrītiem. Nitrītu kopējais daudzums noteikts, izmantojot Grisa krāsu reakciju. Konstatēts, ka pastāv tieša sakarība starp NO stabilo metabolītu uzkrāšanos eksudātos un eksudācijas ilgumu.

Izvirzīts pieņēmums, ka nitrītu un nitrātu līmenis eksudātos raksturo organisma vispārējo atbildes reakciju pret implantātu hernioplastikas operācijās.

## Level of NO Metabolites (Nitrates, Nitrites) in Allograft Liquid in Patients After Hernioplasties with Synthetic Material

The level of NO stable metabolites (nitrates and nitrites) was studied in allograft liquid in five patients after hernioplasties with polypropilene prostheses. None of the patients manifested allograft rejection or sepsis. The allograft liquid obtained during the post-operation period was incubated with nitrate reductase and its co-factors in order to reduce nitrates to nitrites. The nitrite quantity was detected using the Griess colour reaction. It was concluded that the accumulation of NO stable metabolites is proportional to the time of allograft liquid release.

It is supposed that the level of nitrites and nitrates in allograft liquid characterizes the overall response reaction to allograft after hernioplasties.

**Key words:** hernioplasty, polypropilene, allograft liquid, level of nitrites and nitrates.

## LITERATŪRA

1. Shanbhang, A.S., Macaulay, W., Stefanovic-Racic, M., Rubash, H.E. (1998) Nitric oxide release by macrophages in response to particulate wear debris. *Biomed. Mater. Res.*, **41**, 497-503.
2. Kirkeboen, K.A., Strand, O.A. (1999) The role of nitric oxide in sepsis - an overview. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **43**, 275-288.
3. Calapai, G., Marciano, M.C., Corica, E., Allegra, A., Parisi, A., Frisina, N., Caputi, A.P., Buemi, M. (2000) *Eur. J. Pharmacol.*, **401**, 349 - 356.
4. Titheradge, M.A. (1999) The enzymatic measurement of nitrate and nitrite. *Methods in Molecular Biology*, **100**, 83-91.

5. Sutherland, K., Mahoney, J.R., 2nd, Coury, A.J., Eaton, J.W. (1993) Degradation of biomaterials by phagocyte-derived oxidants. *J. Clin. Invest.* **92**, 2360-2367.
6. Mader, K., Gallez, B., Liu, K.J., Swartz, H.M. (1996) Non-invasive *in vivo* characterization of release processes in biodegradable polymers by low-frequency electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Biomaterials* **17**, 457-461.
7. Watkins, S.C., Macaulay, W., Turner, D., Kang, R., Rubash, H.F., Evans, C.H. (1997) Identification of inducible nitric oxide synthase in human macrophages surrounding loosened hip prostheses. *Am. J. Pathol.* **150**, 1199-1206.
8. Moilanen, E., Moilanen, T., Knowles, R., Charles, I., Kadoya, Y., al-Saffar, N., Revell, P.A., Moncada, S. (1997) Nitric oxide synthase is expressed in human macrophages during foreign body inflammation. *Am. J. Pathol.* **150**, 881-887.
9. Langrehr, J.M., Hoffman, R.A., Billiar, T.R., Lee, K.K., Schraut, W.H., Simmons, R.L. (1991) Nitric oxide synthesis in the *in vivo* allograft response: a possible regulatory mechanism. *Surgery* **110**, 335-342.
10. Evans, C.H., Stefanovic-Racic, M., Lancaster, J. (1995) Nitric oxide and its role in orthopaedic disease. *Clin. Orthop.* **312**, 275-294.
11. Hukkanen, M., Corbett, S.A., Platts, L.A., Kontinen, Y.T., Santavirta, S., Hughes, S.P., Polak, J.M. (1998) Nitric oxide in the local host reaction to total hip replacement. *Clin. Orthop.* **352**, 53-65.
12. Pearson, M.L., Goodman, S.B., Huie, P., Sibley, R.K. (1998) Inducible nitric oxide synthase messenger RNA levels in hip periprosthetic tissue: a preliminary study. *J. Biomed Mater. Res.* **40**, 419-424.
13. Arbbs, M.A., Ferrando, J.M., Vidal, J., Quiles, M.T., Huguet, P., Castells, J., Segarra, A., Armengol, M., Schwartz, S. (2000) Early effects of exogenous arginine after the implantation of prosthetic material into the rat abdominal wall. *Life Sci.* **67**, 2493-2512.

## Nabadzība un bērnu augšanas procesa retardācija Latvijā\*

Inese Kokare un Džanna Krūmiņa

Anatomijas un histoloģijas katedra, Medicīnas fakultāte, Latvijas Universitāte,  
 Raiņa bulvāris 19, Rīga, LV 1586

Lai noskaidrotu nabadzības ietekmi uz bērnu fizisko attīstību Latvijā 1998.-2002.gadā, veikts 1650 bērnu šķērsgriezuma pētījums Latvijas bērnu namos, patversmēs un ģimenēs, kuru sociālekonomiskais stāvoklis vērtējams kā zems (bērnu vecums no 7 līdz 18 gadiem). Kā salīdzinošais materiāls izmantoti Latvijas skolēnu fiziskās attīstības normatīvi (procentiju skalas). Gan zēniem, gan meitenēm no ģimenēm ar zemu sociālekonomisko stāvokli auguma garuma, ķermeņa masas, krūšu un galvas apkārtmēra vidējās vērtības kopumā bija statistiski tuvu mazākas nekā Latvijas skolēniem visās analizētajās vecuma grupās. Zēni no nabadzīgām ģimenēm vecumā no 7 līdz 18 gadiem ir vidēji par 5 cm īsāki un par 4 kg vieglāki nekā viņu vienaudži no Latvijas skolām. Meitenēm atšķirības ir mazāk izteiktas: viņas ir vidēji par 3 cm īsākas un par 2 kg vieglākas nekā kontroles grupas meitenes. Iegūtie dati ļauj secināt, ka Latvijas valsti kopš tās neatkarības pasludināšanas ir izveidojies fiziskas attīstības sociālekonomiskais gradients bērniem un jauniešiem vecumā no 7 līdz 18 gadiem.

**Raksturvārdi:** bērni, augšana, fiziskā attīstība, nabadzība.

Height, weight, head and chest circumference were measured on 1650 children between the ages of 7 and 18 years from low-income families in 1998-2002 in a cross-sectional study. A nationwide sample of Latvian schoolchildren was used for comparison. Lower income boys and girls were significantly shorter, lighter, with smaller chest and head circumference during most of adolescence. The differences between boys from low-income families and boys from the nationwide sample were more marked than those between girls. It was shown that children from low-income families are characterised by retardation of growth which is a reflection of the socio-economic situation in Latvia.

### Ievads

Bērniem, kuri auguši nabadzīgās un sociāli nelabvēlīgās ģimenēs, ir lielāks daudzu slimību un uztura deficīta risks. Liela Latvijas iedzīvotāju daļa mūsdienās dzīvo trūcīgos apstākļos. Pētījumi liecina, ka vairāk nekā 10% Latvijas iedzīvotāju dzīvo zem zemākā nabadzības sliekšņa, ir ļoti nabadzīgi [6]. Latvijā nav viena oficiāli noteikta nabadzības sliekšņa. F. Gasnane nabadzības izplatības analīzē izmantojusi trīs dažādus līmeņus. Pirmā un viszemākā robeža ir relatīvais nabadzības sliekšnis, kas ir noteikts 50 % līmenī no vidējiem kopējiem māsajamniecības izdevumiem uz vienu cilvēku. Tas ir

\* Pētījums veikts ar LZP granta Nr. 01.0693 un Rīgas Stradiņa Universitātes finansiālu atbalstu.



24 Ls mēnesī. Cilvēkus, kuru ienākumi ir zem šā sliekšņa, varētu uzskatīt par ļoti nabadzīgiem. Otrās nabadzības sliekšnis ir 1996.gada oficiālās minimālās mēnešalgas līmenis, t.i., 38 Ls mēnesī. Augstākais nabadzības sliekšnis ir krīzes iztikas minimums, kas 1996.gadā bija 52.18 Ls mēnesī [6].

P. Eglīte ar līdzautoriem, veicot 400 trūcīgo ģimeņu kvalitatīvu aptauju, LR Labklājības ministrijas un ANAP projekta "Atbalsts nabadzības novēršanas stratēģijas izstrādei" ietvaros secina, ka par īpašām riska grupām sakarā ar nabadzību un tās sekām (apdraudētības secībā) jāuzskata: 1) ģimenes, kurās ir trīs vai vairāk bērnu, 2) vientuļo vecāku ģimenes, 3) ģimenes, kurās ir pilngadīgi bezdarbnieki, 4) bezdarbnieki pirmspensijas vecumā, 5) invalīdi.

Nelabvēlīgie vides apstākļi rada riska faktorus bērna normālai fiziskai attīstībai jau no dzimšanas brīža līdz pat nobriešanai. Sociālekonomiskie faktori, kas tiek uzskatīti par auguma garumu determinējošiem, ietekmē iespēju patērēt adekvātu uzturu vai arī risku saslimt ar infekcijas slimībām pārapsūtošanās un sliktu sanitārhygiēnisko apstākļu dēļ. Galvenie riska faktori, pēc ārzemju autoru datiem, ir nepietiekams uzturs, infekcijas slimības, psihosociālas stimulācijas un pilnvērtīgas izglītības iespēju trūkums [2, 7, 8].

Bērnu augšanas procesa un faktoru, kas to ietekmē, izpētei Latvijā pievērsušies vairāki autori [9, 10, 11, 13, 14, 18]. Tomēr, iepazīstoties ar literatūrā pieejamajiem datiem, jāsecina, ka nabadzības ietekmē uz bērnu augšanas procesu Latvijā pēc neatkarības iegūšanas nav pēģināts šī problēma ir ļoti aktuāla. Nav atrodami dati, kas liecinātu par augšanas procesa retardāciju bērniem no nabadzīgām ģimenēm. Nav arī zināms, cik zems ģimenes ienākumu līmenis Latvijā radīs būtisku augšanas procesa kavējumu.

Tā kā tautas nākotne būs atkarīga arī no bērniem, kuri nākuši no trūcīgām ģimenēm un sociāli nelabvēlīgas vides, šādu bērnu augšanas procesa izpēte ir nepieciešama, lai apzinātu situāciju un meklētu iespējas nodrošināt bērniem optimālu vidi augšanai un attīstībai.

Latvijas valsts un pašvaldības savu iespēju robežās cenšas sniegt sociālo palīdzību ģimenēm, kuras nonākušas trūcumā. Līdz šim, ja mājsaimniecībā mēneša vidējie ienākumi, pārtēķinot uz vienu ģimenes locekli, ir bijuši mazāki par 21 Ls mēnesī, pašvaldības var segt starpību līdz 21 Ls mēnesī, izmaksājot materiālu pabalstu. Tāpēc ģimenes, kurās ienākumi uz vienu ģimenes locekli ir mazāki par 21 Ls mēnesī, uzskatījām par ļoti nabadzīgām.

P.Eglīte ar līdzautoriem raksta, ka nabadzīgajās ģimenēs ar bērniem ir ierobežots olbaltuma un cukura patēriņš un ir liela varbūtība, ka tas āgri vai vēl uatsauksies uz bērnu fizisko un garīgo attīstību [3].

Mūsu **pētījuma mērķis** bija noskaidrot zema ģimenes sociālekonomiskā stāvokļa, t.i., nabadzības ietekmi uz bērna fizisko attīstību Latvijā.

## Materiāls un metode

Šķērsgriezuma pētījuma paraugkopa bija 1650 bērni vecumā no 7 līdz 18 gadiem, kuri dažādu iemeslu dēļ dzīvo bērnu namos un patversmēs vai ģimenēs, kuras varētu

vērtēt kā ļoti nabadzīgas. Izlase veidota, apvienojot divas indivīdu grupas (turpmāk tekstā – bērni no nabadzīgām ģimenēm):

1.grupu veido 782 bērni (454 zēni un 328 meitenes) vecumā no 7 līdz 18 gadiem, kuri pētīti 20 Latvijas bērnu namos un patversmēs 2001.-2002.gadā.

2.grupu veido 868 bērni (403 zēni un 465 meitenes) vecumā no 7 līdz 18 gadiem, kuri dzīvo ģimenēs ar vidējiem mēneša ienākumiem uz vienu cilvēku 21 Ls mēnesī un mazāk. Bērni pētīti 13 Rīgas un 20 Latvijas mazpilsētu un lauku skolās LR Labklājības ministrijas projekta "Augšanas procesu bioloģiskā un sociālekonomiskā determinācija" ietvaros, kuru šī raksta autori realizēja Latvijas skolās 1998.-1999.gadā [17].

Bērnu skaits paraugkopā pa dzimumiem un vecuma grupām parādīts 1.tabulā.

Mērījumi veikti pēc šādiem pētījumiem vispārpieņemtās Martina-Sallera metodikas [12]. Pētījums veikts pēc plašas antropoloģiskas programmas, kas ietvēra vairāk nekā 30 antropometriskās un aprakstošās pazīmes. Mērījumiem izmantoti Šveicē ražotie firmas "Siber-Hegner" antropometriskie instrumenti. Ķermeņa masas noteikšanai izmantoti portatīvie elektroniskie svāri ar svēršanas precizitāti līdz 10 g. Šī raksta ietvaros analizējam galvenās augšanas procesu raksturojošās antropometriskās pazīmes: auguma garumu, ķermeņa masu, galvas un krūšu apkārtmēru.

Aptaujājot bērnu un bērna vecākus, izmantojot bērnu nama un patversmes vai skolas medicīniskās kartes datus, iztaujājot medicīnisko personālu vai audzinātāju, iegūta informācija par bērna vecumu, bērna veselības stāvokli, mātes un tēva vecumu, nodarbošanos, ģimenes tipu, ģimenes vidējo ienākumu lielumu mēnesī, ģimenes locekļu skaitu, bērnu skaitu ģimenē u.c.

Kā salīdzinošais materiāls (kontroles grupa) izmantotas auguma garuma, ķermeņa masas, galvas un krūšu apkārtmēra vidējās vērtības Latvijas skolēniem un Latvijas skolēnu fiziskās attīstības rādītāju procentiņu skalas no šī raksta autoru ziņojumā LR Labklājības ministrijai "Latvijas skolēnu fiziskās attīstības normatīvi" projektā "Augšanas procesu bioloģiskā un sociālekonomiskā determinācija" [17].

Bērna piederība vecuma grupai aprēķināta pēc decimālā principa (piemēram, desmit gadus vecu bērnu grupā ietilpst bērni vecumā no 9.500 līdz 10.499 gadiem). Datu statistiskai apstrādei izmantota SPSS datorprogramma. Grupu vidējo lielumu atšķirības statistiskā nozīmība pārbaudīta ar Stjudenta kritēriju. Rezultāti novērtēti kā statistiski ticami, ja  $P < 0,05$ .

## Rezultāti un diskusija

Auguma garuma, ķermeņa masas, galvas un krūšu apkārtmēra vidējās vērtības pa dzimumiem un vecuma grupām bērniem no nabadzīgām ģimenēm un Latvijas skolēnu paraugkopā (kontroles grupā) salīdzinoši parādītas 2. tabulā.

Augšanas līknes bērniem no nabadzīgām ģimenēm un Latvijas skolēnu paraugkopā (kontroles grupa) salīdzinoši parādītas no 1. līdz 8. attēlam.

Augšanas procesa analīze ietver vismaz divu komponentu novērtēšanu. Pirmais komponents ir indivīda bioloģiskās attīstības pakāpe attiecīgajā hronoloģiskajā

vecumā, kas atspoguļo organisma apgādi ar uzturvielām laika gaitā. Otrs komponents ir augšanas temps, kas atspoguļo organisma apgādi ar uzturvielām pašreizējā laika posmā. Augšanas tempu var noteikti tikai pēc longitudināla pētījuma datiem, turpretim attīstības pakāpi var novērtēt, veicot šķērsgriezuma pētījumu. No literatūras datiem zināms, ka jaunattīstības vaistīs un zemēs ar zemu sociālekonomiskās attīstības līmeni bērniem novēro vispārēju fiziskās attīstības retardāciju [4].

No līknēm redzams, ka bērniem no nabadzīgām ģimenēm gan auguma garuma, gan ķermeņa masas, gan galvas un krūšu apkārtmēra vidējās vērtības ir mazākas nekā vidēji Latvijas skolēnu populācijā vienas vecuma grupas ietvaros. Zēniem četrus analizēto parametru vidējo vērtību atšķirības ir statistiski ticamas visās vecuma grupās. Meitenēm statistiski ticamas ir auguma garuma un galvas apkārtmēra vidējo vērtību atšķirības visās vecuma grupās, bet ķermeņa masas un krūškurvja apkārtmēra vidējo vērtību atšķirības ir statistiski ticamas vairumā no aplūkotajām vecuma grupām (sk. 2. tab.). Auguma garuma atšķirības īpaši izteiktas 12 gadu vecumā, kad zēnu auguma garuma atšķirība ir 5,92 cm, bet meiteņu – 4,0 cm. Ķermeņa masas atšķirības zēniem visizteiktāk novēro 15 gadu vecumā (5,86 kg), bet meitenēm – 13 gadu vecumā (4,44 kg). Vislielākā ķermeņa masas ikgadējā palielināšanās Latvijas skolniecēm ir starp 12 un 13 gadiem, bet meitenēm no nabadzīgām ģimenēm starp 14 un 15 gadiem. 15 gadu vecumā zēni no nabadzīgām ģimenēm ir vidēji par 6 cm īsāki un 6 kg vieglāki nekā vienaudži Latvijas skolēnu paraugkopā.

Zēnu un meiteņu auguma garuma augšanas līknes Latvijas skolēnu paraugkopā pirmo reizi krustojas 10 gadu un 7 mēnešu vecumā, bet otro reizi 13 gadu un 6 mēnešu vecumā (sk. 9. att.). Zēniem un meitenēm no nabadzīgām ģimenēm pirmo krustojumu nenovēro vispār, bet otrais krustojums ir 13 gadu un 11 mēnešu vecumā, kas ir par 5 mēnešiem vēlāk nekā Latvijas skolēnu paraugkopā (sk. 10. att.). Salīdzinot 9. un 10. attēlu, redzams, ka līkņu sākuma daļas bērniem no 7 līdz aptuveni 11 gadu vecumam būtiski atšķiras. Zēniem no Latvijas skolēnu paraugkopas šajā vecuma posmā auguma garums ir lielāks nekā meitenēm līdz 10 gadu un 7 mēnešu vecumam, jeb vecumam, kad meitenes kļūst garākas par saviem vienaudžiem zēniem (pubertātes augšanas lēcieni meitenēm). 10. attēlā redzams, ka zēniem no nabadzīgām ģimenēm, atšķirībā no kontroles grupas, augums ir mazāks nekā meitenēm līdz pat 13 gadiem un 11 mēnešiem. Musuprāt, tas izskaidrojams ar zēnu lielāku ekosensitivitāti, ko savos darbos aprakstījuši vairāki autori [1, 5, 15, 20, 21, 22]. Zēni ir jutīgāki pret apkārtējās vides gan labvēlīgiem, gan nelabvēlīgiem faktoriem, kas atspoguļojas augšanas procesā. Zēni no nabadzīgām ģimenēm vairāk reaģē uz uztura nepietiekamību un aug lēnāk. Tieši tādu pašu iemeslu dēļ pubertātes augšanas lēcieni zēniem no nabadzīgām ģimenēm sākas vidēji 5 mēnešus vēlāk nekā vienaudžiem no Latvijas skolēnu izlases. Meitenes kopumā ir mazāk jutīgas uz vides ietekmi nekā zēni, tāpēc augšanas procesa retardācija meitenēm izteikta vājāk (sk. 9. un 10. att.).

Auguma garuma augšanas līknes zēniem un meitenēm no nabadzīgām ģimenēm salīdzinājām ar Latvijas skolēnu fiziskās attīstības rādītāju procentiļu skalām dotajai pazīmei (kontroles grupa). Visas auguma garuma vērtības zēniem atrodas starp kontroles grupas 15. un 35. procentiļi (sk. 11. att.). Meitenēm vairumā gadījumu auguma garuma vērtības grupējas ap 35. procentiļi un pastāv tendence mazākai augšanas procesa retardācijai, salīdzinot ar zēniem (sk. 12. att.).

Zēni no nabadzīgām ģimenēm vecumā no 7 līdz 18 gadiem ir vidēji par 5 cm īsāki un par 4 kg vieglāki nekā viņu vienaudži no Latvijas skolām. Meitenēm atšķirības ir mazāk izteiktas: viņas ir vidēji par 3 cm īsākas un par 2 kg vieglākas nekā kontroles grupas meitenes vecumā no 7 līdz 18 gadiem.

Mūsu pētījuma rezultāti ir saskaņā ar citu autoru novērojumiem dažādās valstīs. Bērni, kuri nākuši no dažāda sociālekonomiskā stāvokļa ģimenēm, atšķiras pēc ķermeņa izmēriem un augšanas tempa. Tā, piemēram, Lielbritānijā 1987.-1988.gadā veiktā šķērsgriezuma pētījuma rezultāti liecināja, ka 7 gadus veci bērni no ģimenēm, kurās tēvs bija strādnieks, bija vidēji 1.96 cm īsāki nekā ģimenēs, kurās tēvs bija garīga darba darītājs. Novērotā diference, pēc autoru domām, liecināja par pastāvošām auguma garuma atšķirībām starp dažādām sociālajām klasēm [19].

Katram ontogēnēzes etapam raksturīga noteikta organisma un apkārtnes vides mijiedarbība. Literatūrā ir aprakstīti īpaši periodi, kuri nosaukti par sensitīvajiem jeb kritiskajiem periodiem. Šādi periodi ir: jaundzimušā periods, kura laikā bērna bioloģiskais statuss atspoguļo ārējās vides ietekmi caur mātes organismu, laiks starp krūts barošanas beigšanu un 2-3 gadu vecuma sasniegšanu, agrīnais pubertātes periods, jaunieša gadi un vecuma periods [22]. Auguma garums ir kumulatīvās augšanas rādītājs, kas atspoguļo ilgtermiņa ģenētiskās un vides faktoru iedarbības efektu uz ķermeņa izmēriem. Literatūras dati liecina, ka bērniībā vides faktoru iedarbībai ir lielāka nozīme nekā ģenētisko faktoru ietekmei [2]. Ir konstatēts, ka ilgstošas uztura nepietiekamības apstākļos vislielākā osteogēnēzes retardācija notiek vecumā no 1 līdz 10 gadiem. Pubertātes periodā vērojama relatīva osteogēnēzes uzlabošanās paralēli augšanas rādītāju progresējošai retardācijai. Līdz ar to augšanas aizture izpaužas kā defīnītvā auguma garuma samazināšanās, jo netiek kompensēta ar vēlāku augšanas tempa pieaugumu vai ilgāku augšanas perioda ilgumu [8].

18 gadu vecumā augšanas process jauniešiem ir praktiski beidzies, un turpmāk būtiska auguma garuma palielināšanas vairs nenotiek. 18 gadu vecumā, sasniedzot defīnītvā auguma garumu, zēni no nabadzīgām ģimenēm ir vidēji par 6 cm, bet meitenes par 3 cm īsākas nekā viņu vienaudži no Latvijas skolēnu paraugkopas.

Analizējot ģimenes struktūru bērniem no nabadzīgām ģimenēm (ienākumi < 21 Ls mēnesī uz vienu ģimenes locekli), konstatējām, ka tikai aptuveni puse bērnu dzīvo pilnās ģimenēs, katram trešajam bērnam tēvs vai māte ir bezdarbnieks vai pensionārs, katrs trešais bērns nāk no ģimenes, kurā ir trīs un vairāk bērnu (sk. 3.tab.).

Latvijā, kā redzams no mūsu pētījuma rezultātiem, ģimenes, kuras vērtējamas kā ļoti nabadzīgas, nespēj nodrošināt apstākļus, kuros bērns varētu augt un attīstīties pilnvērtīgi. Diemžēl valsts un pašvaldību iesaistīšanās sociālās palīdzības sniegšanā bērniem no nabadzīgām un sociāli nelabvēlīgām ģimenēm patlaban vēl nedod jūtamus rezultātus, lai nodrošinātu bērnu augšanai un attīstībai draudzīgu vidi. Mūsu pētījuma dati liecina, ka sociālās palīdzības apjoms bērniem no nabadzīgām ģimenēm, kā arī bērniem, kuri dzīvo bērnu namos un patversmēs, būtu jāpalielina.

Bērniem, kuri aug izolēti no ģimenēm, varētu būt arī citi augšanas procesa retardācijas iespējamie cēloņi, kurus vajadzētu pētīt atsevišķi. Jāņem vērā nosacījumi, kas izriet no bioloģiskās un psihiskās nepietiekamības analogijas, proti, līdzīgi kā uztura deficīts (olbaltumi, ogļhidrāti, vitamīni utt.) izraisa nopietnus fiziskās attīstības

traucējumus, tā arī tikpat nopietni traucējumi var rasties psihoemocionālās nepietiekamības (mīlestības un sociālo kontaktu trūkums utt.) apstākļos. Abos gadījumos notiek sava veida vispārēja vai daļēja organisma "badošanās", pie kam rezultāti, lai gan notiekošā mehānismi ir atšķirīgi, izpaužas kā vispārēja organisma novājināšanās un nīkuļošana. Īpaši to var attiecināt uz bērniem, kuri dzīvo bērnu namos un patversmēs.

## Secinājumi

Mūsu pētījuma rezultāti apliecināja nabadzības ietekmi uz bērnu augšanas procesa norisi Latvijā. Bērniem un jauniešiem, kuru ģimenēs vidējie mēneša ienākumi uz vienu ģimenes locekli ir mazāki par 21 Ls mēnesī, novēro izteiktu augšanas procesa aizturi, kas netiek kompensēta pubertātes periodā un izpaužas kā definitīvā auguma garuma samazināšanās. Zēni no nabadzīgām ģimenēm vecumā no 7 līdz 18 gadiem ir vidēji par 5 cm īsāki un par 4 kg vieglāki nekā viņu vienaudži no Latvijas skolām. Meitenēm atšķirības ir mazāk izteiktas: viņas ir vidēji par 3 cm īsākas un par 2 kg vieglākas nekā kontroles grupas meitenes vecumā no 7 līdz 18 gadiem.

Iegūtie dati ļauj secināt, ka Latvijas valstī kopš tās neatkarības pasludināšanas ir izveidojies fiziskās attīstības sociāli ekonomiskais gradients bērniem un jauniešiem vecumā no 7 līdz 18 gadiem.

*1. tabula*

**Bērnu skaits paraugkopā pa vecuma grupām un dzimumiem**

Vecuma grupa	Zēni, N	Meitenes, N
7	55	42
8	63	64
9	72	76
10	85	79
11	88	77
12	87	74
13	106	75
14	81	79
15	73	84
16	58	66
17	57	47
18	32	30
<b>Kopā</b>	<b>857</b>	<b>793</b>

2. tabula

Auguma garuma, ķermeņa masas, galvas un krūšu apkārtmēra  
vidējās vērtības pa dzimumiem un vecuma grupām bērniem  
no nabadzīgām ģimenēm un Latvijas skolēnu populācijā  
(kontroles grupa)

Pazīme	Vecuma grupa	Bērni no nabadzīgām ģimenēm				Latvijas skolēnu populācija (kontroles grupa)				
		Zēni		Meitenes		Zēni		Meitenes		
		N	M	N	M	N	M	N	M	
Augums, cm	7	55	120.47*	42	121.23*	79	125.44	101	123.66	
	8	63	124.67*	64	126.35*	177	129.16	189	128.66	
	9	72	129.72*	76	131.01*	188	134.48	175	133.56	
	10	85	135.65*	79	136.71*	188	139.89	182	138.79	
	11	88	138.95*	77	141.52*	175	144.46	183	145.07	
	12	87	146.2*	74	148.6*	184	152.12	159	152.6	
	13	106	153.02*	75	155.71*	196	157.28	204	159.12	
	14	81	158.78*	79	158.48*	220	164.35	227	161.95	
	15	73	164.11*	84	163.2*	221	170.05	211	164.97	
	16	58	170.8*	66	162.68*	204	175.22	205	165.57	
	17	57	174.45*	47	162.96*	180	178.21	210	165.66	
	18	32	173.83*	30	163.88*	141	179.42	137	166.48	
	Masa, kg	7	55	23.24*	42	23.01*	79	25.27	101	24.09
		8	63	24.85*	64	25.44*	177	27.15	189	26.61
		9	72	27.65*	76	27.99	188	30.62	175	29.11
		10	85	31.36*	79	31.38	188	34.45	182	31.96
		11	88	32.63*	77	34.39*	175	36.44	183	36.77
		12	87	37.6*	74	38.5*	184	41.79	159	41.94
13		106	41.27*	75	43.74*	196	46.64	204	48.17	
14		81	47.47*	79	48.69*	220	53.21	227	51.65	
15		73	51.9*	84	53.97	221	57.76	211	55.31	
16		58	58.52*	66	55.52	204	64.35	205	56.75	
17		57	64.05*	47	56.22*	180	68.77	210	58.47	
18		32	67.2*	30	56.7	141	70.48	137	58.26	
Galvas apkārtmērs, cm		7	55	52.12*	42	51.43*	79	53.19	101	52.27
		8	63	51.9*	64	51.7*	177	53.36	189	52.58
		9	72	52.54*	76	51.97*	188	53.58	175	52.7
		10	85	52.61*	79	52.33*	188	53.87	182	53
		11	88	53.17*	77	52.62*	175	54.22	183	53.6
		12	87	53.61*	74	53.04*	184	54.7	159	54.11
	13	106	53.61*	75	53.34*	196	55.04	204	54.78	
	14	81	54.22*	79	54.22*	220	55.64	227	55.27	
	15	73	54.93*	84	54.6*	221	55.89	211	55.45	
	16	58	55.41*	66	54.63*	204	56.71	205	55.38	
	17	57	56.11*	47	54.94*	180	57.25	210	55.8	
	18	32	56.35*	30	55.16*	141	57.41	137	55.7	

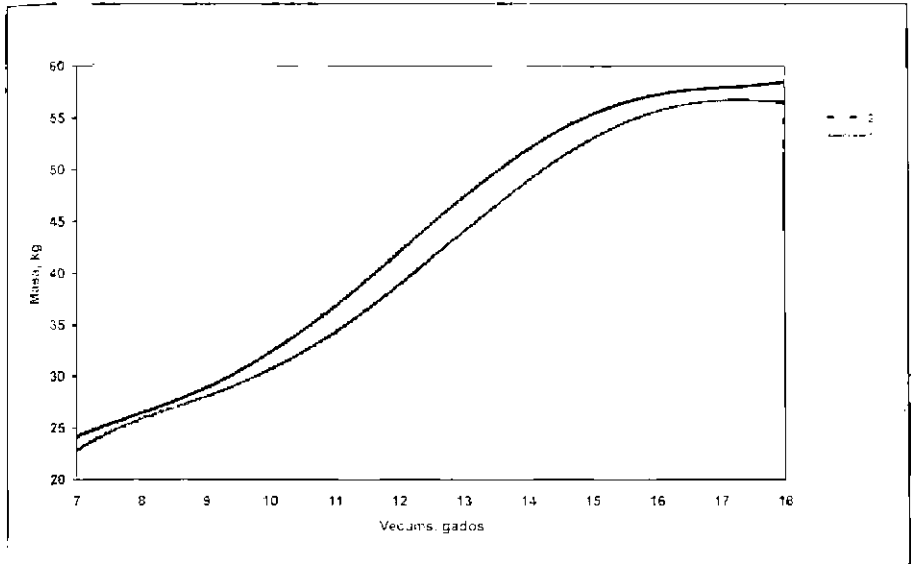
Pazīme	Vecuma grupa	Bērni no nabadzīgām ģimenēm				Latvijas skolēnu populācija (kontroles grupa)			
		Zēni		Meitenes		Zēni		Meitenes	
		N	M	N	M	N	M	N	M
Krūšu apkārtmērs, cm	7	55	59,64*	42	59,15	79	61,08	101	59,94
	8	63	61,03*	64	60,36*	177	62,85	189	61,8
	9	72	63,35*	76	62,88	188	65,25	175	63,75
	10	85	65,6*	79	65,61	188	67,71	182	65,81
	11	88	66,17*	77	67,49*	175	68,66	183	69,44
	12	87	70,05*	74	71,08*	184	72,25	159	73,62
	13	106	72,04*	75	75,3*	196	75,41	204	78,79
	14	81	75,52*	79	78,38*	220	78,79	227	80,87
	15	73	79,15*	84	82,61	221	82,33	211	83,64
	16	58	83,66*	66	84,36	204	86,94	205	84,48
17	57	87,61*	47	84,71	180	90,08	210	85,61	
18	32	90,04*	30	84,42	141	90,76	137	85,68	

\* starpgrupu vidējo vērtību atšķirību statistiskā ticamība novērtēta:  $P < 0,05$ \*

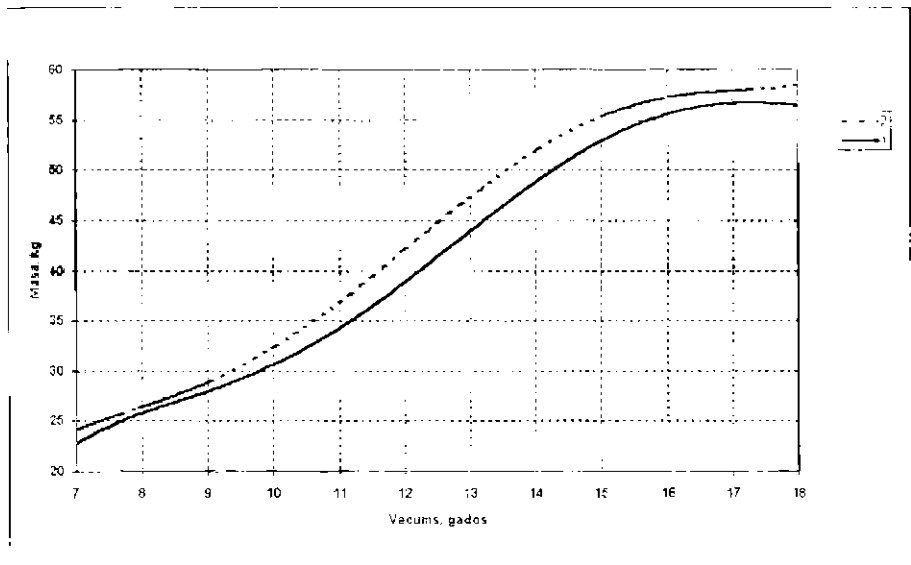
3. tabula

**Ģimeņu raksturojums atkarībā no ienākumu lieluma mēnesī uz vienu cilvēku**

	ienākumi < 21 Ls	ienākumi > 21 Ls
Pilna ģimene	48,10%	76,40%
Māte – bezdarbiece, pensionāre	28,70%	14%
Tēvs – bezdarbnieks, pensionārs	29,30%	5,50%
Trīs un vairāk bērni ģimenē	31,20%	24,40%

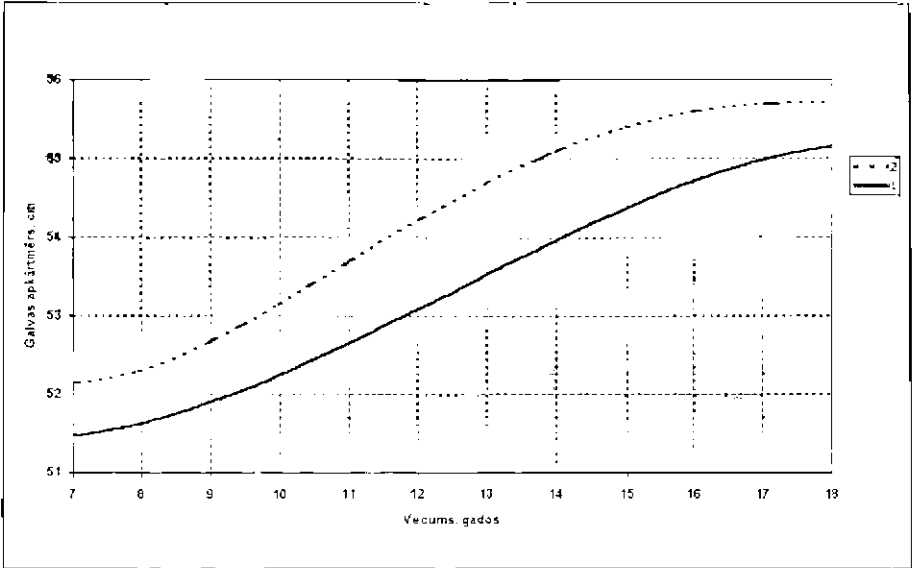


1. attēls. Auguma garuma vidējās vērtības meitenēm no nabadzīgām ģimenēm (1) un Latvijas skolnieču paraugkopā (2) salīdzinoši.

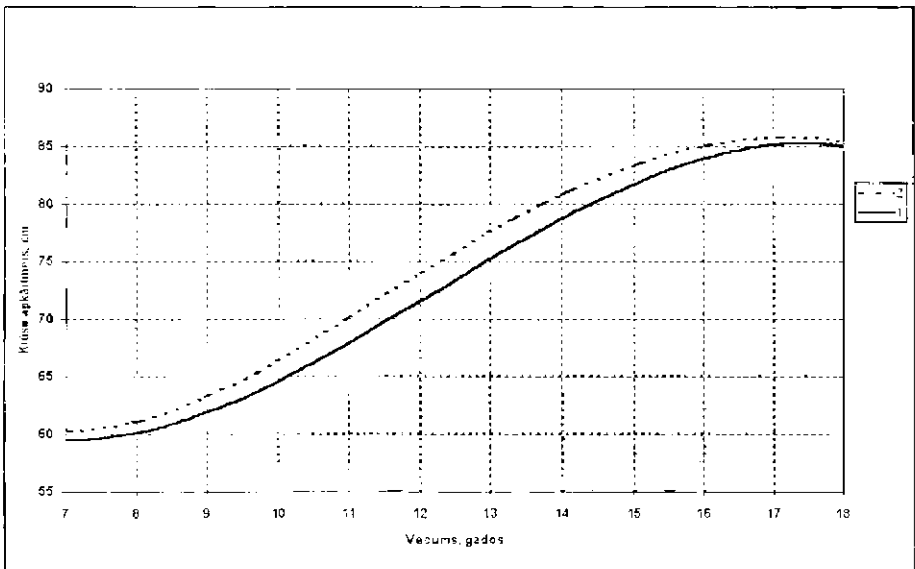


2. attēls. Ķermeņa masas vidējās vērtības meitenēm no nabadzīgām ģimenēm (1) un Latvijas skolnieču paraugkopā (2) salīdzinoši.

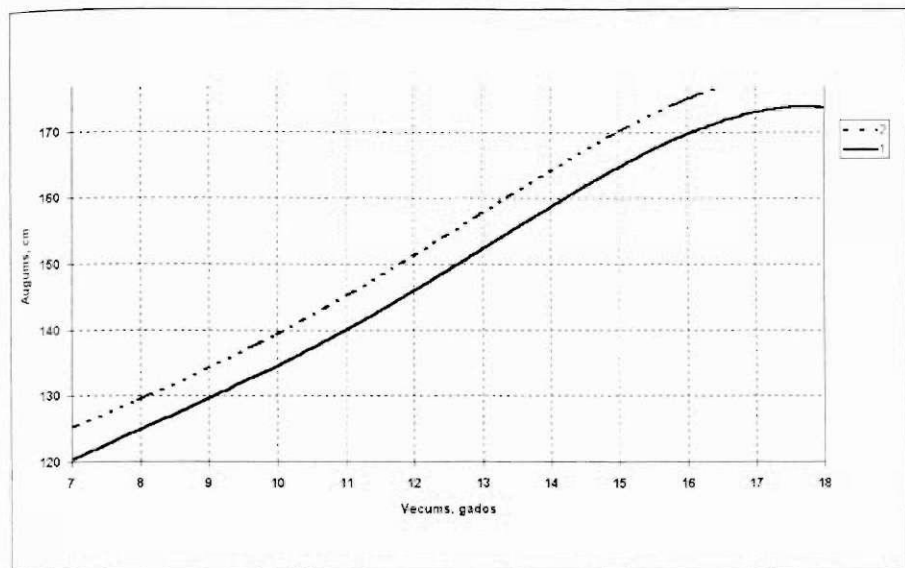




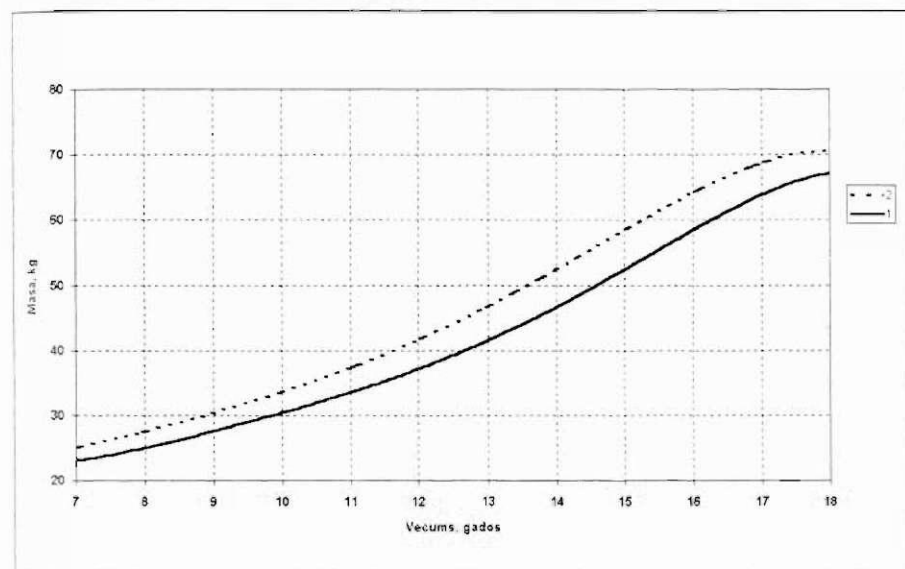
3.attēls. Galvas apkārtmēra vidējās vērtības meitenēm no nabadzīgām ģimenēm (1) un Latvijas skolnieču paraugkopā (2) salīdzināti.



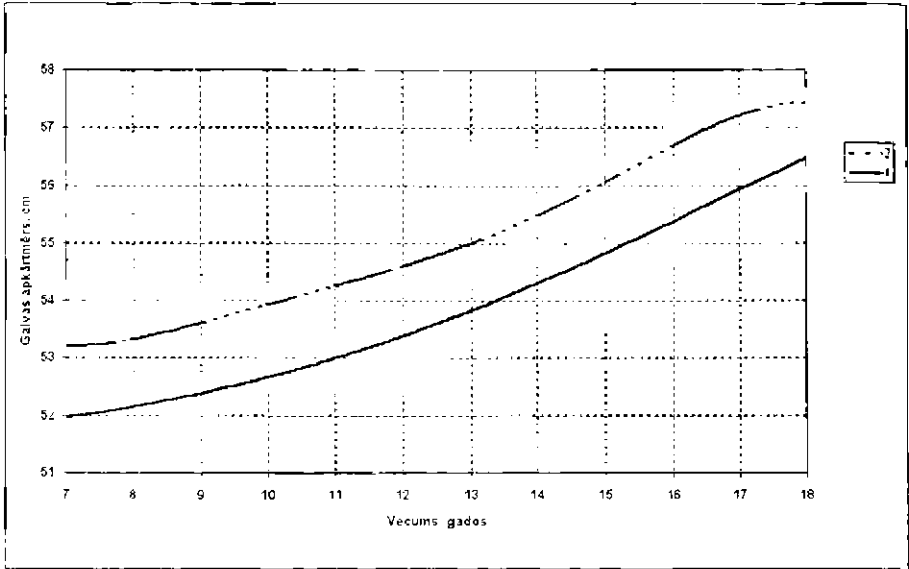
4.attēls. Krūšu apkārtmēra vidējās vērtības meitenēm no nabadzīgām ģimenēm (1) un Latvijas skolnieču paraugkopā (2) salīdzināti.



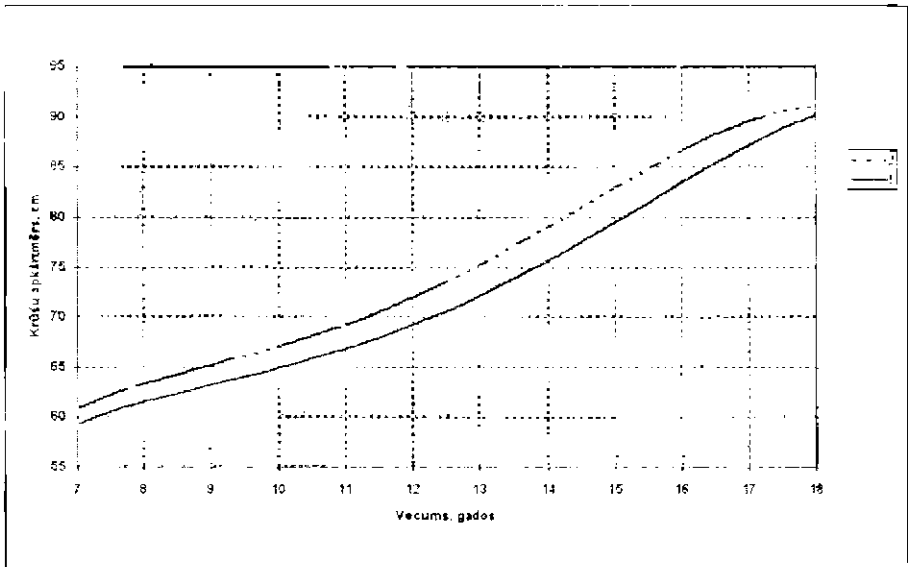
5 attēls. Auguma garuma vidējās vērtības zēniem no nabadzīgām ģimenēm (1) un Latvijas skolnieku paraugkopā (2) salīdzinoši.



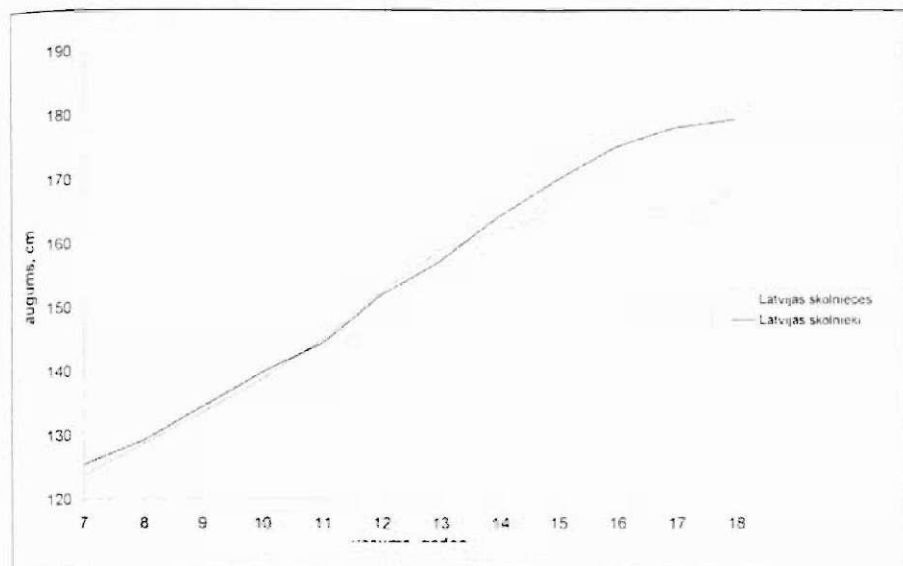
6 attēls. Ķermeņa masas vidējās vērtības zēniem no nabadzīgām ģimenēm (1) un Latvijas skolnieku (2) paraugkopā salīdzinoši.



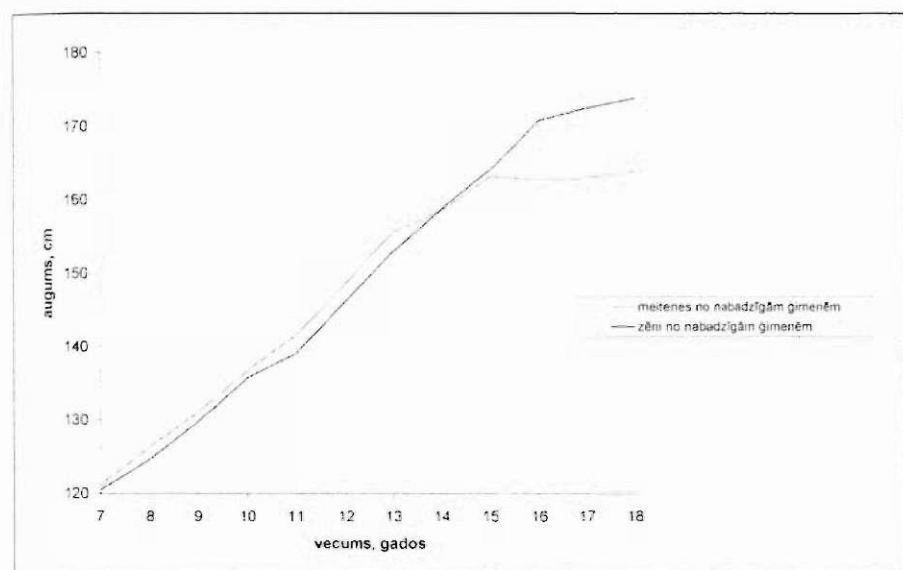
7.attēls. Galvas apkārtmēra vidējās vērtības zēniem no nabadzīgām ģimenēm (1) un Latvijas skolnieku paraugkopā (2) salīdzinoši.



8.attēls. Krūšu apkārtmēra vidējās vērtības zēniem no nabadzīgām ģimenēm (1) un Latvijas skolnieku paraugkopā (2) salīdzinoši.



9. attēls. Auguma garuma augšanas līknes zēniem un meitenēm no Latvijas skolēnu paraugkopas



10. attēls. Auguma garuma augšanas līknes zēniem un meitenēm no nabadzīgām ģimenēm



LR Labklājības ministrija

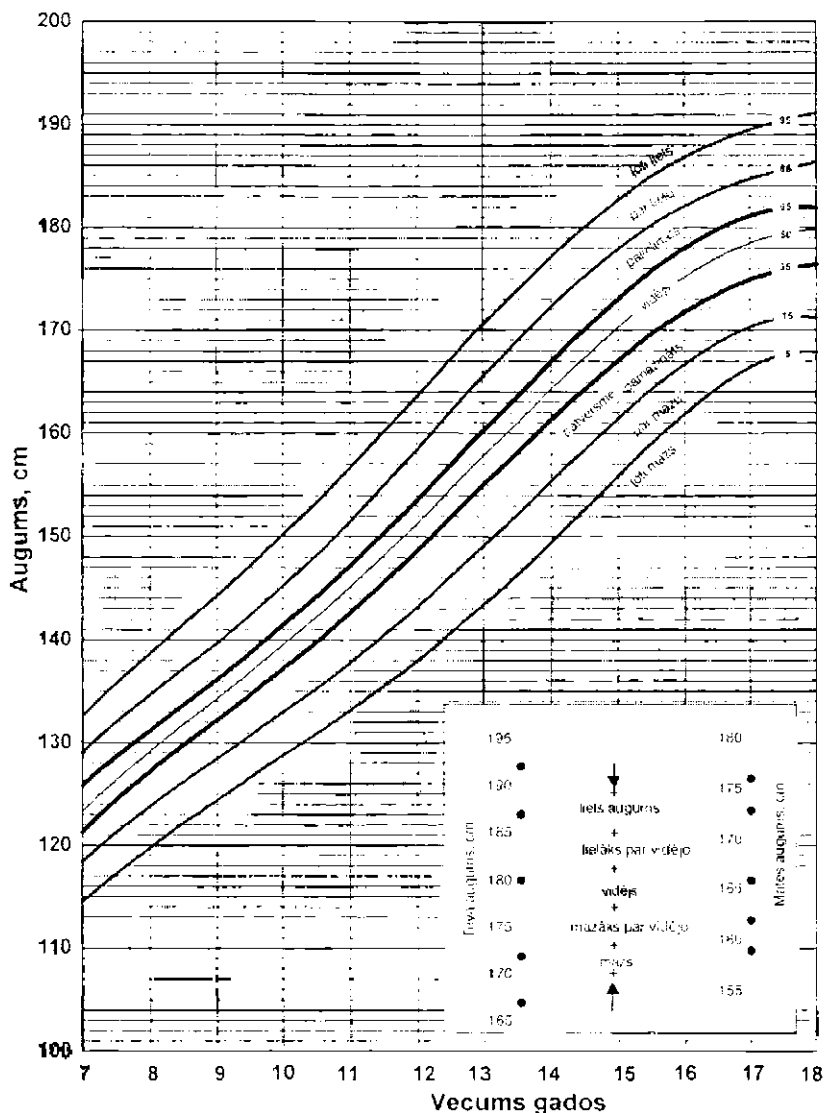
# Zēna fiziskās attīstības karte

## No 7 līdz 18 gadiem

### Auguma procentiļu līkne

Vārds..... Personas kods

Uzvārds..... Dzimšanas datums.....



2000 gads AAI J. Vētra, Df. Krūmina, I. Kokare, I. Ņēva un U. Teibe

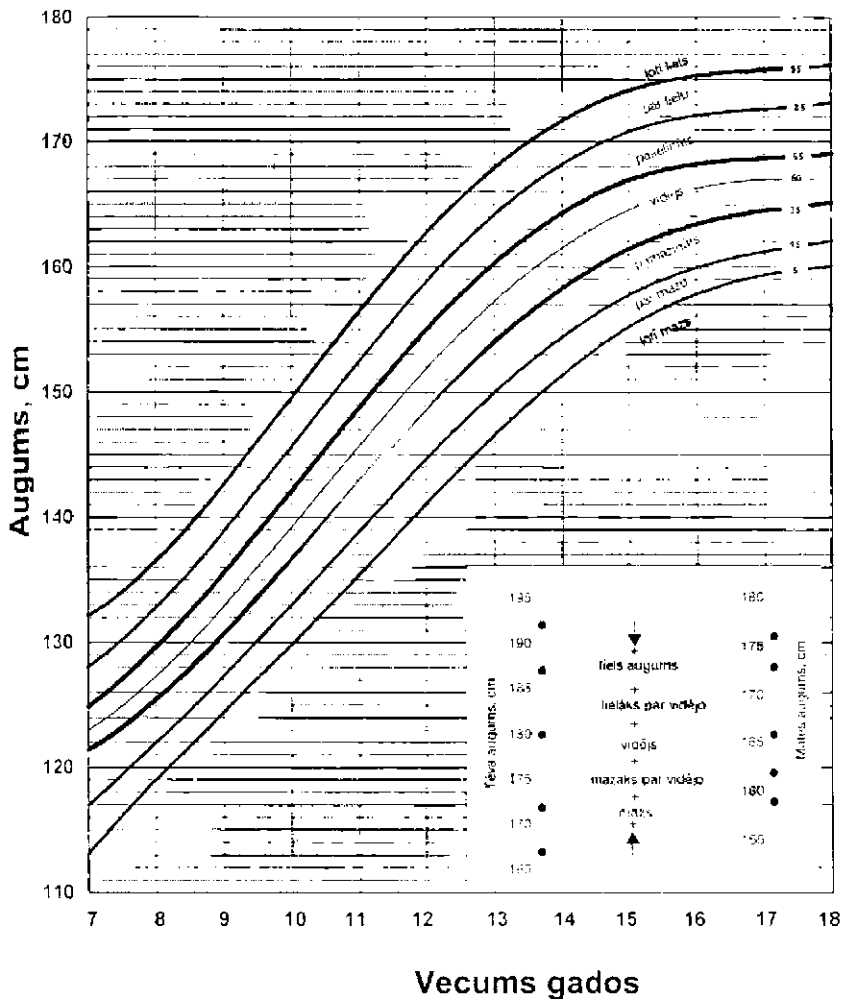
II. pielikums. Auguma garuma līkne zēniem no nabadzīgām ģimenēm, salīdzinot ar Latvijas skolēnu procentiļu skalām



# Meitenes fiziskās attīstības karte No 7 līdz 18 gadiem Auguma procentiju līknes

Vārds..... Personas kods

Uzvārds..... Dzimšanas datums.....



2009. gads AAI, U. Vetra, Dz. Krūmiņa, I. Kūkare, I. Čivāra un U. Teļa

12. attēls. Auguma garuma līkne meitenēm no nabadzīgām ģimenēm, salīdzinot ar Latvijas skolēnu procentiju skalām

## LITERATŪRA

1. Bailey S. M., Gershof S. N., McGandy R. B., Nodasuta A. N., Tantiwongse P., Suttapreyasri D., Miller J., McCore. A longitudinal study of growth and maturation in rural Thailand. *Human Biology*, 1984; 56: 530-557.
2. Bogin B. and MacVean R. The relationship of Socioeconomic Status and Sex to Body Size, Skeletal Maturation, and Cognitive Status of Guatemala City Schoolchildren. *Child Development*, 1983; 54: 115-128.
3. Eglīte P., Pavlina I., Markausa I. M., Gņedovska I., Ivbulis B., Zariņa I.-B. Ģimenes situācija Latvijā. *Apcerējumi par Latvijas iedzīvotājiem Nr.3*. Rīga, LZA Ekonomikas institūts. Pārskats par LR Labklājības ministrijas pasūtītā pētījuma rezultātiem. 1999. 9 lpp.
4. Eveleth P. B. and Tanner J. M. Worldwide variation in Human Growth. Cambridge University Press, 1976
5. Eveleth P. B. Differences between ethnic group in sex dimorphism of adult height. *Annales of Human Biology*, 1975; 2: 35-39.
6. Gasmane F. Kas un kur Latvijā ir nabadzīgs? *Sociālās politikas pētījumu sērija*. Rīga, LR Labklājības ministrija. Apvienoto nāciju attīstības programma. Jumava, 2000. 72 lpp.
7. Fogel R. W. Physical Growth as a Measure of the Economic Well-being of Populations. The Eighteenth and Nineteenth Centuries. In: *Human Growth*. New York: Plenum Press, Publishing Corporation, 1978. 2: 263-280.
8. Frisancho A. R. Nutritional influences on Human Growth and Maturation. *Yearbook of Physical Anthropology*, 1978; 21: 174-191.
9. Kņipše G., Āboltiņa M. Latviešu etniskās cilmes morfofunkcionālā statusa dinamika gadsimta laikā. *Latvijas Universitātes raksti*. Medicīnas fakultāte, Zinātniskie raksti IV (I), 2001: 631: 65-74 lpp.
10. Krastiņa Jēruma L. Antropoloģiski dati par latviešu skolas jaunatni. *Latvijas Universitātes raksti*. Medicīnas fakultātes sērija. III sējums. Nr.1-2. 1937. 235.-272.c lpp
11. Krūmiņa Dž. Rīgas jaundzimušo un zīdaiņu morfoloģiskā statusa izvērtējums pēc longitudinālā pētījuma datiem. Promocijas darbs. Rīga, 1998.
12. Martin R., Saller K., Lehrbueck der Anthropologie. Stuttgart: G. Fisher Verlag, 1957-59
13. Millere R. Rīgas pilsētas latviešu skolēnu fiziskā attīstība, veselības stāvoklis un atveseļšanās pasākumi. Disertācija med. zin. kand. grāda iegūšanai. Rīga, 1965.
14. Millere R. un Segleniece K. Bērņa augšana un attīstība. Rīga: Zvaigzne, 1977. 17.-41. lpp.
15. Schall J. I. Sex differences in the response of blood pressure to modernization. *American Journal of Human Biology*, 1995; 7: 159-172.
16. Schutte J. E. Growth differences between lower and middle income Black male adolescents. *Human Biology*, 1980; 52: 193-204.
17. Vētra J., Krūmiņa Dž., Kokare I., Teibe U. un Čivča I. Augšanas procesa bioloģiskā un sociālekonomiskā determinācija. Labklājības ministrijas sociālās politikas pētījumu rezultāti 1999.gadā. Rīga: LR Labklājības ministrija, 1999.
18. Villeruša A. Pirmsskolas vecuma bērnu veselības epidemioloģisks pētījums. Promocijas darbs. Rīga, 1995.
19. Whincup P. H., Cook D. G., Shaper A. G. Social class and height. *British Medical Journal*, 1988; 297: 980-981.
20. Wolanski N. Genetic and ecological factors in human growth. *Human Biology*, 1970; 42(3): 349-368.
21. Wolanski N. Genetic control of human growth and ecosensitivity. In: *Auxology: Human Growth in Health and Disorder*. Proceedings of the Scrono Symposia. Ed. by Gedda L., Parisi P. New York, London, San Francisco: Academic Press, 1978. 13: 33-48.
22. Wolanski N. Monitoring program of biological status of human populations related to environmental changes. *Studies in Human Ecology*, 1994; 11: 113-139.

## Pieaugušu cilvēku dzīves kvalitātes vērtējums, izmantojot PVO metodiku

Sanita Lapiņa

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Māsinību nodaļa  
Rīgā, Hipokrāta ielā 2, LV – 1038, m.t. 9480767

In 1991 the World Health Organisation initiated an international project "WHOQL - 100" which includes research on the quality of life, our physical and mental health. Previously research on quality of life in Latvia has not been carried out, but social standard of living, welfare and the health care level prove the necessity for such research.

With help of a questionnaire – an instrument – people's lives are investigated in 6 domains – physical health, psychological, level of independence, social relationships, environment and spirituality. The instrument can assess quality of life in a variety of population groups – there will be involved not less than 350 persons.

The Riga 5<sup>th</sup> Nursing School, after lasting and successful projects together with Oslo National College in Norway, has received an invitation to participate in the international project "WHOQL - 100" and take responsibility to implement the project in Latvia. The Associated Professor Mrs. M. H. Kalfoss will give her expertise during the project implementation in Latvia.

The results of such research will provide better primary health care, improve nurse education, **perfect** the nursing profession and raise its prestige in society. The research will create a better situation for Latvian inter – cultural cooperation and integration in the world.

The duration of the project – Assessment of Quality of Life in Latvia is 3 years. Final results of the project will be presented in summer of 2002.

**Raksturvārdi:** dzīves kvalitāte, subjektīvā veselība, *WHOQL -100*, māsu aprūpe.

Pirms vairāk nekā 10 gadiem – 1991. gada nogalē – PVO uzsāka plašu pētniecisku projektu, lai novērtētu pasaules iedzīvotāju dzīves kvalitāti – WHOQL 100 (*World Health Organization Quality of life 100*). Projekta mērķis – novērtēt dzīves kvalitāti dažādās valstīs un sabiedrības grupās gan slimiem, gan veseliem indivīdiem un salīdzināt to. Projekts tiek uzskatīts par īpaši piemērotu medicīnas māsu pētnieciskajām aktivitātēm, tādēļ pasaulē parasti to veic māsu augstākās izglītības iestādes – koledžas vai māsas ar augstāko izglītību.

1999. gada nogalē arī Latvija tika uzaicināta piedalīties pētījumā, kurā līdz tam jau bija iesaistītas 27 valstis (6). Uzaicinājumu saņēma Rīgas 5. medicīnas skola, **pateicoties** savai ilgstošajai sadarbībai ar Norvēģijas kolēģiem. Šeit arī tika organizēta projekta darba grupa. Tajā piedalīties tika uzaicināti Latvijas Universitātes, AMLRSU pārstāvji, kā arī medicīnas māsas no vadošajām Rīgas klīnikām (klīnikas "Gaiļezers",



"Linezers"). Diemžēl līdz projekta noslēgumam 2002. gada vasarā aktīvi darbojās tikai Latvijas Universitātes un Rīgas 5. medicīnas skolas pārstāvji. Visu šo laiku darba grupas vadību savās rokās tur skolas direktore Jana Savdona, projekta darbību Latvijā konsultē Oslo Nacionālās koledžas Norvēģijā asociētā profesore Mērtija K. Kalfosa. Darba grupa vispirms izvērtēja šāda pētījuma nepieciešamību Latvijā. Jāatzīmē, ka līdz 1999. gadam pie mums veikti vairāki veselību un veselību ietekmējošus paradumus subjektīvi vērtējoši pētījumi. 1998. gadā Veselības veicināšanas centrs kopā ar Somijas Sabiedrības veselības institūtu veica pirmo veselību ietekmējošo paradumu pētījumu, izmantojot FINBALT metodiku. Šis pētījums daļēji parāda iedzīvotāju veselības uztveri (1998. gadā 30 % no respondentiem savu veselību uzskatīja par labu vai ļoti labu, 2000. gadā, kad pētījums tika veikts atkārtoti, tā domāja jau 42%). Veselība ir viens no faktoriem, kas veido katra cilvēka dzīves kvalitāti (1). Tāpat jau divas reizes Latvijā veikts skolēnu dzīves kvalitātes un veselību ietekmējošo ieradumu pētījums (1). Tā kā pieaugušo dzīves kvalitātes pētījuma Latvijā vēl nebija un mums tika piedāvāta starptautiski atzīta pētniecības metodika, darba grupa nolēma sākt šo pētījumu un izvirzīja pētījuma mērķi.

**Mērķis** – izpētīt dzīves kvalitāti Latvijā, vienlaikus attīstot māsu pētniecisko darbu, dodot ieguldījumu māsu izglītībā un palielinot viņu nozīmīgumu veselības aprūpē

Lai sasniegtu šo mērķi, tika noteikti šādi darba uzdevumi:

1. Sagatavot projekta teorētisko pamatojumu, izmantojot PVO izstrādātos materiālus par dzīves kvalitāti un mās zinību teorijas.
2. Veikt pētniecības metodes un instrumenta aprobāciju Latvijā, izpildot PVO prasības šīs metodes adaptācijai.
3. Organizēt semināru veselības aprūpes speciālistiem par dzīves kvalitāti.
4. Izmantojot sagatavoto metodiku, veikt pētījumu, statistiski apstrādāt un analizēt iegūtos rezultātus, salīdzināt tos ar citās valstīs iegūtajiem datiem.
5. Noorganizēt starptautisku konferenci Latvija – Norvēģija – Polija (kas tika uzaicināta piedalīties projektā vienlaikus ar Latviju) par dzīves kvalitātes pētījuma rezultātiem minētajās valstīs.
6. Iesnēgt pārtulkoto instrumentu un ziņojumu par pētījuma rezultātiem PVO (1).

Galvenais pētniecības priekšmets – dzīves kvalitātei. PVO dzīves kvalitāti definē kā individuālu savas dzīves pozīcijas uztveri, ņemot vērā valsts kultūru, pastāvošās vērtības un saistot to ar indivīda mērķiem, cerībām, standartiem un iespējām (6). Katra cilvēka dzīves kvalitāti ietekmē vairāki faktori:

- fiziskā veselība,
- psihologiskais stāvoklis,
- patstāvības līmenis,
- sociālās attiecības,
- garīgā veselība.

- apkārtējā vide un cilvēka spējas tai pielāgoties (3)

Kā redzams, jēdziens ir pietiekoši plašs, tā definīcija nav neapstrīdama, gandrīz katrā literatūras avotā var atrast kādu citu dzīves kvalitātes definīcijas variantu. Dzīves kvalitāti iespējams vērtēt tāpat kā visu šai pasaulē, bet šis vērtējums vienmēr būs:

- a) subjektīvs.
- b) multidimensionāls – jāapskata visi tie faktori, kas ietekmē dzīves kvalitāti (4).

Pasaules Veselības organizācijas piedāvātā pētījuma metodika ļauj veikt vispārēju vērtēšanu dažādās dzīves jomās, nepretendējot uz īpašu iedziļināšanos, bet skaidri parādot galvenās sabiedrības dzīves kvalitātes tendences konkrētā valstī. Šāda pieeja izvēlēta, ņemot vērā dažādus parādību un norišu vērtēšanas līmeņus (skat. 1. zīmējumu).

Pētījumam PVO piedāvāja divus iespējamus pētniecības instrumenta – aptaujas variantus. Pēc iepazīšanās ar abiem darba grupa izvēlējās īso variantu, kurā iekļauti 26 jautājumi (otra iespēja – 100 jautājumi). Piedāvātā pētniecības metodika sevī ietver:

- svarīgāko indivīda dzīves jomu izvērtējumu.
- konkrētus, atlasītus jautājumus.
- vispārināmas atbilžu skalas.
- iespēju parādīt dažādas sociālekonomiskā stāvokļa variācijas (5).

PVO sevišķu uzmanību pievērš datu standartizācijai, atbilstībai starp izvirzītajiem mērķiem un darba instrumenta sagatavošanu. Šī aptauja nav izstrādāta Latvijā un nav rakstīta latviski. Tāpēc pirms ieviešanas tai bija jāiziet adaptācijas process. Tas sevī ietver vairākus aspektus:

1. Oriģināla tulkojumu latviski – to veica profesionāls angļu- latviešu valodas tulks.
2. Aptaujas tulkojuma ekspertīzi bilingvālā grupā – veica cilvēki, kas pārvalda abas valodas, noskaidrojot, vai jautājumi ir nepārprotami un atbildes saprotamas.
3. Instrumenta pārbaudi monolingvālās eksperimentālās grupās, kur ~ 25 cilvēki izmēģina šo aptauju, kā viņi to saprot.
4. Atgriezenisko tulkojumu no latviešu uz angļu valodu, kas tiek nosūtīts PVO pārstāvēniecībai – tādējādi PVO pārliecinās, ka aptauja nav zaudējusi savu jēgu (7).

Šis stadijas Latvijā noritēja no 1999. gada līdz 2001. gada rudenim, pašreiz notiek praktiskā pētniecības realizācija. Latvijā pavisam tika aptaujāti 300 cilvēki. PVO ir noteikusi apstākļus, kas, veicot šo pētījumu, jāievēro:

- cilvēku veselības stāvoklis – 250 respondentiem jābūt ar veselības traucējumiem, 50 – relatīvi veselīgiem cilvēkiem;
- vecums – 50% vecāki, 50% jaunāki par 45 g.;
- dzimums – 50% vīriešu un 50% sievietes (6).

Darba grupa Latvijas respondentu lokā ietvēra šādas iedzīvotāju grupas ar veselības problēmām (protams, tika aptaujāts arī noteiktais subjektīvi veselo cilvēku skaits – 50):

- pacienti ar vielmaiņas problēmām.
- pacienti ar kardioloģiskām problēmām.
- pacienti ar onkoloģiskām problēmām.
- pacienti, kas cieš no ilgstošas infekcijas – tbc.
- pacienti ar neiroloģiskām problēmām.
- pacienti ar dažādiem organisma skābekļa apgādes traucējumiem.

Visi potenciālie pētījuma dalībnieki šajās iedzīvotāju grupās tika izvēlēti pēc vienkāršā gadījuma izvēles principa (1).

Darbam izvēlējamies īso aptaujas variantu, kurā 26 jautājumi sakārtoti noteiktās grupās (5).

Jautājumu grupas:

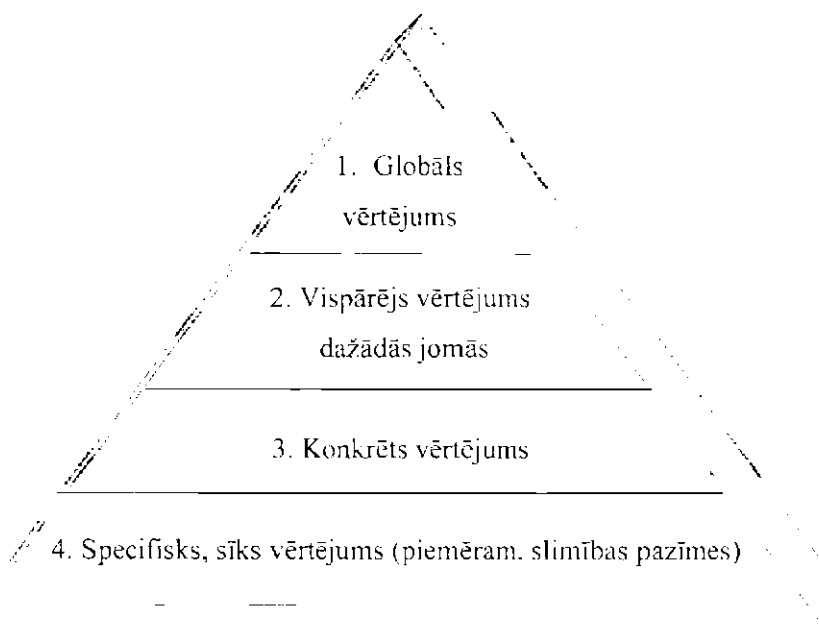
1. Fiziskā veselība – sāpes, miegs, aktivitāte.
2. Psiholoģiskā veselība – pašcieņa, pašvērtējums, uztvere, atmiņa, intereses.
3. Indivīda patstāvības līmenis – spēja veikt ikdienas aktivitātes, atkarība no dažādām vielām, ārstēšanas, darba spējas.
4. Sociālās attiecības – sociālie kontakti, ģimenes atbalsts, spēja saglabāt ģimeni, reliģija.
5. Vide – drošība, personas brīvība, mājoklis, finansiālais stāvoklis (7).
6. Garīgā veselība – šī daļa strukturēta kā atsevišķa aptauja un tiek pētīta atsevišķi (2).

Katra valsts bez šīm PVO noteiktajām jautājumu grupām ir tiesīga pievienot dažus savus kultūrspecifiskus u.c. jautājumus. Latvijā papildus lūdzām norādīt aptaujas veikšanai nepieciešamo laiku un to, vai kāds respondentam palīdzējis veikt šo darbu. Tāpat tika pievienoti daži t. s. kultūrspecifiskie jautājumi – par to, cik nozīmīgi cilvēkam ir būt Latvijas pilsonim, dibināt savu ģimeni un piedalīties dažādu kultūras pasākumu, norisēs (piemēram, dziesmu svētkos). 2. zīmējumā redzami daži jautājumu piemēri ar izmantoto atbilžu skalu (1).

Pētījuma gaitā noskaidrojām, ka šī pacientu aptauja aizņem ilgu laiku, jo jautājumu nav vienkārši, arī atbilžu variantu formulējums ir pietiekoši sarežģīts un mūsdienu respondentiem nepierasts. Esam novērojuši, ka atbildēm uz aptaujas jautājumiem patērētais laiks palielinās, pieaugot respondentu vecumam. Lai atbildētu uz visiem jautājumiem, respondenti 16-45 g.v. vidēji patērēja 20 minūtes, respondenti pēc 45 g.v. 30-35 minūtes.

Mēs šo metodi izmantojam, lai novērtētu vispārējo dzīves kvalitāti, taču darbu grupas konsultante Oslo Nacionālās koledžas profesore Mērija H. Kalfosa uzsvēra, ka šī metodika ir universāla. Var izvēlēties vienu konkrētu iedzīvotāju vai pacientu grupu un analizēt tās dzīves kvalitāti.

Pašreiz šis projekts iegājis savā noslēguma posmā (tas tika izstrādāts trīs gadu periodam, un 2002. gads šajā periodā ir noslēdzošais). Veikta nepieciešamā respondentu skaita aptauja un uzsākta rezultātu statistiskā analīze, tādēļ pagaidām iespējams aprakstīt tikai provizoriskos darba rezultātus.



3. *Piemērojums*. Lietu un parādību vērtēšanas līmeņi.

#### 5. jautājums

		Ļoti slikta	Slikta	Vidēja	Laba	Ļoti laba
1 (G1)	Kā Jūs vērtētu savas dzīves kvalitāti?	1	2	3	4	5

#### 10. jautājums

		It nemaz	Maz	Vidēji	Pārsvarā jā	Pilnīgi
10 (F.2)	Vai Jums ir pietiekami daudz enerģijas ikdienas dzīvei?	1	2	3	4	5

3. *Piemērojums*. Izmantoto jautājumu un atbilžu skalu piemērs.

Pašreiz, analizējot jautājumu par to, kā cilvēki vērtē savas dzīves kvalitāti, dalībnieku vairākums – 75% – to kopumā vērtē kā vidēju, 15% kā sliktu un tikai 2,5% vērtē savu dzīves kvalitāti kā labu vai ļoti sliktu, 5% uzskata, ka viņu dzīves kvalitāte ir ļoti laba. Jo jaunāks pētījuma dalībnieks, jo augstāks tā dzīves kvalitātes vērtējums. Vēlos atzīmēt, ka uz jautājumu, cik daudz viņiem ikdienā nepieciešams medicīniskās palīdzības, gandrīz 92% no apkopotajām respondentu atbildēm atzīmēts, ka tās nepieciešams daudz vai ļoti daudz. Interesanti, ka arī 63% no tiem indivīdiem, kas pētījumam tika izvēlēti kā subjektīvi veselās personas, atzīmē, ka viņiem ikdienā nepieciešams daudz medicīniskās palīdzības. Pēc mūsu prognozēm, pētījuma rezultāti būs gatavi šovasar. Pilnībā tie tiks publiskoti starptautiskā zinātniski pētnieciskā seminārā, ko organizēs Rīgas 5. medicīnas skola. Semināra laikā varēs iepazīties ar dāņu, norvēģu un zviedru kolēģu pieredzi šāda pētījuma veikšanā un rezultātu izmantošanā. Mēs prognozējam, ka rezultātus varēs izmantot:

- 1) primārās veselības attīstībai Latvijā,
- 2) sabiedrības izpratnes palielināšanai par garīgo un fizisko veselību,
- 3) tautsaimnieciskās un sociālās politikas ietekmēšanai,
- 4) Latvijas integrācijai internacionālā sabiedrībā, kā arī lai plānotu jaunus starpkulturālus projektus kopā ar citām valstīm (2).

Profesore Mērija H. Kalfosa iesaka šī pētījuma rezultātus un metodiku izmantot arī turpmāk mūsu akadēmiskās izglītības jomā – izstrādājot savus maģistra un doktorāntu pētījumus.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Pieaugušu cilvēku dzīves kvalitātes vērtējums, izmantojot PVO metodiku: pētniecības projekts. Rīga, R5MS, 1999.
2. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Social & Scientific Medicine*, Great Britain, 1995; 41: 1383 – 1394.
3. Guyatt G. The philosophy of health-related quality of life translation. *Quality of Life Res* 1993; 2: 461 – 465.
4. Guyatt G., Feeny D., Patrick D. Measuring health-related quality of life. *Annals Internal Medicine*, 1993; 622 – 629.
5. Development of the World Health Organization WHOQOL – Bref Quality of Life Assessment. *Psychological Medicine*, 1998; 551 – 558.
6. Kalfoss M. H. Measuring Quality Of Life. World Health Organization, 1997.
7. The World Health Organization Quality Of Life Assessment (WHOOL) Development and General Psychometric Properties. *Social & Scientific Medicine*, Great Britain, 1998; 40

## Duodenogastrālā atviļņa un gremošanas sistēmas sūdzību korelācija

Mārcis Leja<sup>1</sup>, Ēriks Reinholds<sup>2</sup>, Guntis Brežinskis<sup>3</sup>,  
Ainārs Āboltiņš<sup>4</sup>, Aivars Lejnieks<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Gremošanas slimību izmeklēšanas un ārstēšanas centrs, slimnīca "Linezers"

<sup>2</sup> Latvijas Universitāte

<sup>3</sup> P.Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

<sup>4</sup> Rīgas Stradiņa Universitāte

The symptoms of digestive origin potentially indicative for duodenogastric reflux (DGR) have been compared to the results obtained by a scintigraphic method, elaborated by the group of authors. The following symptoms were considered: nausea, vomiting, regurgitation with sour and bitter content, belching, bitter taste in the mouth, heartburn and burning sensation in the epigastric area, early satiety, flatulence, diarrhoea and constipation, other types of dyspepsia and abdominal pain. The symptoms were registered by using a specially elaborated questionnaire according to preliminary determined intervals of time with respect to the scintigraphic investigation, i.e. the morning of the investigation (before the investigation), the previous afternoon, a week, a month and a year prior to the investigation. Altogether 75 patients (43 women, 42 men; median age 46 years) have been studied.

No correlation was found between DGR and the following symptoms: nausea, vomiting, regurgitation with sour and bitter content, belching, heartburn, burning sensation in the epigastric area, early satiety, flatulence, constipation, dyspepsia and abdominal pain. Diarrhoea in the morning of the investigation ( $p=0.029$ ) and a month prior to the investigation ( $p=0.016$ ) was statistically significantly correlating to DGR, while no correlation was confirmed to the symptom a day and a week prior to the investigation.

Bitter taste in the mouth had the best correlation to DGR in all the analysed intervals, i.e. the morning of the investigation ( $p=0.029$ ), previous afternoon ( $p=0.013$ ), previous week ( $p=0.031$ ), previous month ( $p=0.014$ ) and previous year ( $p=0.028$ ). The symptom had high specificity (up to 91.5% for the morning prior to the investigation), still low sensitivity (31.8% for the same period). The best registered positive and negative predictive values for the symptom were correspondingly 66.7% and 76.7%.

The conclusion is made that bitter taste in the mouth is the best correlating symptom for DGR, still the low sensitivity and low positive and negative predictive values of the symptom does not make it a useful guide for symptom-based diagnosis of DGR. The association between DGR and diarrhoea might happen due to a retrograde peristalsis of the gut at the moment of increased peristaltic activity causing diarrhoea.

**Raksturvārdi:** duodenogastralais atviļnis, klīniskie simptomi.

## Ievads

Atšķirībā no gastroezofageālā atviļņa. – divpadsmitpirkstu zarnas satura retrogrādās plūsmas kuņģī jeb duodenogastrālā atviļņa (DGA) klīniskā nozīme šobrīd nav pilnībā apzināta [1]. Pastāv uzskati par DGA komponentu, t.sk. žultsskābju iespējamo karcinogēno iedarbību uz kuņģi un barības vadu [2], veicinot arī malignitātes attīstīšanos pacientiem ar *Barreta* barības vadu [3]. Vairāku pētījumu dati liecina, ka DGA ar sekojošu atvilni barības vadā pastiprina ezofagītu [4], taču citos pētījumos vienlīdz izteikta žults komponentu klātbūtne barības vadā diagnosticēti pacientu grupām ar dažāda smaguma ezofagītu [5].

Gastroezofageālā atviļņa klasiskais diagnostiskais kritērijs ir simptomātika – dedzinoša sajūta aiz krūšu kaula, kas aizsākas epigastrija rajonā, pārvietojas retrosternāli un rīkles virzienā. Turpretī dati par DGA iespējamo saistību ar simptomiem ir visai ierobežoti. Literatūrā nav atrodamī daudzi pētījumi, kuros būtu metodiski analizēta DGA un simptomu savstarpējā saistība, taču ir vairāki darbi, kuros autori šo saistību mēģinājuši apzināt paralēli citiem jautājumiem, t.sk., izmantojot speciālas aptaujas [6,7].

Nereti DGA tiek saistīts ar citām funkcionāla rakstura gremošanas sistēmas slūnībām. Dispepsijas etiopatogēnēze šobrīd nav pilnībā noskaidrota, taču vairāki autori pieļauj domu, ka piloroduodenālās zonas dismotilitātei var būt būtiska loma dispepsijas simptomu attīstībā [8].

A.J.Arojo ar līdzautoriem [9] uzskata, ka DGA ne tikai ir saistīts ar tādu simptomu izcelsmi kā epigastriālas sāpes, dedzināšana, slikta dūša, epizodiska vemšana un pilnuma sajūta vēderā, bet arī, ka atviļņa izraisītās sūdzības var tikt kļūdaini interpretētas par žultsceļu slimību.

Zinātnieku grupa M.Matikainena vadībā [10] analizējusi DGA pacientu grupai ar gastroezofageālam atvilniem raksturīgo simptomātiku (dedzināšana). Pavisam izmeklēja 40 DGA pacienti un 150 cilvēki kontroles grupā. Iegūtie rezultāti neliecināja par biežāku DGA pacientiem ar gastroezofageālā atviļņa slimību.

Literatūrā bieži analizēta DGA saistība ar žultsceļu patoloģiju un pēcholecistektomijas sindromu; vairāki autori uzskata, ka DGA ir nozīme ar šīm patoloģijām saistīto simptomu izcelsmē [11]. Pētot pēcholecistektomijas sindromu, kas galvenokārt manifestējas ar diskomfortu augšējā vēdera stāvā un vemšanu ar žults piejaukumu, J.A.Lujan-Mampean ar līdzautoriem [7] izdarīja secinājumu, ka DGA ir būtiska nozīme dispeptisko sūdzību izcelsmē. Tiesa gan, izmeklēto pacientu skaits bija samērā neliels (20 pacienti pēc žultsceļu operācijām un 10 cilvēki kontroles grupā). Šī pati pētnieku grupa uzskata, ka simptomi, tāpat kā endoskopiski vizualizējamās izmaiņas un histoloģiskās kuņģa gļotādas izmaiņas korelē ar DGA intensitāti [6].

Literatūrā praktiski nav atrodamī dati par DGA iespējamo saistību ar vēdera izejas traucējumiem, izņemot gadījumus, kad abas šīs novirzes vērojamas kritiski slimiem pacientiem, kas saņem enterālu barošanu [12] vai pacientiem pēc operācijām [13], t.sk. vagotomijām [14].

Farmakoloģiski pētījumi par DGA nomācošu medikamentu efektivitāti varētu sniegt vērtīgu informāciju par šī atviļņa lomu sūdzību patogēnēzē. Ir publicēti vairāki pētījumi, kuros izmantoti prokinētiskas iedarbes medikamenti, piemēram, domperidons,

disapriids, elebopriids: pētījumos iegūtā informācija par pozitīvo prokinētiskas darbības medikamentu efektu pieļauj iespēju, ka šo medikamentu lietošana novērš DGA, un tādējādi tiek panākta labāka simptomu kontrole [15;16]; turpretī citu pētījumu autori secina, ka visplašāk lietotajam prokinētiskajam medikamentam cisapridam nav ietekmes uz DGA [17]. Izdarīti secinājumi, ka būtu nepieciešami lielāki pētījumi un tieša DGA izvērtēšana, lai iespējamo ietekmi apstiprinātu vai noliegtu.

Neskatoties uz vairākām publikācijām, kas līdztekus citām problēmām analizējušas DGA un simptomu iespējamo savstarpējo saistību, autori pārsvarā vienojas uzskatā, ka DGA loma gremošanas sistēmas orgānu ģenēzes simptomu attīstībā šobrīd ir maz izprasta [18-20], tālab mūsu **pētījuma mērķis** bija detalizēti analizēt DGA un dažādu gremošanas sistēmas sūdzību iespējamo savstarpējo saistību.

## Materiāls un metodes

### Pacienti

Pavisam pētījumā iekļauti 75 pacienti, no tiem 43 sievietes un 32 vīrieši; izmeklēto pacientu vidējais vecums bija 45,4 gadi, mediānais – 46 gadi (vecuma robežas no 16 līdz 73 gadiem).

Atlasīti tika pacienti ar gremošanas orgānu sistēmas slimībām un / vai dispeptiskām parādībām (taču iekļaušanas kritērijs pētījumā vai šķērslis nebija kāda noteikta diagnoze). No kopējā pacientu skaita (75) pavisam 62 pacientiem galvenā problēma bija saistīta ar gremošanas sistēmu, bet 13 pacientiem bija dispeptiska rakstura sūdzības, taču viņu pamata problēma bija saistīta ar citām orgānu sistēmām (8 no tiem ārstējās nieru un urīnceļu slimību dēļ, 2 – cukura diabēta, 1 – hroniska bronhīta paasinājuma, 1 – nodozā periarterīta un 1 – reimatoīdā artrīta dēļ). Pacientu grupa ar primārajām gremošanas sistēmas slimībām sekojoši sadalījās pa attiecīgajām diagnozēm: žultsceļu slimības – 20 (žultsakmeņu slimība – 11, žultsceļu diskinezē – 5, hroniska holecistīta paasinājums – 3, stenozejošs papillīts – 1), dispepsija (ar vai bez gastrīta) – 13, peptiska čūlas slimība – 12, aizkuņģa dziedzera slimība – 6 (hronisks pankreatīts – 3, akūts pankreatīts rekonvalescences periodā – 3), kairinātu zarnu sindroms – 2, barības vada diafragmas atveres trūce ar ticamu gastroezofageālā atvērņa slimību – 3, īsās zarnas sindroms ar malabsorbciju – 2, zarnu disbioze – 1, hroniskas obstipācijas – 1, čūlainis kolīts – 1, *Barretra* barības vads – 1. Tika izslēgti pacienti ar kuņģa rezekcijas operācijām anamnēzē.

### Standartizēta aptauja par sūdzībām

Informācija par sūdzībām tika iegūta, standartizētā veidā izjautājot pacientus par sūdzībām, kas, iespējams, varētu būt saistītas ar DGA. Dati tika apkopoti speciāli šim nolūkam izstrādātā anketā (DGR 04), ko savulaik apstiprināja Latvijas Medicīnas akadēmijas 3. terapijas katedrā (prof. I.Lazovska vadībā). Visus pacientus aptaujāja viens cilvēks.

Anketā bija iekļauti jautājumi par sekojošām sūdzībām: sliktu dūšu, vemšanu, atraugām ar skābu, rūgtu saturu, kā arī ar gaisu, rūgtu garšu mutē, dedzināšanu aiz



krūšu kaula un epigastrija rajonā, ātru pilnuma sajūtu, vēdera pūšanos, caureju un aizcietējumu, cita veida dispeptiskām sūdzībām. sāpju sindromu. Datu analizē kopā analizēti dati par dedzināšanas sajūtu aiz krūšu kaula un epigastrijā.

Katrs no minētajiem simptomiem tika diskrēti izvērtēts laikā, respektīvi, sekojošos laika intervālos: no rīta pirms scintigrāfijas izmeklējuma, iepriekšējā dienā, iepriekšējās nedēļas laikā, iepriekšējā mēneša laikā un iepriekšējā gada laikā. Atsevišķos gadījumos daži laika intervāli analizē netika iekļauti, piemēram, pilnuma sajūta izmeklējuma dienas rītā netika analizēta, jo šis simptoms pārsvarā saistāms ar ēšanu, taču izmeklējums tika uzsākts tukšā dūšā.

### **Origināla DGA diagnostikas metode, izmantojot perorālu radiofarmpreparātu un provokācijas mēģinājumu**

Tika izmantota speciāli DGA diagnostikai izstrādāta oriģināla, raksta autoru izstrādāta scintigrāfiska metode, izmantojot perorālu radiofarmpreparātu un provokācijas mēģinājumu.

Izmeklējums tika veikts tukšā dūšā pēc nakts badošanās. Lai būtu iespējami tuvu fizioloģiskajiem gremošanas apstākļiem, pacients saņēma 200 ml gaļas buljona. Pacientu novietoja guļus uz muguras zem gamma kameras detektora. Perorāli pacients saņēma želatīna kapsulu ar 3-4 MBq  $^{99m}\text{Te}$ -nātrija pertechnetāta. Preparāts tika ievietots kapsulā, lai viss ieņemtā preparāta daudzums kuņģa projekcijas vietā nonāktu vienlaikus (lai izslēgtu sekojošu preparāta daudzuma pieaugumu evakuācijas rezultātā no barības vada).

Izmeklējuma laikā impulsu skaitīšana notika ar vienas minūtes intervālu. Iegūtie attēli deva iespēju izsekot radiofarmpreparāta dinamikai izmeklējuma laikā, tāpat iezīmēt t.s. intereses zonas un konstruēt liknes atbilstoši šiem iezīmētajiem rajoniem.

Želatīna kapsulas kuņģī izšķīda visbiežāk 1-2 minūšu laikā, un radiofarmpreparāts iezīmēja kuņģa kontūras. Dažu nākošo minūšu laikā aizsākās preparāta evakuācija no kuņģa uz divpadsmitpirksu zarnu. Kad aptuveni 20% no preparāta daudzuma bija evakuēts no kuņģa, tika uzsākts provokācijas mēģinājums, kas sastāvēja no 1 min. dziļas elpošanas un 1 min. ilga spiediena uz vēdera priekšsienu epigastrija apvidū, lai justu abdominālās aortas pulsācijas. Spēka lielums katram pacientam varēja 45-80 N robežās.

Pēc provokācijas mēģinājuma pabeigšanas izmeklējumu turpināja papildus vēl 7-10 minūtes. Kopējais izmeklējuma laiks bija atkarīgs no tā, cik ātri radiofarmpreparāts evakuējās no kuņģa: visbiežāk kopējais izmeklējuma laiks bija 16 – 32 minūtes.

Lai izvērtētu DGA, tika salīdzināts radiofarmpreparāta daudzums kuņģī pirms un pēc provokācijas mēģinājuma.

Gadījumā, ja pēc provokācijas mēģinājuma radiofarmpreparāta daudzums kuņģī pieauga, DGA tika vērtēts kā pozitīvs (“+”), turpretī gadījumā, ja tā daudzums kuņģī saglabājās nemainīgs vai samazinājās, DGA tika uzskatīts par negatīvu (“-”).

Radioaktīvo impulsu skaitīšanai tika izmantota Sigma 410 S gamma kamera, savukārt datu analīzei izmantoja MC'S 560 digitālo datorsistēmu (*Technicare Corporation, ASV*).

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par sliktu dūšu un oduleņogastrālo atvīli

Sūdzības	Laika intervāls	Sudz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jutība	Specifiskums	Paredzama pozit. vērt.	Paredzama negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Slikta dūša	Izmeklēšanas dienas rīta	Ir	2	3	5	0,997	Nē	8,3%	93,5%	40,0%	66,2%
		Nav	22	43	65						
		Kopā	24	46	70						
	Iepriekšēja vakara	Ir	3	10	13	0,355	Ne	12,5%	77,3%	23,1%	61,8%
		Nav	21	34	55						
		Kopā	24	44	68						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	7	18	25	0,598	Nē	30,4%	60,9%	28,0%	63,6%
		Nav	16	28	44						
		Kopā	23	46	69						
	Iepriekšēja mēneša laikā	Ir	9	27	36	0,265	Ne	50,0%	34,1%	25,0%	60,9%
		Nav	9	14	23						
		Kopā	18	41	59						
	Iepriekšēja gada laikā	Ir	17	34	51	0,784	Ne	70,8%	26,1%	33,3%	63,2%
		Nav	7	12	19						
		Kopā	24	46	70						

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par vemšanu un duodenogastrālo atvīli

Sūdzības	Laika intervāls	Sudz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jutība	Specifiskums	Paredzama pozit. vērt.	Paredzama negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Vemšana	Izmeklēšanas dienas rīta	Ir	0	0	0			0,0%	100,0%	0,0%	66,7%
		Nav	24	48	72						
		Kopā	24	48	72						
	Iepriekšēja vakara	Ir	0	2	2	0,549	Ne	0,0%	95,8%	0,0%	65,7%
		Nav	24	46	70						
		Kopā	24	48	72						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	3	5	8	0,707	Nē	13,0%	89,6%	37,5%	68,3%
		Nav	20	43	63						
		Kopā	23	48	71						
	Iepriekšēja mēneša laikā	Ir	5	11	16	0,999	Ne	26,3%	73,8%	31,3%	68,9%
		Nav	14	31	45						
		Kopā	19	42	61						
	Iepriekšēja gada laikā	Ir	11	18	29	0,614	Ne	45,8%	61,7%	37,9%	69,0%
		Nav	13	29	42						
		Kopā	24	47	71						

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par atraugām ar skābu saturu un duodenogastrālo atvīlni

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jūtība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Atraugas ar skābu saturu	Izmeklēšanas dienas rītā	Ir	0	2	2	1	Ne	0,0%	96,0%	0,0%	67,6%
		Nav	23	48	71						
		Kopā	23	50	73						
	Iepriekšējā vakarā	Ir	2	5	7	1	Ne	8,3%	90,0%	28,6%	67,2%
		Nav	22	45	67						
		Kopā	24	50	74						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	2	7	9	0,708	Ne	8,2%	85,4%	22,2%	66,1%
		Nav	21	41	62						
		Kopā	23	48	71						
	Iepriekšējā mēneša laikā	Ir	3	9	12	0,74	Ne	14,3%	80,4%	25,0%	67,3%
		Nav	18	37	55						
		Kopā	21	46	67						
Iepriekšējā gada laikā	Ir	6	14	20	1	Ne	26,1%	72,0%	30,0%	67,9%	
	Nav	17	36	53							
	Kopā	23	50	73							

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par atraugām ar rūgtu saturu un duodenogastrālo atvīlni

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jūtība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Atraugas ar rūgtu saturu	Izmeklēšanas dienas rītā	Ir	2	0	2	0,102	Nē	8,3%	100,0%	100,0%	69,4%
		Nav	22	50	72						
		Kopā	24	50	74						
	Iepriekšēja vakarā	Ir	4	3	7	0,208	Nē	16,7%	93,9%	57,1%	69,7%
		Nav	20	46	66						
		Kopā	24	49	73						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	6	7	13	0,342	Ne	24,0%	85,7%	46,2%	68,9%
		Nav	19	42	61						
		Kopā	25	49	74						
	Iepriekšējā mēneša laikā	Ir	6	8	14	0,536	Nē	26,1%	81,4%	42,9%	67,3%
		Nav	17	35	52						
		Kopā	23	43	66						
Iepriekšējā gada laikā	Ir	12	11	23	1	Ne	54,5%	75,0%	52,2%	76,7%	
	Nav	10	33	43							
	Kopā	22	44	66							

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par atraugām ar gaisu un duodenogastrālo atvili

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jūtība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Atraugas ar gaisu	Izmeklēšanas dienas rīta	Ir	0	6	6	0,162	Nē	0,0%	88,0%	0,0%	64,7%
		Nav	23	14	68						
		Kopā	23	50	71						
	Iepriekšējā vakara	Ir	1	7	8	0,261	Nē	4,3%	85,4%	12,5%	65,1%
		Nav	22	41	63						
		Kopā	23	48	71						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	4	15	19	0,171	Nē	16,0%	68,1%	21,1%	60,4%
		Nav	21	32	53						
		Kopā	25	47	72						
	Iepriekšējā mēneša laikā	Ir	6	18	24	0,422	Nē	28,6%	60,0%	25,0%	64,3%
		Nav	15	27	42						
		Kopā	21	45	66						
	Iepriekšējā gada laikā	Ir	10	22	32	0,804	Nē	40,0%	54,2%	31,3%	63,4%
		Nav	15	26	41						
		Kopā	25	48	73						

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par rūgtu garšu mutē un duodenogastrālo atvili

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jūtība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Rūgta garša mutē	Izmeklēšanas dienas rīta	Ir	7	4	11	0,029	Jā	31,8%	91,5%	63,6%	74,1%
		Nav	15	43	58						
		Kopā	22	47	69						
	Iepriekšējā vakara	Ir	8	4	12	0,013	Jā	38,1%	90,9%	66,7%	75,5%
		Nav	13	40	53						
		Kopā	21	44	65						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	9	7	16	0,031	Jā	40,9%	84,8%	56,3%	75,0%
		Nav	13	39	52						
		Kopā	22	46	68						
	Iepriekšējā mēneša laikā	Ir	10	7	17	0,014	Jā	50,0%	82,5%	58,8%	76,7%
		Nav	10	33	43						
		Kopā	20	40	60						
	Iepriekšējā gada laikā	Ir	12	11	23	0,028	Jā	54,5%	75,0%	52,2%	76,7%
		Nav	10	33	43						
		Kopā	22	44	66						

Iespējama korelācija starp sūdzībām par dedzināšanu un duodenogastrālo atvili

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jūtība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Dedzināšana / grēmas	Izmekļšanas dienas rītā	Ir	0	3	3	0,546	Ne	0,0%	93,8%	0,0%	65,2%
		Nav	24	45	69						
		Kopā	24	48	72						
	Iepriekšēja vakara	Ir	2	9	11	0,312	Ne	8,3%	80,9%	18,2%	63,3%
		Nav	22	38	60						
		Kopā	24	47	71						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	7	13	20	0,784	Ne	30,4%	72,9%	35,0%	68,6%
		Nav	16	35	51						
		Kopā	23	48	71						
	Iepriekšējā mēneša laikā	Ir	9	18	27	1	Nē	42,9%	53,8%	33,3%	63,6%
		Nav	12	21	33						
		Kopā	21	39	60						
Iepriekšējā gada laikā	Ir	11	29	40	0,444	Nē	47,8%	39,6%	27,8%	61,3%	
	Nav	12	19	31							
	Kopā	23	48	71							

8. tabula

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par pilnuma sajūtu un duodenogastrālo atvili

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jūtība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Pilnuma sajūta vēderā	Iepriekšēja vakara	Ir	7	15	22	1	Ne	35,0%	66,7%	31,8%	69,8%
		Nav	13	30	43						
		Kopā	20	45	65						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	8	21	29	0,605	Ne	38,1%	54,3%	27,6%	65,8%
		Nav	13	25	38						
		Kopā	21	46	67						
	Iepriekšējā mēneša laikā	Ir	8	23	31	0,435	Ne	40,0%	48,9%	25,8%	64,7%
		Nav	12	22	34						
		Kopā	20	45	65						
	Iepriekšējā gada laikā	Ir	9	26	35	0,593	Nē	45,0%	44,7%	25,7%	65,6%
		Nav	11	21	32						
		Kopā	20	47	67						

Iespējama korelācija starp sūdzībām par vēdera pušanos un duodenogastrālo atvili

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jutība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Vēdera pušanos	Izmeklēšanas dienas rītā	Ir	2	4	6	1	Ne	9,1%	90,7%	33,3%	66,1%
		Nav	20	39	59						
		Kopā	22	43	65						
	Iepriekšēja vakara	Ir	8	12	20	0,384	Ne	42,1%	70,7%	40,0%	72,5%
		Nav	11	29	40						
		Kopā	19	41	60						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	11	17	28	0,426	Ne	55,0%	56,4%	39,3%	71,0%
		Nav	9	22	31						
		Kopā	20	39	59						
	Iepriekšēja mēneša laikā	Ir	12	21	33	0,784	Ne	60,0%	47,8%	36,4%	70,4%
		Nav	8	19	27						
		Kopā	20	40	60						
Iepriekšēja gada laikā	Ir	13	24	37	0,41	Ne	68,4%	44,2%	35,1%	76,0%	
	Nav	6	19	25							
	Kopā	19	43	62							

Iespējama korelācija starp sūdzībām par caureju un duodenogastrālo atvili

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jutība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Caureja	Izmeklēšanas dienas rītā	Ir	3	0	3	0,029	Jā	14,3%	100,0%	100,0%	71,4%
		Nav	18	45	63						
		Kopā	21	45	66						
	Iepriekšēja vakara	Ir	3	1	4	0,091	Ne	14,3%	97,8%	75,0%	71,0%
		Nav	18	44	62						
		Kopā	21	45	66						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	3	2	5	0,171	Ne	15,0%	95,5%	60,0%	71,2%
		Nav	17	42	59						
		Kopā	20	44	64						
	Iepriekšēja mēneša laikā	Ir	6	2	8	0,016	Jā	28,6%	95,0%	73,0%	71,7%
		Nav	15	38	53						
		Kopā	21	40	61						

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par aizcietējumu un duodenogastrālo atvilni

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jutība	Specifiskums	Paredzama pozit. vērt.	Paredzama negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Aizcietējumi	Izmeklēšanas dienas rīta	Ir	0	1	1	1	Ne	0,0%	97,7%	0,0%	66,7%
		Nav	21	42	63						
		Kopā	21	43	64						
	Iepriekšēja vakarā	Ir	0	0	0			0,0%	100,0%		66,1%
		Nav	21	41	62						
		Kopā	21	41	62						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	1	4	5	0,651	Ne	4,8%	90,0%	20,0%	64,3%
		Nav	20	36	56						
		Kopā	21	40	61						
	Iepriekšējā mēneša laikā	Ir	2	6	8	0,696	Nē	10,0%	82,9%	25,0%	61,7%
		Nav	18	29	47						
		Kopā	20	35	55						

Iespējamā korelācija starp sāpju sindromu un duodenogastrālo atvilni

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jutība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Sāpes vēderā	Izmeklēšanas dienas rīta	Ir	10	12	22	0,278	Ne	41,7%	73,9%	45,5%	70,8%
		Nav	14	34	48						
		Kopā	24	46	70						
	Iepriekšējā vakarā	Ir	12	22	34	0,805	Nē	50,0%	54,2%	35,3%	68,4%
		Nav	12	26	38						
		Kopā	24	48	72						
	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	16	31	47	1	Ne	66,7%	36,7%	34,0%	69,2%
		Nav	8	18	26						
		Kopā	24	49	73						
	Iepriekšējā mēneša laikā	Ir	17	37	54	0,999	Nē	81,0%	17,8%	31,5%	66,7%
		Nav	4	8	12						
		Kopā	21	45	66						
Iepriekšēja gada laikā	Ir	22	43	65	1	Ne	88,0%	14,0%	33,8%	70,0%	
	Nav	3	7	10							
	Kopā	25	50	75							

13. tabula

Iespējamā korelācija starp sūdzībām par dispepsiju un duodenogastrālo atvībi

Sūdzības	Laika intervāls	Sūdz. ir/nav	DGA			Fišera testa rez.		Jutība	Specifiskums	Paredzamā pozit. vērt.	Paredzamā negat. vērt.
			Poz.	Neg.	Kopā	p	Stat. atšk.				
Dispepsija	Izmeklēšanas dienas rītā	Ir	2	7	9	0,709	Nē	8,0%	85,4%	22,2%	64,1%
		Nav	23	41	64						
		Kopā	25	48	73						
Iepriekšēja vakara	Iepriekšējās vakara	Ir	3	9	12	0,739	Nē	12,5%	81,3%	28,0%	68,0%
		Nav	21	39	60						
		Kopā	24	48	72						
Iepriekšējās nedēļas laikā	Iepriekšējās nedēļas laikā	Ir	6	10	16	0,772	Nē	24,0%	79,2%	37,5%	66,7%
		Nav	19	38	57						
		Kopā	25	48	73						
Iepriekšējās mēneša laikā	Iepriekšējās mēneša laikā	Ir	6	11	17	0,999	Nē	24,0%	76,1%	38,3%	64,8%
		Nav	19	35	54						
		Kopā	25	46	71						
Iepriekšējās gada laikā	Iepriekšējās gada laikā	Ir	6	13	19	1	Nē	24,0%	72,9%	31,6%	64,8%
		Nav	19	35	54						
		Kopā	25	48	73						



## Statistiskā analīze

Iegūto rezultātu salīdzināšanai (statistiski ticamas korelācijas izvērtēšanai) starp grupām ar un bez DGA tika izmantots Fišera eksaktais tests divvirzienu analīzei paraugiem ar neparametrisku sadalījumu. Lai noteiktu analizēto simptomu diagnostisko vērtību, papildus analizējam arī parametru jutīgumu un specifiskumu DGA noteikšanā, kā arī šo parametru pozitīvo un negatīvo paredzamo vērtību.

## Rezultāti

Detalizēta katra aptaujā iegūtā simptoma korelācijas analīze ar DGA sniegta tabulās nr. 1 – 13.

Sūdzībām par sliktu dūšu (1.tab.), vemšanu (2.tab.), atraugām ar skābu saturu (3.tab.), atraugām ar rūgtu saturu (4.tab.) un atraugām ar gaisu (5.tab.), tāpat arī par dedzināšanu (7.tab.), pilnuma sajūtu (8.tab.), vēdera pūšanas (9.tab.), aizcietējumu (11.tab.), sāpēm vēderā (12.tab.), cita veida dispepsiju (13.tab.) analizētajā pacientu grupā nevienā no laika intervāliem neatradām DGA korelāciju ar attiecīgo simptomu.

Sūdzības par caureju izmeklēšanas dienas rītā ( $p=0.029$ ) un iepriekšējā mēneša laikā ( $p=0.016$ ) korelēja ar DGA, taču šo sūdzību novērojumam iepriekšējā vakarā ( $p=0.091$ ) un iepriekšējā nedēļā ( $p=0.171$ ) statistiski ticamas korelācijas ar DGA nebija. Sīkāk analizējot iepriekšējā mēneša laikā konstatēto sūdzību iespējamo saistību ar DGA (skat. 10. tab.), simptoma specifiskums izrādījās 95%, taču jutība – 28,6%; paredzamā pozitīvā vērtība – 75%, paredzamā negatīvā vērtība – 71,7%.

Sūdzības par rūgtu garšu mutē statistiski ticami korelēja ar DGA visos analizētajos laika intervālos (6.tab.), respektīvi, izmeklēšanas dienas rītā ( $p=0.029$ ), iepriekšējā vakarā ( $p=0.013$ ), iepriekšējās nedēļas laikā ( $p=0.031$ ), iepriekšējā mēneša laikā ( $p=0.014$ ), kā arī iepriekšējā gada laikā ( $p=0.028$ ). Simptoma jutību un specifiskumu, pozitīvo un negatīvo paredzamo vērtību skat. 6.tab.

## Diskusija

Pētījuma dati parādījuši DGA saistību ar dažiem klīniskajiem simptomiem, proti, rūgtu garšu mutē un caureju: tai pašā laikā virknei citu analizēto faktoru šāda korelācija neapstiprinājās.

Atklājās, ka sūdzības par rūgtu garšu mutē bija augsti specifisks rādītājs, bez tam specifiskums pieauga, ja sūdzības bija vērotas nesen (līdz 91,5% – izmeklēšanas dienas rītā), tālab pacientiem ar šādiem simptomiem ir augsta DGA varbūtības ticamība, taču zemas šī simptoma jutīgums (31,8% sūdzībām izmeklēšanas dienas rītā neatļauj izslēgt DGA pacientiem, kuriem šādu sūdzību nav). Neapmierinošo simptoma diagnostisko vērtību apstiprina arī nepietiekami augstās sagaidāmās pozitīvās un negatīvās vērtības, kuru maksimālās vērtības bija attiecīgi 66,7% un 76,7%.

Sūdzības par caureju izmeklēšanas dienas rītā ( $p=0.029$ ) un iepriekšējā mēneša laikā ( $p=0.016$ ) korelēja ar DGA, parādot augstu specifiskumu (100% izmeklēšanas dienas

ētā un 95% iepriekšējā mēneša laikā), bet zemu parametra jutību (14,3% izmeklējuma dienas rītā un 28,6% iepriekšējā mēneša laikā). Līdzīgi augsts specifiskums, bet zema jutība bija vērojama arī, veicot analīzi citos laika intervālos, kur statistiski droša atšķirība starp grupām netika atrasta. Kritiski vērtējama sūdzību saistība izmeklējumu dienas rītā, jo kopējais pacientu skaits grupā ar pozitīvām sūdzībām bija tikai 3. Analizējot iespējamo DGA un caurejas saistību iepriekšējā mēneša laikā, simptoma pozitīvā paredzamā vērtība bija 75%, negatīvā paredzamā vērtība – 71,7%, kas nav pietiekami, lai simptomu varētu izmantot par diagnostisku kritēriju. Maz ticams, ka DGA varētu būt patoģenētiska loma caurejas izcelsmē, taču iespējams, ka vienlaikus ar patērīnāto gremošanas sistēmas motoriku caurejas gadījumā var rasties retrogrādas peristaltikas vilņi, t.sk. DGA.

Citiem analizētajiem faktoriem, pat gadījumos, ja to specifiskums bija augsts, pozitīvā un negatīvā paredzamā vērtība pārsvarā bija zem 70%, kas liek domāt par zemu šo parametru diagnostisko precizitāti DGA izvērtēšanā, pat ja novērojumu skaits būtu ievērojami lielāks.

Kopumā, atšķirībā no gastroezofageālā atvilkņa, iegūtie dati neliecina, ka DGA būtu stingri noteikta saistība ar virkni raksturīgu sūdzību, kas savukārt ļautu DGA diagnosticēt pozitīvā veidā bez papildus izmeklējumiem.

Pastāv iespēja, ka DGA var būt daļēji fizioloģisks process [21], tātad šajā gadījumā DGA nebūs saistīts ar klīniskiem simptomiem. Šobrīd fizioloģiska DGA kritēriji nav definēti, taču, jādomā, tā variācijas spektrs var būt visai plašs, un tas nav saistīts ar vecumu, svaru un ķermeņa masas indeksu [22].

Lai arī literatūrā atrodama pretēja argumentācija, kopumā pētījuma dati apstiprina pasaules vadošo dispepsijas jautājumu speciālistu viedokli, ka DGA nav galvenais faktors dispepsijai raksturīgo simptomu izcelsmē [20].

## Secinājumi

Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka sūdzības par rūgtu garšu mutē ir rādītājs, kas visprecīzāk no izvērtētajiem klīniskajiem simptomiem korelē ar DGA. Simptomam ir augsts specifiskums, taču zema jutība. Nepietiekami augsto pozitīvo un negatīvo paredzamo vērtību dēļ minētais simptoms nav ideāls rādītājs DGA diagnostikai.

Pastāv korelācija starp caureju un DGA, taču šī korelācija varētu liecināt vairāk par gremošanas sistēmas organu motorikas pārmaiņām, un, jādomā, ir saistāma ar retrogrādas peristaltikas vienlaicīgu vilni, ja ir patērīnāta kuņģa un zarnu sistēmas motorika.

Sekojošajiem simptomiem – sliktai dūšai, vemšanai, atraugām ar skābu, rūgtu saturu un gaisu, dedzināšanai, pilnuma sajūtai, vēdera pūšanās gadījumiem, aizcietējumam, sāpēm vēderā, cita veida dispepsijai – saistība ar DGA netika konstatēta.

## IZMANTOTĀ LĪTERATŪRA

1. Castedal M., Bjornsson E., Gretarsdottir J., Fjalling M., Abrahamsson H. (2000) Scintigraphic assessment of interdigestive duodenogastric reflux in humans: distinguishing between duodenal and biliary reflux material. *Scand J Gastroenterol*, **35**(6), 590-8.
2. Carriere F., Renon C., Ransac S., Lopez V., De Caro J., Ferrato E., De Caro A., Fleury A., Sanwald-Ducray P., Lengsfeld H., Beglinger C., Hadvary P., Verger R., Laugier R. (2001) Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **281**, G16-28.
3. Vaezi M. F., Richter J. E. (1996) Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, **111**(5), 1192-9.
4. Kawiorski W., Herman R.M., Legutko J. (2001) [Pathogenesis and significance of gastroduodenal reflux]. *Przeegl Lek*, **58**, 38-44.
5. Nogi K., Haruma K., Taniguchi H., Yomota E., Okajima M., Hananoki M., Hata J., Kusunoki H., Onoda Y. (2001) Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function. *Aliment Pharmacol Ther*, **15**, 1233-8.
6. Robles-Campos R., Lujan-Mompean J. A., Parrilla-Paricio P., Bermejo-Lopez J., Liron-Ruiz R., Torralba-Martinez J. A., Morales-Cuenca G., Molina-Martinez J. A. (1994) Role of Helicobacter pylori infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric operations. *Surg Gynecol Obstet*, **176**(6), 594-8.
7. Lujan-Mompean J. A., Torralba-Martinez J. A., Parrilla-Paricio P., Robles-Campos R., Liron-Ruiz R., Ramirez-Romero P. Quantification of duodenogastric reflux in patients with choledochoduodenostomy. (1994) *J Am Coll Surg*, **179**(2), 193-6.
8. Thompson W. G. (1984) Nonulcer dyspepsia. *Can Med Assoc J*, **130** (5), 565-9.
9. Arroyo A. J., Burns J. B., Huyghe W. A., Dollman A. E., Patel Y. P. (1999) Enterogastric reflux mimicking gallbladder disease: detection, quantitation and potential significance. *J Nucl Med Technol*, **27**(3), 207-14.
10. Matikainen M., Taavitsainen M., Kalima T. V. (1981) Duodenogastric reflux in patients with heartburn and oesophagitis. *Scand J Gastroenterol*, **16**(2), 253-5.
11. Abu Farsakh N. A., Stietieh M., Abu Farsakh E. A. (1996) The postcholecystectomy syndrome. A role for duodenogastric reflux. *J Clin Gastroenterol*, **22**(3), 197-201.
12. Hackl J. M., Eder C., Koller J., Murer L. (1984) [Reflux and stool frequency in the artificial feeding of traumatized intensive care patients]. *Infusionsther Klin Ernahr*, **11**(6), 305-12.
13. Reed P. I. (1983) Side effects of surgery and other treatments for benign peptic ulcer disease. *Acta Gastroenterol Belg*, **46**(9-10), 485-501.
14. Pomelov V. S., Ganzha P. F., Samykin P. M., Razhabbaev R. (1984) [Post-vagotomy syndromes (review of the literature)]. *Khirurgiia*, (12), 134-9.
15. Angelini G., Castagnini A., Rizzoli R., Pasini A. F., Lavarini E., Brocco G., Scuro L. A. (1990) Treatment of reflux gastritis: double blind comparison between clebopride and domperidone. A preliminary report. *Ital J Gastroenterol*, **22**(1), 24-7.
16. Szarszewski A., Korzon M., Kaminska B., Lass P. (1999) Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspects. *Arch Dis Child*, **81**(1), 16-20.
17. Baxter P. S., Maddern G. J. (1998) Effect of cisapride on gastroduodenal reflux and gall bladder motility in patients with gallstones. *Dig Surg*, **15**(1), 35-41.
18. Romagnoli R., Collard J. M., Bechi P., Safizzoni M. (1999) Gastric symptoms and duodenogastric reflux in patients referred for gastroesophageal reflux symptoms and endoscopic esophagitis. *Surgery*, **125**(5), 480-6.
19. Quigley E. M. (1996) Nonulcer dyspepsia: pathophysiology update. *Hosp Pract*, **31**(2).

- 141-2, 145-6, 156 passim.
20. Talley N. J., Phillips S. F. (1988) Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med*, **108**(6), 865-79.
  21. Barlow A. P., Hinder R. A., DeMeester T. R., Fuchs K. (1994) Twenty-four-hour gastric luminal pH in normal subjects: influence of probe position, food, posture, and duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol*, **89**(11), 2006-10.
  22. Byrne J. P., Romagnoli R., Bechi P., Attwood S. E., Fuchs K. H., Collard J. M. (1999) Duodenogastric reflux of bile in health: the normal range. *Physiol Meas*, **20**(2), 149-58.

## Leptīns – vielmaiņas fizioloģiskais regulētājs

Inese Madrevica, Renāte Ligere

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte

Leptīnam ir nozīme adipozitātes, cukura diabēta un insulīna rezistences attīstībā. Tas ir hormons, kas regulē adipozo audu daudzumu organismā un tādējādi novērš adipozitāti. Leptīns ļauj uzturēt enerģijas homeostāzi un to tauku daudzumu organismā, kas ir vajadzīgs dzīvības saglabāšanai. Leptīns darbojas arī kā mediators, kas ļauj piemēroties badošanās apstākļiem (1). Tātad tas ir ne tikai tauku daudzuma rādītājs, bet arī tauku daudzuma regulētājs organismā, ko producē adipocīti.

Adipocītu producētā hormona leptīna atklāšana būtiski mainīja mūsu izpratni par enerģijas homeostāzi, un tas veicināja arī jaunus pētījumus par tauku vielmaiņas regulācijas mehānismu organismā. Tagad ir jau pierādīts, ka leptīns ar aferentās saites palīdzību informē hipotalāmu par tauku uzkrājumiem organismā, un hipotalāms savukārt ar eferentās saites palīdzību regulē apetīti un enerģijas patēriņu. Tas pierāda, ka ķermeņa tauku daudzums tiek stingri regulēts ar atgriezeniskās saites palīdzību, uzturot ķermeņa enerģijas rezerves pastāvīgā līmenī (6).

**Raksturvārdi:** leptīns, vielmaiņas regulācija, metaholiskais sindroms.

### Vēsturiskais apskats

Kenedijs (*G.Kennedy*) 1953.gadā izvirzīja "lipostatisko teoriju" par tauku daudzuma regulācijas mehānismu organismā (25). Viņš izteica hipotēzi, ka hipotalāma reaģē uz nepazīstama cirkulējoša faktora koncentrāciju asinīs un sniedz informāciju par ķermeņa tauku daudzumu organismā. Hipotalāms savukārt modulē šo informāciju, ietekmējot uztura uzņemšanu un tādējādi izmainot ķermeņa tauku saturu (25).

1994.gadā Frīdmans (*J.M.Friedman*) ar kolēģiem noteica un raksturoja *ob* gēnu (25), kas vēlāk tika nosaukts par leptīnu. Viņi ar pozicionālās klonēšanas palīdzību pierādīja, ka leptīns (grieķu val. *leptos* – tievs) ir hormons, kas galvenokārt izdalās baltajos taukaudos.

1995.gadā tika atklāta jauna fizioloģiska sistēma, kas regulē ķermeņa svaru, ko pārlicinoši pierādīja ar leptīna receptora klonēšanu (15). Enerģijas vielmaiņa tiek regulēta ar atgriezeniskās saites palīdzību (6). Par to liecina tas, ka leptīns:

- cirkulē asinīs plazmā tādā daudzumā, kas ir proporcionāls tauku masas daudzumam: adipoziem indivīdiem ir augstāka leptīna koncentrācija nekā kalsnajiem;
- rodas un izdalās galvenajā organisma tauku uzkrāšanās vietā – adipocītos - neatkarīgi no to atrašanās vietas (vēderderplēvē vai zemādā), un to spēj secernēt visi adipocīti (25);
- iedarbojas uz CNS un regulē ēstgribu un termogēnēzi.

Leptīna koncentrācija tiek regulēta arī centrāli; to pierāda fakts, ka atsevišķu hipotalāma daļu bojājumi izraisa hiperleptinēmiju un adipozitāti. Adipoziem indivīdiem, zaudējot svaru, samazinās arī leptīna koncentrācija (5,10), kas ir maza arī *anorexia nervosa* slimniekiem (4). Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka, ievadot leptīnu līdz fizioloģiskajai koncentrācijai, ķermeņa svars samazinās un atkarībā no devas var beigties ar nāvi (25). Nozīmīgs ir arī fakts, ka leptīns izraisa svara samazināšanos, samazinot tauku masu, vienlaikus būtiski nemainot muskuļu masu. Tādējādi leptīns ir uzskatāms par enerģijas homeostāzes fizioloģisko regulētāju (Latt.).

## Leptīna fizioloģija un darbības mehānisms

Leptīns galvenokārt izdalās baltajos taukaudos (8,11). Pēdējos gados leptīns ir atrasts arī placētā (25) un kuņģa epitēlijā (17), taču šie atklājumi un to fizioloģiskā nozīme ir tālāku pētījumu objekts. Visi adipocīti spēj izdalīt leptīnu, un tiek uzskatīts, ka lielākie adipocīti izdala vairāk leptīna nekā mazākie (11). Seruma leptīna koncentrācija korelē ar tauku daudzumu organismā ne tikai pieaugušajiem, bet arī jaundzimušajiem un bērniem (26). Bērniem ar lieko svaru ir augstāka seruma leptīna koncentrācija, kas izraisa agrīnas pubertātes iestāšanos (27). Pēdējā laikā ir teorētiski pamatots, ka leptīna atbrīvošanās vairāk ir atkarīga no enerģijas patēriņa nekā no sānas tilpuma vai tās iestiepšanas, un to var regulēt ar uzturu (25).

Leptīnam ir noteikts diennakts sekrēcijas ritms (5) – ar kāpumu pirmajās rīta stundās (2 h) un kritumu pēcpusdienā (9). Seruma leptīna koncentrācija naktī ir vidēji par 20-40% augstāka nekā dienā (28). Pārmērīga ēšana paaugstina seruma leptīna koncentrāciju gandrīz par 40% 12 stundu laikā, un tas notiek daudz ātrāk, nekā izmainās tauku daudzums organismā. Kā cilvēkiem ar normālu ķermeņa masu, tā arī adipoziem cilvēkiem badošanās samazina leptīna koncentrāciju serumā vidēji par 60-70% 48 stundu laikā (29).

Pastiprinātam enerģijas patēriņam būtu loģiski jāsaistās ar izmaiņām leptīna koncentrācijā, kas izraisa pastiprinātu uztura uzņemšanu un samazina termogēnēzi. Vairāki pētījumi ir fiksējuši leptīna koncentrācijas samazināšanos, kas saistīta ar slodzi, bet tikai pēc acīmredzamām izmaiņām ķermeņa uzbūvē (25). Pavisam nesen tika atklāta cirkulējoša leptīna koncentrācijas pazemināšanās pēc lielas fiziskas slodzes (maratonskrējiena) (20), kas norāda uz to, ka, strauji patērējot lielu daudzumu enerģijas, pazeminās arī leptīna koncentrācija.

Leptīns samazina uztura uzņemšanu divējādi:

- samazinot NPY (neuropeptīda Y) – viena no visspēcīgākajiem uztura uzņemšanas stimulatoriem – daudzumu (30);
- paaugstinot alfa MSH (melanocītu stimulējošā hormona) uztura uzņemšanas kavētāja – daudzumu arkveida kodolos hipotalāmā (31).

Šajā jomā pašlaik notiek intensīvi pētījumi, un pašreizējais uzskats ir tāds, ka hipotalāmisko neironu grupas reaģē uz leptīna koncentrācijas paaugstināšanos vai pazemināšanos, izraisot adaptīvu reakciju, kas uztur nemainīgu tauku daudzumu organismā.

Pēc izdalīšanās no adipocītiem leptīns cirkulē plazmā brīvā un saistītā veidā. Pašlaik pastāv uzskats, ka saistošais proteīns ir leptīna receptora šķīstoša forma (8,14), taču tiek pētītas arī citas alternatīvas. Leptīna pussairšanas periods ir garš, aptuveni 75 min. (7). Leptīna receptora īsā izoforma, kas atrodas nierēs un plaušās, ir tā klīrensa mediators (25), bet formas, kas atrodas vairākos perifēros audos, piemēram, muskuļos un tievajā zarnā, kā arī leptīnu saistošais proteīns, kavē to (7).

Precīzs mehānisms, kā leptīns tiek transportēts uz CNS, pagaidām nav zināms. Ir ziņas par aktīvu leptīna uzņemšanu kapilāru endotēlijā un smadzeņu sīkajos asinsvados, kas liek domāt par leptīna receptora īso izoformu līdzdalību (25). Ir arī daži neironi ar leptīna receptoriem (25), kas atrodas ārpus hematoencefāliskās barjeras (HEB). Eksperimentālie dati liecina, ka leptīns savu darbību sāk tikai pēc HEB šķērsošanas. Leptīns, kas ievadīts intracerebrāli, samazina uztura uzņemšanu, ja devas nav bijušas efektīvas intravenozas ievadīšanas gadījumā. Nozīmīgs fakts ir tas, ka ietekme uz enerģijas patēriņu nav saistīta ar leptīna ievadīšanas ceļu (6).

Iekļūstot CNS, leptīns saistās ar specifiskiem receptoriem, galvenokārt hipotalāmā, kas kontrolē enerģijas homeostāzi. Pārmērīga leptīna daudzuma rezultātā samazinās uztura uzņemšana, un, pastiprinoties termogēnēzei, palielinās enerģijas patēriņš. Leptīna samazināšanās rada pretēja rakstura reakcijas – palielina adipocītu krājumus organismā (1.att.).

Leptīna receptors pieder I klases citokīnu dzimtai, kas ietver interferona, interleikīna-2 (IL-2) un augšanas hormona (augļu val. *growth hormone* - *GH* - receptorus (15). Izejot cauri HEB, CNS struktūrās, galvenokārt hipotalāmā, leptīns saistās ar specifiskajiem receptoriem. Viens no specifiskajiem receptoriem *Ob-Rb* (pazīstams arī kā *Ob-RL*) ir vienīgā izoforma ar visām proteīna īpašībām:

- 1) ekstracelulāra iedarbības vieta, kas ļauj saistīties ar leptīnu,
- 2) mazs transmembrānas ceļš,
- 3) citoplazma, kas spēj vadīt signālus.

Tas nozīmē, ka *Ob-Rb* receptors, vistiešāk, ir vienīgais, kas spēj nodrošināt leptīna ietekmi uz ķermeņa svaru. Šim receptoram ir kopēja signālvadoša apakšvienība, ko veido citokīnu receptori – interleikīns-6 (IL-6), leikocītu migrāciju inhibējošais faktors (LIF) un cilīrais neirotrofiskais faktors (CNTF). Leptīna receptori atrodas dažādos CNS kodolos, kas ir saistīti ar uztura uzņemšanu un ķermeņa svara regulāciju (25). Leptīna m-RNS koncentrācija hipotalāma arkveidīgajos kodolos ir daudz augstāka nekā ventromediālajā un dorsomediālajā hipotalāma kodolā (25).

Leptīna receptoru klātbūtne endotēlijā, tievo zarnu T sūnās (21) un asinsrades sūnās (19) liek domāt, ka šim hormonam ir arī citas izpausmes. Pēdējā laikā iegūtie dati liecina par to, ka endotēlija sūnas producē leptīna receptorus un leptīna receptoru izraisa angioģenēzi eksperimentāliem dzīvniekiem un *in vitro* (24).

Leptīna receptoru, kas tieši nav saistīti ar ķermeņa svara regulāciju, klātbūtne dažādās CNS daļās – galvas smadzeņu garozā, smadzenītēs, laterālā ventrikula deniņā, daivā un talāmā – liek domāt, ka leptīna darbības spektrs ir plašs, un katrā ziņā tas sniedzas pāri enerģijas homeostāzes regulācijas robežām.

Ir zināms, ka leptīna atbrīvošanos no adipocītiem tiešā veidā regulē hormoni. Glikokortikoīdi (16), estrogēni (5) un insulīns (16) stimulē leptīna sekrēciju *in vitro*

Androgēni (13) un medikamenti, kas spēj palielināt intracelulāro e-AMF (3), kā arī β3-adrenerģisko receptoru agonisti (25) inhibē leptīna sekrēciju.

Adipoze audi atkarībā no to atrašanās vietas atšķirīgi reaģē uz šiem regulatoriem: piemēram, zemādas adipocīti vairāk nekā vēderplēves adipocīti reaģē uz insulīnu, bet mazāk uz glikokortikoīdiem (25). Turklāt, salīdzinot ar sievietu audiem, vīriešu adipoze audi vājāk reaģē uz steroidu hormoniem (3,13). Citokīnīni un anti-diabētiskie medikamenti (tiazolidinedioni) maina leptīna sekrēcijas intensitāti (25). Tas nozīmē, ka leptīna koncentrācija asins plazmā galvenokārt ir atkarīga no adipozo audu daudzuma.

## Leptīna metaboliskās aktivitātes

Leptīna daudzums asins plazmā galvenokārt korelē ar adipozo šūnu daudzumu organismā, tomēr tā nav vienkārša savstarpējā sakarība. Leptīna koncentrācija paaugstinās proporcionāli tauksūnu daudzumam. No tā izriet, ka palielinoties tauku masai, paaugstinās arī leptīna koncentrācija (5). Badošanās pazemina leptīna koncentrāciju nevis proporcionāli tauku krājumu sarūkšanai, bet gan pārsniedzot to. Ja ķermeņa tauku rezerves atjaunojas mākslīgas ēdināšanas rezultātā, tad leptīna koncentrācija atjaunojas ar zināmu novēlošanos (4). Sievietēm, kas badojas, leptīna koncentrācija samazinās straujāk nekā vīriešiem (25). Badošanās asociējas ar tādām neuroendokrīnām patoloģijām kā hipotermija, hiperfāģija, pazemināta termogēnēze, imunoloģiskās funkcijas pavājināšanās, kā arī ar tādu neuroendokrīnu patoloģiju kā neauglība (6).

Visi šie dati ļauj izdarīt secinājumu, ka leptīns nav tikai un vienīgi tauku daudzuma rādītājs. Šo problēmu vēl vairāk sarežģī jaunākie dati par to, ka leptīnam ir lipolītisks efekts uz adipocītiem *in vitro* (18).

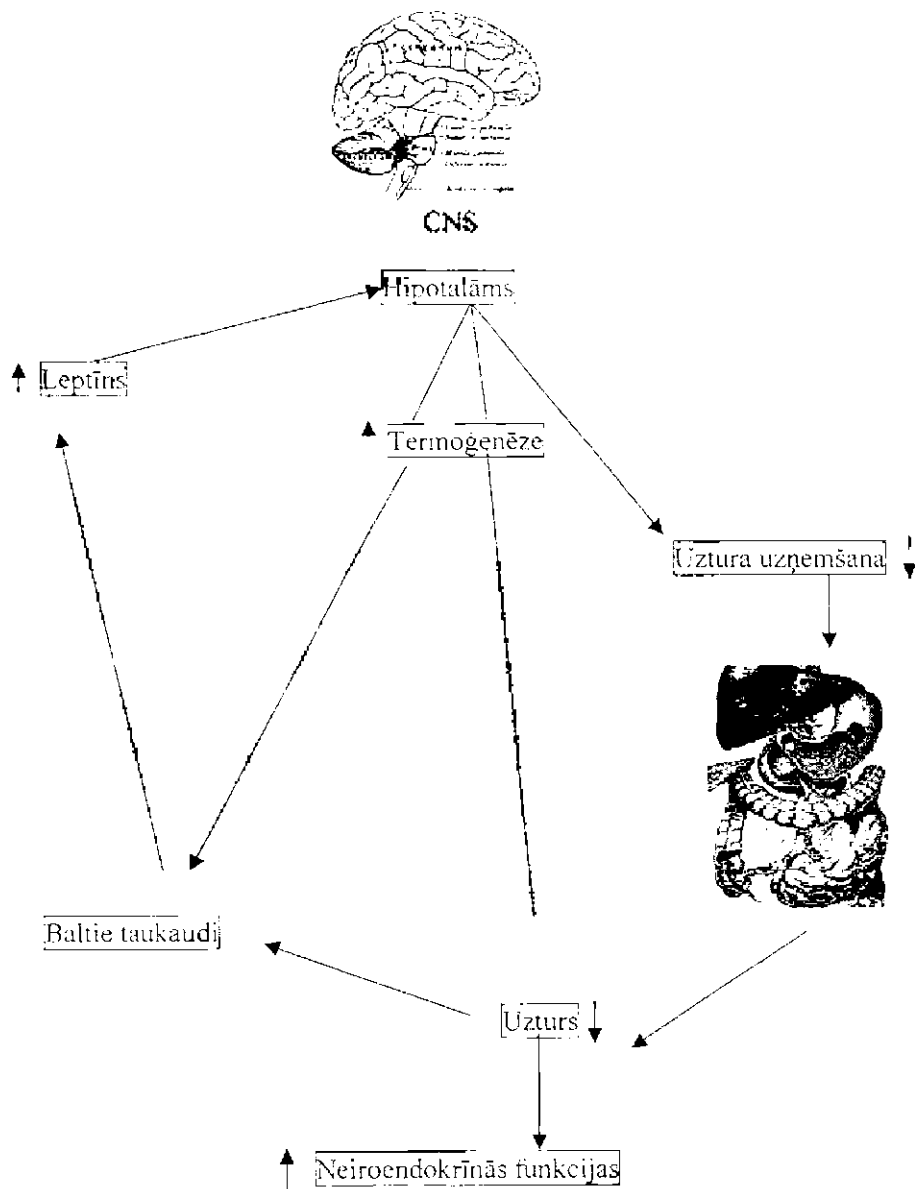
Ir novērojumi par dažām ģimenēm ar izteiktu adipozitāti, tās iemesls ir leptīna trūkums vai arī leptīna receptoru mutācija (25). Tomēr šādi gadījumi ir ārkārtīgi reti. Tiek konstatēti arī vien pārliecinošāki pierādījumi, kas liecina, ka parasti adipozitātes cēlonis ir adipozo audu nespēja reaģēt uz leptīna iedarbību (leptīna rezistence) (25). Tomēr 5% adipozo cilvēku leptīna koncentrācija ir zemāka, nekā būtu paredzams (10).

Dati par leptīna ietekmi uz insulīna sekrēciju ir pretrunīgi, tomēr vairums publikāciju izceļ leptīna inhibējošo efektu (25) uz perifēriem audiem, ieskaitot aizkuņģa dziedzera β šūnas, kur tiek kavēta insulīna sekrēcija (32). Nesen ir iegūti arī dati par to, ka leptīna inhibējošais efekts uz insulīna sekrēciju ir saistīts ar simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes izmaiņām (22). Pagaidām vēl nav pierādījumu par insulīna iedarbību uz leptīnu, izņemot insulīnomas slimniekus (25) un gadījumus, kad tiek izdarītas ilgstošas infūzijas un nozīmētas suprafizioloģiskas devas (2). Nav zināms, vai tas norāda uz fizioloģiska regulācijas mehānisma esamību vai vienkārši uz insulīna-glikozes pāra trofisko efektu uz adipocītu. Insulīna koncentrācija tukšā dūšā (12) korelē ar seruma leptīna koncentrāciju, kā arī ir konstatēta pozitīva korelācija starp insulīnrezistenci un hiperleptinēmiju (25). Ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noskaidrotu leptīna fizioloģisko nozīmi insulīna sekrēcijā.

Tātad leptīns ir enerģijas homeostāzes neuroendokrīnoloģiski modulēts hormonāls regulētājs. Izpratne par to, kā šī regulācijas sistēma darbojas, ļautu tuvākajā nākotnē to kontrolēt un ar leptīna starpniecību medicīniski ietekmēt.



## Leptīna ietekme uz neuroendokrīno sistēmu



*1. attēls.* Leptīns tiek **producēts** adipocītos un cirkulē asins plazmā brīvā un saistītā veidā. Caur HEB leptīns tiek transportēts uz CNS, kur tas hipotalāmā saistās ar specifiskiem receptoriem. Seruma leptīna koncentrācijas paaugstināšanos sekmē samazināta uztura uzņemšana, pastiprināta termoģenēze un neuroendokrīnās funkcijas.

## LITERATŪRA

1. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell B., Maratos-Flier E., Flier, Flier J.S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996; 382:250-252.
  2. Caro J.F., Sinha M.K., Koacyzynski J.W., Zhang P.L., Considine R.V. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*. 1996; 45:1455-1462.
  3. Casabiell X., Pineiro V., Peino R., Lage M., Camina J., Gallego R., Vallejo L.G., Dieguez C., Cassanueva F.F. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:2149-2155.
  4. Cassanueva F.F., Dieguez C., Popovic V., Peino R., Considine R.V., Caro J.F. Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochem Mol Med*. 1997; 60:116-120.
  5. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciumas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., Mc Kee L.J., Bauer T.L., Caro J.F. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334: 292-295.
  6. Friedman J., Halaas, D. Leptin and the regulation of body composition. *Nature*. 1998; 395:763-770.
  7. Hill R.A., Margetic S., Pegg G.G., Gazzola C. Leptin: Its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22:765-770.
  8. Klein S., Coppack S.W., Mohamed Ali V., Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*. 1996; 45:984-987.
  9. Licinio J., Mantzoros C., Negrao A.B., Cizza G., Wong M.L., Bongiorno P.B., Chrousos G.P., Karp B., Allen C., Flier J.S., Gold P.W. Human leptin levels are pulsative and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997; 3:575-579.
  10. Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995; 1:1155-1161.
  11. Masuzaki H., Ogawa Y., Isse N., Satoh N., Okazaki T., Shigemoto M., Mori K., Tamura N., Hosoda K., Yoshimasa Y., Jingami H., Kawada T., Nakan K. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes*. 1995; 44:855-858.
  12. Pi-Sunyer F.X., Laferrere B., Aronne L.J., Bray G.A. Obesity – A modern day epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3-7.
  13. Pineiro V., Csabiell X., Peino R., Lage M., Camina J.P., Menendez C., Baltar J., Dieguez C., Cassanueva F.F. Dihydrotestosterone, stanozol, androstenedione and dehydroepiandrosterone sulphate inhibit leptin secretion in female but not in male samples of omental adipose tissue in vitro: Lack of effect of testosterone. *J Endocrinol*. 1999; 160:425-432.
  14. Sinha M.K., Opentanova I., Ohannesian J.P., Kolaaczynski J.W., Heiman M.L., Hale J., Becker G.W., Bowsher R.R., Stephens T.W., Caro J.F. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*. 1996; 98:1277-1282.
  15. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G.J., Campfield L.A., Clark F.T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K.J., Smuto J.S., Mays G.G., Woolf E.A., Monroe C.A., Tepper R.J. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995; 83:1263-1271.
- Wabitsch M., Jensen P.B., Blum W.F., Christoffersen C.T., Englaro P, Heinze E., Rascher

- W., Teller W., Tomquist H., Hauner H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*, 1996; 45:1435-1438.
17. Bado A., Lévassieur S., Attoub S., Kermorgant S., Laigneau J.P., Bortoluzzi M.N., Moino L., Lehy T., Guerre-Millo M., Le Marchand-Brustel Y., Lewin M.J. The stomach is source of leptin. *Nature*, 1998; 394:790-793.
  18. Frunbeck G., Aguado M., Martínez J.A. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997; 240:590-594.
  19. Grainsford T., Wilson T.A., Metcalf D., Handman E., McFarlane C., Ng A Nicola V.A., Alexander W.S., Hilton D.J. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93:14564-14568.
  20. Leal-Cerro A., García-Luna P.P., Astorga R., Parejo J., Peino R., Dieguez C., Casanueva F.F. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83:2376-2379.
  21. Lostao M.P., Urdaneta E., Martínez Anso E., Barber A., Martínez J.A. Presence of leptin receptors in rat small intestine and leptin effect on sugar absorption. *FEBS Lett*, 1998; 423:302-306.
  22. Mizuno A., Murakami T., Otani S., Kuwajima M., Shima K. Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. *Endocrinology*, 1998; 139:3863-3870.
  23. Senaris R., García-Caballero T., Casabiell X., Gallego R., Castro R., Consodine R.A., Dieguez C., Cassanueva F.F. Synthesis of leptin in human placenta.
  24. Sierra-Honigman M.R., Nath A.K., Murakami C., García-Gardena G., Papapetropoulos A., Sessa W.C., Madge L.A., Schechner J.S., Schwab M.B., Polverini P.J., Flores-Riveros J.R. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*, 1998; 281:1683-1686.
  25. Felipe F., Cassanueva, Carlos Dieguez. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Neurology*, 1999; 20:317-363.
  26. Harigaya A., Nagashima K., Nako Y., Morikawa A. Relationship between concentration of serum and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:3281.
  27. Matkovic V., Ilich J.Z., Skugor M., et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:3229.
  28. Licinio J., Negrao A.B., Mantzoros C., et al. Synchrony of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95:2541.
  29. Weigle D.S., Duell P.B., Connor W.F., et al. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:561.
  30. Schwartz M.W., Erierson J.C., Baskin D.G., Palmiter D. Effect of fasting and leptin deficiency on hypothalamic neuropeptide Y gene transcription in vivo revealed by expression of a lacZ reporter gene. *Endocrinology*, 1998; 139:2629.
  31. Mizuno T.M., Kleopoulos S.P., Bergen H.T., et al. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and [corrected] in ob ob and db db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes*, 1998; 47:294.
  32. Morton N.M., Emilson V., R.P. de Groot, Pallett A.L., Cawthorne M.A. Leptin signaling in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 1999; 22:173-184.

## Comparison of Prostaglandine E<sub>1</sub> and Sucralfate in the Protection Against Ethanol-Induced Gastric Bleeding

Jurijs Markovs

Faculty of Medicine, University of Latvia  
Raņa bulvāri 19, Rīga LV-1586, Latvia

This study was designed to compare the effect of administration of PGE<sub>1</sub> and sucralfate on ethanol-induced gastric microbleeding in rats. The results of this study support the contention that during hemorrhagic shock, adequate supply of HCO<sub>3</sub> to the mucosa is blocked and increased protons back-diffusion leads to extensive ulceration of the mucosa. Sucralfate provides significant protection to the rat gastric mucosa against ethanol injury, acting as a protective "barrier" against further attack on the epithelium by luminal acid.

**Keywords:** gastric mucosa, ethanol, prostaglandin E<sub>1</sub>, sucralfate.

### Introduction

A variety of compounds will produce healing of gastric ulceration, but the recurrence of ulceration after active treatment has ceased remains a major clinical problem. Treatment with sucralfate or prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) promotes healing of gastric ulcers. It should be pointed out that the above drugs have different modes of action. Sucralfate, a polysaccharide sulfate, is polymerized in acid media and bound avidly to sites of active ulceration, whereas PGE<sub>1</sub> stimulates the production of gastric mucin which helps to protect the mucosa from acid secretion (Byrd et al., 1997).

It has been suggested that the differences in the mode of action may produce a difference in the relapse rates of gastric ulceration after healing. In order to understand the mechanisms implicated in ulcer formation, we have studied the modifications induced by the treatment with PGE<sub>1</sub> or sucralfate in this process.

Since ethanol has been shown to produce hemorrhagic lesions in the mammalian stomach, we therefore investigated the cytoprotective role of PGE<sub>1</sub> and sucralfate using this model of injury (Weil et al., 2000).

### Materials and Methods

Male Wistar rats (Latvian Breeding Farm) weighing 230–280 g were used, and were fasted with water ad libitum for 48h prior to experimentation. They were housed and experiments were conducted in a temperature-controlled room (23±1°C).

The influence of PGE1 (0.1  $\mu$ g/kg) or sucralfate (1000 mg/kg), given respectively by means of hypodermic injections or a plastic gastric tube 5 min beforehand, on the mucosal damaging effects of 100% ethanol, was assessed. Ethanol or saline (control groups) was given orally (8 ml/kg) via gastric probe. Five minutes after ethanol administration, the rats were killed by a blow on the head. The stomachs were removed and kept moist with saline until the lesions were scored by an investigator unaware of the treatment groups (single blind). The area microscopic gastric lesions (in square millimeters) was calculated for each treatment group. In the case of petechiae, five of such lesions were taken as the equivalent of 1 mm<sup>2</sup>. Seven rats per treatment group were used.

For morphologic studies the mucosae were fixed in formaldehyde and embedded in paraffin. Sections 5  $\mu$ m thick were cut and stained with periodic acid-Schiff (PAS).

Statistical analysis was performed using Student's t-test. P values less than 0.05 were taken as significant. The results are expressed as means  $\pm$  SEM.

## Results and Discussion

The results of these experiments are shown in table 1. Minimal changes were observed in tissues exposed to saline, sucralfate or PGE1 (minimally altered surface mucous cells). The most likely explanation is that they were caused by stress induced by the experimental procedure.

In control rats, areas of absolute ethanol induced gastric mucosal damage, when accompanied by the accumulation of blood, were visible from the serosal surface of the rat stomach. When viewed from the luminal surface, the lesions appeared light to deep red in the form of elongated bands, usually parallel to the long axis of the stomach. Histologic evaluation of the gastric mucosa exposed to ethanol revealed characteristic foci of congestion and hemorrhage in the mucosa and slough of superficial epithelial cells. A consistent consequence of this treatment was the lifting off of the necrotic layer and surface cells from the basal lamina as an intact sheet. This process produced arcades of necrotic tissue between adjacent pits. No less impressive is the fact that the endothelial cells of hyperemic capillaries and veins usually had nuclei with margined chromatin. In some areas hyperemia and extensive hemorrhage predominated. There is also some hemorrhage and edema of the submucosa. These lesions had the damaged surface cells and there were few remaining intact glandular cells.

Rats receiving PGE1 and infused with ethanol showed swelling and desquamation of the superficial and foveolar mucous cells. These areas were located mainly in the upper part of the corpus mucosa. It was accompanied by stimulation of mucus secretion. No less impressive is the fact that extensive necrotic areas sometimes were seen in the mucosa. Hyperemia was always present in the capillaries nearest the luminal surface of the mucosa.

Unexpectedly, only minor mucosal damage with partial exfoliation of the surface epithelial cell layer was seen microscopically after sucralfate and ethanol treatment.

This procedure did not produce grossly visible hemorrhage but there were always some scattered extra-vascular blood-formed elements in the lamina propria.

Table 1.

**Effects of PGE<sub>1</sub> or sucralfate pretreatment on ethanol induced glandular gastric damage**

Pretreatment	Lesion index, mm <sup>2</sup>
Saline	0.04±0.02
Ethanol	108.33±11.05
PGE <sub>1</sub> -Ethanol	75.69±4.92*
Sucralfate-Ethanol	23.16±6.45**

The values indicate means ± SEM.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$  when compared with the ethanol-pretreated control.

Our quantitative analysis showed that PGE<sub>1</sub> has a minor protective action on gastric mucosa exposed to ethanol. Moreover, PGE<sub>1</sub> pretreatment prevented necrotic lesions but did not prevent damage to most of the grossly normal area. At the same time another essential alteration has occurred—hyperemia is present in the capillaries nearest the lumen where ethanol is present. No differences in this hyperemic condition were present in rats pretreated with PGE<sub>1</sub>. As regards the interpretation of this phenomenon, there are different opinions, but it now seems probable that this hyperemic condition is a prelude to deeper vasocongestion leading to hemorrhagic lesions.

The role of prostaglandins in gastric physiology is not well understood. It is known that prostaglandins are found in high concentrations in the stomach wall, especially in the mucosa, where they have been implicated in the regulation of gastric acid secretion and gastric mucosal blood flow, and in the protection of the gastric mucosa against damage by ulcerogenic agents. Investigators have shown in animal studies that prostaglandins stimulate gastric bicarbonate secretion and, when topically applied, may also increase mucus gel thickness (Karyman et al., 1996). Examples quoted above show that these properties may play an important role in the observed cytoprotective effect of PGE<sub>1</sub>.

Sucralfate is a complex molecule of sucrose octasulfate and aluminium hydroxide. The neutralization of acid by antacids and subsequent release of hexaquoaluminium cation may be the means through which aluminium containing antacids exert their mucosal protective activity (Wolfe and Sachs, 2000). As such, the characteristics of sucralfate that may favor cytoprotective activity include its formation of insoluble, gelatinous substance in the presence of acid, and the possibility to slow gastric motility (Sealon et al., 1992). This report demonstrates that pretreatment with sucralfate prevented the deep mucosal necrosis and markedly decreased the submucosal edema. Aluminium-containing complex had only a minor protective effect on the desquamation of surface lining cells.

In conclusion, when compared with PGE<sub>1</sub>-treated stomachs, there was an objective basis for discriminating between the effects of sucralfate and prostaglandins pretreatments on ethanol-induced damage.

Prostaglandīns E<sub>1</sub> un sukralfāts: Asiņojošo kuņģa gļotadas defektu novērošanas izpētē salīdzinošā aspektā

Ekspierimenta apstākļos pētīta prostaglandīna E<sub>1</sub> un sukralfāta pretēulu darbība etanola ievadīšanas fonā. Salīdzinošos pētījumos sukralfāts efektivitātes ziņā pārspējis prostaglandīnu E<sub>1</sub>. Mūsu iegūtie rezultāti, kā arī literatūras dati ļauj izteikt domu, ka sukralfāts, pazeminot kuņģa piesienas pH un stabilizējot gļotu slāni, aizkavē protonu atpakaļdifūziju un attiecīgi kuņģa gļotadas bojājumu veidošanos.

## REFERENCES

1. Byrd J.C., Yan P., Sternberg J.M., Yunker C.K., Bresalier R.S. (1997). Aberrant expression of gland-type gastric mucin in the surface epithelium of *Helicobacter pylori*-infected patients. *Gastroenterol.*, 113, 455-464.
2. Karyman S., Charleson S., Cartwright M., Frank J., Mancini J., Evans J., O'Neil G. (1996). Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterol.*, 111, 445-454.
3. Scalon P., Di Mario F., Meggiato T., Basso D., Battaglia G., Vianello F., Fogar P., Del Favero G. (1992). Cisapride and sucralfate in dyspepsia associated with duodenogastric reflux gastritis. *Minerva gastroenterol. Dietol.*, 38, 101-104.
4. Weil J., Langman M.J.S., Wainwright P., Lawson D.H., Rawlins M., Logan R.F.A., Brown T.B., Vessey M.P., Colin-Jones D.G. (2000). Peptic ulcer bleeding accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 46, 27-31.
5. Wolfe M.M., Sachs G. (2000). Acid suppression optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterol.*, 118, s9-s31.

## **Histochemical and Ultrastructural Study of Iron-Loaded Liver Cells in Rodents and Men**

**Jurijs Markovs, Baiba Rozentale\* and Ludmila Viksna\***

Faculty of Medicine, University of Latvia, Raiņa bulvārī 19, Rīgā LV-1586, LATVIA

\*Infectology Centre of Latvia, Linezera ielā 3, Rīgā LV-1006, LATVIA

The pattern of mitochondrial changes suggests that free-radical formation and oxidative damage, probably mediated via mitochondrial iron accumulation, are important in the initiation of programmed cell deletion in the iron-loaded liver. We have shown that increased hepatic iron (Perls' stain) had the greatest association with the severity of fibrosis. It is concluded that progressive iron loading may promote deposition of interstitial collagens in hepatic fibrosis by inhibition of a specific class of proteases.

**Key words:** iron overload, chronic hepatitis C, liver perfusion, hepatic fibrosis.

### **Introduction**

The liver serves as a major storage depot for iron, harboring about a third of the total body reserves (converting iron reserves to ferritin). Before we go deeper into the question of the hazards of the above metal, it is worth examining iron metabolism briefly. Iron is essential for life, since as a component of hemoglobin, it reversibly binds oxygen, and as a component of cytochromes it is involved in the electron transport chain (Weatherall and Provan, 2000). It appears that normal losses of iron occur, at least in part, by shedding of epitheliocytes and in blood lost during menstruation. Internal iron exchange involves a circuit in which iron is released from cells of intestinal villi, macrophages and hepatocytes, bound to the transferrin, and delivered to erythroblasts and other actively growing cells (Provan and Weatherall, 2000).

Senescent erythrocytes are taken up by macrophages of the liver, spleen and bone marrow and the iron so released is recycled. Large amounts of free iron are both associated with an increased risk of cancer and are toxic to cells. It should be pointed out, however, that hepatic damage can result when the physiologic capacity is exceeded. Results from several studies imply that iron ions on the surface of iron-loaded liver cells may catalyse the formation of active oxygen species such as superoxide anions, hydroxyl radicals, and hydrogen peroxide from other oxygen-derived species which can mediate cell proliferation and cytotoxicity (Hebbel, 1986).

The concept of iron cytotoxicity is widely accepted, and it is well documented that excessive fetal hepatic iron storage caused massive hepatic necrosis and, in addition, iron storage has become a major problem in the treatment of thalassemic children with a prolonged survival, owing to transfusion programs (Angelucci et al., 2000). Iron



cytotoxicity has been implicated as a cause of hepatic damage in patients with non-alcoholic steatohepatitis, while its role in the causation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C is still controversial (George et al., 1998).

Understanding the pathogenesis of hepatic iron toxicity has been greatly hindered by the inability to reproduce the clinical manifestations of haemochromatosis in experimental animals, probably because of their powerful protective mechanisms against excess iron. In the absence of an in-vivo animal model, attention has been focused on isolated perfused animal liver for studying the harmful effects of iron. We therefore induced an iron overload in rats of the same magnitude as that observed during human hemochromatosis.

In the present study we first established the role of iron in the pathogenesis of chronic hepatitis C. In additional experiments we were interested in examining the ultra-structural alterations associated with in-vitro iron loading in the isolated perfused rat liver.

## Methods

Male Wistar rats (average body weight 280 g) were kept in a 12-hr light, 12-hr dark cycle and were fed a cereal-based normal diet and water ad libitum. The livers used weighed  $11.5 \pm 1.1$  g (mean  $\pm$  SD). The perfusion apparatus and operative technique used were modifications of those described by Miller (Mack et al., 1985). Rats were anaesthetized with ether and injected intravenously with 5000 units of mucous heparin. Teflon catheters were used to cannulate the thoracic vena cava and portal vein and the bile duct was cannulated with PE10 tubing. The liver was perfused via the portal vein in situ, excised, and then placed in a paraffin bath in a thermostatically controlled cabinet maintained at 37°C. Perfusion was maintained in a recirculating system under a constant hydrostatic pressure of approximately 18 cm H<sub>2</sub>O. The perfusate consisted of 60 ml of whole homologous rat blood to which had been added 2500 units of mucous heparin and 6 ml of isotonic saline. Oxygenation was achieved by passage of the perfusate over a thin-film oxygenator.

The effect of dextran iron in the isolated perfused rat liver system was examined by the addition of 15 mg of dextran iron to the reservoir of the perfusion circuit at the start of the experiment (perfusion time: 1h). The dextran iron treatment and the control liver groups both consisted of 10 livers, of which 5 were used to measure perfusion variables and 5 to determine iron incorporation.

For electron microscopy, thin slices of the left and median lobes of the liver were cut into 0.5-mm cubes, fixed for 5 min with 1.5% glutaraldehyde and post-fixed for 2h with 1% osmium tetroxide and stained with uranyl acetate. The tissue blocks were dehydrated in cold graded ethanols, carried through propylene oxide, and finally embedded in Epon. Sections were cut with a diamond knife, and stained with lead citrate.

Seventy-five patients (referred to the Infectology Centre of Latvia) who had satisfied pre-established criteria for chronic hepatitis C and had undergone percutaneous needle biopsy of the liver made up our study population. Exclusion criteria were age  $<$  19 years or  $>$  65 years, long-term alcohol intake, complicated cirrhosis, long-term intake

of iron-containing drugs, anemia, regular transfusions, hemolytic disease, and genetic hemochromatosis.

Biopsy specimens were fixed in buffered formalin and embedded in paraffin. Sections were stained with H&E for morphological evaluation, and hematoxylin-Van Gieson stain for assessment of fibrosis. Hepatic sections were colored with Perls' stain for iron detection. Biopsy specimens were graded using the semi-quantitative grading system of liver lesions which evaluates 2 items (fibrosis, and hemosiderosis). Stage/degree of fibrosis: stage 1 (no fibrosis or fibrosis confined to enlarged portal tracts); stage 2 (periportal fibrosis or portal-to-portal septa but intact architecture); stage 3 (septal fibrosis with architectural distortion; no obvious cirrhosis); stage 4 (probable or definite cirrhosis). Stage/degree of hemosiderin accumulation: grade 1 (minimal hepatocellular siderosis); grade 2 (involving <10% of the hepatocytes); grade 3 (involving 10% - 40% of the hepatocytes); grade 4 involving > 40% of the hepatocytes).

## Results

At the time when there was a significantly raised perfusate iron concentration, there was no histological evidence of hepatocellular necrosis by light microscopy. In unstained preparations of the rat hepatocytes, we identified small electron-dense iron-containing particles with an average diameter of 5 nm which were irregular and heterogeneous. The number of particles varied from cell to cell; they were randomly distributed in the cytosol, more often in mitochondria and nuclei, or accumulating within membrane-bound bodies (siderosomes).

The nuclear changes were more pronounced, condensation of chromatin was found in the nuclei of most hepatocytes, and many nuclei were misshapen with a crenated nuclear envelope. There was vacuolation of the smooth endoplasmic reticulum and swelling of mitochondria, exhibited matrix clearing together with the formation of electron-dense bars; septation was apparently proceeding in some mitochondria.

Moreover, mitochondrial binding of iron in rat liver results in mitochondrial pleomorphism, widened intercrystal spaces and vacuolation of the mitochondrial matrix. Pinocytotic vesicles were prominent. The plasma membrane was folded, showing protrusions and blebs that were frequently filled with swollen and damaged mitochondria.

In the group of 75 biopsy specimens from patients infected with HCV, cirrhosis was present in 20% of cases (stage 4) and fibrosis was mild (stage 1), moderate (stage 2), or severe (stage 3) in 46%, 16%, and 18% of cases, respectively. At the same time, forty percent had Perls' staining of the liver biopsy (mainly in specimens obtained from patients with septal fibrosis and cirrhosis). In grade 1 deposits of stainable hepatic iron were present in moderate amounts as fine granular material freely distributed in the cytoplasm of hepatocytes or concentrated around the biliary pole. Grades 2 through 3 revealed a progressive increase in iron deposits particularly in the increasingly numerous cytoplasmic inclusions. The liver of grade 4 patients possessed intense accumulations of iron deposits, which outlines the canalicular network. Interestingly, severe changes in Perls' staining (grade 4) were recognized only in tissue samples from patients with cirrhosis.

Apoptosis was the predominant form of cell death in the liver of patients with high hepatic iron stores (Perls' stain grade 4). The first stage of apoptosis consists of margination and compaction of chromatin, condensation of cytoplasm, and formation of membrane-bound blebs of cytoplasm (stellate eosinophilic hepatocytes). This process is rapid and can easily be missed with infrequent sampling. At a later time, strongly shrunken nuclei and distinct apoptotic bodies were detectable. The second stage is longer and consists of phagocytosis and subsequent degradation of the above bodies.

## Discussion

The significantly positive relative risk of fibrosis associated with the increasing grade of Perls' stain indicates that stainable hepatic iron stores are positively associated with fibrosis. Liver fibrosis develops as a multicellular process, and is characterized by a net increase in the hepatic content of collagen 1, 3, and 4 and other extracellular matrix components. The key event in the cellular pathogenesis of hepatic fibrosis is the activation of fat-storing or Ito cells in areas of liver injury (Bataller et al., 1997). In the above areas Ito cells (liver specific pericytes) differentiate to a myofibroblast-like phenotype highly active in the synthesis of various types of extracellular matrix proteins. However, alterations in the extra-cellular matrix may result not only from changes in deposition but also in degradation. Interstitial collagenase and gelatinase A plays an important role in the latter process (Benyon et al., 1996). Activity of the above metalloproteinases can be regulated at the level of transcription, proenzyme activation, or binding of proenzyme or active enzyme to specific inhibitors such as heavy metals. It appears that iron ions may catalyze the formation of oxygen-derived free radicals, including superoxide anion, hydroxyl and peroxy radicals. Based on the ability of iron to initiate cross-linking of proteins in the active center of a protease it is tempting to speculate that progressive liver fibrosis is associated with the inhibition of interstitial collagenase activity.

The important fact is that there is a close relationship between inflammation, macrophages, and iron metabolism. In this context, it has been shown that isolated macrophages release ferritin, which is then rapidly taken up by hepatocytes, presumably by a receptor-mediated pathway (Ferrannini, 2000). Hepatocytes can also take up nontransferrin iron by an electrogenic transport mechanism. Therefore the increase in liver iron could be related to the activity of the inflammatory process. Moreover, the expression of class I MHC molecules on hepatocytes (which were absent in most normal adult and fetal livers) correlated significantly with the portal inflammation and hemosiderosis, and iron depletion was interpreted as a consequence of the anti-inflammatory effect (Boucher et al., 1997).

Additional findings, although not central to the main issue raised by the present study, have emerged from our experiments. In our study of iron toxicosis, apoptosis was the principal means of hepatocyte deletion. The precise mechanism of iron toxicity is still elusive, but several hypotheses have been postulated, which include peroxidation of lipid membranes leading to destabilization of lysosomal membranes and impairment of mitochondrial function (Viarengo and Nicotera, 1991). In our experimental conditions, the accumulation of iron is accompanied by altered mitochondrial

permeability. Lysosomal accumulation of iron may result in lysosomal membrane labilization and rupture with leakage of hydrolytic enzymes and hepatocyte apoptosis.

Examples quoted above provide rather strong evidence in support the concept that iron overload play a role in the pathogenesis of hepatocytolysis and liver fibrosis.

## Histoķīmiskie un ultrastrukturālie aknu šūnu pētījumi eksperimentāliem dzīvniekiem un cilvēkiem hemosiderozes laikā

Mūsu rezultāti dod iespēju secināt, ka slimniekiem ar C vīrushepatītu aknās notiek pārmērīga intracelulāra dzelzs nogulsņēšanās. Tādos apstākļos saistaudu šķiedru veidošanās ātrums pārsniedz to sabrukšanas ātrumu. Hepatocītu ultrastrukturās pētījumi liecina, ka dzelzs daļiņas uzkrājas ne tikai hialoplazmā, bet arī bojā esošo šūnu kodolos, endocitozes vakuolās, siderosomās un mitohondrijos. Pie tam dzelzs iekļūšana mitohondrijos veicina to bojājumus, un tādas šūnas iet bojā apoptozes ceļā.

## REFERENCES

1. Angelucci E., Brittenham G.M., McLaren C.L., Ripalti M., Baronciani D., Giardin C., Galimberti M., Polehi P., Lucarelli G. (2000) Hepatic iron concentration and total body iron stores in Thalassemia major. *N. Engl. J. Med.*, **343**, 327-331.
2. Bataller R., Nicolas J.M., Gines P., Esteve A., Gorbig M.N., Jimenez W., Thomas A.P., Arroyo V., Rodes J. (1997) Arginine vasopressin induces contraction and stimulates growth of cultured human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*, **113**, 615-624.
3. Benyon R.C., Iredale J.P., Gaddard S., Winwood P.J., Arthur J.P. (1996) Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 is increased in fibrotic human liver. *Gastroenterology*, **110**, 821-831.
4. Boucher E., Bourienne A., Adams P., Tirlin B., Brissot P., Deugnier Y. (1997) Liver iron concentration and distribution in chronic hepatitis C before and after interferon treatment. *Gut*, **41**, 115-120.
5. Ferrannini E. (2000) Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet*, **335**, 2181-2182.
6. George D.K., Goldwurm S., Macdonald G.A., Cowley L.L., Walker N.L., Ward P.J., Powell L.W. (1998) Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*, **114**, 311-318.
7. Hebbel R.P. (1986) Autoxidation and the sickle erythrocyte membrane: a possible model of iron decompartmentalization. *Free Radic., Aging, and Degenerative Diseases*, New York, 395-424.
8. Mack U., Owens J., Cooksley W.G.E., Powell L.W., Halliday J.W. (1985) The effect of acute liver damage on circulating ferritin levels in vivo and in the isolated perfused rat liver. *Br. J. Exp. Pathol.*, **66**, 185-191.
9. Provan D., Weatherall D. J. (2000) Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet*, **355**, 1260-1268.
10. Viarengo A., Nicoletta P. (1991) Possible role of Ca<sup>2+</sup> in heavy metal cytotoxicity. *Compar. Biochem. and Physiol.*, **100**, 81-84.
11. Weatherall D.J., Provan D. (2000) Red cells I: inherited anaemias. *Lancet*, **355**, 1169-1175.

## Pēdas locītavas nestabilitātes cēloņi pēc laterālo saišu sastiepuma

Inese Pontaga\*, Gundega Knipše\*\*,

\* Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija

\*\* Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte

Ankle sprain is a common injury in sport, especially in sport games. It often leads to recurrent sprains if the rehabilitation is inadequate. The aim of our investigation was to determine the most informative parameters confirming the muscles' weakness leading to ankle joint instability.

14 male athletes trained in sport games participated in the investigation. 21 extremities had uninjured ankle ligaments, but 7 ankle joints underwent recurrent lateral ligament sprains. The tests were performed using the dynamometer system "REV - 9000" Technogym. The ankle muscles were tested in the isokinetic inversion - eversion movements. Movements of the feet were performed at the angular velocity: 30°/sec., 60°/sec., 90°/sec. and 120°/sec. The parameters of the ankle invertors and evertors were determined: the peak torque, time to reach the peak torque, time to maintain the test velocity in % of the movement duration, average work and average power produced by every group of muscles. Then these parameters were compared for the normal uninjured joints and for the invertors and evertors of the joints after recurrent lateral ligament sprains.

All determined parameters did not differ significantly in the normal ankles and in the joints after recurrent lateral ligament sprain. Therefore the alteration of functions of the ankle invertors was not important due to the lateral ligament sprain injury. If the velocity of movements is slow (30°/sec. and 60°/sec.), the peak torque and average work produced by the evertors of injured ankles are significantly lower than in the normal ankle muscles ( $p < 0.05$ ). At the very slow angular velocity 30°/sec. the average power of evertors is significantly smaller in the ankles after lateral ligament sprain ( $p < 0.05$ ). If the angular velocity of movements is high (90°/sec. and 120°/sec.), the values of the peak torque significantly did not diminish in the injured ankles, but the time to reach the peak torque significantly decreased ( $p < 0.05$ ) for the evertors after the lateral ligaments sprain injury: the evertors develop the torque faster during movement. The average work of the injured ankles evertors is significantly lower ( $p < 0.05$ ), but the power significantly did not diminish in comparison with the muscles of a normal ankle. Our results confirm the ankle evertors produced torque, work and power deficit after the sprain injury.

**Raksturvārdi:** pēdas locītavas nestabilitāte, laterālo saišu sastiepums, sporta traumas.

### Ievads

Pēdas saišu sastiepums ir bieži sastopama sporta trauma (Korkia *P et al.*, 1994), it īpaši sporta spēlēs -- basketbolā un futbolā (Watson *A.B.S.*, 1999). Pēc pētnieku datiem, sportistiem 15% traumu ir pēdas saišu sastiepumi (Chan *K.M. et al.*, 1996). Pēc pēdas saišu sastiepumiem bieži saglabājas pēdas locītavas nestabilitāte un notiek atkārtoti saišu sastiepumi. Tam par iemeslu bieži ir nepietiekoša vērība saišu

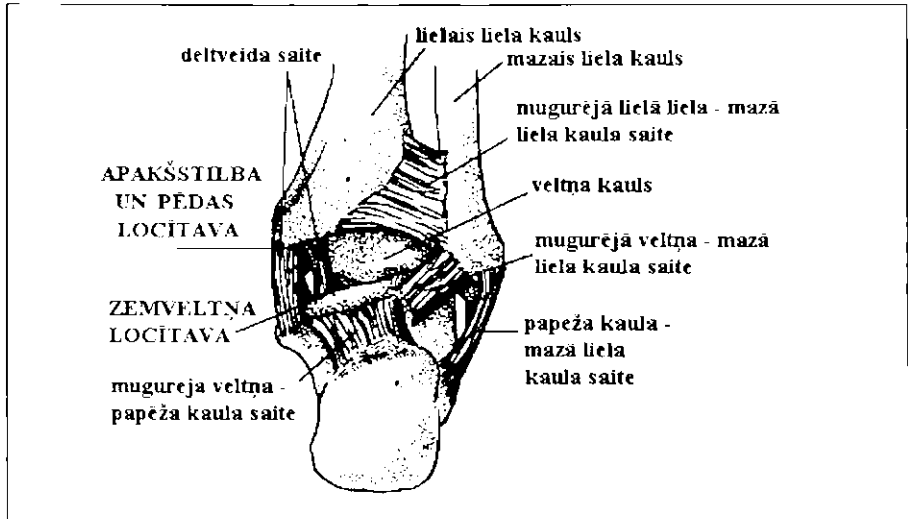
sastiepumu ārstēšanā un nepareizs rehabilitācijas process. Šīs traumas parasti rodas jauniem, aktīviem sportistiem, kuri 68% gadījumu vispār negriežas pie speciālista pēc padoma par sastiepumu ārstēšanu (Leanderson J. et al., 1993). Pēc Leandersona un līdzautoru datiem (1993), 92% basketbolistu vismaz vienu reizi ir bijis pēdas saišu sastiepums, 83% ir bijuši atkārtoti saišu sastiepumi. Atkārtotus pēdas saišu sastiepumus veicina daudzi faktori: pēdas muskuļu vājums, pazemināts proprioceptoru jutīgums, ikru muskuļa savilkums un palielināta lokaībība pēdas locītavā (Leanderson J. et al., 1999). Lielākā daļa pēdas saišu sastiepumu (85%) ir "inversijas traumas", kuru rezultātā rodas pēdas laterālo saišu sastiepums (Whiting W.C. et al., 1998). Pēdas inversijas traumas norisē piedalās divas locītavas: **talokrurālā (jeb apakšstilba – veltņa kaula) locītava un subtalārā (jeb zemveltņkaula) locītava.**

**Talokrurālās locītavas** virsmas veido lielais liela kauls, mazais liela kauls un veltņa kauls (1. zīm.). Veltņa kaula augšējā izliektā velve pieguļ ieliektajai virsmai, ko veido mediālā potīte (lielā lielakaula distālais gals) un laterālā potīte (mazā liela kaula distālais gals). Talokrurālā locītava pieder pie eņģes veida locītavām. Locītavā iespējamās kustības ir: dorsālā fleksija 0 – 20° un plantārā fleksija 0 – 50° (Loudon J. et al., 1998). Talokrurāla locītava ir stabila tās galējās dorsālās fleksijas stāvoklī, bet nestabila plantārās fleksijas stāvoklī vidū starp inversiju un eversiju. Talokrurālās locītavas relatīvo anatomisko nestabilitāti nosaka veltņa kaula nevienmērīga forma: tā priekšējā daļa ir platāka par mugurējo daļu. Pēdas dorsālās fleksijas (jeb mugurējās fleksijas) laikā starp abām potītēm (kuras veido lielais un mazais liela kauls) novietojas veltņa kaula priekšējā daļa. Tāpēc dorsālās fleksijas stāvoklī pēdas locītava ir stabila. Pēdas plantārās fleksijas laikā veltņa kaula šaurākā daļa pārvietojas starp abām potītēm, kas pieļauj veltņa kaula nobīdi un noliekšanos, izraisot pēdas locītavas nestabilitāti. Lielo lielakaulu un mazo lielakaulu savā vietā notur starpkaulu saites (sindesmozes), kas horizontālā virzienā savieno abus kaulus. Šo savienojumu vēl vairāk nostiprina priekšējās un mugurējās lielā liela kaula – mazā liela kaula (tibiofibulārās) saites. Tādējādi bieži sastopamais pēdas laterālo saišu sastiepums ir pēdas uzbūves "tehniska" kļūda. Saites, kas stabilizē talokrurālo locītavu, ir attēlotas 1. un 2. zīmējumā. **Mediālā saite jeb deltveida saite** sastāv no **1)** mugurējās lielā liela kaula – veltņa kaula (tibiotalārās) saites, kas sākas no mediālās potītes un beidzas pie veltņa kaula mugurējā izauguma, **2)** lielā liela kaula – papēža kaula (tibioalkaneālās) saites, kas sākas no mediālās potītes un beidzas pie veltņa kaula balsta, **3)** lielā liela kaula – laivveida kaula (tibianavikulārās) saites, kas sākas no mediālās potītes, beidzas pie laivveida kaula un atspere saites. **Laterālās saites** (visbiežāk traumētās) attēlotas 2. zīmējumā: **1)** priekšējā veltņa kaula – mazā liela kaula (talofibulārā) saite, sākas no laterālās potītes, beidzas veltņa kaula laterālajā virsmā, **2)** papēža kaula – mazā liela kaula (kalkaneofibulārā) saite, kas sākas no laterālās potītes gala, virzās uz leju un atpakaļ un beidzas papēža kaula laterālajā virsmā, **3)** mugurējā veltņa kaula – mazā liela kaula (talofibulārā) saite, kas sākas no laterālās potītes, beidzas pie veltņa kaula mugurējā izauguma un stabilizē laterālo potīti.

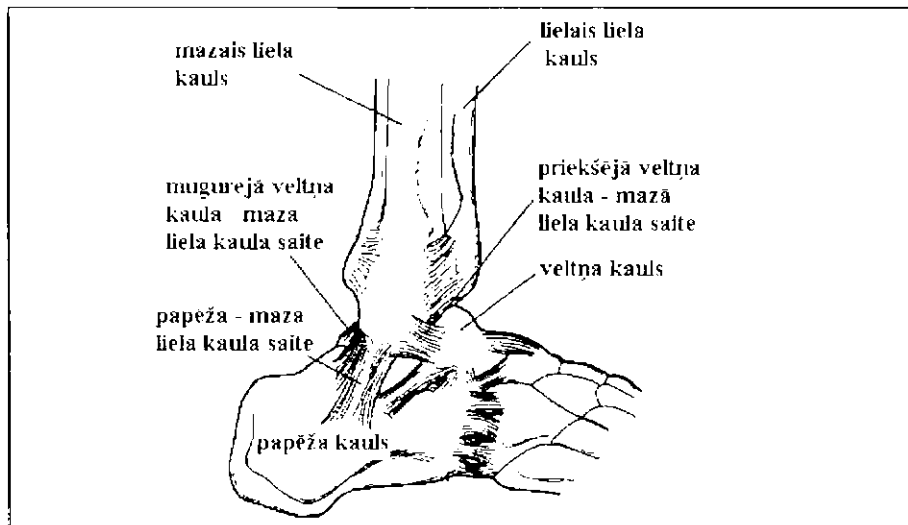
**Subtalārās locītavas** virsmas veido: augšējo – veltņa kauls, apakšējo – papēža kauls (1. zīm.). No mugurpuses šo locītavu veido veltņa kaula apakšējās virsmas ieliektā rieta un papēža kaula izliektā šķautne. Locītavas priekšējo un vidusdaļu veido divas ieliektās veltņa kaula rievās ar divām izliektām papēža kaula šķautnēm. Kustības subtalārā locītavā ir iespējamās 3 plaknēs:

- 1) inversijas ( $0 - 30^\circ$ ) un eversijas ( $0 - 10^\circ$ ) kustība (frontālā plaknē).
- 2) abdukcijas un addukcijas kustība (horizontālā plaknē).
- 3) plantārās fleksijas un dorsālās fleksijas kustība (sagittālā plaknē).

Locītavas gala stāvokļa sajūtu inversijā rada locītavas somiņas laterālās daļas un laterālo saišu iestiepums, bet eversijā – locītavas somiņas, deltveida saites un apakšstilba mugurējās grupas muskuļu iestiepums: eversiju ierobežo papēža kauls un *sinus tarsi*.



1. attēls. Pēdas talokrurālā locītava un subtalārā locītava, un to stabilizējošās saites (Whiting W.C., Zernicke R.E., 1998).



2. attēls. Pēdas locītavas laterālas saites, kas tiek sasnieptas pēdas "inversijas" traumas rezultātā (Loudon J., Bell S., Johnson J., 1998).

Locītavas stabilitāti nodrošina saites: 1) veltņa kaula kakla un papēža kaula (cervikālā talokalkaneālā) saite, kas sākas no apakšēji laterālās veltņa kaula šķautnes veltņa kaula kakla daļā, virzās uz leju un laterāli uz papēža kaula mugurējo virsmu, ierobežojot inversijas kustību. 2) veltņa kaula un papēža kaula starpkaulu (interosālā talokalkaneālā) saite, kas sākas no veltņa kaula apakšējās virsmas pie veltņa kaula balsta, virzās uz leju un laterāli uz papēža kaula mugurējo virsmu, ierobežojot eversijas kustību.

Locītavu saites ne tikai mehāniski nostiprina locītavas, bet saišu proprioceptori nodrošina CNS informāciju par kustību virzienu, ātrumu un locītavas stāvokli. Tādā veidā impulsācija no proprioceptoriem nosaka muskuļu sasprindzinājuma pakāpi un to saskaņotu darbību locītavā kustību laikā, tādējādi palielinot locītavas stabilitāti (Johansson H. et al., 1991a, Johansson H. et al., 1991b). Mehanoreceptoriem ir nozīme kinestētiskajās jeb kustību sajūtās, muskuļu tonusa noteikšanā un locītavu kustību refleksu norisē. Proprioceptori ietekmē gamma- motorneironu aktivitāti, līdz ar to arī muskuļu vārpstu uzbudināmību un iestiepuma refleksu jeb strečrefleksu norisi. Kustību amplitūdas galējos stāvokļos mehanoreceptoru kairinājums izraisa aizsargrefleksus, kas novērš saišu, muskuļu, to cipsu traumatizāciju un iespējamo locītavas mezģļjumu, kā arī palīdz saglabāt ķermeņa līdzsvara stāvokli. Saišu un mehanoreceptoru bojājums izraisa proprioceptoru deficītu pēc ceļa un pēdas locītavu traumām (Schutte M.J. et al., 1990). Rehabilitācijas procesā pēc šādām traumām jāņem vērā ne tikai strukturālās izmaiņas, bet arī proprioceptīvās jūšanas traucējumi (Johansson H. et al., 1991b).

Kustības abās šajās locītavās (talokrurālajā un subtalārajā) notiek saskaņoti un vienlaicīgi. Kustību veidi ir:

- 1) **supinācija** – kombinēta inversija subtalārajā locītavā ar pēdas plantāro fleksiju un iekšējo rotāciju talokrurālajā locītavā,
- 2) **pronācija** – kombinēta eversijas kustība subtalārajā locītavā ar pēdas dorsālo fleksiju un ārējo rotāciju talokrurālajā locītavā.

Pēdas saišu traumatizāciju vairākumā gadījumu nosaka locītavas stāvoklis traumas brīdī, traumu veicina pēdas plantārā fleksija, piemēram, piezemējoties pēc lēciena uz nelīdzenas virsmas (visbiežāk cita sportista kājas) (Whiting W.C. et al., 1998). Vairums (85%) pēdas saišu sastiepumu ir tā saucamas pēdas "inversijas traumas". Pēc traumas mehānisma tā patiesībā ir spēcīga pēdas supinācija (t.i., kombinēta pēdas plantārā fleksija talokrurālajā locītavā ar inversiju subtalārajā locītavā vienlaikus ar pēdas iekšējo rotāciju, kā rezultātā pēdas ass rotē jeb novirzās mediāli). Tomēr termins "pēdas inversijas trauma" ir tik plaši iegājis literatūrā un apritē, ka parasti to izmanto jēdziena "pēdas supinācija" vietā.

## Materiāls un metodika

Pētījumā piedalījās 14 vīriešu dzimuma sportisti, kas trenējas basketbolā un handbolā; 21 pēdā saites nebija traumetas, bet 7 pēdu locītavās bija atkārtoti sastieptas pēdas laterālās saites. Sportistu vidējais vecums bija  $21 \pm 2$  gadi, augums  $186 \pm 7$  cm un ķermeņa masa  $81 \pm 8$  kg. Pārbaudes tika veiktas, izmantojot



dinamometru sistēmu "REV - 9000" *Technogym* izokinētiskā darba režīmā. sportistiem veicot inversijas- eversijas kustības četros dažādos leņķiskās kustības ātrumos 30°/sek. (grādi sekundē), 60°/sek., 90°/sek. un 120°/sek. Kustību amplitūda bija maksimālā iespējamā katram sportistam.

Tika noteikti pēdas invertoru un evertoru muskuļu grupu parametri: maksimālais spēka moments (T<sub>max</sub>), laiks no kustības sākuma līdz maksimālā spēka momenta sasniegšanai (T), uzdotā kustības ātruma noturēšanas ilgums % no kustības norises laika (T<sub>not</sub>), vidējais muskuļu grupas veiktais darbs (A) un vidējā jauda (P). Tad šie parametri tika salīdzināti invertoriem un evertoriem veselā pēdas locītavā un pēdā pēc atkārtotiem laterālo saišu sastiepumiem.

## Rezultāti

Visi noteiktie parametri pēdas invertoru muskuļu grupai: maksimālais spēka moments, laiks no kustības sākuma līdz maksimālā spēka momenta sasniegšanai, uzdotā kustības ātruma noturēšanas ilgums % no kustības norises laika, vidējais darbs un vidējā jauda ticami neatšķiras veselām pēdām un pēdām pēc atkārtotiem laterālo saišu sastiepumiem ( $p > 0.05$ ) (1. tabula).

1. tabula

### Pēdas invertoru parametri normā (N) un pēc atkārtotiem pēdas laterālo saišu sastiepumiem (S), kas noteikti izokinētiskā darba režīmā

Leņķiskais ātrums	Pēdas loc. stāv.	T <sub>max</sub> , Nm	T, sec.	T <sub>not</sub> , %	A, J	P, W
30°/sek.	N	35 ± 7	0.68 ± 0.37	76 ± 15	26 ± 8	11 ± 4
	S	32 ± 7	0.62 ± 0.20	79 ± 8	30 ± 14	10 ± 2
60°/sek.	N	34 ± 7	0.40 ± 0.20	68 ± 13	27 ± 7	21 ± 5
	S	30 ± 6	0.37 ± 0.08	69 ± 9	21 ± 5	19 ± 2
90°/sek.	N	31 ± 7	0.36 ± 0.24	56 ± 7	25 ± 6	27 ± 6
	S	30 ± 6	0.28 ± 0.08	54 ± 7	21 ± 4	26 ± 6
120°/sek.	N	28 ± 7	0.29 ± 0.14	41 ± 8	20 ± 4	25 ± 6
	S	28 ± 5	0.26 ± 0.08	37 ± 9	19 ± 3	29 ± 6

Pēdas evertoru parametri ir atkarīgi no leņķiskā kustības ātruma (2. tabula). Ja kustības ātrums ir mazs (30°/sek. un 60°/sek.), evertoru attīstītais maksimālais spēka moments un to veiktais vidējais darbs traumētajās pēdas locītavās ir ticami zemāks nekā veselās pēdas muskuļiem ( $p < 0.05$ ). Ja kustības ātrums ir ļoti mazs - 30°/sek., tad evertoru attīstītā vidējā jauda ir ticami zemāka locītavās pēc pēdas laterālo saišu sastiepuma ( $p < 0.05$ ).

**Pēdas evertoru parametri normā (N) un pēc atkārtotiem pēdas laterālo saišu sastiepumiem (S), kas noteikti izokinētiskā darba režīmā**

Leņķiskais ātrums	Pēdas loc. stāv.	Tmax. Nm	T, sec.	Tnot. %	A. J	P. W
30°/sek.	N	36 ± 7	0.75 ± 0.64	79 ± 14	25 ± 5	10 ± 3
	S	<b>29 ± 4*</b>	0.55 ± 0.22	80 ± 6	<b>16 ± 3*</b>	<b>8 ± 1*</b>
60°/sek.	N	33 ± 7	0.47 ± 0.28	69 ± 10	25 ± 5	18 ± 3
	S	<b>27 ± 2*</b>	0.45 ± 0.17	68 ± 8	<b>18 ± 4*</b>	16 ± 2
90°/sek.	N	30 ± 5	0.37 ± 0.25	55 ± 8	25 ± 5	24 ± 3
	S	26 ± 3	<b>0.23 ± 0.07*</b>	52 ± 6	<b>18 ± 4*</b>	22 ± 2
120°/sek.	N	29 ± 7	0.33 ± 0.21	43 ± 8	20 ± 4	25 ± 6
	S	25 ± 2	<b>0.19 ± 0.03*</b>	37 ± 5	<b>15 ± 3*</b>	23 ± 4

\* Starpība ir statistiski ticama,  $p < 0.05$ .

Ja leņķiskais kustības ātrums ir liels (90°/sek. un 120°/sek.), tad maksimālā spēka momenta vērtības samazināšanās traumētajās pēdas locītavās nav statistiski ticama, bet laiks no kustības sākuma līdz maksimālā spēka momenta sasniegšanai pēdās ticami samazinās ( $p < 0,05$ ) pēc atkārtotiem laterālo saišu sastiepumiem, t.i., evertori ātrāk attīsta spēku. Traumēto pēdu evertoru veiktais darbs ir ticami mazāks ( $p < 0,05$ ), bet jaudas samazināšanās nav statistiski ticama, salīdzinot ar muskuļiem veselās pēdās.

## Diskusija

Leandersons J. u.c. (1999) pētīja pēdas muskuļu objektīvo parametru izmaiņas, izmantojot "Biodex" dinamometru sistēmu izokinētiskā darba režīmā inversijas - eversijas kustībās ar leņķisko kustības ātrumu 30°/sek. un 90°/sek. no 2. līdz 10. nedēļai pēc laterālo saišu sastiepuma. No 2. līdz 4. nedēļai pēc traumas pēdas invertoru un evertoru muskuļu grupu attīstītie maksimālie spēka momenti bija pazemināti, salīdzinot ar normu. Četras līdz desmit nedēļas pēc pēdas laterālo saišu sastiepuma invertoru attīstītais spēks atbilda normai, bet evertoru spejas attīstīt spēku joprojām bija pazeminātas. Šie dati sakrīt ar mūsu iegūtajiem rezultātiem - ticami zemākiem evertoru parametriem (maksimālo spēka momentu, vidējo darbu un jaudu). Pēdas evertoru spēka deficīts pēc saišu sastiepumiem ir atrasts arī citu autoru pētījumos (Komradsen L. et al., 1992).

Evertoru muskuļu grupa pēc atkārtotiem pēdas laterālo saišu sastiepumiem ātrāk attīsta spēku, kas dod iespēju palielināt to jaudu un panākt, ka tās vērtība ir tuva veselās pēdas evertoru jaudai ātrās kustībās (90°/sek. un 120°/sek.). Tās daļēji var kompensēt attīstītā spēka un veiktā darba samazinājumu evertoriem pēc pēdas laterālo saišu sastiepuma, līdz ar to vismaz daļēji palielināt pēdas locītavas stabilitāti.

## Kopsavilkums

Pēdas saišu sastiepums ir bieži sastopama trauma sportā. Īpaši sporta spēļu pārstāvjiem. Ja rehabilitācijas process pēc šādas traumas ir nepareizs, bieži rodas atkārtoti pēdas saišu sastiepumi. Mūsu darba mērķis bija noteikt visinformatīvākos parametrus, kas apstiprina noteiktu muskuļu grupu vājumu, kā sekas savukārt ir pēdas locītavas nestabilitāte.

Pētījumā piedalījās 14 vīriešu dzimuma sportisti, kas trenējas sporta spēlēs. 21 pēdā saites nebija traumētas, bet 7 locītavās bija atkārtoti sastieptas pēdas laterālās saites. Mērījumi tika veikti, izmantojot dinamometru sistēmu "REV – 9000" *Technogym*. Pēdas muskuļi tika pārbaudīti izokinētiskā darba režīmā, veicot pēdas inversijas – eversijas kustības četros dažādos leņķiskās kustības ātrumos - 30°/sek., 60°/sek., 90°/sek. un 120°/sek. Tika noteikti pēdas invertoru un evertoru muskuļu grupu parametri: maksimālais spēka moments, laiks no kustības sākuma līdz maksimālā spēka momenta sasniegšanai, uzdotā kustības ātruma noturēšanas ilgums % no kustības norises laika, vidējais katras muskuļu grupas veiktais darbs un attīstītā vidējā jauda. Tad šie parametri tika salīdzināti veselu, netraumētu pēdas invertoru un evertoru muskuļu grupām ar attiecīgajām muskuļu grupām pēdās pēc atkārtotiem laterālo saišu sastiepumiem.

Visi noteiktie parametri pēdas invertoru muskuļu grupai ticami neatšķiras veselām pēdām un pēdām pēc atkārtotiem laterālo saišu sastiepumiem ( $p > 0.05$ ).

Pēdas evertoru parametri ir atkarīgi no leņķiskā kustības ātruma. Ja kustības ātrums ir mazs (30°/sek. un 60°/sek.), evertoru attīstītais maksimālais spēka moments un to veiktais vidējais darbs traumētajās pēdas locītavās ir ticami zemāki nekā veselās pēdas muskuļiem ( $p < 0.05$ ). Ja kustības ātrums ir ļoti mazs (30°/sek.), tad evertoru attīstītā vidējā jauda ir ticami zemāka locītavās pēc pēdas laterālo saišu sastiepuma ( $p < 0.05$ ). Ja leņķiskais kustības ātrums ir liels (90°/sek. un 120°/sek.), tad maksimālā spēka momenta vērtības samazināšanās traumētajās pēdas locītavās nav statistiski ticama, bet laiks no kustības sākuma līdz maksimālā spēka momenta sasniegšanai ticami samazinās ( $p < 0.05$ ) pēdās pēc atkārtotiem laterālo saišu sastiepumiem, t.i., evertori ātrāk attīsta spēku. Traumēto pēdu evertoru veiktais darbs ir ticami mazāks ( $p < 0.05$ ), bet jaudas samazināšanās nav statistiski ticama, salīdzinot ar muskuļiem veselās pēdās.

## Pateicība

Pateicamies Latvijas Olimpiskajai vienībai par iespēju izmantot tai piederošo aparāturu mūsu pētījuma veikšanai.

Darbs veikts Latvijas Zinātnes padomes finansētā Projekta Nr.01.0036 ietvaros.

## LITERATŪRA

- Chan K.M., Maffulli N., Korkia P., Li R.C.T. (1996) Principles and Practice of Isokinetics in Sports Medicine and Rehabilitation. Williams and Wilkins printed in Hong Kong, P.141-146.
- Johansson H., Sjolander P., Sojka P. (1991) A sensory role for the cruciate ligaments. *Clinical Orthopaedics*, **268**: 161-178.
- Johansson H., Sjolander P., Sojka P. (1991) Receptors in the knee joint ligaments and their role in the biomechanics of the joint. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, **18**: 341-368.
- Konradsen L., Olesen S., Hansen H.M. (1992) Ankle sensimotor control and eversion strength after acute ankle inversion injuries. *American J. Sports Medicine*, **26**: 72-77.
- Korkia P., Tunstall P.D., Maffulli N. (1994) Epidemiologic study of training related injuries in triathlets. *Br. J. Sports Medicine*, **28** (3): 191-196.
- Leanderson J., Eriksson E., Nemeth G. (1993) Ankle injuries in basketball players. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, **1**: 200-202.
- Leanderson J., Bergquist M., Rolf C., Westblad P., Wigelius-Roovers S., Wredmark T. (1999) Early influence of an ankle sprain on objective measures of ankle joint function. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, **7**: 51-58.
- Loudon J., Bell S., Johnston J. (1998) The Clinical Orthopaedic Assessment Guide. Human Kinetics, printed in U.S., P. 175-211.
- Schutte M.J., Happel L.T. (1990) Joint innervation in joint injury. *Clin. Sports Med.*, **9**: 511-517.
- Watson A.W.S. (1999) Ankle sprains in players of the field games Gaelic football and hurling. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, **36**: 66-70.
- Whiting W.C., Zernicke R.F. (1998) *Biomechanics of Musculoskeletal Injury*. Human Kinetics, printed in U.S., P.167-174.

## Dzīves kvalitātes jautājumi onkoloģijā

Gunta Purkalne\*, Dagnija Leja\*\*, Uldis Vikmanis\*\*\*

\* P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

\*\* Rīgas Stradiņa universitāte

\*\*\* Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

Pārskatā aplūkota onkoloģisko slimnieku dzīves kvalitāte. Pašlaik tā ir aktuāla, jo pasaulē pieaug saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem, daļā valstu diagnostiskie rādītāji liecina par ielaistiem vēža gadījumiem. Darbā apskatītas dažādas iespējas novērtēt onkoloģisko slimnieku dzīves kvalitātes datus – fizisko, psiholoģisko, sociālo un garīgo labsajūtu. To var nodrošināt ar onkoloģisko slimnieku multidisciplināru aprūpi, kur sadarībā ar onkologu aprūpē iesaistītos psihologi, sociālie darbinieki, reliģisko konfesiju un arī sabiedrības pārstāvji.

**Raksturvārdi:** vēzis, ārstēšana, dzīvildze, dzīves kvalitāte.

Saslimstība ar ļaundabīgiem audzējiem pasaulē nemītīgi pieaug, un ik gadu primāri ar vēzi saslimušo slimnieku skaits pārsniedz 10 miljonus cilvēku. Valstīs ar zemāku ekonomiskās attīstības līmeni onkosaslimstības pieaugums ir straujāks, turklāt, salīdzinot ar attīstītām valstīm, lielākam procentam pacientu slimību diagnosticē lokāli izplatīta vai diseminēta procesa stadijā, kad radikāla terapija nav iespējama un cilvēku dzīves kvalitātes jautājumiem ir izšķiroša nozīme. Latvijas Vēža pacientu reģistra datu analīze liecina, ka arī mūsu valstī onkosaslimstība pastāvīgi palielinās, pēdējo 10 gadu laikā tā pieaugusi par 18%.

Onkoloģijas speciālistu darbības uzdevumi un rīcība katrā konkrētajā situācijā ir atšķirīgi, tomēr tie saistīti ar kādu no pamatnērķiem – pagarināt pacienta dzīvildzi, likvidēt vai mazināt dažādus slimības simptomus, aizkavēt un novērst slimības komplikācijas nākotnē vai arī uzlabot slimnieka dzīves kvalitāti, rast iespēju viņam justies labāk. Tradicionāli par onkologa darbības mērķi uzskata slimnieka izārstēšanu vai, ja tas nav iespējams, pacienta dzīvildzes pagarināšanu. Novērtējot terapijas rezultātus, gan zinātniskajā literatūrā, gan praksē pieņemts analizēt onkoloģisko slimnieku 5 gadu un kopējās dzīvildzes rādītājus, radikāli ārstētiem – bezrecidīva perioda ilgumu. Audzēju medikamentozās terapijas rezultātus analizē pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) standartizētiem ārstēšanas efektivitātes, terapijas toksicitātes novērtēšanas kritērijiem un ļoti vispārīga slimnieka stāvokli raksturojošu rādītāju – PVO piecpakāpju skalas vai, tagad retāk, pēc Karnofska indeksa (*D.Karnofsky, 1948*). Taču minētais terapijas novērtējums reāli neatspoguļo slimnieka viedokli par savu veselību kopumā. Lielāku, tomēr īslaicīgu efektivitāti atsevišķu audzēju gadījumā var iegūt ļoti intensīvas terapijas rezultātā, kad, slimnieku dzīvildzei nedaudz pieaugot vai pat nemainoties, ievērojami palielinās toksicitātes izpausmes, un viņa dzīves kvalitāte pat pasliktinās. Un otrādi, pēc PVO standartiem par

neefektīvu novērtētas medikamentozās terapijas, kad audzēja izmēri nav mazinājušies par 50% vai vairāk, nereti slimniekam uzlabojas vai izzūd slimības simptomi, pacients izjūt ievērojamu dzīves kvalitātes uzlabošanos un ārstēšanu novērtē pozitīvi (H.A.Burris et al., 1997; P.H.Eggleton et al., 1999; D.Osoba, 1994; V.Thatcher et al., 1995).

Jau 1985.gadā ASV Pārtikas un medikamentu pārvaldes (*Food and Drug Administration, FDA*) lēmums noteica, ka onkoloģijā, analizējot jauna medikamenta efektivitāti vēža ārstēšanā, līdzās standartizētiem terapijas efektivitātes rādītājiem jāprecizē arī dati par slimnieka dzīves kvalitātes izmaiņām (*J.R.Johnson, R.Temple, 1985*). Šobrīd visā pasaulē pieņemts klīniskajos pētījumos par jaunu pretvēža preparātu pielietošanu onkoloģijā dinamikā analizēt arī pacienta dzīves kvalitātes datus. Sevišķi aktuāla slimnieka dzīves kvalitātes problēma iezīmējas pēdējos gados, kad slimnieki kļūst par tiešiem, apzinīgiem sabiedrības veselības aprūpes patērētājiem un ārstēšanas procesā izmanto sarežģītas tehnoloģijas, ļoti dārgus medikamentus un nereti arī alternatīvas terapijas metodes. Slimniekam šodien ir daudz lielāka loma ārstēšanas metodes plānošanā, viņam nereti ir iespēja izvēlēties starp vairākiem piedāvātiem ārstēšanas variantiem. Šajā situācijā terapijas ieguvumu un riska pakāpes, terapijas efektivitātes un izmaksu novērtējumam, pacienta dzīves kvalitātes raksturojumam, slimnieka apmierinātībai ar sniegto medicīnisko palīdzību pievērš arvien lielāku nozīmi.

Ļaundabīga audzēja gadījumā cilvēka dzīvē iezīmējas vairāki periodi – diagnozes precizēšana, ārstēšanas plānošanas un izvēles laiks, kam seko terapija – operatīvā, staru, medikamentozā, kombinētā, simptomātiskā vai paliatīvā. Atkarībā no pielietotās terapijas iespējām un rezultātiem seko ilgstošs vai īsāks laiks pēc specifiskās terapijas. Pieaugot radikālas terapijas iespējām, pasaulē palielinās izārstēto vēža slimnieku kontingents (*cancer survivors*). ASV apmēram 60% visu slimnieku, kuriem diagnosticēts ļaundabīgs audzējs, pēc vēža diagnozes precizēšanas dzīvo ilgāk par 5 gadiem. Šādu radikāli ārstētu ilgdzīvotāju skaits pārsniedz 7 miljonus cilvēku. Latvijā kopējais onkoloģisko slimnieku skaits pašreiz pārsniedz 50 000, vairāk par 70% no tiem ir pacienti, kuriem pēc radikālas ārstēšanas pašreiz norādījumu par slimības aktivēšanos nav, tāpēc ir svarīgi precizēt šīs lielās slimnieku grupas dažādus dzīves kvalitātes aspektus.

Onkoloģiskā slimnieka dzīves kvalitāti nosaka ne tikai audzēja vai terapijas radītie traucējumi, bet arī no vecuma un citiem faktoriem atkarīga funkcionālā aktivitāte, simptomātika, kas saistīta ar menopauzi vai andropauzi, arī virkne papildu faktoru, piemēram, citas hroniskas slimības, sociāli ekonomiskie faktori, nodarbinātība, sociālie un kultūras faktori, partnera klātbūtne vai trūkums, sociālais atbalsts un aprūpe, veselības aprūpes nodrošinājums u.c.

Katram no augstāk aprakstītiem slimnieka dzīves posmiem piemīt savas īpatnības, atšķirīga šajos periodos ir cilvēku psihoemocionālā reakcija un fiziskais stāvoklis. Tikai atkārtota dzīves kvalitātes analīze dinamikā ļauj pilnībā novērtēt pielietotās terapijas rezultātus un priekšrocības atsevišķam indivīdam, bet salīdzinoši novērojumi kādā slimnieku grupā par konkrētās terapijas iespējām noteiktas audzēja lokalizācijas un izplatības gadījumā ļauj spriest jau plašāk. Tā kā terapijas plānošanā piedalās arī pats slimnieks, pirms ārstēšanas sākšanas pacients jāinformē par slimību, tās parasto gaitu, terapijas iespējām un sagaidāmajiem rezultātiem, par to, kādas dzīves kvalitātes

dimensijas var būtiski izmainīties. Jādod iespēja pacientam pašam novērtēt visus *pro* un *contra*, izvēloties kādu no piedāvātajiem ārstēšanas variantiem; šajā procesā dzīves kvalitātes raksturojums iegūst sevišķu nozīmi (S.Plāte, 2000; L.S.Fish, B.E.Lewis, 1999; R.D.Gelberet et al., 1998). Dzīves kvalitātes jēdziens integrāli raksturo cilvēka subjektīvo viedokli par viņa labsajūtu un veselības stāvokli. Literatūrā to apzīmē precīzāk – ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (*Health related quality of life, HRQL*) – un definē kā pacienta subjektīvu multidimensiālu izpratni par to, cik stipri slimība, tās sekas, ārstēšanas process vai tā blaknes ietekmē viņa fizisko, psihoemocionālo un sociālo labklājību (M.Baltiņš, 1999; D.F.Cella, 1988; J.H.Rowland, 1997). Dzīves kvalitāte ir subjektīvs jēdziens, ko raksturo pats slimnieks, konkrētajā laikā vai laika periodā analizējot savu fizisko, psiholoģisko, sociālo un garīgo labsajūtu. Saskaņā ar PVO ieteikumiem (M.Baltiņš, 1999; J.Staquet et al., 1998) iespējams vērtēt vismaz 6 dzīves kvalitātei būtiskus aspektus:

- fiziskos (sāpes, diskomforts, nogurums, miegs un tā kvalitāte, u.c.)
- psiholoģiskos (pozitīvas un negatīvas emocijas, spēja koncentrēties un veikt garīgu piepūli, pašcieņa, ķermeņa izskats, integritātes uztvere u.c.)
- neatkarības (spēja pārvietoties, veikt ikdienas aktivitātes, kā arī darbības atkarībā no regulāras ārstēšanas u.c.)
- sociālos
- apkārtnes (drošības izjūta, veselības un sociālās aprūpes pieejamība un kvalitāte u.c.)
- garīgos (personiskie uzskati, spēja baudīt mākslu u.c.)

Uzskata, ka onkoloģiskajiem slimniekiem jāraksturo vismaz 4 dzīves kvalitātes dimensijas – funkcionālais stāvoklis, fiziskā, psiholoģiskā un sociālā labsajūta, pēc vajadzības pētāmo jautājumu loku paplašinot (H. deHaes, 1997; G.M.Kiebert, 1997; I.F.Nuamach, 1999). Dzīves kvalitātes *fiziskās izmaiņas* var radīt pats audzējs, tā progresija vai metastazēšanās, kad slimniekam bieži ir sūdzības par sāpēm, kaheksiju, hronisku noguruma sindromu (*fatigue*) u.c. Tomēr nereti pacientam fiziskas grūtības rodas arī terapijas rezultātā – tās var būt pēcoperācijas sāpes, alopecija, šķebnāšana, vemšana, noguruma sindroms, stomatīts, mukozīts vai diareja pēc medikamentozās terapijas, kā arī sūdzības sakarā ar iatrogēni radīto menopauzālo sindromu. Slimnieka *psiholoģiskā labklājība*, kā minēts agrāk, ir integrāls jēdziens, ievērojamas novirzes šajā sfērā saistītas ar ļoti daudziem momentiem. Šeit jāmin bailes par ārstēšanas rezultātiem, bailes no sāpēm un nāves, psihoemocionālās izmaiņas, kas saistītas ar izmaiņām ķermeņa integritātē un izskatā, ar fizisko nepilnvērtību nepilnīgu kompensāciju un seksualitātes izmaiņām, kā arī garastāvokļa labilitāti, domāšanas, uztveres izmaiņām, uzvedības īpatnībām u.c. Pēc M.H. Levy datiem, psiholoģisku distresu novēro vismaz 30% vēža slimnieku, šis skaitlis atsevišķās slimnieku grupās svārstās no 20–50%. Bieži par savu stāvokli slimnieks ārstam nestāsta, tāpēc distresa stāvoklis netiek diagnosticēts, tas netiek adekvāti novērtēts un ārstēts (M.H.Levy, 2000). Praksē ļoti svarīgi ir šo distresa stāvokli skrīnēt, savlaicīgi precizēt, adekvāti novērtēt un nepieciešamības gadījumā korigēt (J.C.Holland, 2000; M.H.Levy, 2000). Psihoemocionālā stāvokļa izmaiņas rada vai pastiprina arī finansiālas problēmas, darba zudums vai tā izmaiņas un personas neatkarības ierobežojums vai pilnīgs zaudējums.

kā arī daudzi citi faktori. Jāatzīmē, ka slimības progresēšanas gaitā pacienti tomēr ir spiesti pakļauties realitātei un "sadzīvot" ar savu slimību. tādēļ gan viņu, gan arī ģimenes locekļu neapmierinātība ar situāciju nereti var pieaugt.

Ļaundabīgu audzēju gadījumā slimniekiem var konstatēt izmaiņas dažādās dzīves kvalitāti raksturojošās sfērās, un katrā situācijā ir svarīgi noteikt šī jautājumu loka individuālās prioritātes (S.B.Detmar, N.K.Aaronson, 1998; C.Hurny et al., 1998; D.P.Lubeck et al., 1999; P.Naumah et al., 1999; T.Rustoen et al., 1999). Parasti cilvēka dzīves kvalitāti nosaka slimības izplatība. Procesa agrīnās stadijās, pēc diagnozes precizēšanas un koncentrējoties terapijai, prevalē psihoemocionālās problēmas, kamēr izplatītas slimības stadijā svarīgāku nozīmi iegūst dzīves kvalitātes funkcionālie un fiziskie domēni, ko nosaka dažādām audzēju lokalizācijām raksturīgā simptomātika. Staru un medikamentozās terapijas laikā slimnieku dzīves kvalitāti ievērojami ietekmē ārstēšanas procesa blaknes. Pieaugošu nozīmi dzīves kvalitātes novērtējumā slimnieki velta seksuālo izmaiņu un garīgās labklājības izmaiņām (P.A.Ganz, 2000; L.R.Schover et al., 1997). Ļoti svarīgi jau ārstēšanās procesa sākumā pacientu informēt par slimības raksturu un gaitu, par radikālas vai paliatīvas ārstēšanas iespēju un dzīves kvalitātes izmaiņām pēc terapijas. Dzīves kvalitātes uzlabošana šodien ir noteicošais rādītājs ķīmijterapijas lietderības izvērtēšanai vairāku lokalizāciju audzēju gadījumā, kad vēl nesen no citostātiskās terapijas atturējās tās zemās efektivitātes dēļ. Te jāmin nesīkšūnu plaušu, aizkuņģa dziedzera un prostatas vēzis, kad ārstēšanas rezultātā neizdodas iegūt ievērojamu audzēja masas samazināšanos un dzīvildzes pieaugumu, tomēr klīniskajos pētījumos atzīmēta ievērojama slimības simptomātikas un dzīves kvalitātes uzlabošanās, kas terapiju attaisno (H.A.Burris et al., 1997; V.Heinemann, 2000; M.Markman, 1997; V.Thatcher et al., 1995). Svarīgi ir noteikt to minimālo klīnisko izmaiņu apjomu, ko slimnieks uzskata par subjektīvi nozīmīgu, lai piekristu piedāvātajai terapijai (R.Jaeschke et al., 1989; D.Osoba et al., 1998). Tikpat svarīgi ir salīdzinošie pētījumi dzīves kvalitātes jomā, izvēloties konkrētas t.s. balstterapijas vai arī paliatīvās terapijas metodes, kad noteiktās situācijās pamatota ir jaunu, salīdzinoši dārgu medikamentu pielietošana (bisfosfonāti, adekvāta antiemētiskā, antiānēmijas terapija u.c.), kas nedod tiešu pretaudzēja efektu, bet ievērojami uzlabo slimnieka dzīves kvalitāti, aizkavē atsevišķu slimības komplikāciju rašanos un gala rezultātā pat ir ekonomiski izdevīgāka (J.J.Bohy, 1999; I.J.Diel, 1999; D.Baltiņa, M.Zvaiņņnīte, 1994; D.Leja u.c., 1998).

## Dzīves kvalitātes novērtēšanas metodes

Slimnieka dzīves kvalitātes uzlabošana, nenoliedzami, vienmēr ir bijusi ārstu uzmanības lokā. Sākumā arī dzīves kvalitātes pētījumu mērķis bija aprakstīt, dokumentēt slimības un ārstēšanas ietekmi uz pacienta veselības stāvokli, lai iedziļinātos, kā tieši slimnieks novērtē dzīvi, ievērojami palielinoties onkoloģisko slimnieku skaitam, pieaugot slimnieku dzīvildzei, kā arī piedāvāto terapijas iespēju variantiem un ārstēšanas izdevumiem, slimnieku dzīves kvalitātes raksturojums ir kļuvis par noteicošu faktoru optimālas terapijas izvēlē, tās izmaksu, risku un ieguvumu novērtēšanā.



Unificētas metodes cilvēka dzīves kvalitātes precīzai novērtēšanai pašreiz nav. Kā iepriekš minēts, novērtējums jāveic pašam slimniekam, nevis ieinteresētas farmaceitiskās firmas darbiniekam, ārstam vai citai pacientu aprūpētājai personai. Piedāvāti vairāki varianti, kā vienkāršākā veidā iegūt informāciju par pacienta fizisko un psiholoģisko stāvokli, sociālajām problēmām, attieksmi pret savu slimību, ārstēšanas procesu un tā rezultātiem. Šis multidimensiju novērtējumu komplekss jāizsaka mērāmās, salīdzināmās skaitliskās vienībās. Dzīves kvalitātes novērtējumam jābūt informatīvam, ticamam, atkārtoti novērtējamam dinamiskā, tam jābūt pietiekoši jutīgam, lai elastīgi atspoguļotu onkoloģiskā pacienta stāvokļa izmaiņas, metodei jābūt īsai, vienkāršai un viegli realizējamai (*E. Buelatori et al.*, 1993; *G.M. Kiebert*, 1997).

Dzīves kvalitātes analīzei iespējamas 2 pieejas metodes, kas 1) pamatojas uz psihometrisku dažādu simptomu novērtēšanu vai arī 2) slimnieka izvēles principu, preferenci (*D. Revicki*, 1997).

Pēc psihometriskās metodes parasti izmanto anketēšanu. lūdzot respondentam novērtēt slimības simptomu esamību, biežumu un intensitāti, viņa spējas, jūtas, uzvedību u.c. Ļoti bieži slimnieku dzīves kvalitāti novērtē pēc aptaujas lapām par slimnieka veselības stāvokli. Tās var būt gan vispārēja profila, gan konkrētākas, kas paredzētas noteiktu slimību un pat specifisku jautājumu risināšanai (domēnu specifiskas). Vispārēja profila anketas ietver ļoti plašu jautājumu loku un ir piemērotas lielu sabiedrības grupu veselības stāvokļa novērtēšanai dažādu slimību gadījumos, taču tās elastīgi neatspoguļo klīniskā stāvokļa izmaiņas. Tādas ir plaši pazīstamās anketas – Nottinghamas veselības profils, SF-36 (*the Medical Outcomes Study Short Form*) u.c. Ļaundabīgu audzēju gadījumā plaši pazīstamas ir EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) QLQ-C30 dzīves kvalitātes aptaujas lapas, kas pieejamas 18 valstīs un reāli tiek pielietotas vismaz 200 klīniskajos pētījumos onkoloģijā (*N.K. Aaronson et al.*, 1993; *P. Fayers et al.*, 1995; *M. Fiorentio*, 1999; *S. Kassa*, 1996; *D. Osoba et al.*, 1998). Šī anketa ietver 30 jautājumus par 5 atsevišķām veselības stāvokļa dimensijām, kā arī onkoloģiskajiem slimniekiem tipisku 3 simptomu novērtējumu (hronisks nogurums, sāpes un šķebnināšana, vemšana). Pēdējie divi ir integrāli, visaptveroši jautājumi par sava veselības stāvokļa raksturojumu kopumā. Par katru jautājumu slimnieks izvēlas vienu no iespējamiem četriem skaitliski apzīmētiem atbildes variantiem, kur 1 apzīmē to, ka simptoma nav, bet 4 – ļoti izteiktu pazīmi. Integrālo jautājumu analīzē, slimniekam pašam novērtējot savas veselības vispārējo stāvokli un dzīves kvalitāti, paredzēta 7 pakāpju gradācija. Pēc noteiktas sistēmas novērtējot atbildes skaitliskās vērtības, var salīdzināmos skaitļos raksturot gan dzīves kvalitātes atsevišķus aspektus, gan arī analizēt konkrētas izmaiņas dinamiskā, pēdējos gados EORTC QLQ-C30 anketa ir individualizēta atsevišķu audzēju lokalizāciju gadījumiem, katrā variantā jautājumu loku īpaši korigējot vai paplašinot (*M.A. Springers*, 1998). Slimības specifiskās anketas ļauj sīkāk analizēt dzīves kvalitātes izmaiņas tikai konkrētās apsekojamās grupas ietvaros.

Pētījumos par kāda faktora ietekmi uz noteiktu simptomātiku lieto simptomu specifiskas anketas vai vizuālo analoģu skalas, lūdzot slimnieku grafiskā veidā uz lineārās skulas raksturot viņa konkrētās veselības stāvokli. Analizējamo simptomu parasti raksturo plašā diapazonā no vērtības 0 (visliktākā iespējamā izpausme) līdz 10 (vislabākā veselība). Šis novērtējums ir vienkārši izdarāms un salīdzināms.

ticams, viegli atkārtojams dinamikā. Šādā veidā viegli novērtēt visdažādākos jautājumus – sāpju intensitāti, noguruma sindromu, seksuālo funkciju, dažādas terapijas blaknes u.c.

Salīdzinoši pētījumi ir izdarīti, lai pētīt dzīves kvalitāti vai tās atsevišķus domēnus, iespējami vienkāršotu aptaujas anketas, nemazinot to informatīvo vērtību. *M.Fisch* un līdzautoru pētījumi liecina, ka, lai izvērtētu depresiju ambulatoriem onkoloģiskajiem slimniekiem, divu jautājumu anketa ar graduētu 5 pakāpju atbildēm ir līdzvērtīga komplicētām, detalizētām anketām (*M.J.Fisch et al.*, 1999). Vienkāršots variants ir uzskatāmā, demonstratīvā, ilustratīvi izveidota Dartmutas COOP/WONC A karte cilvēka veselības kvalitātes vispārīgai raksturošanai, kas ļauj ļoti īsā laikā iegūt orientējošus datus par pacienta dzīves kvalitātes pamatrādītājiem un kas ir atzīta par piemērojamu arī onkoloģiskā slimnieka dzīves kvalitātes raksturošanai dinamikā (*K.C.Sneeuw*, 1997; *C. van Weel*, 1993, 1995).

Zinātniskās pētniecības līmenī nepieciešams, lai novērojamās slimnieku grupas ar atšķirīgiem terapijas variantiem būtu salīdzināmas pirms terapijas sākšanas, lai rūpīgi analizētu iespējamās dzīves kvalitātes atsevišķu dimensiju izmaiņas terapijas sākuma posmā un novērojumus atkārtotu atbilstoši plānotajam, lai konstatētās dinamiskās izmaiņas katrā novērotajā grupā un atšķirības starp tām salīdzinātu, pielietojot statistiskās apstrādes metodes.

Bez tradicionālās dzīves kvalitātes novērtēšanas metodes pēdējā laikā arvien lielāku popularitāti gūst arī otra pieeja, kas pamatojas uz slimnieka izvēli, preferenci (*preference-based measurement*). Slimnieks dod savu kvantitatīvu vērtējumu par esošo veselības stāvokli un labklājību (*utility*), raksturojot to ļoti vispārīgi amplitūdā no 0 – 1, kad 0 atbilst vissliktākajam (nāve), bet 1 – pilnīgai veselībai. Slimnieka dzīvildzi raksturo ar dzīves kvalitātes rādītāja korekciju (*H.deHaes, M.A.Sprangers*, 1997), iesakot apzīmējumu – kvalitātes koriģēta dzīvildze (*the Quality-Adjusted Survival*). Pēdējo gadu salīdzinošos pētījumos onkoloģisko slimnieku dzīvildze tiek analizēta vēl detalizētāk, iedalot to 3 periodos. Pirmais ir toksicitātes periods (*Tox*), kas raksturo laika posmu ar dažāda veida toksicitāti un blaknēm pirms procesa aktivācijas pazīmēm. Tālāk analizē laika perioda garumu, kurā nav slimības simptomātikas un toksicitātes pazīmju (*TWIST, Time without symptoms of progression and toxicity*), un laika posmu pēc slimības progresa (*Prog*). Kvalitātes koriģētu dzīvildzi analizē, summējot toksicitātes un audzēja progresēšanas periodu ilgumu, kvantitatīvi novērtējot dzīves kvalitātes pasliktināšanos šajos posmos un iegūtos rezultātus salīdzinot ar līdzīgiem datiem laika posmā, kad nav slimības progresēšanas simptomu. Pēc kompleksas analīzes un kopējo ieguvumu matemātiska raksturojuma dzīves kvalitātes jomā vairāku onkoloģisko slimību gadījumā ir iespēja izvēlēties terapiju. Preferences jeb izvēles metode ļauj respektēt paša slimnieka vēlmi, izvērtēt ekonomiskās prioritātes optimālākā terapijas veida novērtēšanā, jo jāievēro ļoti lielās ķīmijterapijas izmaksas.

Onkoloģijā dažreiz ir iespēja izvēlēties starp dzīves ilgumu un tās kvalitāti. Teorētiski 1 gada dzīvildze ar veselības novērtējuma rādītāju  $x$  ir tikpat vēlama kā 6 mēnešus ilga dzīve ar rādītāju  $2x$  (*J.Weeks*, 1997). Pacientam var piedāvāt izvēlēties terapijas variantu, kas var būt riskants, bet dot ievērojamu dzīves kvalitātes uzlabojumu (*Drevicki*, 1997). Dzīves ilgums, ar kuru respondents riskē, ejot uz kompromisu, liecina par slimnieka sliktu dzīves kvalitāti.

Plaši pētījumi slimnieku dzīves kvalitātes novērtēšanā pasaulē publicēti tikai pēdējo gadu laikā. Ļoti svarīgi ir slimnieka dzīves kvalitātes pašnovērtēšanu ieviest praksē; tas ļautu ne tikai precīzāk izvēlēties ārstēšanas metodi, bet palīdzētu ārstam identificēt fiziskās, psihoemocionālās, garīgās un sociālās problēmas, kas aktuālas slimniekiem dažādās lokalizācijas ļaundabīgu audzēju procesa dažādās stadijās gan terapijas laikā, gan arī ilgus gadus pēc veiktās radikālās ārstēšanas.

Latvijā pētījumi, kas raksturo onkoloģijas slimnieku dzīves kvalitāti, publicēti tikai pēdējo gadu laikā. Pacientu dzīves kvalitātes novērtēšanu atbilstoši EORTC prasībām, izmantojot QLQ C30 aptaujas lapas, veic visi Latvijas Onkoloģijas centra speciālisti, kuri piedalās multicentru klīniskajos pētījumos medicīniskajā onkoloģijā. Lai slimniekiem būtu vienkāršāk raksturot savas dzīves kvalitātes atsevišķus aspektus un dot tās vispārēju novērtējumu, esam izveidojuši COOP/WONCA grafiskās anketas pārveidotu variantu, kuru izmantojam, analizējot kombinētas terapijas un bisfosfonātu efektivitāti krūts vēža slimniecēm skeleta metastāžu gadījumā (D.Leja u.c., 1998). Pacientēm analizējam tādas dzīves kvalitātes aspektus kā fizisko aktivitāti, emocionālo labsajūtu, spēju veikt ikdienas darbus, sociālo aktivitāti, sāpes un pretsāpju medikamentu lietošanas intensitāti, kā arī viņu subjektīvo vispārējo veselības stāvokļa un dzīves kvalitātes novērtējumu. Nopietni pētījumi par dzīves kvalitāti ir veikti resnās zarnas vēža slimniekiem medikamentozās terapijas laikā (S.Plāte u.c., 1999), ir klīniski novērojumi par dzīves kvalitātes rādītāju uzlabošanos onkoloģiskajiem slimniekiem anēmijas gadījumā, specifisko ārstēšanu papildinot ar mērķtiecīgu antianēmisku terapiju (G.Purkalne u.c., 2000). Ir publicēti pētījumi par dzīves kvalitāti pacientiem pretsāpju un antiemētiskās terapijas gadījumā (D.Baltiņa, M.Zvaigznīte, 1993), izdarīta salīdzinoša dzīves kvalitātes analīze slimniecēm pēc krūts vēža radikālas operācijas saudzējoša un plašāka operācijas varianta gadījumā (U.Vikmanis, 1999; U.Vikmanis u.c., 1999). Taču jāatzīmē, ka līdz šim laikam Latvijā veiktie pētījumi slimnieku dzīves kvalitātes jomā ir epizodiski, izdarīti pārsvarā tikai konkrēta zinātniskā darba vai starptautisku multicentru klīnisku pētījumu ietvaros un praktiskajā onkoloģijā maz pielietoti.

Realizējot savus zinātnisko darbu projektus onkoloģijā un iekļaujoties starptautisko klīnisko pētījumu grupās, mūsu ārsti Latvijā jau šodien slimnieku dzīves kvalitātes novērtēšanai velta tikpat nozīmīgu lomu kā terapijas efektivitātes raksturošanai. Tomēr plašāka šīs metodes ieviešana ārsta darba ikdienas praksē sniegtu speciālistiem sīkāku informāciju par pacienta veselības detalizētākiem aspektiem un kopējo dzīves kvalitāti, kas slimniekam kopā ar ārstu ļautu pārdomāti izvēlēties individualizētu terapijas metodi, kā arī pavērtu ceļu savlaicīgai un labākai konstatēto blakņu diagnostikai un korekcijai. Dzīves kvalitātes detalizēts novērtējums dziļāk atsegtu slimnieku aktuālo problēmu fokusu, kas ikdienas darbā ārstam reizēm paliek nepamanīts (G.P.Browman, 1999; M.I. Tamburini, 2000). Analizējot un respektējot dzīves kvalitātes novērtēšanas rezultātus, liels skaits pacientu, kas sirgst ar ļaundabīgiem audzējumiem, būtu apmierinātāki ar ārstēšanas procesu un iegūtajiem rezultātiem, tāpat arī pārdomātāk varētu plānot slimnieku rehabilitācijas procesu (A.Bredart and D.Razavi, 1997; W.H. Van Harten et al., 1998; K.A. Scudulman et al., 1997). Turklāt arī sekmīgāk varētu veikt vēža slimnieka multidisciplināru aprūpi, vienlaikus ar dažādu specialitāšu medicīnas darbiniekiem tajā plašāk iesaistot psihologus, sociālos darbiniekus, dažādo reliģisko konfesiju un arī sabiedrības pārstāvjus.

## SUMMARY

An evaluation of the quality of life of the oncology patient is reported in this paper. Life quality indicators in cancer patients are important especially in countries with growing cancer incidence and late diagnosed cases. The paper discusses cancer patients' life quality assessment, including physical, psychological and social indicators. To achieve a high quality of life, a multidisciplinary team approach (oncologists, psychologists, social workers, religion denominatrans and society representatives) is used.

**Key words:** cancer, treatment, life span, standart of living.

## LITERATŪRA

1. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1993; 85(5):365-376.
2. Aaronson N.K. Assessing the quality of life of patients in cancer clinical trials: common problems and common sense solutions. *Europ. J. Cancer*, 1992; 28A: 1304-1307.
3. Allison P.J., Locken D., Feine J.S. Quality of life. A dynamic construct. *Soc. Sci. Med.*, 1997; 45: 221-230.
4. Avis N., Stellato R, Lawrence R. Medical and psychosocial factors affecting quality of life among newly diagnosed breast cancer patients age 50 and under. *ASCO 55<sup>th</sup> Meeting, Atlanta, 1999. Proceedings*, 18(2237): 5799.
5. Ballatori E., Roila F., Basurto C. et al. Reliability and validity of a quality of life questionnaire in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 1993; 29A(suppl.1): 63-69.
6. Baltiņa D., Zvaigznīte M. 5 HT3 receptoru antagonistu antiemētiskā darbība un ķīmij preparātu inducētās vemšanas novērtēšana ar navobānu. *Latvijas Ārsts*, 1993; 4: 410-413.
7. Baltiņš M. Dzīves kvalitātes jēdziens onkoloģijā. / D.Baltiņa (red.). *Klīniskā onkoloģija*. Rīga: Zvaigzne, 1999. 125-127.lpp.
8. Bredart A., Razavi D. Preservation of wellbeing in cancer patients: role of quality of life and satisfaction with care assessments. *Oncology in Practice*, 1997; 1:16-17.
9. Browman G.P. Science, language, intuition, and the many meanings of Quality of life. *J Clin Oncol.*, 1999; 17(6): 1651-1653.
10. Burris H.A., Moore M.J., Andersen J et al. Improvement in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. A randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15 (6): 2403-2413.
11. Body J.J. Bone metastases. Therapeutic advances in Oncology. *ECCO 1999*, Vienna, Austria, 1999. 21-24.
12. Cella D.F., Cherin E.A. Quality of life during and after cancer treatment. *Compr. Ther.*, 1988; 14: 69-75.
13. Cole B.F., Glantz M.J., Jaeckle K., Chamberlain M. Quality-adjusted time without symptoms and toxicity (Q-TWIST) comparison of sustained release cytarabine vs methotrexate treatment for patients with carcinomatous meningitis. *Proc. ASCO*, 1998; 17: 1560.
14. Demetri G.D., Kris M., Wade J., Degas L., Cella D. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor

- type: results from a prospective community oncology study. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16(10): 3412-3425.
15. Detmar S.B., Aaronson N.K. Quality of life assessment in daily clinical oncology practice: a feasibility study. *Eur. J. Cancer*, 1998; 34(8): 181-186.
  16. Diel IJ., Lichinitser M.R., Body J.J. et al. Improvement in bone pain, quality of life and survival time of breast cancer patients with metastatic bone disease treated with intravenous ibandronate. *ECCO 1999, Vienna, Abstr.* - P. 269.
  17. Eggleton S.P.H., Twelves C.J., Miles D.W. et al. Quality of life audit during metastatic breast cancer chemotherapy: analysis of 101 patients treated with docetaxel. *Proc ASCO*, 1999; 18: 472.
  18. Eglīte P. Par dzīves kvalitāti un tās pētījumiem. *LZA Vēstis*, 2000; 54(5/6): 1.
  19. Fayers P., Aaronson N., Bjordal K. et al. EORTC QLQ C30 scoring manual. / The EORTC study group on quality of life. EORTC Data Center, Brussels, 1995.
  20. Fiorentino M.V. Diagnostic approach to clinical oncology. Padova: Piccin Nuova Libreria S.p.A., 1999. - P. 358-361.
  21. Fisch H.J., Marx R.M., Brams M.J. Use of a two-question screening survey for depression in outpatient with advanced cancer. *Proc. ASCO*, 1999; 18: 2241.
  22. Fish I.S., Lewis B.E. Quality of life issues in the management of ovarian cancer. *Semin. Oncol.*, 1999; 26(Suppl.1): 32-39.
  23. Ganz P.A. Long-term complications after primary therapy of breast cancer. *ASCO 2000, New Orleans: Educational Book*. - P. 393-399.
  24. Geels P., Eisenhauer E., Bezjan A., Zec B., Day A. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast disease. *J. Clin. Oncol.*, 2000; 18(2): 2395-2405.
  25. Gelber R.D., Bonetti M., Cole B.F. et al. Quality of life assessment in the adjuvant setting: is it relevant? International Breast Cancer Study Group. *Recent Results Cancer Res.*, 1998; 152: 373-389.
  26. De Haes H. Quality of life in cancer research and care. *Oncology in Practice*, 1997; 1: 4-5.
  27. De Haes H., Sprangers M.A.G. Evaluating quality of life in cancer patients. *Textbook of Medical Oncology / Ed. F.Cavalli et al.* London: Martin Dunitz Ltd, 1997. - P. 416-428.
  28. Van Marten W.H., van Noort O., Warmerdam R., Hendricks H., Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. *Int. J. Rehabil. Res.*, 1998; 21(3): 247-257.
  29. Hamilton A., Piccart M. The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in the second-line treatment of advanced breast cancer. *Ann. Oncol.*, 1999; 10(4): 377-384.
  30. Heinemann V. Gemzar: State of art in pancreatic cancer. *Gemzar and Alimta in the treatment of solid tumors*. Milan, 2000. - P. 7-10.
  31. Holland J.C. An algorithm for rapid assessment and referral of distressed patients. *ASCO 2000, New Orleans: Educational Book*, 2000. - P.129-138.
  32. Holland J.C. *Psycho-Oncology*. Oxford: Oxford University Press, 1998. - P.1189.
  33. Hurry C., Bernhard J., Coates A. Quality of life assessment in the International Breast Cancer Study Group: past, present, and future. *Recent Results Cancer Res.*, 1998; 152: 390-395.
  34. Hwang S., Chang V.L., Cogswell J., Ohanian M., Kasimis B. Fatigue, depression, symptom distress, quality of life and survival in male cancer patients at a VA Medical Center. *35<sup>th</sup> ASCO meeting 1999: Proceedings*. - P. 5946.
  35. Jaesche R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status: Ascertain the minimal clinically important difference. *Control Clin. Trial*, 1989; 10:407-415.

36. Johnson J.R., Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat. Rep.*, 1985; 69: 1155-1159.
37. Kaasa S. Is quality of life assessment possible and worthwhile? *21<sup>st</sup> ESMO Congress, Vienna, Austria: Educational Book*, 1996. P. 209-212.
38. Kaasa S., Mastekaasa A., Naess S. Quality of life of lung patients in randomized clinical trial evaluated by a psychological well-being questionnaire. *Acta Oncol.*, 1988; 27: 335-342.
39. Karnofsky D.A., Abelman W.H., Craver L.F. et al. The use of nitrogen mustards in palliative treatment of carcinoma. *Cancer*, 1948; 1: 634-656.
40. Kiebert G.M. Quality of life in oncology: Why and how can we evaluate this aspect in cancer care. *Radiol. Oncol.*, 1997; 31(2): 239-243.
41. Klee M.C., King M.T., Machin D., Hansen H.H. A clinical model for quality of life assessment in cancer patients receiving chemotherapy. *Annals of Oncology*, 2000; 11(1): 23-30.
42. Leja D., Purkalne G., Kudaba I. et al. Bisphosphonates for the management of bone metastases in breast cancer. *2<sup>nd</sup> Baltic congress of Oncology and Radiology*; Riga, Latvia, 1998. P. 49.
43. Levy M.H. Guidelines for distress management in patients with cancer: back to the future. *ASCO 2000, New Orleans: Educational Book*, 2000. P. 139-142.
44. Lubeck D.P., Litvin M.S., Henning J.M. et al. Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *Urology*, 1999; 53(1): 180-186.
45. Markman M. Clinical response versus clinical benefit in oncology: not necessarily equivalent terms. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1997; 123(7): 363-364.
46. Meadows A.T. Cancer survivors: Future clinical and research issues. *34<sup>th</sup> Ann. meeting ASCO, Los Angeles, California, 1998: Educational Book*. - P.115-117.
47. Neymark N., Kiebert W., Torfs K., Davies L., Payers P., Miner B., Gelber R., Guyatt G., Kind P., Machin D., Nord E., Osoba D., Revički D., Schulman K., Simpson K. Methodological and statistical issues of quality of life (QoL) and economic evaluation in cancer clinical trials: report of a workshop. *Eur. J. Cancer*, 1998; 34(9): 1317-1333.
48. Nuamah I.F., Cooley M.E., Fawcett J., McCorkle R. Testing a theory for health-related quality of life in cancer patients: a structural equation approach. *Res. Nurs Health*, 1999; 22(3): 231-242.
49. Osoba D. Lesson learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J. Clin Oncol.*, 1994;12: 608-616.
50. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality of life scores. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16(1): 139-144.
51. Plāte S. Ķīmijterapija laikmetu griežos. *Acta Oncologica Latviensia*, 2000; 4(1): 3-7.
52. Plāte S., Eglīte A., Bērziņš J. Treatment options for elderly colon cancer patients. *Ann. Oncol.*, 1998; 9: 90.
53. Porzsolt F., Borneff Ch., Sellenthin Ch., Dahlbender R., Schouli J., Holch S., Marre E. Quality of life rosettes describe the specificity of disease-related symptoms. *ASCO 35<sup>th</sup> Annual Meeting, Atlanta, 1999: Proceedings*. - P.581.
54. Purkalne G., Hegmane A., Leja D. The use of erythropoietin in cancer patients with anemia. *Baltic States Haematologists Congress, Riga, Latvia, 2000: Abstr. Book*. - P.63.
55. Ratniece G., Sants M., Sosars V., Stirna D., Suveizde R., Vītola E. Paliatīvā aprūpe. Rīga, 1997. - 52 lpp.
56. Revički D. Assessing health-related quality of life in clinical trials and practice settings: an overview. *33<sup>rd</sup> Ann. meeting ASCO, Colorado, 1997: Educational Book*. P. 350-352.

57. Rowland J.H. Outcomes assessment: cancer-specific quality-of-life measures-beyond the research setting. *33<sup>rd</sup> Ann. meeting ASCO, Colorado, 1997: Educational Book*. P. 342-349.
58. Rustoen T., Moum T., Wiklund T., Hanestad B.R. Quality of life in newly diagnosed cancer patients. *J. Adv. Nurs.* 1999; 29(2): 490-498.
59. Schover L.R., Montague D.K., Lakin M.M. Sexual problems. *Principles and Practice of Oncology* - ed. V.T.DeVita, S.Hellman, S.A.Rozenberg, 5th ed., Lippincott-Raven, 1997. - P.2857-2872.
60. Schulman K.A., Johnson A.E., Rathore S.S. The use of satisfaction measures in oncology. *ASCO 33<sup>rd</sup> Ann. meeting, Colorado, 1997: Educational book*. - P. 337-341.
61. Scott C.B. Issues in quality of life assessment during cancer therapy. *Semin. Radiat. Oncol.*, 1998; 8(suppl. 4): 5-9.
62. Sloan J.A., Loprinzi Ch.L., Kuross S.A., Miser A.W., O'Fallon J.R., Mahoney M.R., Heid I.M., Bretscher M.E., Vaught N. Randomised comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. *J Clin. Oncol.*, 1998; 16(11): 3662-3673.
63. Sneeuw K.C.A., Aaronson N.K., Sprangers M.A.G. et al. Value of caregiver ratings in evaluation the quality of life of patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15(3): 1206-1217.
64. Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia, Pa. Lippincott-Raven, 1996.
65. Sprangers M.A., Cull A., Groenvold M. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. EORTC Quality of Life Study Group. *Qual. Life Res.*, 1998; 7(4): 291-300.
66. Tamburini M.L., Gangeri L., Brunelli C., Beltrami E., Boeri P., Borreani C., Fusco Karman C., Greco M., Miccinesi G., Murru I., Trimigno P. Assessment of hospitalized cancer patients' needs evaluation. *Annals of Oncology*, 2000; 11(1): 31-37.
67. Tannock I.F. Palliative treatment for metastatic cancer, and use of quality of life endpoints to assess them. *Europ. J. Cancer*. 1999; 35(suppl.4): 126.
68. Thatcher N., Anderson H., Betticher D.C., Ranson H. Symptomatic benefit from gemcitabine and other chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: change in performance status and tumour-related symptoms. *Anti-Cancer Drugs*, 1995; 6(suppl.6): 39-48.
69. Van Weel C., König-Zahn C., Town-Otten F.W. et al. Measuring functional health status with the COOPAVONCA charts: a manual. Groningen, the Netherlands. Northern Centre of Health Care Research, 1995.
70. Van Weel C. Functional status in primary care: COOPAVONCA charts. *Disabil. Rehabil.*, 1993; 15: 96-101.
71. Vikmanis U. Krūts vēzis. Rīga, 1999.
72. Vikmanis U., Bērziņš A., Purkalne G., Leja D. Krūts saudzējoša operācija, prognozes, faktori un dzīves kvalitāte. *Lavijas Ārsts*, 1999; 5: 258-261.
73. Weeks J. Assessing Utilities for health states. *33<sup>rd</sup> Ann. meeting ASCO, Colorado, 1997: Educational Book*. P. 353-355.
74. Winn R.J. Development of oncology-related clinical practice guidelines: the national comprehensive cancer network distress management guideline. *ASCO 2000, Educational Book, New Orleans, LA*. P. 143-147.
75. Yahroff K.R., Linas B.P., Shulman K. Evaluation of quality of life for diverse patient population. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1996; 40: 87.

## Prognostisko faktoru loma primāra krūts vēža ārstēšanā

Gunta Purkalne\*, Vladimirs Syjatoha\*\*, Dagnija Leja\*\*\*,  
Indulis Buiķis\*\*\*\*, Uldis Vikmanis\*\*\*\*\*

\* P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

\*\* Valsts patoloģijas centrs

\*\*\* Rīgas Stradiņa universitāte

\*\*\*\* Latvijas Universitātes Klīniskās un eksperimentālās medicīnas institūts

\*\*\*\*\* Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

The prognosis of locally advanced breast cancer patients has remained largely unchanged over the past decades. The available clinico-pathological prognostic factors have thus far proven insufficient to clearly define prognostic subgroups and identify the patients who could benefit from traditional chemotherapy schedules or need more intensive or other therapeutic regimens. The aim of this investigation was to assess the prognostic and predictive implication of different immunocytochemical assays in 26 patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (doxorubicin plus paclitaxel). Expression of proliferation index Ki-67, *erbB-2* (HER 2) oncogene and estrogen and progesterone receptors before and after neoadjuvant chemotherapy gave us new information for defining subgroups of patients with different prognoses and different necessary treatment modalities.

**Raksturvārdi:** prognostiskie faktori; krūts vēzis; neoadjuvantā ķīmijterapija.

### Ievads

Klasiskos klīniski morfoloģiskos krūts vēža prognostiskos faktorus plaši lieto onkoloģijā jau vairāk nekā 20 gadus. Svarīgākie no tiem – paduses pozitīvo limfmezglu skaits, audzēja izmēri, audzēja diferenciācijas pakāpe, slimnieces vecums u.c. {1–3}. Diemžēl tradicionālie prognostiskie faktori neļauj diferencēt slimnieces, kuras var izārstēt tikai ar lokālu operatīvu terapiju, no slimniecēm, kurām audzēji agrīni recidivē un tāpēc nepieciešama cita terapijas taktika.

Pēdējo 10 gadu laikā līdz ar zinātnes attīstību un jaunas modernas tehnikas ieviešanu aizvien lielāku nozīmi iegūst bioloģiskie un molekulārie marķieri - gan katrs atsevišķi, gan arī kombinācijās.

Interesi par prognostiskiem faktoriem stimulēja sistēmas adjuvantās ķīmijterapijas panākumi krūts vēža agrīnajās stadijās {4}.

Bioloģisko un molekulāro faktoru nozīmes atklāšana uzsāka jaunu ēru krūts vēža terapijas plānošanā {5–7}. Svarīgākie no tiem ir steroīdo hormonu receptori,



proliferācijas marķieri (Ki-67, timidīna indekss), proteāzes (katepsīns D, uPA), peptīdhormonu receptori (cerbB-2 neu. EGF-R), p53 un apoptozi regulējošie proteīni, angiogēnēzes marķieri, mikrometastāzes kaulu smadzenēs.

Daudzi bioķīmiskie un molekulārie marķieri ir aprakstīti zinātniskajā literatūrā, bet to klīniskā vērtība pagaidām nav skaidra [8-9].

## Darba mērķis

Mūsu novērojuma mērķis bija novērtēt prognostisko faktoru – estrogēnreceptoru (ER) un progesterona receptoru (PR), proliferācijas indeksa Ki-67 un cerbB-2 (HER-2) – izmaiņas pirms un pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas slimnieceīm ar lokāli izplatītu krūts vēzi, lai 1) identificētu pacientes, kurām prognoze ir labvēlīga un standarta adjuvanta terapija varētu būt optimāla, 2) identificētu pacientes, kurām prognoze, lietojot standarta terapiju, ir tik nelabvēlīga, ka nepieciešams apsvērt agresīvākas terapijas iespējas.

## Materiāls un metode

No 1998. līdz 2000. gadam 17 mēnešus ilgā novērojumā tika iekļautas 26 slimnieces vecumā no 35 līdz 65 gadiem ar lokāli izplatītu audzēju IIIA un IIIB stadijā. Visām slimnieceīm krūts vēzis tika morfoloģiski verificēts un audzēja izmēri precizēti pēc palpācijas, mammogrāfijas vai ultrasonogrāfijas datiem. Slimnieču vispārējais stāvoklis atbilda PVO (Pasaules Veselības organizācijas) novērtējumam no 0–2. Novērojumā netika iekļautas slimnieces ar citu lokalizāciju audzējiem un tās, kurām bija kontrindikācijas ķīmijterapijai.

Pirms terapijas uzsākšanas tika izdarīta audzēja punkcija un aspirācija ar sekojošu prognostisko faktoru – estrogēna un progesterona receptoru, proliferācijas indeksa Ki-67 un cerbB-2 noteikšanu. Aspirātu izmeklēja imūncitoloģiski, izmantojot monoklonālo antivielu LSAB+ Dako. Ārstēšanas plāns (I. attēls) ietvēra 3 neoadjuvantās ķīmijterapijas kursus pēc AT shēmas: doksorubicīns (A) 60 mg/m<sup>2</sup> intravenozi 1. dienā un paklitaksels (T) 135 mg/m<sup>2</sup> 3 stundu intravenozā infūzijā 1. dienā. Kursus atkārtoja ik pēc 3 nedēļām. Pēc 3 neoadjuvantās ķīmijterapijas kursiem novērtēja audzēja lieluma izmaiņas pēc palpācijas, mammogrāfijas vai ultrasonogrāfijas datiem, kā arī veica dzīves kvalitātes izmaiņu analīzi. Ķīmijterapijai sekoja radikāla mastektomija Madden modifikācijā. Krūti saglabājošas operācijas netika izdarītas. Pēc operācijas slimnieces saņēma 3 adjuvantās ķīmijterapijas kursus pēc AC shēmas: doksorubicīns 60 mg/m<sup>2</sup> intravenozi 1. dienā un ciklofosfamīds (C) 600 mg/m<sup>2</sup> intravenozi 1. un 8. dienā. Visas slimnieces saņēma profilaktisku staru terapiju uz reģionālām limfas atteces zonām un hormonterapiju atkarībā no ER/PR stāvokļa. Pēc mastektomijas tika veikta standarta histoloģiskā izmeklēšana, kā arī operācijas materiāla imūnhistoķīmiskā analīze ER, PR, Ki-67 un cerbB-2 līmeņa noteikšanai. Šo parametru izmaiņas salīdzināja ar klīnisko efektivitāti, bezreциdīva perioda ilgumu, metastazēšanās īpatnībām un vispārējo dzīvildzi.

## Rezultāti

Pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas palpatori pilna remisija tika novērota tikai 1 (4%) slimniecei, daļēja remisija 16 (64%) slimnieceēm, un audzējs bez izmaiņām palika 4 (16%) slimnieceēm. Radioloģiskās izmeklēšanas dati nereti atšķīrās no fizikālās izmeklēšanas datiem: pilna remisija netika konstatēta nevienai slimniecei, daļēja – 7 (28%), un audzēja izmaiņas netika novērotas 15 (60%) slimnieceēm. Histoloģiski operācijas materiālā audzēja pilnas regresijas nebija nevienai slimniecei.

Izvērtējot kopējo terapijas efektivitāti, 2002. gada 1. janvārī 14 (58%) slimnieceēm nav konstatēts slimības recidīvs vai metastāzes. Audzēja metastazēšanās 1. gada laikā tika novērota 9 (36%) slimnieceēm, taja skaitā – aknās – 3 slimnieceēm, limfmezglos – 2 slimnieceēm, plaušās – 1 slimniecei, multifokāla diseminācija – 3 slimnieceēm. Divas slimniecees mirušas pirmajā gadā slimības progresēšanas dēļ.

Analizējot imūnmorfoloģiskos datus, konstatējām, ka pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas samazinājās ER pozitīvo šūnu procentuālais daudzums un Ki-67 indekss. PR- pozitīvo šūnu daudzums ievērojami neizmainījās (2. attēls). Piecām no izmeklētajām slimnieceēm novēroja HER-2 onkoproteīna ekspresiju.

Statistiski nozīmīga korelācija, nosakot Pīrsona korelācijas indeksu, bija starp ER līmeni pirms terapijas un HER-2 ekspresiju. Zemāks ER līmenis korelēja ar augstāku HER-2 ekspresiju (3. attēls). Statistiski nozīmīga bija arī korelācija starp PR līmeni pirms terapijas un HER-2 ekspresiju (4. attēls).

Proliferācijas indeksa Ki-67 korelācija ar HER-2 nebija statistiski nozīmīga (5. attēls).

Šajā novērojumā HER-2 negatīvajiem audzējiem salīdzinājumā ar HER-2 pozitīvajiem audzējiem ER-pozitīvo šūnu daudzums bija lielāks, PR-pozitīvo šūnu procentuālā daudzuma un Ki-67 indeksa atšķirības bija mazākas (6. attēls).

## Rezultātu apspriešana

Mūsu iegūtie rezultāti liecina, ka neoadjuvantā ķīmijterapija ar paklitakselu un doksorubicīnu ir efektīva primāra lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā, 68% slimnieču pēc fizikālās izmeklēšanas datiem konstatēja audzēja samazināšanos. Šie dati korelē ar citu klīnisko novērojumu datiem un apstiprina pieņēmumu, ka fizikālā izmeklēšana, ja to veic pieredzējis speciālists, ir labākā neinvazīvā metode lokāli izplatīta krūts vēža izmēru novērtēšanai dinamiskā [10].

Neoadjuvantā citotoksiskā terapija slimnieceēm ar izplatītu krūts vēzi klīniskajā praksē tika uzsakta, lai samazinātu primārā audzēja izmērus un ietekmētu iespējamo audzēja mikrometastazēšanos. Diemžēl literatūras dati norāda, ka 50% slimnieču preoperatīva citotoksiska terapija nav pietiekami efektīva [11–12]. Tādēļ mūsu darbā kā vienu no neoadjuvantās ķīmijterapijas komponentiem izmantojām jaunu medikamentu – paklitakselu, kas pieder pie taksānu grupas medikamentiem. Izvēle balstījās uz sekojošiem faktoriem:

- 1) liela randomizēta klīniskā pētījuma dati adjuvantajā ķīmijterapijā (CALGB 9349)

norādīja uz vēža recidīva samazināšanos par 22% slimnieču grupā, kas saņēma paklitakselu ar sekojošu AC, salīdzinot ar slimnieču grupu, kas saņēma standarta shēmu ar AC. Kopējā dzīvildze paklitakselu grupā uzlabojās par 21% {13};

- 2) ievērojama bija paklitakselu aktivitāte metastātiska krūts vēža ārstēšanā {14-16};
- 3) *Pouillart* un kolēģu (Francija) multicentrisks, randomizēts klīniskais pētījums, kur salīdzināta neoadjuvantā ķīmijterapija divās paralēlās slimnieču grupās – ar AT un AC. Vispārējā atbildes reakcija AT grupā bija 85% un AC grupā 66%. Krūti saglabājoša operācija bija iespējama 45% slimnieču AC grupā un 58% slimnieču AT grupā {17};
- 4) *Anelli* un kolēģu (Brazīlija) pētījums, kurā izvērtēta neoadjuvantā ķīmijterapija ar doksorubicīnu un paklitakselu 50 slimniecēm IIIB stadijā {18}.

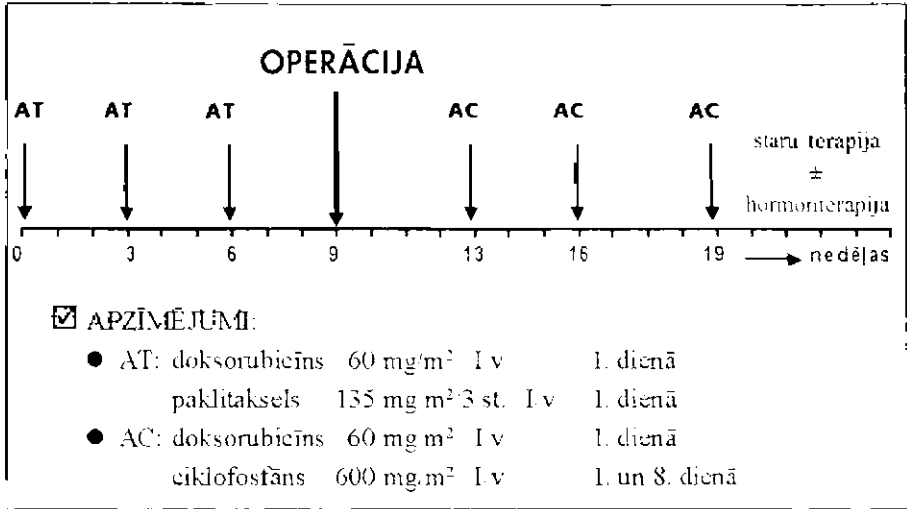
Histoloģiski pilna remisija netika panākta, kas norāda uz salīdzinoši nelabvēlīgu prognozi. Tādēļ, lai optimizētu pirmsoperācijas un operatīvo terapiju, rūpīgi jāizvērtē audzēja izmaiņas neoadjuvantās sistēmas terapijas laikā. Histoloģiskā atrade varētu būt noteicošais faktors pēcoperācijas sistēmas terapijas izvēlei.

Mūsu darbā pirmo reizi Latvijā klīniskajā praksē audzēja šūnās tika izvērtēti imūnmorfoloģiskie rādītāji dinamikā. Pielietoto tehniku – audzēja punkciju un aspirāciju ar tai sekojošu imūncitohīmisku bioloģisko parametru analīzi – par izvēles metodi slimniecēm, kurām paredzēta neoadjuvanta ķīmijterapija, atzīst arī *Bozetti C.* un kolēģi {19}.

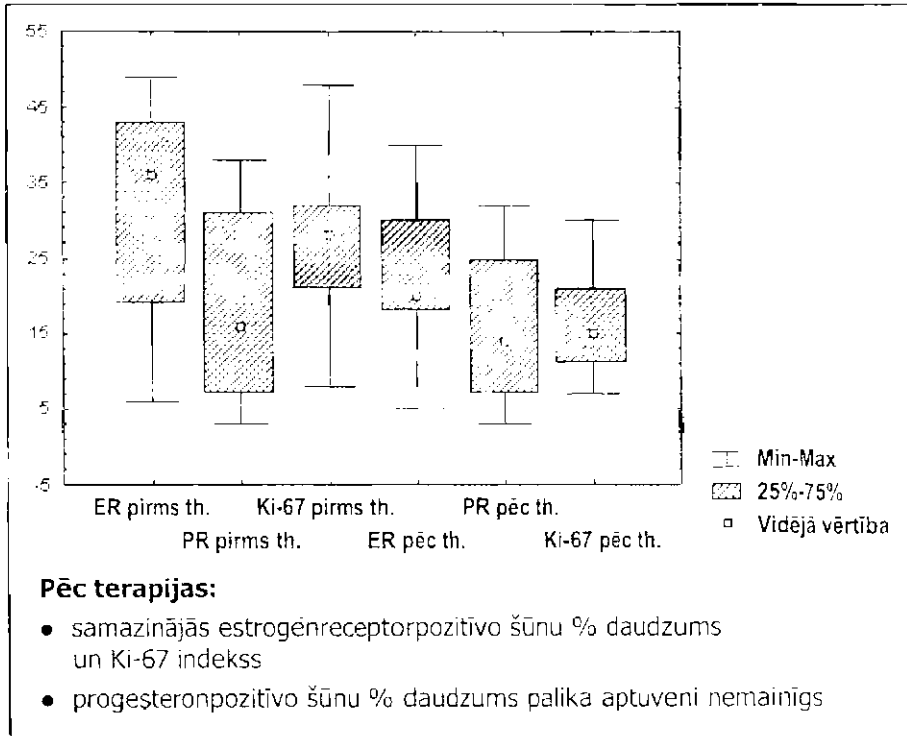
Pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas ER koncentrācija un Ki-67 ekspresija audzēja šūnās samazinājās. Visizteiktāk Ki-67 indeksa redukcija tika novērota audzējiem, kam ER līmenis pirms terapijas pārsniedza 30%. Tādējādi slimniecēm ar augstu ER līmeni un augstu Ki-67 indeksu varētu būt labāka prognoze, salīdzinot ar slimniecēm, kurām ir vāji pozitīvs vai negatīvs ER līmenis un augsts Ki-67 proliferācijas indekss {20}.

Pārliecinošas PR izmaiņas pēc primāras ķīmijterapijas nekonstatēja.

Mūsu novērojumā 66% slimnieču ar HER-2 pozitīviem receptoriem slimība progresēja jau 1. gada laikā, kamēr HER-2 receptornegatīvo slimnieču grupā – tikai 11% gadījumu. Šie rezultāti korelē ar literatūras datiem, kas liecina, ka HER-2 ekspresija norāda uz audzēja agresivitāti, paaugstinātu metastazēšanās potenciālu un asociējas ar nelabvēlīgu klīnisku prognozi {21-23}. Pēc mūsu rezultātiem, statistiski nozīmīga ir korelācija starp ER līmeni un HER-2 ekspresiju. *Thor A.D., Berry D.A.* un kolēģi arī atzīmē HER-2 ekspresijas korelāciju ar citiem nelabvēlīgiem prognostiskiem faktoriem – negatīviem ER, pozitīviem paduses limfmezgliem, p53 mutācijām un augstu kodola malignitātes pakāpi {24}. Tādējādi tikai slimniecēm ar vāji pozitīviem vai negatīviem HER-2 receptoriem optimāla varētu būt standarta adjuvanta terapija ar CMF (ciklofosfamīdu, metotreksātu, 5-fluoruracīlu) {25}. Visām pacientēm ar HER-2 receptoru pozitīviem audzējiem nepieciešama agresīvāka terapija ar antraciklīnu klātbūtni un, iespējams, taksānu un monoklonālo antivielu kombināciju nākotnē {26-27}.



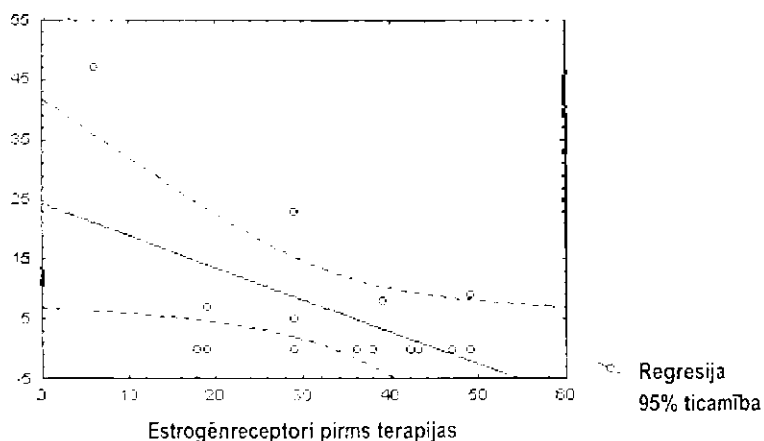
1. attēls. Ārstēšanas plāns krūts vēža slimniecēm -- neoadjuvantā ķīmijterapija ar paklitakselu (taksolu) un doksorubicīnu.



2. attēls. Pēc terapijas.

## ER pirms terapijas vs. CERB2

Korelācija:  $r = -0,54$

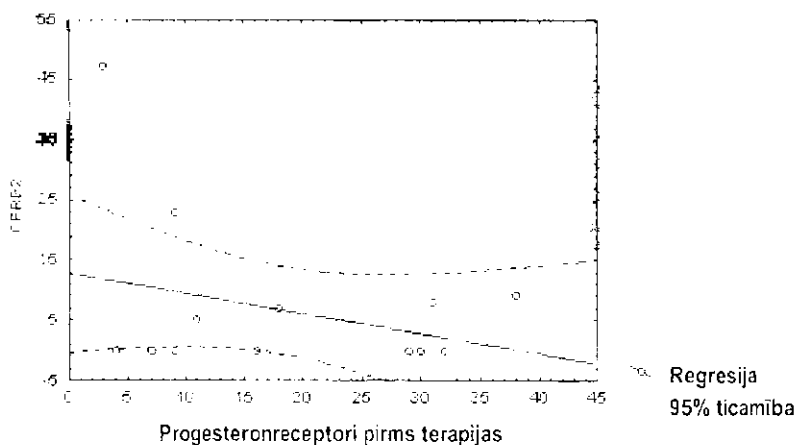


- Korelācijas koeficients  $r = -0,54$  ir statistiski nozīmīgs

3. attēls. ER pirms terapijas vs. CERB2. Korelācija:  $r = -0,54$ .

## PR pirms terapijas vs. CERB2

Korelācija:  $r = 0,32$

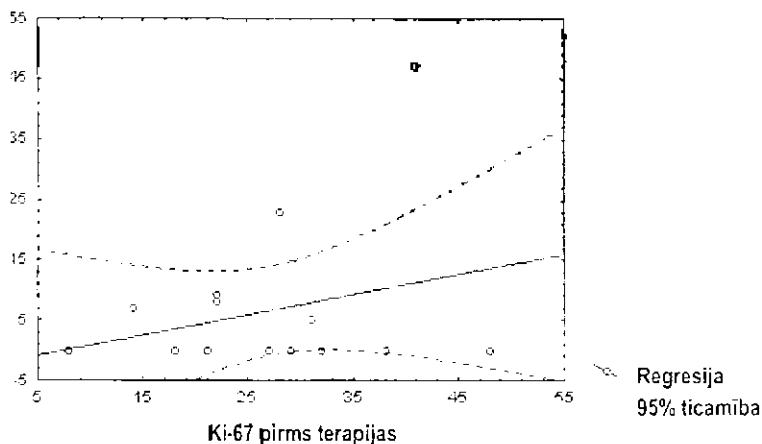


- Korelācijas koeficients  $r = 0,32$  ir statistiski nozīmīgs

4. attēls. PR pirms terapijas vs. CERB2. Korelācija:  $r = 0,32$ .

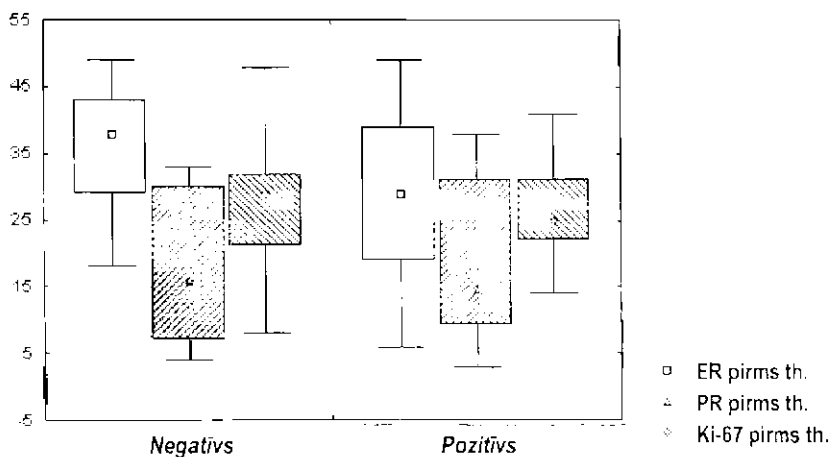
## Ki-67 pirms terapijas vs. CERB2

Korelācija:  $r=0,27138$



● Korelācijas koeficients  $r=0,27$  nav statistiski nozīmīgs

5. attēls. Ki-67 pirms terapijas vs. CERB2. Korelācija:  $r=0,27138$ .



Šajā pētījumā **Cerb2 negatīvajiem audzējiem** salīdzinājumā ar Cerb2 pozitīvajiem audzējiem:

- estrogēnreceptorpozitīvo šūnu % daudzums bija lielāks
- progesteronpozitīvo šūnu % daudzuma un Ki-67 indeksa atšķirības bija mazākas

6. attēls. Salīdzinājums Cerb2 negatīvajiem ar Cerb2 pozitīvajiem audzējiem.

## Secinājumi

1. Neoadjuvanta ķīmijterapija ar paklitakselu un doksorubicīnu ir efektīva un apmierinoši panesama ārstēšana slimniececēm ar primāru lokāli izplatītu krūts vēzi.
2. Pacientēm ar HER-2 pozitīviem audzēja receptoriem ir agresīvāka slimības gaita un īsāks bezrecidīva periods, salīdzinot ar pacientēm, kurām ir HER-2 negatīvi audzēja receptori.
3. Prognostisko faktoru analīzes ieviešana klīniskajā praksē varētu veicināt tāda terapijas modeļa izveidi, kas būtu maksimāli pielāgots katrai pacientei individuāli un dotu vislabākos rezultātus.

## LITERATŪRA:

1. Carter CL., Allen C., Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63: 181-187.
2. Vikmanis U. Krūts vēzis. Rīga: Orion, 1999. – 96.lpp.
3. Vikmanis U., Bērziņš A., Leja D. Breast conserving operations. prognostic factors and life quality. *J Radiol. and Oncol.*, 1997; 31: 1103-1106.
4. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A., et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl. J. Med.*, 1995; 332: 901-906.
5. Slamon D. Biologic approaches to managing advanced breast cancer. *Cancer Control*, 1999; 6(5): 7-11.
6. Hayes DF., Trock B., Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res. Treat.*, 1998; 52: 305.
7. Niskanen E., Blomquist C., Fransilla K., et al. Predictive value of c-erbB-2, p53, cathepsin D, and histology of the primary tumor in metastatic breast cancer. *Br. J. Oncol.*, 1997; 89: 917-922.
8. McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991; 83: 154.
9. Gasparini G., Pozza F., Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993; 85: 1206.
10. Herrada J., Iyer R.B., Atkinson E.N., et al. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 1997; 3: 1565-1569.
11. Ellis P., Smith I., Ashley S., et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16: 107-114.
12. Bergh J. Time for integration of predictive factors for selection of breast cancer patients who need postoperative therapy? *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997; 89: 605-607.
13. Norton L. Current status of systemic adjuvant therapy in the United States. *The third Pan-European interactive forum: New strategies on the management of breast cancer. 1999: Abstract.* – P. 12-14.
14. Perez E.A. HER-2 as prognostic, predictive, and therapeutic target in breast cancer. *Cancer Control*, 1999; 6(3): 233-240.

15. Gianni L., Capri G., Tarenzi E., et al. Efficacy and cardiac effects of 3-h paclitaxel plus bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast carcinoma. *Proc. Annu. Meet. Am Soc. Clin. Oncol.*, 1996; 15: A116.
16. Gianni L., Giuseppe C. Experience at the Istituto Nazionale Tumori with paclitaxel in combination with doxorubicin in women with untreated breast cancer. *Semin Oncol.*, 1997; 24(suppl. 3): S3-1, S3-3.
17. Pouillart P., Fumoleau P., Rontieu G., et al. Final results of a phase II randomized, parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer [Abstract]. *American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting in Atlatia. 1999.* - P.275
18. Anelli A., Gadelha AP., Albuquerque AA., et al. High response rate of paclitaxel and doxorubicin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (IIIB) is associated with p53 status [Abstract]. *American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting, Atlanta. 1999.* - P. 302.
19. Bozzetti C., Nizzoli R., Naldi N., et al. Fine needle aspiration technique for the concurrent immunocytochemical evaluation of multiple biologic parameters in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. and Treat.*, 1994; 32: 221-228.
20. Wintzer H. O., Zipfel J., Schulte-Monting J., et al. Ki-67 immunostaining in human breast cancer and its relationship to prognosis. *Cancer*, 1991; 67: 421-428.
21. Gasparini G., Dal Fior S., Pozza F., et al. Correlation of growth fraction by Ki-67 immunohistochemistry with histologic factors and hormone receptors in operable breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1989; 14: 329.
22. Vargas Roig LM, Gago FE, Tello O, Martin de Civetta MT, Ciocea DR. C-erbB 2 (HER-2:neu) protein and drug resistance in breast cancer patients treated with induction chemotherapy. *Int. J Cancer*; 1999; Apr 20; 84(2): 129-134.
23. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2:neu oncogene. *Science*. 1987; 235: 177-182.
24. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. C-erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph-node positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90: 1346-1360.
25. Menard S., Valagussa P., Pilotti S., et al. Response to Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in lymph node positive breast cancer according to HER-2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin. Oncol.* 2001; 19(2): 329-335.
26. Paik SM, Bryant CH, Park CH, et al. C-erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 1998; 90: 1361-1370.
27. Clark GM. Should selection of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on erbB-2 status? *J Natl. Cancer Inst.*, 1998; 90: 1320-1321.



## Ārpusšūnas kālija palielinātas koncentrācijas ietekme uz skeleta muskuļu kontrakcijām

Nora Švinka, Līga Plakane un Anita Elksne

Latvijas Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūts

The potassium ion concentration  $[K^+]$  in skeletal muscle interstitium plays a significant role in the regulation of muscle contraction force. Increased  $[K^+]$  is observed in high-frequency fatigue and several skeletal muscle pathologies (hyperkalaemic periodic paralysis, potassium-aggravated myotonia) (Aidley and Stanfield, 1996). A regulatory mechanism which prevents a  $K^+$ -induced catastrophe from occurring is the relaxation of tension during prolonged steady-state depolarization. The mechanisms underlying the slow delay in tension during prolonged depolarization in skeletal muscle are still under investigation.

The effects of seasonal changes, potassium nitrate and caffeine on isometric tension were studied in response to prolonged steady-state depolarization induced by a rapid change in extracellular potassium concentration (potassium contractures) in *m. sartorius*, *m. ileofibularis* and *m. gastrocnemius* of the frog *Rana temporaria*. 80 mM potassium contracture relaxed much slower in *m. ileofibularis* due to the presence of tonic fibers in this muscle. Caffeine contractures were still present during the relaxation phase showing that sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release channels were active at this time. The characteristics of potassium contracture differed significantly before and at the first day after the spawning. The amplitude (N) and the rate of rise (N/s) of 80 mM  $K^+$  contracture were, respectively, 2.05 and 0.26 before and 0.89 and 0.10 after spawning. The caffeine contractures were also changed demonstrating the values of amplitude 4.36 and 2.04 and the rate of rise 0.14 and 0.08 before and after spawning, respectively. The results indicate remarkable seasonal changes of membrane ion transport systems in frog skeletal muscle.

Our results support the idea that the mechanism of relaxation of potassium contracture is inactivation of charge movement particles in L-type calcium channels.

The changes of  $[K^+]$  in an organism may play a remarkable role and therefore the mechanism of potassium contractures requires further investigations.

**Raksturvārdi:** muskuļu kontrakcijas, muskuļu nogurums, izometriskā kontrakcija.

### Ievads

Zinātnos apstākļos muskuļi ilgstoši atrodas depolarizējošā vidē. Augstfrekvences noguruma laikā ārpusšūnas kālija koncentrācija, turpmāk  $[K^+]$ , pieaug. Hiperkaliēmiskās periodiskās paralīzes pacientiem  $[K^+]$  serumā pieaug līdz 7 mM (normāls  $K^+$  koncentrācijas līmenis ir 3,5–5,0 mM). Arī miotoniskās distrofijas pacientiem konstatē palielinātu plazmas  $[K^+]$  pēc išēmiskās slodzes. Neliels  $K^+$  koncentrācijas pieaugums potenciē uzbudināmību, bet lielā koncentrācijā ( $[K^+]_i > 8–10$  mM) tā samazinās.

Eksperimentos ar dzīvniekiem augstu ārpusšūnas  $[K^+]_o$  ietekmi pēta, nomainot Ringera šķīdumu (R) ar šķīdumu, kurā  $[K^+]_o$  ir palielināta. Palielinātas KCl koncentrācijas šķīdumā vārdes fāziskās un toniskās muskuļu šķiedras saraujas, un šādu saraušanos sauc par kontraktūru. Ir zināms, ka fāziskās šķiedras reaģē ar īsu kontraktūru, kas samazinās vēl palielinātā KCl iedarbības laikā. Šo kontraktūras kritumu sauc par adaptīvo relaksāciju, un tās mehānisms vēl nav noskaidrots. Adaptīvās relaksācijas mehānismam ir liela nozīme muskuļu patoloģijās, jo tas pasargā fāziskās muskuļšķiedras no ilgstošas depolarizācijas kaitīgās ietekmes.

Mēs reģistrējām vārdes *R. temporaria* muskuļu *m. ileofibularis*, *m. sartorius* un *m. gastrocnemius* kontraktūras, izvurzot šādus pētījuma uzdevumus:

1. Salīdzināt kontraktūras un to adaptīvo relaksāciju muskuļos ar dažādu fāzisko un tonisko šķiedru īpatsvaru.
2. Novērtēt krasu sezonāli fizioloģisku pārmaiņu ietekmi uz kontraktūrām.
3. Novērtēt, kā  $Ca^{2+}$  noplūde no sarkoplazmatiskā retikula (SR) ietekmē adaptīvās relaksācijas mehānismu.

## Materiāls un metodes

Uzsākot eksperimentus, vārdes muskulis (*m. ileofibularis*, *m. sartorius* vai *m. gastrocnemius*) atradās Ringera šķīdumā, kas eksperimentu gaitā tika uzmanīgi nosūtkts ar šļirci, bet muskulim pievienots kāds no eksperimenta šķīdumiem. Eksperimentos izmantoto šķīdumu sastāvs parādīts 1.tabulā.

Muskuļu fizioloģiskā stāvokļa kontrolei veicām muskuļu kairināšanu ar elektrostimulatoru ЭИС 88 А (kooperatīva "Labora" /Кауца/ ražojums). Kontraktūru reģistrācijai izmantojām tenzometrisko iekārtu (УТ 4-1. Миниприбор), kas pārveidoja muskuļu izraisīto gredzenu deformācijas amplitūdu elektriskajos signālos. Tos reģistrējām ar četrkanālu pašrakstītāju (Н 303-4). Papīra kustības ātrums bija 0,5 mm/s vai 1 mm/s. Izmantojām jutīguma skalas 2,5 mV/cm un 5 mV/cm. KCl kontraktūras raksturojām ar amplitūdas maksimālo lielumu un kontraktūru pieauguma ātrumu. Adaptīvo relaksāciju raksturoja kontraktūras lejupejošā fāze augstas koncentrācijas  $K^+$  šķīdumā.

Pēc eksperimentiem veicām tenzometriskās iekārtas kalibrāciju, pievienojot muskuļu spēka reģistrācijas gredzenam atsperes svarus. Pēc proporcijas aprēķinājām izmērīto spēku gramos un pēc tam šo lielumu izteicām ņūtonos.

Muskuļus izžāvējām istabas temperatūrā (22±1°C) un sauso svaru noteicām ar analītiskajiem svariem В.П-200 Nr:784.

## Rezultāti

Salīdzinājām  $K^+$  kontraktūras vārdes skeleta muskuļos ar dažādu fāzisko un tonisko šķiedru īpatsvaru. Muskulis *ileofibularis* satur tonisko šķiedru kūlīti, *m. sartorius* sastāv tikai no ātrajām šķiedrām, arī *m. gastrocnemius* ir ātro šķiedru muskulis. 80 mM KCl šķīdumā visilgākās kontraktūras bija *m. ileofibularis* muskulī

(2.tabulā). Kontraktūru ilgums izskaidrojams ar īpaši garu adaptīvās relaksācijas fāzi šajos muskuļos.

Šī pati sakarība vēl kontrastaināk parādīta 3.tabulā, kur kontraktūras raksturojošie lielumi ir dalīti ar muskuļu vidējo sauso svaru. Muskuļa *ileotifubularis* kontraktūras ilgst 10,8 s.

Pētījām nārstošanas ietekmi uz vārdes skeleta muskuļu kontraktūrām. Reģistrējām kontraktūras pirms ikru izlaišanas un vienu dienu pēc ikru izlaišanas 80 mM KNO<sub>3</sub>, 80 mM KCl un 80 mM KCl+kofeīna šķīdumā. Kontraktūras izraisīja visu šo šķīdumu apīkājēja (1.attēls), taču visas kontraktūras bija lielākas pirms ikru izlaišanas (1.attēls, 1) nekā vienu dienu pēc ikru izlaišanas (1.attēls, 2). 4.tabula demonstrē fizioloģiskā stāvokļa ietekmi uz K<sup>+</sup> kontraktūrām 80 mM KCl un 80 mM KNO<sub>3</sub> šķīdumos, kā arī uz 80 mM KCl+kofeīna šķīduma izraisītajām kofeīna kontraktūrām. Eksperimenti ir veikti ar *m. sartorius* un *m. gastrocnemius*. K kontraktūru amplitūda un kontraktūras pieauguma ātrums vardei ar iekriem bija 2,05 ± 0,92 N un 0,26 ± 0,15 N/s, bet vardei pēc ikru izlaišanas 0,89 ± 0,42 N un 0,10 ± 0,07 N/s. Līdzīga likumsakarība bija vērojama arī, reģistrējot kofeīna kontraktūras. Vardei ar iekriem kofeīna kontraktūru amplitūda un pieauguma ātrums līdzinājās attiecīgi 4,63 ± 2,53 N un 0,12 ± 0,11 N/s, bet vardei pēc ikru izlaišanas šie skaitļi bija 2,04 ± 0,46 N un 0,08 ± 0,03 N/s (4.tabula). Amplitūdu starpība pirms un pēc ikru izlaišanas bija ticama gan KCl šķīdumā (p=0,010), gan arī kofeīna šķīdumā (p=0,080). Arī kontraktūru pieauguma ātrums pirms un pēc ikru izlaišanas 80 mM KCl šķīdumā bija ticami atšķirīgs (p=0,036).

Novērojām, ka K<sup>+</sup> kontraktūru adaptīvās relaksācijas fāzē kofeīna kontraktūras vēl joprojām ir aktīvas. 2.attēls demonstrē kofeīna izraisītu kontraktūru 80 mM KCl šķīduma izsauktas K<sup>+</sup> kontraktūras fonā, kad pirmās kontraktūras amplitūda vēl nav atgriezusies sākotnējā līmenī.

## Diskusija

K<sup>+</sup> kontraktūras rodas, pateicoties Ca<sup>2+</sup> ieplūdei sarkoplazmā. [K<sup>+</sup>] izraisītā depolarizācija atver L-tipa Ca<sup>2+</sup> kanālus, un pa tiem ekstracelulārais Ca<sup>2+</sup> ieplūst šūnā. Otrs [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> pieauguma avots ir Ca<sup>2+</sup> noplūde no SR pa rianodīna kanāliem. Palielināta [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> "poreija" piesaistās troponīnam un izraisa kontraktūru. Tādējādi K<sup>+</sup> kontraktūra patiesībā ir Ca<sup>2+</sup> izraisīta ilgstoša kontrakcija. Šādas kontraktūras pētītas arī asinsvadu gludajā muskulatūrā (Švinka, 1999).

K<sup>+</sup> kontraktūras vienmēr ir saistītas ar [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> pieaugumu mioplazmā. Pieaugumu izraisa kāds no trim cēloņiem vai arī to kombinācija: Ca<sup>2+</sup> ieplūde pa L-tipa kanāliem no ārpusšūnas vides, Ca<sup>2+</sup> noplūde no SR pa rianodīna palēnināta vai inhibēta SR. Ca<sup>2+</sup> sūkņa aktivitāte, 125 mM KCl vidē palielināja Ca<sup>2+</sup> mioplazmā līdz 1,24 ± 0,25 μM (Benders et al., 1996). Secinājums šajā gadījumā kontraktūru izraisošais [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> pieaug, pateicoties Ca<sup>2+</sup> noplūdei no SR. Miotoniskās distrofijas pacientiem KCl izraisītā Ca<sup>2+</sup> noplūde bija mazāka un lēnāka.

Kofeīns paātrina Ca<sup>2+</sup> noplūdi no SR un inhibē SR Ca<sup>2+</sup> akumulāciju. Tādējādi mioplazmā pieaug [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> un iestājas kofeīna kontraktūra. Izolētās vārdes muskuļu šķiedrās 0,5 mM kofeīns palielina muskuļu kontrakcijas spēka pieauguma ātrumu gan atsevišķām kontrakcijām, gan arī tetanusam (Benders et al., 1996).

Salīdzinot kontraktūras un adaptīvo relaksāciju muskuļos ar dažādu fizisko un tonisko šķiedru īpatsvaru, konstatējam, ka jauktos muskuļos, kur toniskais kūlītis ir tikai daļa no pārējām muskuļu šķiedrām (*m. ileofibularis*), adaptīvā relaksācija ir ilgāka. Muskuļos, kur ir tikai fāziskās šķiedras (*m. gastrocnemius*, *m. sartorius*), adaptīvā relaksācija noris ātrāk. Kofeīna kontraktūra notiek arī tad, kad KCl depolarizācijas izraisītā kontraktūra vēl nav beigusies. Mūsu eksperimenti liecina, ka adaptīvās relaksācijas fāzē rianodīna kanāltreceptori ir saglabājuši jutīgumu pret  $\text{Ca}^{2+}$  joniem un  $\text{Ca}^{2+}$  noplūdes mehānisms nav izslēgts. Šie dati liecina par labu L-tipa  $\text{Ca}^{2+}$  kanāla sprieguma sensoru inaktivācijai kā iespējamajam adaptīvās relaksācijas mehānismam. Pētījumi ar amfibiju un zīdītāju muskuļiem liecina, ka galvenais adaptīvās relaksācijas cēlonis meklējams sprieguma sensoru inaktivācijā, šādi modificējot elektromehānisko saikni (Oba et al., 1997).  $\text{K}^+$  kontraktūras amplitūda ir proporcionāla sprieguma sensoru skaitam, kas atrodas aktīvā stāvoklī. (Même and Léoty, 1999). Tomēr, pētot  $\text{K}^+$  kontraktūras vārdes muskulī *m. semitendinosus*, autori atzīmē, ka neliela depolarizācija (25 mM  $[\text{K}^+]_o$ ) izraisa adaptīvo relaksāciju, pateicoties lēnai  $\text{Ca}^{2+}$  atsūkņēšanai no mioplazmas (Même and Léoty, 1999). Šādos apstākļos  $\text{Ca}^{2+}$  sūkņēšanas ātrums atpakaļ SR ir mazāks nekā sprieguma sensoru inaktivācijas ātrums.

Mūsu novērotā krasā sezonāli fizioloģisko pārmaiņu ietekme uz  $\text{K}^+$  kontraktūrām literatūrā agrāk nav aprakstīta. Nerada šaubas tas, ka ikru izlaišanas procesa ir notikušas būtiskas pārmaiņas jonu transporta sistēmās, kas regulē  $\text{K}^+$  kontraktūras. Reakcijas laiks ir pietiekams, lai izmainītu gēnu ekspresiju, kas savukārt var mainīt L-tipa  $\text{Ca}^{2+}$  sūkņu molekulu skaitu un/vai aktivitāti. Otrs iespējams šo pārmaiņu cēlonis var būt simpātiskās nervu sistēmas ietekmes samazināšanās pirmajā dienā pēc ikru izlaišanas (Brum et al., 1990). Varētu domāt, ka tieši pirms ikru izlaišanas noradrenālīna ietekmēto muskuļu  $\beta$ -adrenoreceptoru aktivitāte ir īpaši augsta.

## Secinājumi

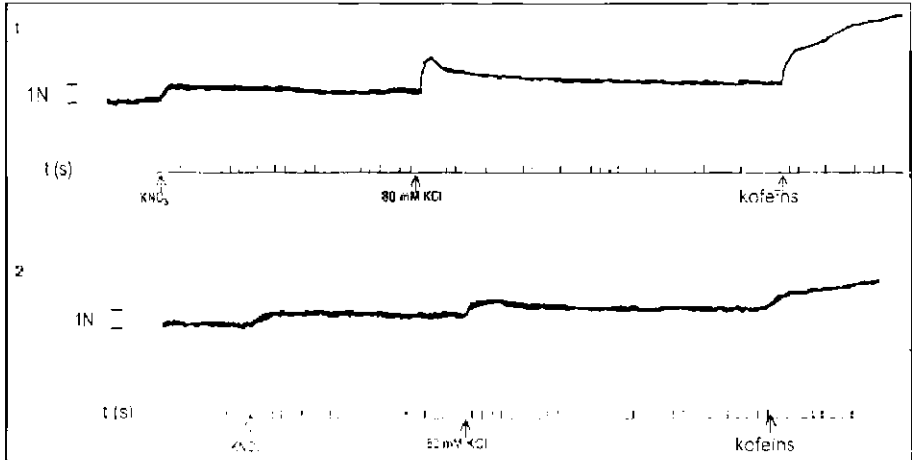
1. Novērota atšķirīga adaptīvā relaksācija starp toniskās šķiedras saturošajiem un fāziskajiem muskuļiem. Pirmajā gadījumā adaptīvā relaksācija noris lēnāk.
2. Sezonālie faktori ietekmē  $\text{K}^+$  kontraktūras. Pēc varžu nārstošanas kontraktūru amplitūdas ir mazākas.
3. Kofeīns izsauc muskuļa kontraktūru  $\text{K}^+$  adaptīvās relaksācijas fāzē, kas liecina par saglabātu  $\text{Ca}^{2+}$  noplūdes signālu no SR.

## KOPSAVILKUMS

Pētījām vārdes *R. temporaria* muskuļu *m. ileofibularis*, *m. sartorius* un *m. gastrocnemius* kontraktūras 80 mM KCl un 80 mM  $\text{KNO}_3$  šķīdumos. Konstatējam, ka  $\text{K}^+$  kontraktūru atslābšana (adaptīvā relaksācija) palielināta  $[\text{K}^+]_o$  šķīdumā noris lēnāk *m. ileofibularis*, kas satur tonisko šķiedru kūlīti. Muskuļos *m. gastrocnemius* un *m. sartorius* kofeīna kontraktūras varēja izraisīt arī adaptīvās relaksācijas fāzē. Tas liecina, ka adaptīvās relaksācijas laikā vārdes skeleta muskulī rianodīna kanāli joprojām ir aktīvi. Varžu nārstošana izraisīja krasu  $\text{K}^+$  un kofeīna kontraktūru amplitūdas samazināšanos.

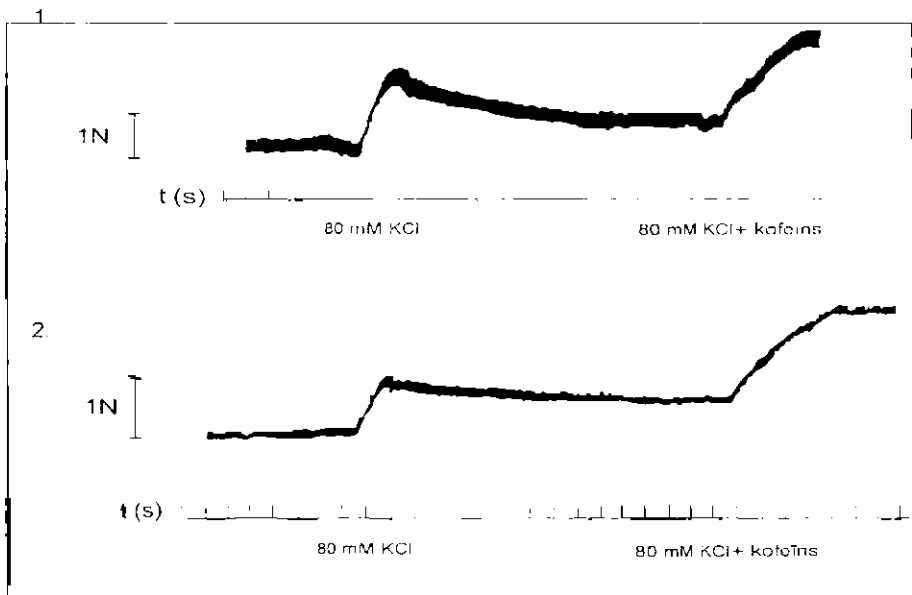
Tā kā  $[K^+]$  pieaugumam ārpusšūnu vidē ir liela nozīme cilvēka muskuļu patoloģijās, kontraktūru pētījumi eksperimentos ar dzīvniekiem ir nepieciešami un perspektīvi.

Darbs izpildīts Latvijas Zinātnes Padomes pieskirtā grantā 01.0425 ietvaros.



1. attēls. Vārdes *m. gastrocnemius* kontraktūras pirms nārstošanas (1) un vienu dienu pēc nārstošanas (2).

Laika skala sekundēs. Ar bultām parādīta šķīdumu aplikācija: 80 mM KNO<sub>3</sub>, 80 mM KCl un 80 mM KCl + 1,1% kofeīns.



2. attēls. Kālija un kofeīna kontraktūras *m. gastrocnemius* (1) un *m. sartorius* (2)

80 mM KCl šķīdums izraisa K<sup>+</sup> kontraktūras, bet kofeīna aplikācija šajā šķīdumā izsauc kofeīna kontraktūras.

1. tabula

## Eksperimentālo šķīdumu sastāvs

	Šķīdums	Sastāvdaļas (mmol x l <sup>-1</sup> )				
		NaCl	KCl	KNO <sub>3</sub>	CaCl <sub>2</sub>	NHCO <sub>3</sub>
1.	Ringers (R) (pH=8.3)	111	2.7	-	1.8	2.4
2.	80 mM KCl	33.7	80	-	1.8	2.4
3.	80 mM KNO <sub>3</sub>	33.7	-	80	1.8	2.4
4.	80 mM KCl+kofeīns (1.1 <sup>o</sup> o)	33.7	2.7	-	1.8	2.4

2. tabula

Kālija kontraktūru salīdzinājums *m. ileofibularis*,  
*m. sartorius*, *m. gastrocnemius*

Muskulis	Kālija kontraktūra		
	Maksimālā amplitūda (N)	Pieauguma ātrums (N·s)	Ilgums (s)
<i>m. gastrocnemius</i>	2.22 ± 0.27	0.28 ± 0.06	116.80 ± 16.95
<i>m. ileofibularis</i>	1.28 ± 0.28	0.22 ± 0.06	173.50 ± 42.85
<i>m. sartorius</i>	1.44 ± 0.21	0.21 ± 0.05	79.25 ± 15.72

3. tabula

## Kālija kontraktūras, izteiktas uz 1mg muskuļa sausā svara

Muskulis	Kālija kontraktūra		
	Maksimālā amplitūda $\frac{N}{s \cdot sv.}$	Pieauguma ātrums $\frac{N}{s \cdot s \cdot sv.}$	Ilgums $\frac{s}{s \cdot sv.}$
<i>m. gastrocnemius</i>	0.031	0.004	1.650
<i>m. ileofibularis</i>	0.079	0.013	10.770
<i>m. sartorius</i>	0.074	0.010	4.120

4. tabula

## Vardes muskuļu kontraktūru pārmaiņas nārstošanas ietekmē

Kontraktūru veids	Pirms nārstošanas		Pēc nārstošanas *	
	maksimālā amplitūda (N)	pieauguma ātrums (N/s)	maksimālā amplitūda (N)	pieauguma ātrums (N/s)
K <sup>+</sup> kontraktūras	2,05 ± 0,92	0,26 ± 0,15	0,89 ± 0,42	0,10 ± 0,07
Kofeīna kontraktūras	4,63 ± 2,53	0,14 ± 0,11	2,04 ± 0,46	0,08 ± 0,03

## LITERATŪRA

1. Švinka N. (1999) Dihydropiridines: effect on potassium-evoked contractures in rat aortic smooth muscle. *Proc. Latvian Acad. Sci., Part B*, **53**: 279–283.
2. Aidley, D.J., Stanfield P.R. (1996) Ion channels. *Molecules in Action*. Cambridge University Press, p.104.
3. Benders, A.A.G.M., Wevers, R.A., Veerkamp, I.H. (1996) Ion transport in human skeletal muscle cells: disturbances in myotonic dystrophy and Brody's disease. *Acta Physiol. Scand.*, **156**: 355-367.
4. Oba, T., Koshita, M., Aoki, T., Yamaguchi, M. (1997) Bay K8644 and ClO<sub>2</sub> potentiate caffeine contracture without Ca<sup>2+</sup> release channel activation. *Am. J. Physiol.*, **272**: C41-C47.
5. Mēme, W., Léoty, C. (1999) Changes in voltage activation of contraction in frog skeletal muscle fibres as a result of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity. *Acta Physiol. Scand.*, **166**: 209-216.
6. Brum, G., Gonzalez, S., Ferreira, G., Maggi, M., Santi, C. (1990) Effects of adrenaline on calcium release in single fibers of frog skeletal muscle. *Biophys. J.*, **57**: 342a.

## Vides faktoru ietekme uz cilvēka veselību

Aija Žileviča

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte

Veselība ir viens no galvenajiem cilvēka dzīves kvalitātes rādītājiem. Daudzu slimību rašanās iemesli un apstākļi vēl līdz šim nav pilnībā skaidri, bet cilvēka veselība nenoliedzami ir cieši saistīta ar vidi: – fiziskā un bioloģiskā apkārtējā vide, profesionālā, psiholoģiskā un sociālā vide, tādi faktori kā uzturs u.c. ir ne mazāk svarīgi slimību izcelsmē kā, piemēram, ģenētiskie faktori. 1997. gadā Latvijas Zinātnes Padome sāka finansēt plašu piecgadīgu pētījumu par vides faktoru ietekmi uz Latvijas iedzīvotāju veselību.

Projekts tika veidots, lai izvērtētu dažādu faktoru – infekciozo, sociālo, arada u.c. – ietekmi uz cilvēka veselību un izstrādātu konkrētus pasākumu plānus šīs kaitīgās ietekmes novēršanai.

Projektā tika izveidotas divas daļas. 1. daļa veltīta infekciozo faktoru pētījumiem. Pēdējo desmit gadu laikā gan pasaulē, gan arī Latvijā bija vērojams nozīmīgs infekcijas slimību pieaugums. Latvijā aktuālākā problēma bija seksuāli transmisīvo infekciju – sifilisa, gonorejas, hlamidiožu, AIDS u.c. – skaita palielināšanās, turpināja izplatīties vīrusu hepatīti, čūru pārnēsātās slimības – boreliozes, vīrusu encefalīts, krasī pieauga tuberkuloze. Lai radītu efektīvus pretpasākumus, bija nepieciešami jauni dati par slimību epidemioloģiju, aģentu īpašībām, t.sk. rezistenci pret medikamentiem.

Projekta otrajā daļā tika pētīta neinfekciozo kaitīgo vides faktoru ietekme uz Latvijas iedzīvotāju veselību. Pētījumā analizēta atmosfēras un telpu piesāņojuma, alimentāro un citu vides faktoru iedarbība uz cilvēku veselību, padziļināti novērtēts imūnās un centrālās nervu sistēmas, elpošanas orgānu, zobu funkcionālais stāvoklis. Pirmo reizi tika veikts pētījums, kas aptvēra vairākus tūkstošus Latvijas iedzīvotāju, kuri pakļauti pastāvīgam kaitīgo vides faktoru ietekmei un vērtēts konkrētu faktoru ietekmes īpatsvars uz cilvēka organismu.

Projekta galvenie uzdevumi bija sekojoši:

- 1) izstrādāt ātras, uzlabotas diagnostikas metodes boreliozei, enterovīrusu identifikācijai, sifilisam, hlamidiozei u.c. STS, stafilokoku infekcijai, tuberkulozei, HBV infekcijām;
- 2) pētīt izdalīto patogēnu īpašības;
- 3) noteikt antibiotiku rezistentu celmu izplatību;
- 4) noteikt atmosfēras, telpu piesāņojuma, radīcijas faktoru ietekmi uz cilvēka veselību;
- 5) noteikt sociālo faktoru ietekmi uz veselību.

**Raksturvārdi:** vides faktoru ietekme, infekciozo slimību izplatība.

### Galvenie rezultāti

#### *1 daļa. Infekciozo faktoru ietekme uz cilvēka veselību.*

1. Prof. G.Lazdānes (AML) vadībā ir pētīta seksuāli transmisīvo infekciju (STI) ietekme uz grūtniecības norisi un tās rezultātiem. 407 grūtniecēm, sākot no



10. grūtniecības nedēļas, izdarīta pilna mikrobioloģiskā izmeklēšana uz 5 STI, kā arī novērtēta normālā mikroflora un pārbaudīts imunoloģiskais stāvoklis. Pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem, novērtēta infekcijas ietekme uz grūtniecību un augļa attīstību, izstrādāta un praksē ieviesta grūtnieču antenatālās aprūpes programma.

2. *Doc. I. Ančupānes, prof. A. Žilevičs (LU)* darbs veltīts seksuāli transmisīvo infekciju etioloģiskā spektra un klīniskās norises pētījumiem Latvijā. Darbā izstrādātas un patentētas 13 jaunas diagnostikas un terapijas metodes, kuru lietošanas rezultātā izdevies uzlabot ārstēšanas rezultātus, kā arī savlaicīgi prognozēt terapijas efektivitāti. Aprakstīts jaukto STI spektrs Latvijā.

*Dr. med. G. Feldmane* pierādījusi laringāla efektu vīrusu un hlamīdiju ierosināto STI terapijā.

3. *Dr. hab. med. A. Majores (LIC)* un *prof. P. Pumpēna (LU BMPSC)* darbs veltīts jaunas paaudzes diagnostisku preparātu iegūšanai un metožu izstrādāšanai. Izstrādāta IgM noteikšanas ELISA metode pret *Treponema pallidum* ar rekombinantu TmpA proteīnu. Raksturots *T. pallidum* genoms un izstrādāta polimerāzes ķēdes reakcija genoma noteikšanai slimnieka asinīs.
4. *Dr. med. M. Murovskas (MVI)* vadībā pētītas ar asinīm pārnestās infekcijas un to ierosinātāji HHV-5, 6, 7, 8 un retrovīrusi HTLV I, II un HRV-5. Pierādīts, ka neviens no Latvijas asins donoriem nav HHV-8 pozitīvs, kamēr b-herpesvīrusu sastopamība ir bieža – CMV, HHV-6 un HHV-7 bija izdalīti attiecīgi 2,6%, 8,0% un 43,3% gadījumu. Noskaidroti jaukto infekciju gadījumi. Visi donori bija HTLV-II un HRV-5 negatīvi, bet 4,6% no HTLV-1 seronegatīviem donoriem bija pozitīvs HTLV-1 *tax* gēns. Pierādīts, ka multipļās sklerozes slimniekiem ir bieža HHV-6 sastopamība, savukārt HHV-7 asociējas ar demielinējošām perifērās nervu sistēmas slimībām. Pierādīts laringāla efekts uz HHV-8.
5. *Prof. V. Baumanis (BMPSC)* un *Dr. med. I. Kalniņa (NVVC)* izstrādājuši jaunu polimerāzes ķēdes amplifikācijas metodi *Borrelia burgdorferi* noteikšanai ērēs. Pierādīta ēru inficētība Latvijā, t.i., 18,9-30%, kā arī izdarīta mikroorganismu molekulārā tipēšana.
6. *Prof. L. Vīksnas (LIC)* vadībā izveidota molekulārās monitorēšanas tehnoloģija nediagnostificējamo B vīrushepatīta formu noteikšanai. Sekvenēti HBV seroņa, virsmas un x gēni. Izdarīta Latvijā izplatītā HBV filoģenētiskā salīdzināšana ar Igaunijā, Lietuvā un pasaulē izplatītajiem vīrusiem. Noteiktas 2 klasiskās HBV mutācijas. Izdarīta arī HCV un HGV genomu monitorēšana.
7. HIV molekulārās epidemioloģijas pētījumi Latvijā (*Dr. hab. med. A. Ferdats, AIDS centrs*) parādījuši, ka vīrusu genotips atbilst A tipam. Vīrusa sekvenēs ir radniecīgas Krievijā un Ukrainā cirkulējošiem vīrusiem.
8. *Dr. med. V. Saulītes (MVI)* vadībā noskaidrota enterovīrusus epidemioloģija Latvijā – prevalē ECHO, Koksaki A un Koksaki B vīrusi, kas izraisa vairāk kā 20 dažādus klīniskus sindromus. Parādīts, ka optimālākā diagnostikas metode ir universālā enterovīrusu detekcija ar polimerāzes ķēdes reakciju.
9. *Prof. V. Baumanis (BMPSC)* izstrādājis jaunu polimerāzes ķēdes reakcijas

metodi *Mycobacterium tuberculosis* diagnostikai. Noteiktas gēnu mutācijas izoniazīda rezistentajām baktērijām, kā arī genotipēti *M. tuberculosis* izolāti.

10. Doc. I.Vingres un prof. A.Žilevičas (TOS) vadībā izstrādāti un ieviesti klīniskā nozokomiālo infekciju kritēriji un uzskaitē. izstrādātas vairākas terapijas shēmas nozokomiālo infekciju ārstēšanai – osteomielītiem, septiskajiem artrītiem. Pārbaudīta un ieviesta optimāla metode stafilokoku meticilīnrezistences noteikšanai.

## II. Neinfekciozo faktoru ietekme uz cilvēka veselību.

1. Prof. M.Eglīte (AML) pētījusi biežāk sastopamos arodfaktorus, kas ierosina slimības, t.i., rūpnieciskos putekļus, azbestu, dažādas ķīmiskas vielas – smagos metālus, organiskos šķīdinātājus u.c., jonizējošo radiāciju, troksni, vibrācijas. Parādīta korelācija starp hrizofila azbestu un plaušu veselību. Parādīts svina intoksikāciju skaita pieaugums pēdējos 10 gados. Sausās tīršanas strādniekiem konstatēta perhloretilēna koncentrācijas palielināšanās organismā, kas rada saslīmstības pieaugumu. Ar retrospektīvo dozimetriju konstatēts, ka Latvijas radiācijas likvidētāju radiācijas dozas ir augstākas, nekā dokumentēts. Sagatavoti ieteikumi likumdošanai par darba aizsardzības jautājumiem.
2. Dr. med. R.Brūvere (BMPC) noteikusi imūnās sistēmas funkcionālos traucējumus Latvijas iedzīvotājiem, kas pakļauti elektromagnētiskajam starojumam Skrundas lokatora tuvumā, kā arī Černobiļas seku likvidētājiem. Černobiļā apstarotajiem cilvēkiem konstatēts progresējošs leukocitozes pieaugums un CD2+ T limfopēnijas pieaugums, kas korelē ar apstarojuma devu. Mononukleārajiem leukocītiem ir mainīta membrānas viskozitāte. Ir samazināta leukocītu spēja producēt interferonu, samazināta IgM koncentrācija organismā. Mazāk izteiktas novirzes konstatētas Skrundā apstarotajiem cilvēkiem. Iegūtais materiāls veido medicīnisko pamatu aktam, lai pieprasītu kompensāciju no valsts, kura atbildīga par apstarojuma rezultātā radušos slimību (veselības traucējumiem).
3. Prof. R.Ligere veikusi plašu pētījumu par 14-17 g.v. Latvijas skolēnu vielmaiņas rādītājiem. Biežākās patoloģijas ir vairogdziedzera palielināšanās, mugurkaulāja patoloģija, redzes pavājināšanās. Izstrādāti ieteikumi Labklājības Ministrijai skolēnu veselības aprūpes sistēmas pilnveidošanai Latvijā.

Projekta rezultāti pa tēmām ir apkopoti vairāk nekā simts zinātniskos rakstos un par tiem daudzkārt ziņots starptautiskās zinātniskās konferencēs.

Par projekta rezultātiem kopumā ir ziņots LU 57. zinātniskajā konferencē 1999.g., 58. konferencē 2000.g., 59. konferencē 2001.g., kā arī Pasaules latviešu ārstu 4. kongresā Rīgā 2001.g. un Pasaules latviešu zinātnieku 2. kongresā Rīgā 2001.g.

Darba gaitā izstrādātas un ieviestas jaunas diagnostikas metodes, kas devušas iespēju paātrināt un precizēt diagnostiku (STS, borelioze, enterovīrusi, HBV, HTLV, HHV), prognozēt terapijas rezultātus (STS), pat samazināt saslīmstību (sifiliss), precizēt

slimību izplatību (borelioze, HIV, enterovīrusi, STS), noteikt antibiotiku rezistento celmu izplatību (tuberkuloze, stafilokoki).

Izstrādātas šādas diagnostikas metodes:

- 1) polimerāzes ķēdes reakcija *Borrelia burgdorferi* noteikšanai ģēnētiski, kā arī ierosinātāja molekulārai tipēšanai;
- 2) izstrādāta universāla enterovīrusu noteikšanas metode ar polimerāzes ķēdes reakciju;
- 3) iegūts rekombinants proteīns un izstrādāta IgM noteikšana ar ELISA metodi sifilisa diagnostikai;
- 4) izstrādāta polimerāzes ķēdes reakcijas metode *Treponema pallidum genomā* noteikšanai slimnieka asinīs;
- 5) izstrādātas metodes *U. urealyticum* un *T. vaginalis* uroģenitālās infekcijas, mikoplazmozes un kandidozes diagnostikai, kā arī jauna uretrīta diagnostikas metode;
- 6) izstrādātas jaunas barotnes *Mycoplasma hominis*, *Candida* ģints sēņu un *T. vaginalis* kultivēšanai;
- 7) noteikta heterorezistences izplatība nozokomiālo stafilokoku vidū, ieviešot klīnikā optimizētu metilcīnrezistento stafilokoku noteikšanas metodi;
- 8) izstrādāta jauna polimerāzes ķēdes metode *Mycobacterium tuberculosis* diagnostikai;
- 9) izstrādāta molekulārās monitorēšanas tehnoloģija nediagnosticējamo B vīrushepatīta formu noteikšanai.

Izstrādātas terapijas shēmas osteomielītu un septisko artrītu, kā arī jaunas metodes Reitera slimības un hroniska prostatīta ārstēšanai.

Izstrādāta grūtnieču antenatālās aprūpes programma.

Sagatavošanā ir priekšlikumi valsts donoru dienestam paplašinātai virusoloģiskai donoru asiņu izmeklēšanai.

Raksturoti un molekulāri tipēti sekojoši Latvijā izplatīti patogēni:

- HIV, HBV, HCV, HGV, *M. tuberculosis*, *B. burgdorferi*.

Izpētīta sekojošu patogēnu epidemioloģiskā izplatība:

- enterovīrusu, herpesvīrusu 5, 6, 7, 8, retrovīrusu HTLV I,II, HRV-5, STI ierosinātāju.

Noteikta antibiotiku rezistento stafilokoku izplatība ķirurģiskajā klīnikā un rezistento tuberkulozes mikobaktēriju izplatība.

Iegūti dati par 14-17 g.v. Latvijas skolēnu vielmaiņas rādītājiem, uz kā bāzes izstrādāti ieteikumi skolēnu veselības aprūpes sistēmas pilnveidošanai Latvijā.

Parādīta profesionāli kaitīgo faktoru – svina un perhloretilēna – kaitīgā iedarbība uz organismu.

Pierādīta imūnās sistēmas disfunkcija cilvēkiem, kas saņēmuši radioaktīvo un elektromagnētisko starojumu.

Sagatavoti ieteikumi likumdošanai par darba aizsardzību, kā arī radīts medicīniskais pamatojums aktam, lai pieprasītu kompensāciju no valsts, kura atbildīga par apstarojuma rezultātā radušos kaitējumu veselībai.

## SUMMARY

The health of human beings is strongly influenced by genetical and various environmental factors of occupational, ecological (including infectious factors) and psychological origin. The research project "Health and Environment: Infectious and Uninfectious Risk Factors" was funded by the Latvian Council of Sciences during 1997–2001 and carried out by 13 groups of researchers in 11 organisations to develop methods for early diagnosis and treatment. The main aim -- to improve the quality of life of inhabitants of Latvia and to yield an economic effect.

As a result, new diagnostic methods were developed, new prevention and treatment schemes were elaborated. They are as follows:

1. Two in-house polymerase chain reaction (PCR) amplification methods have been developed for the diagnosis of *Borrelia burgdorferi*.
2. A PCR technology for universal detection of enteroviruses in the diagnosis of aseptic meningitis, encephalitis, myocarditis, pancreatitis etc. has been developed.
3. A laboratory diagnostic for ELISA detection of anti-Treponema IgM antibodies has been elaborated on the basis of chimeric proteins and synthetic peptides.
4. The genome of *T. pallidum* occurring in Latvia has been characterised, and a rapid PCR test for detection of the *T. pallidum* genome in patients' blood has been elaborated.
5. Methods for diagnosis of *C. urealyticum*, *T. vaginalis*, *Mycoplasma spp.* infections have been developed.
6. New methods for cultivation of *Mycoplasma hominis*, *Candida spp.* and *T. vaginalis* have been developed.
7. An optimised method for methicillin resistant *Staphylococci* was implemented, and heteroresistance documented.
8. The in-house amplification method of PCR has been developed for the detection and identification of *Mycobacterium tuberculosis*.
9. The molecular monitoring technologies for diagnostics of hepatitis B, C, G viruses were implemented.

Therapeutic schedules for treatment of osteomyelitis and septic arthritis as well as Reuter's disease and chronic prostatitis have been elaborated and implemented.

Guidelines for management of pregnancy in women with reproductive tract infections have been elaborated and implemented. Documents for improvement of the health care system for pupils in Latvia, as well as documents for development of

improved regulations for protection from occupational diseases have been prepared.

The epidemiology of blood-borne viral infections (human herpesviruses 5, 6, 7, 8, retroviruses HTLV-I, II, HRV-5) in Latvia and their association with pathological processes were characterised, and possible approaches for control of these viral infections elaborated.

The molecular epidemiology of HIV-1 variants, linked with the outbreak of HIV-1 infections among intravenous drug users in Latvia since 1998, was investigated. It has been shown that HIV-1 represents closely related subtype A genotypes.

A correlation between the contamination of the work place air in building material production and the health of workers exposed to chrysolite asbestos has been demonstrated. An occupational lead biomonitoring showed high body loads of lead, and a rising trend in the cases of lead poisoning has been revealed. A retrospective dosimetry showed that the doses of radiation, received by Chernobyl accident liquidators from Latvia were higher than the documented ones and caused functional disturbances of the immune system. The disturbances were revealed after low doses of radioactivity and radio-frequency electromagnetic radiation.

Metabolic disturbances in pupils and young people in Latvia were investigated, and the pathologies, namely, vertebrate pathology and worsening of eyesight, analysed.

## GALVENO PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

### (LIST OF MAIN PUBLICATIONS 1997-2001)

1. Bake M.A., Linnika Z., Rusakova N., Matisane L., Veide A. Health risk assessment to perchloretylene. *Proc. of the 21<sup>st</sup> Intern. Symposium "Industrial Toxicology"*, Bratislava, 2001; 45-48.
2. Baumanis V., Kalnina V., Jansone I., Bormane A., Marga O., Pančuka T., Pole I. Molecular typing of bacterial infections in Latvia. *The European Journal of Biochemistry*, 2001; 268(S 1): 48.
3. Baumanis V., Kloviņš J., Ranka R., Vetemane-Vetee K., Puzuka A., Lavrinovoča M., Bormane A., Kalniņa V. Incidence of *Borrelia burgdorferi* infected ticks in Latvia and their molecular typing. *Proc. of the Latvian Acad. Sci.*, 2001; 55: 164-170.
4. Bormane A. Investigation of the most important structural components of the tick borne encephalitis and Lyme disease natural foci in Latvia. *Latvijas Entomologs (Latvian Entomologist)*, 1999; 37: 46-57.
5. Cielens I., Kozlovskā T., Petrovskis I., Renhofa R., Pumpens P. Presentation of TmpA epitopes on the Qb particles. *Gene* (in preparation for *Gene*).
6. Dievberna I., Ferdats A., Lilja E., Alberts J. Epidemiological trends of HIV-1 infection in Latvia: a subtype A outbreak among drug users. *Proc. of the 13<sup>th</sup> Intern. AIDS Conference*, 2000; 1: 112.
7. Eglite B., Mavchoutko V., Firsova L., Bubovich V., Kalnina V. Surveillance of enteroviruses circulation in Latvia, 1995-2000. *Journal of Clinical Virology*, 2001; 22(2): 169-170.
8. Feldmane G., Chapenko S., Kozireva S., Volrate A., Murovska M. Inhibitory effect of Lariphan - a double-stranded RNA on viral load in HHV-8 producing cell culture BCBL-1. *Proc. of AML / RSU*, 2001; pp.127-128.

9. Ferdats A., Dievberna I., Upmace I., Eglite S. Prevalence of HIV, hepatitis B&C and syphilis infections in different risk behaviour groups in Latvia. *Proc. of the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference*, 1998; 1: 123-126.
10. Ferdats A., Konicheva V., Dievberna I., Lilja E., Albert J. An HIV type 1 subtype outbreak among injecting drug users in Latvia. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1999; 15: 1487-1490.
11. Ivdra P., Purmalis G., Zileviča A., Geldners I., Zalkalns J., Ancupane I.A., Miltins A. *Streptokinase* in prostatitis treatment. 2000. [http://www.expo.lv/gailes/streptokinase\\_1.htm](http://www.expo.lv/gailes/streptokinase_1.htm)
12. Jansone I., Panchuka T., Pole I., Puzuka A., Broka L., Marga O., Baumanis V. Isoniazid resistance associated mutations reflected in IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns. *Abstr. of 22<sup>nd</sup> Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology*, Berlin, 2001, p. 93.
13. Kalnina I., Gabruseva N., Bruvere R., Zvagule T., Heisele O., Volrate A., Feldmane G., Meirovics I. Phenotypical characteristics of leukocyte membrane in Chernobyl clean-up workers from Latvia. *Proc. of Latvian Acad. Sci., Section B*. 2001; 55(1): 6-13.
14. Kauppinen T., Pajarskiene B., Podniece Z., Rjazanov V., Smerhovsky Z., Veidebaum T., Leino T. Occupational exposure to carcinogens in Estonia, Latvia, Lithuania and the Czech Republic in 1997. *Scand. J. Work Environ. Health*, 27(5): 343-345.
15. Kozireva S., Nemceva G., Danilane I., Pavlova O., Blomberg J., Murovska M. Prevalence of blood-borne viral infections (cytomegalovirus, human herpesvirus-6, human herpesvirus-8, human T-cell lymphotropic virus-III, human retrovirus-5) among blood donors in Latvia. *Ann. Hematol.*, 2001; 80: 669-673.
16. Kozlovskā T., Anetko P., Ose A., Kolupajeva T., Majore A. PCR testing of *Treponema pallidum* genome (in preparation).
17. Kozlovskā T., Petrovskis I., Renhofa R., Krievina V., Cibinogin V. Cloning and expression of *Treponema pallidum* TmpA gene in *Escherichia coli*. (prepared for *Journal of Biotechnology*).
18. Kurjane N., Bruvere R., Šitova O., Romanova T., Jaunalksne I., Kirschflik M., Sochnev A. Analysis of the immune status in Latvian Chernobyl clean-up workers with non-oncological thyroid diseases. *Scandinavian J. Immunology*, 2001; 54: 528-533.
19. Kurtenbach K., De Michelis S., Sewell H.S., Etti S., Schafer S.M., Hails R., Collares-Pereira M., Santos-Reis M., Hanineova K., Labuda M., Bormane A., Dobaghy M. Distinct combinations of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato genospecies found in individual questing ticks from Europa. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2001; 67(10): 4926-4929.
20. Lazdane G., Auzina I. Obstacles and opportunities in the development of adolescent reproductive health care. *Towards Better Reproductive Health in Eastern Europe: Concern, Commitment, and Change.* / Ed. by the WHO Scientific Working Group on Reproductive Health Research, Ceu Press, 1999, pp. 65-84.
21. Mavechoutko V., Bubovica V., Kalnina V. Enterovirus isolates in Latvia during 1994-1999. *Abstr. of a Virology Meeting of Three Societies*, Stockholm, 3-5 February. 2000, p.19.
22. Mironova-Ulmane N., Pavlenko A., Zvagule T., Karner T., Bruvere R., Voltare A. Retrospective dosimetry for Chernobyl workers in Latvia. *Radiation Protection Dosimetry*, 2000; 96: 273-240.
23. Panchuka T., Baumanis V., Jansone I., Broka L., Marga O. Evaluation of gene mutations leading to drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Latvia. (submitted to *Journal of Clinical Microbiology*).
24. Pole I., Jansone I., Broka L., Puzuka A., Panchuka T., Marga O., Baumanis V. Molecular epidemiology of tuberculosis in Latvia. *The International Journal of Tuberculosis and Drug Disease*, 2001; 5(11): 140-141.

25. Preikschat P., Kazaks A., Dishlers A., Pumpens P., Krüger D.H., Meisel H. Interaction of wild-type and naturally occurring deleted variants of hepatitis B virus core polypeptides leads to formation of mosaic particles. *FEBS Lett.*, 2000; 478: 127-132.
26. Rezeberga D., Lazdane G., Kroiča J., Treimane R. Seksuāli transmisīvo slimību sastopamība grūtniecēm Latvijā (Incidence of sexually transmitted diseases among pregnant women in Latvia). *Zinātniskie raksti LMA RSU (Proc. of LMA RSU)*, 1999; 2: 159-164.
27. Rezeberga D., Lazdāne G., Kroiča J., Sokolova L., Sitova O., Hagina E., Sochnev A., Teibe U. The influence of reproductive tract infections (RTI) on duration and outcome of pregnancy. *Proc. of Latvian Acad. Sci.* (in press).
28. Rubens O., Logina I., Kravele I., Eglite M., Donaghy M. Peripheral neuropathy in chronic occupational inorganic lead exposure: a clinical and electrophysiological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001; 71: 200-204.
29. Sominskaya L., Paulij W., Jansons J., Sobotta D., Dreilina D., Sunnen C., Meisel H., Gerlich W.H., Pumpens P. Fine-mapping of the B-cell epitope domain at the N-terminus of the pS2 region of the hepatitis B surface antigen. *J. Immunol. Meth.* (in press).
30. Tomsons V., Logina I., Millers A., Chapenko S., Kozireva S., Murovska M. Association of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 with demyelinating diseases of the nervous system. *J. Neurovirology*, 2001; 7: 664-669.
31. Vasiljeva I., Kozlovska T., Cielens I., Strelnikova A., Kazaks A., Ose V., Pumpens P. Mosaic Q $\beta$  coats as a new preservation model. *FEBS Letters*, 1998; 431: 7-11.
32. Viksna I., Sominska L., Kozlovska T., Jansons J., Pumpēns P., Arša E., Rozentāle B., Sondore V. Vīrushepatīta B specifiskā diagnostika: dažas problēmas šodienas skatījumā (Specific diagnostics of viral hepatitis B: some problems from the modern viewpoint). *Zinātniskie raksti LMA RSU (Proc. of LMA RSU)*, 2000, pp. 210-213.
33. Zilevica A., Vingre I., Viesturs U. Monitoring of hospital infections by epidemiological methods and biotechnological typing of causative organisms. In: *Proc. of 5<sup>th</sup> Intern. Symposium on Environmental Biotechnology*, Kyoto, Japan, 2000. CD-rom, 4 p.
34. Zilevica A., Vingre I. Update in *Staphylococcal* infections. *LU Zinātnisko rakstu krājums (Proc. of Latvian University)*, 2001; II: 125-134.
35. Zilevica A., Vingre I. Methicillin resistance in *Staphylococci*. *LU Zinātnisko rakstu krājums (Proc. of Latvian University)*, 2001; IV: 268-274.

## PATENTI (PATENTS)

1. A.Miltiņš, A.Ančupāne, V.Miltiņš, M.Orovere, A.Žilēvica. *Trichomonas vaginalis* uroģenitālās infekcijas diagnostikas metode. LR patents Nr. P-98-108, publ. 20.03.2000. (A.Miltiņš, A.Ančupāne, V.Miltiņš, M.Orovere, A.Žilēvica. Method for Diagnostics of *Trichomonas vaginalis* Infection. Latvian Patent No. P-98-108, published 20.03.2000).
2. A.Miltiņš, A.Ančupāne, V.Miltiņš, M.Orovere, A.Žilēvica. Barotne *Mycoplasma hominis* kultivēšanai. LR patents P-98-249, publ. 20.09.2000. (A.Miltiņš, A.Ančupāne, V.Miltiņš, M.Orovere, A.Žilēvica. Culture medium for *Mycoplasma hominis* cultivation. Latvian Patent No. P-98-249, published 20.09.2000).
3. V.Miltiņš, A.Ančupāne, P.Ivdrā, A.Miltiņš, A.Žilēvica. Reitera slimības terapijas efektivitātes izvērtēšanas diagnostikas metode. LR patents Nr. P-99-176, publ. November, 2001. (V.Miltiņš, A.Ančupāne, P.Ivdrā, A.Miltiņš, A.Žilēvica. Diagnostic Method for Efficient Assessment of the Reuter's Disease Therapy. Latvian Patent No. P-99-176, published November, 2001).

## Identification of Methicillin Resistance in *Staphylococci*

Aija Zileviča<sup>\*</sup>, Tatjana Tračevska<sup>\*\*</sup>, Ilze Vingre<sup>\*\*\*</sup>, Ruta Pabērza<sup>\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> University of Latvia, Faculty of Medicine, 1a Šarlotes Str., Rīga, Latvia, LV-1001

<sup>\*\*</sup> Biomedical Research and Study Center, University of Latvia, 1 Ratsupītes Str.,  
Rīga, Latvia, LV-1067

<sup>\*\*\*</sup> Hospital of Traumatology and Ortopedics, 12/22 Dunties Str., Rīga,  
Latvia, LV-1005

<sup>\*\*\*\*</sup> Latvian Infectology Center, 3 Linežera Str., Rīga, Latvia, LV-1006

Grampozitīvie koki, tai skaitā meticilīnrezistentie stafilokoki – *S. aureus* un koagulāzes negatīvā *S. epidermidis* grupa ir kļuvuši par nozīmīgiem hospitālo infekciju ierosinātājiem.

Tā kā šiem mikroorganismiem ir raksturīga polirezistence, to precīza diagnostika klīnikā ir ļoti nozīmīga. Darbā izmantotas sekojošas meticilīnrezistences noteikšanas metodes: disku difūzijas metode, *mecA* gēna noteikšana ar polimerāzes ķēdes reakciju, E-tests. Rezultātu apstiprināšanai izmantotas 2 automātiskās sistēmas – *Sceptor* un *Mini Api*. Rezultāti parāda, ka disku difūzijas metode ir absolūti precīza, novērota 100% rezultātu sakritība ar "standartu" – *mecA* gēna noteikšanu. E-testa rezultāti četros gadījumos atšķīrās un neuzrādīja rezistenci, kas bija pierādīta ar pārējām metodēm. Visas izdalītās meticilīnrezistentās kultūras bija polirezistentas – nejutīgas pret klīnikā biežāk lietojamiem antibakteriālajiem preparātiem.

**Raksturvārdi:** grampozitīvie koki, disku difūzijas metode, meticilīnrezistentās kultūras.

### Introduction

Antimicrobial resistance continues to threaten the clinical use of antibiotics. Among the organisms currently causing the greatest problems are a whole range of gram-positive cocci such as *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* etc. These are the organisms that are most frequently isolated from clinical specimens in surgical hospitals (Bax et al., 2001; Gravenitz, 2001; Zilevica et al., 2001).

*Staphylococci* are pathogens that can cause a wide variety of diseases ranging from localized wound infections to life-threatening systemic diseases. In the last decades the multitude of resistant strains of *S. aureus* have developed and spread globally. Multiresistance is commonly associated with the occurrence of methicillin resistance, an intrinsic resistance to virtually all beta-lactams (Deplano et al., 2000; Oliveira et al., 2002).

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains were first detected in the UK in 1960, shortly after the introduction of penicillinase-resistant penicillins into clinical practice. Since then MRSA has become one of the leading causes of nosocomial infections worldwide (Witte et al., 1997).



The incidence of MRSA among the clinical isolates of *S. aureus* varies from country to country. Some countries, such as Denmark and Iceland (> 0.2%), as well as Switzerland (1.8%), have managed to keep MRSA at a controllable level. However, in some countries, the MRSA incidence level is high - in France, Spain and Italy, more than 30% of hospital isolates of *S. aureus* are resistant to methicillin (Murchan et al., 1988; Blanck et al., 2002; Pascual, 2002).

Coagulase negative *Staphylococci* (CoNS), particularly the *S. epidermidis* group, have emerged as significant pathogens in nosocomial infections since the 1980s.

One of the factors that contributed to this phenomenon was the increased use of indwelling devices and prosthetic implants, as well as poor catheterization techniques, followed by other reasons such as more aggressive chemotherapy, advances in cardiac and implant surgery, and lastly, the awareness and improvement in microbiological techniques, which has made the identification of these pathogens easier and more precise.

The proportion of methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) among hospital CoNS has increased from 8 to 30% in the 1980s to 38% and even 90% nowadays (Mehtar, 1994; Bouza, 2002, Carratala, 2002). MRSE strains are considered reservoirs of antimicrobial resistance genes that can be transferred to other *Staphylococci*, thus contributing to the development of methicillin resistance among microorganisms (Kragstbjerg et al., 2000).

To control the spread of resistance among *Staphylococci*, appropriate infection control practices should be applied in hospitals, including precise microbiological diagnosis and detection of antimicrobial susceptibility of isolated agents (Leclercq, 2000).

This study was undertaken for the evaluation and comparison of several methicillin resistance identification methods in *Staphylococci* and detection of antimicrobial susceptibility of isolated MRSA and MRSE to a panel of antimicrobials.

## Materials and Methods

### Bacterial Strains

A total of 117 methicillin resistant *Staphylococci* strains isolated from clinical specimens in a surgical hospital and collected within 1998-2002 were included in this study. Among them, there were 25 coagulase-positive MRSA and 92 coagulase-negative methicillin-resistant *Staphylococci*, including 63 strains of *S. epidermidis* (*sensu stricto*), 17 strains of *S. haemolyticus*, 9 strains of *S. hominis*, 2 strains of *S. warneri*.

Most of these isolates were from indwelling artificial devices, blood, abscesses, etc. All isolates were gram-positive clustering cocci. They were identified to a species level by conventional tests such as coagulase test-tube reaction, phosphatase activity, haemolysis, susceptibility to novobiocin, etc. and the automated BBL Crystal system (Becton-Dickinson).

22 methicillin-sensitive strains were included as control strains.

## Antimicrobial Susceptibility Testing

Anti-microbial susceptibilities for all isolates were tested by the disk diffusion method according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines using Mueller-Hinton agar (MHA, Oxoid, UK) against the following panel of antibiotics: penicillin, gentamicin, cefazolin, erythromycin, clindamycin, vancomycin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Methicillin resistance was identified by the standard agar diffusion technique with a commercial oxacillin disk (potency 1 mg of oxacillin). Because of the difficulties in detecting cross-resistance among penicillinase-resistant penicillins (methicillin, oxacillin), the oxacillin disk is now the recommended choice for detecting methicillin-resistant *Staphylococci* (Koneman et al., 1997).

Plates were incubated at 35°C for 24 h when zones of incubation were measured. Plates with CoNS cultures were incubated for 48 h.

*S. aureus* ATCC 29213 was used as a methicillin-susceptible control strain, NCTC 8325 as a methicillin-resistant control strain.

To confirm the results of the disk diffusion method, detection of the *mecA* gene by the polymerase chain reaction (PCR) and E-test were used.

## Detection of the *mecA* Gene

At present, the detection of the *mecA* gene, which is responsible for methicillin resistance in practically all clinical methicillin-resistant Staphylococcal strains, is considered the oxacillin resistance reference test. This is introduced in practice as an alternative to another "gold standard" – the oxacillin agar screen plate test used in our and many other clinical laboratories worldwide. PCR detection of *mecA* was started in Latvia in January, 2001.

66 clinical isolates of *Staphylococci* were included in this study. Both coagulase-positive and coagulase-negative *Staphylococci* (*S. aureus* – 24 strains, *S. epidermidis* – 31 strains, *S. haemolyticus* – 8 strains, *S. warneri* – 1 strain) and *S. hominis* – 2 strains were used for detection of the *mecA* gene by PCR amplification. 54 strains from them were preliminary methicillin-resistant, 12 strains – methicillin – sensitive.

## DNA Isolation

Chromosomal DNA was extracted by the lysostaphin-CTAB method as described by Jones, with modifications (Jones et al., 1953; Hookey et al., 1998). The cell cultures were separated from Mueller-Hinton medium by centrifugation at 7000 rpm for 2 min, suspended in 1 ml of TE-glucose (25mM Tris-HCl [pH 8.0], 1.0% [wt/vol] D-glucose), and centrifuged at 7500 rpm for 5 min. The cells were resuspended in 100 µl of lysostaphin (1 mg/ml in TE-glucose; Sigma) – 50 µl lysozyme (50 mg/ml in TE-glucose; Sigma) and incubated at 37°C for 1 h. 80 µl of NaCl-cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) solution (0.7M NaCl, 10% [wt/vol] CTAB; Sigma) was added with mixing and incubated at 65°C for 10 min. Sodium chloride (100 µl of a 5M stock solution, SDS (30 µl of 10% [wt/vol] SDS; Sigma), and proteinase K (4 mg of proteinase K; Sigma) were added with

mixing and incubated at 55°C for 30 min. The lysate was extracted with equal volumes of phenol-chloroform, and the DNA was precipitated from the aqueous phase with one volume of isopropanol and diluted in 100 µl of sterile distilled water.

The DNA concentration was determined by UV spectrophotometry at  $A_{260}$ , and the extract was stored at 4°C. Approximately 50 to 100 ng of DNA was taken for PCR amplification. Extraction took place from 1 to 2 days.

### PCR Amplification of the *mecA* Gene

PCR was performed with the following primers, previously designed by Geha et al. (Geha ET al., 1994): *mecA1* (5'-GTA GAA ATG ACT GAA CGT CCG ATA A) and *mecA2* (5'- CCA ATT CCA CAT TGT TTC GGT CTA A). The PCR reagent mixture consisted of 200 µM concentrations of dNTPs, 10 mM Tris (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, a 0.25 µM concentration of each primer, and 1.25U of *Taq* polymerase (*Fermentas*, Lithuania). DNA amplification thermal cycling profile ("Progene", *Techn.*, UK): initial denaturation at 94°C for 5 min, followed by 30 cycles of amplification (denaturation at 94°C for 15 sec, annealing at 55°C for 15 sec, extension at 72°C for 30 sec), ending with the final extension at 72°C for 2 min. A positive result was indicated by the presence of the 310-bp amplified DNA fragment revealed by electrophoresis on a 1.5% agarose gel. Results were obtained within 4 h. Each PCR included methicillin-resistant strain as a positive control and water as a negative control.

### E-test

E-test (AB Biodisk) was used as a quantitative technique for determination of antimicrobial susceptibility and minimal inhibitory concentration (MIC) (Bolmstrom et al., 1988). Mueller-Hinton medium, supplemented with 2% NaCl, was used for inoculation. Incubation time with E-test strips was 24 h and 48 h for *S. aureus* and CoNS, respectively.

In cases when incomparable results were obtained using the disk diffusion technique, PCR and E-test, two automated systems were used: the automated Sceptor system and Mini-Api system.

## Results

The collection of methicillin-resistant *Staphylococci* (MRS) strains was carried out on the basis of the results of the oxacillin disk method. 66 of them – 24 *S. aureus* (from them 18 MRSA, 6 MSSA) and 42 CoNS strains (36 MRS, 6 MSS) were analysed for the presence of the *mecA* gene. According to PCR results, all 18 strains of *S. aureus* and 36 strains of coagulase-negative *Staphylococci*, phenotypically resistant to methicillin, showed the presence of the 310-bp fragment of the *mecA* gene, thereby confirming methicillin resistance (the method's sensitivity = 100%) (Fig. 1).

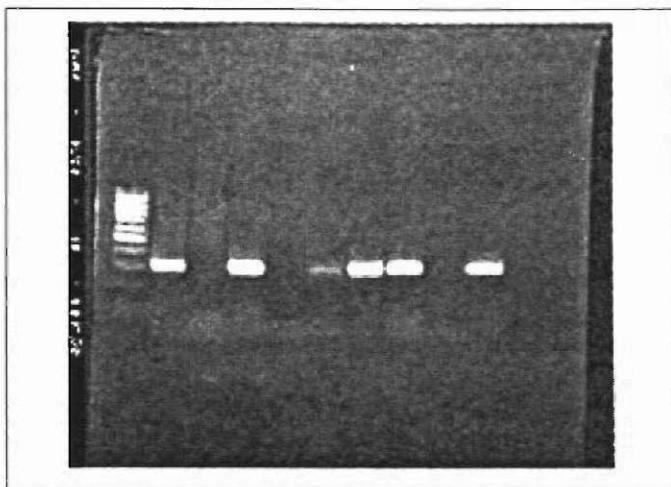


Figure 1. 2% agarose gel electrophoresis analysis of 310-bp fragments of the *mecA* gene from DNA isolates of *Staphylococcus sp.*

M – molecular mass standard. “100bp Ladder Plus”, slots No. 1-7 – strains from SIT, slot No. 8 – PCR negative control, slot No. 9 – PCR positive control (methicillin-resistant strain). PCR results show that strains No. 1, 3, 5, 6 and 7 are *mecA*-positive, strains No. 2 and 4 – *mecA* negative.

E-test, used in parallel with PCR, demonstrated different results: 4 from methicillin-resistant *Staphylococcal* strains, which exhibited methicillin resistance in both basic methods, i.e. the disk method and PCR, showed a methicillin-sensitive pattern.

These four cultures were tested additionally for methicillin resistance in automated Sceptor and Mini Api systems (Table 1). As can be seen from Table 1, all 4 strains proved to be methicillin-resistant.

Table 1

### Methicillin resistance in *Staphylococci* according to different methods of detection

No	Patent	Micro-organisms	Method for detection of methicillin resistance						
			oxacillin disk	E-test	<i>mec</i> -gene	Sceptor		Mini Api	
							MIC mcg/ml		break point mcg/ml
1	C.	<i>S. epidermidis</i>	R	S	R	R	>4	R	>0.25
2	S-s	<i>S. epidermidis</i>	R	S	R	R	4	R	>0.25
3	A.	<i>S. epidermidis</i>	R	S	R	R	4	R	>0.25
4	S-a	<i>S. warneri</i>	R	S	R	R	>4	R	>0.25

For 11 of the 12 control strains, the PCR response, phenotypically sensitive to methicillin, was negative - the *mecA* gene was absent. One strain, exhibiting oxacillin MIC 1 mg/ml, proved to possess the *mecA* gene and should be recognized as methicillin-resistant. One of the possible explanations for this fact can be a higher sensitivity of the PCR method in comparison to standard methods, as PCR allows "to touch" bacteria at the genetical level. Another explanation could be the heteroresistance of bacteria.

Methicillin-resistant *Staphylococci* are invariably regarded as resistant to all other beta-lactam antibiotics. In addition, many clinical isolates demonstrate multi-resistant patterns. In our studies of antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococci* strains, a high-level resistance to many commonly used antibiotics was registered (Table 2). 100% of *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* were resistant to erythromycin, 100% of *S. hominis* were resistant to gentamicin. 35-75% of isolated strains were resistant to Trimethoprim / Sulphamethoxazole, 68-95% to clindamycin. No vancomycin resistance was documented.

Table 2

## Susceptibility of MRS to antimicrobials

Micro-organism	No. of cultures	Antimicrobials				
		Ciprofloxacin	Clindamycin	Erythromycin	Gentamicin	Trimethoprim/Sulphamethoxazol
<i>S. aureus</i>	25	S - 88% R - 12%	S - 32% R - 68%	S - 0 R - 100%	S - 76% R - 24%	S - 65% R - 35%
<i>S. epidermidis</i>	63	S - 73% R - 27%	S - 4.8% R - 95.2%	S - 11% R - 89%	S - 60.3% R - 39.7%	S - 29.8% R - 70.2%
<i>S. haemolyticus</i>	17	S - 62.5% R - 37.5%	S - 0 R - 100%	S - 0 R - 100%	S - 62.5% R - 37.5%	S - 25% R - 75%
<i>S. hominis</i>	9	S - 89% R - 11%	S - 22% R - 78%	S - 0 R - 100%	S - 0 R - 100%	S - 45% R - 55%
CoNS total	93	S - 73% R - 26.4%	S - 5.5% R - 94.5%	S - 8.8% R - 91.2%	S - 63.7% R - 36.3%	S - 30.5% R - 69.5%

## Discussion and Conclusions

Anti-microbial susceptibility tests measure the ability of an anti-microbial agent to inhibit bacterial growth *in vitro*.

The disk diffusion method (the modified Kirby-Bauer method), originally described in 1966, is recommended for clinical and surveillance purposes in view of its technical simplicity and reproducibility. The method is well standardized, has been widely evaluated and is suitable as a general method for all rapidly growing pathogens (Acar, 1980; Hasselman et al., 2000).

Methicillin resistance in *Staphylococci* can be detected by using an oxacillin disk, and two gold standard methods are recommended by the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), namely, oxacillin screen plate and detection of the *mecA* gene by PCR (Goettsch et al., 2000).

The precise diagnosis of methicillin resistance is technically different because of the hetero-resistant nature of MRS. However, it is of greatest importance – MRS are resistant to all other beta-lactams regardless of the *in vitro* results obtained. These beta-lactams include all penicillins, cephalosporins, amoxicillin-clavulanic acid, ampicillin-sulbactam, and imipenem.

We have used 3 basic methods for the identification of methicillin resistance in *Staphylococci*, namely, the standard agar diffusion (disk) test, detection of *mecA* gene, and E-test.

It is well known that the most reliable is the detection of the *mecA* gene, a genotypic marker of resistance by PCR – the high level of resistance to penicillinase-resistant penicillin requires the presence of the *mecA* gene that encodes the penicillin-binding protein PBP 2a (Frebourg et al., 1998; Lowy, 1998; Goettsch et al., 2000).

According to our results, the disk diffusion method has a high specificity – only one of the cultures evaluated as methicillin-sensitive due to the disk method proved to have a resistant pattern in the PCR test. This could be explained by the hetero-resistant nature of microorganisms (Berger-Bachi, 1997; Zileviča, Vingre, 2001).

The E-test proved to be less reliable. However, its value is in the quantitative determination of resistance (MIC).

Undoubtedly, at least 2 methods are necessary for detection of methicillin resistance. We recommend the use of PCR for detection of the presence of the *mecA* gene in methicillin-sensitive strains.

## Acknowledgement

This study was supported by the Grant 02. 0011. 07 of the Latvian Council of Science.

## Summary

Gram-positive cocci, particularly the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus epidermidis* group, have emerged as major agents of nosocomial infections. Owing to the multi-resistance of these agents, precise diagnosis of the methicillin resistance of *Staphylococci* is of greatest clinical importance. In our studies, the following methicillin resistance identification methods were used: the disk diffusion method, detection of the *mecA* gene by PCR, and E-test. The results were confirmed using the automated Sceptor and Mini Api systems.

Our findings indicate that the results of the disk diffusion method were identical to "standard" PCR results. In 4 cases, the E-test showed different results and did not detect the resistance confirmed by the other four methods. All the MRS strains were multiresistant to most commonly used antibacterials.

## REFERENCES

1. Acar, J.F. (1980) The disk susceptibility test. In V.Lorian (ed.) *Antibiotics in laboratory medicine*. The Williams, Wilkins Co., Baltimore, 24-54.
2. Bax, R., Bywater, R., Cornaglia, G., Goossens, H., Hunter, P., Isham, V., Jarlier, V., Jones, R., Phillips, I., Sahn, D., Senn, S., Struelens, M., Taylor, D., White, A. (2001) Surveillance of antimicrobial resistance – what, how and whether? *Clin. Microbiol. Infect.*, **7**(6), 316-325.
3. Berger Bachi, B. (1997) Strategies of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Biospectrum*, 17-19.
4. Blanc, D.S., Pittet, D., Ruef, C., Widmer, A.F., Muhlemann, K., Petignat, C., Harbarth, S., Auckenthaler, R., Bille, J., Frei, R., Zbinden, R., Moreillon, P., Sudre, P., Francioli, P. (2002) Molecular epidemiology of predominant clones and sporadic strains of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland and comparison with European epidemic clones. *Clin. Microbiol. Infect.*, **8**(7), 419-426.
5. Bolstrom, A., Arvidson, S., Eriesson, M., Karlsson, A. (1988) A novel technique for direct quantification of antimicrobial susceptibility of microorganisms. ICAAC, Los Angeles, 81.
6. Bouza, E. (2002) Intravascular catheter-related infections: a growing problem. the search for better solution. *Clin. Microbiol. Infect.*, **8**(5), 255.
7. Carratala, J. (2002) The antibiotic - lock technique for therapy of "highly needed" infected catheters. *Clin. Microbiol. Infect.*, **8**(5), 282-289.
8. Deplano, A., Witte, W., Van Leuwen, J., Struelens, M.J. (2000). Clonal dissemination of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgium and neighboring countries. *Clin. Microbiol. Infect.*, **6**, 239-245.
9. Fishetti, V.A., Novick, R.P., Feretti, J.J., Portnoy, D.A., Rood, J.I. (2000) *Gram-positive pathogens*. ASM Press, Washington, 307-470.
10. Frebourg, N.B., Nouet, D., Lemme, L., Martin, E., Lemeland, J.F. (1998) Comparison of ATB Staph, Vitek, and E-test methods for detection of oxacillin hetero-resistance in *Staphylococci* possessing *mecA*. *J. Clin. Microb.*, **36**, 52-57.
11. Geha, D.J., Uhl, J.R., Gustaterra, C.A., Persing, D.H. (1994) Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant *Staphylococci* in the clinical laboratory. *J. Clin. Microb.*, **32**, 1768-1772.

12. Goettisch, W., Bronzwaer, S.L., de Neeling, A.J., Wale, M.C., Aubry-Damon, H., Olsson-Liljequist, B., Sprenger, M.J., Degener, J.E. (2000) Standardization and quality assurance for antimicrobial resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* within the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *Clin. Microbiol. Infect.*, **6**, 59-63.
13. Graevenitz, A. (2001) Antimicrobial therapy of infections with aerobic gram-positive rods. *Clin. Microbiol. Infect.*, **7**(4), 43-46.
14. Hasselman, C., Buber-Weg, M. (2000). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESMID), European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by agar dilution. *Clin. Microbiol. Infect.*, **6**, 1-7.
15. Hookey, J.V., Richardson, J.F., Cookson, B.D. (1998) Molecular typing of *Staphylococcus aureus* based on PCR Restriction Fragment Length Polymorphism and DNA Sequence Analysis of the coagulase gene. *Clin. Microbiol. Infect.*, **36**, 1083-1089.
16. Jones, A.S. (1953) The isolation of bacterial nucleic acids using cetyltrimethylammonium bromide (CETAVLON). *Biochim. Biophys. Acta*, **40**, 273-286.
17. Kragstbjerg, P., Bomfim-Loogna, J., Tomquist, E., Soderquist, B. (2000) Development of antimicrobial resistance in *Staphylococcus lugdunensis* during treatment – report of a case of bacterial arthritis, vertebral osteomyelitis and infective endocarditis. *Clin. Microbiol. Infect.*, **6**(9), 496-499.
18. Leclercq, R. (2000) Safeguarding future anti-microbial options: strategies to minimize resistance. *Clin. Microbiol. Infect.*, **7**, 18-23.
19. Lowy, F.D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *The New England Med. Journ.*, Aug. 20, 520-530.
20. Mehtar, Sh. (1994) The continuing problem of hospital *Staphylococci*: why? *J. Chemotherapy*, **6**, Suppl. 4, 25-31.
21. Miragaia, M., Couto I., Pereira, S.F., Kristinsson, K.G., Westh, H., Jarlov, J., Curcio, J., Almeida, J., Santos-Sanches, I., Lencastre, H. (2002) Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geographic dissemination. *J. Clin. Microb.*, **40**(2), 430-438.
22. Oliveira, D.C., Tomasz, A., Lencastre, H. (2002) Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, **2**, 180-189.
23. Pascual, A. (2002) Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin. Microbiol. Infect.*, **8**(5), 256-264.
24. Witte, W., Kresken, M., Bräulke, Ch., Cuny, Ch. (1997) Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in Central Europe, with special reference to German hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.*, **3**, 414-422.
25. Zileviča, A., Vingre, I. (2001) Update in Staphylococcal infections. *Acta Universitatis Latviensis*, Faculty of Medicine, Scientific Papers, IV (1), 151-159.
26. Zileviča, A., Vingre, I. (2001) Methicillin resistance in *Staphylococci*. *Acta Universitatis Latviensis*, Scientific Papers, IV, Medicine, II, **643**, 269-276.