

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
RAKSTI

773. SĒJUMS

Medicīna

SCIENTIFIC PAPERS
UNIVERSITY OF LATVIA

VOLUME 773

Medicine

**SCIENTIFIC PAPERS
UNIVERSITY OF LATVIA**

VOLUME 773

Medicine

UNIVERSITY OF LATVIA

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
RAKSTI

773. SĒJUMS

Medicīna

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

UDK 61(082)
Me 082

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

Redkolēģija

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

Ph. D. prof. Pēteris Alberts (Zviedrija)

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

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

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

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

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

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

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

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

Latviešu valodas literārā redaktore **Ruta Puriņa**

Angļu valodas literārā redaktore **Māra Antenišķe**

Maketu veidojusi **Ieva Tiltiņa**

Visi krājumā ievietotie raksti ir recenzēti.

Pārpublicēšanas gadījumā nepieciešama Latvijas Universitātes atļauja.

Citējot atsauce uz izdevumu obligāta.

© Latvijas Universitāte, 2011

ISSN 1407-2157

ISBN 978-9984-45-428-3

Saturs / Contents

A. Melbārde-Kelme, E. Dimiņa, U. Dumpis Roku higiēnas novērojumi Intensīvās terapijas nodaļā – intervences rādītāji / <i>Hand Hygiene Observation in the Intensive Care Unit – Intervention Results</i>	7
K. Jēkabsons, U. Riekstiņa, A. Laizāne, M. Pavašare, N. Lenčberga, S. Zemniece, B. Jansone, R. Muceniece No cilvēka dermas, adipocītiem un kaulu smadzenēm izolētu cilmes šūnu FGF-2 sekrēcijas salīdzinājums / <i>Comparison of FGF-2 Secretion of Stem Cells Isolated from Human Derma, Adipocytes, and Bone Marrow</i>	14
N. Berzina, J. Markovs, M. Apsite, S. Vasiļeva, N. Basova, G. Smirnova, G. Knipse Effects of Different Doses of Ascorbic Acid on Oxidative Stress Parameters, Cadmium Absorption, and Selected Blood Biomarkers in Chicks	23
M. Lesčinskis, G. Knipse, L. Čupriks, A. Bagojans, U. Ciematnieks, S. Rozenštoka, A. Lāce Antropometrijas parametru un izturības spēju sakarība ar cikliskajām kustībām / <i>Interconnection between Anthropometric Parameters and Endurance Abilities in Cyclical Movements</i>	33
J. Kalējs, A. Žileviča Nozokomiālās (slimnīcu) infekcijas dzemdniecībā / <i>Postpartum Nosocomial Infections</i>	41
K. Saleniece, I. Nakurte, K. Kļaviņš, I. Kirhnere, P. Mekšs, I. Skrabule, R. Muceniece Glikoalkaloīdu α solanīna un α hakonīna daudzums Latvijā audzētos kartupeļos / <i>Content of Glycoalkaloids α Solanine and α Chaconine in Potatoes Grown in Latvia</i>	46
J. Šavlovskis, D. Krieviņš, K. Kupčs, I. Aksiks, N. Ezīte, K. Ķīsis, A. Veiss Vēdera aortas aneirismas anatomijas radioloģiskā izvērtēšana pirms un pēc endovaskulārās ārstēšanas / <i>Radiological Evaluation of Abdominal Aorta Aneurysm before and after Endoluminal Treatment</i>	56
A. Srebnijs, J. Eglītis, V. Krūmiņš, J. Bērziņš, U. Vikmanis, L. Graudiņa Saslimstības ar krūts vēzi un tā ķirurģiskās ārstēšanas attīstības tendences Latvijā (Latvijas Onkoloģijas centra pieredze) / <i>Breast Cancer Incidence and the Tendencies of Development of Breast Cancer Surgery in Latvia (the Experience at Latvian Oncology Center)</i>	67
K. Ducena, I. Strēle, P. Priedītis, A. Bērziņa, V. Pīrāgs Vairogdziedzera mezglu ultrasonoskopisko malignitātes kritēriju analīze pēc tievās adatas punkcijas biopsiju datiem / <i>Ultrasound Characteristics of Thyroid Nodules: Prediction of Malignancy after Fine-Needle Aspiration Biopsy Series</i>	85
I. Lāce, A. Lācis, I. Lubaua, E. Ligere, I. Bergmane Sirds ritma traucējumu diagnostika ar Holtera monitorēšanu bērnu kardioloģijā / <i>Heart Rhythm Disorder Diagnostics with Holter Monitoring in Pediatric Cardiology</i>	100

L. Šiaudvytytė, D. Mitkutė, J. Balčiūnienė, I. Lācis Quality of Life in Patients with Age-Related Macular Degeneration and Open-Angle Glaucoma	109
A. Kislina, G. Strazda, L. Balode, N. Jurka, U. Kopeika, S. Isajevs, V. Gordjušina, I. Taivans Smēķēšanas izraisītu morfofunkcionālo pārmaiņu novērtējums elpceļos gados jauniem smēķētājiem / <i>Evaluation of Morpho-Functional Changes in Airways of Young Smokers</i>	117
G. Strazda, M. Bukovskis, N. Jurka, A. Kislina, Z. Balode, L. Balode, M. Beinare, S. Isajevs, V. Gordjušina, I. Taivans Salbutamola, formoterola un ipratropija bromīda ietekme uz izelpotā slāpekļa oksīda daudzumu pacientiem ar bronhiālo astmu un veseliem indivīdiem / <i>Effects of Salbutamol, Formoterol and Ipratropium Bromide on the Amount of Exhaled Nitric Oxide in Asthmatic Patients and Healthy Individuals</i>	132
L. Kalniņa, M. Sauka, I. S. Priedīte, R. Ligere, L. Artjuhova, G. Selga, V. Lāriņš, T. Timpka <i>Physical Fitness Reference Values in Young Latvian Athletes / Latvijas jauno sportistu fiziskās sagatavotības novērtēšanas skalas</i>	144
K. Ķīsis, M. Gediņš, J. Šavlovskis, N. Ezīte, D. Krieviņš Jauna veida endoprotēzes klīniskais modelis vēdera aortas aneirismu ārstēšanā Latvijā / <i>Clinical Model of a Novel Endoprosthesis for Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms in Latvia</i>	160
I. Buliņa, D. Andersone, I. Jaunalksne, V. Lavrentjevs, I. Astiča, E. Sikora, J. Zepa, S. Ābelīte Ankilozējošā spondiloartrīta pacientu raksturojums pirms bioloģisko slimību modificējošo preteimatisko līdzekļu terapijas un anti-TNF (audzēju nekrotizējošā faktora (<i>tumor necrosis factor</i>)) alfa terapijas laikā / <i>Characterisation of Ankylosing Spondylitis Patients before and during Therapy with TNF (Tumor Necrosis Factor) – Alpha Antagonists: Early Experience in Latvia</i>	171
H. Kārklīņa, Dž. Krūmiņa, G. Knipše Latvijas jaunākā skolas vecuma bērnu fiziskās aktivitātes un barojuma pakāpes izvērtējums 2007.–2009. gadā / <i>Physical Activities and Nutritional Status of Primary School Children in Latvia, 2007–2009</i>	185
I. Urtāne, A. Knipše, G. Latkovskis, A. Ērglis Trombocītu funkciju izvērtēšanas testu piemērotība antiagregantu terapijas efektivitātes novērtēšanai / <i>Suitability of Platelet Function Tests for the Assessment of the Effectiveness of Anti-Platelet Therapy</i>	195
V. Folkmanis, K. Folkmanis, I. Ebela, I. Rumba-Rozenfelde Multisensoriskās terapijas iespējas bērnu ar autiska spektra traucējumiem ārstēšanā / <i>Possibilities of Multisensory Therapy in Treatment of Children with Autistic Spectrum Disorders</i>	205
J. Zamotkina, V. Žarkovs Riska faktori, kuri iespaido dzimstību Latvijā, Eiropā un pasaulē / <i>Risk Factors that Influence the Birth Rates in Latvia, Europe, and the World</i>	213
M. Purmalis, M. Makrečka, I. Konrāde, V. Pīrāgs Joda deficīta samazināšanās Latvijas reģionos 2000.–2010. gadā: multifaktoriālā analīze / <i>Decrease of Iodine Deficiency in Latvia in 2000–2010: Multifactorial Analysis</i>	228

Roku higiēnas novērojumi Intensīvās terapijas nodaļā – intervences rādītāji

Hand Hygiene Observation in the Intensive Care Unit – Intervention Results

Agita Melbārde-Kelme, Elīna Dimiņa, Uga Dumpis

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

Pilsõņu iela 13, Rīga, LV-1002

E-pasts: melbarde_kelme@stradini.lv, elina.dimina@stradini.lv, uga.dumpis@stradini.lv

Nepietiekama roku higiēna ir viens no būtiskākajiem veselības aprūpē iegūtu infekciju riska faktoriem. Pētījuma mērķis ir izvērtēt roku higiēnu tām personām, kuras strādā Intensīvās terapijas nodaļā un piedalās pacientu aprūpes un ārstniecības procesā, un veikt intervenci, izglītojot personālu un izplatot atgādinājošus uzrakstus par roku higiēnas nepieciešamību un pareizu roku apstrādes tehniku.

Materiāli un metodes. Prospektīvs pētījums ar intervenci tika veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā starptautiska pētījuma MOSAR ietvaros. Novērojumi veikti visās Intensīvās terapijas nodaļas palātās. Pētījuma ilgums bija 2,5 gadi (20.08.2008.–21.12.2010.). Novērojumi notika kādā no nejauši izvēlētajām palātām katru darbdienu 30 minūtes. Novērota intensīvās terapijas darbinieku roku higiēna pirms un pēc kontakta ar pacientu, pirms aseptisku procedūru veikšanas, pēc saskares ar pacienta bioloģiskajiem šķidrumiem, pēc kontakta ar pacienta aprīkojumu. Dokumentēta cimdu lietošana, roku mazgāšana un roku apstrāde ar alkoholu saturošiem līdzekļiem. Pirmajā fāzē (6 mēneši) personāls netika informēts par roku higiēnas novērojumiem. Pēc 6 mēnešiem tika uzsākta intervences kampaņa, kura ietvēra personāla izglītošanu, aizrādījumu izteikšanu, iemaņu nostiprināšanu, atgādinājošu uzrakstu izvietojumu katrā palātā. Intervences ietekme tika izvērtēta, turpinot pēc vienas metodes iepriekš veiktos novērojumus arī otrajā un trešajā periodā.

Rezultāti. Kopā veikti 435 roku higiēnas novērojumi. Roku apstrādes rādītāji I periodā bija vidēji 8,6%. Uzsākot intervenci, roku apstrādes rādītāji uzlabojās līdz 59% gada laikā. Augstākais roku higiēnas atbilstības rādītājs – 87%. Pastāv ievērojamas atšķirības starp dažādu profesiju pārstāvjiem.

Secinājumi. Veiktā intervence bija efektīva, jo ievērojami pieauga personāla roku higiēnas atbilstības rādītāji. Personāla vidū bija liela atšķirība pareizas roku higiēnas ievērošanā. Vissliktāk to ievēroja māsu palīgi un ar nodaļu tieši nesaistīti darbinieki.

Atslēgvārdi: roku apstrāde, roku mazgāšana, roku dezinfekcija, roku higiēna.

Starptautiski publicēti pētījumi parāda, ka vairāk nekā trešdaļu infekciju, kas saistītas ar veselības aprūpi, varētu novērst ar pilnvērtīgu infekciju kontroles praksi [1]. Lielākā daļa veselības aprūpē iegūto infekciju ir saistītas ar invazīvām procedūrām – ar operācijām, urīnceļu un centrālo asinsvadu kateterizāciju, plaušu mākslīgo ventilāciju [2, 3, 4, 5]. Milzīga nozīme šo infekciju mazināšanai ir adekvātai roku

higiēnai, jo ar personāla rokām tiek pārnēsāti patogēnie mikroorganismi. Pasaules Veselības organizācija ir izstrādājusi rekomendācijas roku higiēnas veikšanai, un tās balstās uz vairākiem principiem – mikroorganismi atrodas uz pacienta ādas un apkārtējā vidē ap pacientu (mēbeles, pacienta gultas veļa u. c.); mikroorganismi no pacienta kontaminē veselības aprūpes darbinieku rokas gan tieša, gan netieša kontakta ceļā; mikroorganismi izdzīvo un vairojas uz veselības aprūpes darbinieku rokām; mikroorganismu pārnese notiek gan ar darbinieku rokām, gan kontaminējot slimnīcas vidi un pacienta aprīkojumu [9]. Roku higiēnu veic šādos gadījumos: pirms un pēc saskares ar pacientu, pirms aseptisku procedūru veikšanas (arī pirms cimdu izvilšanas), pēc saskares ar pacienta bioloģiskajiem šķidrumiem, pēc kontakta ar pacientu, pēc kontakta ar pacienta aprīkojumu, pēc cimdu novilkšanas, pirms medikamentu vai ēdiena gatavošanas. Veselības aprūpē pamatā tiek rekomendēta roku apstrāde ar alkoholu saturošu dezinfekcijas līdzekli [10].

No 1975. līdz 2011. gadam vairāk nekā 30 pētījumu ir pierādījuši roku higiēnas nozīmi tādu infekciju novēršanā, kuras ir saistītas ar veselības aprūpi [7, 8]. Roku apstrādes neveikšana veselības aprūpē strādājošajiem tiek uzskatīta par vienu no lielākajām problēmām daudzās pasaules valstīs. Roku higiēnas ievērošana dažādās valstīs ir ļoti atšķirīga [11]. Roku higiēnas atbilstība rekomendētai pareizai roku higiēnas praksei ir pētīta vairākās valstīs, un tā ievērojami atšķiras robežās no 15 līdz 56% [5, 10]. Pētījuma **mērķis** bija pēc Pasaules Veselības organizācijas izstrādātas metodikas novērot roku higiēnu tām personām, kas strādā Intensīvās terapijas nodaļā un piedalās pacientu aprūpes un ārstniecības procesā.

Metodes

Novērojumi veikti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Intensīvās terapijas nodaļā. Divarpus gadu laikā (20.08.2008.–21.12.2010) tika veikti roku higiēnas novērojumi un analizēta intervences ietekme, izglītojot un motivējot personālu, izplatot atgādinošus uzrakstus, kā arī kopā ar personālu analizējot kļūdu gadījumus un ikmēneša rezultātus. Pētījumā izmantota MOSAR (programma mikroorganismu rezistences uzraudzībai ārstniecības iestādēs un tās izplatības kontrolei Eiropā) metodoloģija. Pētījums tika iedalīts trijos periodos. Pirmajos 6 mēnešos tika veikti pasīvi personāla novērojumi bez intervences pasākumiem. Novērojuma protokols ir izstrādāts Pasaules Veselības organizācijā (PVO), un to veica īpaši apmācīts un validēts personāls. Tika vērtēta intensīvās terapijas darbinieku roku higiēna pirms un pēc kontakta ar pacientu, pirms aseptisku procedūru veikšanas, pēc saskares ar pacienta bioloģiskajiem šķidrumiem, pēc kontakta ar pacienta aprīkojumu (novērojumi atbilst PVO prasībām par „5 roku higiēnas momentiem”). Dokumentēta novērotā cimdu lietošana, roku mazgāšana un roku apstrāde ar alkoholu saturošiem līdzekļiem [12].

Pirmajā un otrajā periodā katru darbdienu 20–30 minūtes kādā no palātām notika novērojumi pēc randomizācijas metodes. Tie aptvēra visas palātas, lai gan tajās tika piemērots izolācijas režīms.

Otrajā periodā (6 mēnešus) darbinieki tika papildus teorētiski un praktiski apmācīti – tika analizētas dažādas situācijas, izmantojot PVO sagatavotu DVD materiālu. Roku apstrādes tehnika tika izvērtēta, lietojot speciālas ultravioletās lampas. Katrā palātā tika izvietoti PVO sagatavoti plakāti – atgādinājumi par roku

higiēnas indikācijām un roku apstrādes tehniku. Otrajā periodā, novērojumu gaitā konstatējot pārkāpumus, tika izteiktas piezīmes un aizrādījumi, lai novērstu šos pārkāpumus.

Trešajā periodā novērojumi notika trīs dienas nedēļā, vairākas reizes dienā un ar personālu tika analizēti pirmā un otrā perioda intervences rezultāti.

Pētījuma laikā tika uzskaitītas arī personāla un Intensīvās terapijas nodaļas gultu skaita izmaiņas.

Roku higiēnas atbilstība izvirzītajiem noteikumiem tiek aprēķināta pēc šādas formulas: roku higiēnas atbilstības rādītājs (atbilstības rādītājs) = veiktās roku higiēnas procedūras (x 100) / indikācijas roku higiēnas veikšanai. Dokumentētas tikai tādas roku higiēnas procedūras, kuras tika novērotas novērojuma laikā.

Rezultāti

Pētījuma laikā kopā tika veikti 435 roku higiēnas novērojumi. Novērojuma periodā Intensīvās terapijas nodaļas personāla sastāvs mainījās no 23 ārstiem uz 18, māsu skaits samazinājās no 52 māsām pirmajā periodā līdz 46 otrajā periodā, bet trešajā periodā pieauga līdz 50 māsām. Intensīvās terapijas nodaļas gultu skaits palielinājās no 16 līdz 19 gultām visā novērojuma periodā, katrā palātā atradās 2–3 pacientu gultas (retos gadījumos 4).

Roku mazgāšana bija iespējama katrā palātā (izņemot vienu palātu, kur izlietne atrodas tualetes telpā). Roku dezinfekcijas līdzekļi nodaļā bija pieejami pie katra pacienta gultas. Pētījuma laikā netika konstatēts ne roku mazgāšanas līdzekļu, ne alkoholu saturošu dezinfekcijas līdzekļu trūkums nodaļā.

Pirmais periods tika uzsākts 2008. gada 20. augustā. Roku higiēnas atbilstības rādītājs pirmajā periodā bija vidēji 8,6% (1. att.), un visaugstākie rādītāji vērojami



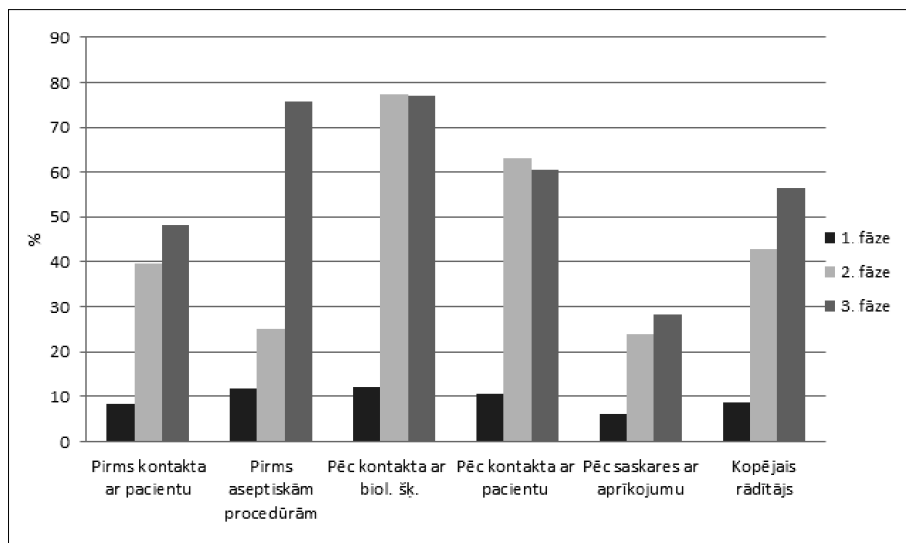
1. attēls. Roku apstrādes atbilstības rādītāji pētījuma laikā

Roku higiēnas atbilstības rādītājs (atbilstības rādītājs) 100% = veiktās roku higiēnas procedūras (x 100) / indikācijas roku higiēnas veikšanai.

pirms aseptisku procedūru uzsākšanas (atbilstības rādītājs 11,9%) un pēc saskares ar pacienta bioloģiskajiem šķidrumiem (asinīm, urīnu, fēcēm, krēpām u. c.) (atbilstības rādītājs 12,1%). Visbiežāk roku apstrāde netika ievērota pēc kontakta ar pacienta aprīkojumu (atbilstības rādītājs 6,0%) un pirms kontakta ar pacientu (atbilstības rādītājs 8,5%). Arī personāla vidū bija vērojamas krasas atšķirības roku apstrādes indikāciju ievērošanā. Māsām atbilstības rādītājs bija 11,7%, ārstiem 5,6%, māsu palīgiem un sanitāriem 8,3%, citam personālam (tehniķiem, remontstrādniekiem) 3%.

Otrais periods tika uzsākts 2009. gada martā. Tā bija personāla izglītošanas un motivēšanas kampaņa par roku higiēnu, noteikumiem un iespējām. Otrajā periodā apmācību treniņi notikuši vairākkārt, kā arī katrā palātā novietoti atgādinoši uzraksti par roku higiēnu un roku apstrādes tehniku. Apmācību laikā uzsvērtā personāla atbildība par pacientu un higiēnas nodrošināšanu, kā arī par citu ārstniecības un aprūpes personu iesaistīšanu higiēnas nodrošināšanā.

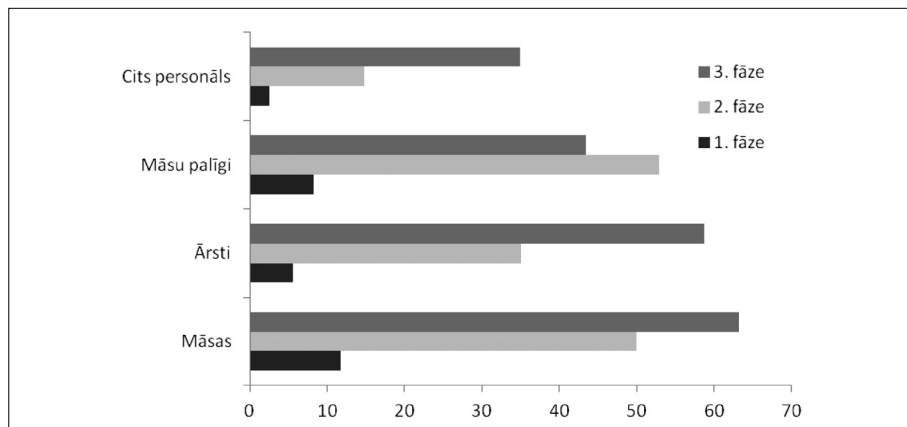
Intervences rezultātā roku apstrādes atbilstības vidējais rādītājs bija 42,7% un tika novērojams ticams atbilstības pieaugums ($p < 0,05$). Otrajā periodā roku higiēnas atbilstības rādītājs variēja no 27% otrā perioda pirmajā mēnesī līdz 47,6% otrā perioda sestajā mēnesī (1. att.) un šis pieaugums bija ticams. Īpaši nozīmīgi uzlabojumi tika novēroti vidējos roku higiēnas atbilstības rādītājos pirms aseptiskām procedūrām (25%) un pirms saskares ar pacientu (40%) (2. att.).



2. attēls. Roku higiēnas atbilstības rādītāji pētījuma laikā

Trešais periods tika uzsākts 2009. gada oktobrī, turpinot jau iesāktās intervences metodes un parādot iepriekšējo 2 periodu rezultātus, kā arī analizējot tos kopā ar personālu. Vidējais roku higiēnas atbilstības rādītājs bija 56,5%. Augstākais novērotais roku higiēnas atbilstības rādītājs – 87,6%. Kopējie roku higiēnas atbilstības rādītāji un rādītāji pirms aseptiskām procedūrām, pirms saskares ar pacientu un pēc

saskares ar aprīkojumu turpināja uzlaboties (1. att.). 2010. gada augustā novērojams straujš roku higiēnas atbilstības rādītāja kritums (24,8%), tomēr tam sekoja atkārtots kāpums un pētījuma pēdējā mēnesī tas sasniedza 64,1%.



3. attēls. Roku higiēnas atbilstības rādītāji dažādās personāla grupās

Pētījuma laikā tika novērots tas personāls, kas piedalījās pacienta aprūpes un ārstniecības procesā (ieskaitot personas, kuras veica kādus remontdarbus novērojamā palātā). Analizējot datus par roku higiēnu dažādās personāla grupās, tika konstatētas ievērojamas atšķirības (3. att.). Vislabākie roku higiēnas rādītāji ir māsām (no 0,11,7% pirmajā periodā līdz 63,2% trešajā periodā). Ārstu un ārstu rezidentu roku higiēnas atbilstība bija viszemākā pirmajā periodā (5,6%), tomēr uzlabojās katrā periodā un trešajā periodā sasniedza pat 58,7%. Viszemākie roku higiēnas rādītāji bija citām apkalpojošām personām (frizieriem, tehniķiem – 2,6–34,9%).

Secinājumi

Personālam ir ļoti zemi roku higiēnas rādītāji, kurus iespējams krietni uzlabot ar dažādām intervences metodēm.

Personāls ļoti atšķirīgi ievēroja roku apstrādes indikāciju.

Visbiežāk roku apstrāde tika veikta pirms aseptiskām procedūrām, bet viszemākie rādītāji novēroti pēc personāla saskares ar pacienta aprīkojumu.

Intervence bija efektīva. Izglītības kampaņa un turpmāk roku apstrādes uzraudzība ievērojami uzlaboja roku higiēnas praksi.

Diskusija

Pētījumi par roku higiēnu Latvijā līdz šim nebija veikti, un šie pētījuma dati var būt noderīgi dažādos aprūpes kvalitātes izvērtējumos un plānojot infekciju kontroles metodes slimnīcā.

Pētījuma laikā varēja novērot, ka personālam ir nepareiza izpratne par roku higiēnu – tā vai nu netiek veikta pietiekami bieži, vai arī tiek veikta nelietderīgi.

Problēmas sagādāja pareiza cimdu lietošana, jo personāls uzskatīja to par roku apstrādes aizstāšanas metodi.

Ārstu un rezidentu apmācība notika netieši. Ārstiem un rezidenti nebija organizētas roku higiēnas izglītojošas / motivējošas lekcijas, tomēr, izglītojot māsas un vēršot uzmanību uz to, ka māsas ir pilnībā atbildīgas par higiēnas nodrošināšanu pacientiem, tika panākts izvirzītais mērķis – paaugstināt roku higiēnas līmeni Intensīvās terapijas nodaļā.

Mūsu pētījuma rezultāti būtībā atbilst PVO pētījumos novērotajam, ka māsas pareizu roku higiēnu ievēro biežāk nekā ārsti, un visretāk to dara māsu palīgi / sanitāri. Tas būtu jāņem vērā, organizējot turpmākos izglītības pasākumus personālam. Šajā pētījumā netika analizēta dzimumu atšķirība, kā arī konkrētu personu roku higiēnas prakse, tomēr ir plānots turpināt pētījumu par roku higiēnas praksi, analizējot arī šos faktorus.

Kopumā var secināt, ka roku higiēnas prakse pēc intervences būtiski neatšķiras no vidējiem Eiropas valstu rādītājiem intensīvās terapijas nodaļās, kaut gan pētījuma sākumā šie rādītāji bija ievērojami zemāki.

Turpmākos pētījumos būtu jāanalizē, kā roku higiēnas uzlabošanās ietekmē multirezistento patogēnu izplatību nodaļās, kā arī slimnīcā iegūto infekciju biežumu.

Literatūra

1. The Management and Control of Hospital Acquired Infection in Acute NHS Trusts in England. National Audit Office, 2000.
2. Gastmeier, P., Geffers, C. Prevention of catheter-related bloodstream infections: analysis of studies published between 2002–2005. *Journal of Hospital Infection*, 2006, 64, 326–335.
3. Gastmeier, P., Geffers, C. Prevention of ventilator-associated pneumonia: analysis of studies published since 2004. *Journal of Hospital Infection*, 2007, 60, 206–213.
4. Provonost, P., Needham, D., et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *New England Journal Medicine*, 2006, 355, 2725–2732.
5. Pittet, D. Improving Adherence to Hand Hygiene Practice: A Multidisciplinary Approach, *Emerging Infectious Diseases*, 2001, 7, 234–240.
6. Wilson, J. *Infection Control in Clinical Practice*, Bailliere Tindall Elsevier. Third edition, 153–157.
7. Pittet, D. Clean hands reduce the burden of disease, *Lancet*, 2005, 366, 185–186.
8. Allegranzi, B., Pittet, D. The role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *Journal of Hospital Infection*, 2009, 73, 305–315.
9. Pittet, D., Allegranzi, B., Sax, H., Dharan, S., Pessoa da Silva, C., Donaldson, L., Boyce, J. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6, 641–652.
10. WHO Guidelines on hand hygiene in health care, 2009, 152–156.
11. WHO Guidelines on hand hygiene in health care, 2009, 66–71.
12. WHO Guide to implementation, 2009.

Abstract

Background. Hand hygiene is a very important infection prevention measure in the hospital setting. Compliance to hand hygiene has been associated with significant reduction in the incidence of infections acquired in healthcare. Before this study, compliance with hand hygiene has never been studied in Latvian hospitals.

Methodology. Prospective Intervention study was performed in Pauls Stradins Clinical University Hospital, Latvia, as part of the MOSAR intervention study. The study period was 2.5 years (20.08.2008–21.12.2010). Interventions were done every working day, 30 minutes, in one patient room. Five moments for hand hygiene in health care were monitored – before touching the patient, before clean/aseptic procedure, after body fluid exposure risk, after touching the patient, after touching patient surroundings. We documented the use of gloves, soap and water and alcohol solution. During the 1st phase (6 months) personnel was unaware that they were under observation. After 6 months we provided regular training and education sessions for the staff, reminders in the workplace about the importance of hand hygiene and the appropriate indications and procedures for maintaining it. The intervention effect was evaluated in the second and third phase to perform the observations in the same manner.

Results. In total 435 observations were performed. The mean rate of compliance in the first phase of study was 8.6%. After intervention the mean compliance rate was 59%. The highest compliance rate, 87%, was achieved in the third study phase following intervention, we observed significant variations of compliance in various health care workers, with the highest average compliance rate in nurses and the lowest in nurse assistants.

Conclusions. Intervention helped to achieve significantly higher hygiene compliance rates that remained higher throughout the whole study period.

Keywords: hand hygiene, hand washing, hygienic hand rub.

No cilvēka dermas, adipocītiem un kaulu smadzenēm izolētu cilmes šūnu FGF-2 sekrēcijas salīdzinājums

Comparison of FGF-2 Secretion of Stem Cells Isolated from Human Derma, Adipocytes, and Bone Marrow

Kaspars Jēkabsons, Una Riekstiņa, Anete Laizāne, Marta Pavasare,
Nelda Lenčberga, Santa Zemniece, Baiba Jansone, Ruta Muceniece

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

Fibroblastu augšanas faktors 2 (FGF-2 jeb bFGF) ir viens no svarīgiem cilmes šūnu augšanas faktoriem, kas piedalās cilmes šūnu nediferencētā stāvokļa saglabāšanā (*stemness*). FGF-2 pievienošana šūnu barotnei izmaina šūnu morfoloģiju, un cilmes šūnas veido peldošus tā sauktos embrioidos ķermeņus. Daudzas šūnas pašas īslaicīgi izdala FGF-2 un uzglabā to bioloģiski neaktīvā formā, bet cilmes šūnas to izdala, lai varētu pašatjaunoties. Šī darba mērķis bija salīdzināt no dažādiem pieaugušu cilvēku audiem (adipocītiem, dermas un kaulu smadzenēm) izolētu cilmes šūnu FGF-2 sekrēcijas izmaiņas barotnēs ar 0,5% un 10% FBS piedevu un pētīt dibutirilcikliskā adenozinmonofosfāta (db-cAMF) (0,5 mM un 1 mM koncentrācijā) un putrescīna (6 μM un 60 μM koncentrācijā) ietekmi uz šūnu spēju sekretēt FGF-2. Iegūtie dati liecina, ka pētītās šūnu līnijas barotnēs ar dažādu FBS saturu un putrescīna piedevu sekretē apmēram vienādu FGF-2 daudzumu. Tas liecina par no dažādiem audiem izolēto cilmes šūnu FGF-2 autokrīnās / parakrīnās regulācijas līdzību, kā arī norāda uz iespēju vienlīdz efektīvi pavairot mākslīgās barotnēs cilmes šūnas, kas izolētas no ādas, taukaudiem un kaula smadzenēm. Db-cAMF pievienošana šūnu kultūrām visās šūnu līnijās samazināja FGF-2 sekrēciju.

Atslēgvārdi: cilvēku cilmes šūnas, FGF-2, sekrēcija, Db-cAMF, putrescīns.

Ievads

Termins *cilmes šūnas* tiek lietots, lai aprakstītu nespecializētas šūnas, kas spēj neierobežoti ilgi reproducēties daloties un noteiktos apstākļos diferencēties, veidojot citas specializētas šūnas. Cilmes šūnas raksturo pašatjaunošanās kapacitāte un asimetriskā replikācija, kas nozīmē to, ka daļa cilmes šūnu replicējas, bet citas diferencējas [1, 2]. Cilmes šūnu jomā pētījumi notiek ļoti intensīvi, bet pamatjautājums joprojām ir – kāda ir optimāla šūnu kultivēšanas barotne un kādi parametri nosaka cilmes šūnu kvalitāti [2]. Lai novērstu audu nesaderību un iespējamus sarežģītumus nākotnē, pašu donoru cilmes šūnas ievada atpakaļ cilvēka organismā. Donora organismam šīs šūnas nav svešas, bet pirms tam laboratorijā jāveic dažādas manipulācijas, piemēram, donoru cilmes šūnu izolēšana no audiem, pavairošana laboratorijas apstākļos un diferencēšanās ierosināšana, un šīs manipulācijas prasa tālāku izpēti [3, 4]. Pagaidām terapeitiskai lietošanai visizplatītākās ir kaulu smadzeņu cilmes šūnas, jo tām atrasts visplašākais pieaugušo cilmes šūnu diferenciācijas potenciāls.

Kaulu smadzenes ir salīdzinoši viegli iegūstamas, un nepieciešamība aizvietot hematopoētiskās šūnas rodas ļoti bieži [5, 6]. Tomēr ne mazāk perspektīva ir cilmes šūnu iegūšana no taukaudiem un ādas [7–10]. Taukaudos atrastas multipotentas šūnas, kas līdzinās kaulu smadzeņu mezenhimālajām šūnām un spēj diferencēties par osteocītiem, hondrocītiem, miocītiem, endotēlijšūnām, hepatocītiem un nervu šūnām [11]. Ādā – epidermā, matu saknē un sviedru dziedzerī – atrastas vismaz trīs veidu cilmes šūnas [12, 13].

Pašlaik vēl nav pilnīgu zināšanu, kādas tehnoloģijas, kas aizgūtas no embrionālo cilmes šūnu audzēšanas pieredzes, ir piemērotas pieaugušu cilvēku cilmes šūnu izolēšanai un pavairošanai. Tāpēc pēdējos gados notiek tehnoloģiju pārnese no embrionālo cilmes šūnu jomas uz autologo cilmes šūnu iegūšanas praksi. Vairākas komerciālās reaģentu ražošanas kompānijas piedāvā patentētas šūnu barotnes ar visdažādāko sastāvu, bet zinātnieki cenšas noskaidrot, kas patiesi ir vajadzīgs, lai, pirmkārt, cilmes šūnas *in vitro* spontāni nediferencētos, bet vairotos, otrkārt, lai šūnas ātri vairotos, treškārt, lai saglabātos to diferencēšanās spējas.

Pētīnieki ir ieinteresēti ātrā šūnu pavairošanā, tāpēc barotnēm pievieno dažādus aģentus – bazālo fibroblastu augšanas faktoru (FGF-2), epidermālo augšanas faktoru (EGF), liellopu asins serumu (FBS), hormonus un citas vielas, kuras var ietekmēt šūnu signālkaskādes [14, 15]. Neliels FBS daudzums ir vajadzīgs, lai šūnas augtu kā adherentas šūnas, bet tiek izmēģināti arī citi no cilvēka asinīm izdalīti FBS aizvietotāji, piemēram, trombocītu lizāti [16]. Šūnu augšanas un dalīšanās laikā tiek ierosināti daudzi signālpārneses ceļi, starp tiem arī ar ciklisko adenozinmonofosfātu (cAMF) saistītie, tāpēc šūnu barotnēm pievieno dibutiril-cAMF (db-cAMF), kas ir šūnu membrānu šķērsot spējīgs cAMF analogs [10, 17]. Db-cAMF nonāk šūnā un imitē tos procesus, ko izraisa cAMF līmeņa paaugstināšanās. FGF-2 pievienošana šūnu barotnei izmaina šūnu morfoloģiju, un cilmes šūnas veido peldošus tā sauktos embroīdos ķermeņus [10]. FGF-2 sintezējas gandrīz visos mezodermlās un neuroektodermlās izcelsmes audos un arī to audzējos. Daudzas šūnas izdala FGF-2 īslaicīgi un uzglabā to intracelulāri bioloģiski neaktīvā formā. Cilmes šūnas to izdala, lai varētu pašatjaunoties. Cilmes šūnu FGF-2 sekrēcijas pētīšana varētu veicināt šūnu terapijas attīstību, izmantojot FGF-2 multifunkcionālo iedarbību uz fizioloģiskiem un patoloģiskiem procesiem cilvēka organismā un FGF-2 sekrēcijas autokrīno atgriezenisko iedarbību (*feedback*) uz tām pašām cilmes šūnām, kas to sekretē [18]. Dažreiz cilmes šūnu barotnēm pievieno poliamīnus (putrescīnu, spermidīnu un sperminu). Putrescīns sintezējas visās dzīvajās šūnās, un jau pagājušā gadsimta 80. gados ir pierādīts, ka tas kā augšanas faktors stimulē proteīnu sintēzi un šūnu proliferāciju; ja šūnām nobloķē poliamīnu sintēzi, tās pārstāj dalīties [19–21].

Pētījuma mērķis bija noskaidrot no dermas, adipocītiem un kaulu smadzenēm izolētu cilmes šūnu līniju FGF-2 sekrēcijas spēju un salīdzināt izdalītā FGF-2 koncentrāciju šūnu audzēšanas vidē atkarībā no šūnu skaita, FBS koncentrācijas šūnu audzēšanas barotnē un no šūnu stimulācijas ar db-cAMF un putrescīnu.

Materiāli un metodes

Cilmes šūnu līnijas saldētā veidā tika saņemtas no iepriekšējā ERAF projektā „Biomedicinā izmantojamo autologo cilmes šūnu iegūšanas un pavairošanas tehnoloģiju praktisko aspektu izstrādāšana” VPD/ERAF/CFLA/05/APK/2.5.2./000072/036

iegūto šūnu bankas. Šīs šūnas ir jau iepriekš raksturotas kā cilmes šūnas pēc marķieriem un diferencēšanās spējas [9, 10]. Visus šūnu audzēšanas reaģentus un barotnes nopirkām no SIA *Interlux* un SIA *Labochem* (Rīga, Latvija). Vienreizējās lietošanas sterilos plastmasas izstrādājumus pirkām no SIA *Sardstedt* (Rīga, Latvija). FGF-2 sekrēcijas noteikšanai izmantojām *R & D Systems DuoSet ELISA* komplektu (kataloga Nr. DY233). Šūnu skaita noteikšanai lietojām reaģentu komplektu *Cell counting kit (CCK-8, BioChemika)*.

Cilmes šūnu līniju kultivēšana

Saldētās cilmes šūnas no dermas ar kodu 01D, no adipocītiem ar kodu p30 un no kaulu smadzenēm ar kodu BM74 ātri atsaldējām, pievienojām 10 ml PBS buferi un centrifugējām 1000 apgr./min istabas temperatūrā. Tad nolējām supernatantu un šūnas resuspendējām šūnu barotnē *Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)* ar F12 (3:1v/v) un FBS 15% koncentrācijā, kurai pievienojām antibiotiku maisījumu: 100 U/ml penicilīna ar 100 µg/ml streptomīcīna. Katru šūnu līniju izsējām šūnu audzēšanas flakonos T-75 un audzējām šūnu inkubatorā 37 °C ar 5% CO₂ līdz 80% konfluences sasniegšanai. Eksperimentiem izmantojām 2–4 pasāžas šūnas.

Šūnu morfoloģija un dzīvo šūnu skaitīšana

Šūnu morfoloģiju novērojām, apskatot šūnu monoslāni fāzu kontrastmikroskopā (*Leica*) ar 100x palielinājumu. Šūnu pārsēšanas laikā šūnu skaitu noteicām ar hematocitometru, šūnu dzīvotspēju novērtējot pēc krāsvielas – tripānzilā – iekļūšanas bojātās šūnās. Saskaītājām dzīvās šūnas.

Eksperimentos šūnu skaitu noteicām ar reaģentu komplektu *Cell counting kit (CCK-8, BioChemika)*. Mērījumus veicām atbilstoši ražotāja instrukcijām. Šūnu skaitu noteicām pēc zināma šūnu skaita standartlīknes, pievienojot lietošanai gatavu CCK-8 reaģentu šūnu monoslānim ar aprēķinu 10 µl CCK-8 uz 100 µl barotnes, un šūnas uz 2–4 h novietojam šūnu inkubatorā. Tad radušās krāsas intensitāti mērījām ar mikroplašu lasītāju (*BioTek*) pie 450 nm.

Vielu efekta uz FGF-2 sekrēciju noteikšana

Eksperimentiem cilmes šūnas pārsējām 24 lauciņu platēs un audzējām dažādu vielu klātbūtnē ar 0,5% FBS un 10% FBS bagātinātā DMEM/F12 barotnē.

Db-cAMF pievienojām šūnu līnijām koncentrācijā 0,5 un 1 mM, bet putrescīnu – 60 µM un 6 µM koncentrācijā. Pēc 7 dienām paņemām 100 µl šūnu barotnes no katra lauciņa un pārnēsām uz *MaxiSorb (Nunc)* 96 lauciņu mikroplatēm, kas iepriekš bija pārklātas ar primārajām antivielām pret cilvēka FGF-2. FGF-2 koncentrāciju mērījām atbilstoši reaģentu komplekta ražotāja *R & D Systems* instrukcijai. Primārās antivielas, kas saista FGF-2 (peles pret cilvēka FGF-2), lietojām koncentrācijā 360 µg/ml. Kā sekundārās antivielas lietojām biotinilētas peles antivielas koncentrācijā 45 µg/ml. Kā standarts kalpoja cilvēka rekombinants FGF-2.

Optisko blīvumu (OD) šķīdumiem plates lauciņos mērījām ar mikroplašu lasītāju (*BioTek*) pie viļņu garuma 450 nm.

Datu matemātiskā apstrāde

FGF koncentrācijas aprēķini pēc standartlīknes tika veikti ar programmu Gen5 (*Biotek*) tieši pēc OD nolasīšanas. Rezultātu statistiskā analīze tika veikta ar t-testu un ticamība noteikta kā $p \leq 0,05$.

Rezultāti

Vispirms noteicām FGF-2 sekrēcijas atkarību no šūnu skaita, audzējot šūnas bāzes barotnē ar 10% FBS piedevu. Ņemot vērā faktu, ka summārā FGF-2 koncentrācija loģiski būs lielāka lauciņos ar lielāku šūnu skaitu, pārrēķinājām FGF-2 koncentrāciju uz 1 šūnu femtogramos (fg) (1. tab.). Rezultāti liecina, ka šūnu skaita palielināšanās vienā un tajā pašā laukumā izraisa FGF-2 sekrēcijas samazināšanos. Tātad, jo mazāks šūnu blīvums, jo intensīvāk šūnas izdala FGF-2. Tomēr starp dažādu audu izcelsmes šūnām FGF-2 sekrēcijas atšķirība nav izteikta.

1. tabula

Dažādu šūnu līniju FGF-2 sekrēcija atkarībā no šūnu skaita lauciņā
FGF-2 secretion by different cell lines depending on cell number per well

Šūnu skaits 24 lauciņu mikroplates lauciņā	01D FGF-2 fg/ml uz šūnu	p30 FGF-2 fg/ml uz šūnu	BM74 FGF-2 fg/ml uz šūnu
2500	1,72 ± 0,11	1,82 ± 0,12	1,92 ± 0,21
5000	1,48 ± 0,09	1,43 ± 0,13	1,54 ± 0,22
25 000	1,24 ± 0,065*	1,35 ± 0,06*	1,32 ± 0,14*
50 000	0,94 ± 0,013*	1,17 ± 0,012*	1,18 ± 0,17*
100 000	0,86 ± 0,04*. [#]	0,91 ± 0,02*. [#]	0,67 ± 0,02*. [#]
150 000	0,80 ± 0,012*. [#]	0,82 ± 0,015*. [#]	0,54 ± 0,011*. [#]

Ekspierimenti atkārtoti trīs reizes ar paralēliem mērījumiem ($n = 6$).

* $p \leq 0,05$ vs 2500 šūnu skaitam, [#] $p \leq 0,05$ vs 25 000 šūnu skaitam.

Turpmākiem pētījumiem izvēlējāmies vidēju šūnu blīvumu – 25 000 šūnu uz vienu 24 lauciņu plates lauciņu, kas atkarībā no FBS koncentrācijas pēc 3–7 dienu kultivēšanas vidēji sasniedz 50 000 šūnu lauciņā.

Audzējot šūnas bāzes barotnē ar 10% FBS piedevu vai ar minimālu FBS koncentrāciju 0,5%, novērojām, ka 0,5% FBS nodrošina šūnu augšanu monoslānī uz mikroplates virsmas, bet nestimulē proliferāciju. Šūnu skaita dubultošanās barotnēs ar 0,5% FBS notiek lēnāk nekā barotnēs ar 10% FBS. Tomēr, pārrēķinot sekretētā FGF-2 koncentrāciju uz normalizētu šūnu skaitu (50 000 šūnu), redzams, ka nav statistiski ticamu atšķirību (2. tab.).

Kontrolei mērījām FGF-2 koncentrāciju barotnē DMEM/F12 ar FBS piedevu un bez tās. Tomēr barotnēs FGF-2 koncentrācija bija tik zema, ka praktiski nebija izmērāma. Ar karstumu inaktivētā (*heat inactivated*) un neaktivētā 100% serumā FGF-2 koncentrācija bija apmēram 1–3 pg/ml. Tas liecina, ka šūnas pašas sintezē un atbrīvo FGF-2 un FGF-2 koncentrācijas mērījumus neietekmē barotnei pievienotā FBS koncentrācija.

2. tabula

Dažādu šūnu līniju FGF-2 sekrēcija barotnēs ar dažādu FBS saturu

Secretion of FGF-2 in cell growth media supplemented by different FBS concentrations

01D 0,5% FBS pg/ml	01D 10% FBS pg/ml	p30 0,5% FBS pg/ml	p30 10% FBS pg/ml	BM74 0,5% FBS pg/ml	BM74 10% FBS pg/ml
317 ± 91	409 ± 85	348 ± 75	422 ± 46	351 ± 64	423 ± 68

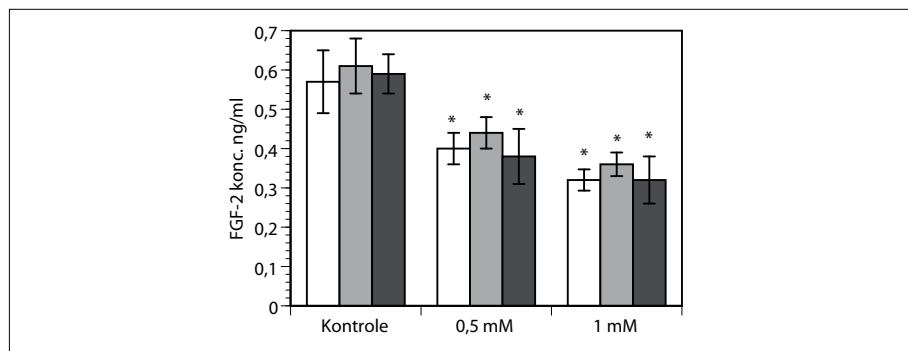
Eksperimenti atkārtoti četras reizes ar paralēliem mērījumiem ($n = 8$).

Rezultāti izteikti uz 50 000 šūnu.

Experiments repeated four times with duplicates ($n = 8$).

Cell number normalized to 50,000 cells per well.

Db-cAMF pievienošana šūnu kultūrām bāzes barotnē samazināja FGF-2 sekrēciju visām eksperimentos pētītajām šūnu līnijām (att.). Tomēr nebija izteiktas efekta atkarības no koncentrācijas, jo 0,5 mM un 1 mM db-cAMF uzrādīja apmēram vienādu efektu. Arī šajā eksperimentā mērījumi normalizēti uz 50 000 šūnu.



Attēls. Db-cAMF ietekme uz šūnu FGF-2 sekrēcijas spēju

Effect of Db-cAMP on FGF-2 secretion

Baltie stabiņi – 01D šūnas, pelēkie stabiņi – p30 un melnie stabiņi – BM74 šūnas. Kontrole ir šūnu audzēšanas barotne DMEM/F12 (3:1) ar 10% FBS.

Eksperimenti atkārtoti trīs reizes ar diviem paralēliem mērījumiem ($n = 6$).

* $p \leq 0,05$ vs. kontrolei.

White bars 01D cells, grey bars p30 and black bars BM74 cells.

Experiments repeated three times with duplicates ($n = 6$).

* $p \leq 0,05$ vs. control.

Putrescīna pievienošana koncentrācijā 6 μ M un 60 μ M šūnu barotnei neizraisīja FGF-2 sekrēcijas izmaiņas salīdzinājumā ar kontroles šūnām. Nosakot šūnu skaitu, nenovērojām arī šūnu proliferācijas izmaiņas.

Diskusija

Cilmes šūnu vai priekšteču (*progenitor*) šūnu atrašana dažādos audos un atklātā šo šūnu plašā diferencēšanās spēja veicinājusi interesi par priekšteču šūnām. Jau

pierādīts, ka no taukaudiem, ādas un kaulu smadzenēm izolētās cilmes šūnas var pārvērst daudzās cita tipa šūnās. Tomēr joprojām ir aktuāls jautājums – vai ir vienalga, no kuriem audiem cilmes šūnas izolē, vai nepastāv iespēja, ka tās kādu faktoru ietekmē spontāni diferencētos par to audu šūnu tipu, no kuriem tās izolētas, un vai izolēšanas avots nosaka tālāko šūnu piemērotību turpmākām *in vitro* manipulācijām. Tāpēc tiek pētīta dažādu asins seruma aizvietošanu un augšanas faktoru loma šūnu proliferācijā un diferencēšanas procesā. Eksperimentāli *ex vivo* un *in vivo* no mezenhīmas cilmes šūnām ir iegūtas tauku šūnas, hondrocīti, osteocīti, kā arī skeleta muskuļu, ādas, nervu, aknu, aizkuņģa dziedzera un zarnu epitēlijšūnas [22]. Klīniskajos pētījumos kaula smadzeņu stromas šūnas ir sekmīgi lietotas infarkta un išēmijas ārstēšanai. Uzskata, ka kaula smadzeņu stromas šūnas piedalās sirds muskuļa atjaunošanā un neoangioģenēzē [23]), bet jaunākie pētījumi liecina, ka arī no adipocītiem izolētās cilmes šūnas var pārvērst kardiomiocītos [24].

Šajā pētījumā novērojām, ka neatkarīgi no cilmes šūnu izolēšanas avota tās visas sekretē salīdzinoši līdzīgu FGF-2 koncentrāciju augšanas vidē un sekrēcijas intensitāte nav atkarīga no barotnei pievienotā FBS daudzuma. Eksperimentos noskaidrojām, ka FGF-2 sekrēcija ir atkarīga no šūnu skaita laukuma vienībā. Šie rezultāti apliecina FGF-2 sekrēcijas autokrīno / parakrīno regulāciju. Šūnas izdala FGF-2, un sekretētais FGF-2 saistās pie šūnu membrānas receptoriem un regulē pats savu sintēzi atkarībā no šūnu augšanas apstākļiem. FGF-2 ir tikai viens lielas fibroblastu augšanas faktoru (FGF) ģimenes pārstāvis. Ar FGF apzīmē joprojām augošu ģimeni ar 14 locekļiem (10 locekļi un 4 homologie faktori), kuri uzrāda aminoskābju sekvenču homoloģiju un heparīna afinitāti un tāpēc tiek saukti arī par heparīnu saistošiem augšanas faktoriem (HBGF). Kā pirmie no šiem polipeptīdiem tika atklāti skābais FGF (aFGF vai FGF-1) un bāziskais FGF (bFGF vai FGF-2). Tā kā FGF-2 ir lielas molmasas proteīns, ir veikti daudzi pētījumi, lai izprastu tā sekrēcijas mehānismu. Ir izteikti pieņēmumi, ka šis proteīns pastiprināti izdalās, ja šūna ir traumēta vai ir iekaisuma process, kura rezultātā atveras poras membrānā, bet FGF-2 sekrēcija samazinās, ja lieto savelkošus vai pretiekaisuma līdzekļus, ar kuriem parasti dziedē brūces un iekaisumu [25]. Ar tirozīnkināzi saistīto receptoru ģimenes pārstāvju FGF receptoru stimulācija aktivē mitogēnaktivēto kināžu (MAPK) signālceļus. Tomēr pastāv arī proteīnkināžu / cAMF un MAPK signālceļu krustošanās un darbojas atgriezeniskās saites. Piemēram, cAMF aktivē mezenhimālo šūnu neironālo diferencēšanos, aktivējot ekstracelulāro signālu regulēto kināzi / MAPK [26]. Diferencēšanos saista ar proliferācijas inhibēšanu. Iespējams, tāpēc mēs novērojām FGF-2 sekrēcijas samazināšanos, pievienojot šūnu audzēšanas barotnei db-cAMF. Varētu būt, ka šūnas gatavojas spontānās diferencēšanās signālu saņemšanai.

Pētot putrescīna ietekmi uz no dermas, adipocītiem un kaulu smadzenēm izolēto cilmes šūnu FGF-2 sekrēcijas spēju, noskaidrojām, ka putrescīns būtiski neietekmē šī augšanas faktora sekrēciju. Endogēno poliamīnu ietekme uz šūnu augšanu ir pētīta dažādām šūnu līnijām, jo poliamīni veicina proteīnu sintēzi, bet uz cilmes šūnām pēdējā laikā pēta dažādus sintētiskos poliamīnu analogus. Iespējams, tāpēc zinātniskajā literatūrā neatradām datus par putrescīna ietekmi uz FGF-2 izdalīšanos, Bet atklāts, ka sintētiskie poliamīnu savienojumi veicina

šūnu diferencēšanos [27, 28]. Citi autori līdzīgi mums, bet citā *in vitro* testā nav novērojuši putrescīna efektu uz neironālo šūnu priekšteču (*neural progenitor cells*) augšanu [29]. Līdz ar to eksogēna putrescīna pievienošana cilmes šūnu kultūrām proliferācijas stimulēšanai nav attaisnojies.

Galvenais secinājums ir, ka no dažādiem audiem izolētām cilmes šūnām FGF-2 sekrēcija tiek līdzīgi regulēta un FGF-2 stimulē šūnu augšanu gan seruma, gan bezseruma barotnēs, bet autokrīnās / parakrīnās regulācijas dēļ FGF-2 izdalīšanās ir atkarīga no šūnu blīvuma. Db-cAMF pievienošana šūnu kultūrām samazina FGF-2 sekrēciju, bet putrescīna pievienošana to neietekmē.

Pateicības

Darbs ir veikts ar ESF līdzfinansētā projekta „Neuroimūnās regulācijas iespējas neirodeģeneratīvo slimību ārstēšanā ar jauna tipa privilīgētām struktūrām” 2009/0217/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/031 un LZP projekta Nr. 09.1037 atbalstu.



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE
ANNO 1919

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Literatūra

1. Zhang, H., Wang, Z. Z. Mechanisms that mediate stem cell self-renewal and differentiation. *J. Cell Biochem.* 2008, 15, 103(3), 709–718.
2. Prockop, D. J., Kota, D. J., Bazhanov, N., Reger, R. L. Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs). *J. Cell Mol. Med.*, 2010 Aug 16. [Epub ahead of print.]
3. Votteler, M., Kluger, P. J., Walles, H., Schenke-Layland, K. Stem Cell Microenvironments – Unveiling the Secret of How Stem Cell Fate is Defined. *Macromol. Biosci.*, 2010 Aug 16. [Epub ahead of print.]
4. Humes, H. D. Stem cells: the next therapeutic frontier. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2005, 116, 167–183; discussion 183–184.
5. Barry, F. P. Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. *Birth Defects Res. C. Embryo Today*, 2003, 69(3), 250–256.
6. Bobis, S., Jarocho, D., Majka, M. Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2006, 44(4), 215–230.
7. Mimeault, M., Batra, S. K. Recent advances on skin-resident stem/progenitor cell functions in skin regeneration, aging and cancers and novel anti-aging and cancer therapies. *J. Cell Mol. Med.*, 2010, 14(1–2), 116–134.
8. Hunt, D. P., Jahoda, C., Chandran, S. Multipotent skin-derived precursors: from biology to clinical translation. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2009, 20(5), 522–530.
9. Riekstina, U., Cakstina, I., Parfejevs, V., Hoogduijn, M., Jankovskis, G., Muiznieks, I., Muceniece, R., Ancans, J. Embryonic stem cell marker expression pattern in human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, heart and dermis. *Stem Cell Rev.*, 2009, 5(4), 378–386.

10. Riekstina, U., Muceniece, R., Čakstina, I., Muiznieks, I., Ancans, J. Characterization of human skin-derived mesenchymal stem cell proliferation rate in different growth conditions. *Cytotechnology*, 2008, 58(3), 153–162.
11. Zavan, B., Vindigni, V., Gardin, C., D'Avella, D., Della Puppa, A., Abatangelo, G., Cortivo, R. Neural potential of adipose stem cells. *Discov. Med.*, 2010, 10(50), 37–43.
12. Watt, F. M., Lo Celso, C., Silva-Vargas, V. Epidermal stem cells: an update. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2006, 16(5), 518–524.
13. Blanpain, C., Lowry, W. E., Geoghegan, A., Polak, L., Fuchs, E. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell*, 2004, 118(5), 635–648.
14. De Miguel, M., Fuentes-Julián, S., Alcaina, Y. Pluripotent Stem Cells: Origin, Maintenance and Induction. *Stem Cell Rev.*, 2010 Jul 29. [Epub ahead of print.]
15. Villegas, S. N., Canham, M., Brickman, J. M. FGF signalling as a mediator of lineage transitions-evidence from embryonic stem cell differentiation. *J. Cell Biochem.*, 2010, 110(1), 10–20.
16. Bieback, K., Hecker, A., Kocaömer, A., Lannert, H., Schallmoser, K., Strunk, D., Klüter, H. Human alternatives to fetal bovine serum for the expansion of mesenchymal stromal cells from bone marrow. *Stem Cells*, 2009, 27(9), 2331–2341.
17. Tio, M., Tan, K. H., Lee, W., Wang, T. T., Udolph, G. Roles of db-cAMP, IBMX and RA in aspects of neural differentiation of cord blood derived mesenchymal-like stem cells. *PLoS One*, 2010, 5(2), e9398.
18. Riekstiņa, U., Parfejevs, V., Muceniece, R., Čakstiņa, I., Boroduškis, M., Ancāns, J. FGF-2 loma dermas cilmes šūnu populācijas pašatjaunošanās regulācijā *in vitro*. *LU Raksti*, 750. sēj. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009, 117.–129. lpp.
19. Igarashi, K., Kashiwagi, K. Modulation of cellular function by polyamines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010, 42(1), 39–51.
20. Heby, O. Role of polyamines in the control of cell proliferation and differentiation. *Differentiation*, 1981, 19, 1–20.
21. Dandrifosse, G., Deloyer, P., Grandfils, C., Loret, S., Peulen, O., Dandrifosse, A. C. Statement on polyamines. *Rev. Med. Liege*, 1999, 54, 175–183.
22. Lemoli, R. M., Bertolini, F., Cancedda, R., De Luca, M., Del Santo, A., Ferrari, G., Ferrari, S., Martino, G., Mavilio, F., Tura, S. Stem cell plasticity: time for a reappraisal? *2005*, 90(3), 360–381.
23. Wollert, K. C., Drexler, H. Mesenchymal stem cells for myocardial infarction: promises and pitfalls. *Circulation*, 2005, 112(2), 151–153.
24. Jumabay, M., Zhang, R., Yao, Y., Goldhaber, J. I., Boström, K. I. Spontaneously beating cardiomyocytes derived from white mature adipocytes. *Cardiovasc Res.*, 2010, 85(1), 17–27.
25. McCormack, M. C., Nowak, K. C., Koch, R. J. The Effect of Copper Tripeptide and Tretinoin on Growth Factor Production in a Serum-Free Fibroblast Model. *Arch. Facial Plast Surg.*, 2001, 3, 28–32.
26. Kim, S. S., Choi, J. M., Kim, J. W., Ham, D. S., Ghil, S. H., Kim, M. K., Kim-Kwon, Y., Hong, S. Y., Ahn, S. C., Kim, S. U., Lee, Y. D., Suh-Kim, H. cAMP induces neuronal differentiation of mesenchymal stem cells via activation of extracellular signal-regulated kinase/MAPK. *Neuroreport.*, 2005, 16(12), 1357–1361.

27. Tjabringa, G. S., Zandieh-Doulabi, B., Helder, M. N., Knippenberg, M., Wuisman, P. I., Klein-Nulend, J. The polyamine spermine regulates osteogenic differentiation in adipose stem cells. *J. Cell Mol. Med.*, 2008, 12(5A), 1710–1717.
28. Igarashi, K., Kashiwagi, K. Modulation of cellular function by polyamines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010, 42(1), 39–51.
29. Kanemura, Y., Mori, H., Nakagawa, A., Islam, M. O., Kodama, E., Yamamoto, A., Shofuda, T., Kobayashi, S., Miyake, J., Yamazaki, T., Hiranom, S., Yamasaki, M., Okano, H. In vitro screening of exogenous factors for human neural stem/progenitor cell proliferation using measurement of total ATP content in viable cells. *Cell Transplant.*, 2005, 14(9), 673–682.

Abstract

Basic fibroblast growth factor (bFGF or FGF-2) is one of the most important cell growth factors that participate in preserving cells in stemness status. FGF-2 added to cell cultures changes their morphology and cells resemble floating aggregates like embryoid bodies. Many cell types shortly release FGF-2 and save it in a biologically inactive form whereas stem cells secrete FGF-2 to maintain self-renewal capacity. The aim of the study was to compare FGF-2 secretion of stem cells isolated from different adult human tissue (adipocytes, derma, and bone marrow) in cell media supplemented with 0.5% and 10% FBS, as well as to study the effects of dibutyryl-cAMP (Db-cAMP) (at concentrations of 0.5 mM and 1 mM) and putrescine (6 μM and 60 μM) on cell capacity to release FGF-2. The obtained data show similar FGF-2 secretion potency in cells and also confirm the similarity of the autocrine/paracrine regulation of FGF-2 release of different progenitor cell cultures. The data suggest there it is possible to expand stem cells isolated from adipocytes, skin, and bone marrow equally well in artificial media. Addition of db-cAMP decrease the secretion of FGF-2 of all cell cultures.

Keywords: human stem cells, FGF-2, secretion, Db-cAMP, putrescine.

Effects of Different Doses of Ascorbic Acid on Oxidative Stress Parameters, Cadmium Absorption, and Selected Blood Biomarkers in Chicks

Nadezhda Berzina,¹ Jurijs Markovs,² Mirdza Apsite,¹ Svetlana Vasilyeva,¹
Nataliya Basova,¹ Galina Smirnova,¹ Gundega Knipse²

¹ Laboratory of Biochemistry and Physiology of Animals
Institute of Biology of the University of Latvia
Salaspils, Latvia

² Department of Anatomy and Histology, Faculty of Medicine
University of Latvia
Riga, Latvia

Effects of different doses of ascorbic acid on the metabolic organ oxidative stress and immune system activation parameters in chicks were investigated in this study. Kidney function markers and cadmium and iron status were also studied. High-dose ascorbic acid supplementation results in imbalance between pro-oxidative and anti-oxidant homeostasis. Our data also suggest that oxidative stress may result in a compromised renal function. We observed that ascorbic acid increases the absorption of cadmium, depending on the dose. During the consumption of a mega-dose of ascorbic acid, the highest amounts of iron accumulated in the kidneys and in the intestinal mucosa and the lowest amounts accumulated in the liver. The toxic manifestations of heavy metals may be caused at least in part by oxidative stress induction. Additionally, supplementation of a mega-dose of ascorbic acid had a pro-inflammatory effect on the intestinal mucosa.

Keywords: ascorbic acid, oxidative stress, heavy metals, metabolic organs, chicks.

Introduction

Ascorbic acid (AA) can protect tissue against damage with the help of strong oxidants. In addition, pharmacologic concentrations of vitamin C may be effective in cancer therapeutics (9, 25). It is known that AA forms a redox system and is also connected with the glutathione (GSH) system. Different stresses lead to a decrease in the concentration of AA in tissues. Therefore, AA supplementation is required for poultry feeds. However, AA may alter the pro-oxidant/anti-oxidant balance in living organisms depending on the dose and levels of redox-active transition metal (iron, cadmium, copper, lead, mercury) ions in tissues (26). It is known that increased oxidative stress has been implicated in heavy metal overload conditions. For example, cadmium induces a significant increase in reactive oxygen species (14). Cadmium is a toxic metal targeting the liver and kidney after both acute and chronic intoxication which may induce cell death via apoptosis. After cell death a burst of uric acid is released from cells, which elicits an acute inflammatory response (18). Inflammation is often triggered by circulating immune complexes that enter the tissue (7). Uric acid

is normally excreted from the body via the kidneys (80%) and intestine (20%). Heavy metal poisoning increases the concentration of uric acid in serum, but therapeutic dosages of ascorbic acid facilitate excretion of uric acid (22). Measuring serum creatinine is also a useful method to evaluate renal dysfunction (12).

Oxidative stress is a major underlying cause of inflammatory disorders of the small intestine (34). Mucosal mast cells contribute to innate and acquired immunity and are important effector cells in host defense (16). Intra-epithelial lymphocytes (IEL) have been implicated in response to inflammatory challenges and in cytokine secretion that direct the homing of mast cell precursors to the intestinal mucosa (8). Therefore, further assessment of IEL and mast cell distribution to the intestinal mucosa may serve as a useful marker to evaluate oxidative stress-induced injury.

Only scanty and controversial information is available concerning the oxidative stress response of the metabolic organs to different doses of ascorbic acid (10, 26). This study investigates the effects of supplementation with different doses of ascorbic acid on heavy metal content in the liver, kidney and intestine, as well as on the oxidative status, immune system activation, and kidney function markers in chicks.

Materials and Methods

Two experiments were conducted with one to 30-day old Lohmann brown cockerels. Newly-hatched chicken were obtained from the Latvian poultry company "Balticovo". The experiments were approved by the local animal ethics committee.

The chicken in the first experiment were fed an experimental wheat-barley complete feed basal diet containing all necessary nutrients without ascorbic acid supplementation. The animals were divided into five groups. The chicken of the 1st group were fed on basal diet (Control 1). The animals of the other groups were provided with the same basal diet but supplemented with different doses of AA: 100 mg/kg in the 2nd group (+100 AA); 500 – in the 3rd (+500 AA); 1,000 – in the 4th (+1,000 AA), and 2000 – in the 5th group (+2,000 AA). In the second experiment the chicken were divided into two groups. In the 1st group the animals were fed on commercial standard diet enriched by 50 mg/kg AA (Control 2; +50 AA), and the 2nd group – with 10,000 mg/kg AA supplement (+10,000 AA).

At the end of the experiment the non-starved cockerels were weighed and decapitated, in accordance with the recommendations for euthanasia of experimental animals of the European Convention (6). Peripheral blood samples, liver, kidneys and small intestine were taken for analysis. Small intestine (duodenum and ileum) was washed with an ice-cold saline solution (0.9% NaCl, Merck) to remove food remnants. The weight and length of intestinal segment were measured. Specific weight indices (weight/length) of duodenum and ileum were calculated.

Lipid peroxidation in chick tissues was determined with thiobarbituric reaction. Results were expressed as μmol MDA (malondialdehyde) per gram fresh tissue (31). The GSH (glutathione) level in liver was measured spectrophotometrically by 5,5-dithio-bis-para-nitro-benzoic acid (4). SH-group content in the gut mucosa and liver was analyzed with the colorimetric method with Ellman's reagent (13). The activity of GSH-Px (glutathione peroxidase) in chick tissues was estimated with a modified Pinto-Barley method (27). The accumulation of cadmium and iron in chick tissues was

evaluated as element concentration with atomic absorption spectrophotometry (1). Cd absorption in small intestine was investigated in an *in vitro* (36) and *in situ* experiment (3) Uric acid in blood serum was analysed with the method of Eichhorn et al. (11). Creatinine level in blood serum was measured using a commercial biochemical kit (Divi-Dent, Latvia). Serum lysozyme content was estimated with nefelometric assay (30) with some modifications, with absorptiometric determination of the decrease in turbidity of a suspension of *Micrococcus lysodeicticus*. Non-specific circulating immune complexes (CIC) in serum were estimated spectrophotometrically, using precipitation with polyethylene glycol 6,000 (28).

For histological examinations, 1 cm lengths of intestinal samples (ileum segment) were taken and fixed in 10% neutral buffered formalin. Paraffin-embedded tissue was cut in 4-micron-thick sections and was stained with haematoxylin and eosin and periodic acid-Schiff (PAS) reagent for identification of intra-epithelial lymphocytes in villi. Morphometric analysis of tissue was performed using a light microscope (Leica) coupled with an image analysis software (Image ProPlus). The number of intra-epithelial lymphocytes was counted in ten randomly selected villi at magnification x 400. Cell counts were expressed as cells/mm². The immunohistochemical method was used to identify mast cells in small intestinal mucosa. Monoclonal mouse mast cell tryptase antibody (Dako, Denmark) was applied. The number of mucosal mast cells was estimated per high power field and the mean count established by counting ten such fields.

All statistics were made using the program SPSS. Means and standard deviations and significance values were calculated. Results are presented as mean \pm S.E.M. Statistical comparisons were performed using Student's t-test. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The 1st experiment indicated that ascorbic acid had effect on the accumulation of cadmium by the liver (Table 1). The concentration of cadmium in the liver increased ($p < 0.001$) when ascorbic acid was added to the diet (500, 1,000, 2,000 mg/kg). The results showed that high concentrations of ascorbic acid (1,000 and 2,000 mg/kg) significantly diminished the activity of GSH-Px and the level of GSH, and caused an increase of MDA formation in the liver.

Table 1

Changes in hepatic Cd accumulation, GSH level, GSH-Px activities, and MDA formation in chicks on diets with different ascorbic acid supplements (mean \pm S.E.M.)

Group	Cd, $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	GSH, $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$	GSH-Px, $\mu\text{molGSH}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$	MDA, $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$
1) Control 1	0.22 \pm 0.02	4.83 \pm 0.14	4.46 \pm 0.32	29.56 \pm 0.84
2) + 100 AA	0.26 \pm 0.03	4.92 \pm 0.18	4.49 \pm 0.27	32.05 \pm 0.70
3) + 500 AA	0.38 \pm 0.04*	4.17 \pm 0.09*	4.37 \pm 0.11	31.51 \pm 1.73
4) + 1,000 AA	0.40 \pm 0.03*	3.91 \pm 0.12**	3.30 \pm 0.07**	42.17 \pm 1.87*
5) + 2,000 AA	0.46 \pm 0.03*	3.75 \pm 0.16 **	3.20 \pm 0.06**	34.68 \pm 0.73**

Statistically different from Control group 1: * $p < 0.001$, ** $p < 0.02$

The changes in the SH-group level, GSH-Px activity, MDA formation, and iron content in the duodenum, liver, and kidney of chicken receiving a mega-dose of AA in the 2nd experiment are presented in Table 2.

Table 2

Effects of an ascorbic acid mega-dose on the iron concentration, SH-group level, glutathione peroxidase activity, and malodialdehyde formation in chicken's metabolic organs (mean \pm S.E.M.)

	Fe, $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	Organ	GSH-Px, $\mu\text{molGSH}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$	MDA, $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$
Control 2 + 50 AA				
Duodenum	90.80 \pm 3.51	1.04 \pm 0.09	5.56 \pm 0.49	19.34 \pm 0.61
Liver	193.60 \pm 10.70	0.82 \pm 0.09	8.25 \pm 0.94	44.34 \pm 0.71
Kidney	83.40 \pm 2.73	-	8.96 \pm 0.53	45.19 \pm 1.35
+ 10,000 AA				
Duodenum	180.40** \pm 9.30	0.72** \pm 0.11	5.32 \pm 0.51	27.37** \pm 1.01
Liver	192.20 \pm 15.53	1.13 \pm 0.02	8.24 \pm 0.22	51.72* \pm 1.30
Kidney	111.00** \pm 2.61	-	8.48 \pm 0.25	53.98*** \pm 1.99

Statistically different from the data of Control group 2: * $p < 0.01$; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.002$

The concentration of iron in the duodenum of chicks on diet with an AA mega-dose increased twice compared to Control 2. The level of SH-groups in the gut mucosa reduced to 69% of the Control 2 level in chicken receiving this high dose of AA. AA tended to decrease the activity of GSH-Px in the duodenal mucosa, liver, and kidney. The production of MDA in the intestinal mucosa, liver, and kidney of chicken on a high-AA diet increased statistically significantly by 41.5%, 16.6%, and 19.5% compared to Control 2.

In addition, it was observed that the intake of high doses of AA promoted changes of specific weight of chicken's duodenum and ileum. Chicken on a diet supplemented with 1,000 mg AA/kg had the specific weight of duodenum higher by 3.1% than chicken of Control 1. A mega-dose of AA in the diet caused an increase of this index by 5.5% in the duodenum and by 24.6% in the ileum compared to Control 2.

In an *in vitro* experiment it was observed that cadmium transport across apical membrane of ileum enterocytes significantly increased ($p < 0.02$) in chicks on the diet supplemented with 10,000 mg AA/kg ($16.28 \pm 0.21 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) compared to Control 2 ($11.72 \pm 1.04 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$). These data comply with the results of the *in situ* experiment. Cadmium absorption in the ileum of chicken on the diet supplemented with AA mega-dose increased by 40% compared to Control 2 ($p < 0.05$).

The parameters of innate immunity of chicken are presented in Table 3. Lysozyme activity of blood serum in chicks on the diets supplemented with ascorbic acid was reduced compared to Control 1. The serum CIC level decreased in chicken on the diets supplemented with 500, 1,000, and 2,000 mg AA/kg compared to Control 1. However, both lysozyme and CIC levels increased in chicken of + 1,000 AA group compared to + 500 AA group. The most significant effects of ascorbic acid on these indices were found in +2,000 AA group.

Table 3

Ascorbic acid-induced immunological changes in chicken (mean \pm S.E.M.)

Group	Lysozyme activity of blood serum, $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Circulating immune complexes (CIC) of blood serum, extinction units \cdot 100
1) Control 1	10.75 \pm 0.25	4.13 \pm 1.27
2) + 100 AA	6.36 \pm 1.42*	4.20 \pm 1.82
3) + 500 AA	3.12 \pm 0.28**	2.43 \pm 0.55
4) + 1,000 AA	5.88 \pm 0.13**	3.07 \pm 1.04
5) + 2,000 AA	1.85 \pm 0.15**	1.47 \pm 0.25*

Different from Control group 1: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

In chicks on the diets supplemented with ascorbic acid (100, 500 mg/kg), reduction of blood serum uric acid ($p > 0.05$) and creatinine ($p < 0.001$) concentrations was observed (Tab. 4). Blood serum levels of uric acid and creatinine were significantly higher in the animals receiving the high dose (1,000, 2,000 mg/kg) compared to the low dose of ascorbic acid.

Table 4

Effects of ascorbic acid supplementation on parameters of renal function in chicks (mean \pm S.E.M.)

Group	Uric acid, mg %	Creatinine, $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$
1) Control 1	1.58 \pm 0.14	96.29 \pm 1.73
2) + 100 AA	1.40 \pm 0.04	81.60 \pm 0.38*
3) + 500 AA	1.41 \pm 0.08	86.76 \pm 0.18*
4) + 1,000 AA	2.01 \pm 0.16	119.51 \pm 3.38*
5) + 2,000 AA	2.11 \pm 0.09**	126.59 \pm 1.65*

Statistically different from Control group 1: * $p < 0.001$, ** $p < 0.02$

In the AA mega-dose group IEL counts in the gut epithelium were increased by 43% ($p < 0.05$) compared to the control group (Fig. 1).

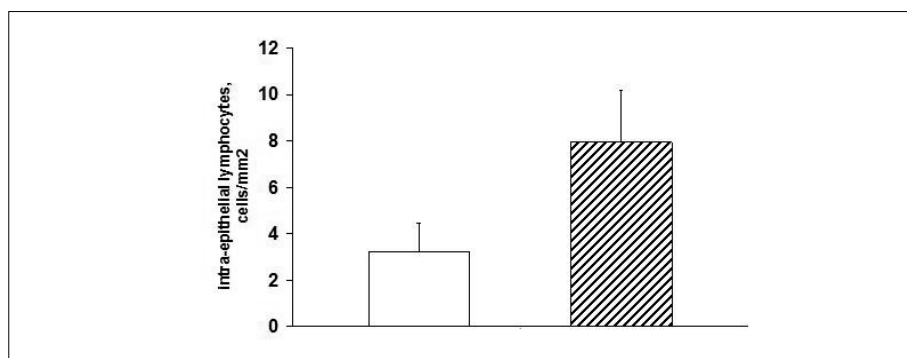


Fig. 1. Distribution of IEL counts in control animals (white column) and in the mega-dose group (striped column)

There was a significant increase (by 48%) in the number of mast cells present in the small intestinal mucosa in the group receiving a mega-dose of ascorbic acid group compared to the control group animals (Fig. 2 A and B).

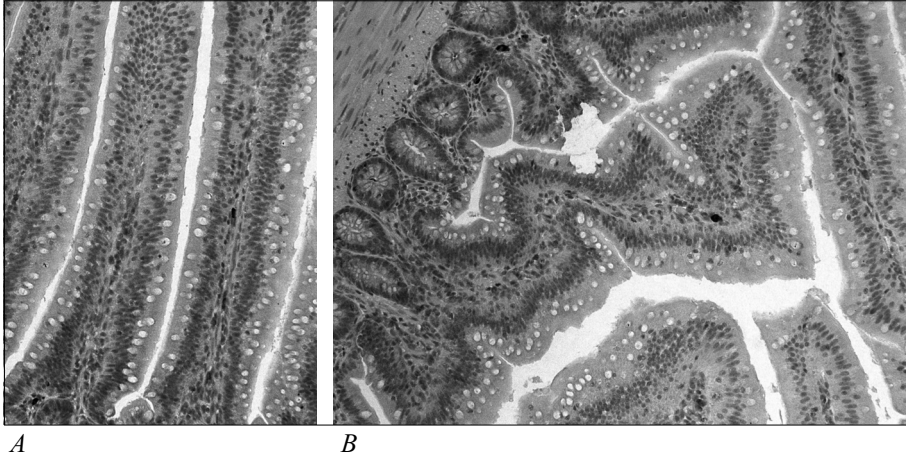


Fig. 2. Ascorbic acid mega-dose stimulated a significant tryptase-positive mast cell increase (B) in the intestinal mucosa compared to the control group (A)

Discussion

The experiment showed that GSH levels and GSHPx activity decreased in the 3rd group and continued to fall over the course of the experiment. At the same time, there was a statistically significant increase of MDA levels in the 4th group, indicating the imbalance between anti-oxidative and pro-oxidative substances in the liver. Elevated levels of MDA, an end product of polyunsaturated fatty acid oxidation, indicate that ascorbic acid in the diet supplemented with the dose of 1,000 mg/kg exhibited a pro-oxidative effect. In addition, during ingestion of mega-dose quantities of ascorbic acid, the iron concentration of tissue was significantly higher in both the duodenum and kidney compared to the control group, in which animals received 50 mg/kg of ascorbic acid. The data also showed a statistically significant increase in MDA and a decrease in SH-groups in the duodenum. This effect was probably promoted by recycling of chelated inactive Fe³⁺ to the active Fe²⁺ state by Fenton reaction. Fe²⁺ is extremely toxic as it can rapidly react with hydrogen peroxide and molecular oxygen to produce ROS. In contrast, the observed decrease in lipid peroxidation in the liver of the animals of Group 5 could be related to diminished ascorbic acid absorption due to down-regulation of L-ascorbic acid (vitamin C) transporter 1 (SVCT1) on the apical membrane of enterocytes (21). There is evidence that expression of SCVT1 may be significantly reduced by exposure to elevated levels of ascorbic acid (20).

In the group receiving 1,000 mg/kg of ascorbic acid chicks were found to have the highest duodenum weight. In addition, the duodenal mucus layer was thicker and more viscid in Group 4 compared to other groups. There is evidence that oxidative

stress causes mucin synthesis (33). It is proved that mucins protect the gastrointestinal tract by scavenging reactive oxygen species (ROS) produced within the lumen (15). We believe that the above-mentioned increase of duodenum weight may occur through the stimulation of mucin secretion by intra-cellularly generated ROS.

In this study we demonstrated that ascorbic acid stimulates cadmium absorption depending on the dose. The uptake of cadmium into enterocytes is mediated by divalent metal transporter 1 (DMT1), a proton-coupled transporter (24). DMT1 transport capacity is optimal at pH 5.5 (17). Thus, ascorbic acid increases absorption of cadmium possibly by decreasing luminal pH. Lesser augmentation of cadmium absorption in the 4th group compared to the 2nd, 3rd, and 5th group may contribute to increased metal-binding capacity of the excess mucus and a subsequent decrease of absorption rate (38).

This study has indicated a close interrelationship between the two inflammatory markers – serum lysozyme and CIC levels in the 3rd, 4th and 5th group. The bulk of CIC most likely contain antibodies against auto-antigenic proteins, microbes, and nuclear antigens, but lysozyme in serum predominately originates from macrophages (35, 39). A significant decrease in the CIC and lysozyme levels in the 3rd group compared to the control group can be attributed to the protective antioxidant role of ascorbic acid. The 4th group was characterized by an increase in the CIC and lysozyme levels compared to the 3rd group. Proteins modified by oxidative by-products have been shown to elicit antibodies in a variety of diseases (19). From these results we can hypothesize that elevated levels of CIC and lysozyme represent the host's immunological response upon exposure to oxidative stress-induced denaturated proteins.

The work also demonstrates that in the 2nd and 3rd group serum uric acid and creatinine levels were decreased compared to controls, while high-dose ascorbic acid intake results in elevated levels of these biomarkers. Since ascorbic acid exhibits antioxidant activity at low doses, it could improve kidney function by protecting renal tubular uric acid and creatinine secretory transporters from oxidative injury. We conclude that excessive ascorbic acid intake had an adverse effect on renal function, probably leading to reduced tubular excretion through the misregulation of the above-mentioned transporters under the influence of ROS. Moreover, despite the fact that uric acid is a powerful antioxidant, given high serum uric acid levels in the 4th and 5th group cannot manage ROS effectively, and transient impairment of renal functions may occur.

In the ascorbic acid mega-dose group, IEL and mast cell counts in the small intestinal mucosa were significantly increased compared to the control. Mast cells differentiate from hematopoietic stem cells in the bone marrow and migrate via circulation to peripheral tissues, where they play a pivotal role in induction of both innate and adaptive immune response and in enhancement of the efficiency of the mucosal barrier (16). It was discovered that IEL ($\gamma\delta$ T cells) are an important source of IL 17, which is considered a key cytokine for sustaining the inflammatory response (29). IEL have been implicated in the host defence against microbial agents (5). It is known that commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine (32). Epithelium of the gastrointestinal tract provides a physical border between the host and the environment that protects from injurious and infectious stimuli. Increased intestinal epithelium paracellular permeability to microbial

antigens can potentiate the proliferative response of IEL (2). Cytokines secreted by these cells may recruit mast cells to the site of the infection (8). We conclude that a high dose of ascorbic acid augments the intestinal epithelium paracellular permeability possibly by promoting oxidant-mediated cytoskeletal damage and by creating an acidic environment. In contrast, low doses of ascorbic acid protect the intestinal mucosa and decrease the permeability of the intestinal barrier by acting as a radical scavenger.

In conclusion, the results showed that high doses of ascorbic acid exhibited a pro-oxidative effect. The “threshold” concentration of ascorbic acid for this effect was the diet of 1000 mg/kg. Furthermore, consistent exposure to high-dose dietary ascorbic acid results in a loss of normal antioxidant reserves, rendering animals more susceptible to renal disturbances. At the same time, stimulatory effects on cadmium absorption and pro/anti-inflammatory effects of the different doses of ascorbic acid were also found.

References

1. AOAC. (1999) Official Method 999.11. Determination of lead, cadmium, copper, iron and zinc in food. Atomic absorption spectrophotometry after dry ashing.
2. Beagley, W., Fujihashi, K., Allen Black, C., Lagoo, A., Yamamoto, M., McGhee, J., Kiyoho, H. (1993) The Mycobacterium tuberculosis 71 kDa heat-shock protein induces proliferation and cytokine secretion by murine gut intraepithelial lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 23(8), 2049–2052.
3. Berzin, N., Bauman, V. (1987) Vitamin-A-dependent zinc-binding protein and intestinal absorption of Zn in chicks. *British J. Nutr.*, 57(1), 255–268.
4. Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. (1963) Improved method for the determination of blood glutathione. *J. Lab. Clin. Med.*, 5, 882–888.
5. Carding, S., Egan, P. (2000) The importance of $\gamma\delta$ cells in the resolution of pathogen-induced inflammatory immune responses. *Immunological Reviews*, 173, 98–108.
6. Close, B., Banister, K., Baumans, V., et al. (1997) Recommendation for euthanasia of experimental animals: Part 2. *Lab. Anim.*, 31(1), 14–15.
7. Clynes, R., Maizes, J. S., Guinamard, R., Ono, M., Takai, T., Ravetch, J. V. (1999) Modulation of immune complex-induced inflammation *in vivo* by the coordinate expression of activation and inhibitory Fc receptors. *J. Exp. Med.*, 189(1), 179–185.
8. Colombo, M., Piconese, S. (2009) Polyps wrap mast cells and Treg within tumorigenic tentacles. *Cancer Research*, 69(14), 5619–5622.
9. Du, J., Martin, S. M., Levine, M., Wagner, B. A., Buettner, G. R., Wang, S., Taghiyev, A. F., Du, C., Knudson, C. M., Cullen, J. J. (2010) Mechanisms of Ascorbate-Induced Cytotoxicity in Pancreatic Cancer. *Clin. Cancer Res.*, 16(2), 509–520.
10. Duarte, T. L., Lunec, J. (2005) Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic. Res.*, 39(7), 671–686.
11. Eichhorn, F., Zelmanovski, S., Lew, E., Kutenberg, A., Fancas, B. (1961) Improvement of uric acid determination by the carbonate method for serum and urine. *J. Clin. Pathology*, 14, 450–452.
12. Eisner, C., Faulhaber-Walter, R., Wang, Y., Leelahavanichkul, A., Yuen, P. S. T., Mizel, D., Star, R. A., Briggs, J. P., Levine, M., Schnermann, J. (2010) Major contribution of tubular secretion to creatinine clearance in mice. *Kidney International*, 77, 519–526.

13. Ellman, G. (1959) Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.*, 82(1), 70–77.
14. Gobe, G., Crane, D. (2010) Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicol. Lett.*, 198(1), 49–45.
15. Grisham, M. B., Von Ritter, C., Smith, B. F., Lamont, J. T., Granger, D. N. (1987) Interaction between oxygen radicals and gastric mucin. *Am. J. Physiol. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 253, 93–G96.
16. Groschwitz, K., Ahrens, R., Osterfeld, H., Gurish, M., Han, X., Abrink, M., Finkelman, F., Pejler, G., Hogan, S. (2009) Mast cells regulate homeostatic intestinal migration and barrier function by a chymase/Mept-4 dependent mechanism. *PNAS*, 106(52), 22381–22386.
17. Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U. V., Gunshin, Y., Romero, M. F., Boron, W. F., Nussberger, S., Gollan, J. L., Hediger, M. A. (1997) Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 388(6641), 482–488.
18. Kono, H., Chen, C., Ontiveros, F., Rock, K. L. (2010) Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice, *J. Clin. Invest.*, 120(6), 1939–1949.
19. Kurien, B. T., Hal Scofield, R. (2008) Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmun. Rev.*, 7, 567–573.
20. MacDonald, L., Thumser, A. E., Sharp P. (2002) Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. *Br. J. Nutr.*, 87, 97–100.
21. Mackenzie, B., Ling, A. C., Hediger, M. A. (2008) Transport model of the human Na⁺-coupled L-ascorbic acid (vitamin C) transporter SCVT1. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 294(2), 451–459.
22. Mitch, W. E., Johnson, M. W., Kirshenbaum, J. M., Lopez, R. E. (1981) Effect of large oral doses of ascorbic acid on uric acid excretion by normal subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 29(3), 318–321.
23. Ochiai, M. E., Barretto, A. C. P., Oliveira, Jr M. T., Munhoz, R. T., Morgado, P. C., Ramires, J. A. F. (2004) Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 7, 468–474.
24. Park, J. D., Cherrington, N. J., Klaassen, C. D. (2002) Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter in rats. *Toxicol. Sci.*, 68(2), 288–294.
25. Philips, N., Dulaj, L., Cullen, J. J. (2009) Cancer Cell Growth and Extracellular Matrix Remodeling Mechanism of Ascorbate; Beneficial Modulation by *P. leucotomos*. *Anticancer. Res.*, 29(8), 3233–3238.
26. Poljsak B., Gazday Z., Jenko-Brinkovec S., Fujs S., Pesti M., Belagyi J., Plesnicar S., Raspor R. (2005) Pro-oxidative vs anti-oxidative properties of ascorbic acid in chromium(VI)-induced damage: an in vivo and in vitro approach. *J. Appl. Toxicol.*, 25(6), 535–548.
27. Pinto, R., Bartley, W. (1969) The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. *Biochem. J.*, 112(1), 109–115.
28. Riha, J. (1979) The use of polyethyleneglycol for immune complex detection in human sera. *Immunol.*, 16, 489.
29. Roark, C., Simonian, P., Fontenot, A., Born, W., O'Brien, R. (2008) $\gamma\delta$ cells: an important source of IL 17. *Current Opinion in Immunology*, 20(3), 353–357.
30. Shugar, D. (1952) Enzymatic assay of lysozyme. *Biochim. et Biophys. Acta*, 8, 302–309.

31. Surai, P. F., Noble, R. C., Speake, B. K. (1996) Tissue-specific differences in antioxidant distribution and susceptibility to lipid peroxidation during development of the chick embryo. *Biochim. Biophys. Acta*, 1304, 1–10.
32. Takahashi, K. (2010) Interaction between the intestinal immune system and commensal bacteria and its effect on the regulation of allergic reactions. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74(4), 691–695.
33. Takeyama, K. K., Dabbagh, J., Jeong Shim, T., Dao-Pick, I. F., Nadel, J. H. (2000) Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: Role of neutrophils. *J. Immunol.*, 164, 1546–1552.
34. Theiss, A., Idell, R., Srinivasan, S., Klapporth, J.-M., Jones, D., Merlin, D., Sitaraman, S. (2007) Prohibitin protects against oxidative stress in intestinal epithelial cells. *FASRB Journal*, 21(1), 197–206.
35. Torsteinsdottir, I., Hakansson, L., Hallgren, R., Gudbjornsson, B., Arvidson, N.-G., Venge, P. (1999) Serum lysozyme: a potential marker of monocyte/macrophage activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 38, 1249–1254.
36. Ugolev, A. M., Zigure, D. R., Nurks, J. J. (1970) Accumulating mucosal preparation – a new method in the initial stages of substance transport across the intestinal wall. *Physiol. J. USSR*, 56, 1638–1641 (in Russian).
37. Waring, W. S. (2002) Uric acid: an important antioxidant in acute ischemic stroke. *Q. J. Med.*, 95, 691–693.
38. Wien, E. M., Van Campen, D. R. (1991) Mucus and iron absorption regulation in rats fed various levels of dietary iron. *J. Nutr.*, 121, 92–100.
39. Wiik, A. (2003) Autoantibodies in vasculitis. *Arthritis Res. Ther.*, 5, 147–152.

Kopsavilkums

Pētījām askorbīnskābes dažādu devu ietekmi uz metabolisko orgānu oksidatīvo stresu un imūnās sistēmas aktivācijas parametriem. Turklāt vēl pētījām nieru funkciju marķierus, kadmija un dzelzs statusu. Lielas askorbīnskābes devas izraisa prooksidantu un antioksidantu homeostāzes disbalansu. Mūsu dati liecina, ka oksidatīvā stresa rezultātā nieru funkcijas pakļautas riskam. Konstatējām, ka askorbīnskābes ietekmē palielinātā kadmija absorbcija ir atkarīga no tā devas lieluma. Askorbīnskābes megadozu saņemšanas rezultātā dzelzs akumulācija lielākā mērā palielinās nierēs un zarnu gļotādā, bet mazākā – aknās. Smago metālu toksiskās izpausmes varētu būt izraisītas ar oksidatīvā stresa indukciju. Turklāt askorbīnskābes megadozu lietošana uzrāda iekaisuma izraisīto efektu zarnu gļotādā.

Antropometrijas parametru un izturības spēju sakarība ar cikliskajām kustībām

Interconnection between Anthropometric Parameters and Endurance Abilities in Cyclical Movements

**Māris Lesčinskis,¹ Gundega Knipse,² Leonīds Čupriks,¹
Alberts Bagojans,³ Uģis Ciematnieks,¹ Sandra Rozenštoka,⁴
Agnese Lāce⁵**

¹ Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija
Brīvības gatve 333, Rīga, LV-1006

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

³ Rīgas Tehniskā universitāte
Kaļķu iela 1, Rīga, LV-1658

⁴ Latvijas Sporta medicīnas asociācija
Raiņa bulv. 27, Rīga, LV-1050

⁵ Fiziskās veselības, sporta medicīnas un rehabilitācijas centrs
Brīvības gatve 363, Rīga, LV-1024

E-pasts: maris.lescinskis@inbox.lv, gundega.knipse@lu.lv,
smagatletika@lspa.lv, info@sportlab.lv

Cikliskas kustības mēs varam bieži sastapt gan cilvēka ikdienā, gan dažādos sporta veidos.

Mūsu pētījuma mērķis bija plaukstas un apakšdelma antropometrisko parametru, aeroobo un anaerobo rādītāju savstarpējo sakarību analīze ar sasniegtajiem maksimālajiem rezultātiem svarbumbu raušanā.

Pētījumā brīvprātīgi piedalījās 20 svarbumbu cēlāji, no kuriem 11 bija 1. sporta klases atlēti un 9 atlēti bija sporta meistara kandidāti (SMK) vai sporta meistari (SM). Apakšdelma un plaukstas izmēru noteikšanā izmantojām antropometrijas metodes. Pirkstu un plaukstas saliecējmuskuļu maksimālā spēka noteikšanai tika lietots plaukstas dinamometrs. Aeroobo un anaerobo darbības spēju noteikšanai svarbumbu cēlāji veica komplekso slodzes testu ar izelpas gāzu analīzi.

Korelācijas datu analīze parādīja, ka dažos rādītājos korelācija nav statistiski ticama. Dažu korelācijas koeficientu moduļi nav lielāki par kritisko vērtību. Cieša korelācija svarbumbu raušanai ir novērojama ar anaerobā sliekšņa rādītājiem. Izvērtējot svarbumbu raušanas rezultātu korelāciju ar plaukstas antropometriju, ir redzams, ka cieša korelācija ir tikai ar pirkstu un plaukstu kopējiem gareniskajiem izmēriem. Pētījums parādīja, ka korelācija nav ticama ar apakšdelmu apkārtmēriem un plaukstas dinamometriju.

Atslēgvārdi: plaukstas un apakšdelma antropometrija, pirkstu spēks, veloergometrija ar izelpas gāzu analīzi, korelācija, cikliskas kustības.

Ievads

Cikliskas kustības var raksturot kā veicamās darbības, kas kādu laika posmu nemitīgi atkārtojas un ir tieši saistītas ar iepriekšējo darbību pēc savām izpildes fāzēm un struktūras. Sportā tās ir sastopamas tādos sporta veidos kā peldēšana, skriešana, riteņbraukšana, slēpošana un citos.

Svarbumbu celšanas sports arī ir ciklisks sporta veids, jo sacensību vingrinājumos tiek veikta viena kustība, kas nemitīgi atkārtojas. Sākot nodarboties ar šo sporta veidu, sākumā galvenā fiziskā īpašība ir spēks. Sasniedzot noteiktu spēka līmeni, kas ļauj pacelt svarbumbu apmēram 15 reižu, tālākā rezultātu izaugsmē lielāka nozīme jau ir spēka izturībai [13]. Sasniedzot labu spēka izturības līmeni, ir iespējams gūt augstākus rezultātus (30–40 cēlieni), taču tas ir nepietiekami, jo mūsdienās šajā sporta veidā svarbumbas ceļ 100 un vairāk reižu.

Itāļu autori [3] ir noteikuši, ka sasniegtā slodzes jauda anaerobā sliekšņa līmenī ir labs ciklisko kustību darbspēju rādītājs. Viņu pētījums parādīja, ka starp riteņbraukšanas trases veikšanas laiku un aerobo darbspēju rādītājiem ir ticama korelācija (korelācijas koeficients variē no 0,68 līdz 0,94; $p < 0,05$). Augsti izturības rādītāji kā priekšnosacījums rezultātu sasniegšanai, neapšaubāmi, ir arī svarbumbu celšanas sportā. Tāpēc iespējas uzvarēt nosaka cits faktors – sportista kustību ekonomija, t. i., spēja celt svarbumbas lielā ātrumā ar mazāku skābekļa patēriņu [2, 4].

Neskatoties uz to, svarbumbu celšanas sportā raksturīgs ir darbs, kur rokās nepārtraukti atrodas svarbumba. Visvairāk šī slodze izpaužas svarbumbu žonglēšanā un svarbumbu raušanā. Izanalizējot muskuļu topogrāfiju pēc sacensību vingrinājumiem svarbumbu celšanas sportā, vairāki autori [13] par vissvarīgāko muskuļu grupu uzskata apakšdelma muskuļus.

Ņemot vērā šo faktu, ir pamats uzskatīt, ka apakšdelma un plaukstu antropometriskajiem izmēriem varētu būt tikpat būtiska nozīme kā izturības spējām. Mūsu pētījuma **mērķis** bija plaukstu un apakšdelma antropometrisko parametru, aerobo un anaerobo rādītāju savstarpējo sakarību analīze ar sasniegtajiem maksimālajiem rezultātiem svarbumbu raušanā.

Materiāli un metodes

Pētījumā brīvprātīgi piedalījās 20 svarbumbu cēlāji, no kuriem 11 bija 1. sporta klases atlēti un 9 atlēti bija SMK vai SM. Visu eksperimentā iesaistīto subjektu vidējais vecums bija $23 \pm 1,2$ gadi, vidējais augums $181,4 \pm 2$ cm, vidējā ķermeņa masa $76,9 \pm 3$ kg.

Korelācijas analīze tika veikta starp svarbumbu raušanas sacensību rezultātiem, kompleksā slodzes testa rādītājiem (veloergometrija ar izelpas gāzu analīzi) un plaukstu / apakšdelma antropometriskajiem mērījumiem.

Svarbumbu raušanas rezultāti tika noteikti sacensībās un pierēģistrēti protokolā. Uzrādītie rezultāti ar labo un kreiso roku tika sasummēti kopā. Svarbumbu sportā šie rādītāji var tikt izmantoti arī speciālās izturības kontrolei [14].

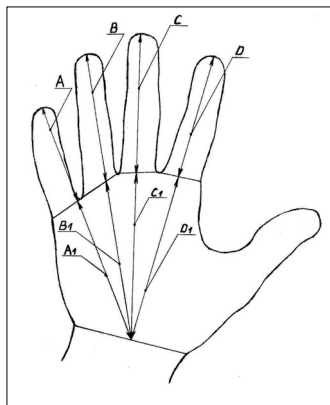
Aerobo un anaerobo darbspēju noteikšanai svarbumbu cēlāji veica komplekso slodzes testu [11] ar izelpas gāzu analīzi. Tā ir metode, kas apvieno veloergometriju

un izelpas gāzu analīzes metodi. Testēšana tika veikta uz kardiopulmonālās diagnostikas iekārtas *MasterSreen CPX* (1. att.) [7].



1. attēls. Kardiopulmonālās diagnostikas iekārta *MasterSreen CPX*

Fig. 1. *Cardiopulmonary diagnostic device "MasterSreen CPX"*



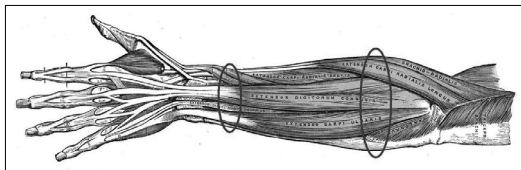
2. attēls. Plaukstu specifisko antropometrisko parametru mērījumi

Fig. 2. *Measurement of specific anthropometric parameters of the hand*

Slodzes tests tika veikts sporta ārsta uzraudzībā, un tas sastāv no vairākām daļām, kuru ilgumu nosaka sporta ārsts, ņemot vērā cilvēka veselības stāvokli un fiziskās sagatavotības līmeni [14]. Testā ietilpa 4 fāzes: 1) miera fāze; 2) iesildīšanās fāze; 3) slodzes fāze – pakāpeniski pieaugoša fiziska slodze; 4) atjaunošanās fāze. Katrs svarbumbu cēlājs veica pakāpeniski pieaugošu slodzi uz veloergometra līdz spēku izsīkumam. Slodzes intensitāte, sākot slodzes fāzi, bija 50 W, tad tā tika palielināta ik pēc vienas minūtes par 10 W. Veicot slodzi, ar kardiopulmonālās diagnostikas iekārtu *MasterSreen CPX* korelācijai tika izmantoti parametri, kas tika reģistrēti aerobajā un anaerobajā sliksnī: sirdsdarbības frekvence sit./min, elpošanas tilpums l/min un relatīvās darbības W/kg [7, 9].

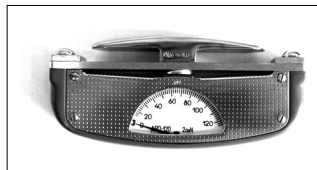
Apakšdelma un plaukstu izmēru noteikšanā izmantojām antropometrijas metodi [6]. Tika noteikti plaukstu un pirkstu gareniskie izmēri, apakšdelmu apkārtmēri un pirkstu spēks [8]. Mērot plaukstu un pirkstu gareniskos izmērus, izmantojām specifisku mērījumu metodi [8]. Subjekts uzliek plaukstu ar brīvi izvēršiem pirkstiem uz papīra. Ar marķieri, turot to perpendikulāri papīram, tiek apvilktas visas plaukstu kontūras. Pēc plaukstu kontūras atzīmēšanas notiek garenisko izmēru mērīšana ar lineālu, ar precizitāti līdz 0,1 cm [8]. Tika noteikti specifiskie plaukstu antropometriskie parametri: plaukstu garums ($A_1 + B_1 + C_1 + D_1$), pirkstu kopējais garums ($A + B + C + D$) un, saskaitot kopā ($(A_1 + B_1 + C_1 + D_1) + (A + B + C + D)$), plaukstu un pirkstu kopējais garums (2. att.).

Labās un kreisās plaukstu parametri tika sasummēti kopā. Apakšdelma apkārtmērus noteicām, mērot apakšdelmu tievākajā un resnākajā vietā (3. att.). Mērījumi tika veikti, izmantojot mērlenti, ar precizitāti līdz 0,1 cm [6, 8]. Labās un kreisās rokas apakšdelma visi mērījumi tika sasummēti kopā.



3. attēls. Apakšdelma apkārtmēru mērījumu vietas

Fig. 3. Measurement of forearm anthropometric parameters



4. attēls. Plaukostas dinamometrs

Fig. 4. Dynamometer of handgrip strength

Pirkstu un plaukostas saliecējmuskuļu maksimālā spēka noteikšanai tika lietots plaukostas dinamometrs (4. att.). Plaukostas dinamometra tehniskie izmēri ir 130 x 57 x 18 mm, mērījumu diapazons ir 20–120 kg, skalas vienas iedaļas vērtība ir 2 kg, maksimālā mērījuma kļūda ± 4 kg. Lai maksimāli samazinātu kļūdas iespējamo rašanos, plaukostas dinamometrs tika kalibrēts. Pirms testēšanas notiek iesildīšanās, lai novērstu traumu rašanos. Rokas dinamometra bultiņu noregulē 0 stāvoklī. Dinamometru saņem plaukstā, taisnu roku paceļ sānis plecu augstumā un, nesaliecot roku, maksimāli saspiež dinamometra atsperi. Uz skalas nolasa muskuļu spēku kilogramos. Muskuļu spēku nosaka abām plaukstām 3 reizes un protokolā atzīmē labāko rezultātu [6]. Uzrādītie labākie rezultāti katrai rokai atsevišķi tika sasummēti kopā.

Rezultātu matemātiskās statistikas apstrādei tika izmantota aprakstošā statistika, Pīrsona [r] un Spirmena [r_s] rangu korelācijas koeficients. Rezultātu korelācija tika uzskatīta par ticamu, ja $p > 0,95$ [1].

Pētījuma rezultāti

Veicot visus plaukostas, apakšdelma antropometriskos mērījumus un fiziskās sagatavošanas testēšanu ar komplekso slodzes testu, tika veikta korelācijas analīze ar svarbumbu raušanas rezultātiem.

Svarbumbu raušanas rezultātu korelācija ir ticama ($p > 0,95$) ar plaukostas gareniskajiem izmēriem $r = 0,486$ (vāja korelācija), ar pirkstu gareniskajiem izmēriem $r = 0,553$ (vidēja korelācija), ar pirkstu un plaukstu kopējiem gareniskajiem izmēriem $r_s = 0,889$ (cieša korelācija), ar aerobā sliekšņa relatīvajām darbības jām $r = 0,644$ (vidēja korelācija), ar anaerobā sliekšņa relatīvajām darbības jām $r = 0,942$ (cieša korelācija), ar aerobā sliekšņa sirds darbības frekvenci $r_s = 0,652$ (vidēja korelācija), ar anaerobā sliekšņa sirds darbības frekvenci $r = 0,742$ (cieša korelācija), ar elpošanas tilpumu aerobā sliekšnī $r = 0,670$ (vidēja korelācija), ar elpošanas tilpumu anaerobā sliekšnī $r = 0,786$ (cieša korelācija) (tab., 5., 6. att.).

Svarbumbu raušanas rezultātu korelācija nav ticama ($p < 0,95$) ar apakšdelmu apkārtmēriem $r = 0,075$, ar plaukostas dinamometrijas rādītājiem $r = -0,346$ (tab., 5. att.).

5. attēlā ir redzama svarbumbu raušanas rezultātu korelācija ar plaukostas un apakšdelma antropometrijas mērījumiem, kur: A – plaukostas gareniskie izmēri; B – pirkstu gareniskie izmēri; C – pirkstu un plaukstu kopējie gareniskie izmēri; D – apakšdelmu apkārtmēri; E – plaukostas dinamometrija. 5. attēlā redzams, ka svarbumbu raušanas rezultātu korelācija ar pirkstu un plaukostas gareniskajiem

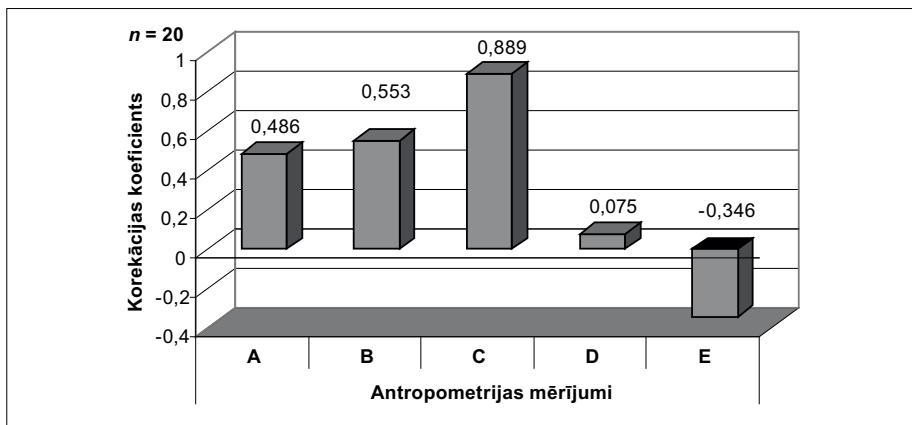
izmēriem ir statistiski ticama ($p > 0,95$), savukārt ar apakšdelma apkārtmēriem un plaukstu dinamometriju korelācija statistiski nav ticama ($p < 0,95$).

Tabula

Svarbumbu raušanas rezultātu korelācija ar plaukstu un apakšdelma antropometrijas parametriem un kompleksā slodzes testa rādītājiem

Correlation between the kettlebell snatch results and anthropometric parameters of hands and forearms and load test indicators at the aerobic (AeT) and anaerobic (AnT) threshold

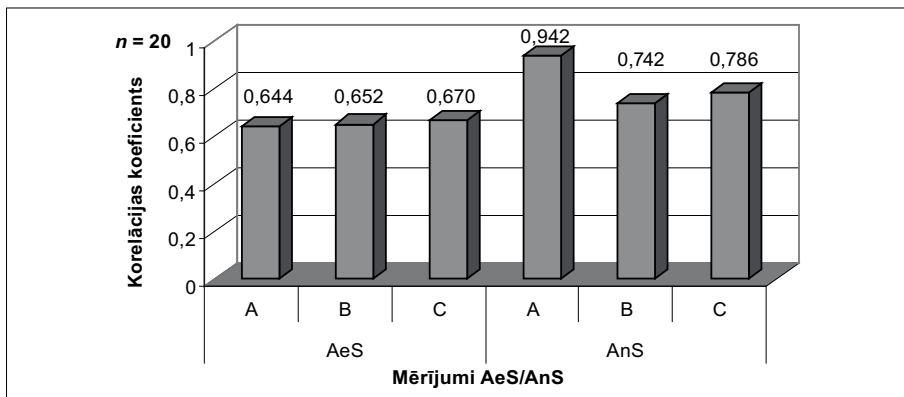
Mērijumi		Korelācijas koeficienta modulis [r]	Korelācijas ciešums	Korelācijas ticamība [p]
Antropometrija	plaukstu gareniskie izmēri (cm) ($A_1 + B_1 + C_1 + D_1$)	$r = 0,486$	vāja korelācija	korelācija ir ticama ($p > 0,95$)
	pirkstu gareniskie izmēri (cm) ($A + B + C + D$)	$r = 0,553$	vidēja korelācija	
	pirkstu un plaukstu kopējie gareniskie izmēri (cm) ($(A_1 + B_1 + C_1 + D_1) + (A + B + C + D)$)	$r_s = 0,889$	cieša korelācija	
	apakšdelmu apkārtmēri (cm)	$r = 0,075$	vāja korelācija	korelācija nav ticama ($p < 0,95$)
	plaukstu dinamometrija (kg)	$r = -0,346$		
AeS	relatīvās darbības (W/kg)	$r = 0,644$	vidēja korelācija	korelācija ir ticama ($p > 0,95$)
	sirdsdarbības frekvence (sit./min)	$r_s = 0,652$		
	elpošanas tilpums (l/min)	$r = 0,670$		
AnS	relatīvās darbības (W/kg)	$r = 0,942$	cieša korelācija	korelācija ir ticama ($p > 0,95$)
	sirdsdarbības frekvence (sit./min)	$r = 0,742$		
	elpošanas tilpums (l/min)	$r = 0,786$		



5. attēls. Svarbumbu raušanas rezultātu korelācija ar plaukstu un apakšdelma antropometrijas parametriem

Fig. 5. Correlation between the kettlebell snatch results and anthropometric parameters of hands and forearms

6. attēlā ir redzama svarbumbu raušanas rezultātu korelācija ar kompleksā slodzes testa rādītājiem, kur aerobajā (AeS) un anaerobajā (AnS) sliekšņi: *A* – relatīvās darbības spējas (W/kg), *B* – sirdsdarbības frekvence (sit./min), *C* – elpošanas tilpums (l/min). Aerobajā sliekšņī visos rādītājos ir novērojama vidēja korelācija, kas statistiski ir ticama ($p > 0,95$), savukārt anaerobajā sliekšņī visos rādītājos korelācija ar svarbumbu raušanas rezultātiem ir cieša un statistiski ticama ($p > 0,95$).



6. attēls. Svarbumbu raušanas rezultātu korelācija ar kompleksā slodzes testa rādītājiem

Fig. 6. Correlation between the kettlebell snatch results and load test indicators at the aerobic (AeT) and anaerobic (AnT) threshold

Diskusija

Pētījumā iesaistītajiem subjektiem ir novērojama ticama korelācija starp viņu aerobajām un anaerobajām darbības spējām un uzrādīto rezultātu izturības slodzēs.

Aerobajā sliekšņī izturības spējām ar svarbumbu raušanas rezultātiem ir novērojama vidēja korelācija, kur korelācijas koeficients svārstās robežās no $r = 0,644$ līdz $r = 0,670$.

Cieša korelācija svarbumbu raušanai ir novērojama ar anaerobā sliekšņa rādītājiem. Korelācijas koeficients svārstās robežās no $r = 0,742$ līdz $r = 0,942$. Šāda korelācija apstiprina zinātniskajā literatūrā minētos faktus, ka anaerobajam sliekšnim ir būtiska nozīme augstu rezultātu sasniegšanai cikliskajos sporta veidos, kur viens no priekšnosacījumiem ir augsti darbības spēju rādītāji [15].

Arī citos izturības sporta veidos, piemēram, maratonā, pastāv cieša korelācija starp rezultātu un anaerobās maiņas sliekšņa slodzi, kur korelācijas koeficients starp šiem rādītājiem ir no 0,88 līdz 0,99 [10].

Veicot pētījumu, subjektiem bija novērojami dažādi pirkstu un plaukstu izmēri. Izvērtējot svarbumbu raušanas rezultātu korelāciju ar plauksta antropometriju, ir redzams, ka cieša korelācija ir ar pirkstu un plaukstu kopējiem gareniskajiem izmēriem, kas nozīmē, ka gareniskie izmēri nav mazsvarīgi un tos būtu lietderīgi ņemt vērā, gan atlasot jaunus sportistus, gan sastādot treniņu plānus subjektiem [16].

Pētījums parādīja, ka korelācija nav ticama ar apakšdelmu apkārtmēriem un plaukstu dinamometriju. No tā izriet, ka ciklisko kustību izpildījuma laikā muskuļu maksimālajam spēkam un apkārtmēriem nav noteicošā loma. Sasniedzot noteiktu plaukstu maksimālā spēka līmeni un apakšdelmu apkārtmēru, vajadzētu pievērst lielāku uzmanību muskuļu speciālās izturības attīstīšanai, kas veicinās ciklisko kustību atkārtojumu skaita palielināšanu [5, 12].

Secinājumi

Korelācijas datu analīze parādīja, ka dažos rādītājos korelācija nav statistiski ticama. Dažu korelācijas koeficientu moduļi nav lielāki par kritisko vērtību.

Cieša korelācija svarbumbu raušanai ir vērojama ar anaerobā sliekšņa rādītājiem. Tāpēc, lai panāktu atbilstošu sirds un asinsrites, kā arī elpošanas sistēmu attīstību, sākot nodarboties ar svarbumbu celšanas sportu, ir jāpievērš uzmanība izturības treniņiem.

Izvērtējot svarbumbu raušanas rezultātu korelāciju ar plaukstu antropometriju, ir redzams, ka cieša korelācija ir tikai ar pirkstu un plaukstu kopējiem gareniskajiem izmēriem. Tas nozīmē, ka atsevišķi tikai pirkstu vai tikai plaukstu gareniskajiem izmēriem var nebūt būtiska nozīme augstu rezultātu sasniegšanā. Šajā gadījumā svarīga nozīme ir gan pirkstu garumam, gan plaukstu gareniskajiem izmēriem kopumā.

Pētījums parādīja, ka muskuļu apkārtmēriem un muskuļu maksimālajam spēkam nav sakarības ar ciklisko kustību maksimālo atkārtojumu skaitu.

Literatūra

1. Dravnieks, J. Matemātiskās statistikas metodes sporta zinātnē. Mācību grāmata LSPA studentiem, maģistrantiem, doktorantiem. LSPA, 2004, 76.
2. Franch, J., Madsen, K., Djurhuus, M. S., Pedersen, P. K. Improved running economy following intensified training correlates with reduced ventilatory demands. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1998, vol. 30, 1250–1256.
3. Impellizzeri, F. M., Rampinini, E., Sassi, A., Moqnoni, P., Marcora, S. Physiological correlates to off-road cycling performance. *Journal of Sports Sciences*, 2005, vol. 23, 41–47.
4. Ingham, S. A., Whyte, G. P., Jones, K., Nevill, A. M. Determinants of 2000 m rowing ergometer performance in elite rowers. *European Journal of Applied Physiology*, 2002, vol. 88, 243–246.
5. Krauksts, V. Muskuļu trenēšanas bioloģiskie pamati. Rīga: Drukātava, 2006. 131.
6. Lāriņš, V. Sporta medicīna. 1. daļa. Rīga: LSPA, 2004. 98.
7. Lescinskis, M., Čupriks, L., Rozenstoka, S. Aerobic and anaerobic work capacity characteristics of kettlebell lifters. Physical activity and sports in changing society: research, theory, practice and management. Abstracts book, 2010, 32–33.
8. Visnapuu, M. Relationships of anthropometrical characteristics with basic and specific motor abilities in young handball players. Dissertation, University of Tartu, Tartu, Estonia, 2009.
9. Shave, R., Franco, A. The physiology of endurance training. In: *The Physiology of Training* (edited by Whyte, G.), 2006. Churchill Livingstone, Elsevier, 61–84.
10. Sjodin, B., Svendenhag, J. Applied physiology of marathon running. *Sports Medicine*, 1985, vol. 2, 83–99.

11. Галашко, А. И., Подригало, Л. В., Усенко, С. А., Галашко, А. И. Использование специализированных тестов для оценки физической подготовленности спортсменов – гиревиков. Журнал российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов, 4, 2008, 144–145.
12. Мьякинченко, Е. Б. Сила медленных мышечных волокон как основной фактор локальной выносливости в циклических видах спорта. В кн.: Мьякинченко, Е. Б. Юбилейный сборник трудов ученых РГАФК, посвященный 80-летию академии. М.: 1997, т. 1, 3–8.
13. Ромашин, Ю. А., Хайруллин, Р. А., Горшенин, А. П. Гиревой спорт. Казань, 1998, 66.
14. Саносян, Х. А., Кочилян, А. А., Аракелян, А. С. Методика контроля специальной выносливости в циклических видах спорта с учетом мощности и емкости энергических механизмов. Теория и практика физической культуры, 1999, 4, 33–34.
15. Немировская, Т. Л. Влияние аэробной тренировки на систему доставки кислорода и энергический метаболизм мышц человека. М.: Автореф. дисс. канд. биол. наук., 1992, 23.
16. Пилипко, В. Ф. Значение ведущих факторов в становлении специальной физической подготовленности гиревиков высокой квалификации. Физическое воспитание студентов творческих специальностей: Сб. научн. тр. под ред. Ермакова С. С. Харьков: ХГАДИ (ХХПИ), 2004, № 5, 34–39.

Abstract

There are many cyclical movements in our everyday life and in different kinds of sports.

The aim of the study was to analyse correlation indicators between the anthropometric parameters of the arm and forearm and the aerobic and anaerobic performance indicators and best results in the kettlebell snatch.

Twenty kettlebell lifters, eleven of them first-class athletes, nine SMKs (sports master candidates), and SMs (sports masters) participated voluntarily in the research. We used the anthropometric method to measure forearm and hand size. To measure the maximal strength of finger and palm flexors, palm dynamometer was used. To determine aerobic and anaerobic capacity, kettlebell lifters performed a complex load test involving expiratory gas analysis.

Correlation analysis of the data showed that the correlation between all parameters is not statistically significant. All the modules of correlation coefficients are no larger than the critical value. A close correlation was observed between the kettlebell snatch and the anaerobic threshold parameters. The correlation results between the kettlebell snatch and hand anthropometry has shown that there is a significant correlation only between finger and hand joint longitudinal dimensions. The study showed that the correlation is not reliable with the circumference of the forearm and handgrip strength.

Keywords: *anthropometry of palms and forearms, handgrip strength, load test involving expiratory gas analysis, correlation, cyclical movements.*

Nozokomiālās (slimnīcu) infekcijas dzemdniecībā *Postpartum Nosocomial Infections*

Jevgeņijs Kalējs, Aija Žileviča

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

Nozokomiālās infekcijas ir nopietna klīniska problēma. To izcelsmē nozīme ir gan slimnīcas faktoriem, gan pacienta riska faktoriem. Šeit jāmin pacienta rezistence pret infekcijām, viņa imūnais stāvoklis, normālās mikrofloras stāvoklis. Pēcdzemdību infekcijas ir nozīmīga problēma arī dzemdību klīnikās. Visbiežāk sastopams ir endometrīts, parametrīts un mastīts. Latvijā šī problēma nav pētīta.

Atslēgvārdi: nozokomiālās infekcijas, pēcdzemdību infekcijas, endometrīts, parametrīts, mastīts, epiziotomija.

Ievads

Nozokomiālās jeb ar veselības aprūpi saistītās infekcijas var saukt arī par slimnīcu infekcijām. Tās pacienti iegūst slimnīcā ārstēšanās laikā, galvenais, ka pacientam šī infekcija nav bijusi, stājoties slimnīcā. Tātad tā pievienojusies primārajam saslimšanai kā sekundāra saslimšana [12, 5].

Vārda izcelšanās saistīta ar grieķu izcelsmes vārdu *nosokomeion* ar nozīmi ‘*noso*’ – ‘slimība’ un ‘*komeio*’ – ‘aprupēšana’. Tātad slimība, ko slimnieks iegūst aprūpes laikā. Infekcijas tiek uzskatītas par nozokomiālām, ja saslimšanas simptomi parādās 48 stundas pēc uzņemšanas slimnīcā vai vēlāk, vai arī 30 dienas pēc pacienta izrakstīšanas no tās [6, 14].

Lai arī pēc likumā noteiktās kārtības (Ministru kabineta 1999. g. 5. janvāra noteikumi Nr. 7 „Infekcijas slimības reģistrācijas kārtība”) Sabiedrības veselības aģentūrai bija nepieciešams ziņot par visiem, arī nozokomiālo, infekciju slimību gadījumiem intensīvās terapijas, ķirurģijas un citās nodaļās, tomēr patiesais nozokomiālo infekciju skaits un to ietekme Latvijā nav pilnībā zināma un izpētīta. Līdz šim nozokomiālās infekcijas Latvijas slimnīcās ir uzskatītas par maznozīmīgām, tādēļ ne visos gadījumos šo infekciju kontrolei slimnīcās tiek pievērsta nepieciešamā uzmanība. Nozokomiālās infekcijas slimnīcās nav iespējams pilnībā izskaust, bet var ieviest metodes, ar kuru palīdzību mazinātu to ietekmi. Samazinot pacientu uzturēšanās laiku slimnīcās un novēršot riska faktoros, varētu mazināt nozokomiālo infekciju gadījumus un ar tiem saistītās ārstēšanas izmaksas. Laikus diagnosticējot un ātri un efektīvi ārstējot nozokomiālās infekcijas, ir iespējams izvairīties no to izplatības. Tas būtiski mazinātu saslimšanu komplikācijas un pacientu mirstību, ko tās izraisa.

Par spīti progresam veselības aprūpes attīstībā un slimnīcu aprūpē, hospitalizētiem pacientiem turpina rasties slimnīcu infekcijas, kas var arī apdraudēt slimnīcas personālu. Nozokomiālo infekciju izplatība ir problēma visā pasaulē gan attīstības, gan arī attīstītajās valstīs.

Problēmas nostādne pasaulē

Pētījums, ko veikusi Pasaules Veselības organizācija (PVO) 55 slimnīcās 14 valstīs, kas pārstāvēja Eiropu, Vidusjūras reģionu, Dienvidaustrumāziju un Rietumu klusā okeāna teritoriju, atspoguļoja, ka aptuveni 8,7% no visiem slimnīcu pacientiem tika diagnosticētas nozokomiālās infekcijas [4, 74; 11, 4].

Ar slimnīcās iegūtām infekcijām pasaulē katru gadu slimo apmēram 1,4 miljoni pacientu. Attīstītajās valstīs tie ir aptuveni 5–10% no slimnīcās ārstēto pacientu skaita, bet dažās attīstības valstīs šī proporcija sasniedz pat ceturtdaļu no visiem slimnīcu pacientiem [9]. Nozokomiālās infekcijas tiek uzskatītas arī par vienu no galvenajiem pacientu mirstības cēloņiem slimnīcās. Šo infekciju un to izraisīto komplikāciju ārstēšana prasa ļoti ievērojamus finansiālos resursus, kurus varētu izlietot citām vajadzībām, piemēram, vakcinācijai un slimību profilaksei. Netiešās nozokomiālo infekciju izmaksas saistītas arī ar ārstēto pacientu zaudētām darba stundām, tālākās ārstēšanas nepieciešamību, medikamentiem un turpmāko rehabilitāciju.

Nozokomiālo infekciju raksturojums

Nozokomiālās infekcijas parasti ir urīnizvadkanālu trakta infekcijas, pēcooperāciju brūču iekaisumi, ādas un gļotādas infekcijas, pneimonijas un citas respiratorā trakta infekcijas, kā arī sepses [11, 4–7].

Diemžēl Latvijā nav precīzas informācijas par biežākām nozokomiālām infekcijām.

Nozokomiālās infekcijas slimības galvenokārt izraisa nosacīti patogēni cilvēka normālās mikrofloras pārstāvji, kas dažādu faktoru ietekmē pārmērīgi savairojas un kļūst agresīvi, tādējādi papildus izraisot slimību komplikācijas.

Svarīgi atzīmēt, ka visai bieži infekciju simptomi parādās tikai pēc pacientu izrakstīšanas no slimnīcas, īpaši pacientiem pēc operācijas vai ķeizargieziņa, un informācijas trūkums par šiem gadījumiem neļauj noteikt patieso nozokomiālo infekciju skaitu [2, 151].

Biežākie nozokomiālo infekciju simptomi ir sāpes, drudzis, elpošanas sarežģījumi, lokāla tūska un iekaisums. Tiek uzskatīts, ka 70% no šīm infekcijām izraisa rezistenti antibiotiku mikrobi, kas būtiski apgrūtina šo slimību ārstēšanu ar vispārpieņemtiem ārstēšanas līdzekļiem [1, 651].

Galvenie faktori, kas ietekmē nozokomiālo infekciju attīstību hospitalizētajos pacientos, ir

- samazināta imunitāte;
- pacienta vecums;
- veiktās manipulācijas vai operācijas smagums;
- liela medicīnisko procedūru un invazīvo tehniku dažādība, kas rada jaunus infekcijas ceļus;

- uzturēšanās laiks slimnīcā;
- rezistentu baktēriju izplatība;
- nepietiekama infekciju kontrole slimnīcās [11, 1–4].

Nozokomiālās infekcijas pēc ierosinātāja avota ir iedalāmas divās grupās:

- 1) endogēnas infekcijas – pašinfekcijas jeb autoinfekcijas. Šīs ir infekcijas, kur izraisītājs ir paša pacienta mikroflora;
- 2) eksogēnās jeb ārējās infekcijas, ko ierosina slimnīcā sastapti mikroorganismi.

Lai arī starp abām grupām nav lielas atšķirības, galvenais ir to epidemioloģija un novēršanas iespējas.

Raksturīgākās pēcdzemdību infekcijas

Terminu „pēcdzemdību infekcija” izmanto, lai apzīmētu jebkuru bakteriālo infekciju ģenitālajā traktā pēcdzemdību periodā. Par nopietnāko un izplatītāko pēcdzemdību komplikāciju ir uzskatāms pēcdzemdību endometrīts, parametrīts ar iegurņa orgānu iekaisumu un sepsi. Pēcdzemdību infekcijas, dzemdību asiņošanas un eklampsija ir galvenie māšu mirstību iemesli. Pēdējos gados māšu mirstību skaits pēcdzemdību infekciju dēļ samazinās.

„Pēcdzemdību infekcija” ir komplekss jēdziens un aptver problēmas, kas var parādīties pēc dzemdībām vai ķeizargrieziena, kā arī krūts barošanas laikā. Galvenie riska faktori, kas veicina pēcdzemdību infekciju ir

- trauma dzemdību procesā vai ķeizargrieziena operācijas laikā;
- psiholoģiskā spriedze dzemdībās;
- samazināta mātes imunitāte.

Biežākie mikroorganismi, kas izraisa pēcdzemdību infekciju, ir tieši mātes vaginālās floras baktērijas. Tas daļēji izskaidro straujo pēcdzemdību infekciju attīstību, jo izraisītie faktori atrodas tuvu mērķa orgāniem un tiem ir atviegloti iekļūšanas ceļi – audu bojājums un bagātīgi dzemdes izdalījumi.

Temperatūras paaugstināšanās uzreiz pēc dzemdībām ir viens no galvenajiem indikatoriem, kas var norādīt uz infekcijas attīstību. Ja pēcdzemdību laikā temperatūra paaugstinās līdz 38 °C, vispirms jādomā, ka iemesls varētu būt pēcdzemdību infekcija.

Arī krūšu sacietēšana pēc dzemdībām var izraisīt īslaicīgu temperatūras paaugstināšanos, kas saistīta ar laktostāzi agrīnā pēcdzemdību periodā. Aptuveni 15% gadījumos sievietēm agrīnā pēcdzemdību periodā var veidoties krūšu sacietējumi, kas pirmajās pēcdzemdību dienās parasti pāriet un reti kad komplicējas ar temperatūru, kura sasniedz 38 °C [3, 141]. Parasti šāds drudzis ir īslaicīgs, ilgst ne vairāk par 24 stundām un nav saistīts ar pēcdzemdību infekciju.

Pēcdzemdību dzemdes infekciju sauc arī par endometrītu, endomiometrītu un parametrītu. Šīs infekcijas ir biežākas sievietēm, kam tiek veikts ķeizargrieziena. Pēcdzemdību infekciju biežums:

- pēc ķeizargrieziena 5–30%;
- pēc vaginālām dzemdībām 1–3% [6, 33].

Līdz ar to viens no svarīgākajiem riska faktoriem dzemdes infekcijas attīstībā ir tieši dzemdību veids un ķirurģiskās manipulācijas. Pēcdzemdību infekciju biežums pēc ķeizargrieziena atsevišķos gadījumos var pieaugt līdz pat 10 reizēm.

Galvenie riska faktori, kas saistās ar ķeizargriezienu un tam sekojošām infekcijām, ir

- priekšlaicīgs augļa ūdens pūšļa plīsums;
- operācijas ilgums;
- iepriekšējo vaginālo izmeklējumu skaits;
- iepriekšējās infekciju slimības grūtniecības laikā;
- pacienta vecums, svars un sociālekonomiskais stāvoklis [4, 263–264].

Pēc ķeizargriezienu endometrīta etioloģija var būt

- monomikrobiāla vai polimikrobiāla – viens vai vairāki izraisītāji;
- jaukta – gan aeroba, gan anaeroba.

Endometrīta diagnostikas pamatā ir drudzis un paaugstinātas temperatūras konstatēšana, sāpes, paaugstināts vai pazemināts dzemdes tonuss, strutainas un smakojošas lohijas.

5% sieviešu pēcdzemdību periodā kā pēcdzemdību infekcija var būt urīnizvadkanāla trakta infekcija [6, 37]. Šo infekciju var veicināt

- pagarinātas, ieilgušas dzemdības;
- urīna aizture;
- urīnpūšļa kateterizācija dzemdību laikā vai agrīnā pēcdzemdību periodā.

Šajā gadījumā pirmie infekcijas simptomi ir drebuļi, drudzis, nelabums un dizūriskas parādības.

Vēlīnā pēcdzemdību periodā apmēram 9,5% sieviešu, kas bērnu baro ar krūti, pirmajās 12 nedēļās pēc dzemdībām tiek diagnosticēts pēcdzemdību mastīts. Šīs infekcijas galvenie riska faktori ir

- traucēta krūts piena iztukšošana;
- krūšu galu traumas;
- krūšu sacietēšana un piebriešana;
- samazināta mātes imunitāte [6, 41].

Mastīta galvenie simptomi ir drudzis, lokāla tūska, eritēma un izdalījumi no krūts gala. Ārstēšanas pamatā ir turpināt barošanu ar krūti vai arī iztukšot to ar speciālu sūkni vai pumpi, kā arī atbilstoša antibakteriāla terapija.

Salīdzinoši retas pēcdzemdību infekcijas ir epiziotomijas infekcijas. Parasti inficēšanās notiek procedūras laikā, infekcijas izraisītājiem nonākot operācijas brūcē.

Epiziotomijas infekcijas ir īpaši bīstamas trešās ceturtās pakāpes starpenes bojājumu gadījumos, jo infekcijas izraisītāji var nokļūt dziļākos audu slāņos un inficēt blakus orgānus – taisno zarnu vai urīnpūsli. Diagnostikas pamatā ir apsārtums un tūska starpenes rajonā, kam var pievienoties strutaini izdalījumi no brūces un drudzis simptomi. Ārstēšanas pamatā ir sašūtās epiziotomijas brūces atvēršana un iztīrīšana, kombinējot to ar plaša spektra antibakteriālu terapiju.

Literatūra

1. Burke, J. P. Infection Control – A Problem for Patient Safety. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348, 651–656.
2. Couto, R. C., Pedrosa, T. M., Nogueira, J. M., Gomes, D. L., Neto, M. F., Rezende, N. A. Post-discharge surveillance and infection rates in obstetric patients. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 1998, 61(3), 227–231.
3. Eriksen, H. M., Iversen, B. G., Aavitsland, P. Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway, 2002 and 2003. *Journal of Hospital Infection*, 2005, 60, 40–45.
4. Horton, R., Parker, L. Informed Infection Control Practice. 2nd edition. Churchill and Livingstone, 2002, 300.
5. Mchaourab, A. Comparative Study of Postpartum Bacterial Infections Between Vaginal and Operative Deliveries in Two Hospitals. University of Latvia, Dissertation, 2007, 76.
6. Priyangika, G. Factors of the most common post partum infections. University of Latvia, Dissertation, 2009, 92.
7. Range, S. Comparative Study of Postpartum Bacterial Complications in Two Maternity Hospitals. University of Latvia, Dissertation, 2006, 94.
8. Thangaraj, K. Comparative Study of Puerperal Infectious Complications between Latvia and India Maternity Hospitals. University of Latvia, Diploma work, 2007, 77.
9. WHO. Clean hands leading to safer health care for half the world's population, 2006. Pieejams: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr67/en/>.
10. WHO. The World Health Report 2005 – make every mother and child count, 2005. Pieejams: <http://www.who.int/whr/2005/en/index.html>.
11. WHO/CDS/CSR/EPH. Prevention of Hospital-Acquired Infections. A Practical Guide. 2nd edition, 2002, 72.
12. Žileviča, A. Nozokomiālā jeb Slimnīcas infekcija. 2004, 55.

Summary

Nosocomial or hospital-acquired infections are still among the most common complications in hospitals all over the world. The causes of these infections lie with both hospital-related factors as well as risk factors related to patients. Different medical equipment, operative technologies, and medical staff are the main hospital-related factors. The patient-related factors are the status of the microflora, the immunological status of the patients, and patients' resistance against infections. Postpartum infections also play a very important role in the high rate of postpartum complications and the high treatment expenses in obstetrics hospitals. The most common postpartum infections are endometritis, parametritis, and mastitis.

Keywords: *nosocomial infections, postpartum infections, endometritis, parametritis, mastitis, epiziotomy.*

Glikoalkaloīdu α solanīna un α hakonīna daudzums Latvijā audzētos kartupeļos

Content of Glycoalkaloids α Solanine and α Chaconine in Potatoes Grown in Latvia

**Kristīne Saleniece,¹ Ilva Nakurte,² Kristaps Kļaviņš,² Inga Kirhnere,²
Pēteris Mekšs,² Ilze Skrabule,³ Ruta Muceniece¹**

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

² Latvijas Universitāte, Ķīmijas fakultāte, Hromatogrāfijas laboratorija
K. Valdemāra iela 48, Rīga, LV-1013
E-pasts: ilva.nakurte@gmail.com

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

Glikoalkaloīdi ir augu sekundārie metabolīti, kas pasargā augus no kaitēkļiem un slimībām, bet augstās devās tie ir spējīgi izraisīt dažādus toksiskus efektus cilvēkiem un dzīvniekiem. Tāpēc Pasaules Veselības organizācija noteikusi, ka glikoalkaloīdu koncentrācija kartupeļos nedrīkst pārsniegt 200 mg/kg. Šī darba mērķis bija optimizēt augstefektīvās šķidrums hromatogrāfijas (AEŠH) metodi glikoalkaloīdu daudzuma noteikšanai kartupeļu sulā un masā un noskaidrot glikoalkaloīdu α solanīna un α hakonīna daudzumu Latvijā audzētos kartupeļos. Divas sezonas (2008, 2009) tika monitorēti α solanīna un α hakonīna līmenis bioloģiskajās zemnieku saimniecībās audzētos kartupeļos un noskaidrots, ka dažādām šķirnēm glikoalkaloīdu saturs sulā un rīvētu kartupeļu bumbuļu masā atšķiras, taču visām pētītajām kartupeļu šķirnēm augstāks bija α hakonīna, nevis α solanīna daudzums. Kartupeļos 95% no kopējā glikoalkaloīdu daudzuma veido strukturāli radniecīgie α solanīns un α hakonīns, tāpēc pēc to daudzuma var noteikt kopējo glikoalkaloīdu saturu.

Darba rezultātā izstrādāta ātra un jutīga AEŠH metode un noskaidrots, ka pētījumā izmantotajos kartupeļos kopējais glikoalkaloīdu līmenis nepārsniedz 200 mg/kg.

Atslēgvārdi: augstefektīvā šķidrums hromatogrāfija, kartupeļi, glikoalkaloīdi.

Ievads

Glikoalkaloīdi uzskatāmi par sekundārajiem metabolītiem, kas augā sintezējas no holesterīna, kurš savukārt sintezējas no cikloartenola [18]. Kartupeļos 95% no kopējā glikoalkaloīdu daudzuma veido α solanīns un α hakonīns [6]. Parasti glikoalkaloīdu α solanīna un α hakonīna savstarpējā attiecība kartupeļu bumbuļos ir 40 : 60, bet tā var arī mainīties [26]. Glikoalkaloīdi pilda nozīmīgu aizsargfunkciju, pasargājot kartupeļus no dažādu baktēriju, sēnīšu bojājumiem, insektiem un pat

dzīvniekiem [5], un piešķir patīkamu garšu un smaržu, bet augstākā koncentrācijā tie garšu padara rūgtu un ir spējīgi izraisīt dažādus toksiskus efektus cilvēkiem un dzīvniekiem [1; 9; 20]. α solanīns un α hakonīns ir toksiski cilvēkiem, un aprēķinātā letālā deva *per os* (LD50) ir 3–6 mg/kg, bet lielākajai daļai dzīvnieku pēc intraperitoneālas ievadīšanas LD50 ir 30–60 mg/kg [9]. Glikoalkaloīdi ir konstatēti gandrīz visās kartupeļu auga daļās, tomēr augstākā koncentrācijā tie parasti ir tajās auga daļās, kuras atrodas gaismā un kurās notiek fotosintēze (lapās, stublājos). Bumbuļi ir vasas pārveidnes, tāpēc gaismā arī tajos notiek fotosintēze, veidojas hlorofils un vienlaikus arī glikoalkaloīdi [13]. Pasaules Veselības organizācijas (PVO) atļautais augstākais glikoalkaloīdu daudzums pārtikas kartupeļu bumbuļos ir 18–20 mg uz 100 g kartupeļu. Tomēr zinātnieki uzskata, ka visām reģistrētajām un pārtikā lietojamām kartupeļu šķirnēm bumbuļos vajadzētu saturēt glikoalkaloīdus mazāk par 50 mg/kg, jo tad iespējamība sasniegt veselībai bīstamo glikoalkaloīdu daudzumu (200 mg/kg) būtu relatīvi zema [28]. Lai novērstu saindēšanos ar glikoalkaloīdiem, ir jāpievērš nopietna uzmanība ne tikai kartupeļu audzēšanas procesam un augšnes atbilstībai, bet arī to uzglabāšanas apstākļiem pēc ražas novākšanas [2]. Kartupeļu krāsas maiņa uz zaļu liecina par pastiprinātu pigmenta hlorofila sintēzi, kas norāda uz kartupeļu atrašanos gaismas ietekmē un ir cieši saistīta ar glikoalkaloīdu koncentrācijas palielināšanos [5]. Visā zaļā pigmenta hlorofila veidošanās reakcijas procesā ļoti svarīga nozīme ir pH līmenim. Vispiemērotākie apstākļi zaļošanai ir tad, ja pH ir no 9,0 līdz 9,5. Ja pH ir 7,0, zaļošana notiek ļoti lēni, savukārt, ja pH ir 10,5, reakcija notiek ļoti ātri, bet bez ievērojamas zaļās krāsas intensitātes [7]. Ir novērots, ka daudz lielāka tendence sintezēt hlorofilu ir nenobriedušiem un maza izmēra, nevis lielāka izmēra kartupeļiem [5]. Saasnojušiem kartupeļiem kopējais glikoalkaloīdu līmenis ir lielāks un koncentrācija mizā un bumbuļa iekšējā daļā ir augstāka nekā nesaasnojušiem kartupeļiem [25]. Augstāks glikoalkaloīdu līmenis ir mazos kartupeļu bumbuļos (jaunajos kartupeļos), tomēr, kartupeļiem nobriestot un to izmēram palielinoties, glikoalkaloīdu līmenis samazinās [26]. Glikoalkaloīdu saturs mizā ir augstāks nekā kartupeļu pārējā daļā. Vidējais glikoalkaloīdu daudzums kartupeļa mizā var svārstīties no 3 mg līdz pat 100 mg uz 100 g mizu [13]. Citās valstīs veiktie mērījumi parāda nepieciešamību kontrolēt glikoalkaloīdu daudzumu kartupeļos. Piemēram, pēc publicētajiem datiem redzams, ka Ungārijā *Lorett* šķirnes kartupeļos glikoalkaloīdu saturs 15 mg/100g jau tuvojas PVO noteiktajai augstākai pieļaujamajai robežai 18 mg/100g [25]. Čehijā, divus gadus monitorējot glikoalkaloīdu saturu trijos dažādos rajonos audzētu kartupeļu šķirnēs, tika noteikts glikoalkaloīdu vidējais līmenis 31–166 mg/kg un pat atklātas šķirnes ar toksisku glikoalkaloīdu saturu [21].

Cilvēkiem akūta saindēšanās tiek novērota, ja uzņemto glikoalkaloīdu līmenis ir apmēram 2,8 mg/kg ķermeņa masas [8]. Sākotnēji tika uzskatīts, ka hroniska glikoalkaloīdu izraisīta saindēšanās saistīta gan ar α solanīna, gan α hakonīna uzkrāšanos audos, tomēr šiem glikoalkaloīdiem pēc orālas uzņemšanas ir zema absorbēšanās spēja gastrointestinālajā traktā. No organisma glikoalkaloīdi tiek izvadīti salīdzinoši ātri (apmēram 12 stundu laikā) ar urīnu un ekskrementiem, tādējādi tiek novērsta šo savienojumu uzkrāšanās audos [11; 22]. Glikoalkaloīdu toksicitāti skaidro ar acetilholīnesterāzes (AChE) un butirilholīnesterāzes (BuChE) inhibēšanu (tiek imitēta vai bloķēta nervu transmieteru darbība), līdz ar to tiek traucētas normālas neirālās

funkcijas [12]. Starp apmēram 5000 augos konstatētiem toksīniem glikoalkaloīdi ir vienīgie, kas inhibē gan AChE, gan BuChE [14]. Pierādīts, ka glikoalkaloīdi inhibē BuChE, pat ja ir tāda α solanīna un α hakonīna koncentrācija, kāda tiek uzņemta, ja indivīds uzturā lietojis nebojātus un nesazaļojušus kartupeļus [19]. Vēl glikoalkaloīdi izraisa šūnu membrānu sairšanu, saistoties ar 3 β hidroksisteroļiem un izmainot jonu aktīvo transportu caur šūnu membrānām. Glikoalkaloīdu darbības mehānisms ir saistīts ar holesterīna un glikoalkaloīdu struktūras līdzību un to spēju iekļūt holesterīna saturošajās membrānās [22]. Tādējādi tie rada gastrointestinālus traucējumus un vispārējus organisma vielmaiņas traucējumus [13; 11]. Mitochondrijos α solanīns atver kālija kanālus, palielinot membrānu potenciālu. Tas izraisa Ca^{2+} jonu izplūšanu no mitochondrijiem un Ca^{2+} jonu pieaugumu šūnā, kas savukārt rada šūnu bojājumus un apoptozi [22]. No kartupeļos esošajiem glikoalkaloīdiem α hakonīns uzrāda vislielāko iedarbīgumu *Herpes simplex* vīrusa inaktivēšanā, bet α solanīns paaugstina cukura līmeni asinīs un izraisa hiperglikēmisku efektu [13]. Atsevišķi pētījumi ir pierādījuši, ka glikoalkaloīdi aizsargā pret infekciju, ko izraisa *Salmonella typhimurium*, stimulē malārijas vakcīnas darbību, pazemina holesterīna līmeni plazmā un inhibē cilvēka resnās zarnas vēža šūnu HT29 augšanu [6]. 2001. gadā tika publicēti pētījumi par kartupeļu ekstrakta spēju *in vitro* nomākt krūts vēža šūnu augšanu [4]. Glikoalkaloīdi gan individuāli, gan arī darbojoties sinerģiski pazemina HeLa šūnu, aknu (HepG2), limfomas (U937) un kuņģa (AGS un KATO III) vēža šūnu dzīvotspēju [13; 15]. Citos eksperimentos ar žurkām kartupeļu ekstrakts pasargāja žurku aknu hepatocītus no gamma starojuma bojājumiem, un tas liecina par kartupeļu bioloģiski aktīvo vielu radioprotektīvām īpašībām [10].

Tādējādi kartupeļu audzētājiem ir uzdevums audzēt un uzglabāt kartupeļus tādos apstākļos, lai pārtikas kartupeļos glikoalkaloīdu līmenis būtu pietiekami zems un kartupeļi nebūtu toksiski lietošanai uzturā.

Šī pētījuma **mērķis** bija izstrādāt ātru un jutīgu augstefektīvās šķidruma hromatogrāfijas (AEŠH) metodi, ar kuras palīdzību divas sezonas (2008, 2009) noteikt un salīdzināt glikoalkaloīdu daudzumu vairākās dažādās bioloģiskās zemnieku saimniecībās audzētās kartupeļu šķirnēs.

Materiāli un metodes

Reaģenti

Izmantojam etiķskābi (*Fluka*), sāļsskābi (*Riedel-de-Haën*), dejonizētu ūdeni (*Millipore MilliQ-plus*), metanolu (*Lab Scan*, AEŠH tīrība), acetonitrilu (*Lab Scan*, AEŠH tīrība), kālija dihidroģenfosfātu (*Fluka / Aldrich*), amonija hidroksīdu (Enola).

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

Aparatūra

Hromatogrāfs *Waters 2690 Alliance*, kurā ietilpst fotodiožu matricas detektors 996, automātiskā paraugu injicēšanas iekārta, kolonnas termostats, nepārtrauktas kustīgās fāzes degazēšanas iekārta un datu apstrādes sistēma – *MasLynx*; apgrieztās fāzes *Waters Spherisorb*[®] 5 μm NH_2 , 4,6 x 250 mm vielu izdalīšanas kolonna; pH metrs;

analītiskie sviri *PRECISA* XB 220A ($\pm 0,0001$ g); membrānfiltri kustīgās fāzes filtrēšanai (*Sartorius* 0,45 μm); kustīgās fāzes filtrēšanas iekārta *Millipore* un vielu vakuuma filtrēšanas iekārta saistītas ar *AIR ADMIRAL™* vakuumsūkni; CFE kasetnes (*Waters, Oasis®* HLB 3cc); blenderis; vienreizējās lietošanas šļircis un adatas; filtri paraugu filtrēšanai, (*Sartorius Minisart®*, 0,45 μm CE; *Corning®*, 0,20 μm).

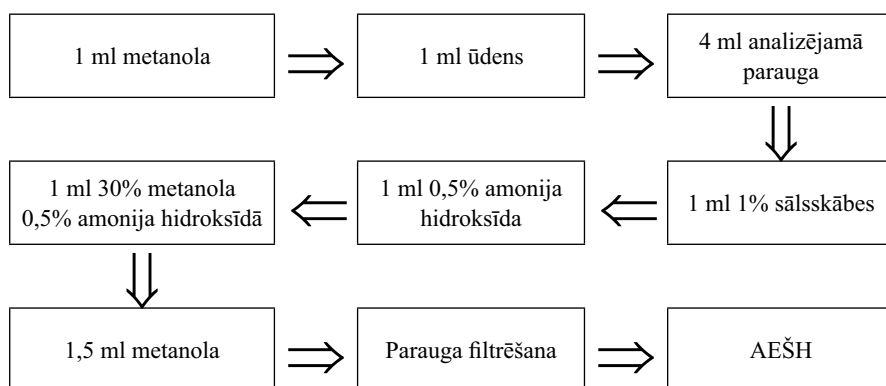
Hromatogrāfiskie apstākļi glikoalkaloīdu noteikšanai

Kustīgā fāze sastāvēja no 75% acetonitrila un 25% ūdens buferšķīduma (20 mM KH_2PO_4 , pH 6,0). Hromatogrammas tika uzņemtas izokrātiskos apstākļos ar kustīgās fāzes plūsmas ātrumu 1,0 ml/min. Vielu izdalīšanas kolonnas temperatūra bija 40 °C, detektora detektēšanas viļņu garums – 210 nm. Paraugus injicējam 50 μl tilpumā.

Standartšķīdumu un kartupeļu ekstraktu sagatavošana glikoalkaloīdu noteikšanai

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

No zemniekiem 2008. un 2009. gada rudenī pēc ražas novākšanas nopirkām ‘Lauru’, ‘Borodjanskij rozovij’, ‘Adrettu’, ‘Agros dzeltenos’ un ‘Mutagēnagros’. Kartupeļus uzglabājām tumšā un aukstā vietā (4–10 °C). Homogenizējot kartupeļus ar mizu vai nomizotus kartupeļus ar paskābinātu ūdeni, ieguvām kartupeļu ekstraktus. Pētījumā izmantojām vizuāli kvalitatīvus nesaasnojušus un nesazaļojušus kartupeļus. Katram mērījumam lietojām svaigi spiestu kartupeļu sulu un kā bumbuļu masu – atlikušo rīvēto kartupeļu masu.



1. attēls. Glikoalkaloīdu izdalīšanas secība

Fig. 1. Procedure for extraction of glycoalkaloids

Glikoalkaloīdi no kartupeļiem tika izdalīti, izmantojot cietfāzes ekstrakcijas (CFE) metodi [24]. Vispirms CFE kasetnes izskalojām ar metanolu un ūdeni (1. att.). Tad ievadījām analizējamo standartvielu paraugu, izskalojām liekos savienojumus

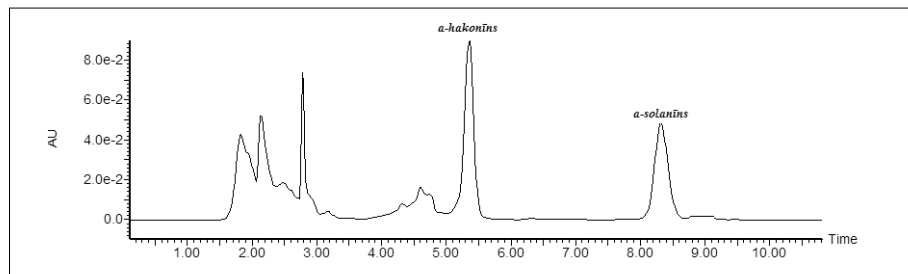
sākumā ar stipri skābu, tad bāzisku vidi un, visbeidzot, skalojot ar metanolu, ieguvām glikoalkaloīdus saturošo frakciju analīzēm. Metanola slāni nofiltrējām ar 0,20 μm poru filtru un analizējām ar AEŠH metodi.

Eksperimentiem izmantojām mizotus un nemizotus kartupeļus. Nosvērām apmēram 25 gramus (precīzs iesvars) svaigu kartupeļu bumbuļu, sagriežām nelielos gabaliņos, ievietojām blenderī, pievienojot 100 ml 5% CH₃COOH šķīduma, tad blenderi uz vidēji liela ātruma atstājām maisīties apmēram 10 min. Iegūto sulu bez putām pārlējām citā traukā un centrifugējām. Pēc centrifugēšanas augšējo šķīduma slāni filtrējām ar 0,45 μm lielu poru filtru. Šo nofiltrēto šķīdumu tālāk attīrījām pēc iepriekš minētās CFE shēmas (1. att.). Savākto glikoalkaloīdu slāni pirms ievadīšanas hromatogrāfā filtrējām, lietojot 0,20 μm poru filtru.

Rezultāti

α solanīns un α hakonīns ir savstarpēji izomēri, tāpēc to atdalīšana apgrieztās fāzes (AF) AEŠH apstākļos bija komplicēta un glikoalkaloīdu optimālai hromatogrāfiskai analīzei apgrieztās fāzes apstākļos nepieciešama augsta organiskā modifikatora koncentrācija (75%). Par sorbentu izmantojām vielu sadalīšanas kolonnu, kas satur NH₂ grupas. Lai uzlabotu sistēmas efektivitāti abiem pētāmajiem savienojumiem, palielinājām vielu sadalīšanas kolonnas temperatūru līdz 40 °C. Hromatogrammas ieguvām pēc CME atdalīšanas ar *Spherisorb* NH₂ kolonnu un kā kustīgo fāzi izmantojām acetonitrila/20 mM KH₂PO₄ (pH 6) šķīdumu (2. att.).

Rezultātā abu savienojumu savstarpējā izšķiršana (*R*_s) ir robežās no 6 līdz 7, kas ir augsts AEŠH apgrieztās fāzes rādītājs (*R*_s >1,5).

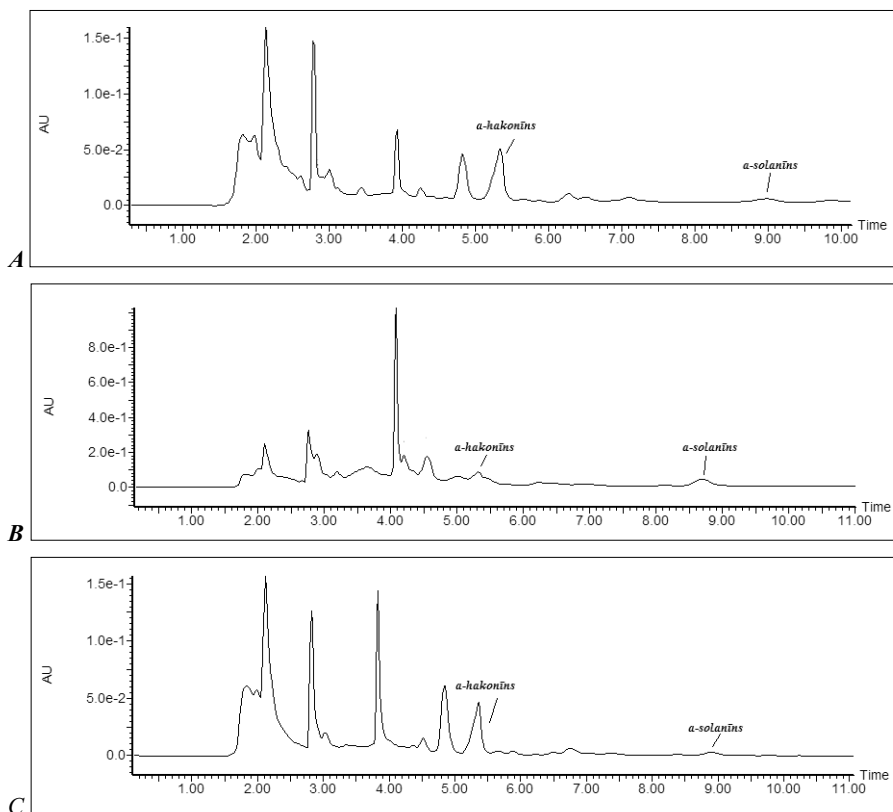


2. attēls. Glikoalkaloīdu α hakonīna un α solanīna hromatogramma

Fig. 2. Chromatogram of glycoalkaloids – α chaconine and α solanine

Hromatogrammā (2. att.) redzams, ka pirms abu standartvielu joslām eluējas arī citas traucējošās joslas, kuras rada gan kustīgā fāze, gan cietfāzes mikroekstrakcijā izmantotie šķīdinātāji, kuri visi nedaudz absorbē, ja ir zemie viļņi (210 nm).

Aprēķinot procentuāli, cik liela koncentrācija tika ievietota un pēc tam atgūta pēc CME, tika secināts, ka zudums nav liels, rezultāti ir pārsteidzoši augsti (hakoniņam apmēram 99%, solanīnam – 98%). Pēc metodes validācijas izmērījām glikoalkaloīdu koncentrāciju kartupeļos. Piemēri parādīti 3. attēlā.



3. attēls. Glikoalkaloīdu α hakonīna un α solanīna hromatogrammas dažādās kartupeļu šķirnēs: A – ‘Laura’ mizota; B – ‘Laura’ nemizota; C – ‘Adretta’ mizota

Fig. 3. Chromatograms of α chaconine and α solanine in different potato varieties: A – Laura, peeled; B – Laura, unpeeled; C – Adretta, peeled

Glikoalkaloīdu saturs noteikts arī kartupeļu šķirnēm ‘Borodjanskij rozovij’, ‘Agrie dzeltenie’ un ‘Mutagēnagrie’ (tab.).

Eksperimenti veikti 3 reizes un rezultāti aprēķināti kā vidējais ar standartnovirzi (S. D.).

Glikoalkaloīdu saturs sulā un kartupeļu masā atšķiras. Mēs nenoteicām visu dažādo glikoalkaloīdu saturu, bet, pieņemot, ka kopā α solanīns un α hakonīns veido 95% no visiem glikoalkaloīdiem, secinām, ka nevienā gadījumā glikoalkaloīdu līmenis nepārsniedz atļautos 18–20 mg/100 g [25]. No 100 g kartupeļu ieguvām apmēram 35–50 ml sulas.

Salīdzinot iegūtos rezultātus, secinājām, ka visaugstākais glikoalkaloīdu līmenis mizotos kartupeļu bumbuļos ir šķirnē ‘Agrie dzeltenie’ (2,5 mg/100 g), bet viszemākais – kartupeļu šķirnē ‘Borodjanskij rozovij’ (0,58 mg/100 g). Nemizotiem kartupeļu bumbuļiem visaugstākais glikoalkaloīdu līmenis konstatēts šķirnes ‘Laura’ kartupeļu bumbuļos, bet viszemākais – šķirnes ‘Mutagēnagrie’ kartupeļu bumbuļos.

Tabula

Glikoalkaloīdu α solanīna un α hakonīna daudzums kartupeļu šķirnēs
Content of glycoalkaloids α solanine and α chaconine in potato varieties

Šķirne	Kartupeļu sula			Kartupeļu masa		
	α hakonīns, mg/ml	α solanīns, mg/ml	Kopējais vidējais, mg/ml	α hakonīns, mg/100 g kart.	α solanīns, mg/100 g kart.	Kopējais, vidējais mg/100 g kart.
'Laura' bez mizas	0,079 ± 0,008	0,015 ± 0,006	0,094	1,264 ± 0,08	0,240 ± 0,008	1,5
'Laura' ar mizu	0,064 ± 0,004	0,113 ± 0,005	0,177	1,024 ± 0,05	1,808 ± 0,03	2,8
'Adretta' bez mizas	0,073 ± 0,002	0,011 ± 0,004	0,084	1,168 ± 0,06	0,176 ± 0,08	1,3
'Mutagēnagrie' bez mizas	0,0074 ± 0,008	0,0047 ± 0,0003	0,0121	0,118 ± 0,08	0,0752 ± 0,008	0,19
'Mutagēnagrie' ar mizu	0,0640 ± 0,006	0,0166 ± 0,008	0,0806	1,024 ± 0,02	0,2656 ± 0,004	1,29
'Borodjanskij rozovij' bez mizas	0,0306 ± 0,008	0,0048 ± 0,0008	0,0354	0,499 ± 0,008	0,0768 ± 0,003	0,58
'Agrie dzeltenie' bez mizas	0,1191 ± 0,01	0,0155 ± 0,003	0,1346	1,906 ± 0,004	0,248 ± 0,002	2,15

Salīdzinot α hakonīna un α solanīna daudzumu, redzams, ka α hakonīna daudzums ir augstāks nekā α solanīna saturs visām kartupeļu šķirnēm. Piemēram, mizotos šķirnes 'Laura' kartupeļu bumbuļos α hakonīna saturs ir apmēram 5 reizes augstāks par α solanīna daudzumu.

Diskusija

Mēs pirmo reizi Latvijā noteicām glikoalkaloīdu saturu kartupeļos ar AEŠH metodi. Šī metode ir jutīga un precīza, ar ļoti labu atkārtamību. AEŠH metodes apstākļi tika izvēlēti pēc publikācijām [24; 16; 17], un kartupeļu bumbuļu masas analīze daļēji tika veikta, pamatojoties uz šo autoru publikācijām. Apkopojot dažādus hromatogrāfisko metožu apstākļu aprakstus, secinājām, ka visbiežāk kustīgajā fāzē iesaka izmantot kālija fosfātu buferšķīdumus un acetonitrilu, kā arī trietilamonija fosfātu buferšķīdumus. Kustīgās fāzes režīms tiek lietots gan gradientā, gan izokrātiski. Detektēšanas robežas ir intervālā no 200 līdz 210 nm. Lai gan ir publicēts daudz AEŠH metožu, tomēr mēs atradām iespēju optimizēt metodi un ieviesām jauninājumu – cietfāzes mikroekstrakcijas kasetņu izmantošanu glikoalkaloīdu atdalīšanai. Tas ļāva vienā paraugā vienlaikus izmērīt abu glikoalkaloīdu daudzumu.

Mūsu eksperimentos uzdevums nebija pētīt audzēšanas apstākļu vai klimata ietekmi uz glikoalkaloīdu līmeni kartupeļos. Mūsu pētījumu mērķis bija noteikt glikoalkaloīdu līmeni vairākās nejausi izvēlētās kartupeļu šķirnēs, imitējot patērētāja ikdienas situāciju, kad kartupeļus nopērk lielveikalos vai tirgū. Mēs pirkām bioloģiskajās

zemnieku saimniecībās izaudzētos kartupeļus, jo izrādās, ka pastāv liela iespēja atrast paaugstinātu glikoalkaloīdu daudzumu tieši bioloģiskajās saimniecībās audzētos kartupeļos, jo ķīmikāliju neizmantošana liek augam pašam sintezēt vairāk aizsardzības vielu pret kaitēkļiem un slimībām [26]. Novērots arī tas, ka augstāka glikoalkaloīdu koncentrācija ir nenobriedušos kartupeļos, nevis nobriedušos un pēc izmēra lielākos bumbuļos. Kartupeļu augšanas un attīstības ciklā visaugstākais glikoalkaloīdu līmenis novērojams tieši pēc kartupeļu ziedēšanas un to nobriešanas laikā [28].

Salīdzinot mūsu pētījuma datus ar agrāk publicētajiem glikoalkaloīdu pētījumiem citās valstīs, redzam, ka Latvijā audzētajos kartupeļos ir zemāks glikoalkaloīdu saturs. Salīdzinot α hakonīna un α solanīna daudzumu, atklājām, ka α hakonīna daudzums visās kartupeļu šķirnēs ir augstāks nekā α solanīna līmenis. Visaugstākais kopējais abu glikoalkaloīdu līmenis mizotos kartupeļos bija šķirnē 'Agrie dzeltenie', bet viszemākais – kartupeļu šķirnē 'Borodjanskij rozovij'. Nemizotos kartupeļos visaugstākais glikoalkaloīdu līmenis bija šķirnes 'Laura' kartupeļos, bet viszemākais – šķirnē 'Mutagenagrie'. Pēc zinātniskās literatūras datiem, glikoalkaloīdu saturs mizā ir augstāks nekā pārējā kartupeļu bumbuļu daļā. Vidējais glikoalkaloīdu daudzums kartupeļu mizā var svārstīties no 3 mg līdz pat 100 mg uz 100 g mizu [13]. Glikoalkaloīdu saturs sulā un sasmalcinātos kartupeļos atšķiras, bet nevienā gadījumā nepārsniedza PVO atļauto glikoalkaloīdu koncentrāciju. Pēc pētnieciskās literatūras datiem, α hakonīna un α solanīna daudzums veido 95% no kopējā glikoalkaloīdu līmeņa, tāpēc uzskatām, ka mēs neatklājām paaugstinātu kopējo glikoalkaloīdu saturu šajās kartupeļu šķirnēs. Kartupeļu sulu arvien plašāk iesaka dzert vēža, hipertensijas, cukura diabēta, aknu, nieru slimniekiem un īpaši cilvēkiem, kuriem ir dispeptiski traucējumi [27].

Salīdzinot mūsu un Skrabules u. c. (2010) pētījuma datus ar agrāk publicētajiem pētījumiem par glikoalkaloīdu daudzumu kartupeļos citās valstīs, var konstatēt, ka vairums Latvijā audzētajās kartupeļu šķirnēs glikoalkaloīdu koncentrācija ir normas robežās.

Tomēr mūsu pētījuma rezultātus nedrīkst vispārināt un uzskatīt, ka Latvijā tirdzniecībā nav kartupeļu ar paaugstinātu glikoalkaloīdu daudzumu. Kartupeļos glikoalkaloīdu līmenis paaugstinās kā atbildes reakcija uz augšanas apstākļiem, baktēriju izraisītu puvi [13] un atšķiras gadu no gada. Kartupeļu bumbuļos glikoalkaloīdu saturu nosaka mainīgie audzēšanas un glabāšanas apstākļi.

Pateicības

Ar ESF līdzfinansējumu realizētajam projektam Nr. 2009/0218/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/099 „Videi draudzīgu un ilgtspējīgu lauku šķirņu selekcijas tehnoloģiju izstrāde, pilnveidošana un ieviešana praksē” K. Saleniece saņēma ESF doktorantūras atbalsta stipendiju projektā „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē” Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/004.



Literatūra

1. Abreu, P., Relva, A., Mattehew, S., Gomes, Z., Morais, Z. High-performance liquid chromatographic determination of glycoalkaloids in potatoes from conventional integrated and organic crop systems. *Food Control*, 2007, 18, 40–44.
2. Cantwell, M. A Review of Important Facts about Potato Glycoalkaloids. *Perishables Handling Newsletter*, 1996, No. 87, 26–27.
3. Deahl, K. L., Sinden, S. L., Young, R. J. Evaluation of wild tuberbearing *Solanum* accessions for foliar glycoalkaloid level and composition. *Am. Potato J.*, 1993, 70, 61–69.
4. De Lorenzo, M. S., Lorenzano Menna, P. L., Alonso, D. F., Gomez, D. E. *In vitro* activity of a *Solanum tuberosum* extract against mammary carcinoma cells. *Planta Med.*, 2001, 67, 164–166.
5. Everard, J., Cobb, E., Cobb, A. Effect of temperature on glycoalkaloid and chlorophyll accumulation in potatoes (*Solanum tuberosum* L. Cv. King Edward) stored at low photon flux density, including preliminary modeling using an artificial neural network. *J. Agric. Food Chem.*, 1997, 45, 1032–1038.
6. Friedman, M. Analysis of biologically active compounds in potatoes (*Solanum tuberosum*), tomatoes (*Lycopersicon esculentum*), and jimson weed (*Datura stramonium*) seeds. *Journal of Chromatography A*, 2004, 1054, 143–155.
7. Goro, Y., Yukimichi, K., Namiki, K., Mitsuhiko, H., Mitsuo, N. Structure of Green Pigment Formed by the Reaction of Caffeic Acid Esters (or Chlorogenic acid) with a Primary Amino Compound. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2001, 65, 2121–2130.
8. Jadhaw, S. J., Sharma, R. P., Salunke, J. K. Naturally occurring toxic alkaloids in foods. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 1981, 13, 21–103.
9. Jensen, P. H., Juhler, R. K., Nielsen, N. J., Hanses, T. H. Potato glycoalkaloids in soil – optimising liquid chromatography – time-of – flight mass spectrometry for quantitative studies. *Journal of Chromatography A*, 2008, 1182, 65–71.
10. Kim, T. H., Kim, S. H., Lee, Y. S., Choi, S. Y., Yoo, S. Y., Jang, J. J. Protective effects of potato extracts and 16,16-dimethyl prostaglandin E2 on the induction of hepatic foci by cotreatment of gamma radiation and diethylnitrosamine. *Anticancer Res.*, 1994, 14, 1979–1982.
11. Korpan, Y. I., Nazarenko, E. A., Skryshevskaya, I. V., Martelet, C. Potato glycoalkaloids: true safety or false sense of security? *Trends Biotechnol.*, 2004, 22, 147–151.
12. Krasowski, M. D., McGehee, D. S., Moss, J. Natural inhibitors of cholinesterases: implications for adverse drug reactions. *Can. J. Anaesth.*, 1997, 44(5), 525–534.
13. Lachman, J., Hamouz, K., Orsak, M., Pivec, V. Potato glycoalkaloids and their significance in plant protection and human nutrition – review. *Series Rostlinna Vyroba*, 2001, 47, 181–191.
14. Laurila, J., Laakso, I., Väänänen, T., Kuronen, P., Huopalahti, R., Pehu, E. Determination of solanidine and tomatidine type glycoalkaloid aglycons by gas chromatography/mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.*, 1999, 47, 2738–2742.
15. Lee, K., Kozukue, N., Han, J., Park, J., Chang, E., Baek, E., Chang, J., Friedman, M. Glycoalkaloids and metabolites inhibit the growth of human colon (HT29) and liver (HepG2) cancer cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2004, 52, 2832–2839.
16. Lee, M. H., Cheng, J. J., Lin, C. Y., Chen, Y. J., Lu, M. K. Precursor – feeding strategy for the production of solanine, solanidine and solasodine by a cell culture of *Solanum Lycratum*. *Process Biochemistry*, 2007, 42, 899–903.
17. Li, P., Lo Brutto, R., Kazakevich, Y. V. Influence of inorganic mobile phase additives on the retention, efficiency and peak symmetry of protonated basic compounds in reversed-phase liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 2004, 1049, 63–73.

18. McCue, K. F., Shepherd, L. V. T., Allen, P. V., Maccree, M. M., Rockhold, D. R. Metabolic compensation of steroidal glycoalkaloid biosynthesis in transgenic potato tubers: using reverse genetics to confirm the in vivo enzyme function of a steroidal alkaloid galactosyltransferase. *Plant Sci.*, 2005, 168, 267–273.
19. McGehee, D. S., Matthew, Ph., Krasowski, D. Cholinesterase inhibition by potato glycoalkaloids slows mivacurium metabolism. *Anesthesiology*, 2000, 93, 510–519.
20. Mensinga, T. T., Sips, A. J., Rompelberg, C. J., van Twillert, K., Meulenbelt, J., van den Top, H. J., van Egmond, H. P. Potato glycoalkaloids and adverse effects in humans: an ascending dose study. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2005, 41, 66–72.
21. Panovska, Z., Hajslova, J., Kosinkova, P., Cepl, J. Glykoalkaliod content of potatoes sold in Czechia. *Nahrung*, 1997, 41, 146–149.
22. Patel, B., Schutte, R., Sporns, P., Doyle, J., Jewel, L., Fedorak, R. N. Potato glycoalkaloids adversely affect intestinal permeability and aggravate inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2002, 8(5), 340–346.
23. Skrabule, I., Grauda, D., Mikelsone, A., Vasariete, A. Adaptation of glycoalkaloids detection method for evaluation of Latvian potato genetic resources. *Agronomy Research*, 2010, 8, Special Issue 3, 705–710.
24. Steinhof, B. V., Lotz, M., Ulber, R., Kasper, C., Scheper, T. Optimization of glycoalkaloid analysis for use in industrial potato fruit juice downstreaming. *Eng. Life Sci.*, 2005, 5, 562–567.
25. Tomoskozi-Farkas, R., Daood, H. G., Polgar, Z., Hajos, G. Determination of glycoalkaloids in Hungarian potatoes by HPLC. *Chromatographia Suppl.*, 2006, 63, 115–118.
26. Vaananen, T. Glycoalkaloid content and starch structure in *Solanum* Species and interspecific Somatic Potato hybrids (dissertation) – University of Helsinki, Department of Applied Chemistry and Microbiology, Helsinki, 2007, 79.
27. Vlachojannis, J. E., Cameron, M., Chrubasik, S. Medicinal use of potato-derived products: a systematic review. *Phytother. Res.*, 2010, 24(2), 159–162.
28. Zarzecka, K., Gugala, M. Changes in the content of glycoalkaloids in potato tubers according to soil tillage and weed control methods. *Plant Soil Environ.*, 2007, 53(6), 247–251.

Abstract

Glycoalkaloids are plant secondary metabolites able to protect plants from pests and damage; however, in high doses they cause toxic effects in humans and animals. Therefore, the World Health Organization (WHO) has introduced regulations regarding the glycoalkaloid content in potatoes; it must be no higher than 200 mg/kg. The aim of this study was to optimize the high-performance liquid chromatography (HPLC) assay and determine the content of glycoalkaloids α solanine and α chaconine in potatoes grown in Latvia.

For two seasons (2008 and 2009) we had been measuring the content of α solanine and α chaconine in potatoes bought from biological farmers and we found differences in the glycoalkaloid levels in potato juice and potato mass. In all cases we obtained higher α chaconine content than α solanine content. Of glycoalkaloids found in potatoes, 95% were the structurally related α solanine and α chaconine; therefore, we could calculate the total content of glycoalkaloids in potatoes.

As a result of the research, a quick and sensitive HPLC assay has been devised; the total content of glycoalkaloids was low; it did not exceed the WHO standard of 200 mg/kg.

Keywords: *high-performance liquid chromatography, potatoes, glycoalkaloids.*

Vēdera aortas aneirismas anatomijas radioloģiskā izvērtēšana pirms un pēc endovaskulārās ārstēšanas *Radiological Evaluation of Abdominal Aorta Aneurysm before and after Endoluminal Treatment*

Jānis Šavlovskis,¹ Dainis Krieviņš,² Kārlis Kupčs,¹ Igors Aksiks,³
Natālija Ezīte,¹ Kaspars Ķīsis,² Andris Veiss¹

¹ Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca
Diagnostiskās radioloģijas institūts

² Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca
Asinsvadu ķirurģijas centrs

³ Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca
Neiroķirurģijas katedra
E-pasts: janis.savlovskis@gmail.com

Ievads. Attīstoties vēdera aortas aneirismas endovaskulārās ārstēšanas metodei, ir paaugstinājušās prasības pēc kvalitatīvas un standartizētas radioloģiskas analīzes pirms un pēc stenta protēzes implantācijas.

Metodika. Apkopoti dati par medicīniskajā literatūrā izmantotiem vēdera aortas aneirismas morfoloģiskās analīzes metodēm pirms un pēc stenta protēzes implantācijas.

Rezultāti un diskusija. Lietotās metodes pat vienam mērījumam ar ļoti mainīgas un atspoguļo radioloģijas evolūciju pēdējā dekādē: no vienkāršiem mērījumiem aksiālajos attēlos līdz tilpuma un lūmena centrālās līnijas mērījumiem. Ir izveidotas novatoras definīcijas detalizētas aortas aneirismas morfometrisko rādītāju izvērtēšanai. Tādējādi ir izveidota precīza diagnostiska datu analīzes sistēma, kurai ir svarīga nozīme operācijas plānošanā, endovaskulārās ierīces izvēlē un pacienta turpmākajā novērojumā pēc endovaskulārās ārstēšanas. Tomēr vienots un standartizēts protokols endoprotēžu izvērtēšanai nav radīts.

Atslēgvārdi: radioloģiskie mērījumi, mērījumu metodoloģija, asinsvada centrālā līnija, stenta protēzes pozīcijas stabilitāte.

Ievads

Vēdera aortas aneirismas endovaskulārā ārstēšana ir plaši atzīta ārstēšanas metode, kas ir alternatīva konvencionālai vēdera aortas protezēšanai [1]. Endovaskulārās ierīces nepārtraukti pilnveidojas, ka arī parādās jaunāki risinājumi, kas ļauj minimāli invazīvi ārstēt vēdera aortas aneirismas arvien plašākam pacientu lokam. Ir pierādīts, ka pacientu rūpīga atlase būtiski uzlabo endovaskulārās ārstēšanas rezultātus [2; 3]. Pacientu izvēle endovaskulārai ārstēšanai primāri balstās uz vēdera aortas aneirismas morfoloģiskām īpatnībām. Lai izvērtētu šīs īpašības, ir nepieciešams standartizēts aneirismu radioloģiskās analīzes protokols. Līdzīgas prasības ir radioloģiskai analīzei pēc endovaskulārās ārstēšanas.

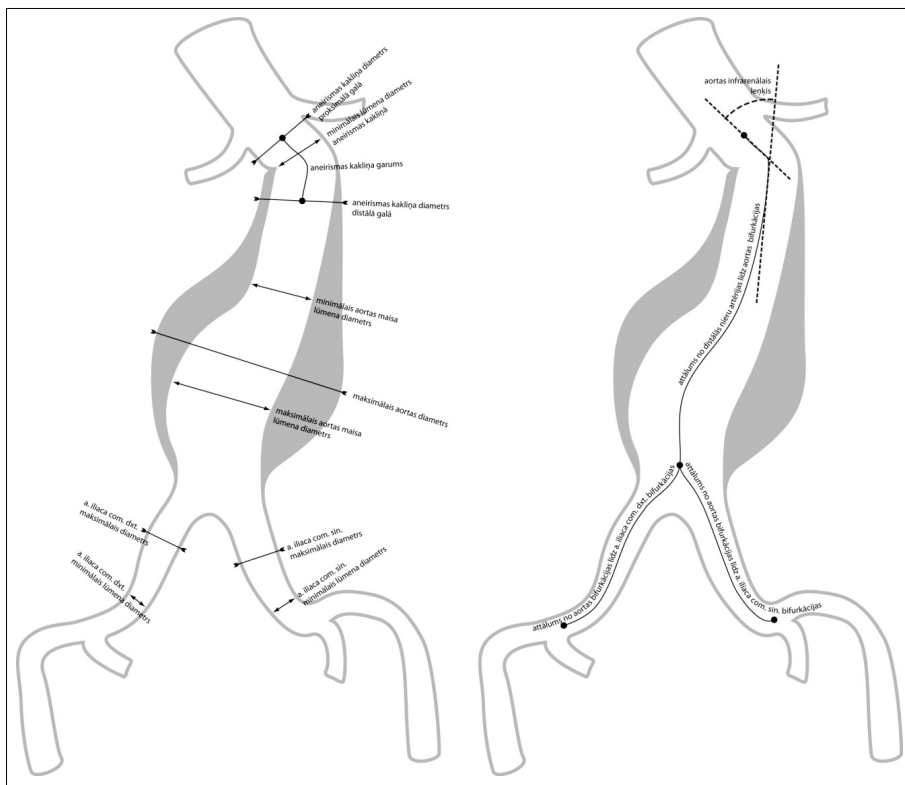
Specializēta asinsvadu analīzes programmatūra būtiski uzlabojusies pēdējās desmitgades laikā, un analīzes metodes kļuvušas ne tikai precīzākas, bet arī sarežģītākas. Aksiālo un ortogonālo rekonstrukciju analīzei ir pievienojušās daudzas jaunas iespējas: slīpās ortogonālās rekonstrukcijas, kā arī mērījumi, kuru pamatā ir asinsvada centrālā līnija vai arī asinsvada lūmena centrālā līnija. Tāpēc, lietojot dažādas mērījuma metodes vienas un tās pašas anatomiskas struktūras izvērtēšanai, var iegūt atšķirīgus rezultātus. Tas rada pārpratumus gadījumos, kad tiek salīdzināti dažādu radiologu un medicīnisku centru mērījumu rezultāti. Vēl viena problēma ir saistīta ar medicīniskajā literatūrā plaši atzītiem un starptautiski citējamiem rezultātiem, kuru pamatā ir novecojusi radioloģiskās analīzes metodoloģija. Piemēram, secinājums par paaugstinātu īstermiņa un ilgtermiņa vēdera aortas aneirismas maisa reperfūzijas riska saistību ar aneirismas kakliņa garumu < 15 mm balstās uz pētījumu, kurā aneirismas kakliņa distālā robeža tika noteikta līmenī, kur asinsvada diametrs pieaug par 4 mm starp diviem secīgiem aksiāliem datortomogrāfijas attēliem [4]. Šobrīd šāda aneirismas kakliņa robežu definīcija vairs netiek izmantota, tomēr pētījuma rezultāts tiek atzīts un citēts [5; 6].

Radioloģiskā asinsvadu analīze pacientiem pirms vēdera aortas endoprotezēšanas un pēc tās būtiski atšķirās. Pirms operācijas radiologam ir jānoskaidro, vai asinsvadu anatomija pieļauj lietot konkrēto medicīnisko ierīci. Pēc ierīces implantācijas analīzei ir jāatspoguļo vēdera aortas aneirismu izmēru dinamika, kā arī jādemonstrē ierīces funkcionalitāte (protēzes asinsplūsmas kanālu caurlaidība, aneirismas maisa reperfūzija, ierīces deformācija un migrācija). Nepieciešamo mērījumu kopsavilkums ir parādīts 1. tabulā. Pirms operācijas mērījumu shēma ir redzama attēlā.

1. tabula

Radioloģiskie mērījumi pacientiem pirms un pēc endovaskulārās vēdera aortas aneirismas ārstēšanas

Aspekts	Pirms endovaskulārās ārstēšanas	Pēc endovaskulārās ārstēšanas
Aneurismas kakliņš	Kakliņa diametrs proksimālā un distālā galā	Kakliņa diametrs implantētās ierīces proksimāla gala līmenī
	Minimālais lūmena diametrs	
	Garums	
	Forma	
Aneurismas maiss	Aortas infrarenālais leņķis	
	Maksimālais aneirismas diametrs	Maksimālais aneirismas diametrs
	Maksimālais lūmena diametrs	
Kopējās iegurņa artērijās	Minimālais lūmena diametrs	
	Maksimālais asinsvada diametrs	Maksimālais asinsvada diametrs
Tilpums		Infrarenālās aortas tilpums
		Kopējo iegurņa artēriju tilpums
Distances	Infrarenālās aortas lūmena garums	
	Kopējo iegurņa artēriju garums	
Citi		Asins sūces un to tips Ierīces asinsplūsmas kanāla caurlaidība Ierīces deformācija Ierīces migrācija



Attēls. Shēma, ko izmanto radioloģiskai analīzei pirms endovaskulārās operācijas

Pētījuma **mērķis** ir apkopot medicīniskajā literatūrā pieejamās radioloģiskās analīzes metodes, kuras izmanto operācijas plānošanai un pacientu novērošanai pēc endovaskulārās ārstēšanas.

Metodika

Radioloģiskās analīzes metodoloģijas standartprotokolu apkopojums tika veikts, analizējot *PubMed* datubāzē pieejamus zinātniskus rakstus. Par derīgiem tika uzskatīti raksti, kuri publicēti angļu valodā, sākot no 1997. gada, un kuros tika detalizēti norādīta datortomogrāfijas angiogrāfijas radioloģiskās analīzes metodika. Pētījuma rezultāti tika atspoguļoti atbilstoši morfoloģiskiem kritērijiem un tika iedalīti šādās sadaļās: 1. Aortas aneirismas kakliņš; 2. Vēdera aortas aneirismas maiss; 3. Kopējās iegurņa artērijas; 4. Radioloģiskais izvērtējums pēc endovaskulārās ārstēšanas.

Rezultāti un diskusija

Ņemot vērā medicīniskajā literatūrā publicēto datu nevienveidību, iegūto publikāciju metaanalīze nebija iespējama. Tāpēc rezultāti veidoti aprakstošā veidā.

Aneurismas proksimālais kakliņš

Vēdera aortas aneirismas proksimālais kakliņš ir aortas segments starp distālāko nieru artēriju un aneirismas maisa sākumu [7; 8; 4]. Tomēr reāla aneirismas anatomija mēdz būt tik sarežģīta, ka šāda vispārēja definīcija var tikt interpretēta ļoti atšķirīgi un subjektīvi [7], radot būtiskas atšķirības dažādu radiologu mērījumos.

Eksistē arī precīzākas aneirismas kakliņa robežu definīcijas. Dažas no tām pamatojas uz datortomogrāfijas aksiālu attēlu analīzi [9; 8]. 2006. gadā publicētā pētījumā aneirismas maisa sākums ir definēts kā aortas diametra pieaugums par vismaz 4 mm starp diviem datortomogrāfijas aksiāliem griezumiem [4] bez papildu informācijas par datortomogrāfijas slāņa biezumu. Citi zinātniskie raksti neprecizē aneirismas kakliņa garuma mērīšanas metodoloģiju, tāpēc nav iespējams rezultātus salīdzināt ar citu autoru datiem [10; 8; 9].

Šobrīd absolūts aortas diametra pieaugums vairs nav plaši atzīts kritērijs aneirismas kakliņa distālās robežas noteikšanai. Biežāk izmanto metodi, kas pamatojas uz noteiktu procentuālu aortas diametra pieaugumu, salīdzinot ar aortas diametru uzreiz zem apakšējās nieru artērijas. Tomēr medicīniskajā literatūrā nav viena viedokļa par to, cik lielas proporcijas diametra pieaugumu būtu jāuzskata par pietiekamu. Var atrast dažādas vērtības, kas atrodas intervālā no 10% [7] līdz 20% [11; 12]. Vairākos gadījumos aortas kakliņa garumu var izmērīt lineāri. Tomēr garu un izlocītu kakliņu mērīšanai ir jāizmanto lūmena centrālās līnijas garums [13].

Aneurismas kakliņa formu iedala vairākās kategorijās. Specifiskie termini, ko izmanto, lai aprakstītu formu, variē un ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula

Aneurismas kakliņa formas aprakstam izmantotie termini

Atbilstošs termins latviešu valodā	McDonnell, Halak, et al. 2006 [50]	Rose, Davidson, et al. 2003 [51]	Filis, Arko, et al. 2003 [7]	Chaikof, Fillinger, et al. 2002 [22]
Taisns	Parallel	Straight	Straight, cylindrical	
Piltuvveidīgs	Flared	Reverse conical	Reverse funnel	Reverse taper
Mucveida	Barrel	Barrel		Bulging
Konisks	Cone	Conical	Funnel	Taper
Smilšu pulksteņa formas	Hourglass			
Neregulārs	Irregular			

Aneurismātiski izmainītās vēdera aortas forma lielākoties ir izlocīta, arī kakliņa apvidū. Tas nosaka asinsvada centrālās līnijas nobīdi no ķermeņa vertikālās ass [14]. 2007. gadā publicēts pētījums demonstrē ļoti sliktu vairāku radiologu mērījumu sakrītību, mērot aneirismas kakliņa diametru no aksiāliem attēliem [15]. Aksiālie datortomogrāfijas attēli neatspoguļo aneirismas kakliņa īstu šķērsriezumu un nevar būt rekomendēti diametra mērīšanai.

Precīzākus rezultātus iegūst, mērot aneirismas kakliņu no rekonstrukcijām, uzbūvētām perpendikulāri asinsvada lūmena centrālajai līnijai [2; 16], kas labāk atbilst īstajam asinsvada šķērsgriezumam [17]. Kakliņa diametru mēra, izmantojot asinsvada ārējo diametru [2]. Ja aortas segmenta gaita tomēr nav perpendikulāra mērījuma plaknei, par atbilstošāku tiek pieņemts mazākais diametrs (īsāka eliptiskā šķērsgriezuma ass) [2; 16]. Šāda neprecizitāte var rasties, mērot izteikti izlocītu kakliņu diametrus vai arī kakliņus ar masīvu ekscentriski lokalizētu piesienas trombu. Tāpēc automātiski iegūti programmatūras rezultāti būtu jāpārbauda, atkārtojot mērījumu manuāli [18].

Klīniski nozīmīgākais aortas izlocījums (infrarenālais leņķis) atrodas aneirismas kakliņa apvidū vai starp kakliņu un aneirismas maisa proksimālu galu. Šī ir stenta protēzes proksimālās fiksācijas vieta. Ja infrarenālais leņķis pārsniedz 60 grādus, tas tiek klasificēts kā viens no komplikētas anatomijas faktoriem [6]. Arī šī leņķa mērīšanai tiek izmantotas vairākas metodes. Viena no izplatītākām definīcijām ir leņķis starp aneirismas kakliņa īsto garenisko asi un aneirismas maisa lūmena garenisko asi [19]. Tomēr šis ass noteikšana ir subjektīva un bieži vien neprecīza, pat ja radiologi lieto vienādus standartizētus protokolus [12]. Nesen tika piedāvāta cita infrarenālā leņķa mērīšanas metode, kas demonstrē labāku rezultātu sakrītību, gan atkārtojot mērījumu vienam radiologam, gan salīdzinot vairāku radiologu slēdzienus. Leņķis tiek mērīts visasākā lūmena centrālās līnijas pārlocījumā, ko iegūst, rotējot rekonstrukciju perpendikulāri centrālajai līnijai [20; 21]. Līdzīga metodoloģija tiek rekomendēta arī suprarenālā leņķa mērīšanai [21; 22].

Vēdera aortas aneirismas maisi

Par vēdera aortas aneirismu parasti sauc aortas segmentu, kas pārsniedz 3 cm diametrā vai arī 1,5 reizes pārsniedz neizmainītās infrarenālās aortas diametru [23]. Attiecīgi, ja aneirismātiski izmainītās aortas diametrs apakšējās nieru artērijas atzarošanas līmenī sasniedz vai pārsniedz 3 cm, aneirisma formāli varētu tikt klasificēta kā bez kakliņa. Vēsturiski aortas maksimālā diametra noteikšanai izmantoja aksiālus datortomogrāfijas attēlus [24; 25]. Tomēr aortas aneirismas gaita reti kad sakrīt ar ķermeņa garenisko asi, tāpēc aksiālie šķērsgriezumi nav pietiekami precīzi [25; 26]. Daudz precīzāki ir mērījumi no rekonstrukcijām, uzbūvētām perpendikulāri aneirismas lūmena centrālajai līnijai [2; 27; 28].

Pēc endovaskulārās ārstēšanas lūmena centrālās līnijas izmantošana aortas īstā šķērsgriezuma noteikšanai ir apgrūtināta. Pēc stenta protēzes implantācijas maksimālās aortas dilatācijas apvidū viena lūmena vietā var parādīties divi neatkarīgi asinsplūsmas kanāli. Pastāv endovaskulārās ierīces, piemēram, *Nellix* stenta protēzes, kas primāri funkcionē ka neatkarīgi asinsplūsmas kanāli, pārvadot asinis no aneirismas kakliņa rajona uz iegurņa artērijām. Tāpēc mērījums, kas pamatojas uz lūmena centrālo līniju, pēc endovaskulārās ārstēšanas dubultoņas, parādot atšķirīgus rezultātus katram lūmenam.

Lūmena centrālās līnijas alternatīva ir aortas asinsplūsmas ass izmantošana, ko definē kā līniju, kas savieno aortas aneirismas maisa proksimālo galu ar aortas bifurkāciju [22]. Arī šai definīcijai ir daži ierobežojumi: izlocītas aneirismas gadījumā

iegūtā ass un asinsvada ass manāmi atšķirās. Dažreiz šādi iegūta asinsplūsmas ass var atrasties arī ārpus aortas. Līdzīgi ierobežojumi eksistē arī aneirismām ar garu izlocītu distālo kakliņu.

Iespējams risinājums problēmai, saistītai ar maksimālā aortas diametra mērījumu pacientiem pēc endovaskulārās ārstēšanas, ir aortas (nevis aortas lūmena) centrālās līnijas izmantošana. Rekonstrukcijas, kas iegūtas perpendikulāri asinsvada centrālajai līnijai, atspoguļo īstu šķērsriezumu neatkarīgi no tā anatomiskām īpatnībām. Galvenie šīs metodes ierobežojumi ir nepieciešamība pēc augstas klases medicīniskās programmatūras, kas atļauj rediģēt automātiski iegūtu lūmena centrālo līniju (*OsiriX MD, Advantage Workstation no General Electric* utt.), kā arī tas, ka asinsvada centrālās līnijas noteikšana šobrīd ir pilnībā manuāls un laikietilpīgs process.

Dažādu attālumu mērīšanai (attālums no aortas aneirismas kakliņa proksimālā gala līdz aortas bifurkācijai, attālumi no aortas bifurkācijas līdz kopējo iegurņa artēriju bifurkācijām) ir svarīga nozīme stenta protēzes garuma izvēlē pirms endovaskulārās ārstēšanas. Vēsturiski šos izmērus noteica pēc digitālās subtrakcijas angiogrāfijas rezultātiem, kalibrējot mērījumus ar lineālu vai arī ievadot vēdera aortā katetru ar attāluma marķieriem [29]. Šī metode joprojām tiek izmantota, tomēr mērījumi, kurus veic pēc datortomogrāfijas angiogrāfijas datiem, ir precīzāki [30]. Mērot attālumus, ir jālieto lūmena centrālās līnijas ass, jo tā ir vistuvāk implantējamās ierīces asinsplūsmas lūmenu centrālām asīm [31]. Mērot iepriekš minētos attālumus, jāatceras, ka aortas bifurkācijas punkts tiek noteikts aortas lūmenā, kur krustojas abu kopējo iegurņa artēriju centrālo lūmenu līniju turpinājumi.

Kopējās iegurņa artērijas

Kopējo iegurņa artēriju diametrs vispārējā populācijā nepārsniedz 16,5 mm (95%) [32]. Pastāvot izolētai kopējās iegurņa artērijas dilatācijai virs šī rādītāja, artēriju uzskata par aneirismātiski paplašinātu [33]. Kopējo iegurņa artēriju diametrs pacientiem ar vēdera aortas aneirismu ir ievērojami lielāks nekā vispārējā populācijā un vidēji ir 1,25 mm, tāpēc šajos gadījumos par aneirismātiski dilatētām kopējām iegurņa artērijām uzskata asinsvadus ar diametru > 24 mm [32] vai pat 25 mm [8]. Tomēr tradicionāli par kopējās iegurņa artērijas aneirismu uzskata artērijas ar šķērsdiametru > 20 mm [2; 33]. Diametrus mēra perpendikulāri lūmena centrālajai līnijai [18].

Lielākā daļa no aortas stenta protēzēm nevar fiksēties aneirismātiski transformētā asinsvadā. Lai plānotu kombinētu vēdera aortas aneirismas un kopējo iegurņa artēriju aneirismu ārstēšanu, ir nepieciešams zināt, kurš artērijas segments ir izmainīts. Ja aneirismātiska transformācija skar visu kopējo iegurņa artēriju, stenta protēzei ir jāpārklāj iekšējā iegurņa artērija, kas var kļūt par iemeslu 2. tipa asins sūcei, turpmākai aneirismas augšanai un plīšanai [34; 35]. Ja šādas pārklāšanas rezultātā notiek iekšējo iegurņa artēriju oklūzija, pastāv mijklibošanas, paraparēzes, zarnu išēmijas un erektilās disfunkcijas risks [36; 37]. Savukārt, ja aneirisma lokalizējas kopējās iegurņa artērijas proksimālā daļā, stenta protēze var fiksēties relatīvi neizmainītā distālā artērijas segmentā. Pirms operācijas ir būtiski zināt, cik garš ir intaktais distālais kopējās iegurņa artērijas segments un kāds ir tā diametrs [2]. Garuma mērīšanai ir jāizmanto lūmena centrālā līnija. Līdzīgi, lietojot attēlu rekonstrukcijas, kas ir perpendikulāras lūmena centrālajai līnijai, ir jāmēra arī iegurņa artēriju stenozes.

Novērošana pēc endovaskulārās ārstēšanas

Pēc endovaskulārās ārstēšanas kontroles datortomogrāfijas angiogrāfija tiek veikta ik pēc 6 mēnešiem, vēlāk pārejot uz novērojumu 1 reizi gadā [38].

Radioloģiskās analīzes galvenie mērķi pacientiem pēc endovaskulārās ārstēšanas ir vēdera aortas aneirismas izmēru dinamikas novērošana (ja tiek ārstētas kopējo iegurņa artēriju aneirismas – arī to izmēru novērošana) un iespējamu komplikāciju atklāšana. Galvenās komplikācijas ir aneirismas maisa reperfūzija, ierīces asinsplūsmas kanālu tromboze, ierīces deformācija vai migrācija. Aneurismas maisa reperfūzijas tips jāklasificē atbilstoši vispārpieņemtiem standartiem [39; 40] (3. tab.).

3. tabula

Aneurismas maisa reperfūzijas klasifikācija pēc endovaskulārās ārstēšanas

1. tips	Aneurismas maisa reperfūzija ar sūci gar protēzes proksimālu vai distālu fiksācijas zonu
2. tips	Aneurismas maisa asins sūce cauri aortas sānu zariem (<i>a. mesenterica inferior, aa. lumbales</i>)
3. tips	Asins sūce stenta protēzes rūpnieciskas izgatavošanas defektu dēļ vai starp modulārās stenta protēzes daļām
4. tips	Aneurismas maisa reperfūzija cauri porainai stenta protēzes sienai difūzas asins sūces gadījumā

Vēdera aortas un iegurņa artēriju maksimālu šķērsdiametru nosaka līdzīgi kā pirms ārstēšanas. Tomēr maksimālā diametra mērījums pats par sevi nav ļoti jutīgs vēdera aortas izmēru izmaiņu noteikšanai pēc endovaskulārās ārstēšanas [27]. Precīzāku informāciju iegūst, aprēķinot vidējo lielumu starp maksimālo un minimālo diametru lielākā aortas šķērsizmēra līmenī, kā arī izmērot šķērsriezuma laukumu [2]. Ļoti vērtīgs ir arī aneirismas maisa tilpuma mērījums, ko rekomendē veikt pacientiem pēc endovaskulārās ārstēšanas [27; 28]. Relatīvi neliela diametra maiņa, kas atrodas 1–2 mm intervālā, varētu būt saistīta ar ievērojamu aortas tilpuma pieaugumu [2; 41]. Ir arī gadījumi, kad tilpuma mērījumi atspoguļo izmaiņas, ko maksimālā diametra mērījumi neuzrāda. Un otrādi, maksimālais aortas šķērsdiametrs var pieaugt bez nozīmīgām izmaiņām kopējā aortas tilpumā, kas atspoguļo variablas transformācijas aortas aneirismā pēc ārstēšanas [42]. Kopējais aneirismas tilpums ietver sevī visu aortas saturu no apakšējās nieru artērijas līdz aortas vai kopējo iegurņa artēriju bifurkācijai [2]. Segmentējot tilpumu un nosakot precīzas tilpuma robežas, ir ļoti svarīgi ievērot standartizētu protokolu. Ieteicams izmantot šķērsriezuma plaknes, kas iet perpendikulāri asinsvada centrālajai līnijai.

Endovaskulārās ierīces fiksācijas stabilitāte lielākoties ir atkarīga no proksimālās un distālās fiksācijas kvalitātes. Ja šī fiksācija nav stabila, ierīce var „slīdēt” uz leju. Līdz ar to var notikt ievērojama ierīces deformācija un izveidoties asins sūce [43; 44]. Vieglākais veids, kā noteikt implantētās ierīces distālu migrāciju, ir kontrolēt ar ierīci nepārklātā aortas kakliņa garumu, izmantojot vai nu aksiālus datortomogrāfijas attēlus (kraniokaudāls attālumš no apakšējās nieru artērijas līdz kaudālākam implantētās ierīces galam) [38; 43], vai lūmena centrālo līniju, kas precīzāk atspoguļo izmaiņas izlocītajā aortas aneirismas kakliņā [45]. Fiksējot stenta protēzi suprarenāli, attālumš no kaudālās nieru artērijas nav adekvāts un tiek aizvietots ar attālumš mērīšanu no augšējās mezenterijālās artērijas līdz proksimālam ierīces galam [45; 46].

Ar stenta protēzi nepārklātā kakliņa pagarināšanās varētu arī nebūt saistīta ar ierīces migrāciju, bet ir neatkarīgs process ar labdabīgu gaitu [47]. Cits stenta protēzes migrācijas veids ir saistīts ar sānu kustībām aneirismas maisā [48; 49]. Lai noteiktu stenta protēzes sānu kustības, izmanto aksiālus datortomogrāfijas attēlus, kuros lokalizē maksimālo vēdera aortas aneirismas šķērsizmēru un izmēra attālumu no stenta protēžu centriem līdz attiecīgā jostas skriemeļa priekšējai daļai [48]. Tomēr šādai metodei ir daži trūkumi: mērījumi tiek veikti aksiālā plaknē (tas ir atkarīgs no pacienta ķermeņa pozīcijas izmeklējuma laikā), tādējādi tiek reģistrētas izmaiņas vienā līmenī un ignorētas citos līmeņos, kā arī ignorētas iespējamās vēdera aortas pozīcijas izmaiņas.

Secinājumi

Apkopotie rezultāti par vēdera aortas aneirismas radioloģisku analīzi pirms un pēc endovaskulārās ārstēšanas pamato standartizēta protokola izstrādes nepieciešamību medicīnas centros, kur veic šādu ārstēšanu.

Atsevišķās jomās, piemēram, stenta protēžu migrācijas izvērtēšanā, ir redzamas radioloģiskās analīzes metožu nepilnības, kas varētu kļūt par pamatu nākamām pētījumiem.

Literatūra

1. The United Kingdom EVAR Trial Investigators. (2010) Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *New Eng. J. Med.*, 362, 1863–1871.
2. Chaikof, E., Blankenstein, J., Harris, P., White, G., Zarins, C., Bernhard, V., et al. (2002) Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.*, 35(5), 1048–1060.
3. Albertini, J., Kalliafas, S., Travis, S., Yusuf, S., Macierewicz, J., & Whitaker, S. e. (2000) Anatomical risk factors for proximal perigraft endoleak and graft migration following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 19, 308–312.
4. Leurs, L., Kievit, J., Dagnelie, P., Nelemans, P., & Buth, J. (2006) Influence of infrarenal neck length on outcome of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J. Endovasc. Ther.* (13), 640–648.
5. Ghouri, M., Dougherty, K., & Krajcer, Z. (2010) Technical tips for endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms with challenging infrarenal neck anatomy using the excluder endoprosthesis. *J. Endovasc. Ther.* (17) (6), 705–711.
6. Chisci, E., Kristmundsson, T., Donato, G., Resch, T., Setacci, F., Sonesson, B., et al. (2009) The AAA with a challenging neck: outcome of open versus endovascular repair with standard and fenestrated stent-grafts. *J. Endovasc. Ther.*, 16 (2), 137–146.
7. Filis, K., Arko, R., Rubin, D., & Zarins, K. (2003) Three-dimensional CT evaluation for endovascular abdominal aorta aneurysm repair. Quantitative assessment of the infrarenal aortic neck. *Acta Chir. Belg.*, 103, 81–86.
8. Falkensammer, J., Oldenburg, A., Biebl, M., Hugl, B., Hakaim, A., Crook, J., et al. (2007) Abdominal aortic aneurysm neck remodeling after open aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.*, 45 (5), 900–905.
9. Wilson, R., Fishwick, G., Bell, P., & Thompson, M. (2004) Suitability of ruptured AAA for endovascular repair. *J. Endovasc. Ther.*, 11, 635–640.
10. Saratzis, N., Melas, N., Saratzis, A., Lioupis, A., Lazaridis, J., Ginis, G., et al. (2006) EndoFit Stent-Graft repair of isolated common iliac artery aneurysms with short necks. *J. Endovasc. Ther.*, 13, 667–671.

11. Beebe, H., Jackson, T., & Pigott, J. (1995) Aortic aneurysm morphology for planning endovascular aortic grafts: limitations of conventional imaging methods. *J. Endovasc. Surg.*, 2, 139–148.
12. Diehm, N., Katzen, B., Samuels, S., Pena, C., Powell, A., & Dick, F. (2008) Sixty-four-detector CT angiography of infrarenal aortic neck length and angulation: prospective analysis of interobserver variability. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 19(9), 1283–1288.
13. Nyman, R., & Eriksson, M. (2008) The future of imaging in the management of abdominal aortic aneurysm. *Scand. J. Surg.*, 97, 110–115.
14. Kaufman, J., Geller, S., Brewster, D., Fan, C., Cambria, R., LaMuraglia, G., et al. (2000) Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: current status and future directions. *Am. J. Roentgenol.*, 175(2), 289–302.
15. Diehm, N., Kickuth, R., Gahl, B., Do, D., Schmidli, J., Rattunde, H., et al. (2007) Sixty-four detector CT angiography of infrarenal aortic neck length and angulation: prospective analysis of interobserver variability. *J. Vasc. Surg.*, 45(2), 263–268.
16. Matsumura, J., & Chaikof, E. (1998) Continued expansion of aortic necks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J. Endovasc. Surg.*, 5, 195–200.
17. Balm, R., Stokking, R., Kaatee, R., Blankenstein, J., Bert, C., Elkelboom, B., et al. (1997) Computed tomographic angiographic imaging of abdominal aortic aneurysms: implications for transfemoral endovascular aneurysm management. *J. Vasc. Surg.*, 26(2), 231–237.
18. Diehm, N., Baumgartner, I., Silvestro, A., Herrmann, P., Triller, J., Schmidli, J., et al. (2005) Automated software supported versus manual aorto-iliac diameter measurements in CT angiography of patients with abdominal aortic aneurysms: assessment of inter- and intraobserver variation. *Vasa*, 34(4), 255–261.
19. Qu, L., & Raithele, D. (2008) Experience with the Endologix Powerlink endograft in endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with short and angulated necks. *20(2)*, 158–166.
20. Van Keulen, J., Moll, F., Tolenaar, J., Verhagen, H., & Herwaarden, J. (2010) Validation of a new standardized method to measure proximal aneurysm neck angulation. *J. Vasc. Surg.*, 51(4), 821–828.
21. Van Keulen, J., Moll, F., Arts, J., Vonken, E., & Herwaarden, J. (2010) Aortic neck angulation decrease during and after endovascular aneurysm repair. *J. Endovasc. Ther.*, 17(5), 594–598.
22. Chaikof, E., Fillinger, M., Matsumura, J., Rutherford, R., White, G., & Blankensteijn, J. (2002) Identifying and grading factors that modify the outcome of endovascular aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.*, 85, 1061–1066.
23. Prisant, M., & Mondy, S. (2004) Abdominal aortic aneurysm. *J. Clin. Hypertens.*, 4(2), 81–87.
24. Dias, N., Resch, T., Maline, M., Lindblad, B., & Ivancev, K. (2001) Intraoperative proximal endoleaks during AAA stent-graft repair: evaluation of risk factors and treatment with Palmaz stents. *J. Endovasc. Ther.*, 8(3), 268–273.
25. White, R., Donayre, C., Walot, I., Woody, J., Kim, N., & Kopchok, G. (2001) Computed tomography assessment of abdominal aortic aneurysm morphology after endograft exclusion. *J. Vasc. Surg.*, 33, 1–10.
26. Sprouse, L., Meier, G., Parent, F., DeMasi, R., Stokes, G., Le Sar, C., et al. (2004) Is three-dimensional computed tomography reconstruction justified before endovascular aortic aneurysm repair? *J. Vasc. Surg.*, 40(3), 443–447.
27. Kritpracha, B., Beebe, H., & Comerota, A. (2004) Aortic diameter is an insensitive measurement of early aneurysm expansion after endografting. *J. Endovasc. Ther.*, 11(2), 184–190.

28. Wever, J., Blankensteijn, J., Mali, T., & Wikelboom, B. (2000) Maximal aneurysm diameter follow-up is inadequate after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 20(2), 177–182.
29. Badger, S., Arya, N., Loan, W., & Soong, C. (2009) Evaluation of angiography as the sole imaging study for the proximal aortic neck prior to EVAR. *Ulster Med. J.*, 78(3), 166–170.
30. Armon, M., Whitaker, S., Gregson, R., Wenham, P., & Hopkinson, B. (1998) Spiral CT angiography versus aortography in the assessment of aortoiliac length in patients undergoing endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J. Endovasc. Surg.*, 5(3), 222–227.
31. Diehm, N., Herrmann, P., & Dinkel, H. (2004) Multidetector CT angiography versus digital subtraction angiography for aortoiliac length measurements prior to endovascular AAA repair. *J. Endovasc. Ther.*, 11(5), 527–534.
32. Armon, M., Wenham, P., Ehitaker, S., Gregson, R., & Hopkinson, B. (1998) Common iliac artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 15(3), 225–257.
33. Huang, Y., Gloviczki, P., Duncan, A., Kalra, M., Hoskin, T., Oderich, G., et al. (2008) Common iliac artery aneurysm: expansion rate and results of open surgical and endovascular repair. *J. Vasc. Surg.*, 47(6), 1203–1211.
34. Stavropoulos, S., & Charagundla, S. (2007) Imaging techniques for detection and management of endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair. *Radiology*, 243, 641–655.
35. Bashir, M., Ferral, H., Jacobs, C., McCarthy, W., & Marshall, G. (2009) Endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: management strategies according to CT findings. *Am. J. Roentgenol.*, 192(4), 178–186.
36. Arko, F., Lee, W., Hill, B., Fogarty, T., & Zarins, C. (2004) Hypogastric artery bypass to preserve pelvic circulation: improved outcome after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.*, 39(2), 404–408.
37. Rayt, H., Bown, M., Lambert, K., Fishwick, N., McCarthy, M., London, N., et al. (2008) Buttock claudication and erectile dysfunction after internal iliac artery embolization in patients prior to endovascular aortic aneurysm repair. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 31(4), 728–734.
38. Tonnessen, B., Sternbergh, W., & Money, S. (2005) Mid- and long-term device migration after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a comparison of AneuRx and Zenith endografts. *J. Vasc. Surg.*, 42(3), 392–400.
39. White, G., Yu, W., May, J., Chaufour, X., & Stephen, M. (1997) Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysm. *J. Endovasc. Surg.*, 4, 152–168.
40. White, G., May, J., Waugh, R., Chaufour, X., & Yu, W. (1998) Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. *J. Endovasc. Surg.*, 5(4), 305–309.
41. Singh-Ranger, R., McArthur, T., Corte, M., Lees, W., & Adiseshiah, M. (2000) The abdominal aortic aneurysm sac after endoluminal exclusion: a medium term morphologic follow-up based on volumetric technology. *J. Vasc. Surg.*, 7, 490–500.
42. Van Keulen, J., van Orehn, J., Prokop, M., Moll, F., & van Herwaarden, J. (2009) Potential value of aneurysm sac volume measurements in addition to diameter measurements after endovascular aneurysm repair. *J. Endovasc. Ther.*, 16(4), 506–513.
43. Sampaio, S., Panneton, J., Mozes, G., Andrews, J., Noel, A., Kalra, M., et al. (2005) AneuRx device migration: incidence, risk factors and consequences. *Ann. Vasc. Surg.*, 19(2), 178–185.

44. Ghouri, M., & Krajcer, Z. (2010) Endoluminal abdominal aortic aneurysm repair: the latest advances in prevention of distal endograft migration and type 1 endoleak. *Tex. Heart Inst. J.*, 37(1), 19–24.
45. Benharash, P., Lee, J., Abilez, O., Crabtree, T., Bloch, D., & Zarins, C. (2007) Iliac fixation inhibits migration of both suprarenal and infrarenal aortic endografts. *J. Vasc. Surg.*, 45(2), 250–257.
46. Waasdorp, E., de Vries, J., Sterkenburg, A., Vos, J., Kelder, H., Moll, F., et al. (2009) The association between iliac fixation and proximal stent-graft migration during EVAR follow-up: mid-term results of 154 Talent devices. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 37(6), 681–687.
47. Litwinski, R., Donayre, C., Chow, S., Song, T., Kopchok, G., Walot, I., et al. (2006) The role of aortic neck dilation and elongation in the etiology of stent graft migration after endovascular abdominal aortic aneurysm repair with a passive fixation device. *J. Vasc. Surg.*, 44(6), 1176–1181.
48. Rafii, B., Abilez, O., Benharash, P., & Zarins, C. (2008) Lateral movement of endografts within the aneurysm sac is an indicator of stent-graft instability. *J. Endovasc. Ther.*, 15, 335–343.
49. Figueroa, C., Taylor, C., Yeh, V., Chiou, A., & Zarins, C. (2009) Effect of curvature on displacement forces acting on aortic endografts: a 3-dimensional computational analysis. *J. Endovasc. Ther.*, 16(3), 284–294.
50. McDonnell, C., Halak, M., Bartlett, A., & Baker, S. (2006) Abdominal aortic aneurysm neck morphology: proposed classification system. *Ir. J. Med. Sci.*, 175(3), 4–8.
51. Rose, D., Davidson, I., Hinchliffe, R., Whitaker, S., Gregson, R., McSweeney, S., et al. (2003) Anatomical suitability of ruptured abdominal aortic aneurysms for endovascular repair. *J. Endovasc. Ther.*, 10(3), 453–457.

Abstract

Background: *EVAR (endovascular aorta aneurysm repair) devices constantly improve and could be applied to an ever larger spectrum of human anatomy. This requires an accurate and standardized radiological vessel analysis pre-operatively. The standardized approach is also required for the post-EVAR follow-up.*

Methods: *The measurement methods of radiological analyses before and after the EVAR procedure were reviewed. The articles were retrieved from the PubMed database.*

Results and Discussion: *The anatomical structures could be measured with different techniques which reflect the prominent evolution of radiology during the last decade: from simple measurements based on axial computed tomography images to the analysis based on the lumen and vessel center line. A novel definition of aorta morphometric parameters has been introduced. However, there is no universal agreement about the standardized protocol for post-EVAR radiological measurements.*

Conclusions: *The data reviewed substantiate the necessity for a standardized protocol in medical centers where the EVAR is used as a treatment option of abdominal aorta aneurysm patients.*

Keywords: *radiological measurements, measurement methods, vessel center line, positional stability of EVAR device.*

**Saslimstības ar krūts vēzi un
tā ķirurģiskās ārstēšanas attīstības tendences Latvijā
(Latvijas Onkoloģijas centra pieredze)**
*Breast Cancer Incidence and the Tendencies of
Development of Breast Cancer Surgery in Latvia
(the Experience at Latvian Oncology Center)*

**Andrejs Srebnijs,^{1,2} Jānis Eglītis,^{1,2} Viesturs Krūmiņš,¹
Juris Bērziņš,^{1,2} Uldis Vikmanis,² Laima Graudiņa¹**

¹Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrs
Hipokrāta iela 4, Rīga, LV-1079
E-pasts: andrejs.srebnijs@aslimnica.lv

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

Krūts vēzis ir visbiežākā onkoloģiskā saslimšana sievietēm, kā arī visbiežākais nāves iemesls sievietēm vecumā no 35 līdz 65 gadiem. Latvijā katru gadu ar krūts vēzi saslimst vairāk nekā 1000 sievietes. Galvenā krūts vēža ārstēšanas metode ir ķirurģiskā ārstēšana, tās attīstības galvenās tendences ir

- krūti saglabājoša ķirurģija mastektomijas vietā;
- krūts rekonstrukcija pēc radikālas mastektomijas;
- onkoplastiskā ķirurģija;
- saudzējoša paduses limfmezglu ķirurģija (sargmezglu biopsija).

Pētījuma mērķis bija izanalizēt saslimstības ar krūts vēzi un tā ķirurģiskās ārstēšanas tendences Latvijā, kā arī modernās ārstēšanas attīstības ietekmi uz ārstēšanas rezultātiem. Iegūtie rezultāti liecināja, ka ķirurģiskās ārstēšanas taktika mainās atbilstoši modernajām tendencēm pasaulē: līdz ar onkoplastiskās ķirurģijas ieviešanu ne tikai nozīmīgi pieaudzis krūts saglabājošo operāciju īpatsvars (pēdējo 20 gadu laikā tas palielinājies 5 reizes, bet pēdējo 5 gadu laikā – par 8%), bet arī uzlabojušies 5 gadu dzīvildzes rezultāti pēc krūts saglabājošām operācijām. Tomēr Latvijā šis pieaugums vēl nav sasniedzis labāko pasaules klīniku rezultātu līmeni, it īpaši tas sakāms par primāro krūts rekonstrukciju daudzumu.

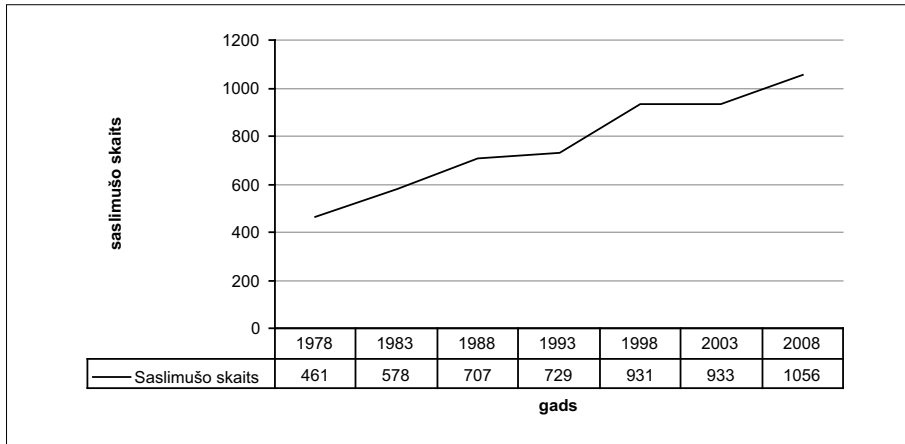
Atslēgvārdi: krūts vēzis, saslimstība, 5 gadu dzīvildze, krūti saglabājoša ķirurģiska ārstēšana, onkoplastiskā ķirurģija, paduses sargmezglu biopsija.

Ievads

Krūts vēzis ir visbiežāk sastopamais ļaundabīgā audzēja veids sievietēm (apmēram 25% visu audzēju), pasaulē ar šo slimību katru gadu saslimst vairāk nekā viens miljons sieviešu. Eiropā tas no visām onkoloģiskajām slimībām ir biežākais nāves cēlonis sievietēm un visbiežākais – sievietēm vecumā no 35 līdz 65 gadiem.

Latvijā reģistrē ap 1000 jaunu krūts vēža saslimšanas gadījumu gadā, katra desmitā Latvijas sieviete savas dzīves laikā saslimst ar krūts vēzi.

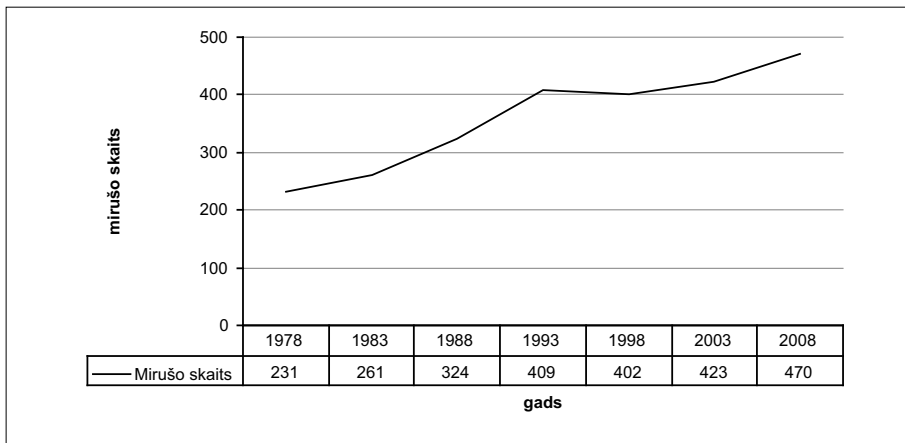
No 1978. līdz 2008. gadam Latvijā saslimstība ar krūts vēzi pieaugusi vairāk nekā divkārt – par 129,1% (1., 3. att.), bet tie ir tikai 60–65% no saslimstības vecajās ES dalībvalstīs, Ziemeļamerikā un Austrālijā.



1. attēls. Ar krūts vēzi saslimušo sieviešu skaits Latvijā 1978.–2008. gadā [12, 13]

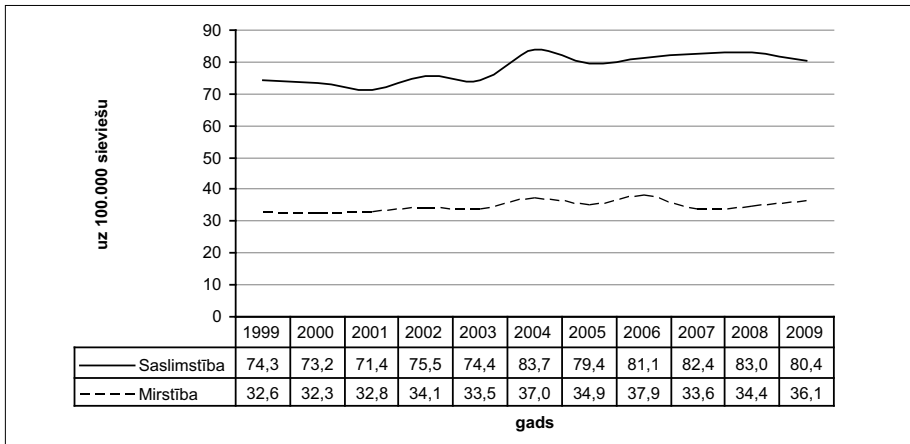
Fig. 1. Number of females with primarily diagnosed breast cancer in Latvia, 1978–2008 [12, 13]

No 1979. līdz 2008. gadam Latvijā mirstība no krūts vēža sievietēm pieaugusi par 103,4% (2. att.), bet pēdējo 10 gadu laikā šis pieaugums bija tikai 10,7% (3. att.).



2. attēls. No krūts vēža mirušo sieviešu skaits Latvijā 1978.–2008. gadā [12, 13]

Fig. 2. Number of females died of breast cancer in Latvia, 1978–2008 [12, 13]

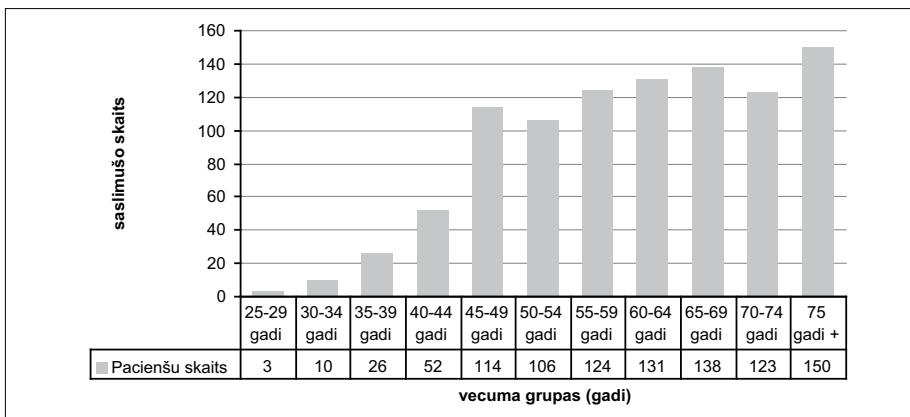


3. attēls. Sieviešu saslimstība ar ļaundabīgo krūts audzēju un mirstība no tā Latvijā 1999.–2009. gadā (uz 100 000 sieviešu) [12, 13]

Fig. 3. Incidence and mortality of breast cancer in females in Latvia, 1999–2009 [12, 13]

Riskam saslimt ar krūts vēzi lielākoties pakļautas sievietes pēc 40 gadu vecuma. Latvijā 2009. gadā lielākais ar krūts vēzi saslimušo īpatsvars bija sievietes vecumā no 40 gadiem – kopumā 938 pacientes, t. i., 94,5% visu ar krūts vēzi saslimušo sieviešu, turklāt dominējošā vecuma grupa bija 50–69 gadus vecās pacientes (4. att.):

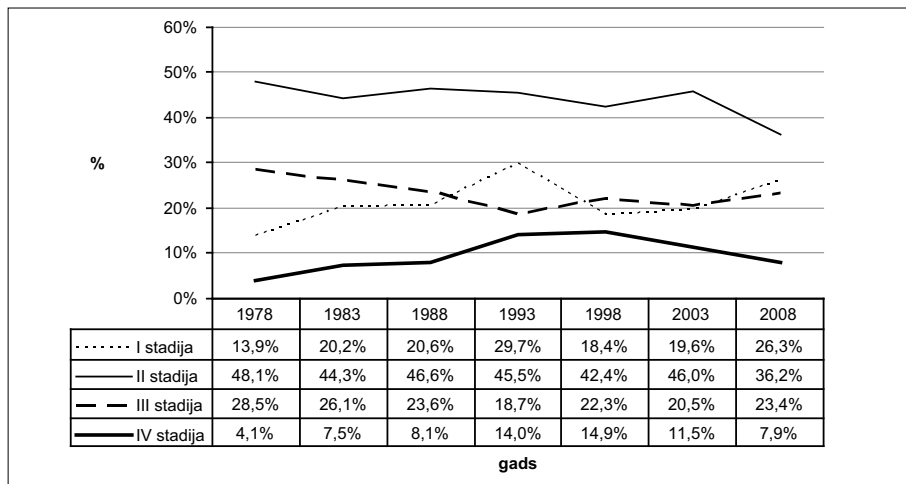
- 40–49 gadu vecumā – 166 sievietes (17%),
- 50–69 gadu vecumā – 499 sievietes (50,5%),
- ≥ 70 gadu vecumā – 273 sievietes (27%).



4. attēls. Ar krūts vēzi saslimušo sieviešu skaits dažādās vecuma grupās Latvijā 2009. gadā [13]

Fig. 4. Distribution of primary diagnosis of breast cancer in females by age in Latvia, 2009 [13]

Pacientēm, kuras ilgstoši negriežas pēc palīdzības pie speciālista, krūts vēzis parasti tiek diagnosticēts vēlīnās stadijās. Krūts vēzis III–IV stadijā Latvijā regulāri tika diagnosticēts apmēram trešdaļai pacienšu – 2008. gadā 31,9% pacienšu, 2007. gadā 32,0%, 2006. gadā 34,8%, 2005. gadā 32,9%, 2004. gadā 30,1% pacienšu (5. att.).



5. attēls. Jaunatklāto krūts vēža gadījumu sadalījums (%) dažādās stadijās Latvijā 1978.–2008. gadā [12]

Fig. 5. Distribution of primary diagnosis of breast cancer by stage (%) in Latvia, 1978–2008 [12]

Krūts vēža novēlota diagnostika un tāpat arī novēlota ārstēšana ir ievērojami ietekmējusi dzīvildzes rādītājus – tie Latvijā nav būtiski mainījušies pēdējo 30–35 gadu laikā.

Nepārprotami labāka dzīvildze novērojama, ja krūts vēzis ticis diagnosticēts agrīni (I–II stadijā) (1. tab.).

1. tabula

5 gadu novērojamā dzīvildze (%) krūts vēža pacientēm Latvijā 2008. gadā [12]

5-year survival (%) in breast cancer patients in Latvia in 2008 [12]

Krūts vēža stadija	Krūts vēzis	Visi jaundabīgie audzēji kopā
I stadija	96,47	89,99
II stadija	85,29	71,22
III stadija	44,05	34,49
IV stadija	11,21	5,39
Kopā	66,20	55,44

Latvijā visas krūts vēža pacientes tiek operētas četrās ārstniecības iestādēs – Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) Latvijas Onkoloģijas centrā (LOC), P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Daugavas slimnīcas Onkoloģijas

klīnikā Daugavpilī, Piejūras slimnīcas Onkoloģijas klīnikā Liepājā. Vislielākais krūts vēža operāciju skaits tiek veikts Latvijas Onkoloģijas centrā (2. tab.).

2. tabula

Primāri operēto krūts vēža pacientu skaits Latvijā 2007.–2009. gadā [12, 13]

Number of breast cancer female patients undergone primary surgery in Latvia, 2007–2009
[12, 13]

Primāri operēto krūts vēža pacientu skaits	2007	2008	2009
Latvijā – kopā	870	898	889
tajā skaitā:			
RAKUS Latvijas Onkoloģijas centrā	629	607	571
P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā	83	127	152
Daugavas slimnīcas Onkoloģijas klīnikā	94	120	105
Piejūras slimnīcas Onkoloģijas klīnikā	64	44	61

10–15% pacientu nebija primāri operējamas – viņas saņēma pirmsoperācijas ķīmijterapiju vai simptomātisku ārstēšanu.

Galvenā krūts vēža ārstēšanas metode jau daudzus gadsimtus ir un paliek ķirurģiskā ārstēšana. Pirmie mēģinājumi izstrādāt krūts vēža ķirurģijas pamatus, arī limfmezglu ķirurģiju (*Jean Louis Petit*, Francija, *Benjamin Bell*, Skotija), aprakstīti 1774. gadā, bet īstā krūts vēža ķirurģijas ēra sākās 1889. gadā, kad Halsteds (*W. Halsted*) pirmo reizi aprakstīja radikālu mastektomiju; 1894. gadā viņš publicēja pirmās piecgades rezultātus.

Jau 1906. gadā tika veikti pirmie mēģinājumi rekonstruēt krūti pēc mastektomijas, izmantojot *m. pectoralis major* lēveri (*L. Ombredanne*). 1924. gadā Keins (*G. Keynes*) piedāvāja konservatīvu krūts vēža ārstēšanu – lokālu ekscīziju kopā ar rādija adatu terapiju. Kopš 1970. gada sākās zinātniskā krūts vēža ārstēšanas ēra. Tika uzsākti apjomīgi starptautiski pētījumi, lai salīdzinātu mastektomiju un krūts saglabājošo operāciju rezultātus. Pēc 20 gadiem šo pētījumu rezultāti pārlicinoši pierādīja, ka krūts saglabājoša operācija kombinācijā ar starpterapiju salīdzinājumā ar mastektomiju nepasliktina slimības prognozi [1, 2]. Ir pierādīts, ka no onkoloģiskā viedokļa plašu operāciju rezultāti nemaz nav labāki par saudzējošo operāciju rezultātiem, toties ir daudz sliktāki funkcionālā ziņā [3]. Ievērojamākās pasaules klīnikās 20. gadsimta beigās (ap 1987.–1990. gadu), galvenokārt pateicoties profesora U. Veronezi (*U. Veronesi*) darbiem, krūts vēža ķirurģija kļuva saudzējošāka. Tādas operācijas kā mastektomija pēc Halsteda metodes vai paplašināta mastektomija pēc Urbana metodes jau ir kļuvušas par pagātni.

Krūts vēža ķirurģiskās ārstēšanas attīstības galvenie etapi:

- 1970.–1980. g. – atteikšanās no radikālās (Halsteda) mastektomijas saudzējošāko operāciju labā (modificēta Madena (*Madden*) tipa mastektomija);
- 1980.–1990. g. – krūts saglabājoša operācija ar apstarošanu mastektomijas vietā;
- pēc 1995. gada – paduses limfmezglus saudzējošas ķirurģiskas ārstēšanas attīstība (sargmezgla biopsija);
- kopš 90. gadu beigām onkoplastiskās ķirurģijas attīstība pavērusi jaunas iespējas krūts saglabāšanai situācijās, kurās agrāk tika veikta mastektomija [4, 5, 6].

Krūts vēža ķirurģiskās ārstēšanas mūsdienu tendences ir

- krūts saudzējošas operācijas – konservatīva ķirurģija mastektomijas vietā;
- onkoplastiskās ķirurģijas lietošana, kas ievērojami paaugstina krūts saglabājošo operāciju īpatsvaru;
- ja krūts saglabājošā operācija nav iespējama, ar pacienti vienmēr apspriežamas krūts rekonstrukcijas iespējas un metodes;
- paduses limfmezglu operācija ir indicēta visos invazīva krūts vēža gadījumos, bet ir iespējama arī limfmezglus saglabājoša operācija.

Latvijā ķirurģiskās ārstēšanas taktika arī mainās atbilstoši modernajām tendencēm pasaulē: līdz ar onkoplastiskās ķirurģijas ieviešanu nozīmīgi pieaudzis krūts saglabājošo operāciju īpatsvars (pēdējo 20 gadu laikā tas palielinājies 5 reizes) un uzlabojušies 5 gadu dzīvildzes rezultāti pēc krūts saglabājošām operācijām. Tomēr Latvijā šis pieaugums vēl nav sasniedzis labāko pasaules klīniku rezultātu līmeni, it īpaši tas sakāms par primāro krūts rekonstrukciju daudzumu [7, 8, 9].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir izanalizēt saslimstības ar krūts vēzi un tā ķirurģiskās ārstēšanas tendences Latvijā pēdējo 20 gadu laikā, kā arī modernās ārstēšanas metožu, it īpaši onkoplastiskās ķirurģijas, attīstības ietekmi uz operāciju struktūru un ārstēšanas rezultātiem.

Materiāli un metodes

Darbā izmantoti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Statistikas daļas un Latvijas Onkoloģijas centra Latvijas vēža slimnieku reģistra (kopš 2009. gada 1. jūlija – Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra) dati, kā arī dati no Latvijas Onkoloģijas centra operāciju žurnāliem un pacientu medicīniskās dokumentācijas (ambulatorā pacienta medicīniskā karte (veidlapa Nr. 025/u), stacionāra pacienta medicīniskā karte (veidlapa Nr. 003/u)).

Pētījumā iekļautas tikai sieviešu dzimuma patientes, kas operētas Latvijas Onkoloģijas centrā no 1990. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim. Kopumā tika izpētīti 2447 slimnieču dati.

Lai izsekotu izmaiņu tendencēm, datu analīze veikta ar 5 gadu intervālu (1990., 1995., 2000., 2005. un 2010. gads).

Izpētīts kopējais operāciju skaits katrā analizētajā gadā, operāciju veidu struktūras izmaiņas laika gaitā saistībā ar ķirurģiskās ārstēšanas taktikas attīstības tendencēm.

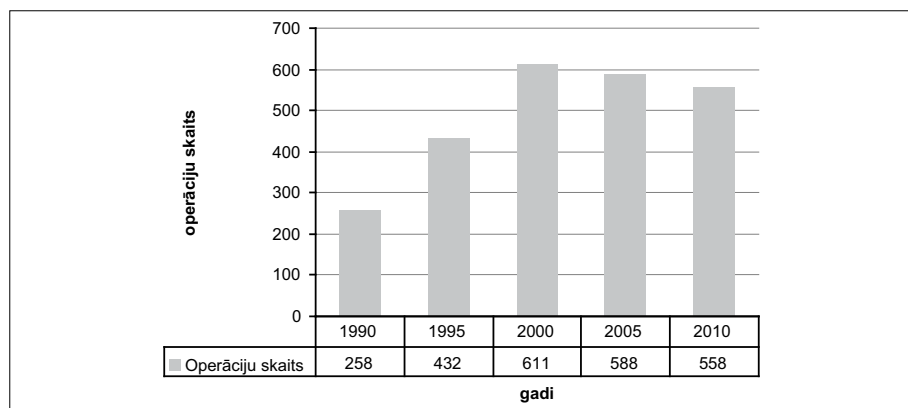
No 1990. līdz 2010. gadam izpētīta KSO un mastektomiju attiecība atkarībā no operētā krūts vēža stadijas un pacienšu vecuma.

Atkarībā no krūts vēža stadijas, operācijas veida un slimnieču vecuma izanalizēti 5 un 10 gadu dzīvildzes rezultāti pacientēm, kas operētas 1990., 1995. un 2000. gadā, un 5 gadu dzīvildzes rezultāti 2005. gadā operētajām pacientēm.

Lai izanalizētu ķirurģiskās ārstēšanas taktikas tendences, izmantoti arī visjaunākie – 2010. gada – ārstēšanas rezultāti.

Rezultāti

Analizējot Latvijas Onkoloģijas centrā veikto kopējo krūts vēža operāciju skaitu laikā no 1990. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim, konstatēts, ka kopumā šajā 21 gadu ilgajā periodā ir operēti vairāk nekā 10 000 pacienšu. Lai izsekotu ķirurģiskās ārstēšanas izmaiņu tendencēm, datu analīze veikta ar 5 gadu intervālu (1990., 1995., 2000., 2005. un 2010. gads), kopumā tika aplūkotas 2447 operācijas (6. att.).



6. attēls. Kopējais krūts vēža operāciju skaits Latvijas Onkoloģijas centrā 1990.–2010. gadā [10, 11]

Fig. 6. Total number of breast cancer surgeries at Latvian Oncology Center, 1990–2010 [10, 11]

Analizējot kopējo operāciju skaitu minētajā laika posmā, var secināt, ka 10 gados no 1990. līdz 2000. gadam krūts vēža operāciju daudzums strauji pieauga līdztekus saslimstības pieaugumam (1. att.), bet pēdējo 10 gadu laikā operāciju skaits mainījās diezgan šaurās robežās (3. tab.).

3. tabula

Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts vēža operāciju skaits 1990.–2010. gadā [10, 11]

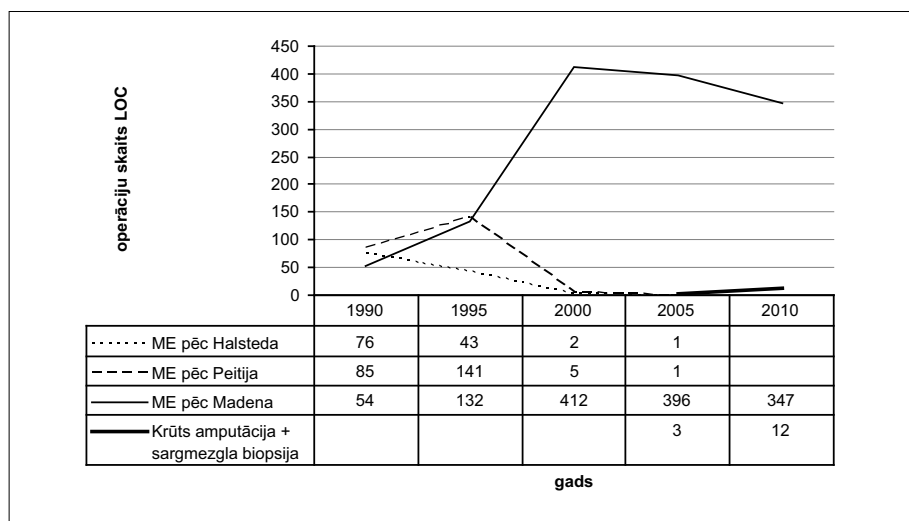
Number of breast cancer surgeries at Latvian Oncology Center, 1990–2010 [10, 11]

	1990	1995	2000	2005	2010
Kopējais operēto krūts vēža operāciju skaits	258	432	611	588	558
Mastektomijas	215	316	419	398	339
Citas un neprecizētas krūts operācijas	25	42	43	24	31
Krūts saglabājošas operācijas	18 (7%)	74 (17%)	149 (24%)	166 (28%)	204 (36%)
Paduses limfmezglu saglabājošas operācijas (sargmezgla biopsija)	0	0	9 (1,5%)	24 (4%)	71 (12%)

Analizējot krūts vēža operāciju struktūru pēc izmantotajām metodēm, redzam, ka krūts saglabājošo operāciju un paduses limfmezglus saudzējošo operāciju daudzums pārliecinoši pieaug salīdzinājumā ar pārējām krūts vēža operācijām (3. tab.).

Analizējot tikai tās pacientes, kam veikta mastektomija, nepārprotami redzams arī, ka pakāpeniski radikālā mastektomija pēc Halsteda metodes tikusi nomainīta – sākumā pret mazāk traumatisko mastektomiju pēc Peitija metodes (1995), bet pēdējo 10 gadu laikā praktiski visas mastektomijas veiktas pēc vairāk saudzējošās Madena metodes, saglabājot abus krūšu muskuļus (7. att.).

Uzsākts veikt arī tādas operācijas kā krūts amputācija ar sargmezgla izmeklēšanu. Tā ir funkcionāli vēl daudz saudzējošāka operācija par mastektomiju (2005. gadā – 2, 2010. gadā – 12) (7. att.).

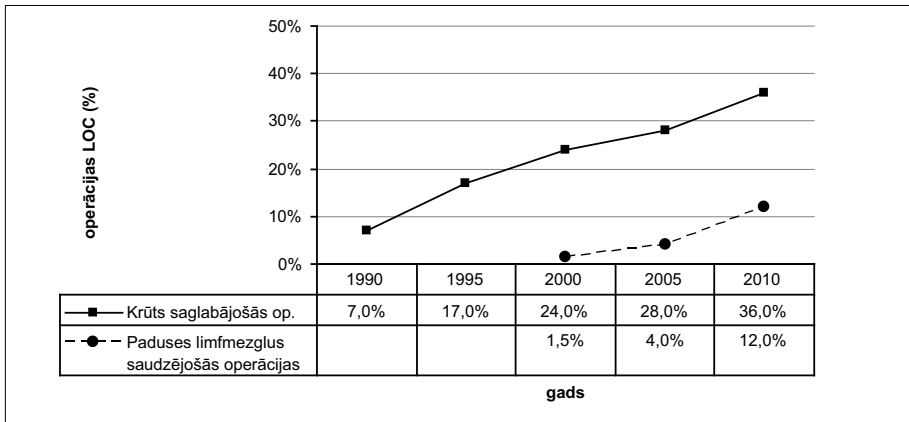


7. attēls. Latvijas Onkoloģijas centrā veikto mastektomiju un krūts amputāciju ar sargmezgla izmeklēšanu skaits 1990.–2010. gadā [10, 11]

Fig. 7. Number of mastectomies and breast amputation with sentinel node biopsy in breast cancer female patients at Latvian Oncology Center, 1990–2010 [10, 11]

Pēc onkoplastiskās ķirurģijas principu ieviešanas praksē Latvijā arvien izteiktāk sāka palielināties krūts saglabājošo operāciju daudzums – Latvijas Onkoloģijas centrā 20 gadu laikā no 1990. līdz 2010. gadam tas pieauga no 7 līdz 36% no kopīgā krūts vēža operāciju skaita (8. att.). Salīdzinājumam – pasaules labākajās specializētajās klīnikās krūts saglabājošas operācijas pašreiz pārsniedz 60% no kopīgā krūts vēža operāciju daudzuma.

Līdztekus krūts saglabājošām operācijām attīstījās arī konservatīva paduses ķirurģija. Pirmā pieredze Latvijas Onkoloģijas centrā iegūta 2000. gadā, kad tika veiktas deviņas paduses limfmezglus saudzējošas operācijas. 2010. gadā bija 71 šāda operācija (8. att.).



8. attēls. Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts saglabājošo un paduses limfmezglus saudzējošo operāciju daudzuma pieaugums (%) dinamiskā krūts vēža pacientēm 1990.–2010. gadā [10, 11]

Fig. 8. Increase of percentage of breast-preserving and axillary lymphnode-preserving operations in breast cancer female patients at Latvian Oncology Center, 1990–2010 [10, 11]

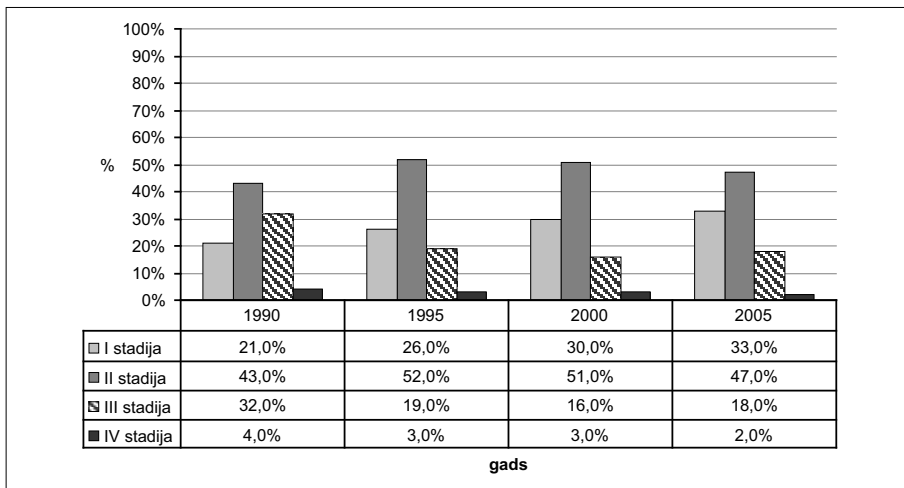
Analizējot krūts vēža operāciju sadalījumu atbilstoši krūts vēža stadijām, redzam, ka šis sadalījums operētajām pacientēm laika gaitā ir nedaudz mainījies – arvien biežāk krūts operācijas ir veiktas krūts vēža agrīnajās stadijās (I–II stadijā) (4. tab., 9.1. att., 9.2. att.) – 64% 1990. gadā, 78% 1995. gadā, 81% 2000. gadā, 80% 2005. gadā. Tas liecina par krūts vēža agrīnās diagnostikas uzlabošanu, un tas ir arī viens no iemesliem, kas ļauj palielināt krūts saglabājošo operāciju īpatsvaru krūts vēža operāciju kopīgajā struktūrā.

4. tabula

Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts vēža operāciju sadalījums atbilstoši krūts vēža stadijām 1990.–2005. gadā [10, 11]

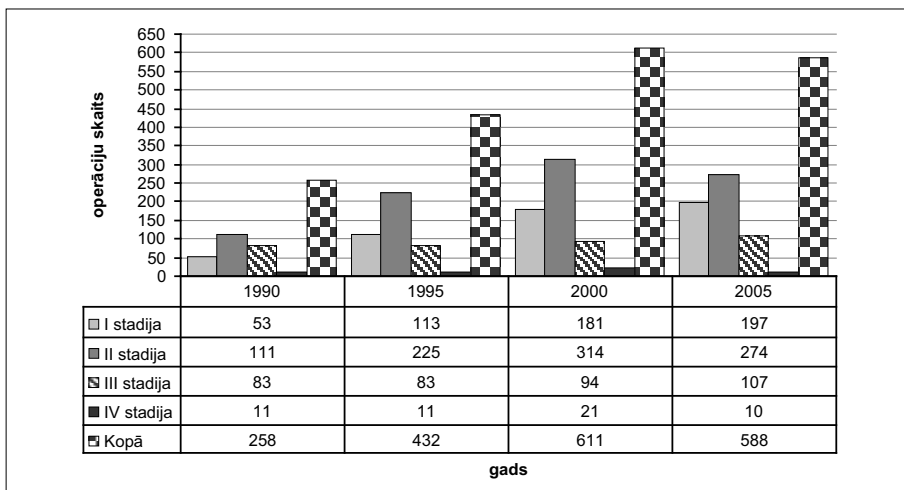
All breast cancer surgeries by stage performed at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

Gads	Visu krūts vēža pacienšu operāciju skaits				
	I stadija	II stadija	III stadija	IV stadija	Kopā
1990	53 (21%)	111 (43%)	83 (32%)	11 (4%)	258 (100%)
1995	113 (26%)	225 (52%)	83 (19%)	11 (3%)	432 (100%)
2000	181 (30%)	314 (51%)	94 (16%)	21 (3%)	611 (100%)
2005	197 (33%)	274 (47%)	107 (18%)	10 (2%)	588 (100%)



9.1. attēls. Visu Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts vēža operāciju sadalījums atbilstoši krūts vēža stadijām (%) 1990.–2005. gadā [10, 11]

Fig. 9.1. Distribution of all breast cancer surgeries by stage (%) performed at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]



9.2. attēls. Visu Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts vēža operāciju skaita sadalījums atbilstoši krūts vēža stadijām 1990.–2005. gadā [10, 11]

Fig. 9.2. Distribution of all breast cancer surgeries by stage performed at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

Analizējot Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts saglabājošo operāciju sadalījumu pa stadijām, redzam, ka laika gaitā veidojas tendence veikt krūts saglabājošas operācijas (KSO) galvenokārt pacientēm ar krūts vēzi I stadijā.

2005. gadā no visām KSO 59% tika veikti pacientēm ar krūts vēzi I stadijā (5. tab.; 10.1. att., 10.2. att.).

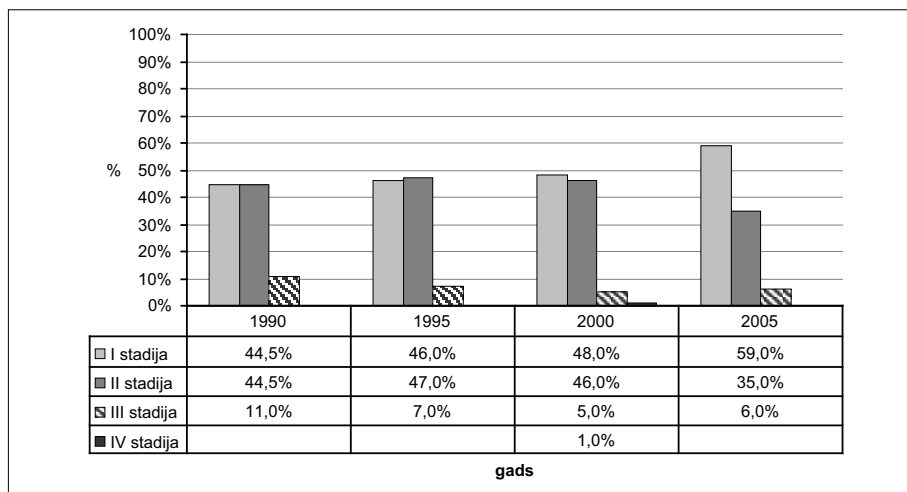
Iespējams, šāds I stadijas īpatsvara pieaugums ir saistīts ar pēdējā laikā noteiktām konkrētām indikācijām KSO veikšanai, kā arī ar I stadijas īpatsvara palielināšanos krūts vēža pacienšu struktūrā (4. tab.).

5. tabula

Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts saglabājošo operāciju sadalījums atbilstoši krūts vēža stadijām 1990.–2005. gadā [10, 11]

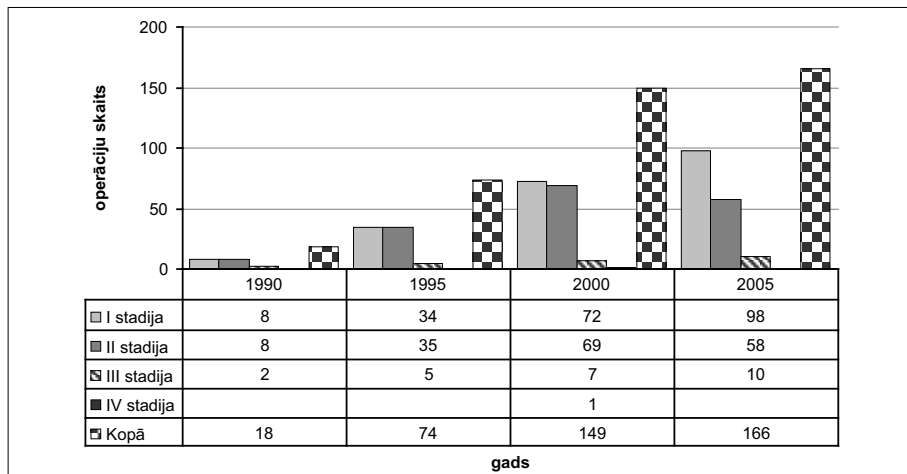
Distribution of breast-preserving surgeries by stage performed at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

Gads	Krūts saglabājošo operāciju (KSO) skaits				
	I stadija	II stadija	III stadija	IV stadija	Kopā
1990	8 (44,5%)	8 (44,5%)	2 (11%)	0	18 (100%)
1995	34 (46%)	35 (47%)	5 (7%)	0	74 (100%)
2000	72 (48%)	69 (46%)	7 (5%)	1 (1%)	149 (100%)
2005	98 (59%)	58 (35%)	10 (6%)	0	166 (100%)



10.1. attēls. Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts saglabājošo operāciju sadalījums atbilstoši krūts vēža stadijām (%) 1990.–2005. gadā [10, 11]

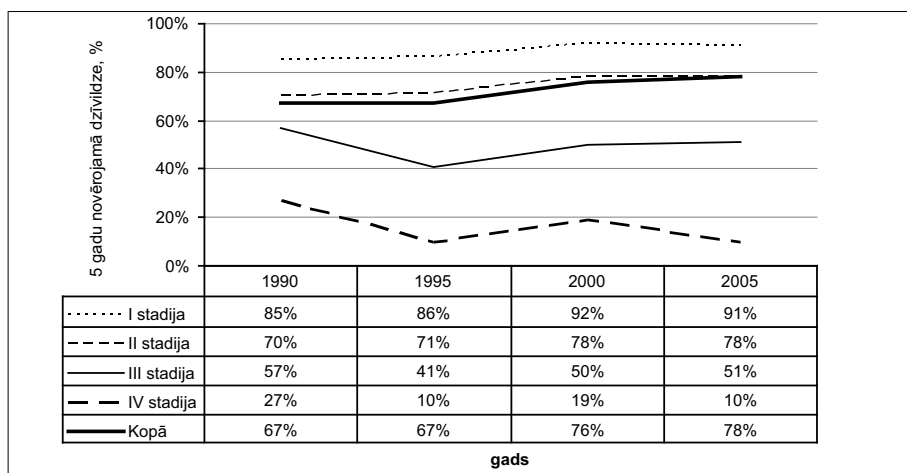
Fig. 10.1. *Distribution of breast-preserving surgeries by stage (%) performed at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]*



10.2. attēls. Latvijas Onkoloģijas centrā veikto krūts saglabājošo operāciju skaita sadalījums atbilstoši krūts vēža stadijām 1990.–2005. gadā [10, 11]

Fig. 10.2. Distribution of breast-preserving surgeries by stage performed at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

Analizējot 5 gadu dzīvildzes rezultātus pa krūts vēža stadijām, redzama to izteikta atkarība no stadijas, kurā slimība diagnosticēta, – dzīvildze ir ievērojami labāka pacientēm ar krūts vēzi I un II stadijā nekā III–IV stadijā. Šai likumsakarībai iespējams izsekot, izpētot visus krūts vēža ķirurģiskas ārstēšanas rezultātus (6. tab., 11. att.), kā arī atsevišķi KSO rezultātus (7. tab., 12. att.).



11. attēls. 5 gadu novērojamā dzīvildze (%) visām Latvijas Onkoloģijas centrā primāri operētajām krūts vēža pacientēm dažādās slimības stadijās 1990.–2005. gadā [10, 11]

Fig. 11. 5-year survival by stage (%) in all female breast cancer patients undergone mastectomy at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

6. tabula

5 gadu novērojamā dzīvildze (%) Latvijas Onkoloģijas centrā primāri operētajām krūts vēža pacientēm dažādās slimības stadijās 1990.–2005. gadā [10, 11]

5-year survival in female breast cancer patients primarily undergone surgery, by stage, at Latvian Oncology Center in 1990–2005 [10, 11]

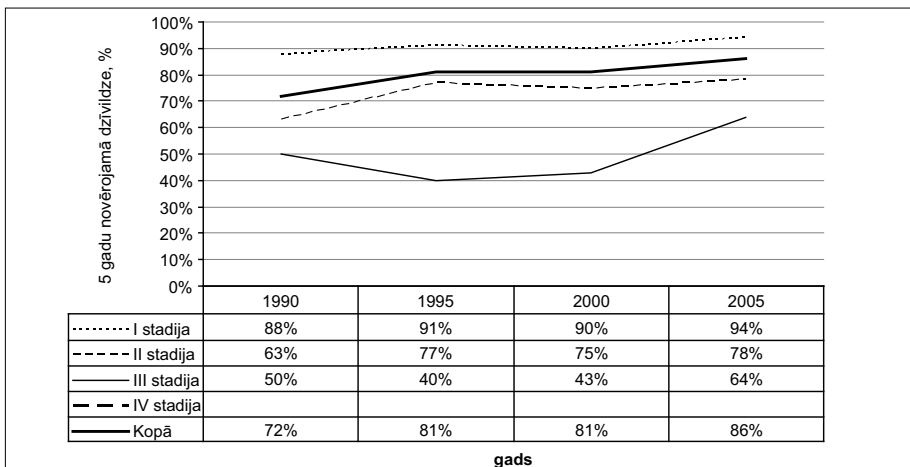
Gads	5 gadu novērojamā dzīvildze (%) visām primāri operētajām krūts vēža pacientēm				
	I stadija	II stadija	III stadija	IV stadija	Kopā
1990	85%	70%	57%	27%	67%
1995	86%	71%	41%	10%	67%
2000	92%	78%	50%	19%	76%
2005	91%	78%	51%	10%	78%

7. tabula

5 gadu novērojamā dzīvildze (%) krūts vēža pacientēm, kam 1990.–2005. gadā Latvijas Onkoloģijas centrā veikta krūts saglabājoša operācija dažādās slimības stadijās [10, 11]

5-year survival in female breast cancer patients undergone breast-preserving surgeries, by stage, performed at Latvian Oncology Center in 1990–2005 [10, 11]

Gads	5 gadu novērojamā dzīvildze (%) krūts vēža pacientēm, kam veikta krūts saglabājoša operācija				
	I stadija	II stadija	III stadija	IV stadija	Kopā
1990	88%	63%	50%		72%
1995	91%	77%	40%		81%
2000	90%	75%	43%		81%
2005	94%	76%	64%		86%



12. attēls. 5 gadu novērojamā dzīvildze (%) krūts vēža pacientēm, kam 1990.–2005. gadā Latvijas Onkoloģijas centrā veikta krūts saglabājoša operācija dažādās slimības stadijās [10, 11]

Fig. 12. 5-year survival by stage (%) in female breast cancer patients with breast preserving operations performed at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

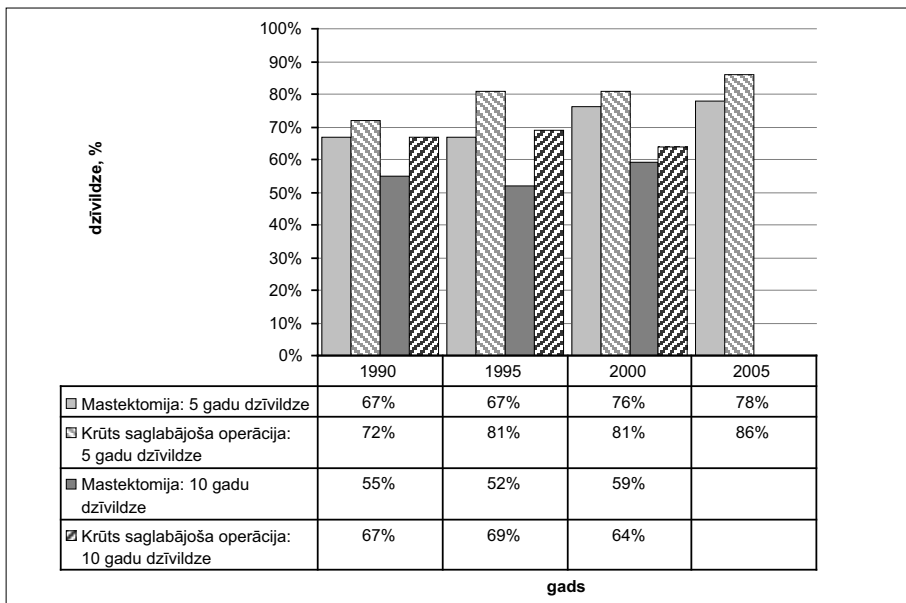
Analizējot 5 un 10 gadu dzīvildzes rezultātus pēc metodes, kas izmantota krūts vēža ķirurģiskajā ārstēšanā, redzam, ka dzīvildze ir labāka tām pacientēm, kam veikta krūts saglabājoša operācija (8. tab., 13. att.).

8. tabula

5 un 10 gadu dzīvildze (%) krūts vēža pacientēm, kam 1990.–2005. gadā Latvijas Onkoloģijas centrā veikta mastektomija un krūts saglabājoša operācija [10, 11]

5-year and 10-year survival in female breast cancer patients undergone surgery at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

Gads, kad veikta operācija	5 gadu novērojamā dzīvildze (%)		10 gadu novērojamā dzīvildze (%)	
	Mastektomija	Krūts saglabājoša operācija	Mastektomija	Krūts saglabājoša operācija
1990	67%	72%	55%	67%
1995	67%	81%	52%	69%
2000	76%	81%	59%	64%
2005	78%	86%	–	–

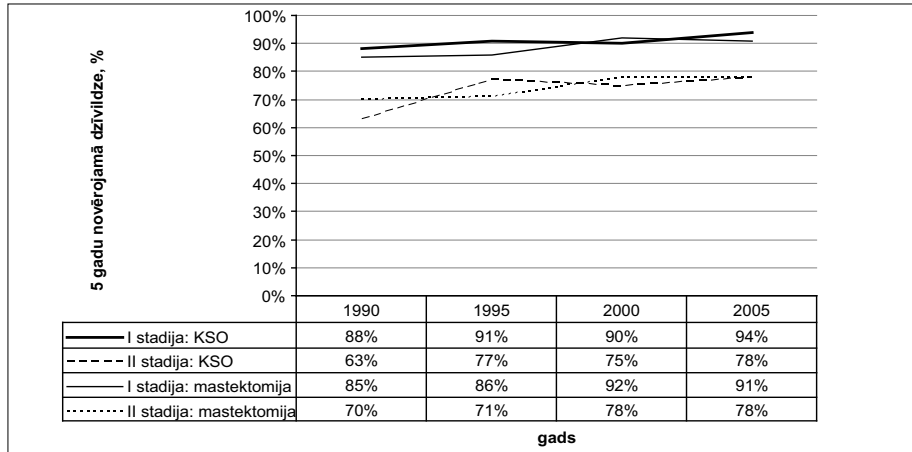


13. attēls. 5 un 10 gadu dzīvildze (%) krūts vēža pacientēm, kam 1990.–2005. gadā Latvijas Onkoloģijas centrā veikta krūts saglabājoša operācija [10, 11]

Fig. 13. 5-year and 10-year survival in female breast cancer patients undergone breast-preserving surgeries performed at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

Šie rezultāti izskaidrojami ar to, ka pacienu sadalījums pa stadijām pēc lietotās metodes (mastektomija un KSO) ir ļoti atšķirīgs: mastektomijas grupā pacienu ar krūts vēzi I–II stadijā bija apmēram 80%, bet KSO grupā – vairāk nekā 90% (2000., 2005. gadā – 94%) (5. tab., 10.1. att.).

5 gadu novērojamās dzīvildzes salīdzinājums pacientēm ar krūts vēzi agrīnās stadijās (I un II stadijā), kurām veikta KSO vai mastektomija, parādīja, ka I un II stadijas pacientēm dzīvildzes rādītāji, it īpaši pēdējo 10 gadu laikā, ir praktiski vienādi kā pēc mastektomijas, tā arī pēc KSO (14. att.).



14. attēls. 5 gadu novērojamā dzīvildze (%) pacientēm, kam 1990.–2005. gadā Latvijas Onkoloģijas centrā operēts krūts vēzis I un II stadijā [10, 11]

Fig. 14. 5-year survival (%) in Stage I and Stage II breast cancer patients undergone surgery at Latvian Oncology Center (breast-preserving and other breast cancer surgeries), 1990–2005 [10, 11]

Veikta arī pacienšu analīze pa vecuma grupām katrā pētītajā gadā.

Konstatēta šāda tendence: par 40 gadiem jaunāku pacienšu īpatsvars samazinās un par 70 gadiem vecāku pacienšu īpatsvars palielinās, bet pacienšu īpatsvars vecuma grupās no 40 līdz 69 gadiem saglabājas vienā līmenī, kas, visticamāk, izskaidrojams ar kopējo Latvijas populācijas novecošanu (9. tab.).

9. tabula

To krūts vēža pacienšu skaits un īpatsvars (%) dažādās vecuma grupās, kam operēts krūts vēzis Latvijas Onkoloģijas centrā 1990.–2005. gadā [10, 11]

Number and percentage of female breast cancer patients, by age, undergone surgery at Latvian Oncology Center, 1990–2005 [10, 11]

Gads	Vecuma grupas (gadi)					Kopā (100%)
	< 40	40–49	50–59	60–69	> 70	
1990	26 (10,1%)	56 (21,7%)	63 (24,4%)	74 (28,7%)	39 (15,1%)	258
1995	43 (10,0%)	77 (17,8%)	107 (24,8%)	112 (25,9%)	93 (21,5%)	432
2000	36 (5,9%)	113 (18,5%)	143 (23,4%)	172 (28,2%)	147 (24,0%)	611
2005	30 (5,1%)	115 (19,6%)	138 (23,5%)	160 (27,2%)	145 (24,6%)	588

Ir izpētīts arī KSO īpatsvars (%) katrā vecuma grupā pa gadiem. Konstatēts, ka visos gados vislielākais KSO īpatsvars bija vecuma grupā līdz 40 gadiem un 40–49 gadus vecām pacientēm, tas saistīts ar gados jaunāko pacientu izvēli par labu krūts saglabājošas operācijas veikšanai. Visvecāko pacientu grupā (pēc 70 gadu vecuma) KSO īpatsvars pēdēja laikā ir ievērojami mazāks nekā gados jaunākajām pacientēm (10. tab.). Tas var būt saistīts gan ar gados vecāko pacientu lielāku uzticēšanos pilnai krūts noņemšanai, gan arī ar nevēlēšanos veikt KSO staru terapijas nepieciešamības dēļ.

10. tabula

Krūts vēža pacientu skaits, kam veikta KSO Latvijas Onkoloģijas centrā 1990.–2005. gadā, un to īpatsvars (%) salīdzinājumā ar visām operētajām krūts vēža pacientēm dažādās vecuma grupās [10, 11]

Number and percentage of female breast cancer patients, by age, undergone breast-preserving surgeries at Latvian Oncology Center, 1990–2005 in comparison with all breast cancer surgeries [10, 11]

Gads	Vecuma grupas (gadi)					Kopā
	< 40	40–49	50–59	60–69	> 70	
1990	5/26 (19,2%)	6/56 (10,7%)	2/63 (3,2%)	2/74 (2,7%)	3/39 (7,7%)	18/258 (7%)
1995	14/43 (32,6%)	13/77 (16,9%)	22/107 (20,6%)	18/112 (16,1%)	12/93 (12,9%)	74/432 (17%)
2000	17/36 (47,2%)	41/113 (36,3%)	32/143 (22,4%)	42/172 (35,0%)	31/147 (21,1%)	149/611 (24%)
2005	13/30 (43,3%)	48/115 (41,7%)	40/138 (29,0%)	41/160 (25,6%)	24/145 (16,6%)	166/588 (28%)

Secinājumi

1. Pēdējo 20 gadu laikā Latvijā saslimstība ar krūts vēzi pieaugusi vairāk nekā divkārt, arī krūts vēža operāciju skaits ir palielinājies par 127%, vienlaikus mainoties operāciju veidu struktūrai moderno ārstēšanas metožu attīstības rezultātā.
2. Pirmajā ķirurģiskās ārstēšanas attīstības periodā redzams, ka pakāpeniski radikālā mastektomija pēc Halsteda metodes tika nomainīta – sākumā pret mazāk traumatisko mastektomiju pēc Peitija metodes (1995), bet pēdējo 10 gadu laikā praktiski pilnībā nomainīta pret vairāk saudzējošo mastektomiju pēc Madena metodes. Pēdējo 5 gadu laikā ir uzsākts veikt arī tādas operācijas kā krūts amputācija ar sargmezgla izmeklēšanu, kura ir funkcionāli vēl daudzkārt saudzējošāka nekā mastektomija.
3. Pēc onkoplastiskās ķirurģijas principu ieviešanas praksē Latvijā arvien izteiktāk sāka palielināties krūts saglabājošo operāciju daudzums – Latvijas Onkoloģijas centrā 20 gadu laikā no 1990. līdz 2010. gadam tas pieauga no 7 līdz 36%:
 - no visām krūts vēža operācijām, kas veiktas Latvijas Onkoloģijas centrā 2010. gadā, KSO īpatsvars pieauga pieckārtīgi salīdzinājumā ar 1990. gadu un pusotras reizes salīdzinājumā ar 2000. gadu;

- sākotnējais KSO īpatsvara pieaugums Latvijas Onkoloģijas centrā 5 gados (1990–1995) no 7 līdz 17% (par 143%) ir saistīts ar KSO ar apstarošanu ieviešanu mastektomijas vietā;
 - nākamo 10 gadu laikā Latvijas Onkoloģijas centrā KSO īpatsvars pieauga par 64,7%, turklāt perioda pirmajos 5 gados – par 41,2%, bet no 2000. līdz 2005. gadam šis īpatsvars pieauga tikai par 16,7% (attiecīgi 24 un 28%). Jādāmā, tas notika tāpēc, ka parastās KSO iespējas bija izsmeltas;
 - onkoplastiskās ķirurģijas attīstība Latvijā ir pavērusi jaunas iespējas krūts saglabāšanā. Pēdējos 5 gados vērojams nozīmīgs KSO īpatsvara pieaugums par 28,7% – no 28% 2005. gadā līdz 36% 2010. gadā, kas visticamāk ir saistīts OPĶ lomu KSO īpatsvara pieaugumā krūts vēža slimnieču ārstēšanā.
4. Analizējot 5 gadu dzīvildzes rezultātus pa krūts vēža stadijām, redzama to izteikta atkarība no stadijas, kurā slimība diagnosticēta, – dzīvildze ir ievērojami labāka pacientēm ar krūts vēzi I un II stadijā nekā III–IV stadijā.
 5. Analizējot 5 un 10 gadu dzīvildzes rezultātus pēc metodes, kas izmantota krūts vēža ķirurģiskajā ārstēšanā, var secināt, ka vienādas krūts vēža stadijas gadījumā dzīvildze ir vienāda kā pēc mastektomijām, tā pēc KSO.
 6. Krūts vēža agrīnās diagnostikas uzlabošanās un onkoplastiskās ķirurģijas lietošana ļauj palielināt krūts saglabājošo operāciju īpatsvaru krūts vēža operāciju kopīgajā struktūrā, nepasliktinot pēcooperācijas izdzīvotības rezultātus.

Literatūra

1. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R. G., Deutsch, M., Fisher, E. R., et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1233–1241.
2. Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1227–1232.
3. Goodwin, P. J., Black, J. T., Bordeleau, L. J., Ganz, P. (2003) Health-related quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer-taking stock. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95, 263–281.
4. Clough, K., Lewis, J., Couturaud, B., Fitoussi, A., Nos, C., Falcou, M-C. (2003) Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of Surgery*, Vol. 237, Issue 1.
5. Giacalone, P. L., Roger, R., Dubon, O., El Gareh, N., Rihaoui, S., Taourel, P., Daurés, J. P. (2007) Comparative Study of the Accuracy of Breast Resection in Oncoplastic Surgery and Quadrantectomy in Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 14, 605–614.
6. Kaur, N., Petit, J. Y., Rietjens, M., Maffini, F., Luini, A., Gatti, G., Rey, P. C., Urban, C., De Lorenzi, F. (2005) Comparative Study of Surgical Margins in Oncoplastic Surgery and Quadrantectomy in Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 12(7), 1–7.
7. Nano, M. T., Gill, P. G., Kollias, J., Bochner, M. A., Carter, N., Winefield, H. R. (2005) Qualitative assessment of breast reconstruction in a specialist breast unit. *ANZ Journal of Surgery*, Vol. 75, Issue 6.

8. Kronowitz, S. J. (2010) Delayed-immediate breast reconstruction: technical and timing considerations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, Vol. 125, Issue 2.
9. Petit, J. Y., Gentilini, O., Rotmensz, N., Rey, P., Rietjens, M., Garusi, C., Botteri, E., De Lorenzi, F., Martella, S., Bosco, R., Khuthaila, D. K., Luini, A. (2008) Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2008 Dec. 112(3), 545–549.
10. Latvijas Vēža slimnieku reģistra nepublicētie dati, 1978–2008.
11. Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs. Veselības ekonomikas centra (VEC) dati (2009–2010).
12. Veselības aprūpes statistikas gadagrāmata, 2008.
13. Veselības aprūpes statistikas gadagrāmata, 2009.

Abstract

Breast cancer (BC) is the most frequent oncologic disease in women as well as the main cause of death in women aged from 35 to 65 years. More than a thousand new breast cancer patients are diagnosed in Latvia every year.

The aim of the study is to analyze BC incidence and trends in its surgical treatment in Latvia over the last 20 years, as well as the effects of modern treatment methods, especially oncoplastic surgery, on the structure of surgeries and the results of the treatment.

The study included medical records of 2447 female patients undergone surgery due to BC from January 1990 to December 2010.

The ratio between mastectomies (ME) and breast-conserving surgeries (BCS) and 5-year and 10-year survival were analyzed depending on the stage, the age of the patients, and the type of surgery.

The results of the investigation showed that surgical treatment tactics of BC patients in Latvia vary in accordance with the latest trends in the world: with the introduction of oncoplastic surgery (OS), the proportion of breast conserving surgery increased (during the last 20 years the increase is fivefold.). 5-year survival results also improved after breast-conserving surgeries.

The opportunity to diagnose BC in patients early and the use of oncoplastic surgery allow the doctors to increase the proportion of breast-conserving surgery in the overall structure without compromising the post-operative survival results.

Keywords: *breast cancer incidence, 5-year survival, breast-conserving surgery, oncoplastic surgery, axillary sentinel node biopsy.*

Vairogdziedera mezglu ultrasonoskopisko malignitātes kritēriju analīze pēc tievās adatas punkcijas biopsiju datiem

Ultrasound Characteristics of Thyroid Nodules: Prediction of Malignancy after Fine-Needle Aspiration Biopsy Series

Kristīne Ducena,¹ Ieva Strēle,² Pēteris Priedītis,³
Antra Bērziņa,⁴ Valdis Pīrāgs^{1,3}

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

² RSU Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra

³ P. Stradiņa KUS

⁴ RAKUS Terapeitiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīnika,
Kodolmedicīnas klīniskā daļa
E-pasts: kducena@inbox.lv

Pamatojums. Ultrasonogrāfija (US) ir pamatmetode vairogdziedera mezglu diagnostikā, savukārt tievās adatas biopsija (FNA) US kontrolē ir zelta standarts vairogdziedera mezglu malignitātes diagnostikā.

Pētījuma mērķis. Novērtēt vairogdziedera mezglu US malignitātes riska pazīmju sastopamību pacientiem ar dažādas morfoloģijas vairogdziedera mezgliem pēc FNA datiem un salīdzināt punkcijas rezultātus ar operācijas histoloģisko atradni.

Materiāli un metodes. Pētījuma iekļāvām 429 pacientus, kuriem izdarīja FNA US kontrolē. Diagnostikās aspirācijas biopsijas klasificējām kā benignas, aizdomīgas uz malignitāti un kā malignitātes gadījumus. Visām grupām analizējām sešus US malignitātes kritērijus: nehomogēnu struktūru, mikrokalcinātu esamību, izteikti pazeminātu ehogenitāti, neasu kontūru, nelīdzenu virsmu un centrālu haotisku vaskularizāciju, kā arī salīdzinājām punkcijas datus ar operācijas histoloģisko atradi pēc vēža reģistra.

Rezultāti. Salīdzinot benignus un malignus vairogdziedera mezglus, statistiski ticamu atšķirību demonstrē piecas no sešām analizētajām US pazīmēm (visas, izņemot nehomogēnu struktūru). Benignus vairogdziedera mezglus no mezgliem, kam ir aizdomas uz malignitāti, statistiski ticami atšķir divas no analizētajām US pazīmēm (izteikti pazemināta ehogenitāte un mikrokalcinātu esamība). Ja salīdzina aizdomīgus un malignus vairogdziedera mezglus, statistiski ticami atšķirīga ir tikai viena US malignitātes pazīme (centrāla haotiska vaskularizācija).

Benigno mezglu grupā US malignitātes pazīmju trūkst 18,2% pacientu, 1–2 US malignitātes riska pazīmes atrod 63,6%, 3–4 – 18,8%, savukārt 5–6 US malignitātes riska pazīmes nekonstatē nevienā gadījumā. Aizdomīgo mezglu grupā šo pazīmju trūkst 6,9% pacientu, 1–2 US malignitātes riska pazīmes atrod 44,8%, 3–4 – 48,3% pacientu, 5–6 pazīmes nekonstatē nevienā gadījumā. Ļaundabīgo mezglu grupā nekonstatē nevienu gadījumu, kad trūkst US

malignitātes riska pazīmju, 1–2 pazīmes atrod 31,0%, 3–4 – 58,6%, savukārt 5–6 pazīmes kombinējas 10,3% pacientu.

Secinājām, ka no 32 pacientiem, kuriem punkcijā konstatēja vairogdziedzera vēzi, histoloģija to apstiprināja 28 pacientiem (87,5%).

Secinājumi. Pirmkārt, pierādījām, ka piecas no analizētajām sešām US malignitātes riska pazīmēm – mikrokalcinātu esamība, hipohogenitāte, neasa mezgla kontūra, nelīdzena virsma un centrāla haotiska vaskularizācija – norāda uz lielāku ļaundabīga mezgla iespējamību, salīdzinot benignus mezglus ar maligniem, savukārt divas pazīmes – mikrokalcinātu esamība un izteikta hipohogenitāte – palīdz atšķirt benignus mezglus no aizdomīgiem mezgliem. Otrkārt, FNA ir metode ar augstu pozitīvo paredzošo vērtību, vismaz 87,5 gadījumu tās demonstrētā malignitāte apstiprinās pēcoperācijas histoloģiskajā izmeklēšanā.

Tekstā izmantotie saīsinājumi. PTC – papillārs vairogdziedzera vēzis, FTC – folikulārs vairogdziedzera vēzis, MTC – medulārs vairogdziedzera vēzis, ATC – anaplastisks vairogdziedzera vēzis, TSH – tireoīdstimulējošais hormons, VEC – Veselības ekonomikas centrs, ATA – *American Thyroid Association*, NCI – *National Cancer Institute*.

Atslēgvārdi: vairogdziedzēris, ultrasonogrāfija (US), tievās adatas aspirācijas biopsija (FNA).

Ievads

Vairogdziedzera mezgli ir bieži sastopami pieaugušo populācijā. Palpējot vairogdziedzēri, tos atrod 4–8% gadījumu, 10–41% tos detektē ultrasonogrāfiskajā izmeklēšanā un 50% – autopsiju sērijās [1, 2]. Mezglu ģenēze ir multifaktoriāla: tie attīstās ārējās vides, endogēno hormonālo faktoru un ģenētiskās predispozīcijas mijiedarbības rezultātā. Galvenie riska faktori mezglu izcelsmē ir joda deficīts konkrētā ģeogrāfiskā apvidū un jonizējošā radiācija. Mezglus pastiprināti atklāj, populācijai novecojot, kā arī pateicoties attēldiagnostikas metožu pieaugumam galvas un kakla patoloģiju diagnostikā [3].

Lielākā daļa vairogdziedzera mezglu ir asimptomātiski un sūdzības nerada, taču simptomu trūkums neizslēdz malignitāti un ir pierādīts, ka slēptu vairogdziedzera vēžu sastopamība autopsijās ir vidēji 6% gadījumu [4].

Vairogdziedzera vēzis ir visbiežāk sastopamais endokrīnais audzējs, tā sastopamība ir apmēram 20–80 gadījumu uz miljonu iedzīvotāju gadā ar letalitāti 5–8 gadījumi uz miljonu iedzīvotāju gadā. ASV diagnosticē vidēji 37 000 jaunu gadījumu gadā. Vairogdziedzera vēža incidence ir 2–3 reizes lielāka sievietēm, piemēram, ASV laika posmā no 2000. līdz 2004. gadam bija 4,3 gadījumi uz 100 000 vīriešu un 12,5 gadījumi uz 100 000 sieviešu pēc SEER datubāzes (*Survival, Epidemiology and End Results*). Citur pasaulē incidence atšķiras dažādos ģeogrāfiskos apvidos un ir augstāka ekonomiski attīstītajās valstīs. Augstākā sastopamība novērota Ziemeļamerikā un Klusā okeāna salās (īpaši Havaju salās un Filipīnās), Īslandē un Vidējos Austrumos. Incidences atšķirības vērojamas arī starp etniskajām grupām, piemēram ASV balto iedzīvotāju vidū vairogdziedzera vēža incidence ir divas reizes lielāka nekā ASV indiāņiem vai Aļaskas pamatiedzīvotājiem. Vairogdziedzera vēzis reti ir bērniem, tā sastopamība strauji pieaug vecumā pēc 20 gadiem un maksimumu sasniedz sievietēm vēlīnā reproduktīvā periodā, savukārt vīriešiem sestajā mūža dekādē [5, 6].

Vairogdziedzera vēža incidence visā pasaulē būtiski ir palielinājusies pēdējo trīsdesmit gadu laikā. Pēc SEER datiem, ASV tā ir trīskāršojusies kopš 1973. gada, savukārt mirstība ir palikusi nemainīga [7, 8]. Vairogdziedzera vēzis ir septītais biežākais ļaundabīgais audzējs baltās rases sievietēm ASV. Vēža incidences pieaugums galvenokārt attiecināms uz papillārajiem audzējiem, savukārt folikulāro, medulāro un anaplastisko audzēju sastopamība nav būtiski mainījusies. Tas skaidrojams, pirmkārt, ar ievērojami uzlaboto diagnostiku, pateicoties augstas rezolūcijas USG un FNA ieviešanai klīniskajā praksē, jo aptuveni puse no pieauguma attiecināma uz audzējiem, kas ir < 1cm, un pārējie 40% – uz audzējiem, kuru izmēri ir 1–2 cm. Otrkārt, labāk tiek atpazīti papillāras karcinomas folikulārais variants, kas agrāk tika skaidrots kā folikulārs vēzis [9].

Latvijā 2009. gadā LOC Terapeitiskās radioloģijas klīnikā ārstējušies 146 pacienti: 25 vīrieši, 121 sieviete. No tiem 126 gadījumos ir apstiprināts papillārs vairogdziedzera vēzis, 13 gadījumos – folikulārs, 4 – medulārs, 2 – anaplastisks vairogdziedzera vēzis, bet 1 pacientam pierādīta vairogdziedzera maligna limfoma. Pēc VEC pieejamās informācijas, 2009. gadā Latvijā pavisam reģistrēti 190 saslimšanas gadījumi ar vairogdziedzera vēzi: 36 vīrieši un 154 sievietes.

Vairogdziedzera mezglu diagnostika

Augstas rezolūcijas ultrasonogrāfija ir pamatmetode vairogdziedzera mezglu diagnostikā [10].

Ultrasonoskopiskais skrīnings ir rekomendēts visiem pacientiem ar palielinātu vairogdziedzera vēža risku (vairogdziedzera vēzis ģimenes anamnēzē, MEN2b vai jonizējošais starojums anamnēzē). Tā kā vairogdziedzera mezgli ir ļoti izplatīti un tikai neliela daļa no tiem ir maligni, US sniedz papildu informāciju, kas palīdz novērtēt mezgla malignitātes iespējamību, izvērtēt, kuriem mezgliem nepieciešama tievās adatas punkcijas biopsija (*fine needle aspiration* – FNA) [11].

Atkārtotu pētījumu rezultātā ir noteiktas vairākas potenciālas US riska pazīmes, kuras palīdz identificēt vairogdziedzera malignitāti: mikrokalcinātu esamība, krasi izteikta mezgla hipohogenitāte, neregulāras robežas, halo zonas trūkums, mezgla augstums lielāks nekā platums un haotiska centrāla vaskularizācija [32, 33].

Mikrokalcināti ir US pazīme ar visaugstāko pozitīvo paredzošo vērtību (41,8–94,2%), tās specifiskums ir 85,8–95%. Mikrokalcināti ir sīki psammoma ķermenīši, 10–100 μm apaļi lamināri kalcija depozīti, kuri raksturīgi lielākai daļai primāro vairogdziedzera audzēju, īpaši PTC, tomēr tos atrod arī pie folikulāriem un anaplastiskiem audzējiem, kā arī Hašimoto tireodīta un folikulāru adenomu gadījumos [32, 33].

Krasi izteikta hipohogenitāte raksturīga maligniem mezgliem: gan karcinomas, gan primāras vairogdziedzera limfomas tipiski manifestējas kā solīdi hipohogēni veidojumi, salīdzinot ar normālo vairogdziedzera parenhīmu. Abu iepriekš minēto pazīmju kombinācijai raksturīga augsta jutība (87%), bet zems specifiskums (15,6–27%) un zema pozitīvā paredzošā vērtība [32, 33].

Halo zona jeb hipohogēna josla ap vairogdziedzera mezglu ir US pazīme, kas raksturīga benignam mezglam, tās specifiskums sasniedz pat 95% [33].

Neasi konturēts mezgls aprakstīts gadījumos, ja vairāk nekā 50% no tā robežas nav skaidri vizualizējami [32, 33, 34]. Neasa kontūra un neregulāras robežas liek domāt par malignu infiltrāciju apkārtējā vairogdziedzera parenhīmā. Tomēr zinātniskajā literatūrā analizētā neaso kontūru un neregulāro robežu jutība ļoti variē, vidēji no 7 līdz 97%.

Mezglā augstums > platums raksturīgs ovālas formas mezgliem. Pēdējā laikā ir ļoti daudz pētījumu, kas apliecina: ja mezgla augstums pārsniedz platumu, tas ir potenciāli maligns. Šīs pazīmes vidējais specifiskums ir 93% [33, 34, 35].

Vaskularitāti vairogdziedzera mezglā analizē ar krāsu doplera palīdzību. Malignitātes gadījumā raksturīga izteikta hipervaskularitāte, kuru pārsvarā vizualizē mezgla centrālajā daļā. To sastop 69–74% visu vairogdziedzera vēžu gadījumu [32, 33, 34]. Visu US pazīmju jutības, specifiskuma, pozitīvās un negatīvās paredzošās vērtības izteikti variē dažādos pētījumos, un nevienas atsevišķas US pazīmes diagnostiskā precizitāte nepārsniedz 75%. Piemēram, hipoechogenitātei ir relatīvi augsta jutība, bet zems specifiskums (58,5%). Turpretim citiem kritērijiem, piemēram, mikrokalcinātu esamībai, ir ļoti augsta pozitīva paredzošā vērtība – 41,8–94,2%, bet tos atrod tikai 26,1–59,1% no visiem vairogdziedzera audzējiem (zema jutība). Kombinējot vairākus US kritērijus, diagnostiskā precizitāte pieaug līdz 78% [32, 33, 34].

Ultrasonogrāfiskās pazīmes, kas palīdz atšķirt labdabīgus mezglus no ļaundabīgiem, aprakstītas tabulā.

Tabula

US pazīmes, kuras izmanto benignu un malignu mezglu diferenciālajā diagnostikā

US features for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules

Benigni	Maligni
Normāla ehogenitāte vai hiperehogēna struktūra	Hipoehogēna struktūra
Rupji kalcināti	Mikrokalcinātu klātbūtne
Plāna, labi izteikta halo zona	Iztrūkst halo zonas
Regulāras robežas	Neregulāras robežas
Nevēro invazīvu augšanu	Invazīva augšana
Nav reģionālas limfadenopātijas	Reģionāla limfadenopātija
Vāja, perifēra vaskularizācija	Intranodulāra, centrāla vaskularizācija
Mezglā platums > augstumu	Mezglā augstums > platumu

Indikācijas tievās adatas punkcijas (FNA) biopsijai

Tievās adatas punkcijas biopsija ir metode, ar kuras palīdzību iegūst materiālu citoloģiskai izmeklēšanai. Metodei raksturīga augsta jutība (65–98%) un specifiskums (72–100%) vairogdziedzera vēža diagnostikā, un tā joprojām ir zelta standarts vairogdziedzera mezglu un limfmezglu malignitātes diagnostikā. Pētījumi rāda, ka neskaidros gadījumos FNA samazina diagnostiskas tireoīdektomijas nepieciešamību līdz pat 50% gadījumu [11, 12].

Lai izvērtētu, vai palpējamam mezglam nepieciešama FNA, jāievēc detalizēta anamnēze un jāveic fizikāla izmeklēšana, ietverot kakla limfmezglu palpāciju. Mezglu laboratoriskajā diagnostikā izmanto seruma TSH līmeņa noteikšanu.

Ja TSH ir supresēts, tas ir signāls, ka mezgls varētu būt toksiska adenoma un diagnozes apstiprināšanai indicēta scintigrāfija. Taču vairāk nekā 90% gadījumu TSH līmenis ir normāls vai paaugstināts, tāpēc šajos gadījumos nākamais solis pēc ultrasonogrāfijas ir tievās adatas punkcijas biopsija [13].

Vairogdziedzera mezgliem, kurus atklāj nejauši, piemēram izdarot doplerogrāfiju galvas un kakla asinsvadiem, malignitātes risks ir aptuveni 10%. Šiem mezgliem ir indicēta detalizēta US izmeklēšana. Ja mezgla izmērs pārsniedz 1–1,5 cm, jāizdara FNA, ja vien mezgls nav vienkārša cista. FNA var aizstāt ar klīnisku novērošanu (ar 6–18 mēnešu intervāliem) gadījumos, ja mezgls ir > 1 cm un nav atrodamas US malignitātes riska pazīmes (tab.) [14, 15].

Vairogdziedzera citoloģiskās diagnostikas terminoloģija un morfoloģiskie kritēriji

Neskatoties uz FNA jau ilglaicīgo lietojumu klīniskajā praksē, joprojām dažādas profesionālas organizācijas piedāvā atšķirīgu terminoloģiju, diagnostiskos kritērijus, novērošanas taktiku un terapijas iespējas, joprojām nav universālas akceptētas vadlīnijas un rekomendācijas. Viena no visbiežāk praksē lietotajām klasifikācijas sistēmām sastāv no sešām kategorijām. Pēc tās FNA aspirātus iedala labdabīgos (benignos), atipiskos, aizdomas par folikulāru neoplāziju (indeterminētos)), aizdomīgos uz malignitāti, malignos un nediagnostiskos paraugos [16, 17].

Benigna citoloģiskā atrade. Šai kategorijai raksturīgs zems malignitātes risks (< 1%) un visbiežāk to sastop mezglainas strumas, Hašimoto tireodīta, hiperplastisku, adenomatozu vai koloīdu mezglu gadījumos, tāpēc tālākā taktika dažādām institūcijām un klīnicistiem ir ļoti atšķirīga. Tā kā kļūdaini negatīvas atbildes sastop līdz pat 5% benignu vairogdziedzera mezglu gadījumos, tiek rekomendēta rūpīga klīniskā novērošana. Pacientiem ar multipliem vairogdziedzera mezgliem ir tāds pats malignitātes risks kā viena mezgla gadījumos, tāpēc novērošanas protokols neatšķiras. Mezgliem ar aizdomīgām US pazīmēm ir indicēta biežāka (reizi 6 mēnešos) klīniskā un US novērošana dinamikā, lai gan ir benigna FNA atrade. Labdabīgus mezglus dinamikā novēro ar palpācijas un US palīdzību. Ja konstatē būtisku mezgla palielināšanos vai negatīvas izmaiņas US (piemēram, neregulāras mezgla robežas vai centrālu hipervaskularizāciju), rekomendē atkārtotu FNA vai ķirurģisku terapiju. US ir vislabākā metode, lai detektētu izmaiņas mezgla izmēros. Lai arī nav universāla pieņēmuma, ko nozīmē „būtiska mezgla palielināšanās”, gan ATA (*American Thyroid Association*), gan NCI (*National Cancer Institute*) deklarējuši, ka mezgla tilpuma pieaugums par 20% ar minimālu palielināšanos (vismaz par 2 mm) divās vai vairākās dimensijās uzskatāms par nozīmīgu. Abas institūcijas arī rekomendē tālāku klīnisko novērošanu citoloģiskiem benigniem un viegli palpējamiem mezgliem, kuri parādījušies no jauna ar 6–18 mēnešu intervālu [18, 19].

Atipiska citoloģiskā atrade. Malignitātes risks svārstās starp 5–10%. Ļoti heterogēna grupa, ietver visus gadījumus, kad citoloģija nav pārliecinoši benigna, tomēr morfoloģiska atipija ir nepietiekama, lai apstiprinātu folikulāru neoplazmu, Hirtles šūnu neoplazmu vai izteiktu aizdomas par malignitāti. Daudzi autori uzskata, ka šī kategorija ir ļoti apgrūtināša klīnicistiem, lai lemtu par tālāko

taktiku, tāpēc tā būtu jāoptimizē un citoloģiskajos paraugos to nevajadzētu sastapt biežāk par 7% gadījumu. Novērošanas taktikas ir ļoti pretrunīgas, jo uzskata, ka šai grupai raksturīgs zems specifiskums un pozitīva paredzošā vērtība. Daži autori rekomendē atkārtot FNA, US un veikt izmeklēšanu ar radioaktīvajiem izotopiem, kā arī neskaidros gadījumos izmantot imunocitokīmiju, lai uzlabotu diagnostisko precizitāti, un dinamikā sekot līdzī US malignitātes riska pazīmēm. NCI dažiem pacientiem rekomendē neatkarīga eksperta, citologa konsultāciju gadījumos, ja sākotnējā diagnoze ir atipija vai neskaidrs bojājums [20, 21].

Aizdomas par folikulāru neoplāziju (indeterminēta atrade). Malignitātes risks svārstās no 20 līdz 30%. Šī kategorija ietver nepapillārus folikulāras morfoloģijas vai Hirtles šūnu bojājumus vai neoplāzijas. Lielākā daļa pētījumu rāda, ka līdz pat 20% vairogdziedzera mezglu, kas citoloģijā klasificēti ka folikulāras neoplazmas, operācijas histoloģiskais materiāls apstiprina malignitāti. Malignitātes risks Hirtles šūnu bojājumu gadījumos pārsniedz 20%, ja mezgls ir $\geq 3,5$ cm. Pacientiem ar FNA pierādītu folikulāru neoplazmu rekomendē ķirurģisku eksplorāciju. Parasti izdara lobektomiju ar sekojošu materiāla histoloģisko izmeklēšanu, lai novērtētu mezgla kapsulāro un vaskulāro invāziju. Ja histoloģijā diagnosticē papillāru vai folikulāru karcinomu, jāizdara totāla tireoidektomija, jo lobektomija ir pietiekama tikai mazu, neinvazīvu audzēju gadījumos [22, 23].

Aizdomas par malignitāti. Šī kategorija ietver

- aizdomas par papillāru vēzi (PTC). **Lielākai daļai no šīs grupas (50–75%) atrod papillāras karcinomas folikulāro variantu;**
- aizdomas par medulāru (MTC) vēzi. Šī grupa ietver visus gadījumus, kad citoloģiskā atrade ir nepietiekama, lai pārliecinoši apstiprinātu diagnozi un noteiktu imunohistoķīmisko kalcitonīna ekspresiju, tāpēc rekomendē papildus noteikt kalcitonīna līmeni asins serumā;
- aizdomas par citu primāru vai sekundāru (metastātisku) vēzi;
- aizdomas par anaplastisku vēzi (ATC) (totālu bojāto šūnu nekrozi).

Pacientiem, kuriem FNA rada aizdomas par malignitāti, nepieciešama ķirurga konsultācija. Operācijas steidzamība ir atkarīga no histoloģiskā apraksta un pacienta vispārējā stāvokļa [24].

Apstiprināta malignitāte. Citoloģiskais paraugs pārliecinoši apstiprina papillāru, folikulāru (FTC), medulāru, anaplastisku vai metastātisku vēzi. Kļūdaini pozitīva atrade malignitātes gadījumos ir $< 1\%$. Šajos gadījumos visiem pacientiem indicēta ķirurģiska ārstēšana. Ja pastāv izdomas par metastātisku vēzi, citologam jānorāda iespējamā primārā audzēja lokalizācija. NCI ierosinājis, ka metastāžu gadījumā nepieciešama vairogdziedzera ķirurģija, ja vien nav klīnisku kontrindikāciju [25, 26].

Nediagnostiska atrade. Ar to saprot gadījumus, kad analizējamā paraugā atrod ļoti maz šūnu vai trūkst vairogdziedzera folikulāro šūnu, kā arī situācijas, kad materiāls pārsvarā satur perifērās asinis vai cistas saturu. Ja materiāls satur cistas šķidrumu, lielākā daļa autoru rekomendē atkārtot FNA 6–18 mēnešu laikā, jo parasti cistiskie bojājumi ir saistīti ar zemu malignitātes iespēju. Solīdu mezglu gadījumos rekomendē atkārtot FNA, tiklīdz tas iespējams, un, ja atkārtoti saņem nediagnostisku

atbildi, jāapsver ķirurģiska ārstēšana, jo malignitātes risks var būt 9% šo gadījumu. Ja pacients izvēlas nogaidošu taktiku un mezgls ir ≤ 1 cm, alternatīva ķirurģijai ir ultrasonoskopiskā novērošana. Ja dinamika konstatē mezgla palielināšanos, tad rekomendē atkārtotu punkciju vai ķirurģisku ārstēšanu [27].

Materiāli un metodes

Pacienti. Mēs retrospektīvi analizējām pacientus, kuriem no 2009. līdz 2010. gadam izdarīja vairogdziedzera ultrasonogrāfiju ar sekojošu tievas adatas aspirācijas biopsiju. Ultrasonoskopiju un punkciju veica viens pieredzējis speciālists – ārsts radiologs diagnostis. Pētījumā iekļāvām 428 pacientus ar vairogdziedzera mezgliem. No tiem 374 bija sievietes vecumā no 15 līdz 85 gadiem (vidējais vecums 54,5 gadi) un 54 vīrieši vecumā no 21 līdz 82 gadiem (58,2 gadi).

Diagnostiskie kritēriji. Pētījuma pacientiem analizējām **sešus ultrasonoskopiskos vairogdziedzera malignitātes kritērijus: nehomogēnu struktūru, mikrokalcinātu esamību, izteikti pazeminātu ehogenitāti, neasu kontūru, nelīdzenu virsmu un centrālu haotisku vaskularizāciju**, kā arī salīdzinājām punkcijas datus ar operācijas histoloģisko atradi pēc vēža reģistra.

Tievās adatas punkcijas biopsijas laikā katram pacientam materiālu aspirēja uz 4 priekšmetstikliņiem. Materiāla apstrādē izmantoja hematoksilīna eozīna krāsošanas metodi. Paraugus uzskatīja par nediagnostiskiem gadījumos, ja izrādījās nepietiekams šūnu materiāls, respektīvi, vairāk nekā sešas šūnu grupas saturēja mazāk par 10 šūnām katra un nebija pierādījumu par atipisku šūnu klātbūtni. Diagnostiskās aspirācijas (385) biopsijas klasificējām kā benignas (324), atipiskas (9), aizdomīgas uz malignitāti (20) vai kā apstiprinātas malignitātes gadījumus (32). Neinformatīvas bija 43 punkcijas biopsijas, kurās analizējamais paraugs pārsvarā saturēja perifērās asinis vai cistas šķidrumu vai konstatēja par maz analizējamo šūnu.

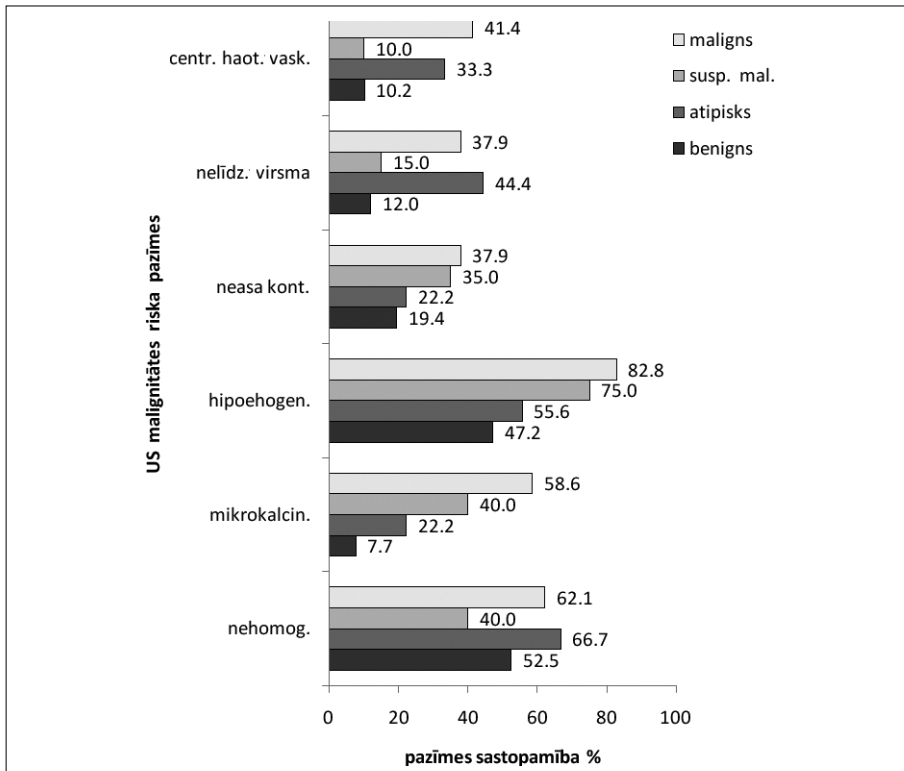
Pēc RAKUS Terapeitiskās radioloģijas nodaļas datubāzes datiem analizējām visus gadījumus, kad tievās adatas aspirācijas biopsija atklāja atipiju, radīja aizdomas par malignitāti vai vairogdziedzera vēzi. Šiem pacientiem salīdzinājām citoloģisko ainu ar histoloģisko atradi pēc vairogdziedzera operācijas un iegūtajos datos novērtējām punkcijas diagnostisko precizitāti.

Statistika. Statiskajās analizēs izmantojām *PASW Statistics 18* programmu. Galvenie darba uzdevumi datu apstrādē bija šādi:

- novērtēt ultrasonoskopisko vairogdziedzera mezglu malignitātes pazīmju sastopamību dažādas morfoloģijas mezglu gadījumos;
- atrast diagnostiski visaizdomīgāko pazīmju kombināciju, kas palīdzētu laikus atlasīt mezglus, kuriem indicēta punkcija;
- analizēt tievās adatas punkcijas biopsijas diagnostisko precizitāti, salīdzinot citoloģisko un histoloģisko atradi.

Papildus analizējām arī potenciālos riska faktorus: pacienta vecumu, iedalot kategorijās (< 45, 45–59, 60–74, ≥ 75 gadi), un pacienta dzimumu. Ultrasonoskopisko malignitātes riska pazīmju apstrādē lietojām χ^2 testu un *Fischer's exact test*, ja sagaidāmo gadījumu skaits apakšgrupā bija mazāks par 5.

Rezultāti un US malignitātes riska pazīmju novērtējums. Salīdzinot US pazīmju sastopamību 4 citoloģijas grupās, statistiski ticamas atšķirības konstatē četrām US malignitātes riska pazīmēm: hipoehogenitātei, mikrokalcinātiem, nelīdzenai kontūrai un centrālai haotiskai vaskularizācijai ($p < 0,001$), savukārt divas pazīmes – mezgla nehomogenitāte un neasa kontūra – statistiski ticamu atšķirību nedemonstrē (1. att.).



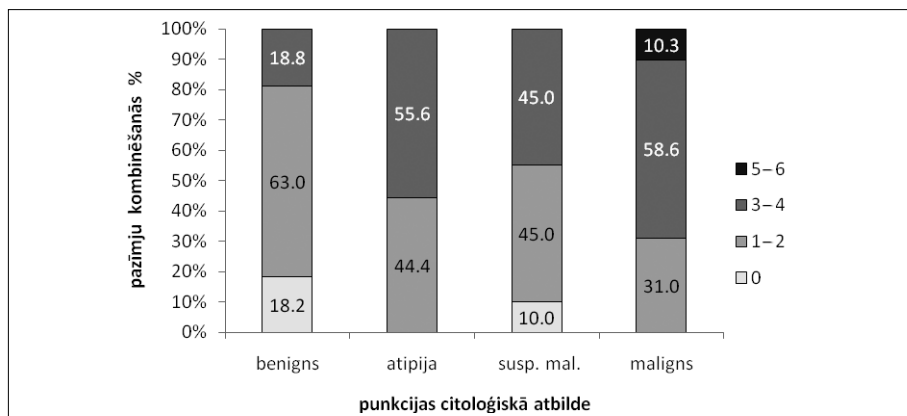
1. attēls. US malignitātes riska pazīmju sastopamība analizētajās citoloģiskajās grupās

Fig. 1. Prevalence of US malignancy risk features in analysed FNA groups

Benignus vairogdziedzera mezglus **no maligniem** mezgliem atšķir piecas no sešām analizējamām US pazīmēm (hipoehogēns mezgls, mikrokalcinātu esamība, nelīdzena virsma, centrāla haotiska vaskularizācija ($p < 0,001$), neasa kontūra ($p = 0,031$)). **Benignus** vairogdziedzera mezglus **no atipiskiem** mezgliem statistiski ticami atšķir tikai viena no sešām analizētajām US riska pazīmēm: nelīdzena virsma ($p = 0,019$), un ir tendence atšķirties vaskularizācijai ($p = 0,062$). Ja salīdzina **atipiskus un aizdomīgus** mezglus, statistiski ticamas atšķirības nenovēro nevienai no analizētajām pazīmēm, savukārt, ja salīdzina **aizdomīgus uz malignitāti un malignus** mezglus, statistiski ticami no pārējām analizētajām US pazīmēm atšķiras tikai centrāla haotiska vaskularizācija ($p = 0,017$). Ja savstarpēji salīdzina **benignus un aizdomīgus uz malignitāti** mezglus, statistiski ticami atšķiras divas no analizētajām

pazīmēm: mikrokalcinātu esamība ($p < 0,001$,) un hipoehogenitāte ($p = 0,016$). Ja salīdzina US pazīmju sastopamību starp **atipiskiem un maligniem** mezgliem, statistiski ticami neatšķiras neviens no sešām analizētajām pazīmēm.

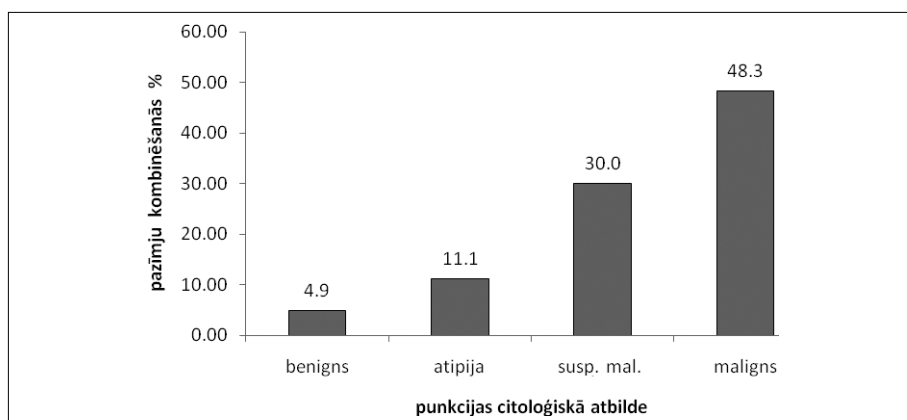
Arī vairāku pazīmju vienlaicīga esamība statistiski ticami atšķiras citoloģijas grupās ($p < 0,001$) (2. att.).



2. attēls. US malignitātes riska pazīmju kombinēšanās (%) citoloģiskajās grupās

Fig. 2. Prevalence of US malignancy feature combinations (%) in analysed FNA groups

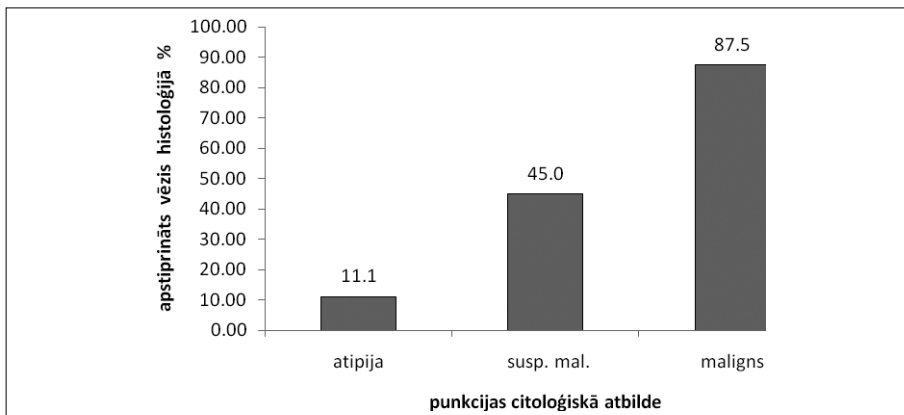
Benignus mezglus no aizdomīgiem uz malignitāti mezgliem statistiski ticami atšķir divas no analizētajām sešām US malignitātes riska pazīmēm: mikrokalcinātu esamība ($p < 0,001$, *Fishers Exact Test*) un hipoehogenitāte ($p = 0,016$), tāpēc pārbaudījām šo divu pazīmju kombinācijas sastopamību visās analizējamās citoloģiskās grupās ($p < 0,001$) (3. att.).



3. attēls. US pazīmju – mikrokalcinātu un hipoehogenitātes – kombinēšanās analizētajās citoloģiskajās grupās

Fig. 3. Combination of microcalcines and hypoechogenicity (%) in analysed FNA groups

Pēc RAKUS Terapeitiskās radioloģijas nodaļas datubāzes datiem analizējām visus gadījumus, kad tievās adatas aspirācijas biopsija atklāja atipiju, radīja aizdomas par malignitāti vai vairogdziedzera vēzi. Šiem pacientiem salīdzinājām citoloģisko ainu ar histoloģisko atradi pēc vairogdziedzera operācijas un iegūtajos datos novērtējām punkcijas diagnostisko precizitāti. Rezultāti liecina, ka no 32 pacientiem, kuriem punkcijā konstatēja vairogdziedzera vēzi, histoloģija to apstiprināja 28 pacientiem jeb 87,5% gadījumu; mezgliem, kuri bija aizdomīgi uz malignitāti, operācijas materiālā vēzi pierādīja 9 pacientiem jeb 45% gadījumu; savukārt no 9 pacientiem, kuriem punkcijā konstatēja atipiju, histoloģija to apstiprināja 1 gadījumā jeb 11,1% (4. att.).



4. attēls. FNA biopsiju salīdzinājums ar histoloģisko atradi

Fig. 4. Comparison between FNA data and histological findings

Diskusija

Ikdienas praksē problēmas pieņemt pareizo lēmumu nerada benigne un pārliecinoši malignie mezgli, jo to novērošanas algoritmi ir skaidri definēti, bet grūtības rodas atipisko un aizdomīgo mezglu gadījumos. **Mūsu pētījumā secinājām, ka, salīdzinot benignus un malignus vairogdziedzera mezglus, statistiski ticamu atšķirību rāda piecas no sešām analizējamām US pazīmēm (hipoehogēns mezgls, mikrokalcinātu esamība, nelīdzena virsma, centrāla haotiska vaskularizācija ($p < 0,001$), neasa kontūra ($p = 0,031$), savukārt benignus mezglus no aizdomīgiem mezgliem statistiski ticami atšķir divas pazīmes: mikrokalcinātu esamība ($p < 0,001$,) un hipoehogenitāte ($p = 0,016$).**

Analizējot zinātnisko literatūru, ir skaidrs, ka dažādiem pētniekiem US pazīmju jutības, specifiskuma, pozitīvās un negatīvās paredzošās vērtības izteikti variē un nevienas atsevišķas US pazīmes diagnostiskā precizitāte nepārsniedz 75%, savukārt, kombinējot vairākus US kritērijus, tā pieaug līdz 78% [32, 33, 34]. Piemēram, hipoehogenitātei ir relatīvi augsta jutība, bet zems specifiskums (58,5%) un zema pozitīva paredzošā vērtība, kā arī novērots, ka apmēram 55%

benignu mezglu manifestējas kā solīdi hipoehogēni veidojumi, savukārt krasi izteiktas hipoehogenitātes specifiskums sasniedz pat 94%, bet jutība pazeminās līdz 12%. Citiem kritērijiem, piemēram, mikrokalcinātu esamībai, ir ļoti augsta pozitīva paredzošā vērtība (41,8–94,2%), bet tos atrod tikai 26,1–59,1% no visiem vairogdziedzera audzējiem (zema jutība) [32, 33, 34].

Labi zināms, ka halo zonas esamība ir augsti specifiska benignam mezglam, tomēr tās trūkst pusei visu labdabīgo mezglu, turklāt 10–25% no visiem PTC ir daļēji vai pat pilnīgi izteikta halo zona. Līdzīgi dati atrodami arī tādām US pazīmēm kā neasa kontūra un neregulāras robežas: 15–59% benignu mezglu ir vāji norobežoti un tiem raksturīgas mikrolobulācijas vai makrolobulācijas (adenomatozi mezgli). Arī vaskularitāte nav individuāli specifiska vairogdziedzera malignitātes pazīme. *Frates* un līdzautori aprakstījuši, ka vairāk nekā 50% benignu mezglu ir hipervaskulāri [32]. Turpretim pilnīga avaskularitāte ir lietderīga pazīme: pilnīgi avaskulāri mezgli praktiski nekad nav maligni. Kombinējot vairākus US kritērijus, diagnostiskā precizitāte pieaug līdz 78% [32, 33, 34]. Arī mūsu pētījumā konstatējām, ka benignus mezglus no aizdomīgiem uz malignitāti mezgliem atšķir divas US malignitātes riska pazīmes: mikrokalcinātu esamība un mezgla hipoehogenitāte. Tās kombinējot, novērojām, ka abas pazīmes atrod gandrīz pusei (48,3%) pacientu ar maligniem vairogdziedzera mezgliem un tikai 4,9% pacientu ar benigniem mezgliem. Tātad varam secināt, ka abu pazīmju vienlaicīga esamība palīdz diagnosticēt iespējamo vairogdziedzera malignitāti.

Mūsu pētījumā US malignitātes pazīmju sastopamību varēja ietekmēt arī pacientu atlases īpatnības. Tā kā pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem jau bija nolikta FNA, pētījuma populācija jau reprezentēja pacientus ar augstāku malignitātes risku, turklāt par FNA indikāciju noderēja pašas US riska pazīmes. Iespējams, rezultāti atšķirtos, ja pētījumā iekļautu arī pacientus ar incidentalomām jeb nejauši diagnosticētiem vairogdziedzera mezgliem. Tādējādi mūsu pētījumā konstatētās US malignitātes pazīmju atšķirības citoloģiskajās grupās nav attiecināmas uz jebkuru vairogdziedzera mezglu gadījumu.

Tievās adatas punkcijas biopsija joprojām ir vissvarīgākā metode vairogdziedzera mezglu malignitātes diagnostikā, lai izšķirtos par tālāko taktiku – novērot vai operēt.

Pētījumā iekļāvām 428 pacientus, kuriem veica FNA US kontrolē. Rezultātā ieguvām 428 aspirācijas, no kurām diagnostiskas jeb adekvātas bija 385, benignas 324, atipiskas 9, aizdomīgas uz malignitāti 20, un 29 pacientiem konstatēja pārliecināšu malignitāti. Nediagnostiskas aspirācijas mūsu pētījumā konstatēja apmēram 10% gadījumu jeb 43 paraugos, to sastopamība vidēji Eiropas valstu klīnikās svārstās no 10 līdz 15% gadījumu. Iegūtajos paraugos parasti konstatē perifērās asinis vai cistas šķidrums [33]. Neizdevušos aspirāciju ir iespējams atkārtot, bet atipiski un aizdomīgi gadījumi ir dilemma klīnicistam, tāpēc salīdzinājām punkciju biopsiju rezultātus ar histoloģisko atradi operācijas materiālā un secinājām, ka no 32 pacientiem, kuriem punkcijā konstatēja vairogdziedzera vēzi, histoloģija to apstiprināja 28 pacientiem jeb 87,5% gadījumu; mezgliem, kuri bija aizdomīgi uz malignitāti, operācijas materiālā vēzi pierādīja 9 pacientiem jeb 45% gadījumu, savukārt no 9 pacientiem, kuriem punkcija atklāja atipiju, histoloģija to apstiprināja 1 gadījumā

jeb 11,1%. Mūsu rezultāti ir līdzīgi, salīdzinot ar analizēto zinātnisko literatūru, kur malignitātes risks atipisko mezglu gadījumos ir ap 5–10%. Tas nedaudz atšķiras aizdomīgo mezglu grupā (pētnieciskajā literatūrā ap 20–30%, mūsu pētījuma 45%) un izskaidrojams ar nelielo analizējamo pacientu grupu, kā arī ar citoloģiskās diagnostikas problēmām Latvijā. Apkopojot punkciju biopsiju rezultātus, var secināt, ka pacientus, kuriem biopsijas paraugā konstatē folikulāru bojājumu jeb izsaka aizdomas par folikulāru neoplāziju, joprojām klasificē vienā grupā ar pacientiem, kuriem pastāv aizdomas par malignitāti, un atsevišķi netiek nodalīta folikulārās neoplāzijas grupa.

Protams, viens no grūtākajiem patologa uzdevumiem ir atšķirt folikulāru adenomu no minimāli invazīvas karcinomas. Folikulāra adenoma veido līdz pat 90% visu vairogdziedzera audzēju, un līdz pat 20% šo gadījumu punkcija atklāj folikulāro šūnu proliferāciju, nenorādot, vai audzējs ir benigns vai maligns, taču ir zināms, ka abiem audzējiem ir daudz kopīgu bioloģisko īpašību.

- Abiem audzēja veidiem ir līdzīgs histopatoloģiskais raksturojums, izņemot invāzijas esamību.
- Folikulārās karcinomas reti ir ļoti mazas. Tikai apmēram 3–5% gadījumu tās ir mazākas vai vienādas ar 1 cm, pretēji 27% papilārās karcinomas. Tas rosina domāt, ka daudzas folikulārās karcinomas attīstās no jau esošiem audu bojājumiem, nevis *de novo* [28, 29].
- Folikulārās karcinomas tipiski manifestējas 8–10 gadus vēlāk nekā folikulārās adenomas un ir lielākas izmēros, tas liecina par progresiju ilgākā laikā [30, 31].

Turpretim daļa pētījumu demonstrē, ka ne vienmēr adenomas pārvēršanās par karcinomu ir folikulārās karcinogēneses paradigma, jo PAX8/PPAR γ gēnu translokācijas vēro lielākai daļai folikulāru karcinomu, taču samērā reti folikulāru adenomu gadījumos. Tas rosina domāt, ka audzējiem ar šo ģenētisko defektu raksturīgs savs alternatīvs ģenētiskais attīstības mehānisms bez iepriekš esošas adenomas.

Galvenā histoloģiskā atšķirīgā iezīme ir kapsulas cauraugšana vai asinsvadu invāzija. Tomēr nereti viegla kapsulas cauraugšana raksturīga arī labdabīgiem folikulāriem audzējiem. Turklāt abiem audzēju tipiem vēro dažādas attīstības pakāpes šūnu atipiju un pastiprinātu asinsvadu ieaugšanu. Lai arī vairāki pētījumi norāda, ka kapsulas cauraugšana ir mazāk svarīga nekā asinsvadu cauraugšana un ka folikulārās karcinomas lielums un stadija korelē ar pacienta prognozi, tomēr joprojām ir nepieciešami jauni labāki kritēriji, kuri atvieglotu diferenciāldiagnostisko darbu. Kā perspektīvus piemērus varētu minēt mRNS vai proteīnus, kuru ekspresijas izmaiņas raksturīgas īpaši folikulāriem vēziem [28, 29, 30].

Secinājumi

Pirmkārt, pierādījām, ka piecas no analizētajām sešām US malignitātes riska pazīmēm (mikrokalcinātu esamība, hipoehogenitāte, neasa mezgla kontūra, nelīdzena virsma un centrāla haotiska vaskularizācija) norāda uz lielāku ļaundabīga mezgla iespējamību, ja salīdzina benignus mezglus ar maligniem mezgliem, savukārt divas pazīmes – mikrokalcinātu esamība un izteikta hipoehogenitāte – palīdz atšķirt benignus mezglus no aizdomīgiem mezgliem. Otrkārt, tievās adatas punkcijas biopsija

US kontrolē ir metode ar augstu pozitīvo paredzošo vērtību, vismaz 87,5% gadījumu tās demonstrētā vairogdziedzera malignitāte apstiprinās operācijas histoloģiskajā materiālā.

Literatūra

1. Wiest, P. W., Hartshorne, M. F., Inskip, P. D., et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in detection of nodules. *J. Ultrasound Med.*, 1998, 17, 487–496.
2. Hegedus, L., Bonnema, S. J., Bennedbaek, F. N. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr. Rev.* 2003, 24, 102–132.
3. Davies, L., Welch, H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2000. *JAMA* 2006, 295, 2164–2167.
4. Burgess, J. R. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). *Thyroid*, 2002, 12, 141–149.
5. Stewart, B. W., Kleihues, P. World Cancer Report, Lyon: *IARC Press*, 2003.
6. Ries, L. A. G., Melbert, D., Krapcho, M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007. Available: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/.
7. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005, 55, 74–108.
8. Hundahl, S. A., Fleming, I. D., Fremgan, A. M., et al. A National Cancer Data Base Report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in U.S., 1985–1995. *Cancer*, 1998, 83, 2638–2648.
9. Albores-Saavedra, J., Henson, D. E., Glazer, E., et al. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype: papillary, follicular and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocrin. Pathol.*, 2007, 18, 1–7.
10. Marqusee, E., Benson, C. B., Frates, M. C., Doubilet, P. M., Larsen, P. R., Cibas, E. S., Mandel, S. J. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 133, 696–700.
11. The American Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2006, 16, 1–33.
12. Hegedus, L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1764–1771.
13. Gharib, G., Papini, E. Thyroid Nodules: clinical importance, assessment and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2007, 36, 707–735.
14. Liebeskind, A., Sikora, A. G., Komisar, A., Slavik, D., Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J. Ultrasound Med.*, 2005, 24, 629–634.
15. Layfield, J. L., Cibas, E. S., Gharib, H., Mandel, S. J. Thyroid Aspiration Cytology: Current Status. *Cancer J. Clin.*, 2009, 59, 99–110.
16. Yassa, L., Cibas, E. S., Benson, C. B., et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*, 2007, 111, 508–516.
17. Poller, D. N., Ibrahim, A. K., Cummings, M. H., Mikel, J. J., et al. *Cancer*, 2000, 90, 239–244.
18. Orlandi, A., Puscan, A., Capriata, E., Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid*, 2005, 15, 274–278.

19. Zelamnovitz, F., Genro, S., Gross, J. L. Supressive therapy of levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 3881–3885.
20. Baloch, Z. W., Li Volsi, V. A., Asa, S. L., et al. Diagnostic terminology and morhologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Insitute Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008, 36, 425–437.
21. Saggiorato, E., De Pompa, R., Volante, M., et al. Characterization of thyroid follicular neoplasms in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of imunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr. Relat. Cancer*, 2005, 12, 305–317.
22. Yang, J., Schanadig, V., Logrono, R., Wasserman, P. G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*, 2007, 11, 306–315.
23. Baloch, Z., Livolsi, V. A. Pathology of the thyroid gland. Philadelphia, Pa: Churchill Livingston, 2002, 61–88.
24. Katoh, R., Miyagi, E., Nakamura, N., et al. Expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in human C cells and medullary thyroid carcinomas. *Hum. Pathol.*, 2000, 31, 386–393.
25. Baloch, Z. W., Cibas, E. S., Clark, D. P., et al. The National Cancer Insitute. Thyroid fine-needle aspiration state of the science conference : A summation. *Cytojournal*, 2008, 5, 6.
26. Nair, M., Kapila, K., Karak, A. K., Verma, K. Papillary carcinoma of the thyroid and its variants: A cytohistological correlation. *Diagn. Cytopathol.*, 2001, 24, 167–173.
27. Hall, T. L., Layfield, L. J., Phillipe, A., Rosenthal, D. L. Sources of diagnostic error in fine- needle aspiration of the thyroid. *Cancer*, 1989, 63, 718–725.
28. Katoh, R., Harach, H. R., Williams, E. D. Solitary, multiple and familial oxyphil tumours of the thyroid gland. *J. Pathol.*, 1998, 186, 292–299.
29. Lopez-Penabad, L., Chiu, A. C., Hoff, A. O. et al. Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer*, 2003, 97, 1186–1194.
30. Yeager, N., Klein-Szanto, A., Kimura, S., et al. Pten loss in the mouse thyroid causes goiter and follicular adenomas: insights in thyroid function and Cowden disease pathogenesis. *Cancer Res.*, 2007, 67, 959–966.
31. Vitagliano, D., Portella, G., Troncone, G., et al. Thyroid targeting of the N-ras oncogene in transgenic mice results in follicular tumours that progress to poorly differentiated carcinomas. *Oncogene*, 2006, 25, 5467–5474.
32. Frates, M. C., Benson C. B., Charboneau, J. W., Cibas, E., S. et al. Managment of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 2005, 237, 3794–800.
33. Hoang, J. K., Lee, W. K., Lee, M., Johnson, D., Farrell, S. US Features of Thyroid malignancy: Pearls and Pitfalls. *Radiographics*, 2007, 27, 847–860.
34. Papini, E., Gugliemi, R., Bianchini, A. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 1941–1946.

Abstract

Thyroid nodular disease is common in adult population. Most of nodules are asypmtomatic and discovered incidentally by ultrasound (US) or other scanning

techniques; however, approximately 10% prove to be malignant. Fine needle aspiration (FNA) is the gold standart to obtain tissue for cytologic analyses.

The aim of this study was to evaluate suspicious US features of malignancy: presence of microcalcifications, the shape, structure, echogenicity, margins, vascularity in patients with different cytological categories of thyroid nodules, and to compare FNA results with the post-operative histological material.

Materials and methods: We analysed 429 patients who underwent US examination with following FNA. Diagnostic aspirantes were classified into four groups: benign (324), atypical (9), suspicious for malignancy (20), and malignant (29). Prevalence of US features of malignancy was detected and FNA results were compared with the histological results of the Cancer Database.

Results: We found statistically significant differences in five US malignancy features, comparing benign and malignant thyroid nodules (all, except structure) and two US (presence of microcalcifications and hypoechogenicity), comparing suspicious nodules for malignancy and benign thyroid nodules.

We found that US features of malignancy were absent in 18.2% of patients of the benign group, one-two US features were present in 63.6% of patients, three-four features in 18.8%, but none of the patients had a combination of five-six suspicious US features.

In the group of atypical nodules, we found no cases without US risk features, one-two US risk features were present in 44.4% of cases and three-four in 55.6% of cases, but the combination of five-six features was not found.

In the group suspicious for malignancy, suspicious US features were absent in 10% of cases, one-two features were present in 45% of cases, three-four in 45% of cases, but no case combined five-six suspicious US signs of malignancy.

In the group of malignant nodules, we found no cases without US risk features, one-two US risk features were present in 31.0% of cases, three-four in 58.6% of cases, but five-six in 10.3% of cases.

Two sonographic features – hypoechogenicity and presence of microcalcifications – demonstrate statistically significant difference when benign nodules and nodules suspicious for malignancy are combined; therefore, we evaluated their prevalence in all cytological groups. We found that both features combined only in 4.9% of cases of benign nodules, 11.1% of cases of atypical, 30% of cases of suspicious for malignancy, and in 48.3% of cases in the malignant nodule group.

Comparing FNA results with post-operative histological material, we found that in 32 cases when FNA demonstrated malignancy, histology proved malignancy in 28 cases or 87.5%. In suspicious nodule group, malignancy was proved in 9 patients or 45%, and among nine patients with atipia, histology was positive for malignancy in one case or 11.1%.

Conclusions: The study demonstrates that five of six analysed suspicious US features of malignancy are associated with higher cancer probability and two of them are helpful in discriminating between benign and suspicious thyroid nodules.

FNA is a method with high positive predictive value: in at least 87.5% of cases the post-operative histological material proves the malignancy.

Keywords: US ultrasound, FNA – fine-needle aspiration.

Sirds ritma traucējumu diagnostika ar Holtera monitorēšanu bērnu kardioloģijā

Heart Rhythm Disorder Diagnostics with Holter Monitoring in Pediatric Cardiology

Inga Lāce,¹ Aris Lācis,¹ Ingūna Lubaua,² Elīna Ligere,² Inta Bergmane²

¹ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnika
Vienības gatve 45, Rīga, LV-1004

² Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra
Dzirciema iela 16, Rīga, LV-1007
E-pasts: dr.inga.lace@gmail.com

Sirds ritma traucējumi bērnu kardioloģijā ir viena no sirds patoloģiju grupām, kuru diagnostikā ļoti nozīmīga izmeklēšanas metode ir ilglaicīga elektrokardiogrammas (EKG) reģistrēšana. 24 stundu elektrokardiogrammas reģistrēšana ļauj izvērtēt sirds ritmu diennakts periodā dažāda vecuma pacientiem. Šīs metodes priekšrocība ir tā, ka iespējams izvērtēt aritmijas esamību pacientiem ar dažādām subjektīvām sūdzībām, kā arī neskaidras etioloģijas ģībšanas epizodēm, diagnosticēt dzīvībai bīstamus sirds ritma traucējumus un uzsākt savlaicīgu terapiju. Holtera monitorēšana ļauj izvērtēt antiaritmiskās terapijas efektivitāti, kā arī veikt profilaktiskas pārbaudes bērniem pēc smagu iedzimtu sirdskaišu ķirurģiskas korekcijas vēlīnā pēcoperācijas periodā.

Darba mērķis. Izmeklēt un diagnosticēt sirds ritma traucējumus ar Holtera monitorēšanas palīdzību. Izvērtēt aritmiju sastopamību bērnu populācijā.

Materiāli un metodes. Izmantota MT – 100 *Holter Recorder* un AT-104 PC *Schiller* firmas elektrokardiogrammas iekārta. Pirms ilglaicīgās elektrokardiogrammas veikšanas novērtēts bērna klīniskais stāvoklis, veikti antropometriskie mērījumi, ehokardiogrāfija un pierēģistrēta miera EKG. Holtera monitorēšana (24 stundu EKG) tika veikta gan ambulatori, gan stacionāra apstākļos.

Rezultāti. No sirds ritma patoloģijām biežāk tika reģistrētas ventrikulāras ekstrasistolēs 24,8%, supraventrikulāras ekstrasistolēs 15,4%, jauktas ekstrasistolēs – supraventrikulāras un ventrikulāras ekstrasistolēs 6,2%, ātriju ektopiska tahikardija 8,6%, atrioventrikulāras blokādes 7,8%, implantēts elektrokardiostimulators 7,3%, WPW fenomēns 4,9%, supraventrikulāra paroksizmāla tahikardijas lēkme 4,6%, ventrikulāra tahikardija 1,6%, atrioventrikulārs mezgla ritms 1,2%. Ritma avota migrācija reģistrēta 3,9% pacientu, sinusa aritmija 2,8%, sinusa tahikardija 6,5%, sinusa bradikardija 3,9% pacientu. Bērniem retāk sastopama ātriju fibrilācija (0,3%) un sinusa mezgla vājums (3 pacientiem 0,2%).

Atslēgvārdi: sirds ritma traucējumi, Holtera monitorēšana, bērnu kardioloģija.

Ievads

Katru gadu apmēram 10 līdz 11 bērniem no 1000 dzīvi dzimušajiem ir iedzimta sirdskaite. Pēc pēdējo gadu statistikas šis skaits ir nemainīgs gan Latvijā, gan visā pasaulē. Latvijā tas ir vairāk nekā 200 bērnu gadā. Iedzimta sirdskaite ir viens no biežākajiem nāves cēloņiem pirmajā dzīves gadā, bet sirds ritma traucējumi bērniem tiek diagnosticēti daudz retāk.

Atšķirībā no pieaugušajiem bērniem aritmijas diagnosticē retāk. No neatliekamās hospitalizācijas pacientiem tikai 5% bērnu ir simptomātiska aritmija [18]. Analizējot pacientus, kuri iekļauti retrospektīvā pētījumā un kuriem ir pierādīta tahikardija, no 69 pacientiem 78% bērnu bija supraventrikulāra tahikardija, bet 22% ventrikulāra tahikardija. Supraventrikulāra tahikardija bija 57% bērnu, kuri jaunāki par 1 gadu [4]. Pēc *M. Massin* datiem, kas publicēti 2008. gadā, izmeklējot 250 gadījumus bērnu kardioloģijas klīnikā, supraventrikulāras aritmijas konstatēja 210 bērniem (84%), ventrikulāras aritmijas – 40 bērniem (16%). Pēc *Sacchetti* pētījuma datiem, no 100000 pacientu vecumā līdz 18 gadiem aritmija tika pierādīta 5,7 pacientiem (pētījums veikts 1999. gadā neatliekamās palīdzības nodaļā). Visbiežākās aritmijas bija sinusa tahikardija (50% bērnu) un supraventrikulāra tahikardija (SVT) (13%), bet bradikardija bija 6% bērnu.

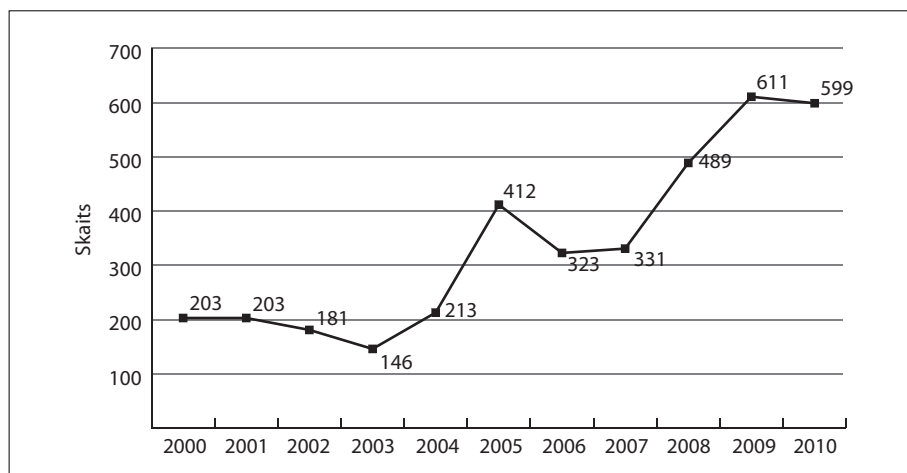
Darba mērķis, materiāli un metodes

Izmeklēt un laikus diagnosticēt sirds ritma traucējumus ar Holtera monitorēšanas palīdzību. Izvērtēt aritmiju sastopamību bērnu populācijā un kontrolēt antiaritmisku terapijas efektivitāti. Bērnu kardioloģijas un kardiķirurgijas klīnikā no 2000. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 31. decembrim ir izvērtēti Holtera monitoringa dati bērniem. Šo izmeklējumu veica 3711 pacientiem, kuriem bija aizdomas par iespējamam sirds ritma traucējumiem. Daļai bērnu bija subjektīvas sūdzības par neregulāru sirdsdarbību, citiem diagnosticēti sirds ritma traucējumi sporta ārstu, pediatru vai ģimenes ārstu profilaktiskajā pārbaudē. Tika izmeklēti arī pacienti ar iedzimtām vai iegūtām sirdskaitēm, pirms un pēc ķirurģiskas terapijas, ja elektrokardiogrāfiski tika konstatēti sirds ritma traucējumi. Holtera monitorēšanai (24 līdz 72 stundu elektrokardiogramma) Bērnu kardioloģijas un kardiķirurgijas klīnikā tika izmantota MT – 100 *Holter Recorder* un AT-104 PC *Schiller* firmas elektrokardiogrammas (EKG) iekārta. Pirms ilglaicīgās elektrokardiogrāfijas veikšanas novērtēja bērna klīnisko stāvokli, veica antropometriskos mērījumus, ehokardiogrāfiju un pierēģistrēja miera EKG. Holtera monitorēšana tika veikta gan ambulatori, gan stacionāra apstākļos, izmeklējot pacientus viņu ierastajā ikdienas dzīvē ar skolu un sporta nodarbību apmeklējumu, izvērtējot sirdsdarbības ritmiskumu fiziskas aktivitātes un miera periodā.

Bērniem ar iedzimtām sirdskaitēm viņu fiziskās attīstības labā ir svarīgi, ņemot vērā individuālās funkcionālās iespējas, ierobežot (regulēt) fiziskās aktivitātes aizliegumu, bet nepieļaut tādu aktivitāti, kas pārsniedz sirdskaites nosacītās funkcionālās kapacitātes iespējas. Par to liecina sirds ritma traucējumu pievienošanās un kardiālās dekompensācijas izpausmes slodzes laikā. Sadarbībā ar bērnu neirologiem tika izmeklēti pacienti pēc ģībšanas epizodēm anamnēzē, lai izslēgtu sirds ritma traucējumus. Tādā veidā bērnu izmeklēšanai ar ilglaicīgo elektrokardiogrāfijas metodi tika radīti apstākļi, lai izvērtētu sirdsdarbības frekvenci ikdienas situācijā.

Rezultāti

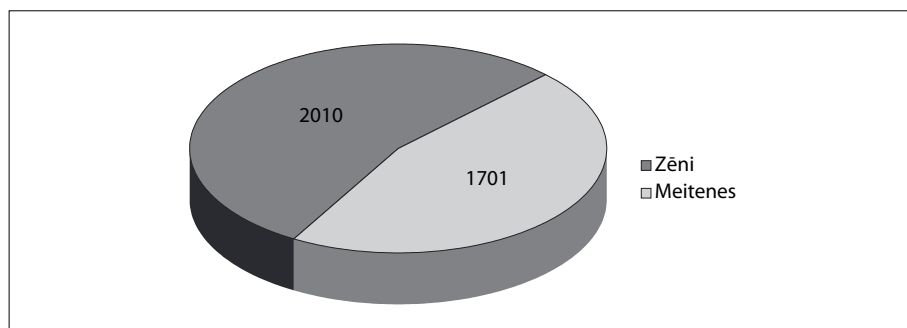
No 2000. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 31. decembrim Bērnu kardioloģijas un kardiķirurģijas klīnikā kopumā veikti 3711 Holtera monitorēšanas izmeklējumi tiem bērniem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem, kuriem anamnēzē bija dati par sirds ritma traucējumiem, ģībšanas epizodes vai sūdzības par neregulāru sirdsdarbību.



1. attēls. Holtera monitorēšanas izmeklējumu skaits pa gadiem

Fig. 1. Number of Holter monitorings per year

No 3711 izmeklētajiem pacientiem 2010 bija zēni (54,2%) un 1701 meitene (45,8%).



2. attēls. Pacientu sadalījums pa dzimumiem atspoguļo zēnu pārsvaru izmeklējamajos pacientos

Fig. 2. Examined patients by gender

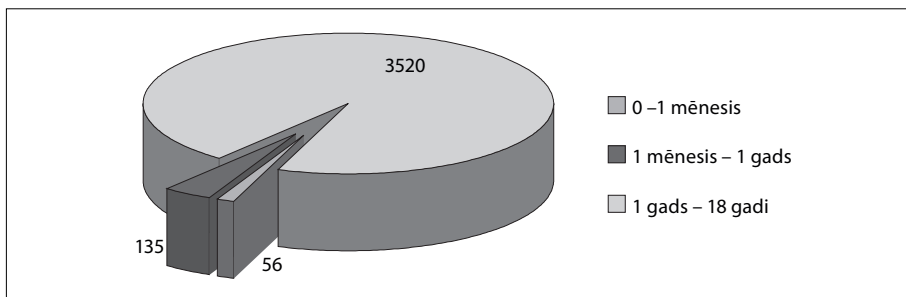
Sirds ritma traucējumi netika konstatēti 1861 (50,1%) pacientam – 842 (45,2%) meitenēm un 1019 (54,8%) zēniem. Tas atspoguļots arī 1. tabulā pa gadiem un pēc dzimuma sadalījuma.

1. tabula

11 gadu laikā veikto Holtera monitorēšanu sadalījums pa gadiem, dzimumiem un rezultāti (norma)*Performed Holter monitorings by year, patients' gender, and the results (normal recordings) in an 11-year period*

Gads	Kopā	Meitenes	Zēni	Norma	Meitenes	Zēni
2000	203	100	103	96	48	48
2001	203	78	125	69	29	40
2002	181	82	99	45	19	26
2003	146	72	74	68	31	37
2004	213	101	112	78	40	38
2005	412	181	231	188	74	114
2006	323	155	168	171	85	86
2007	331	146	185	186	79	107
2008	489	232	257	277	122	155
2009	611	284	327	356	161	195
2010	599	270	329	327	154	173
Kopā	3711	1701	2010	1861	842	1019

Vecumā līdz vienam gadam bija 191 (5,1%) pacienti. Šie pacienti dalījās jaundzimušajos – no dzimšanas līdz 1 mēneša vecumam bija 56 bērni, bet no 1 mēneša līdz 1 gadam – 135 bērni. Vecumā no 1 līdz 18 gadiem bija 3520 (94,9%) pacientu (vidējais bērnu vecums bija 10,5 gadi).



3. attēls. Ar Holtera monitorēšanu izmeklēto pacientu sadalījums pa vecuma grupām

Fig. 3. Age groups of examined patients

Holtera izmeklējums tika izvērtēts gan ambulatoros apstākļos, kad bērna ikdienas dzīve netiek izmainīta un var novērtēt visas līdzšinējās sūdzības konkrētā laika posmā, gan arī stacionārā, kur fiziskā slodze daudzējādā ziņā ir ierobežota. Dažos gadījumos 24 stundu pierakstu pagarināja līdz 72 stundu pierakstam, lai pagarinātu izmeklējuma laiku un reāli izvērtētu un atklātu ģībšanas epizodes iemeslu.

No 3711 pacientiem, kuriem 11 gadu laikā veikta Holtera monitorēšana, sirds ritma traucējumi (SRT) konstatēti 1850 (49,9%) gadījumos.

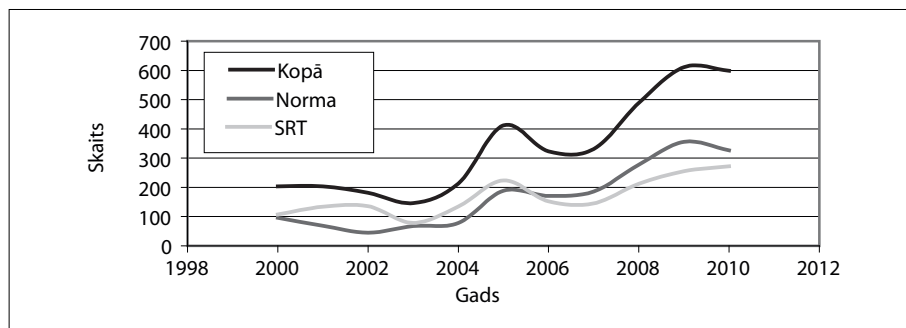
2. tabula

Pa gadiem reģistrētais sirds ritma traucējumu un veselo pacientu skaits

Number of registered heart rhythm disorders and normal recordings, 2000–2010

Gads	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
SRT	107	134	136	78	135	224	152	145	212	255	272
Norma	96	69	45	68	78	188	171	186	277	356	327
Kopā	203	203	181	146	213	412	323	331	489	611	599

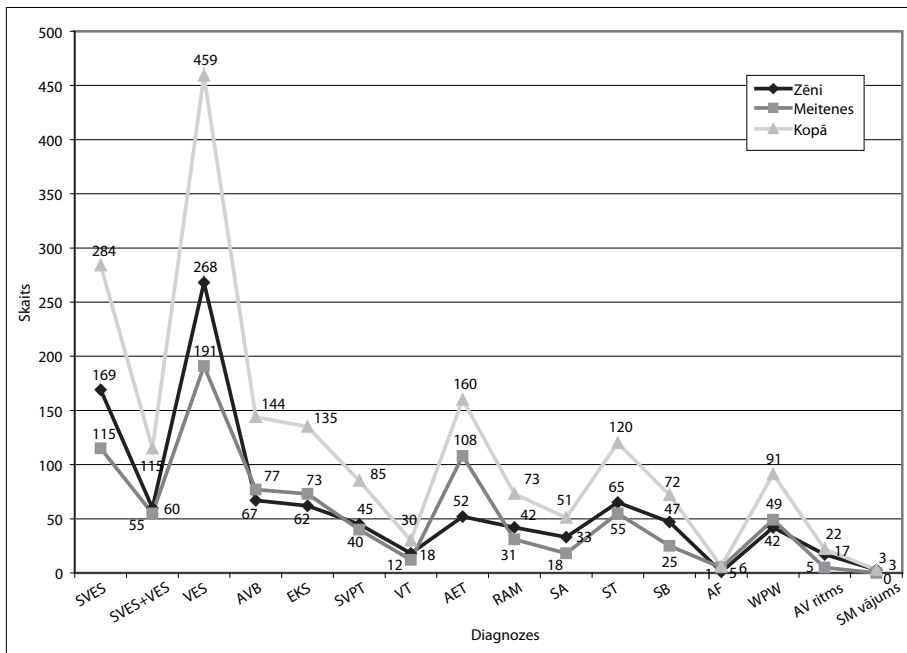
Tātad 1850 bērniem (49,9%), kuri izmeklēti Bērnu kardioloģijas un kardioķirurģijas klīnikā ar aizdomām par aritmiju, tika konstatēti nopietni sirds ritma traucējumi.



4. attēls. Līkne atspoguļo normas un sirds ritma traucējumu attiecību pa gadiem

Fig. 4. Relation between normal results and heart rhythm disorders, 2000–2010

Visbiežāk tika reģistrētas šādas sirds ritma patoloģijas: 459 ventrikulāras ekstrasistolē (VES) (24,8%), 284 supraventrikulāras ekstrasistolē (SVES) (15,4%), 115 jauktas ekstrasistolē – supraventrikulāras un ventrikulāras ekstrasistolē (6,2%), 160 ātriju ektopiskas tahikardijas (AET) (8,6%), 144 atrioventrikulāras blokādes (7,8%), 135 implantēti elektrokardiostimulatori (EKS) (7,3%), 91 WPW fenomens (4,9%), 85 supraventrikulāras paroksizmālas tahikardijas lēkmes (SVPT) (4,6%), 30 ventrikulāras tahikardijas (VT) (1,6%), 22 atrioventrikulāri mezgla ritmi (1,2%). Ritma avota migrācija (RAM) reģistrēta 73 pacientiem (3,9%), sinusa aritmija (SA) 51 pacientam (2,8%), sinusa tahikardija (ST) 120 (6,5%), sinusa bradikardija (SB) 72 slimniekiem (3,9%). Bērniem retāk sastopama ātriju fibrilācija (6 pacientiem; 0,3%) un sinusa mezgla vājums (3 pacientiem; 0,2%).



5. attēls. Sirds ritma traucējumu sadalījums pa diagnozēm un dzimumiem

Fig. 5. Registered heart rhythm disorders by diagnoses and patients' gender

Diskusija

Izvērtējot 11 gadu laikā veikto Holtera monitorēšanas rezultātus bērniem, kuriem veikta ilglaicīga elektrokardiogrammas izmeklēšana, lai pierādītu sirds ritma traucējumus, jāsecina, ka no 3711 veiktajiem izmeklējumiem pusei (49,9% gadījumu) diagnosticēja aritmiju. Visiem šiem bērniem pirms tam jau bija veikta miera elektrokardiogramma un ehokardiogrāfija. Šo izmeklēto bērnu grupā bija pacienti gan ar kardioloģiskām, gan neiroloģiskām problēmām, kā arī bērni un jaunieši, kas regulāri nodarbojas ar fiziskām aktivitātēm, bet kam epizodiski ir sūdzības par aritmiju. No 2000. gada līdz 2010. gada beigām Bērnu kardioloģijas un kardiokirurģijas klīnikā notika arī aktīva ķirurģiskā darbība, kad tika operēti pacienti ar smagām iedzimtām un iegūtām sirds patoloģijām, tādēļ lielai daļai pacientu, kuriem bija veikta operācija mākslīgās asinsrites apstākļos, pēcoperācijas periodā bija nepieciešama Holtera monitorēšana, lai izvērtētu sirds ritma stabilitāti. Pacienti, kuriem pēc operatīvās terapijas nācās implantēt elektrokardiostimulatoru, tika regulāri kontrolēti, ilglaicīgi izvērtējot elektrokardiogrammu gan nakts, gan dienas laikā. Pacienti, kuri izjuta subjektīvas sūdzības par sirds ritma izmaiņām fiziskas slodzes laikā vai emocionālu pārdzīvojumu brīžos, tika izmeklēti ar 24 līdz 72 stundu EKG mājas apstākļos, lai pietuvinātu izmeklēšanu ikdienas dzīves ritmam un varētu diagnosticēt nopietnus sirds ritma traucējumus. Neiroloģiska profila pacienti dažkārt tika izmeklēti ar Holtera monitorēšanu, ņemot asins analīzes paraugu procedūru kabinetā un tādā

veidā diagnosticējot ritma traucējumus presinkopes brīdī. Pacienti, kuri saņem antiaritmisku medikamentozu terapiju dzīvībai bīstamu sirds ritma traucējumu dēļ, tika izmeklēti ar 24 stundu EKG atkārtoti, lai pārliecinātos par terapijas efektivitāti. Liela daļa pacientu, kas ikdienā aktīvi nodarbojas ar sportu (hokeju, futbolu, basketbolu, tenisu, peldēšanu, vieglatlētiķu, džudo, teikvando u. c.), bet kam profilaktiskajā sporta ārstu veiktajā pārbaudē konstatēja aritmiju, tika izmeklēti ar Holtera monitorēšanu, un arī viņu aritmija tika atspoguļota Holtera monitorēšanas rezultātos.

No apkopoto rezultātu datiem izriet, ka šo 11 gadu laikā ar Holtera monitorēšanu vairāk bija izmeklēti zēni (par 309 zēniem jeb 8,4% vairāk) nekā meitenes. Bet pacientu grupā, kuriem atklāja sirds ritma traucējumus, zēni bija izmeklēti par 130 zēniem jeb 7% vairāk nekā meitenes.

Visbiežāk reģistrētie sirds ritma traucējumi bija ventrikulāra ekstrasistolija, kas veidoja 24,8% no kopējo patoloģiju skaita, tad sekoja supraventrikulāra ekstrasistolija ar 15,4%, bet jaukta tipa gan supraventrikulāra, gan ventrikulāra ekstrasistolija bija 6,2% pacientu. Dažu autoru (*M. M. Massin* (2008), *Bourignon* (2004) un *Ayabakan* (2000)) publicētie pētījumi, kā arī mūsu izmeklējumi pierāda, ka supraventrikulāras ekstrasistolies ir biežāk sastopamas nekā pārējie diagnosticētie sirds ritma traucējumi. Pēc *Makarova* datiem (2009), veicot 24 stundu elektrokardiogrammas pētījumu veseliem jaundzimušajiem pirmajās dzīves dienās, 35% pacientu reģistrēja supraventrikulāras ekstrasistolies un 15% bērnu – ventrikulāras ekstrasistolies. Pamatojoties uz mūsu datiem, kas gūti 11 gadu laikā, ātriju ektopiska tahikardija tika diagnosticēta 8,6% bērnu, bet supraventrikulāra paroksizmāla tahikardija 4,6% pacientu, ventrikulāra tahikardija – tikai 1,6% gadījumu. Toties atrioventrikulāras blokādes no I līdz III pakāpei bija 7,8% pacientu. 7,3% veidoja elektrokardiostimulatoru pārbaudes ar Holtera monitorēšanu. Latvijā WPW fenomens tika reģistrēts 4,9% pacientu, bet autore *V. Vetter* 2006. gadā bija aprakstījusi WPW incidenci 1 no 1000 bērniem jeb 0,1%, bet 20% pacientu, kuriem ir Ebšteina anomālija vai L-transpozīcija. Holtera monitorēšana jeb ilglaicīga elektrokardiogrammas reģistrēšana ir ļoti vērtīgs izmeklējums, kurš dod reālu ieskatu par sirds ritma stabilitāti ilgstošā laika posmā un ļauj izvērtēt sirdsdarbību gan miegā, gan fiziskas slodzes laikā, gan arī emocionālo pārdzīvojumu brīžos. *A. Kilic*, 2002. gadā pētījis bērnus, kuri stacionāri izmeklēšanai ar sinkopi anamnēzē, 30,5% gadījumu konstatēja aritmiju ar 24 stundu elektrokardiogrammu. Tādā veidā ir iespējams diagnosticēt dzīvībai bīstamus sirds ritma traucējumus un laikus uzsākt terapiju, ierobežojot maksimālas fiziskas pārslodzes. Holtera monitorēšana ļauj izvērtēt antiaritmiskās terapijas efektivitāti, kā arī veikt profilaktiskas pārbaudes bērniem pēc smagu iedzimtu sirdskaišu ķirurģiskas korekcijas vēlinā pēcoperācijas periodā arī tajos gadījumos, kad miera elektrokardiogrammā nav reģistrēti sirdsdarbības traucējumi. Pēc *V. Vetter* datiem (2006), vairāk nekā 15% pacientu reģistrē ventrikulāras aritmijas pēc *Fallot* tetrādes ķirurģiskas korekcijas. Arī *M. E. Pfeiffer* pētījums, kas veikts 2010. gadā, pierāda, ka biežākā pēcoperācijas komplikācija *Fallot* tetrādes pacientiem ir ventrikulāras aritmijas.

Toties *Grosse-Worthmann*, kas 2010. gadā veica Holtera monitorēšanu un novēroja bērnus trīs dienas pēc viņu sirdskaites ķirurģiskas korekcijas, pierādīja, ka 59% jaundzimušo un 79% vecāku bērnu reģistrē sirds ritma traucējumus. *Valsangiocomo* 2002. gadā pierādīja, ka bērniem biežākās aritmijas agrīnā pēcoperācijas periodā ir supraventrikulāras tahiaritmijas un atrioventrikulāras blokādes. Mazāks ķermeņa

svars, ilgāks mākslīgās asinsrites laiks un lielāka kompleksāka ķirurģiskā iejaukšanās ir agrīno postoperatīvo aritmiju riska faktors. *Delaney* pētījums (2006) pierāda: jo jaunāks pacients un ilgāks mākslīgās asinsrites laiks, jo lielāks aritmiju risks pēcoperācijas periodā.

Secinājumi

1. Pēc tam, kad 11 gadu laikā ar Holtera monitorēšanas palīdzību Bērnu kardioloģijas un kardiokirurģijas klīnikā tika izmeklēti un diagnosticēti bērnu sirds ritma traucējumi un apkopotī dati par tiem, varēja secināt, ka pusei no šiem bērniem (49,9%) ir aritmija.
2. Veicot ilglaicīgo elektrokardiogrammu, zēniem sirds ritma traucējumus diagnosticēja par 7% biežāk nekā meitenēm.
3. Latvijā bērnu kardioloģijā visbiežākie sirds ritma traucējumi ir ventrikulāras ekstrasistolē (24,8%) un supraventrikulāras ekstrasistolē (15,4%).

Literatūra

1. Anderson, B. R., Vetter, V. L. Arrhythmogenic causes of chest pain in children. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2010 Dec, 57(6), 1205–1229.
2. Ayabakan, C., Ozer, S., Celiker, A., Ozme, S. Analysis of 2017 Holter records in pediatric patients. *Turk. J. Pediatr.*, 2000 Oct-Dec, 42(4), 286–293.
3. Apitz, J. Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden. Hassberg D. Spezielle Probleme herzkranker Patienten. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2002, 800–802.
4. Bourignon, A., Coremans, C., Waucquez, J. L., Massin, M. Paroxysmal tachyarrhythmias in pediatrics. *Rev. Med. Liege.*, 2004, 59(5), 315–319.
5. Delaney, J. W., Moltedo, J. M., Dziura, J. D., Kopf, G. S., Snyder, C. S. Early post-operative arrhythmias after pediatric cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2006, 131, 1296–1300.
6. Emmel, M., Sreeram, N., Schickendantz, S., Brockmeier, K. Experience with an ambulatory 12-lead Holter recording system for evaluation of pediatric dysrhythmias. *J. Electrocardiol.*, 2006 Apr 39(2), 188–193.
7. Grosse-Wortmann, L., Kreitz, S., Grabitz, R. G., Vazquez-Jimenez, J. F., Messmer B. J., von Bernuth, G., Seghaye, M. C. Prevalence of and risk factors for perioperative arrhythmias in neonates and children after cardiopulmonary bypass: continuous holter monitoring before and for three days after surgery. *J. Cardiothorac. Surg.*, 2010 Oct 18 5(1), 85.
8. Hegazy, R., Lotfy, W. The value of Holter monitoring in the assessment of Pediatric patients. *Indian Pacing Electrophysiol. J.*, 2007 Oct–Dec 7(4), 204–214.
9. Kilic, A., Ozer, S., Turanlı, G., Ayabakan, C., Celiker, A., Ozme, S. Dysrhythmia as a cause of syncope in children without neurological or cardiac morphological abnormalities. *Pediatric Int.*, 2002 Aug, 44(4), 358–362.
10. Kindermann, W., Dickhuth, H.-H., Niess, A., Röcker, K., Urhausen, A. Sportkardiologie: Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen. H.-H. Dickhuth, D. Kececioglu. Angeboerene Herzerkrankungen. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2003, 157–171.
11. Lāce, I., Lācis, A. Slodzes tests bērnu kardioloģijā. Pirmo trīs gadu rezultāti Latvijā. *Rīga: RSU*, 2007, 13–15.

12. Lawrenz, W., Seiler, T. Sport bei Erkrankungen: Erkrankungen des Herzens und der großen Gefäße. Hebestreit H., Ferrari R., Mayer-Holz J., Lawrenz W. Kinder und Jugendsportmedizin: Grundlagen, Praxis, Trainingstherapie. Thieme, 2002, 623–657.
13. Makarov, L. M., Komoliatova, V. N., Zevald, Sv., Schmidt, G., Muller, A., Grishkin, A. N. Holter monitoring in healthy children during first days of life. *Kardiologija*. 2009; 49(10), 27–30.
14. Massin, M. M., Benatar, A., Rondia, G. Epidemiology and outcome of tachyarrhythmias in tertiary pediatric cardiac centers. *Cardiology*. 2008; 111(3), 191–6.
15. Massin, M. M., Dessy, H., Malekzadeh-Milani, S. G., Van Aerschot, I., Verbeet, T. Prevalence of preoperative arrhythmias in children with delayed treatment of severe congenital heart disease. *Acta Cardiol*. 2010 Feb 65(1), 37–42.
16. Park, Myung K. Pediatric cardiology for practitioners. 4th ed. Mosby, 2002, 333–356.
17. Pfeiffer, M. E., Andrea, E. M., Serra, S. M., Assumpeao, C. R., Herdy, G. V. Late clinical and functional assessment of arrhythmias in children after repair of Tetralogy of Fallot. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Sep 95(3), 295–302.
18. Sekar, R. P. Epidemiology of Arrhythmias in Children. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 2008; 8(Suppl. 1), 8–13.
19. Hegazy, R. A., Lofty, W. N., Ammar, R. I., Fattouh, A. M. Diagnostic Dilemma of Cardiac Syncope in Pediatric Patients. *Indian Pacing Electrophysiol. J.*, 2008 Jan–Mar 8(1), 22–31.
20. Ritter, S., Tani, L. Y., Etheridge, S. P., Williams, R. V., Craig, J. E., Minich, L. L. What is the yield of screening echocardiography in pediatric syncope? *Pediatrics*, 2000 May 105(5), E 58.
21. Sacchetti, A., Moyer, V., Baricella, R., Cameron, J., Moakes, M. E. Primary cardiac arrhythmias in children. *Pediatr Emerg Care*. 1999 Apr 15(2), 95–98.
22. Salameh, A., Gebauer, R. A., Grollmuss, O., Vít, P., Reich, O., Janousek, J. Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiol Young*. 2008 Oct 18(5), 467–472.
23. Valsangiocomo, E., Schmid, E. R., Schüpbach, R. W., Schmidlin, D., Molinari, L., Waldvogel, K., Bauersfeld, U. Early postoperative arrhythmias after cardiac operation in children. *Ann Thorac Surg.*, 2002 Sep 74(3), 792–796.
24. Vetter, V. Pediatric cardiology. The requisites in pediatrics. 2006 by Mosby: 172–194.

Abstract

Heart rhythm disorders constitute one of the groups of pathologies in pediatric cardiology. In addition to the standard electrocardiography, Holter monitoring or the long-term electrocardiogram is an important method of diagnostics of heart rhythm disorders. Recording of 24 hours or more permits making an exact diagnostics of the heart rhythm within a longer period of time and evaluating the frequency of the rhythm of the heart during both rest and different physical activities in patients of different age groups. The advantage of the method is the possibility to evaluate presence of arrhythmia in patients with varied subjective complaints and syncopes of uncertain etiology, and to diagnose the potentially life-threatening heart rhythm disorders, begin the therapy timely, and limit the maximum physical load of patients. Holter monitoring makes it possible to evaluate the efficacy of therapy as well as to perform prophylactic checkup in children after the correction of severe congenital heart diseases in a late post-operative period in cases when the standard electrocardiogram does not display heart rhythm disorders.

Keywords: heart rhythm disorders, Holter monitoring, pediatric cardiology.

Quality of Life in Patients with Age-Related Macular Degeneration and Open-Angle Glaucoma

Lina Šiaudvytytė,¹ Dovilė Mitkutė,² Jūratė Balčiūnienė,¹ Indars Lācis³

¹ Department of Ophthalmology, Lithuanian University of Health Sciences Hospital

² Kaunas Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences

³ Clinic of Ophthalmology, P. Stradins Clinical University Hospital

Objective of the paper: To evaluate the quality of life in persons affected by age-related macular degeneration (AMD) and open-angle glaucoma.

Methods: The study was performed in the Eye Clinic at Lithuanian University of Health Sciences Hospital. Data of 150 patients were analysed. Patients were classified into three groups: the AMD group (50 patients), the glaucoma group (50 patients), and the control group (50 patients). Quality of life was assessed with the help of the Visual Functioning Questionnaire and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: There was a significant difference in quality of life between all groups. All the scores in the domains, apart from general health ($p = 0.730$), ocular pain ($p = 0.400$), and peripheral vision ($p = 0.116$), were significantly lower in the AMD group than in the glaucoma group. Mental health 0.324 ($p = 0.02$), dependency 0.338 ($p = 0.02$), role difficulties 0.351 ($p = 0.01$) were found to be significantly associated with general vision in the AMD group. Mental health 0.330 ($p = 0.02$) was found to be significantly associated with general vision in the glaucoma group.

Conclusions: Age-related macular degeneration appeared to have greater impact on quality of life than glaucoma. General vision impairment affects patients' mental health in both the AMD and glaucoma group.

Keywords: age-related macular degeneration, glaucoma, quality of life.

Introduction

Age-related macular degeneration and glaucoma are the leading causes of vision impairment and blindness in the world [1, 2]. AMD comprised 13.8 percent of primary visual loss causes and was the second cause of primary visual loss after glaucoma in Lithuania in 2002 (VMSEK, 2003). AMD mainly affects central vision, while glaucoma has a larger impact on peripheral vision. Despite existing treatments for AMD and glaucoma, visual loss associated with these diseases is usually irreversible.

Age-related macular degeneration is a chronic, progressive eye disease that mainly affects individuals over the age of 50. It is the leading cause of blindness in the Western countries in individuals older than 60 years and the third most common

cause in the world [3]. Growing life expectancy of the world population shows that the number of AMD cases also increase [4].

Progressive impairment of central vision is typical for AMD and causes role difficulties for the elderly, hindering daily activities and decreasing quality of life. Peripheral vision is usually retained but AMD can deteriorate experience of daily activities and independency. Williams et al. found that quality of life in patients with AMD is similar to that with diseases such as AIDS, chronic obstructive pulmonary disease, cardiac disorders, melanoma, and leukemia. Furthermore, it was established that the main limiting factor for patients with AMD is ocular disease [5].

Open-angle glaucoma is characterised by a progressive alteration of the optic nerve. The prevalence of glaucoma varies between one and four percent in people older than 40 and it increases with age. It is estimated that the number of people blind because of glaucoma will reach 11 million in 2020 [6]. Glaucoma usually produces specific visual field defects in patients' peripheral vision although it can affect central vision as well. It is therefore not surprising that glaucoma has a large impact on the patients' quality of life [7].

The aim of this study was to evaluate quality of life in patients affected by age-related macular degeneration and open-angle glaucoma.

Materials and Methods

A prospective randomised study was performed in the Eye Clinic at Lithuanian University of Health Sciences Hospital. Data of 2009–2010 on 150 patients with AMD or open-angle glaucoma were analysed.

Before the examinations began, the study objectives and methods were explained to all patients, who were assured privacy and anonymity of their information.

The inclusion criteria were the following: 1) individuals of both sexes, aged 50 years and older with confirmed AMD, clinically and by fluorescein angiography ($n = 50$, the first group); 2) individuals of both sexes, aged 50 years and older with I° or II° open-angle glaucoma ($n = 50$, the second group); 3) individuals of both sexes, aged 50 years and older who had no ocular diseases, except changes of refraction, and visual acuity (VA) equal to 1.0 in both eyes ($n = 50$, the third group); 4) agreement to be involved in the study.

The best corrected visual acuity was tested using Landolt rings (C optotypes) by Snellen (distance – 5 m). Visual acuity was measured in the decimal system in the range of 0.1 to 1.0.

Quality of life was assessed with the help of the Visual Functioning Questionnaire and Hospital Anxiety and Depression Scale. The Visual Functioning Questionnaire consists of questions on patients' quality of life, assessing general health, general vision, ocular pain, near and far vision, colour vision, peripheral vision, driving, social functioning, mental health, dependence, and role difficulties. The data were represented on a scale from 0 to 100 percent: the better the score, the better the patient's quality of life and vice versa.

HADS (Hospital Anxiety and Depression scale) was used to assess the psychoemotional status. HADS is a trustworthy and widely used depression and

anxiety disorder screening questionnaire. It consists of 14 questions: seven regarding symptoms of depression and another seven regarding symptoms of anxiety. This scale allows to assess the patient’s emotional status quickly and correctly [8]. Patients were instructed not to take too long over their replies because their immediate reaction to each question would probably be more accurate than a longer thought-out response.

All variables were defined with descriptive statistics methods. The average values of continuous variables were calculated ($x \pm SD$). Normal distribution of continuous variables was quantified with the Kolmogorov-Smirnov test. Student’s t-test was used to analyse the hypothesis of equality of means among the groups, and the Mann-Whitney non-parametric test was used when the assumption of the data normality was rejected. The hypothesis of equality of means among three groups was analysed using the Kruskal-Wallis test. Association between categorical variables or abnormally distributed continuous variables was assessed with the Spearman correlation.

The statistical analysis of data was performed using SPSS 17.0 software for Windows. Value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The study involved 150 patients – 87 (58%) women and 63 (42%) men. The experiment group consisted of 100 patients divided into two groups: 50 patients with AMD (28 women, 22 men) and 50 patients with open-angle glaucoma (27 women, 23 men). The control group consisted of 50 patients (20 women, 30 men). The average age in the AMD group was 70 ± 9.1 years (between the ages of 51 and 84). The average age in the glaucoma group was 66.3 ± 7.1 years (between the ages of 51 and 80) and in the control group – 60.2 ± 5.1 years (between the ages of 50 and 73) ($p < 0.05$).

The results of the Hospital Anxiety and Depression Scale are shown in Table 1. Patients with AMD displayed the clearest symptoms of anxiety and depression.

Table 1

Results of the Hospital Anxiety and Depression Scale

	AMD group	Glaucoma group	Control group	p*
Mean scores of HADS depression	6.24 ± 3.6	4.96 ± 3.3	3.58 ± 2.1	< 0.0001
Mean scores of HADS anxiety	6.74 ± 3.3	4.9 ± 3.5	2.6 ± 2.2	0.001

*Kruskal-Wallis test, significance level $p < 0.05$

All the Visual Functioning Questionnaire scores with respective comparative statistical analyses between groups are presented in Table 2, 3, 4, and 5. A significant difference was found between groups in the sub-domain scores of the Visual Functioning Questionnaire. Comparing the AMD group with the control group and the glaucoma group with the control group, it was estimated that the scores of the investigative groups were significantly lower than the scores of the control group

(apart from driving in the glaucoma and control group, $p = 0.103$). All the scores in the domains, apart from general health ($p = 0.730$), ocular pain ($p = 0.400$), and peripheral vision ($p = 0.116$), were significantly lower in the AMD group than in the glaucoma group. Analysing the AMD patients inside the group (patients with monocular and binocular disorders), significant differences between near vision ($p = 0.003$), far vision ($p = 0.038$), colour vision ($p = 0.010$), and social aspects ($p = 0.025$) were estimated.

Table 2

Results of the Visual Functioning Questionnaire scores between investigative and control groups

	AMD group*	Glaucoma group*	Control group*	p**
General health	28.5 ± 15.1	26.5 ± 17.7	48.0 ± 6.8	< 0.0001
General vision	46.0 ± 11.6	52.0 ± 11.4	60.0 ± 0.0	< 0.0001
Ocular pain	78.2 ± 29.5	74.8 ± 18.9	100.0 ± 0.0	< 0.0001
Near vision	41.8 ± 26.2	73.1 ± 14.6	99.1 ± 3.0	< 0.0001
Far vision	55.8 ± 26.7	89.3 ± 8.7	99.0 ± 3.6	< 0.0001
Colour vision	66.0 ± 36.3	94.0 ± 16.4	100.0 ± 0.0	< 0.0001
Peripheral vision	82.5 ± 19.7	75.7 ± 22.2	100.0 ± 0.0	< 0.0001
Driving	49.8 ± 39.6	90.6 ± 11.8	96.1 ± 5.6	< 0.0001
Social functioning	63.0 ± 28.6	95.7 ± 8.6	99.2 ± 2.9	< 0.0001
Mental health	46.1 ± 25.2	71.3 ± 15.7	96.1 ± 6.7	< 0.0001
Dependency	37.8 ± 32.7	89.1 ± 13.1	99.3 ± 2.2	< 0.0001
Role difficulties	38.5 ± 31.3	74.0 ± 21.9	97.0 ± 8.2	< 0.0001

*Mean ± standard deviation, **Kruskal-Wallis test, significance level $p < 0.05$

Table 3

Results of the Visual Functioning Questionnaire scores between the AMD and control groups

	AMD group*	Control group*	p**
General health	28.5 ± 15.1	48.0 ± 6.8	< 0.0001
General vision	46.0 ± 11.6	60.0 ± 0.0	< 0.0001
Ocular pain	78.2 ± 29.5	100.0 ± 0.0	< 0.0001
Near vision	41.8 ± 26.2	99.1 ± 3.0	< 0.0001
Far vision	55.8 ± 26.7	99.0 ± 3.6	< 0.0001
Colour vision	66.0 ± 36.3	100.0 ± 0.0	< 0.0001
Peripheral vision	82.5 ± 19.7	100.0 ± 0.0	< 0.0001
Driving	49.8 ± 39.6	96.1 ± 5.6	< 0.0001
Social functioning	63.0 ± 28.6	99.2 ± 2.9	< 0.0001
Mental health	46.1 ± 25.2	96.1 ± 6.7	< 0.0001
Dependency	37.8 ± 32.7	99.3 ± 2.2	< 0.0001
Role difficulties	38.5 ± 31.3	97.0 ± 8.2	< 0.0001

*Mean ± standard deviation, **Mann-Whitney test, significance level $p < 0.05$

Table 4

Results of the Visual Functioning Questionnaire scores between the glaucoma and control groups

	Glaucoma group*	Control group*	p**
General health	26.5 ± 17.7	48.0 ± 6.8	< 0.0001
General vision	52.0 ± 11.4	60.0 ± 0.0	< 0.0001
Ocular pain	74.8 ± 18.9	100.0 ± 0.0	< 0.0001
Near vision	73.1 ± 14.6	99.1 ± 3.0	< 0.0001
Far vision	89.3 ± 8.7	99.0 ± 3.6	< 0.0001
Colour vision	94.0 ± 16.4	100.0 ± 0.0	0.003
Peripheral vision	75.7 ± 22.2	100.0 ± 0.0	< 0.0001
Driving	90.6 ± 11.8	96.1 ± 5.6	0.103
Social functioning	95.7 ± 8.6	99.2 ± 2.9	0.006
Mental health	71.3 ± 15.7	96.1 ± 6.7	< 0.0001
Dependency	89.1 ± 13.1	99.3 ± 2.2	< 0.0001
Role difficulties	74.0 ± 21.9	97.0 ± 8.2	< 0.0001

*Mean ± standard deviation, **Mann-Whitney test, significance level $p < 0.05$

Table 5

Results of the Visual Functioning Questionnaire scores between the AMD and glaucoma groups

	AMD group*	Glaucoma group*	p**
General health	28.5 ± 15.1	26.5 ± 17.7	0.735
General vision	46.0 ± 11.6	52.0 ± 11.4	0.002
Ocular pain	78.2 ± 29.5	74.8 ± 18.9	0.400
Near vision	41.8 ± 26.2	73.1 ± 14.6	< 0.0001
Far vision	55.8 ± 26.7	89.3 ± 8.7	< 0.0001
Colour vision	66.0 ± 36.3	94.0 ± 16.4	< 0.0001
Peripheral vision	82.5 ± 19.7	75.7 ± 22.2	0.116
Driving	49.8 ± 39.6	90.6 ± 11.8	< 0.0001
Social functioning	63.0 ± 28.6	95.7 ± 8.6	< 0.0001
Mental health	46.1 ± 25.2	71.3 ± 15.7	< 0.0001
Dependency	37.8 ± 32.7	89.1 ± 13.1	< 0.0001
Role difficulties	38.5 ± 31.3	74.0 ± 21.9	< 0.0001

*Mean ± standard deviation, **Mann-Whitney test, significance level $p < 0.05$

Performing univariate analysis, mental health 0.324 ($p = 0.02$), dependency 0.338 ($p = 0.02$), and role difficulties 0.351 ($p = 0.01$) were found to be significantly associated with general vision in the AMD group. Mental health 0.330 ($p = 0.02$) was found to be significantly associated with general vision in the glaucoma group.

Discussion

Previous studies have shown that patients with AMD are inclined to depression, social isolation, emotional stress, frustration, and sadness [9, 10, 12]. This is due to the fact that most of the people in the age group affected by this disease are retired and usually indulge in activities that require good vision (reading, watching TV, playing cards, and sewing). Furthermore, these patients become more susceptible to falls due to poor vision, which increases the risk of fractures [13]. Our study showed that patients with AMD had more tendency towards depression and anxiety symptoms than patients in the glaucoma and control groups.

Varma et al. [11] have shown that patients with moderate or serious visual impairment in both eyes, compared to those with moderate bilateral impairment or unilateral impairment, had difficulties with visual function, affecting near and far vision, mental health, and dependency. Our study showed similar results: patients with AMD and binocular visual impairment have worse quality of life (especially in the domains of near and far vision, colour vision, and social functioning) than patients with monocular visual impairment.

A few studies have shown that blindness from AMD mostly affects the patients' mental health [12, 14]. Brody et al. [10] have found that depression due to ocular diseases is a significant problem. Our study showed that general vision impairment affects the patients' mental health in patients with AMD and glaucoma alike whereas anxiety and depression symptoms are more expressed in AMD patients.

Suzukami et al. [15] have found that AMD has larger impact on quality of life than glaucoma. General health, general vision, driving, and mental health mostly suffer in patients with glaucoma. Driving, near and far vision, and mental health mostly suffer in patients with AMD. Mangione et al. [16] have determined that quality of life is similar in patients with AMD and glaucoma. However, comparing AMD and glaucoma with the help of the same questionnaires, some results have shown that glaucoma has larger impact on quality of life than AMD [17, 18].

Our study showed that age-related macular degeneration appeared to have greater impact on quality of life than glaucoma. General health, general vision, and mental health mostly suffer in patients with glaucoma. General health, general vision, dependency, and role difficulties mostly suffer in patients with AMD.

Conclusions

1. Age-related macular degeneration appeared to have greater impact on quality of life than glaucoma.
2. General vision impairment affects patients' mental health in both AMD and glaucoma groups. In addition, in the AMD group general vision impairment affects patients' dependency and role difficulties.

Literature

1. Congdon, N., O'Colmain, B., Klaver, C. C., et al. (2004) Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.*, 122(4): 477–485.

2. Quigley, H. A., Broman, A. T. (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.*, 90(3): 262–267.
3. World Health Organisation. (2004) Magnitude and causes of visual impairment. Accessible: http://www.vision2020.org/documents/WHO%20Publications/WHO_282___Magnitude_and_causes_of_visual_impairment.pdf
4. Owen, C. G., Fletcher, E. A., Donoghue, M., Rudnicka, A. R. (2003) How big is the burden of visual loss caused by age-related macular degeneration in the United Kingdom? *Br. J. Ophthalmol.*, 87(3): 312–317.
5. Williams, R. A., Brody, B. L., Thomas, R. G., Kaplan, R. M., Brown, S. I. (1998) The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 116: 514–20.
6. Glaucoma Research Foundation – funding innovative research to find a cure for glaucoma. Available at: http://www.glaucoma.org/learn/glaucoma_worldw.php. Accessed May, 2008.
7. Severn, W., Fraser, S., Finch, T., May, C. (2008) Which quality of life score is best for glaucoma patients and why? *BMC Ophthalmology*, 8: 2.
8. Mykletun, A., Stordal, E., Dahl, A. A. (2001) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Factor structure, item analyses, and internal consistency in a large population. *Br. J. Psychiatry*, 179: 540–544.
9. Owsley, C., McGwin, Jr. G., Scilley, K., Dreer, L. E., Bray, C. R., Mason, III J. O. (2006) Focus Groups with persons who have age-related macular degeneration: emotional issues. *Rehabilitation Psychology*, 51: 23–9.
10. Brody, B. L., Gamst, A. C., Williams, R. A., Smith, A. R., Lau, P. W., Dolnak, D. et al. (2001) Depression, visual acuity, co-morbidity and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 108: 1893–1901.
11. Varma, R., Wu, J., Chong, K., Azen, S. P., Hays, R. D. (2006) Impact of severity and bilaterality of visual impairment on health-related quality of life. *Ophthalmology*, 113: 1846–53.
12. Casten, R. J., Rovner, B. W., Tasman, W. (2004) Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 15: 181–3.
13. Takahashi, W. Y. (2007) Degeneração macular relacionada à idade: DMRI. Rio de Janeiro: Cultura Médica.
14. Mangione, C. M., Gutierrez, P. R., Orav, E. J., Seddon, J. M. (1999) Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality of life. *Am. J. Ophthalmol.*, 128: 45–53.
15. Suzukamo, Y., Oshika, T., Yuzawa, M. et al. (2005) Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. *Health Qual. Life Outcomes*, 3: 65.
16. Mangione, C. M., Lee, P. P., Pitts, J., Gutierrez, P., Berry, S., Hays, R. D. (1998) Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch. Ophthalmol.*, 116(11): 1496–1504.
17. Baker, R. S., Bazargan, M., Calderon, J. L., Hays R. D. (2006) Psychometric performance of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire in Latinos and non-Latinos. *Ophthalmology*, 113(8): 1363–1371.
18. Clemons, T. E., Chew, E. Y., Bressler, S. B., McBee, W. (2003) National Eye Institute Visual Function Questionnaire in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS Report No. 10. *Arch. Ophthalmol.*, 121(2): 211–217.

Kopsavilkums

Mērķis. Izvērtēt dzīves kvalitāti personām ar vecuma makulas deģenerāciju (VMD) un atvērta kakta glaukomu.

Metodes. Pētījums tika veikts Kauņas Medicīnas universitātes acu klīnikā. Tika analizēti 150 pacientu dati. Pacienti tika klasificēti 3 grupās: VMD grupa (50 pacienti), glaukomas grupa (50 pacienti) un kontroles grupa (50 pacienti). Izmantojot redzes funkciju aptaujas anketu un hospitālās trauksmes un depresijas indeksu, tika novērtēta pacienta dzīves kvalitāte. Nozīmīguma līmenis $p < 0,05$ tika uzskatīts par būtisku.

Rezultāti. Tika novērota būtiska dzīves kvalitātes atšķirība starp visām izpētes grupām. VMD grupai rezultāti visās sfērās, izņemot vispārējo veselību ($p = 0,730$), acu sāpes ($p = 0,400$) un perifēro redzi ($p = 0,116$), bija ievērojami zemāki nekā glaukomas grupai. Tika konstatēta būtiska mentālās veselības 0,324 ($p = 0,02$), atkarības 0,338 ($p = 0,02$) un grūtību apzināties savu lomu 0,351 ($p = 0,01$) saistība ar vispārējo redzi VMD grupā. Tika konstatēta arī mentālās veselības 0,330 ($p = 0,02$) būtiska saistība ar vispārējo redzi glaukomas grupā.

Secinājumi. Vecuma makulas deģenerācijai ir lielāka ietekme uz dzīves kvalitāti nekā glaukomi. Vispārējās redzes bojājumi ietekmē pacientu mentālo veselību VMD un glaukomas grupās.

Smēķēšanas izraisītu morfofunkcionālo pārmaiņu novērtējums elpceļos gados jauniem smēķētājiem *Evaluation of Morpho-Functional Changes in Airways of Young Smokers*

Agnese Kislina,¹ Gunta Strazda,¹ Līga Balode,¹ Normunds Jurka,²
Uldis Kopeika,² Sergejs Isajevs,¹ Valentīna Gordjušina,¹
Immanuels Taivans¹

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

² LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūts
O. Vācieša iela 4, Rīga, LV-1004

E-pasts: agnese.kislina@gmail.com, gunta.strazda@lu.lv

Par pētījuma mērķi izvirzījām noskaidrot smēķēšanas izraisītas morfofunkcionālas pārmaiņas smēķējošu jauniešu elpceļos. Pētījumā iesaistījām smēķētājus ($n = 12$) un nesmēķētājus ($n = 7$), kam tika veikta spirogrāfija un iegūtas ierosinātās krēpas (IK) un analizētas krēpu šūnas. Konstatējām, ka smēķētājiem IK statistiski ticami pieaug eozinofilo leikocītu relatīvais ($p = 0,0257$) un absolūtais ($p = 0,0258$) skaits. Statistiski ticama tendence liecina, ka, korelējot ar smēķēšanas stāžu, IK pieaug makrofāgu relatīvais skaits ($p = 0,0872$). Rezultāti uzrāda, ka arī asimptomātiskiem smēķētājiem ar nelielu smēķēšanas stāžu IK ir konstatējamas šūnu spektra pārmaiņas, kas liecina par agrīnu iekaisumu.

Atslēgvārdi: hroniska obstruktīva plaušu slimība, ierosinātās krēpas, plaušu funkcionālie rādītāji, iekaisums, eozinofīlie leikocīti.

Rakstā lietotie saīsinājumi

1. FEV_1 – no plaušām izplūstošais gaisa daudzums maksimāli spēcīgas izelpas pirmajā sekundē, kas sāka pēc pilnas ieelpas.
2. FVC – gaisa daudzums, ko var izpūst maksimāli spēcīgas un pilnas izelpas laikā, kas sāka pēc pilnas maksimāli dziļas ieelpas.
3. $FEV_1/FVC\%$ – Tifno indekss, matemātiski aprēķināts lielums.
4. HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība.
5. IK – ierosinātās krēpas.
6. BA – bronhiālā astma.
7. EOL – eozinofīlie leikocīti.
8. NL – neitrofilie leikocīti.
9. BAL – bronhoalveolārais lavāžas šķidrums.
10. NK – galētājšūnas (limfocītu apakšklase).

Ievads

Ir zināms, ka HOPS attīstības gaita ir nemanāma un smēķētājs parasti var būt bez simptomiem 20 vai vairāk gadus. Sūdzības par veselību, kas būtu saistāmas ar smēķēšanu, lielākoties neparādās ātrāk kā 40 gadu vecumā. HOPS tiek diagnosticēta ar spirometrijas palīdzību un/vai pamatojoties uz simptomiem. Ir zināms, ka ne visiem smēķētājiem dzīves gaitā attīstās HOPS, bet gandrīz visi HOPS slimnieki ir smēķētāji. Līdz ar to joprojām ir aktuāls jautājums, kuri būs tie smēķētāji, kam smēķēšana izraisīs HOPS? Vai smēķējošiem jauniešiem ar nelielu smēķēšanas stāžu var prognozēt HOPS attīstību? Jau ilgstoši tiek veikti pētījumi HOPS iekaisuma patoģenēzes izpētē, izmantojot BAL, bronhu biopsijas materiālu un arvien plašāk pēdējā laikā IK. Tā kā gan BA, gan HOPS ir hroniskas elpceļu iekaisuma slimības, kuru diferenciāldiagnostika nereti ir apgrūtināta, tad pētījumi bieži tiek veikti salīdzinoši. Jau pasen veiktie pētījumi ir uzrādījuši, ka galvenās šūnas IK, kas raksturīgas BA, ir EOL [1], bet HOPS – NL [2]. Ir arī konstatēta cieša korelācija starp EOL skaitu krēpās un elpceļu hiperreaktivitāti pacientiem ar BA [3; 4] un korelācija starp NL un HOPS smaguma pakāpi [5]. Tai pašā laikā ir pētījumi, kas ir pretrunā ar minētajiem. Piemēram, ir noskaidrots, ka EOL daudzums ir palielināts arī HOPS saasinājuma gadījumos [6]. Dažos pētījumos ir atklāts palielināts EOL daudzums HOPS gadījumos ar stabilu gaitu [7; 8; 9], tomēr citos pētījumos tas nav apstiprinājies [10; 11]. Šādas pretrunas, kaut daļēji, varētu skaidrot ar dažādiem pacientu atlases kritērijiem, bet autori norāda uz tālāku pētījumu nepieciešamību. Līdzīgi dati ir arī atrodamī par citām iekaisuma šūnām – makrofāgiem un limfocītiem. Visos minētajos pētījumos ir veidotas izpētes grupas, iesaistot pacientus ar diagnosticētu stabilu HOPS (pārsvarā ar smagu vai vidēji smagu gaitu), bet iegūtais šūnu materiāls tiek salīdzināts ar tādu, kas ņemts no asimptomātiskiem smēķētājiem (pakgadū skaits virs 20) un veseliem nesmēķētājiem, kā arī dažreiz no pacientiem ar BA. Tai pašā laikā ir ļoti maz pētījumu, kuros asimptomātisku smēķētāju elpceļu šūnu materiāls būtu salīdzināts ar veseliem smēķētājiem. Zinātniskajā literatūrā neatradām pētījumus, kur būtu iesaistīti gados jauni smēķētāji ar nelielu smēķēšanas stāžu (līdz 10 gadiem). Minētais arī noteica mūsu pētījuma **mērķi** – noskaidrot smēķēšanas izraisītās morfofunkcionālās pārmaiņas smēķējošu jauniešu elpceļos. Šūnu materiāla novērtēšanai izlēmām izmantot ierosināto krēpu metodi, kas ir maz invazīva. Darba realizācijai nolēmām izveidot pētījumam atbilstošas nesmēķējošu un smēķējošu brīvprātīgo jauniešu grupas un visiem pētījuma dalībniekiem veikt plaušu funkcionālos izmeklējumus un analizēt ierosinātās krēpas, novērtējot šūnu spektru.

Par darba hipotēzi izvirzījām domu, ka arī jauniem indivīdiem ar salīdzinoši mazu smēķēšanas stāžu un normāliem plaušu funkcijas rādītājiem ir nosakāmas pārmaiņas ierosināto krēpu šūnu spektrā, kas liecinātu par agrīnu iekaisuma procesu.

Materiāli un metodes

Pētījuma dalībnieki

Pētījumā tika iekļauti 23 jaunieši, no tiem 4 vīrieši un 19 sievietes ar vidējo vecumu 23+/-3 gadi. Pētījumā netika iekļauti dalībnieki ar alergiju, elpceļu infekcijām un

tie, kas lieto pretiekaisuma medikamentus. Visiem pētījuma dalībniekiem tika veikta spirogrāfija un iegūtas ierosinātās krēpas, tās tika apstrādātas un šūnas – analizētas. Četru pētījuma dalībnieku krēpu materiāls netika izmantots siekalu piejaukuma dēļ, tas pārsniedza 30%. Līdz ar to pētījumā tika izmantoti 19 jauniešu dati, no tiem 12 bija smēķētāji un 7 nesmēķētāji. Aptauja ļāva noskaidrot jauniešu smēķēšanas stāžu, kā arī atklāja sūdzības, kas atbilstu HOPS simptomātikai.

Mūsu pētījums iekļāvās klīniski fizioloģiskā pētījumā „Nepiesātināto taukskābju metabolītu loma plaušu audu iekaisuma hronizācijas patoģenēzē”. Pētījums ir apstiprināts LU Kardioloģijas zinātniskā institūta Klīniski fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes ētikas komisijā. Sēdes protokols Nr. 1-03/122, 01.04.2010.

Spirogrāfija

Visiem pētījuma dalībniekiem pirms ierosināto krēpu ieguves tika veikta spirogrāfija ar bronhu dilatācijas testu. Bronhu dilatāciju veicām ar 200 µg salbutamola, ievadot to ar dozēto inhalatoru. Atkārtotu spirogrāfiju veicām 20 min pēc medikamenta ievadīšanas. Spirogrāfijai izmantojām spirogrāfu MicroGP MS07, un metodika atbilda Amerikas Torakālās biedrības (ATS) un Eiropas Respiratorās biedrības (ERS) spirogrāfijas standartizācijas rekomendācijām [12; 13].

Krēpu inducēšanas metode

Krēpu ierosināšana tika veikta pēc modificētas *E. Pizzichini* u. c. shēmas [14]. Krēpu ierosināšanai tika izmantots nemainīgas koncentrācijas 4% NaCl šķīdums, kas tika izsmidzināts ar augstas dispersijas pakāpes ultraskaņas inhalatoru, kura ražība atbilda 1 mL/min. Krēpu ierosināšana tika veikta spirometrijas kontrolē un tika pārtraukta, ja FEV₁% pazeminājās vairāk par 20% no sākotnējā līmeņa. Ierosināto krēpu pirmapstrāde tika veikta pēc modificētas *A. Eftimiadis* u. c. shēmas [15]. Uztriepes preparātu krāsošanu tika veikta pēc Meja–Grīnvalda–Gimzas metodes [16]. Kad stikliņi ar uztriepēm tika izņemti no citocentrifūgas un nožāvēti, tie 10 min tika fiksēti metanolā, atkal nožāvēti un 9 min krāsoti ar 0,25% Meja–Grīnvalda šķīdumu metanolā, kas atšķaidīts ar tikpat lielu destilētā ūdens tilpumu. Pēc krāsas noliešanas un starpskalošanas ar buferētu destilētu ūdeni (pH ir 6,9) paraugi tika 13 min krāsoti ar 1/50 ūdenī atšķaidītu Gimza krāsu (ph 6,7). Pēc krāsošanas preparāti tika īslaicīgi skaloti ar buferētu destilētu ūdeni un nožāvēti pilnīgi sausi. Tālāk tika veikta diferenciāla šūnu skaitīšana. Šūnu skaitīšana notika, skaitot šūnas no diviem uztriepes preparātiem – no katra parauga pa 400 identificētajām kodolainām pulmonāras izcelsmes šūnām (bronhu epitēlijšūnas, EOL, makrofāgi, NL, limfocīti) un atsevišķi plakanā epitēlija šūnas. Ja vidējais plakanā epitēlija daudzums uztriepes preparātos un Neibauera kamerā bija virs 30%, to uzskatījām par nederīgu palielināta siekalu piejaukuma dēļ.

Datu statistiskā apstrāde

Datu apstrādē tika izmantota programmas *Statistica 7.0* apakšnodaļa „Vispārējais lineārais modelis” (*General Linear Models – GLM*). Lai veiktu datu statistisko analīzi, kas pieder pie parametrisko statistisko analīžu grupas, tika pārbaudīta datu

atbilstība normālajam (Gausa) sadalījumam, ko pārbaudīja, izmantojot apakšmoduli „Sadalījuma analīze” (χ^2 un Kolmogorova–Smirnova testu).

Ja dati atbilda normālajam sadalījumam, tika veikta vienfaktora lineārā regresijas analīze starp šūnu rādītājiem un smēķēšanas stāžu vai ārējās elpošanas rādītājiem. Ja ietekme nebija būtiska, izmantojot vienfaktora dispersijas analīzi, pārbaudījām smēķētāju un nesmēķētāju šūnu rādītājus, neņemot vērā smēķēšanas stāžu.

Ja dati neatbilda normālajam sadalījumam, tie tika transformēti.

Procentuālajiem šūnu rādītājiem transformēja arksinusu. Pēc statistikas teorijas, ja dati iegūti kā proporcija robežās no 0 līdz 1 vai, izteikti procentos, robežās no 0 līdz 100%, un īpaši, ja tie atrodas tuvu abām galējām proporciju robežām (0–30% un 70–100%), tie neatbilst normālajam sadalījumam [17]. Šajā gadījumā tika izmantota atkarīgā faktora arksinusa transformācija: $Y' = \arcsin \sqrt{\frac{Y}{100}}$.

Pēc regresijas analīzes veikšanas ieguvām transformētu datu lineāru regresijas vienādojumu: $Y' = b'_0 + b'_1 X$.

Pēc analīzes tika veikta pretēja transformācija un iegūts sinusa regresijas vienādojums: $Y = 100(\sin(b'_0 + b'_1 X))^2$.

Pēc analīzes tika pārbaudīta *residuals* normalitāte. Ja dati tik un tā neatbilda normālam sadalījumam, arksinusa transformācijas vietā izmantojām logaritmisko transformāciju. Logaritmisko transformāciju lietojām arī šūnu absolūtā skaita rādītāju gadījumā, ja tie neatbilda normālam sadalījumam: $Y' = \log_{10} Y$, ja Y vērtības ir mazi skaitļi un ja dažas vērtības ir vienādas ar 0, tika lietota Bārtleta 1947. gadā ieteiktā sakarība: $Y' = \log_{10}(Y + 1)$ [18].

Tā kā mūsu gadījumā logaritmiski transformēts tika tikai atkarīgais faktors (Y) par Y' , regresijas analīzes gaitā iegūto taisnes vienādojumu $Y' = b'_0 + b'_1 X$ transformējām atpakaļ, iegūstot eksponentregresiju: $Y = b_0 + b_1^X$, kur $b_0 = 10^{b'_0}$ un $b_1 = 10^{b'_1}$.

Regresiju uzskatījām par būtisku, ja regresora (neatkarīgā faktora) ietekmes īpatsvars bija būtisks – $p < 0,05$. Dispersijas analīzes gadījumā pēc vajadzības lietojām līdzīgas transformācijas un normalitātes pārbaudes – līdzīgi kā regresijas analīžu gadījumā. Dispersijas analīzes gadījumā atšķirības starp grupām uzskatījām par būtiskām, ja $p < 0,05$, un rezultātus atainojām kā vidējo aritmētisko +/- vidējā aritmētiskā 95% ticamības intervāls.

Regresijas gadījumā rezultātus atainojām kā regresijas vienādojumu un tam atbilstošu līkni ar regresijas līknes 95% reprezentācijas zonu. Tāpat tika aprēķināts regresijas modeļa determinācijas koeficients (r^2) un korelācijas koeficients (r). Determinācijas koeficients raksturo, kādu daļu no kopējās datu izkliedes skaidro konkrētais regresijas modelis.

Rezultāti

Pētījumā iekļauto dalībnieku raksturojums

Rezultāti, kas ietver informāciju par pētījumā iekļauto dalībnieku demogrāfiskajiem datiem, smēķēšanas stāžu pakgados, vidējiem spirometrijas rādītājiem ($FEV_1\%$, $FVC\%$ un $FEV_1/FVC\%$), ir apkopoti 1. tabulā.

1. tabula

Pētījumā iekļauto dalībnieku raksturojums

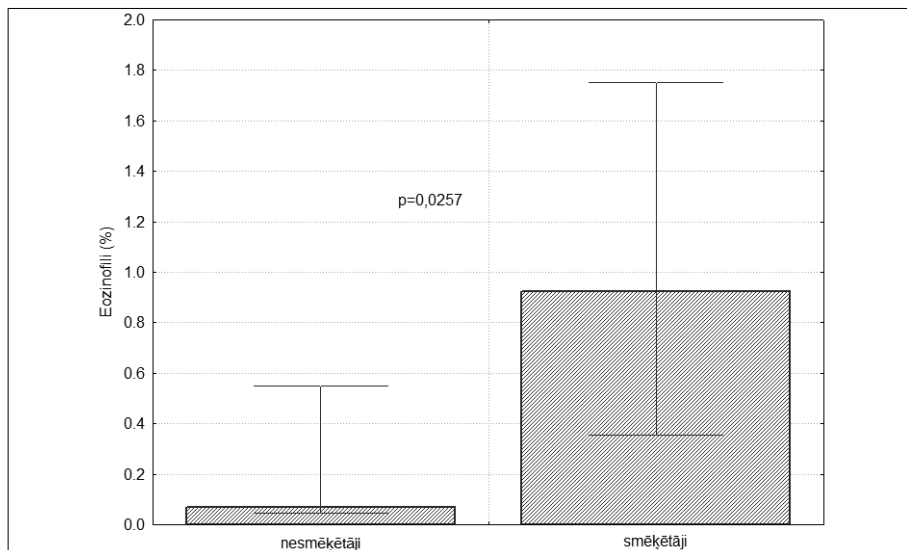
Baseline characteristics of the study subjects

Parametri	Smēķējoši jaunieši ($n = 12$) - 95% + 95% (ticamības intervāls)	Nesmēķējoši jaunieši ($n = 7$) - 95% + 95% (ticamības intervāls)	P vērtība
Vecums	23,2 ± 0,7	22,9 ± 1,0	0,59
Dzimums (V : S)	3 / 9	1 / 6	0,58
Augums (cm)	174,3 ± 4,8	169,7 ± 6,3	0,23
Svars	63,6 ± 10,2	62,4 ± 13,3	0,89
Smēķēšanas stāžs (pakgadi): vidējais min–max	1,59 ± 0,67 0,1 – 3,6	–	
FEV_1 (% no normas)	98,3 ± 5,2	103,3 ± 6,8	0,23
FVC (% no normas)	96,5 ± 6,6	96,9 ± 8,7	0,95
$FEV_1/FVC\%$	89,2 ± 4,3	92,7 ± 5,6	0,30

Demogrāfiskie dati abām pētījumu grupām būtiski neatšķiras. Iegūtie rezultāti atklāj, ka smēķējošiem jauniešiem, līdzīgi kā veselajiem, ir normāli plaušu ventilācijas funkcijas rādītāji ($FEV_1 \geq 80\%$, $FVC \geq 80\%$, $FEV_1/FVC\% \geq 75\%$). Tātad abas pētījumu grupas ir savstarpēji salīdzināmas. Uz aptaujas jautājumu, vai jauniešiem ir jebkādas sūdzības par savas veselības pārmaiņām, kas būtu saistītas ar HOPS simptomiem – klepu, pastiprinātu krēpu izdalīšanos, aizdusu –, visi aptaujātie 100% atbildēja noliedzoši.

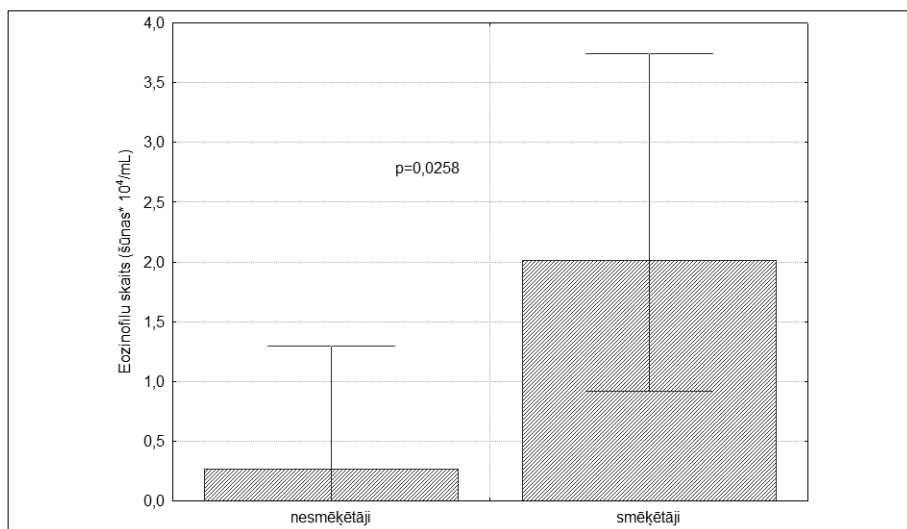
Šūnu spektra pārmaiņas ierosinātās krēpās

Statistiski ticami ($p = 0,026$) tika pierādīts, ka smēķētājiem ierosinātās krēpās ir palielināts EOL relatīvais skaits 0,923 (0,355–1,753)% salīdzinājumā ar nesmēķētājiem 0,069 (0,046–0,550)% (1. att.) un atbilstoši arī EOL absolūtais skaits 2,015 (0,916–3,746) šūnas/ 10^4 mL smēķētājiem pretstatā 0,269 (0,000–1,299) šūnas/ 10^4 mL nesmēķētājiem (2. att.). Belda un citu [19] rakstā par šūnu sadalījumu veselo indivīdu IK ir informācija, ka EOL absolūtais skaits nepārsniedz 0,0–0,4 šūnas/ 10^4 mL, kas atbilst arī mūsu pētījuma rezultātiem un norāda uz būtiskām izmaiņām smēķētāju grupā. Arī *Dippolito* u. c. [23] rakstā ir informācija, ka asimptomātiskiem smēķētājiem (21 ± 20 pakgadi) EOL absolūtais skaits vidēji ir $2/10^4$ mL, bet nesmēķētājiem $0,2/10^4$ mL. Pārējo šūnu daudzums būtiski neatšķirās no atbilstošām veselo pētījuma dalībnieku IK.



1. attēls. Smēķēšanas ietekme uz eozinofilo leikocītu relatīvo skaitu ierosinātās krēpās.
Vienfaktora nelineārās dispersijas analīzes modelis
(datu normalizēšanai lieto arksinusa transformāciju)

Fig. 1. Effects of smoking on the relative count of eosinophils in induced sputum
(one-factor non-linear analysis of variance)

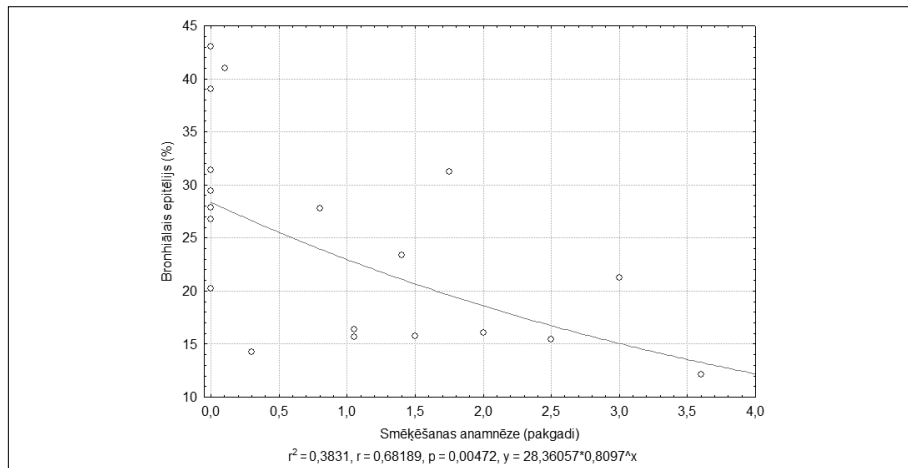


2. attēls. Smēķēšanas ietekme uz eozinofilo leikocītu absolūto skaitu ierosinātās krēpās.
Vienfaktora nelineārās dispersijas analīzes modelis
(datu normalizēšanai lieto logaritmisko transformāciju)

Fig. 2. Effects of smoking on the absolute count of eosinophils in induced sputum
(one-factor non-linear analysis of variance)

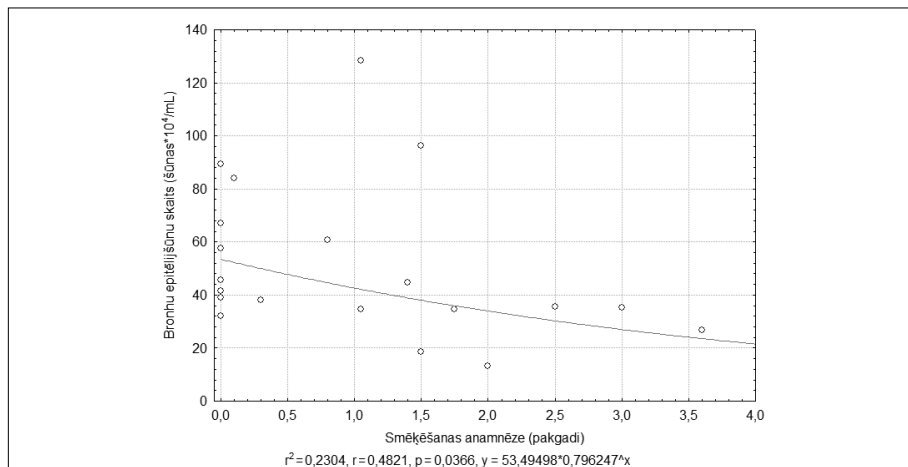
Šūnu spektra pārmaiņas ierosinātās krēpās atkarībā no smēķēšanas stāža *Bronhiālās epitēlijšūnas*

Tika konstatēta būtiska bronhu epitēlijšūnu relatīvā (3. att.) un absolūtā (4. att.) skaita samazināšanās ierosinātās krēpās, palielinoties smēķēšanas stāžam (pakgados).



3. attēls. Smēķēšanas ietekme uz bronhu epitēlijšūnu relatīvo skaitu ierosinātās krēpās atkarībā no smēķēšanas stāža. Vienfaktora eksponenciālās regresijas modelis

Fig. 3. Effects of smoking on the relative count of bronchial epithelial cells in induced sputum depending on the number of pack-years (one-factor exponential regression analysis)

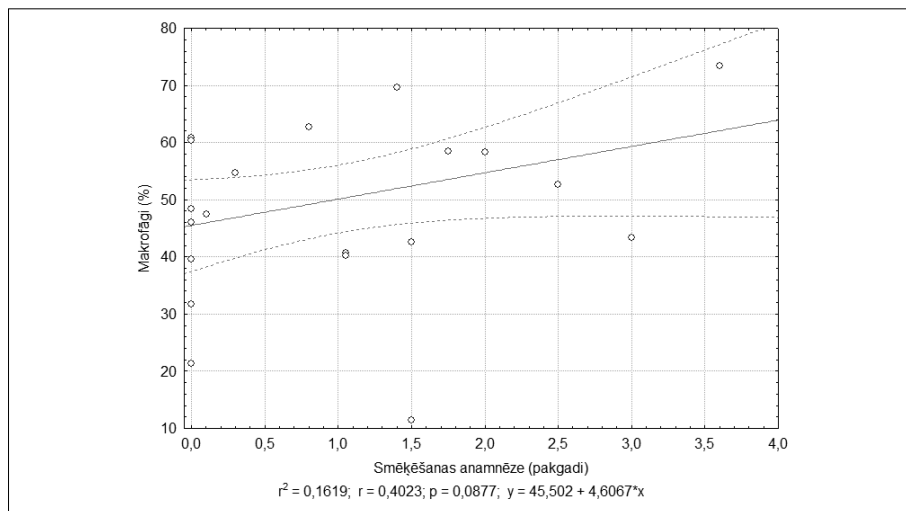


4. attēls. Smēķēšanas ietekme uz bronhu epitēlijšūnu absolūto skaitu ierosinātās krēpās atkarībā no smēķēšanas stāža. Vienfaktora eksponenciālās regresijas modelis

Fig. 4. Effects of smoking on the absolute count of bronchial epithelial cells in induced sputum depending on the number of pack-years (one-factor exponential regression analysis)

Makrofāgi

Tika konstatēta statistiski ticama tendence, kas liecināja, ka smēķētājiem ierosinātās krēpās pieaug makrofāgu relatīvais skaits atkarībā no smēķēšanas stāža (5. att.)



5. attēls. Smēķēšanas ietekme uz makrofāgu relatīvo skaitu ierosinātās krēpās atkarībā no smēķēšanas stāža. Vienfaktora lineārās regresijas modelis

Fig. 5. Effects of smoking on the relative count of macrophages in induced sputum depending on the number of pack-years (one-factor linear regression analysis)

Nekonstatējām statistiski ticamu smēķēšanas stāža ietekmi uz EOL relatīvo un absolūto skaitu, NL relatīvo un absolūto skaitu, makrofāgu absolūto skaitu, kā arī uz limfocītu relatīvo un absolūto skaitu IK.

Sakarības starp FEV₁ un šūnu spektru ierosinātās krēpās

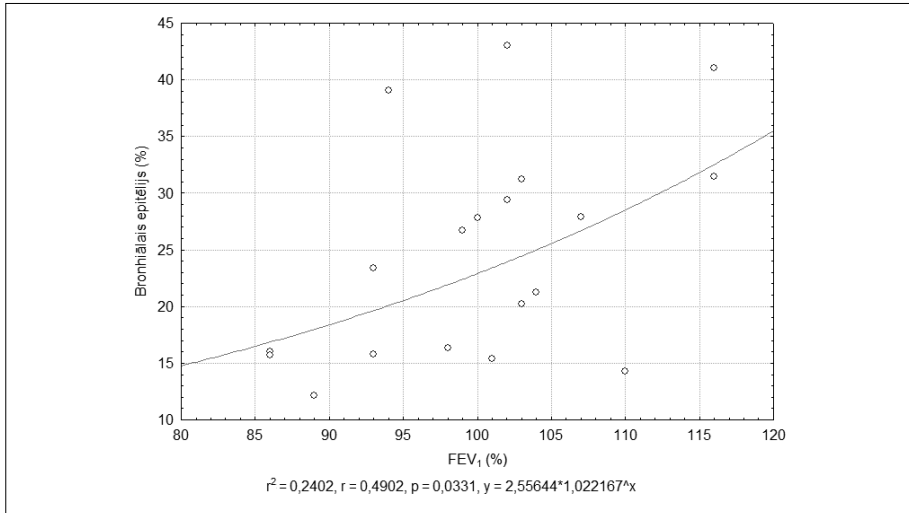
Bronhiālās epitēlijšūnas

Konstatējām sakarību starp FEV₁ un bronhiālo epitēlijšūnu daudzumu. Jo lielāks FEV₁%, kas raksturīgs nesmēķētājiem, jo lielāks epitēlijšūnu relatīvais daudzums bija konstatējams ierosinātās krēpās (6. att.).

Nekonstatējām statistiski ticamu sakarību starp FEV₁% un makrofāgu, NL, EOL un limfocītu absolūto un relatīvo skaitu.

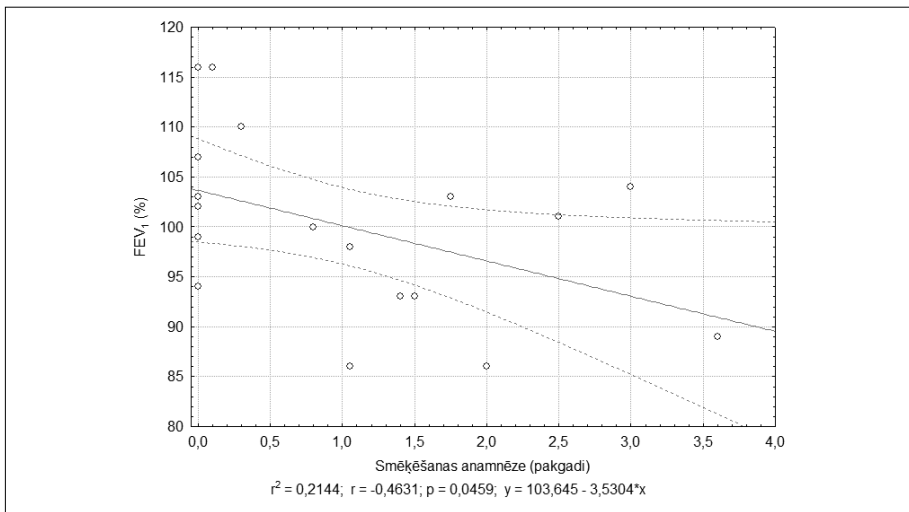
Sakarība starp FEV₁ un smēķēšanas stāžu

Konstatējām, ka, pieaugot smēķēšanas stāžam, samazinās FEV₁ rādītāji arī gados jauniem smēķētājiem ar nelielu smēķēšanas stāžu (7. att.).



6. attēls. Sakarība starp FEV₁ (%) un bronhu epitēlijšūnu relatīvo skaitu ierosinātās krēpās. Vienfaktora eksponenciālās regresijas modelis

Fig. 6. Relation between FEV₁ (%) and the relative count of epithelial cells in induced sputum (one-factor exponential regression analysis)



7. attēls. Sakarība starp smēķēšanas stāžu pakgados un FEV₁. Vienfaktora lineārās regresijas modelis

Fig. 7. Relation between the number of pack-years and FEV₁ (one-factor linear regression analysis)

Diskusija

Visiem pētījuma dalībniekiem pirms bronhu dilatācijas testa un krēpu ierosināšanas bija jāatbild uz jautājumiem par sūdzībām, kas saistītas ar veselības pārmaiņām smēķēšanas ietekmē – par klepu, pastiprinātu krēpu izdalīšanos, aizdusu. Visi aptaujātie noliedz šādu pārmaiņu esamību. Visiem smēķējošiem jauniešiem tika konstatēta normāla plaušu ventilācijas funkcija. Tas arī apliecina zināmo, ka HOPS attīstības gaita ir lēna un sūdzības par veselību, kas būtu saistāmas ar smēķēšanu, lielākoties neparādās ātrāk kā pēc aptuveni 20 pakgadu liela smēķēšanas stāža.

IK konstatējām bronhu epitēlijšūnu absolūtā un relatīvā skaita samazināšanos atkarībā no smēķēšanas stāža. Šādu atradi var izskaidrot dažādi. Smēķēšanas dēļ pieaug bronhu gļotu dziedzeri un palielinās kausšūnu skaits epitēlijā, tādēļ pieaug gļotu producēšana un eksudācija [20]. Tas savukārt palielina spontāno krēpu producēšanos, tādēļ nolobītās bronhu epitēlijšūnas smēķētājiem tiek ātrāk izvadītas no bronhiem un smēķētājiem krēpu materiālā bronhu epitēlijs ir samazinātā daudzumā. Tā kā smēķētājiem pastiprināti veidojas krēpas, ir nepieciešams mazāks laiks, lai ierosinātu atkrēpošanos. Līdz ar to traumatiskā sāls šķīduma iedarbība ir īsāka un epitēlijšūnu lobīšanās salīdzinoši mazāka. Nesmēķētājiem, ieelpojot kairinošo sāls šķīdumu, bija stiprākas klepus lēkmes, kas arī pastiprināja bronhu epitēlijšūnu lobīšanos, bet smēķētājiem tas nebija izteikti. Minētais arī izskaidro sakarību starp palielināto bronhu relatīvo epitēlijšūnu skaitu, ja ir lielāki, veseliem indivīdiem raksturīgi FEV_1 rādītāji.

Mūsu pētījumā statistiski ticami tika pierādīts, ka smēķējošiem jauniešiem ierosinātās krēpās ir palielināts EOL relatīvais un absolūtais skaits, kā arī tika konstatēta statistiski ticama tendence, kas liecināja, ka smēķētājiem IK pieaug makrofāgu relatīvais skaits atkarībā no smēķēšanas stāža. Iegūtos rezultātus salīdzināt ar zinātniskās literatūras datiem bija visai problemātiski, jo praktiski nav veikti pētījumi, kuros būtu iesaistīti jaunieši ar salīdzinoši nelielu smēķēšanas stāžu. Klasiski pētījumos par HOPS attīstības patogēnēzi tiek iesaistīti pacienti ar jau diagnosticētu HOPS (vidēji smagu vai smagu gaitu), asimptomātiski smēķētāji (parasti vidēji ap 40 gadus veci un ar smēķēšanas stāžu virs 10 gadiem) un veseli nesmēķētāji. Šādi pētījumi uzrāda pacientiem ar HOPS un asimptomātiskiem smēķētājiem palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu [21], palielinātu makrofāgu daudzumu, un daļā pētījumu arī tiek konstatēts palielināts eozinofilo leukocītu skaits [22] salīdzinājumā ar veselajiem nesmēķētājiem. Pētījumā, ko vecis *Dippolito* u. c. [23], bija iesaistīti 34 nealerģiski asimptomātiski smēķētāji ar ilgstošu smēķēšanas stāžu. Viņu šūnu spektrs IK tika salīdzināts ar atbilstošu 15 veseliem nesmēķētājiem. Salīdzinoši smēķētājiem tika konstatēts būtiski palielināts EOL un makrofāgu daudzums. Vēl tika konstatēts, ka EOL daudzums pieaug līdz ar izsmēķētājiem pakgadiem, bet apgriezti korelē ar $FEV_1/FVC\%$. Šis pētījums visvairāk saskan ar mūsu iegūtajiem rezultātiem. *Balzano* u. c. [24] pētījumā pacientiem ar HOPS paralēli palielinātam EOL daudzumam tika arī konstatēts palielināts ECP daudzums IK salīdzinājumā ar asimptomātiskiem smēķētājiem un veseliem subjektiem, un tas liecina par augstu EOL aktivitāti. Autori pieļauj domu, ka EOL ir būtiska nozīme elpceļu iekaisumā. Šim faktam pretrunīgs ir Francijā veikts pētījums, kas uzrāda, ka pacientiem ar stabilu HOPS zemgļotādā ir palielināts EOL daudzums, pat līdzvērtīgi BA slimniekiem, bet šajās šūnās nav notikusi degranulācija [25]. Ir veikti pētījumi, kuros paralēli EOL daudzumam IK tiek novērtēts to daudzums asinīs. Šādi pētījumi gan ir veikti pacientiem ar BA un konstatēts, ka krēpu eozinofīlija

daudz labāk marķē elpceļu iekaisumu nekā to novērtējums asinīs [26]. Interesants ir pētījums par cigarešu dūmu ietekmi uz EOL *in vitro* [27]. EOL tika izolēti no veselu indivīdu un viegli atopisku donoru perifērām asinīm un eksponēti vidē, kas satur cigarešu dūmu šķīstošos komponentus. Šūnu aktivitāte tika novērtēta, nosakot no jauna sintezētu mediatoru (IL-8, IL-6) izdalīšanos un MAPKs fosforilāciju. Tika konstatēta šūnu ultrastruktūru degranulācija – IL-8, IL-6 izdalīšanās, un MAPK ekspresija pieauga. Aktivēts EOL supernatants izrādīja būtisku hemotakses efektu NL. Minētā pētījuma rezultāti liecina, ka cigarešu dūmi *in vitro* var pastiprināt iekaisuma reakciju plaušās, aktivējot EOL, kas sāk izdalīt iekaisuma mediatorus, veicinot iekaisumu un citu iekaisuma šūnu piesaisti.

Daudzi EOL mediatori, kas iesaistās elpceļu iekaisuma patoģenēzē, tiek uzglabāti šūnu granulās un izdalīti, šūnām aktivējoties. Būtiskākie mediatori ir galvenais proteīns (MBP) [28], kas korelē ar bronhu epitēlija bojājumu, eozinofilo leukocītu katjoniskais proteīns (ECP), kas pieaug hroniskas astmas gadījumā un korelē ar elpceļu obstrukciju [29], eozinofilu izdalītais neirotoksīns (ECN), kas stimulē fibroblastu proliferāciju [30] un EOL peroksidāze (EPO), kas veicina toksisko slāpekļa savienojumu veidošanos, veicinot astmai raksturīgo iekaisumu [31]. Turklāt aktivēti EOL izdala ciklooksigenāzes (COX), lipoksigenāzes un fosfolipāzi A2, kas piedalās iekaisuma reakcijā, veidojot eikosanoidus [32]. Aktivēti EOL sintezē un izdala daudz iekaisumu veicinošu citokīnu: interleikīnus IL-1 α , IL-6, IL-8; audzēju nekrozes faktoru alfa (TNF- α); transformējošo augšanas faktoru (TGF)- α un β un eotaksīnus [33; 34]. Visi minētie savienojumi, kas izdalās no aktivētiem EOL, var ierosināt iekaisuma kaskādi. Līdz ar to mūsu iegūtie dati par palielinātu EOL daudzumu jauniem smēķētājiem ir potenciāli izmantojami agrīna iekaisuma diagnostikā.

Konstatējām statistiski ticamu tendenci, kas liecināja, ka smēķētājiem ierosinātās krēpās pieaug makrofāgu relatīvais skaits atkarībā no smēķēšanas stāža. Šie rezultāti sakrīt ar literatūru par HOPS pacientiem. Makrofāgu pieaugums HOPS slimniekiem ir konstatēts gan plaušu parenhīmā, BAL šķīdumā un arī krēpās [35]. Turklāt pacientiem ar emfizēmu makrofāgi palielinātā daudzumā lokalizējas alveolu destrukcijas rajonos un ir arī konstatēta korelācija starp makrofāgu daudzumu un HOPS smaguma pakāpi. Tiek uzskatīts, ka cigaretes aktivē makrofāgus, palielinot iekaisuma mediatoru un ROR izdalīšanos, tādā veidā saistot smēķēšanu ar HOPS raksturīgo iekaisumu [36].

Ir daudz pētījumu, kuros tiek konstatēts, ka būtiskākās šūnas inducētajās krēpās HOPS pacientiem ir NL un ka to daudzums korelē ar elpceļu obstrukcijas pakāpi [37; 38]. Vienā no šādiem pētījumiem [39] tika iesaistīti 20 pacienti ar HOPS, 14 veseli smēķētāji un 14 veseli – kontroles grupā. Gan pacientiem ar HOPS, gan veseliem smēķētājiem bija procentuāli palielināts neitrofilo leukocītu skaits salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šajos pētījumos tiek izvirzīta hipotēze, ka neitrofilie leukocīti elpceļos tiek aktivēti, izdala reaktīvos skābekļa savienojumus, proteāzes un iekaisuma citokīnus, kas ir būtiski plaušu iekaisuma izraisītāji [40]. Pretstatā gaidītajam, mūsu pētījumā netika konstatēts palielināts NL daudzums smēķējošo jauniešu IK. Atšķirībā no minētā pētījuma mūsu pētījuma asimptomātiskie smēķētāji bija ievērojami jaunāki un ar mazāku smēķēšanas stāžu. Thomas u. c. [41] ir izpētījuši, kā mainās diferenciālais šūnu skaits ierosinātās krēpās vecuma ietekmē veseliem brīvprātīgajiem. Viņu darbā tika analizētas IK, kas iegūtas no 66 veseliem nesmēķējošiem indivīdiem, kuru

vecums bija 18–74 gadi. Diferenciālais šūnu skaits tika korelēts ar indivīda vecumu. Tika konstatēts, ka NL daudzums ierosinātās krēpās būtiski korelē ar brīvprātīgā vecumu ($r = 0,58$; $p < 0,001$). Makrofāgu daudzums uzrādīja proporcionālu, bet apgrieztu korelāciju ar vecumu ($p < 0,01$). Citām šūnām netika konstatēta korelācija ar indivīda vecumu. Kāpēc subjekta vecums ietekmē šūnu spektru IK? Autori pieļauj, ka ilgstošas vides ekspozīcijas rezultātā indivīdiem var veidoties subklīniskas pārmaiņas elpceļos. Iespējams, ka šādas pārmaiņas pastiprina imūnās reakcijas uz vides un citiem kairinātājiem. Varbūt, ka mūsu pētījumā NL daudzums smēķētāju IK nebija pieaudzis, jo iesaistījām gados jaunus smēķētājus. Maz ir zināms par molekulārajiem mehānismiem, kas kontrolē neitrofilo leukocītu migrāciju un izdzīvošanu HOPS pacienta elpceļos, protams, ka pētījumu padziļināšana šāda virzienā arī varētu risināt dažādu pētījumu pretrunīgos rezultātus.

Vēl vienas šūnas, kuru pieaugumu prognozējam smēķējošu jauniešu IK, bija limfocīti, bet netika konstatēts statistiski ticams šo šūnu pieaugums. Šajā gadījumā pārmaiņas, iespējams, būtu konstatētas, ja tiktu veikta limfocītu diferenciāla uzskaitē, kaut vai atsevišķi novērtējot $CD4^+$ un $CD8^+$. *Rufino* u. c. [42] pētījumā par šūnu spektru IK ir konstatēta tendence pieaugt limfocītiem pacientiem ar HOPS salīdzinājumā ar veselīgiem smēķētājiem un nesmēķētājiem, bet bez statistiskas ticamības. Diferencējot šūnas, autori konstatē, ka smēķētājiem ir tendence samazināties $CD4^+$ limfocītu skaitam, bet $CD8^+$ limfocītiem ir tendence pieaugt, līdz ar to limfocītu kopējais daudzums nav būtiski mainījies. Citu autoru pētījumā [43] tiek iegūti līdzīgi dati, kas liecina, ka pacientiem ar HOPS IK $CD8^+T$ limfocītu un NK šūnu daudzums ir būtiski lielāks nekā asimptomātiskiem smēķētājiem un nesmēķētājiem, bet $CD4^+/CD8^+$ attiecība būtiski samazināta. Tiek arī konstatēts, ka $CD8^+T$ limfocīti un NK šūnas pacientiem ar HOPS ekspresē palielinātu daudzumu perforīna un granzīma B, salīdzinot ar abām pārējām grupām. Šajā pētījumā pirmo reizi tiek konstatēts arī būtiski palielināts B limfocītu daudzums pacientiem ar HOPS salīdzinājumā ar citām grupām. Ņemot vērā minēto, plānojam turpmākos pētījumus, kuros diferencēsim leukocītus apakštipos.

Mūsu pētījumā konstatējam sakarību, ka, pieaugot smēķēšanas stāžam, samazinās FEV_1 rādītāji. Daļai smēķētāju attīstās HOPS, kurai raksturīgi samazināti plaušu funkcionālie rādītāji un nedaudz palielināta bronhu reaktivitāte. Atbilstoši bija arī mūsu iegūtie dati. Tā kā mūsu pētītajiem jauniešiem ir mazs smēķēšanas stāžs, tad HOPS vēl nav izveidojusies, līdz ar to nebija iespējams smēķētājus iedalīt HOPS slimniekos un veselos smēķētājos, tāpēc FEV_1 samazināšanās mūsu pētījumā, iespējams, ir uz dažu potenciālo HOPS slimnieku rēķina smēķētāju grupā.

Mūsu pētījuma rezultāti uzrāda, ka arī gados jauniem asimptomātiskiem smēķētājiem ar nelielu smēķēšanas stāžu IK ir konstatējamas šūnu spektra pārmaiņas – palielināts EOL daudzums un tendence palielināties makrofāgu daudzumam, kas liecina par agrīnu iekaisumu. Mūsu iegūtie rezultāti un citu autoru pētījumi liecina, ka EOL nozīme iekaisuma procesā un īpaši gadījumos, kad runa ir par gados jauniem smēķētājiem ar nelielu smēķēšanas stāžu un HOPS iekaisuma attīstību, vēl prasa papildu izpēti. Pētījumi liecina, ka EOL ir iekaisuma šūnas, bet līdz šim akcents ir likts šo šūnu izpētē BA gadījumā un ir daudz neskaidrību par to nozīmi HOPS attīstībā. Nekonstatējam korelāciju starp šūnām IK un plaušu funkcionāliem rādītājiem, izņemot pozitīvu sakarību starp FEV_1 un bronhiālo epitēlijšūnu relatīvo

daudzumu nesmēķētājiem. Acīmredzot agrīnas izmaiņas plaušu funkcijā gados jauniem smēķētājiem ar nelielu smēķēšanas stāžu ir tik niecīgas, ka iekaisumu neuzrāda un nekorelē ar IK iekaisuma šūnām.

Literatūra

1. Kirby, J. G., Hargreave, F. E., Gleich, G. J., O'Byrne, P. M. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and non-asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 136, 379–383.
2. Linden, M. J., Rasmussen, B., Piitulainen, E., Tunek, A., Larson, M., Tegner, H., Venge, P., Laitinen, L. A., Brattsand, R. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1993, 148, 1226–1232.
3. Pin, I. P., Gibson, G., Kolendowicz, R., Girgis-Gabardo, A., Denburg, J. A., Hargreave, F. E., Dolowich, J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*, 1992, 47, 25–29.
4. Foresi, A., Leone, C., Pelucchi, A., Mastropasqua, B., Chetta, A., D'Ippolito, R., Marazzini, L., Olivieri, D. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 100, 58–64.
5. Ronchi, M. C., Piragino, C., Rosi, E., Amendola, M., Duranti, R., Scano, G. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. *Thorax*, 1996, 51, 1000–1004.
6. Saetta, M., Di Stefano, A., Maestrelli, P., Turato, G., Ruggieri, M. P., Roggeri, A., Calcagni, P., Mapp, C. E., Ciaccia, A., Fabbri, L. M. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 150, 1646–1652.
7. Lacoste, J. Y., Bousquet, J., Chanez, P., van Vyve, T., Simony-Lafontaine, J., Lequeu, N., Vic, P., Enander, I., Godard, P., Michel, F. B. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 537–548.
8. Keatings, V. M., Barnes, P. J. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 449–453.
9. Balzano, G., Stefanelli, F., Iorio, C., De Felice, A., Melillo, E. M., Martucci, M., Melillo, G. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease: relationship with neutrophils and airway function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; Nov; 160 (5 PT 1), 1486–1492.
10. Linden, M., Rasmussen, J. B., Piitulainen, E., Tunek, A., Larson, M., Tegner, H., Venge, P., Laitinen, L. A., Brattsand, R. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1993, 148, 1226–1232.
11. Keatings, V. M., Collins, P. D., Scott, D. M., Barnes, P. J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 530–534.
12. Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005, 26, 319–338.
13. Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.*, 2005, 26, 153–161.

14. Pizzichini, E., et. al. Safety of sputum induction. *Eur. Respir. J.*, 2002, 20, Suppl. 37, 9–18.
15. Efthimiadis, A., et. al. Methods of sputum processing for cell count, immunocytochemistry and *in situ* hybridisation. *Eur. Respir. J.*, 2002, 20, Suppl. 37, 19–23.
16. Pin, I., et. al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*, 1992, 47(1), 25–29.
17. Zar, J. H. Biostatistical analysis. 4th edition. Library of Congress Cataloging in Publication Data, ed. S. L. Snavely. New Jersey 07458 USA: Prentice-Hall, Inc. Simon&Schuster/A Viacom Company, 1999. 663.
18. Liepa, I. Biometrija. Rīga: Zvaigzne, 1974. 339.
19. Belda, J., Leigh, R., Parameswari, K., O'Byrne, P. M., Sears, M. R., Hargreave, F. E. Induced Sputum Cell Counts in Healthy Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol. 161, No. 2, February 2000, 475–478.
20. Ebert, R. V., Terracio, M. J. The bronchiolar epithelium in cigarette smokers. Observations with the scanning electron microscope. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1975, 111(1), 4–11.
21. Borrill, Z. L., Roy, K., Vessey, R. S., Woodcock, A. A., Singh, D. Non-invasive biomarkers and pulmonary function in smokers. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2008, March, 3(1), 171–183.
22. Domagała-Kulawik, J., Maskey-Warzechowska, M., Hermanowicz-Salamon, J., Chazan, R. Expression of macrophage surface markers in induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006, Sep. 57 Suppl. 4, 75–84.
23. Dippolito, R., Foresi, A., Chetta, A., Castagnaro, A., Malorgio, R., Marangio, E., Olivieri, D. Eosinophils in induced sputum from asymptomatic smokers with normal lung function. *Respir. Med.*, Vol. 95, Issue 12, 969–974.
24. Balzano, G., Stefanelli, F., Iorio, C., De Felice, A., Melillo, E. M., Martucci, M., Melillo, G. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease: relationship with neutrophils and airway function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, Nov, 160 (5 PT 1), 1486–1492.
25. Lacoste, J. Y., Bousquet, J., Chanez, P., van Vyve, T., Simony-Lafontaine, J., Lequeu, N., Vic, P., Enander, I., Godard, P., Michel, F. B. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 537–548.
26. Pizzichini, E., Pizzichini, M. M., Efthimiadis, A., Dolovich, J., Hargreave, F. E. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 539–544.
27. Hasgall, P., Bellehse, L., Hammel, I., Amichai, D., Levi-Schaffer, D. *In vitro* exposure to cigarette smoke activates eosinophils: implications for lung inflammation. *Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology*, 2007, Vol. 5. No. 2.
28. Gleich, G. J. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 2000, 105, 651–663.
29. Venge, P., Bystrom, J., Carlson, M., et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin. Exp. Allergy*, 1999, 29, 1172–1186.
30. Rochester, C. L., Ackerman S. J., Zheng T., Elias J. A. Eosinophil fibroblast interactions granule major basic protein interacts with interleukin 1 and transforming growth factor- β in the stimulation of lung fibroblast interleukin 6-type cytokine production. *J. Immunol.*, 1996, 156, 4449–4456.
31. Alving, K., Weitzberg, E., Lundberg, J. M. et al. Increased amounts of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur. Resp. J.*, 1993, 6, 1268–1370.

32. Bandeira-Melo, C., Bozza, P. T., Weller, P. F. The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 2002, 109(3), 393–400.
33. Churg, A., Dai, J., Tai, H., Xie, C., Wright, J. L. Tumor necrosis factor- α is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am. J. Crit. Care Med.*, 2002, 166(6), 849–854.
34. Kuschner, W. G., D'Alessandro, A., Wong, H., Blanc, P. D. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur. Resp. J.*, 1996, 9, 1989–1994.
35. Barnes, P. J. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest*, 2000, February, Vol. 117, No. 2, Suppl, 10–14.
36. Barnes, P. J. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu. Rev. Med.*, 2003, Vol. 54, 113–129.
37. O'Donnell, R. A., Peebles, C., Ward, J. A., et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax*, 2004, 59, 837–842.
38. Peleman, R. A., Ryttilä, P. H., Kips, J. C., Joos, G. F., Pauwels, R. A. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, 839–843.
39. Ryttilä, P., Plataki, M., Bucchieri, F., Uddin, M., Nong, G., Kinnula, V. L., Djukanović, R. Airway neutrophilia in COPD is not associated with increased neutrophil survival. *Eur. Respir. J.*, 2006, 28, 1163–1169.
40. Repine, J. E., Bast, A., Lankhorst, I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 341–357.
41. Thomas, R. A., Green, R. H., Brightling, C. E., Biring, S. S., Parker, D., Wardlaw, A. J., Pavord, I. D. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest*, 2004, Dec 126(6), 1811–1814.
42. Rufino, R., Costa, C. H., Souza, H. S., Madi, K., Silva, J. R. Induced sputum and peripheral blood cell profile in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bras. Pneumol.*, 2007, Oct 33(5), 510–518.
43. Urbanowicz, R. A. et al. Enhanced effector function of cytotoxic cells in the induced sputum of COPD patients. *Respir. Res.*, 2010, 11, 76.

Abstract

The aim of this study was to evaluate morpho-functional changes in airways of young smokers. We studied 12 non-allergic smokers and seven healthy non-smoking volunteers. Lung function measurements, sputum induction, and sputum cell analysis were performed in all research subjects. The absolute and relative number of macrophages, neutrophils, lymphocytes, eosinophils, and epithelial cells were counted in induced sputum (IS). Smokers had an increased absolute ($p = 0.0258$) and relative eosinophil count ($p = 0.0257$) in IS compared to non-smoking volunteers. Statistically significant correlation shows that with increased smoking duration the relative number of macrophages ($p = 0.0872$) in IS also increases. In this study we showed that inflammatory cells can be present in IS of asymptomatic young smokers with normal lung function, suggesting an early inflammation process.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, induced sputum, lung functional indices, inflammation, eosinophils.*

Salbutamola, formoterola un ipratropija bromīda ietekme uz izelpotā slāpekļa oksīda daudzumu pacientiem ar bronhiālo astmu un veseliem indivīdiem

Effects of Salbutamol, Formoterol and Ipratropium Bromide on the Amount of Exhaled Nitric Oxide in Asthmatic Patients and Healthy Individuals

Gunta Strazda,¹ Māris Bukovskis,² Normunds Jurka,² Agnese Kislina,¹
Zanda Balode,¹ Līga Balode,¹ Marina Beinare,¹ Sergejs Isajevs,¹
Valentīna Gordjušina,¹ Immanuels Taivans¹

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

² LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūts
O. Vācieša iela 4, Rīga, LV-1004

Pētījuma mērķis bija noskaidrot, kā bronhus dilatējoši medikamenti salbutamols (200 µg), formoterols (24 µg) un ipratropija bromīds (36 µg) ietekmē eNO izdalīšanos pacientiem ar bronhiālo astmu (BA, $n = 10$) un veseliem brīvprātīgajiem ($n = 13$). **Metode.** Visiem pētījuma dalībniekiem tika noteiktas četras vizītes, kuru laikā tika mērīts eNO un veikta spirogrāfija pirms un 30 min pēc viena medikamenta vai placebo saņemšanas. **Rezultāti.** Pacientiem ar BA visi medikamenti statistiski ticami palielināja rādītājus FEV₁%, FEV₁/FVC% un FEF₂₅₋₇₅, bet tikai formoterols izraisīja eNO pieaugumu procentos $19,8 \pm 17,0$ ($p < 0,05$) un pozitīvu korelāciju starp Δ eNO un pārmaiņām SP rādītājos Δ FEV₁/FVC% ($p = 0,014$, $r = 0,743$) un Δ FEF₂₅₋₇₅ ($p = 0,045$, $r = 0,644$). **Secinājumi.** Mūsu pētījums liecina, ka pacientiem ar BA ilgstošas darbības β_2 agonisti var ietekmēt eNO mērījumu.

Atslēgvārdi: bronhiālā astma, izelpotais slāpekļa oksīds, spirogrāfija, īsas un ilgās darbības β_2 adrenoreceptoru agonisti, ipratropija bromīds.

Rakstā lietotie saīsinājumi

1. BA – bronhiālā astma.
2. eNO – izelpotais slāpekļa oksīds.
3. ppb – *particles per billion* (NO molekulu skaits uz miljonu citu izelpas gaisa molekulu daudzumu) – eNO mērvienība.
4. SP – spirogrāfija.
5. FEV₁ – forsētās izelpas tilpums pirmajā sekundē – no plaušām izplūstošais gaisa daudzums maksimāli spēcīgas izelpas pirmajā sekundē, kas sāka pēc pilnas ieelpas.
6. FVC – forsētā vitālā kapacitāte – gaisa daudzums, ko var izpūst maksimāli spēcīgas un pilnas izelpas laikā, kas sāka pēc pilnas, maksimāli dziļas ieelpas.
7. FEV₁/FVC% – Tifno indekss – matemātiski aprēķināts lielums.
8. FEF₂₅₋₇₅ – forsētās izelpas vidus plūsma.

9. HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība.
10. iNOS₂ – NO sintāzes 2. izoforma (inducējamā).
11. PD20 – bronhus provocējošā aģenta (metaholīna) deva < 4,69 mg/ml, kas izraisa FEV1 samazināšanos vismaz par 20%.
12. ICS – inhalējamie kortikosteroīdi.
13. FM – formoterols.
14. SB – salbutamols.

Ievads

Izelpotā slāpekļa oksīda (eNO) mērīšana arvien intensīvāk tiek lietota, lai novērtētu astmas un citu plaušu slimību aktivitāti. Ir pierādīts, ka eNO ir palielināts pacientiem ar BA [1], bet strauji samazinās pēc pretiekaisuma terapijas ar inhalējamiem steroīdiem, ļaujot novērtēt to terapijas efektivitāti. Tiek pieļauts, ka bronhus dilatējoši medikamenti – īsas un ilgstošas darbības β_2 agonisti – arī varētu ietekmēt eNO mērījumu. Šai jomā jau ir veikts neliels skaits pētījumu, bet iegūtie rezultāti ir pretrunīgi. Piemēram, *Garnier* un līdzautoru rakstā [8] ir informācija, kas apliecina, ka eNO koncentrācija pacientiem ar vieglu BA nav atkarīga no farmakoloģiski izraisīta bronhodilatācijas efekta, bet *Silkoff* un līdzautori [21] konstatē, ka salbutamola inhalācija pacientiem ar vieglu BA palielina eNO aptuveni par 10% salīdzinājumā ar placebo un šo pārmaiņu ilgums ir aptuveni vienu stundu. Tā kā eNO mērījums arī Latvijas apstākļos arvien biežāk tiek ieviests ikdienas praksē, tad bronhodilatējošu medikamentu ietekmes novērtēšana uz eNO mērījumu kļūst aktuāla. Viens no visplašāk lietotajiem testiem astmas diagnostikā ir bronhodilatācijas efekta novērtēšana ar spirogrāfijas palīdzību pirms un pēc īsas darbības bronhus dilatējoša medikamenta saņemšanas. Ja ir iespēja līdztekus spirogrāfijai veikt eNO mērījumu, iegūtās informācijas spektrs paplašinās. Paliek atklāts jautājums, kad veikt spirogrāfiju ar bronhodilatācijas efekta novērtēšanu pirms vai pēc eNO mērījuma, vai arī tam nav būtiskas nozīmes. Medicīniskajā literatūrā nav atrodama informācija par atsevišķu ilgstošas darbības β_2 agonistu ietekmi uz eNO līmeni neilgi (30 min) pēc to ievadīšanas, kaut gan ir veikts salīdzinoši daudz pētījumu, kuros novērtēts eNO līmenis pacientiem ar BA pēc kortikosteroīdu terapijas kombinācijā ar ilgstošas darbības β_2 agonistiem un bez tiem ilgstošā laika posmā [10; 16]. Šajos pētījumos konstatēts, ka nav savstarpēju atšķirību starp eNO samazināšanos, lietojot kombinētus medikamentus vai atsevišķi lietojot ICS. Līdz šim nav arī pētīta holinoblokatoru ietekme uz eNO. Nav arī noskaidrota sakarība starp eNO un spirogrāfijas rādītājiem pirms un pēc bronhu dilatējošu medikamentu lietošanas veseliem cilvēkiem un pacientiem ar bronhiālo astmu. Pētījuma **mērķis** bija noskaidrot, kā medikamentu salbutamola, formoterola un ipratropija bromīda izraisītais bronhus dilatējošais efekts ietekmē eNO izdalīšanos, kā arī novērtēt sakarību starp eNO un plaušu funkcionālajiem rādītājiem pirms un pēc medikamenta lietošanas. Pētījuma gaitā vēlējāmies noskaidrot sakarību starp elpceļu kalibru un eNO izdalīšanos. Faktoru izpēte, kas var ietekmēt eNO mērījumu, ļaus pilnveidot šīs neinvazīvās metodes lietojumu klīniskajā praksē.

Materiāls un metodes

Pētījuma dalībnieki

Pētījuma vajadzībām tika izveidota kontroles grupa no 13 veselīgiem brīvprātīgajiem. Vismaz 4 nedēļas pirms pētījuma uzsākšanas viņi bija nesmēķētāji, bez alerģijas, kā arī bez augšējo elpceļu infekcijas. Pētījumā tika iesaistīti 10 pacienti ar intermitējošu vai vieglu persistējošu BA. Minētajiem pacientiem BA diagnoze bija apstiprināta pirms pētījuma uzsākšanas atbilstoši GINA rekomendācijām [18]. Deviņi pacienti ar BA slimības uzliesmojuma gadījumā vienu vai vairākas reizes bija izmantojuši ICS, bet viens saasinājuma laikā lietojis tikai inhalējamus β_2 agonistus. Bija šādi izslēgšanas kritēriji: 4 nedēļas pirms pētījuma lietoti sistēmiskie vai inhalējamie glikokortikosteroīdi (tie būtiski ietekmē eNO izdalīšanos) vai citi pretiekaisuma medikamenti; lietoti ilgas darbības β_2 agonisti; vai ir bijusi augšējo elpceļu infekcija. Tika arī izslēgti pacienti, kas ir smēķētāji vai kam ir kāda cita būtiska hroniska slimība. Pacientiem ar BA tika lūgts vismaz 12 stundas pirms pētījuma vizītes nelietot īsas darbības β_2 agonistus.

Pētījuma gaita

Visiem pētījuma dalībniekiem tika noteiktas četras vizītes. Vizītes laikā pētījumā iekļautai personai vispirms tika mērīts eNO, kam sekoja spirogrāfija (spirogrāfs – *MirSpirobank II*), un tika dots inhalēt vienu no četriem medikamentiem: salbutamolu (inhalators, ventolīns 200 μ g), formoterolu (*turbuhaler*, *Oxis* 24 μ g), ipratropija bromīdu (inhalators, atrovents 36 μ g) vai placebo. Pēc 30 min tika atkārtoti mērīts eNO un veikta atkārtota spirogrāfija. Katrā vizītē izmeklējumu secība atkārtojās, tikai mainījās inhalējamais medikaments. Vienas vizītes laiks aizņēma aptuveni 45 min. Pētījuma metode tika apstiprināta LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta Zinātniskās izpētes ētikas komisijā 2009. gada 11. maijā.

eNO noteikšana izelpas gaisā

eNO mērījums tika veikts ar aparātu NIOX® MINO (*Aerocrine*, *Sweden*) [5]. Pētījuma dalībniekiem tika lūgts dziļi izelpot, tad maksimāli dziļi ieelpot caur eNO mērītāja iemuti un 10 sekundes ilgi, vienmērīgi, lēni izelpot. Izelpa tika kontrolēta ar skaņas signāla un attēla palīdzību uz aparāta displeja. Pacienta izelpas laiks bija aptuveni 10 sekundes, bet izelpas plūsmas ātrums 50 ml/min. eNO koncentrācija tika nolasīta uz displeja ppb (*particles per billion*) mērvienībās. Par eNO koncentrācijas augšējo robežu tika pieņemta vērtība, kas lielāka par 20 ppb. Minētās aparatūras apraksts sniedz informāciju, ka vesela pieauguša cilvēka izelpas gaisā NO molekulu daudzums svārstās no 5 līdz 20 ppb. Ja skaits ir robežās no 20 līdz 35 ppb, diezgan droši var spriest par eozinofilo iekaisuma iespējamību pacienta elpceļos, kas raksturīgs BA, bet, ja rādījums pārsniedz 35 ppb, minētā iekaisuma iespējamība ir ļoti ticama.

Datu statistiskā apstrāde

Datu apstrādei tika izmantota statistikas programma *Statistica 7.0*. Veselo brīvprātīgo pacientu grupa ar BA slimnieku grupu tika salīdzināta, izmantojot vienfaktora

dispersijas analīzi (ANOVA). Tika veikta eNO un plaušu funkcionālo rādītāju (FEV_1 , FVC, $FEV_1/FVC\%$ un FEF_{25-75}) **vienfaktora lineārā regresijas analīze**, kas ļāva novērtēt rādījumu savstarpējo sakarību – regresijas vienādojumu, korelācijas koeficientu r un determinācijas koeficientu r^2 . **Vienfaktora lineārā regresijas analīze** tika izmantota arī, lai novērtētu saistību starp eNO pārmaiņām (ΔeNO) un plaušu funkcionālo rādītāju pārmaiņām (ΔFEV_1 , ΔFVC , $\Delta FEV_1/FVC\%$ un ΔFEF_{25-75}), ko izraisīja placebo un medikamenti. Pārmaiņas eNO un spirogrāfijas rādītājos, kas radās pēc medikamentu lietošanas, tika pārrēķinātas procentos. Lai novērtētu eNO un spirogrāfijas rādītāju pārmaiņas % placebo un medikamentu ietekmē, tika izmantota divfaktoru dispersijas analīze (ANOVA). Atšķirības starp grupām, korelācijām un regresijām tika uzskatītas par būtiskām, ja $p < 0,05$.

Rezultāti

Pētījumā iekļauto grupu salīdzinājums

Rezultāti, kas ietver informāciju par pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskajiem datiem, sākotnējiem spirometrijas rādījumiem (FEV_1 , FVC, $FEV_1/FVC\%$ un FEF_{25-75}), bronhoprovokācijas PD_{20} rādījumu, kas aplicina astmas diagnozi, kā arī sākotnējo eNO (ppb) rādījumu, ir apkopoti tabulā.

Tabula

Pētījumā iekļauto dalībnieku raksturojums

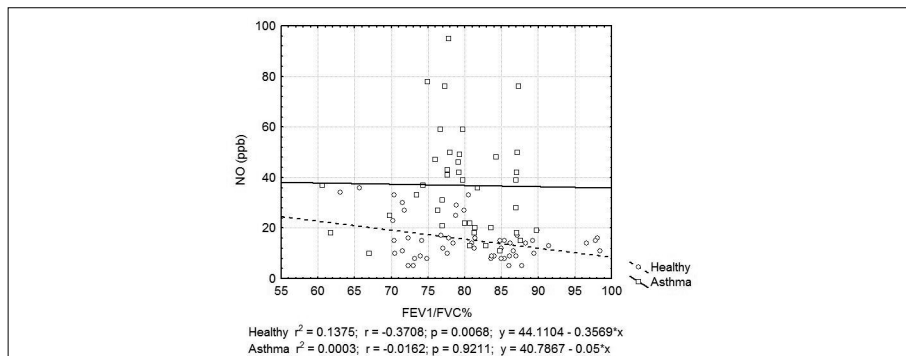
Baseline characteristics of the study subjects

Parametri	Pacienti ar bronhiālo astmu ($n = 10$) vid. \pm 95% (ticamības intervāls)	Veseli brīvprātīgie ($n = 13$) vid. \pm 95% (ticamības intervāls)	P vērtība
Vecums (<i>min.–max.</i>)	34,5 \pm 10,4 (18–65)	32,2 \pm 9,2 (19–63)	0,737
Dzimums (M : F)	2/8	6/7	0,202
Augums	169,6 \pm 5,4	177,2 \pm 4,7	0,037
FVC%	110,1 \pm 4,4	114,5 \pm 3,9	0,143
FEV1%	102,1 \pm 3,8	108,4 \pm 3,36	0,017
FEV1/FVC%	79,3 \pm 2,41	80,9 \pm 2,1	0,294
FEF ₂₅₋₇₅	84,9 \pm 7,5	98,2 \pm 6,6	0,010
eNO (ppb)	36,8 \pm 4,6	15,2 \pm 4,0	0,000000004
PD ₂₀ (mg/ml)	2,5 \pm 0,73	> 4,7	0,00012

Starp abu grupu demogrāfiskajiem rādītājiem būtiskas atšķirības netika konstatētas, izņemot faktu, ka veselie brīvprātīgie vidēji augumā bija garāki par pacientiem ar BA. Pacientiem ar BA konstatējām statistiski ticami zemākus plaušu funkcijas rādītājus $FEV_1\%$ ($p = 0,017$) un FEF_{25-75} ($p = 0,010$), bet FVC un $FEV_1/FVC\%$ būtiski neatšķīrās no veselo brīvprātīgo grupas. Pacientiem ar BA atšķirībā no veselajiem brīvprātīgajiem bija būtiski palielināts NO izelpas gaisā ($p = 0,000000004$) un izteikti paaugstināta bronhu reaktivitāte PD_{20} ($p = 0,00012$).

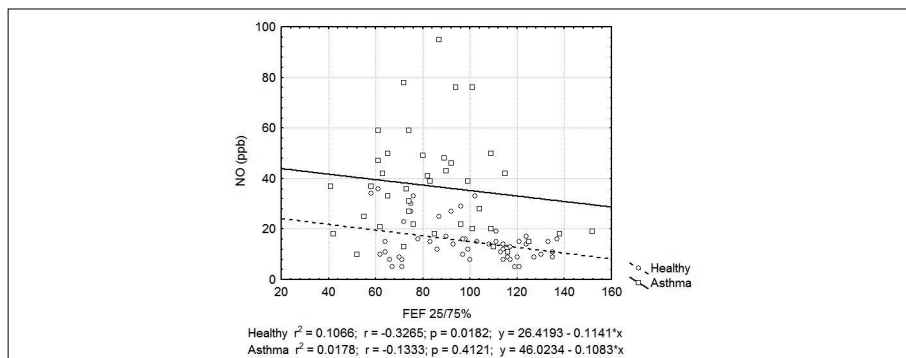
Sakarība starp eNO un spirometrijas rādītājiem

Apkopojot datus, tika noteikta sakarība starp sākotnējo eNO rādījumu pētījuma dalībniekiem un plaušu funkcionālajiem rādītājiem – FVC%, FEV₁%, FEV₁/FVC% un FEF₂₅₋₇₅ pirms medikamentu lietošanas. Konstatējām, ka nav saistības starp eNO un minētajiem rādījumiem astmas pacientu grupā. Veselo brīvprātīgo grupā tika konstatēta negatīva korelācija starp eNO un FEV₁/FVC% ($p = 0,007$, $r = -0,371$) un FEF₂₅₋₇₅ ($p = 0,018$, $r = -0,327$) rādījumiem (1. un 2. att.). Jo lielāks izrādījās eNO mērījums veselajiem brīvprātīgajiem, jo mazāki bija minētie funkcionālie rādītāji.



1. attēls. Sakarība starp eNO (ppb) un FEV₁/FVC% pirms medikamentu lietošanas (vienfaktora lineārā regresijas analīze, r – korelācijas koeficients, r^2 – determinācijas koeficients)

Fig. 1. Relation between eNO (ppb) and FEV₁/FVC%. As a result, we arrived at the function of regression (one-factor linear regression analysis, r – coefficient of correlation, r^2 – coefficient of determination)



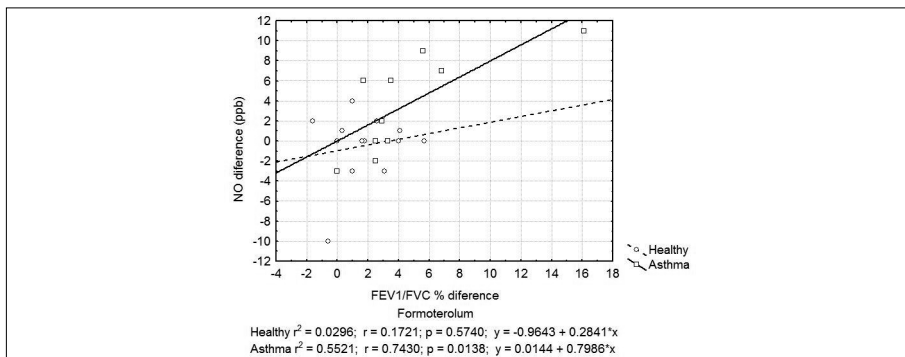
2. attēls. Sakarība starp eNO (ppb) un FEF₂₅₋₇₅ pirms medikamentu lietošanas (vienfaktora lineārā regresijas analīze, r – korelācijas koeficients, r^2 – determinācijas koeficients)

Fig. 2. Relation between eNO (ppb) and FEF₂₅₋₇₅. As a result, we arrived at the function of regression (one-factor linear regression analysis, r – coefficient of correlation, r^2 – coefficient of determination)

Sakarība starp ΔeNO un spirometrijas rādītāju pārmaiņām placebo un medikamentu ietekmē

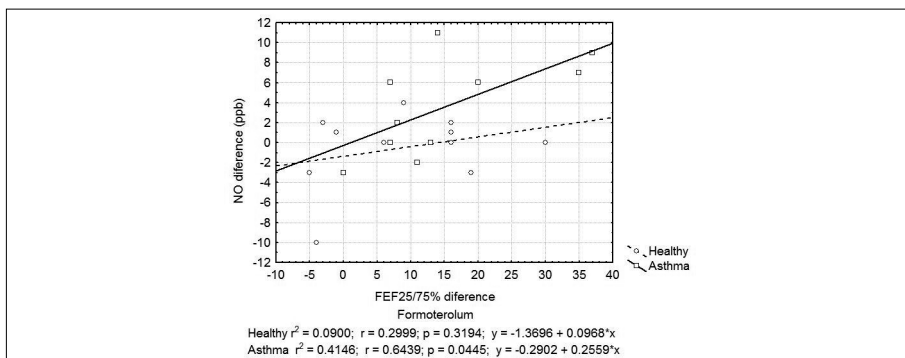
Novērtējām sakarību starp ΔeNO un plaušu funkcionālo rādītāju ($\Delta FVC\%$, $\Delta FEV_1\%$, $\Delta FEV_1/FVC\%$ un ΔFEF_{25-75}) pārmaiņām medikamentu un placebo ietekmē.

Rezultātā konstatējām, ka statistiski ticama pozitīva korelācija bija tikai starp ΔeNO un $\Delta FEV_1/FVC\%$ ($p = 0,014$, $r = 0,743$), kā arī starp ΔeNO un ΔFEF_{25-75} ($p = 0,045$, $r = 0,644$) pēc formoterola saņemšanas pacientiem ar BA (3. un 4. att.).



3. attēls. Sakarība starp ΔeNO (ppb) un $\Delta FEV_1/FVC\%$ pēc formoterola lietošanas (vienfaktora lineārā regresijas analīze, r – korelācijas koeficients, r^2 – determinācijas koeficients)

Fig. 3. Relation between ΔeNO (ppb) and $\Delta FEV_1/FVC\%$ after treatment with formoterol. As a result, we arrived at the function of regression (one-factor linear regression analysis, r – coefficient of correlation, r^2 – coefficient of determination)

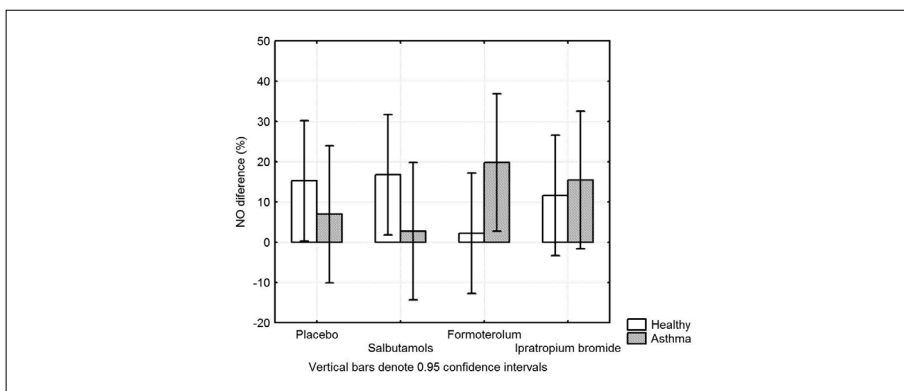


4. attēls. Sakarība starp ΔeNO (ppb) un ΔFEF_{25-75} pēc formoterola lietošanas (vienfaktora lineārā regresijas analīze, r – korelācijas koeficients, r^2 – determinācijas koeficients)

Fig. 4. Relation between ΔeNO (ppb) and ΔFEF_{25-75} after treatment with formoterol. As a result, we arrived at the function of regression (one-factor linear regression analysis, r – coefficient of correlation, r^2 – coefficient of determination)

eNO pārmaiņas % placebo un medikamentu ietekmē

Abās pētījuma grupās tika novērtētas eNO pārmaiņas procentos 30 min pēc placebo un medikamentu (*salbutamol*, *formoterol*, *ipratropium bromide*) saņemšanas. Konstatējām, ka placebo un minētie medikamenti pacientu grupā ar BA salīdzinājumā ar veselo brīvprātīgo grupu būtiskas pārmaiņas eNO līmenī nav izraisījušas. Attiecībā pret bāzes līniju konstatējām nelielu eNO pieaugumu procentos veselo brīvprātīgo grupā pēc salbutamola saņemšanas par $16,7 \pm 15,0$ ($p < 0,05$), bet astmas pacientu grupā pēc formoterola saņemšanas par $19,8 \pm 17,0$ ($p < 0,05$) (5. att.).



5. attēls. eNO pārmaiņas (%) 30 min pēc placebo un medikamentu saņemšanas pacientiem ar BA un veselajiem brīvprātīgajiem (divfaktoru dispersijas analīze (ANOVA))

Fig. 5. Changes in eNO (%) after treatment in patients with bronchial asthma and in healthy individuals (two-factor dispersion analysis – ANOVA)

Diskusija

Mūsu pētījuma mērķis bija novērtēt sakarību starp medikamentu izraisīto bronhu paplašināšanas efektu un eNO pārmaiņām, tātad, vai elpceļu kalibram un tā pārmaiņām ir saistība ar pārmaiņām eNO līmenī. Ir daudz iemeslu, kas pieļauj eNO pieaugumu bronhus dilatējošu medikamentu ietekmē, piemēram, tas varētu būt mehānisks efekts, kas saistīts ar elpceļu kalibru. Šādu pieņēmumu pamato pētījums, kas liecina, ka eNO samazinās bronhoprovokācijas laikā ar metaholīnu aptuveni par 20% un atgriežas normā pēc bronhodilatatora ievadīšanas [22]. ENO samazināšanās arī tiek konstatēta, provocējot bronhus ar histamīnu, hipertonusu sāls šķīdumu un adenozinmonofosfātu [4]. Cits faktors varētu būt pārmaiņas elpceļu epitēlija virsmas laukumā, kas ietekmē eNO difūziju lūmenā, kaut gan ir publikācijas, kas ziņo, ka gļotādas virsmas laukums nemainās pēc bronhus dilatējošu medikamentu lietošanas [25]. Vēl viena alternatīva izskaidrojumam varētu būt bronhu dilatējošu medikamentu tieša iedarbība uz NOS aktivitāti. Ir arī zināms, ka β_2 agonisti var izraisīt gan pretiekaisuma, gan iekaisumu veicinošu efektu, kas arī var ietekmēt eNO pārmaiņas [15].

Mūsu pētījumā konstatējām, ka pacientiem ar vieglu BA visi izmantotie bronhus dilatējošie medikamenti atbilstoši gaidītajam paplašina elpceļus, vairāk vai mazāk palielinot rādītājus FEV1%, FEV1/FVC% un FEF₂₅₋₇₅, bet placebo neizraisa SP rādītāju pārmaiņas. Tai pašā laikā tikai formoterols izraisīja eNO pieaugumu procentos un konstatējām pozitīvu korelāciju starp Δ NO un Δ FEV1/FVC%, kā arī starp Δ NO un Δ FEF₂₅₋₇₅ pēc tā lietošanas. Līdzīgi arī veselo brīvprātīgo grupā visi medikamenti ticami, bet salīdzinoši mazāk nekā pacientiem ar BA palielināja SP rādītājus FEV1 un FEF₂₅₋₇₅. Šajā gadījumā tikai viens medikaments, bet šoreiz salbutamols, izraisīja ticamu eNO pieaugumu procentos, bet netika konstatēta sakarība starp Δ NO un SP rādītāju pārmaiņām pēc medikamentu lietošanas.

Mēs konstatējām, ka ir negatīva sakarība starp eNO un FEV1/FVC% un FEF₂₅₋₇₅ rādījumiem veselo brīvprātīgo pacientu grupā pirms medikamentu lietošanas, tātad, jo lielāks eNO mērījums ir veselajiem brīvprātīgajiem, jo mazāki ir minētie funkcionālie rādītāji. Līdzīgi kā citos pētījumos [1], arī mēs konstatējām, ka pacientiem arī ar vieglu BA ir palielināts eNO. Viena no BA pamatpazīmēm ir paaugstināta bronhu reaktivitāte un sašaurināti perifērie bronhi. Arī mūsu pētījumā iekļautajiem pacientiem ar BA bija ticami samazināti SP rādītāji FEV1% un FEF₂₅₋₇₅ salīdzinājumā ar veselajiem brīvprātīgajiem. Pretēji gaidītajam un pretstatā veselo pacientu grupai, mēs nekonstatējām korelāciju starp eNO līmeni un SP rādītājiem pacientiem ar BA.

Medicīniskajā literatūrā nelielā daudzumā ir atrodama atšķirīga informācija par bronhus dilatējošu medikamentu ietekmi uz eNO. Piemēram, līdzīgi kā mūsu pētījumā, pētnieki konstatē, ka eNO nemainās pacientiem ar vieglu BA salbutamola un placebo ietekmē vienas stundas laikā. Šajā pētījumā netiek iekļauti veseli brīvprātīgie. Pētījumā tiek novērtēta arī ilgās darbības β_2 agonista salmeterola ietekme uz eNO. Pētījuma gaitā pacienti ar vieglu astmu nedēļas laikā saņēma salmeterolu (50 μ g devu). Tika konstatēts, ka salmeterols neizraisa pārmaiņas eNO līmenī. Arī *Garnier* un līdzautori [8] nekonstatēja eNO pārmaiņas 10 min pēc salbutamola inhalācijas (400 μ g), ne arī pēc bronhoprovoācijas testa pacientiem ar vieglu BA, kuri nesaņem steroīdu medikamentu terapiju. Atšķirībā no mūsu iegūtajiem rezultātiem *Silkoff* ar kolēģiem [21] ir secinājuši, ka salbutamola inhalācija pacientiem ar BA palielina eNO aptuveni par 10% un šādas pārmaiņas ilgst vismaz vienu stundu, bet šajā pētījumā veselo cilvēku kontroles grupai salbutamols netika dots. Vēl vienā pētījumā tiek novērtēta SP rādītāju un eNO sakarība slodzes izraisītas bronhospasmas laikā. Tiek konstatēts, ka pacientiem ar vieglu intermitējošu slodzes astmu ir palielināts eNO un tas samazinās slodzes testa laikā. Pētījums liecina, ka nav sakarības starp pārmaiņām eNO un SP rādītājiem, un autori secina, ka pārmaiņas minētajos rādītājos nosaka savstarpēji nesaistīti mehānismi [20]. Atšķirīgus datus apraksta *Yets* vadītā pētnieku grupa [26]. Zinātniskajā literatūrā nav informācijas par sakarību starp eNO līmeni un ipratropija bromīda izraisīto bronhus dilatācijas efektu. Ipratropija bromīds ir antiholīnērgisks bronhodilatators, kas nav pirmās izvēles (*first-line*) medikaments, bet samērā bieži tiek lietots obstruktīvu plaušu slimību terapijā, piemēram, akūtas astmas uzliesmojuma gadījumā. Praksē pārsvarā tiek lietota kombinēta terapija, kas iekļauj β_2 agonistus un ipratropija bromīdu. Ir veikts pētījums, kurā salīdzināta kombinēta terapija ar atsevišķa β_2 agonista izraisīto efektu. Tiek konstatēts, ka

kombinētā terapija būtiski uzlabo SP rādītājus 60–120 min pēc lietošanas akūtas astmas gadījumā, un atrunāts, ka pīķa bronhodilatējošs efekts pēc ipratropija bromīda lietošanas tiek sasniegts pēc 1–2 stundām [19]. Mūsu pētījuma SP mērījumi tika veikti pēc 30 min, iespējams, ka nepietiekamais laika intervāls pēc medikamenta lietošanas neļāva sasniegt optimālus rezultātus.

Tātad atklāts paliek jautājums, kādi būtiski faktori ietekmē eNO izdalīšanos. Pētījumos ir konstatēts palielināts izelpotā eNO daudzums BA pacientiem. Tas lielākoties izdalās no perifēro elpceļu epitēlija un iekaisuma šūnām, piemēram, alveolārajiem makrofāgiem un eozinofilajiem leukocītiem iNOS₂ aktivācijas rezultātā [11]. iNOS₂ ir slāpekļa oksīda sintāzes inducējama izoforma, kura veidojas aktivētās iekaisuma šūnās. Šis ferments veido slāpekļa oksīdu no L-arginīna, pārveršot pēdējo citrulīnā [9]. Astmas patoģenēzē iesaistītās iekaisuma šūnas izdala virkne citokīnu, piemēram, interferons- γ (INF- γ), interleikīns-1 β (IL- β) un audzēju nekrozes faktors- α (TNF- α) [3]. Šie citokīni veicina iNOS izdalīšanos no elpceļu epitēlijšūnām pacientiem ar BA. Tātad izelpotā NO līmeni būtiski regulē iekaisumā iesaistītās šūnas un to mediatori.

Neskatoties uz šiem atklājumiem, apgalvot, ka eNO izdalīšanos regulē tikai iekaisums, arī nevar, jo noskaidrots, ka eNO nav palielināts pacientiem ar tādām iekaisuma slimībām kā cistiskā fibroze [6], bronhektāzes [12] un ir salīdzinoši neliels COPD gadījumā [2]. Tātad ir citi faktori, kas ietekmē eNO līmeni, piemēram, eNO izdalīšanās vieta. Ir zināms, ka eNO visintensīvāk tiek izdalīts no augšējiem elpceļiem [7] pacientiem ar sinusītu un vīrusu izraisītu augšējo elpceļu infekcijām [13], bet bronhus dilatējošie medikamenti pamatā iedarbojas uz perifērajiem elpceļiem, un tas varētu izskaidrot eNO pārmaiņu trūkumu. Tai pašā laikā jaunāks pētījums, kura autors ir *Verbanck* un kolēģi [24], liecina, ka bronhu provokācija ar histamīnu samazina eNO un samazinājums korelē ar FEF_{25–75}, bet nav korelācijas ar FEV1. Tālāk autori lieto matemātisku modeli un izskaitļo, ka izraisītā bronhokonstrikcija ir 10–15 ģenerācijas elpceļos un ka eNO varētu būt specifisks iekaisuma marķieris tieši sīkajos elpceļos. Viņi arī secina, ka viens no mehānismiem, kas ietekmē eNO līmeni pēc bronhokonstrikcijas vai dilatācijas, ir NO atpakaļdifūzija (*backdiffusion*) no bronhiem alveolās. Vienīgā pozitīvā korelācija, ko mēs ieguvām pētījumā, bija starp Δ NO un Δ FEV1/FVC%, kā arī starp Δ NO un Δ FEF_{25–75} pēc formoterola lietošanas pacientiem ar BA. Minētie SP rādītāji liecina par bronhodilatāciju perifēros bronhos, ko, iespējams, formoterols izraisa spēcīgāk nekā citi izmantotie medikamenti.

Ir veikti pētījumi, kuros tiek fracionēts eNO (alveolārajā un bronhiālajā eNO), izmantojot dažādus izelpas plūsmas ātrumus mērījuma laikā. Šādā pētījumā, ko veicis *Lehtimäki* un kolēģi [17], konstatēts, ka pacientiem ar vieglu BA un nakts simptomiem, kuras terapijā nav izmantoti steroīdie medikamenti, palielināts ir tieši alveolārais eNO salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šobrīd eNO izcelsmes vieta tiek pētīta, lietojot ļoti vienkāršotus elpceļu trompetes veida modeļus, bet astmas gadījumā pieaug ventilācijas heterogenitāte (*heterogeneity*), kas arī ievieš mērījumos kļūdas. Pētījumi atklāj, ka eNO nāk no dažādiem plaušu anatomiskiem rajoniem. Pašreiz ATS/ERS vadlīnijas iesaka eNO mērījumus veikt ar konstantu plūsmas ātrumu 50 ml/s, kāds arī tika izmantots mūsu mērījumā. Šāds vispārpieņemts protokols ir

ērts darbam klīnikā, bet ļoti ticams, ka ierobežo iespējas eNO izmantot kā iekaisuma marķieri [23].

Mūsu pētījums neuzrādīja ticamu sakarību starp eNO un plaušu funkcionālajiem rādītājiem pacientiem ar BA pirms medikamentu lietošanas. Visi izmantotie bronhus dilatējošie medikamenti pacientiem ar BA paplašināja elpceļus, bet tikai formoterols izraisīja eNO pieaugumu procentos un pozitīvu korelāciju starp Δ NO un Δ FEV1/FVC%, kā arī starp Δ NO un Δ FEF₂₅₋₇₅ pēc tā lietošanas. Minētās pārmaiņas liecina, ka eNO pieaugumu var ietekmēt perifēro bronhu dilatācija, ko acīmredzot formoterols izraisa spēcīgāk nekā citi izmantotie medikamenti. Sākotnēji eNO mērījums tika uzskatīts par ļoti daudzsološu plaušu slimību diagnostikā, bet šobrīd ir izzinātas daudzas problēmas, kas ierobežo metodes lietojamību, piemēram, eNO mērījuma lielā variabilitāte starp klīniski līdzīgiem slimniekiem, kā arī mainīga korelācija ar citiem plaušu funkcionāliem rādītājiem un simptomiem. Metodi pilnveidos pētījumi, kas ļaus precīzi izzināt, no kādiem elpceļu reģioniem eNO nāk un kādi mehānismi kavē eNO izplūdi no elpceļiem. Šādas zināšanas dotu iespēju eNO lietot elpceļu slimību precīzākai diagnostikai.

Literatūra

1. Alving, K., Weitzberg, E. & Lundberg, J. M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 1993, 6(9), 1368–1370.
2. Ansarin, K., Chatkin, J. M., Ferreira, I. M., Gutierrez, C. A., Zamel, N. & Chapman, K. R. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to pulmonary function. *Eur. Respir. J.*, 2001, 17(5), 934–938.
3. Barnes, P. J. New drugs for asthma. *Eur. Respir. J.*, 1993, 5(9), 1126–1136.
4. De Gouw, H. W., Hendriks, J., Woltman, A. M., Twiss, I. M. & Sterk, P. J. Exhaled nitric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1998, 158(1), 315–319.
5. De Potocki, P. US Expert Panel Recommends the Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the Diagnosis and Management of Asthma. Retrieved January 13, 1999. Available: <http://www.aerocrine.com/index/Html>.
6. Dotsch, J., Demirakca, S., Terbrack, H. G., Huls, G., Rascher, W. & Kuhl, P. G. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9(12), 2537–2540.
7. DuBois, A. B., Kelley, P. M., Douglas, J. S. & Mohsenin, V. Nitric oxide production and absorption in trachea, bronchi, bronchioles, and respiratory bronchioles of humans. *J. Appl. Physiol.*, 1999, 86(1), 159–167.
8. Garnier, P., Fajac, I., Dessanges, J. F., Dall'Ava-Santucci, J., Lockhart, A. & Dinh-Xuan, A. T. Exhaled nitric oxide during acute changes of airways calibre in asthma. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9(6), 1134–1138.
9. Guo, F. H., Comhair, S. A., Zheng, S., Dweik, R. A., Eissa, N. T., Thomassen, M. J., Calhoun W. & Erzurum S. C. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. *J. Immunol.*, 2000, 164(11), 5970–5980.
10. Haahela, T., Tamminen, K., Malmberg, L. P., Zetterstorm, O., Karjalainen, J., Yla-Outinen, H., Svahn, T., Ekstrom, T. & Selroos, O. Formoterol as needed with

- or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur. Respir J.*, 2006, 28 (4), 748–755.
11. Hamid, Q., Springall, D. R., Riveros-Moreno, V., Chanez, P., Howarth, P. H., Redington, A., Bousquet, J., Godard, P., Holgate, S. & Polak, J. M. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet.*, 1993, 342(12), 1510–1513.
 12. Ho, L. P., Innes, J. A. & Greening, A. P. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur. Respir. J.*, 1998, 12(6), 1290–1294.
 13. Kharitonov, S. A., Alving, K. & Barnes, P. J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. ERS Task Force Report. *Eur. Respir J.*, 1997, 10(7), 1683–1693.
 14. Kharitonov, S. A. & Barnes, P. J. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur. Respir J.*, 2000, 16(4), 781–792.
 15. Kips, J. C. & Pauwels, R. A. Long-acting inhaled β_2 agonist therapy in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2001, 164(6), 923–932.
 16. Lee, D. K. C., Jacson, C. M., Currie, G. P., Cockburn, W. J. & Lipworth, B. J. Comparison of combination inhalers vs inhaled corticosteroids alone in moderate persistent asthma. *J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 56(5), 494–500.
 17. Lehtimäki, L., Kankaanranta, H., Saarelainen, S., Turjanmaa, V. & Moilanen, E. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur. Respir. J.*, 2002, 20(4), 841–848.
 18. O'Byrne, P. (chair, GINA Executive Committee) (2007 updated). Global strategy for asthma management and prevention. GINA Executive and Science Committee, 16–22.
 19. Rodrigo, G. J. & Castro-Podriguez, J. A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.*, 2005, 60(9), 740–746.
 20. Shin, H. W., Schwindt, C. D., Aledia, A. S., Rose-Gottron, C. M., Larson, J. K., Newcomb, R. L., Cooper, D. M. & George, S. C. Exercise-induced bronchoconstriction alters airway nitric oxide exchange in a pattern distinct from spirometry. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006, 291(6), 1741–1748.
 21. Silkoff, P. E., Wakita, S., Chatkin, J., Ansarin, K., Gutierrez, C., Caramori M., McClean, P., Slutsky, A. S., Zamel, N. & Chapman, K. R. Exhaled nitric oxide after β_2 -agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1999, 159(3), 940–944.
 22. Silkoff, P. E., Wakita, S., Caramori, M., McClean, P., Slutsky, A. S. & Zamel, N. Exhaled lung nitric oxide measured at a low fixed flow rate is high in asthma and falls after inhaled steroid (abstract). *Eur. Respir. J.*, 1996, 9(23), 14.
 23. Stevan, C. G. & Link, W. J. How accurately should we estimate the anatomical source of exhaled nitric oxide. *J. Appl. Physiol.*, 2008, 104(4), 909–911.
 24. Verbanck, S., Kerckx, Y., Schuermans, D., Vincken, W., Paiva, M. & Van Muylem, A. Effect of airways constriction on exhaled nitric oxide. *J Appl Physiol.*, 2008, 104(4), 925–930.
 25. Wiggs, B. R., Bosken, C., Pare, P. D., James, A. & Hogg, J. C. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145(6), 1251–1258.
 26. Yates D. H., Kharitonov S. A. & Barnes P. J. Effect of short- and long-acting inhaled beta₂-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.*, 1997, 10(7), 1483–1488.

Abstract

The aim of this study was to determine whether exhaled nitric oxide (eNO) production could be modified by changes of airway calibre after treatment with salbutamol (200 µg), formoterol (24 µg), and ipratropium bromide (36 µg). Exhaled NO was measured in the air exhaled by 13 steroid-naive mild asthmatics and 10 healthy individuals. All participants had to undergo four appointments. During a visit we measured eNO production and performed spirometry before and 30 minutes after treatment. No significant correlation between eNO and lung functional indicators FVC, FEV₁, FEV₁/FVC%, and FEF₂₅₋₇₅ was established before the intake of drugs in patients with BA. Salbutamol significantly increased eNO in the control group patients – 16.7±15.0% (p < 0.05). Formoterol triggered a significant increase of eNO – 19.8 ± 17.0% (p < 0.05) in patients with BA. We observed a positive and significant correlation between ΔeNO and ΔFEV₁/FVC% (p = 0.014, r = 0.743) and ΔFEF₂₅₋₇₅ (p = 0.045, r = 0.644) in patients with BA after treatment with formoterol.

Conclusion: *Inhalation of short- or long-acting β₂-agonists can influence eNO measurement results in specific circumstances, e.g. in BA patients with small airway obstruction.*

Keywords: *bronchial asthma, exhaled nitric oxide, spirometry, short- and long-acting β₂-adrenoreceptor agonists, ipratropium bromide.*

Physical Fitness Reference Values in Young Latvian Athletes **Latvijas jauno sportistu fiziskās sagatavotības novērtēšanas skalas**

**Līga Kalniņa,¹ Melita Sauka,¹ Ilga S. Priedīte,¹ Renāte Ligere,²
Ludmila Artjuhova,¹ Guntars Selga,¹ Viesturs Lāriņš,³ Toomas Timpka⁴**

¹ Sports Medicine State Agency, Raiņa bulv. 27, Rīga, LV-1050

² University of Latvia, Faculty of Medicine, Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001

³ Latvian Academy of Sport Education, Brīvības gatve 333, Rīga, LV-1006

⁴ Section of Social Medicine and Public Health, Linköping University, Sweden

Nowadays physical fitness is considered to be one of the most important health markers. The reference values provided in this article will enable evaluation and correct interpretation of the fitness status of young athletes.

Methods: Reference values were determined based on the data of health check-ups done by a specially trained medical team of the Sports Medicine State Agency in the time period from 2004 to 2009. The cluster sampling method (sports schools or sports organisations) was used to select participants. A sample of 62,910 athletes aged seven to 17 was used as a representative mix of urban and rural areas throughout Latvia. Physical fitness was assessed applying the European Physical Fitness Test Battery (Eurofit), which contains nine tests that measure different components of fitness.

Results: sex- and age-specific physical fitness reference values in young athletes in Latvia have been determined. Boys have better results on physical fitness testing compared to girls in all tests in all age groups, apart from flexibility. The difference of the results between sexes increases more rapidly after the age of teenagers.

Keywords: Eurofit, fitness, young athletes, fitness reference values.

Introduction

Physical fitness is a set of attributes that people have or achieve which express their ability to perform physical activities [1]. It can be thought of as an integrated measure of most, if not all, body functions (skeletal-muscular, cardiorespiratory, psychoneurological, and endocrine-metabolic) involved in the performance of daily physical activities and/or physical exercise and nowadays physical fitness is considered to be one of the most important health markers [1]. Fitness testing is commonly used to assess the overall fitness level of athletes in order to set guidelines for individual training [2]. Physical fitness is commonly defined by cardiovascular endurance, muscular strength, balance, and flexibility [3]. The uses of fitness testing require that tests are based on up-to-date reference values. Reference values are essential if informed decisions are to be made about the normality of an individual's

status relative to the population [4]. The positioning of individuals and groups in percentiles makes it possible to interpret easily the progression of physical fitness over time and also to perform a cross-sectional screening for detecting deviations if immediate check-ups or medical interventions are needed. Thus, reference values are applicable in both educational and health care settings [5].

The aim of this study is to determine fitness reference values in young Latvian athletes aged seven to 17.

Subjects and Methods

According to the Regulations of the Cabinet of Ministers of Latvia [6], young athletes involved in sport organisations have to do health check-ups once a year, including testing of physical fitness. The data provided in this paper were gathered as part of health check-ups done by a specially trained medical team of the Sports Medicine State Agency in the time period from 2004 to 2009. The cluster sampling method (sports schools or sports organisations) was used to select participants. The study involved 62,910 young athletes (44,786 boys and 18,124 girls) aged seven to 17: a representative mix of urban and rural areas throughout Latvia and several kinds of sports. According to the classification of sports [7], 4% of participants came from sports with a high dynamic and static component (like rowing, boxing, triathlon), 36% of participants came from sports with a high dynamic and a middle static component (like basketball, ice-hockey, swimming), 26% of participants came from sports with a high dynamic and a low static component (like badminton, orienteering, tennis), 5% of participants came from sports with a middle dynamic and a high static component (like wrestling, downhill skating), 6% of participants came from sports with a middle dynamic and a low static component (like table tennis, volleyball), 19% of participants came from sports with a low dynamic and a high static component (like field events, gymnastics, luge, martial arts), 2% of participants came from sports with a low dynamic and a middle static component (like equestrianism, motorcycling), 1% of participants came from sports with a low dynamic and a low static component (like golf). Reference values are relevant for the evaluation of young Latvian athletes that have similar components of sports and this factor has to be assessed using scales of a specific kind of sports.

The study was conducted in accordance with the ethical standards set in the 1964 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of P. Stradins Clinical University Hospital. Participation was voluntary, based on applications of administrations of sports organisations. Athletes received all relevant information before the tests and gave their consent to collect the data.

Physical fitness was assessed using the European Physical Fitness Test Battery (Eurofit) [8, 9], which contains nine tests that measure different components of fitness: the Flamingo test (general balance), plate tapping test (coordination and speed of limb movement), sit and reach test (flexibility), standing broad jump test (explosive strength), handgrip strength test (static strength), sit-ups (trunk strength and endurance), the bent-arm hang test (upper body strength and endurance), 10 x 5 m shuttle run (speed and agility), and 20 m endurance shuttle run or bicycle ergometer PWC_{170} (cardiorespiratory endurance) tests. This test battery is a reliable

and valid instrument to measure children's physical fitness and is a commonly used test battery in Europe [8, 10].

The SPSS version 13.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows was used for statistical analysis. Physical fitness scores, stratified by chronological age groups, were calculated as the mean \pm standard deviation (SD) and percentiles. Ten chronological age groups were analysed, ranging from age seven (7.0 to 7.9 years) to 17 (17.0 to 17.9 years). Sex differences were assessed with the independent t-test. The level of significance was set at 0.05. The determined reference values were based on longitudinal references, testing athletes at the same organisation every year.

Results

Results of muscular endurance are shown in Table 1 (the bent-arm hang test) and Table 2 (sit-ups). Analysis of the results of the bent-arm hang test indicate that beginning from the age group of 10 and above, boys have better results than girls ($p < 0.001$). The difference between boys and girls is from 2.17 (CI 1.53 to 2.81) at the age of 10 to 17.08 (CI 15.98 to 18.18) at the age of 17 (Fig. 1c) Analysis of the results of the sit-ups test indicates that until the age of eight girls perform better than boys, but starting from the age of nine boys have better results than girls. The pattern is that the difference increases with age: it is statistically significant at the level $p < 0.05$ at the age of seven and eight and at the level $p < 0.01$ at the age of 9 and above. The difference is from -0.54 (CI -1.01 to 0.086) at the age of seven to 3.9 (CI 3.64 to 4.24) at the age of 17 (Fig. 1b).

Muscular strength is a common fitness measure for assessing the strength or power of athletes. Results are shown in Table 3 (the handgrip test) and Table 4 (standing broad jump test). Analysis of the handgrip test show that the boys' results are better and are statistically significant in all age groups compared to girls ($p < 0.01$). The average difference is from 1.29 (CI 0.64 to 1.78) at the age of seven to 12.44 (CI 11.86 to 13.02) at the age of 17 (Fig. 1a). The difference between boys and girls increases with age. Analysis of leg power measured with the standing broad jump test indicates that the boys' scores are higher and statistically significant in all age groups compared to girls ($p < 0.01$). The average difference is from 4.28 (CI 1.9 to 6.65) at the age of seven to 42.39 (CI 40.40 to 44.38) at the age of 17. The difference between boys and girls increases with age (Fig. 1d).

Results of flexibility are shown in Table 5. The boys' results are significantly lower in all age groups compared to girls ($p < 0.01$). The difference is the largest at the youngest age and decreases with age. The average difference is from -5.75 (CI -19.401 to -7.9) at the age of seven to -3.18 (CI -3.78 to -2.58) at the age of 17 (Fig. 1g).

Cardio-respiratory fitness is measured with the 20 m shuttle run test. Its results are shown in Table 6. The results indicate that boys perform better than girls in all age groups starting from the age of eight ($p < 0.001$). The difference is from 0.08 (CI -0.74 to 0.357) at the age of seven to 2.23 (CI 1.89 to 2.57) at the age of 17 (Fig. 1e).

Results of speed and agility are shown in Table 7. In the 5 x 10 m shuttle run test, the bigger the score is, the weaker the performance is. The results show that boys perform better than girls starting from the age of eight and the difference is statistically significant at the level $p < 0.001$. The difference is from -0.23 (CI -0.94 to 0.46) at the age of seven to -1.61 (CI -1.95 to -1.26) at the age of 17 (Fig. 1f).

Discussion

Recent research indicates that physical fitness is an important health marker already in youth, which necessitates meaningful and precise assessment of physical fitness in young people [11]. Correct interpretation of physical fitness assessment requires the comparison between the scores of an individual and the average reference values for the population of the same sex and age [12]. We have developed population-based reference values for physical fitness in young athletes according to their age and sex. To compare the physical fitness levels between countries, we used a randomised cluster sampling procedure, standardised measurements, and test methods that have been assessed for reliability [13]. In this context, this study provides sex- and age-specific reference values for a complete set of physical fitness components in young athletes in Latvia.

Abdominal weakness may cause back problems as a result of imbalance between the lower back and abdominal musculature [14]. It has also been suggested that sufficient trunk muscle endurance contributes to spinal stability over strenuous and prolonged physical tasks [15]. If the reference values of this study are compared with reference values in ordinary school students in Latvia [16], we see that on average the scores are 1.8 units higher (one unit at the age groups of 11, 14, and 15 and two units in all other age groups) in percentile line 10, on average 1.4 units higher at percentile line 50 and 90 in boys, and 2.7 units higher at percentile line 10, 1.7 units higher at percentile line 50 and 0.45 units higher at percentile line 90 in girls.

Bent-arm hang test assesses forearm and elbow flexor (upper body) strength and endurance [14]. Athlete boys have higher results at percentile line 10 by two units on average, higher results by 1.5 units at percentile line 50, and higher results by 0.8 units at percentile line 90 compared to school students in Latvia [15]. Comparing these results with data on European ordinary school students [12], at the age of 13 to 17, the difference is five units at percentile line 10, four units at percentile line 50, and lower results (-1.2 units) at percentile line 90. According to the standards in the USA [14], athlete boys have better results at percentile line 10 (two units on average), but lower results at percentile line 50 (-0.7 units on average) and percentile line 90 (-9.5 units). Comparing the results of the current study with ordinary school students in Latvia [16], girls perform better at percentile line 10 (1.5 units on average), line 50 (three units on average), and line 90 (five units on average). Compared to results found in literature on athletes [14], girls perform at the same level at percentile line 10, percentile line 50 (1.6 units on average) but have lower results at percentile line 90 (-2.1 units on average) in age groups of seven to 17.

Muscular strength is an isometric contraction measure force produced without joint movement. Handgrip strength, measured with handgrip dynamometer, is higher in athlete boys participating in this study compared to ordinary school students [16],

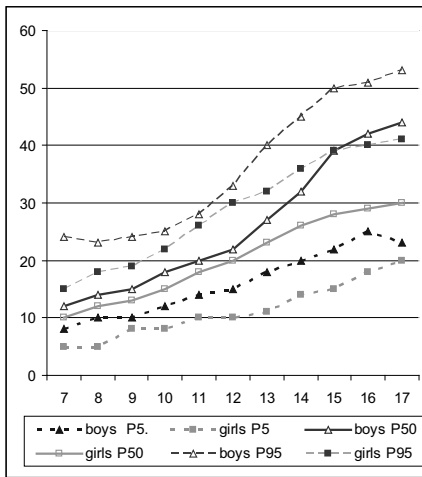
but the difference is very small in girls at the age of seven to 17. Comparing the results of this study with data on physically active children [14] at the age of seven to 12, the results in all age groups are on average lower in both sexes from five to seven units. Assuming that the most athletic exercise for competitive athletes is dynamic performance, it can be argued that less attention is given to isometric force (static strength) training. Standing broad jump measures leg power. Comparing the results of this study with results of ordinary school students in Latvia [16], the results of this study are higher in all age groups in both sexes. Values obtained in this study are a little higher than the standards for male and female athletes [17] at the age of 15 to 16. It means that athletes in Latvia receive adequate explosive muscular strength training.

Cardiorespiratory endurance is measured with two tests: the 20 m endurance shuttle run test (outside the premises of the Sports Medicine State Agency) or the bicycle ergometer PWC₁₇₀ test (inside the Sports Medicine State Agency). This study analyses only the results of the 20 m endurance shuttle run test. Results of this study compared to the results of ordinary school students in Latvia [16] show that the difference at percentile line 90 is higher in both sexes (1.4 units in boys and 1.6 units in girls on average) at the age of seven to 17. Cardiorespiratory endurance improves with regular training and age no matter what is the type of training. The data of this study compared to the data on the average of European school students [12] indicate that there is no difference in cardiorespiratory endurance between these two groups at percentile line 10 and 50, the results of our study subjects are lower at percentile line 90 in boys (-0.5 units), and are better in girls at percentile line 50 (0.8 units) and 90 (one unit). Cardiorespiratory endurance results differ considerably between young athletes and ordinary school students in Latvia but the former practically are at the same level as the results of European school students and lower (in boys). That suggests that young athletes' physical fitness in Latvia [16] is on average at the same level as European ordinary school students' physical fitness [12] and in most cases lower than the standards for recreationally active school age children.

Flexibility is assessed with the sit-and-reach test. The average indicators are shown in Table 2 and the reference values are shown in Table 7. Although this test is used to assess lower back and hip flexibility, it appears to be more valid for hamstring flexibility than lower back flexibility [18]. Flexibility is the only ability where girls perform better than boys. It corresponds to data obtained in other research [12, 16], but our results are lower compared to the athletic population at the same age described in the literature [14].

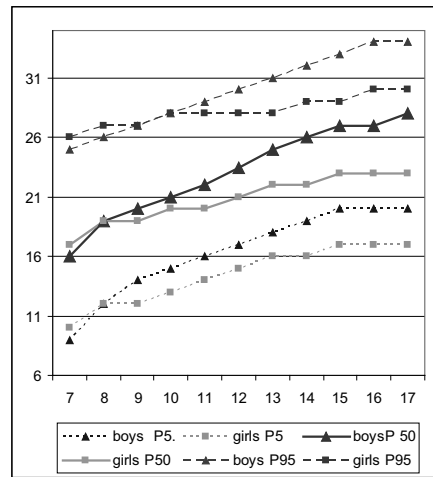
The reported reference values should not be used to foster competition among the young athletes. Rather, they provide a unique opportunity to accurately assess individual improvements relative to the adolescent's own performance (e.g. from percentile 50 to 80). A limiting factor of this study is that the participants come from various kinds of sports; therefore, there is a need to determine reference values for separate kinds of sports.

Additional research is needed to understand better the training system and its relation to health-related physical fitness, which seems to be lacking compared to the level of the international young athlete population.



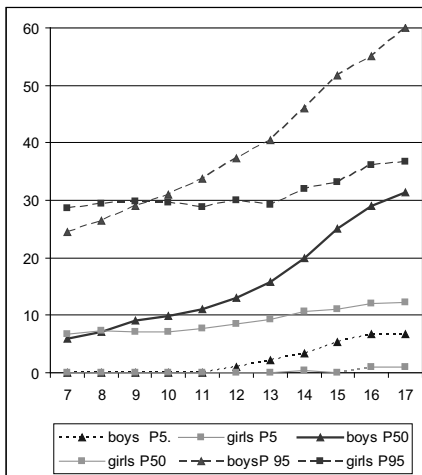
(a) Handgrip test (kg) – Eurofit test for static strength

Rokas tvēriena tests (kg) – Eurofit tests statiskam spēkam



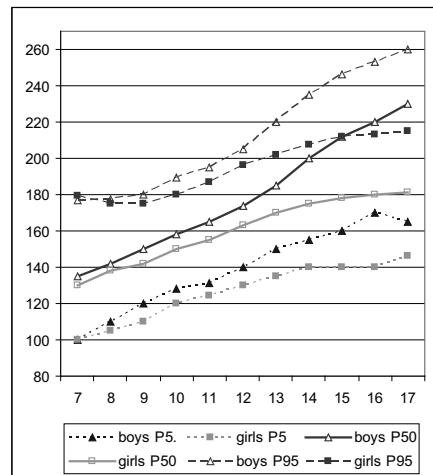
(b) Sit-ups (rep/30 s) – Eurofit test for dynamic strength

Piecēlieni (atk/30 s) – Eurofit tests muskuļu dinamiskai izturībai



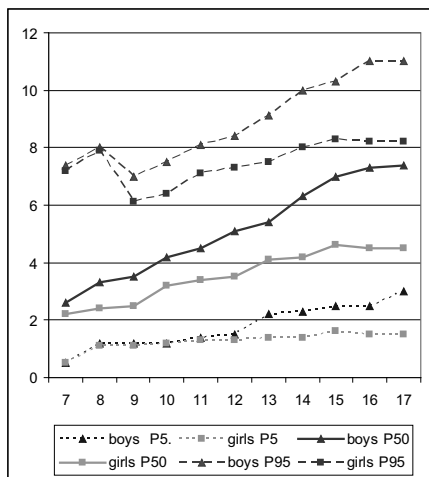
(c) Bent-arm hang test (s) – Eurofit test for static strength

Kāriens saliektās rokās (s) – Eurofit tests statiskam spēkam



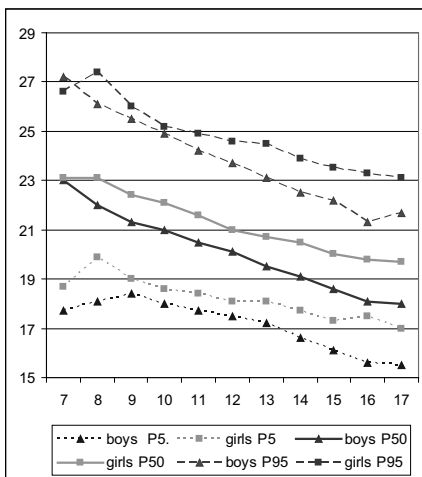
(d) Standing broad jump test (cm) – Eurofit test for explosive strength

Lēcieni no vietas (cm) – Eurofit tests eksplozīvām spēkam



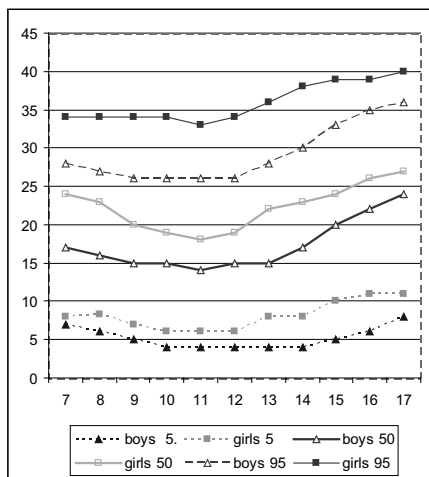
(e) 20 m endurance shuttle run (min) – Eurofit test for cardiorespiratory endurance

Izturības atspoles 20 m skrējiena tests (min) – Eurofit tests aerobai izturībai



(f) Reference values of speed and agility in Latvian young athletes; 10 x 5 m shuttle run test (s)

10 x 5 m atspoles skrējiena tests – Eurofit tests ātrumam un veiklībai



(g) Sit and reach test (cm) – Eurofit test for flexibility

Sēdēt un sniegties tests (cm) – Eurofit tests lokanībai

Fig. 1. Physical fitness percentile curves (P10, P50, P95) of seven Eurofit tests for young athletes

Table 1

Bent-arm hang test (s) – Eurofit test for muscular endurance and strength
Kāriens saliektās rokās (s) – Eurofit tests muskuļu izturības raksturošanai

Age group/ vecuma grupa	N	Mean ± SD	Percentiles/procentiles									
			5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Boys/zēni												
7	1,593	8.03 ± 7.84*	0.0	1.0	2.5	3.6	4.6	5.9	7.3	9.0	12.1	17.1
8	2,460	9.48 ± 10.19*	0.0	1.3	3.1	4.3	5.6	7.1	8.9	10.8	14.0	19.9
9	3,285	11.13 ± 9.23	0.0	2.0	3.7	5.4	7.2	9.0	11.0	13.6	17.0	23.1
10	4,045	12.26 ± 11.05**	0.0	2.1	4.2	6.0	7.8	9.8	12.1	15.0	18.9	25.0
11	4,755	13.62 ± 12.05**	0.0	2.4	4.9	7.0	9.1	11.1	13.6	16.8	20.8	27.3
12	5,383	15.40 ± 13.57**	0.9	3.0	5.5	7.9	10.5	13.0	15.7	19.1	23.4	30.2
13	5,286	17.99 ± 13.49**	2.1	4.2	7.4	10.2	12.8	15.7	19.0	22.6	27.1	34.1
14	5,080	21.92 ± 14.84**	3.4	5.9	9.9	13.5	16.7	20.0	23.4	27.7	32.3	39.9
15	4,331	26.52 ± 15.53**	5.3	8.7	13.8	17.8	21.4	25.0	28.9	33.0	38.1	45.1
16	3,374	29.69 ± 14.61**	6.7	11.0	17.1	21.6	25.3	29.1	32.6	36.9	41.5	48.4
17	2,533	31.98 ± 16.38**	6.8	11.6	18.5	23.6	27.7	31.4	35.3	39.4	44.8	51.6
Girls/meitenes												
7	542	9.47 ± 9.38	0.0	1.0	2.4	4.0	5.4	6.7	8.6	11.7	15.2	19.9
8	769	10.24 ± 9.38	0.0	1.4	3.0	4.2	5.6	7.4	9.6	12.9	17.0	22.0
9	1,065	10.59 ± 12.57	0.0	1.0	3.0	4.3	5.6	7.2	9.4	12.3	16.7	23.1
10	1,523	10.09 ± 10.54	0.0	0.7	2.7	4.2	5.6	7.1	9.3	11.8	15.3	23.2
11	2,117	10.27 ± 9.42	0.0	1.2	3.2	4.6	6.0	7.7	10.0	12.5	15.7	22.1
12	2,320	10.91 ± 10.53	0.0	1.3	3.3	5.0	6.6	8.4	10.5	13.3	17.0	22.8
13	2,321	11.61 ± 9.89	0.0	1.5	4.1	5.8	7.5	9.3	11.7	14.5	18.2	23.8
14	2,112	12.99 ± 11.68	0.4	2.0	4.4	6.3	8.3	10.6	13.1	16.0	20.3	26.4
15	1,693	13.42 ± 12.77	0.0	2.1	4.5	6.5	8.6	11.1	13.6	16.5	20.4	27.0
16	1,390	14.68 ± 13.10	1.0	2.4	5.1	7.5	9.5	12.1	14.8	18.1	23.0	29.5
17	1,036	14.89 ± 11.79	1.0	2.8	5.2	7.2	9.6	12.2	15.7	18.7	23.6	30.7

*Statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.05$; **statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.001$

Table 2

Sit-ups (rep/30 s) – Eurofit test for muscular dynamic endurance

Piecēlienu tests (atk/30 s) – Eurofit tests muskuļu dinamiskās izturības raksturošanai

Age group/ vecuma grupa	N	Mean ± SD	Percentiles/procentiles									
			5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Boys/zēni												
7	1,705	16.77 ± 4.90*	9	11	13	14	15	16	18	19	20	23
8	2,583	18.72 ± 4.51*	12	13	15	16	18	19	20	21	22	24
9	3,448	20.26 ± 4.25**	14	15	17	18	19	20	21	22	24	26
10	4,249	21.34 ± 4.12**	15	16	18	19	20	21	22	23	25	27
11	5,011	22.38 ± 4.06**	16	17	19	20	21	22	23	24	26	28
12	5,678	23.55 ± 4.09**	17	19	20	21	23	23	24	26	27	29
13	5,583	24.75 ± 4.08**	18	20	21	23	24	25	26	27	28	30
14	5,352	25.63 ± 4.20**	19	20	22	24	25	26	27	28	29	31
15	4,567	26.49 ± 4.19**	20	21	23	25	26	27	28	29	30	32
16	3,527	27.06 ± 4.26**	20	22	24	25	26	27	28	30	30	32
17	2,658	27.39 ± 4.28**	20	22	24	25	27	28	29	30	31	32
Girls/meitenes												
7	585	17.32 ± 4.97	10	11	13	15	16	17	18	20	21	24
8	792	19.13 ± 4.86	12	13	15	17	18	19	20	21	23	25
9	1,117	19.24 ± 4.54	12	14	15	17	18	19	20	22	23	25
10	1,611	19.94 ± 4.49	13	15	16	18	19	20	21	22	23	26
11	2,233	20.54 ± 4.16	14	16	17	18	19	20	21	22	24	26
12	2,433	21.28 ± 4.00	15	16	18	19	20	21	22	23	25	26
13	2,438	21.83 ± 3.81	16	17	19	20	21	22	23	24	25	27
14	2,204	22.24 ± 3.82	16	18	19	20	21	22	23	24	25	27
15	1,693	22.63 ± 3.88	17	18	19	21	22	23	24	25	26	28
16	1,450	23.07 ± 3.96	17	18	20	21	22	23	24	25	26	28
17	1,080	23.45 ± 4.02	17	19	20	21	22	23	24	25	27	28

*Statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.05$; **statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.001$

Table 3

Handgrip test (kg) – Eurofit test for strength
Rokas tvēriena tests (kg) – Eurofit tests spēka raksturošanai

Age group/ vecuma grupa	N	Mean ± SD	Percentiles/procentiles									
			5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Boys/zēni												
7	1,593	13.24 ± 5.94**	8.0	9.0	10.0	10.0	11.0	12.0	13.0	14.0	15.0	17.0
8	2,460	14.705.43**	10.0	10.0	11.0	12.0	13.0	14.0	15.0	16.0	16.0	19.0
9	3,285	16.39 ± 5.28**	10.0	12.0	13.0	14.0	15.0	15.0	17.0	18.0	18.0	21.0
10	4,045	18.24 ± 4.91**	12.0	13.0	15.0	16.0	17.0	18.0	19.0	20.0	20.0	23.0
11	4,755	20.31 ± 4.99**	14.0	15.0	17.0	18.0	19.0	20.0	20.0	22.0	23.0	25.0
12	5,383	23.07 ± 5.65**	15.0	17.0	19.0	20.0	21.0	22.0	24.0	25.0	27.0	30.0
13	5,286	27.32 ± 6.87**	18.0	20.0	22.0	23.0	25.0	27.0	28.0	30.0	32.0	36.0
14	5,080	32.54 ± 7.96**	20.0	22.0	26.0	28.0	30.0	32.0	35.0	37.0	40.0	43.0
15	4,331	37.62 ± 8.37**	22.0	27.0	31.0	34.0	36.0	39.0	40.0	42.0	45.0	48.0
16	3,374	40.99 ± 8.42**	25.0	30.0	36.0	39.0	40.0	42.0	44.0	45.0	47.0	50.0
17	2,533	42.63 ± 9.08**	23.0	32.0	39.0	40.0	42.0	44.0	45.0	47.0	49.0	50.0
Girls/meitenes												
7	542	9.90 ± 3.22	5.0	5.0	7.0	8.0	10.0	10.0	10.0	12.0	13.0	14.0
8	769	11.74 ± 3.47	5.0	5.0	10.0	10.0	10.0	10.0	12.0	13.0	15.0	16.0
9	1,065	13.40 ± 3.73	8.0	8.0	10.0	12.0	12.0	13.0	14.0	15.0	16.0	18.0
10	1,523	15.43 ± 4.47	8.0	8.0	12.0	14.0	15.0	15.0	16.0	18.0	19.0	20.0
11	2,117	17.62 ± 5.30	10.0	10.0	13.0	15.0	16.0	18.0	19.0	20.0	22.0	24.0
12	2,320	20.33 ± 5.93	10.0	10.0	16.0	18.0	20.0	20.0	22.0	23.0	25.0	28.0
13	2,321	22.99 ± 6.34	11.0	11.0	18.0	20.0	21.0	23.0	25.0	26.0	28.0	30.0
14	2,112	25.71 ± 6.72	14.0	14.0	20.0	22.0	25.0	26.0	28.0	30.0	31.0	34.0
15	1,693	27.44 ± 7.23	15.0	15.0	22.0	24.0	26.0	28.0	30.0	30.0	33.0	36.0
16	1,390	28.75 ± 6.95	18.0	18.0	23.0	25.0	28.0	29.0	30.0	32.0	35.0	37.0
17	1,036	29.85 ± 7.13	20.0	20.0	24.0	26.0	29.0	30.0	31.0	33.0	36.0	39.0

*Statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.05$; **statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.001$

Table 4

Standing broad jump (SBJ) test (cm) – Eurofit test for explosive strength

Lēciens no vietas (cm) – Eurofit tests eksplozīvā spēka raksturošanai

Age group/ vecuma grupa	N	Mean ± SD	Percentiles/procentiles									
			5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Boys/zēni												
7	1,712	135.45 ± 24.98**	100.0	110.0	118.0	125.0	130.0	135.0	140.0	143.0	150.0	162.0
8	2,587	143.23 ± 23.07**	110.0	120.0	127.0	134.0	140.0	142.0	146.0	150.0	157.0	166.0
9	3,458	150.48 ± 20.87**	120.0	127.0	135.0	140.0	145.0	150.0	155.0	160.0	165.0	172.0
10	4,256	157.40 ± 20.27**	128.0	135.0	143.0	150.0	154.0	158.0	161.0	166.0	171.0	180.0
11	5,024	163.87 ± 20.92**	131.0	140.0	150.0	155.0	160.0	165.0	170.0	173.0	180.0	188.5
12	5,667	172.98 ± 21.74**	140.0	150.0	158.0	164.0	170.0	174.0	179.0	183.0	190.0	200.0
13	5,553	184.23 ± 24.99**	150.0	160.0	168.0	175.0	180.0	185.0	190.0	195.0	203.0	212.0
14	5,314	196.87 ± 26.11**	155.0	167.0	180.0	186.0	192.0	200.0	205.0	210.0	217.0	225.0
15	4,520	209.25 ± 29.23**	160.0	179.0	193.0	200.0	207.0	212.0	218.0	225.0	230.0	240.0
16	3,492	218.23 ± 29.82**	170.0	190.0	204.0	210.0	217.0	220.0	227.0	232.0	240.0	246.0
17	2,636	223.64 ± 29.72**	165.0	190.0	208.0	215.0	223.0	230.0	233.0	240.0	245.0	254.3
Girls/meitenes												
7	586	131.2 ± 25.95	100.0	105.0	113.4	120.0	125.0	130.0	135.0	140.0	145.0	160.0
8	799	138.3 ± 23.31	105.0	111.0	120.0	130.0	134.0	138.0	141.0	145.0	153.0	164.0
9	1,121	142.8 ± 22.05	110.0	120.0	126.0	133.0	138.0	142.0	148.0	152.0	160.0	167.0
10	1,610	148.6 ± 20.75	120.0	125.0	132.0	140.0	143.0	150.0	153.0	160.0	165.0	172.9
11	2,240	155.3 ± 20.91	124.1	130.0	140.0	145.0	150.0	155.0	160.0	165.0	170.0	180.0
12	2,429	162.5 ± 22.99	130.0	136.0	145.0	152.0	159.0	163.0	168.0	173.0	180.0	190.0
13	2,440	169.3 ± 21.35	135.0	142.0	152.0	160.0	165.0	170.0	175.0	180.0	186.0	195.0
14	2,171	173.6 ± 21.92	140.0	150.0	157.0	164.0	170.0	175.0	180.0	185.0	190.0	200.0
15	1,693	177.2 ± 23.87	140.0	150.0	160.0	167.0	172.0	178.0	183.0	189.0	195.0	205.0
16	1,429	179.9 ± 23.20	140.0	155.0	164.0	170.0	175.0	180.0	186.0	191.0	200.0	205.0
17	1,060	181.2 ± 22.86	146.0	155.0	165.0	171.0	176.0	181.0	188.0	194.0	200.0	206.0

*Statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.05$; **statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.001$

Table 5

Sit and reach test (cm) – Eurofit test for flexibility
Sēdēt un sniegies tests (cm) – Eurofit tests lokanības noteikšanai

Age group/ vecuma grupa	N	Mean ± SD	Percentiles/procentiles									
			5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Boys/zēni												
7	1,711	16.80 ± 6.45**	7.0	9.0	11.0	13.0	15.0	17.0	18.0	20.0	22.0	25.0
8	2,599	16.17 ± 6.61**	6.0	8.0	11.0	12.0	14.0	16.0	18.0	20.0	22.0	25.0
9	3,463	15.54 ± 6.57**	5.0	7.0	10.0	12.0	14.0	15.0	17.0	19.0	21.0	24.0
10	4,252	14.98 ± 6.60**	4.0	6.0	9.0	11.0	13.0	15.0	16.0	18.0	20.0	24.0
11	4,987	14.62 ± 6.63**	4.0	6.0	9.0	11.0	13.0	14.0	16.0	18.0	20.0	23.0
12	5,647	14.72 ± 6.87**	4.0	6.0	9.0	11.0	13.0	15.0	16.0	18.0	21.0	24.0
13	5,572	15.47 ± 7.20**	4.0	6.0	9.0	11.0	13.0	15.0	17.0	19.0	22.0	25.0
14	5,326	17.21 ± 7.71**	4.0	7.0	11.0	13.0	15.0	17.0	19.0	21.0	24.0	27.0
15	4,567	19.55 ± 8.33**	5.0	8.0	12.0	15.0	17.0	20.0	22.0	24.0	27.0	30.0
16	3,539	21.62 ± 8.67**	6.0	10.0	14.0	17.0	20.0	22.0	24.0	27.0	30.0	33.0
17	2,673	23.32 ± 8.55**	8.0	12.0	16.0	19.0	22.0	24.0	26.0	28.0	31.0	34.0
Girls/meitenes												
7	590	22.56 ± 7.76	8.0	11.0	15.0	19.0	21.0	24.0	26.0	27.0	30.0	32.0
8	804	21.93 ± 8.15	8.3	11.0	14.0	17.0	20.0	23.0	25.0	27.0	30.0	32.3
9	1,123	20.12 ± 8.41	7.0	9.0	13.0	15.0	17.0	20.0	22.0	25.0	28.0	32.0
10	1,618	19.32 ± 8.04	6.0	9.0	12.0	15.0	17.0	19.0	21.0	23.0	27.0	31.0
11	2,246	18.46 ± 7.85	6.0	9.0	12.0	14.0	16.0	18.0	20.0	22.0	25.0	30.0
12	2,453	19.61 ± 8.21	6.0	9.0	12.0	15.0	17.0	19.0	22.0	24.0	27.0	31.0
13	2,465	21.69 ± 8.33	8.0	11.0	14.0	17.0	19.0	22.0	24.0	26.0	29.0	33.0
14	2,231	23.14 ± 8.80	8.0	11.0	16.0	19.0	21.0	23.0	26.0	28.0	31.0	35.0
15	1,693	24.43 ± 8.74	10.0	13.0	17.0	20.0	22.0	24.0	27.0	29.0	32.0	36.0
16	1,476	25.58 ± 8.46	11.0	15.0	18.0	21.0	24.0	26.0	28.0	30.0	33.0	36.0
17	1,101	26.51 ± 8.55	11.0	15.0	20.0	22.0	25.0	27.0	29.0	31.0	34.0	37.0

*Statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.05$; **statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.001$

Table 6

20 m endurance shuttle run (min) – Eurofit test for cardiorespiratory endurance
Izturības atspoles 20 m skrējieni (min) – Eurofit tests izturības raksturošanai

Age group/ vecuma grupa	N	Mean ± SD	Percentiles/procentiles									
			5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Boys/zēni												
7	127	3.13 ± 1.97	0.5	1.1	1.4	2.0	2.2	2.6	3.2	4.0	4.4	6.1
8	330	3.74 ± 2.17*	1.2	1.3	2.1	2.3	3.1	3.3	3.5	4.3	5.3	6.5
9	552	3.82 ± 1.85**	1.2	1.4	2.2	2.6	3.3	3.5	4.2	4.8	5.3	6.3
10	803	4.27 ± 1.97**	1.2	1.6	2.4	3.2	3.5	4.2	4.6	5.2	5.7	7.0
11	1,138	4.61 ± 1.98**	1.4	2.1	3.1	3.4	4.1	4.5	5.1	5.4	6.3	7.2
12	1,443	5.04 ± 2.15**	1.5	2.3	3.2	4.0	4.4	5.1	5.4	6.1	6.6	7.5
13	1,394	5.56 ± 2.15**	2.2	3.0	3.5	4.4	5.1	5.4	6.1	6.5	7.3	8.2
14	1,337	6.19 ± 2.22**	2.3	3.3	4.3	5.2	5.5	6.3	7.0	7.3	8.1	9.1
15	1,199	6.66 ± 2.35**	2.5	3.4	4.5	5.3	6.2	7.0	7.3	8.0	8.5	9.5
16	828	7.14 ± 2.39**	2.5	3.6	5.2	6.1	7.0	7.3	8.1	8.4	9.2	10.1
17	627	7.32 ± 2.45**	3.0	4.1	5.3	6.2	7.0	7.4	8.1	8.5	9.3	10.2
Girls/meitenes												
7	56	3.22 ± 2.33	0.5	1.1	1.3	1.4	2.0	2.2	3.6	4.4	5.2	5.7
8	102	3.06 ± 2.11	1.1	1.1	1.4	2.0	2.3	2.4	3.2	3.4	4.1	5.4
9	186	2.86 ± 1.50	1.1	1.2	1.5	2.1	2.3	2.5	3.1	3.4	4.1	4.7
10	371	3.32 ± 1.68	1.2	1.3	2.0	2.2	2.5	3.2	3.4	4.0	4.5	5.4
11	599	3.72 ± 1.77	1.3	1.4	2.2	2.5	3.2	3.4	4.1	4.5	5.2	6.2
12	644	3.94 ± 1.82	1.3	1.6	2.3	3.1	3.2	3.5	4.2	4.6	5.3	6.3
13	616	4.27 ± 1.86	1.4	2.0	2.5	3.2	3.4	4.1	4.6	5.2	5.5	7.0
14	544	4.38 ± 1.95	1.4	2.0	2.5	3.2	3.5	4.2	5.0	5.3	6.1	7.1
15	430	4.82 ± 2.05	1.6	2.3	3.1	3.5	4.2	4.6	5.3	6.0	6.5	7.5
16	326	4.72 ± 2.04	1.5	2.2	3.1	3.4	4.1	4.5	5.2	6.0	6.4	7.4
17	326	4.72 ± 2.04	1.5	2.2	3.1	3.4	4.1	4.5	5.2	6.0	6.4	7.4

*Statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.05$; **statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.001$

Table 7

Reference values for speed and agility in Latvian young athletes, 10 x 5 m shuttle run test (s)
Ātruma un veiklības procentiņu skala Latvijā jauniem sportistiem, 10 x 5 m aspoles skrējieni

Age group/ vecuma grupa	N	Mean ± SD	Percentiles/procentiles									
			5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Boys/zēni												
7	1,493	22.61 ± 3.46	17.7	19.1	20.5	21.5	22.3	23.0	23.6	24.0	25.0	26.4
8	2,074	21.87 ± 3.37**	18.1	19.0	20.0	20.8	21.2	22.0	22.7	23.3	24.1	25.2
9	2,613	21.50 ± 2.56**	18.4	19.0	19.8	20.3	20.8	21.3	21.8	22.6	23.3	24.6
10	3,100	21.07 ± 2.32**	18.0	18.6	19.4	20.0	20.5	21.0	21.4	22.0	22.7	23.8
11	3,506	20.55 ± 2.80**	17.7	18.4	19.1	19.6	20.0	20.5	21.0	21.5	22.3	23.3
12	3,820	20.19 ± 2.61**	17.5	18.0	18.8	19.3	19.7	20.1	20.6	21.1	21.7	22.7
13	3,772	19.71 ± 2.32**	17.2	17.7	18.3	18.7	19.1	19.5	20.0	20.5	21.1	22.1
14	3,638	19.19 ± 2.39**	16.6	17.2	17.9	18.3	18.7	19.1	19.5	20.0	20.5	21.5
15	3,057	18.72 ± 2.41**	16.1	16.8	17.4	17.8	18.2	18.6	19.0	19.4	20.0	21.1
16	2,487	18.21 ± 2.52**	15.6	16.5	17.0	17.5	17.8	18.1	18.5	19.0	19.5	20.6
17	1,882	18.10 ± 2.80**	15.5	16.2	16.9	17.2	17.7	18.0	18.4	18.9	19.4	20.4
Girls/meitenes												
7	134	22.85 ± 3.00	18.7	19.5	21.4	22.0	22.7	23.1	23.5	24.0	24.8	25.7
8	203	23.08 ± 2.73	19.9	20.5	21.5	22.1	22.6	23.1	23.7	24.2	24.7	25.7
9	322	22.25 ± 3.14	19.0	19.9	20.8	21.4	22.0	22.4	22.9	23.3	24.0	25.1
10	520	21.83 ± 2.89	18.6	19.7	20.4	20.8	21.4	22.1	22.5	23.1	23.6	24.3
11	799	21.58 ± 2.42	18.4	19.1	20.0	20.5	21.0	21.6	22.1	22.7	23.2	24.0
12	894	21.07 ± 2.30	18.1	18.8	19.6	20.0	20.5	21.0	21.5	22.0	22.6	23.6
13	843	20.84 ± 2.46	18.1	18.7	19.3	19.8	20.2	20.7	21.2	21.8	22.4	23.4
14	746	20.43 ± 2.42	17.7	18.3	19.0	19.5	20.0	20.5	20.8	21.3	22.0	22.8
15	602	19.96 ± 2.63	17.3	17.9	18.6	19.1	19.6	20.0	20.4	20.9	21.5	22.5
16	438	19.87 ± 2.84	17.5	18.0	18.5	19.0	19.5	19.8	20.2	20.7	21.4	22.3
17	333	19.71 ± 2.41	17.0	17.6	18.4	18.9	19.3	19.7	20.1	20.7	21.1	22.3

*Statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.05$; **statistical differences between sexes at the level $p \leq 0.001$

¹In the 5 x 10 m shuttle run test (s), the bigger the score (s), the weaker the performance

Conclusion

Boys have better results in physical fitness testing compared to girls: in tests of muscular endurance (the bent-arm hang test and sit-ups test), muscular strength tests (the handgrip test and broad jump test), and cardiorespiratory fitness (20 m shuttle run) in all age groups. Girls have better results in flexibility (the sit and reach test) compared to boys in all age groups.

The difference of results between sexes increases more rapidly after the age of teenagers.

We have determined sex- and age-specific physical fitness reference values in young athletes in Latvia. The reference values provided will enable evaluation and correct interpretation of young athletes' fitness status. The resulting age and sex reference database will serve as a basis for precise interpretation of fitness scores in young athletes and will also help in monitoring training programmes.

References

1. Ortega, F. B., Ruiz, J. R., Castillo, M. J., Sjostrom, M. (2008) Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *International Journal of Obesity*, 32: 1–11.
2. Little, N. G. (1991) Physical Performance Attributes of Junior and Senior Women, Juvenile, Junior and Senior Men Judokas. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 31: 510–520;
3. Pate, R. R. (1983) A new definition of youth fitness. *Phys. Sportsmed.*, 11: 77– 83.
4. Rothstein, J. M., Echternach, J. L. (1993) Primer on measurement: an introductory guide to measurement issues. Alexandria, VA: American Physical Therapy Association, p. 46–54.
5. Vanhees, L., Lefevre, J., Philippaerts, R., Martens, M., Huygens, W., Troosters, T., Beunen, G. (2005) How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 12(2): 102–114.
6. Ministru kabineta noteikumi Nr. 295, 21.04.2008. (2008) *Latvijas Vēstnesis*, 63(3847).
7. Mitchell, J. H., Haskell, W., Snell, P., Van Camp, S. P. (2005) Task Force 8: Classification of Sports. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45: 1364–1367.
8. Klissouras, A. C., Ravazzolo, V., Renson, M., Tuxworth, W. (1988) Eurofit: European Test of Physical Fitness. Rome, Italy: Council of Europe, Committee for the Development of Sport.
9. Committee of Experts on Sports Research. (1993) Eurofit: Handbook for the Eurofit Tests of Physical Fitness (2nd ed.). Strasbourg.
10. Castro-Pinero, J., Artero, E. G., Espana-Romero, V., Ortega F. B., Sjostrom, M., Suni, J., et al. (2010) Criterion-related validity of field-based fitness tests in youth: asystematic review. *Br. J. Sports Med.*, 44(13): 934–943.
11. Carnethon, M. R., Gulati, M., Greenland P. (2005) Prevalence and cardiovascular disease correlates of low cardiovascular fitness in adolescents and adults. *JAMA*, 294(23): 2981–2988.
12. Ortega, F. B., Artero, E. G., Ruiz, J. R., España-Romero, V., Jiménez-Pavón, D., Vicente-Rodríguez, G., Moreno, L. A., Manios, Y., Béghin, L., Ottevaere, C., Ciarapica, D., Sarri, K., Dietrich, S., Blair, S. N., Kersting, M., Molnar, D., González-Gross, M., Gutiérrez, A., Sjöström, M., Castillo, M. J. (2011) Physical fitness levels among European adolescents: the HELENA study. *Br. J. Sports Med.*, 45(1): 20–29.

13. Ortega, F. B., Artero, E. G., Ruiz, J. R., Vicente-Rodriguez, G., Bergman, P., Hagstromer, M., et al. (2008) Reliability of health-related physical fitness tests in European adolescents: the HELENA study. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 32 (Suppl. 5): S49–57.
14. Hoffman, J. (2006) Norms for Fitness, Performance and Health. *Human Kinetics*.
15. Koumantakis, G. A., Watson, P. J., Oldham, J. A. (2005) Supplementation of general endurance exercise with stabilisation training versus general exercise only: physiological and functional outcomes of a randomised controlled trial of patients with recurrent low back pain. *Clin. Biomech.*, 20(5): 474–482.
16. Sauka, M., Priedite, I. S., Arthuhova, L., Larins, L., Selga, G., Dahstrom, O., Timpka, T. (2011) Physical Fitness in Northern European Youth: Reference Values from the Latvian Physical Health in Youth Study. *Scandinavian Journal of Public Health*, 39: 1, 35–43.
17. Chu, D. A. Explosive power and strength. (1996) Champaign, IL: Human Kinetics.
18. Minkler, S., Patterson, P. (1994) The validity of the modified sit-and-reach test in college-age students. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 65: 189–192.

Kopsavilkums

Fiziskā sagatavotība tiek uzskatīta par nozīmīgu veselības rādītāju. Uz procentilēm balstītas novērtēšanas skalas ļauj izvērtēt sportistu fizisko sagatavotību attiecībā pret konkrēto populāciju. Novērtēšanas skalas ir veidotas, balstoties uz Sporta medicīnas valsts aģentūrā veiktajām ikgadējām veselības pārbaudēm laikā no 2004. līdz 2009. gadam. Kopā veiktas pārbaudes 62 910 sportistiem vecumā no 7 līdz 17 gadiem no visas Latvijas. Fiziskā sagatavotība novērtēta, izmantojot Eiropā pieņemto fiziskās sagatavotības testu kompleksu (EIROFIT), ko veido 9 testi, ar kuru palīdzību novērtē fiziskās sagatavotības komponentus. Rezultātā veiktā pētījumā ir izveidotas uz procentilēm balstītas novērtēšanas skalas Latvijas sportistu fiziskās sagatavotības novērtēšanai.

Jauna veida endoprotēzes klīniskais modelis vēdera aortas aneirismu ārstēšanā Latvijā *Clinical Model of a Novel Endoprosthesis for Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms in Latvia*

Kaspars Ķīsis,^{1,3} Mārcis Gediņš,¹ Jānis Šavlovskis,^{2,4} Natālija Ezīte,^{2,3}
Dainis Krieviņš^{1,4}

¹ Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Asinsvadu ķirurģijas centrs
Pilsonu iela 13, Rīga, LV-1002

² Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Diagnostiskās radioloģijas institūts

³ Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas fakultāte

⁴ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte
E-pasts: kaspars08@gmail.com

Pasaulē arvien vairāk pacientu ar vēdera aortas aneirismām (VAA) tiek ārstēti endovaskulāri. P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (KUS) Asinsvadu ķirurģijas centram ir lielākā pieredze pasaulē jauna veida endoprotēzes ar sānu balstiem lietošanā pacientu ar VAA ārstēšanai.

Materiāls un metode. Pacienti ar VAA, kuri piekrituši pētījumam, tika ārstēti ar jauna koncepta endoprotēzi (*Nellix Endovascular*, Palo Alto, ASV), kas sastāv no divām balonizpletošām stenta protēzēm un PTFE maisu balsta. Tika noteiktas ierīces tehniskās iespējas un efektivitāte, ārstējot slimniekus ar VAA. Operācijas rezultāti tika izvērtēti pēc 1, 6, 12 un 24 mēnešiem.

Rezultāti. No 2008. līdz 2010. gadam veiksmīgi tika ārstēti 16 pacienti, kam bija VAA. Vidējais pacientu vecums bija 68 ± 9 gadi. VAA vidējais diametrs $6,0 \pm 0,7$ cm. Proksimālais aneirismas kakliņa garums bija 19 ± 12 mm. Operācijas laikā stenta protēze tika ievietota 100% precīzi visiem pacientiem, pilnībā obliterējot aneirismas maisu un izmantojot 72 ± 31 ml polimēra. Visos gadījumos tika saglabāta plūsma uz iekšējām iegurni artērijām. 12 mēnešu laikā nebija nevienas ar aneirismu saistītas nāves vai atkārtotas manipulācijas. Viens pacients mira no akūtas koronāras nepietiekamības 10. mēnesī pēc operācijas. Kontroles CT angiogrāfijā visos gadījumos stenti bija caurlaidīgi bez stenozēm, protēzes maisi stabili pildīti ar polimēru un fiksēti aneirismas maisā un VAA izmēri bez izmaiņām visos novērojuma laikos. Vienam pacientam konstatēja nelielu I. pakāpes sūci 1 mēneša CT angiogrāfijā, kura spontāni bija izzudusi 6 mēnešu novērojumā. Klīniski visi pacienti bija bez blaknēm visu novērojuma laiku.

Secinājumi. Ar jauna tipa endoprotēzēm efektīvi bija iespējams izārstēt pacientus, kam bija VAA, bez pacientu mirstības vai būtiskām blaknēm. Agrīnie slimnieku ārstēšanas rezultāti ir daudzsološi. Lai izvērtētu jaunās ierīces efektivitāti, ir nepieciešami tālāki pētījumi.

Atslēgvārdi: vēdera aortas aneirisma, endovaskulāra ārstēšana.

Ievads

Ieviešot praksē endovaskulāru aneirismu ārstēšanu (EVAR), ir ievērojami samazinājusies ar procedūru saistīta saslimstība un mirstība, salīdzinot ar vaļēju operāciju [1–3]. Tomēr pastāv bažas par ierīču kalpošanas ilgumu un efektivitāti, jo veidojas sūces (*endoleak*), aneirismu izmēri pieaug dinamiskā, endoprotēzes migrē un nepieciešams atkārtoti iejaukties, kā arī nepieciešama CT kontrole [1–7]. Vairums šo problēmu ir saistītas ar pašreiz pieejamo endoprotēžu dizainu, kad tikai proksimāla un distāla fiksācija relatīvi veselos asinsvados nodrošina asins plūsmas pārtraukšanu aneirismas maisā. Pats aneirismas maiss paliek neārstēts, tādējādi atstājot telpu, kur asins plūsma var turpināties, radot sūču veidošanās draudus ierīces proksimālās un distālās fiksēšanas vietā, no pašas ierīces vai retrogrādi no sānu zariem, kas atiet no aneirismas maisa. Papildus neārstētā aneirismas maisa telpa dod iespēju ierīcei kustēties uz sāniem aneirismas maisā, un tas var radīt ierīces pārlikumus un novest pie proksimālās vai distālās zonas pārvietošanās ar secīgu jaunu sūču veidošanos un ierīces migrāciju [8–9].

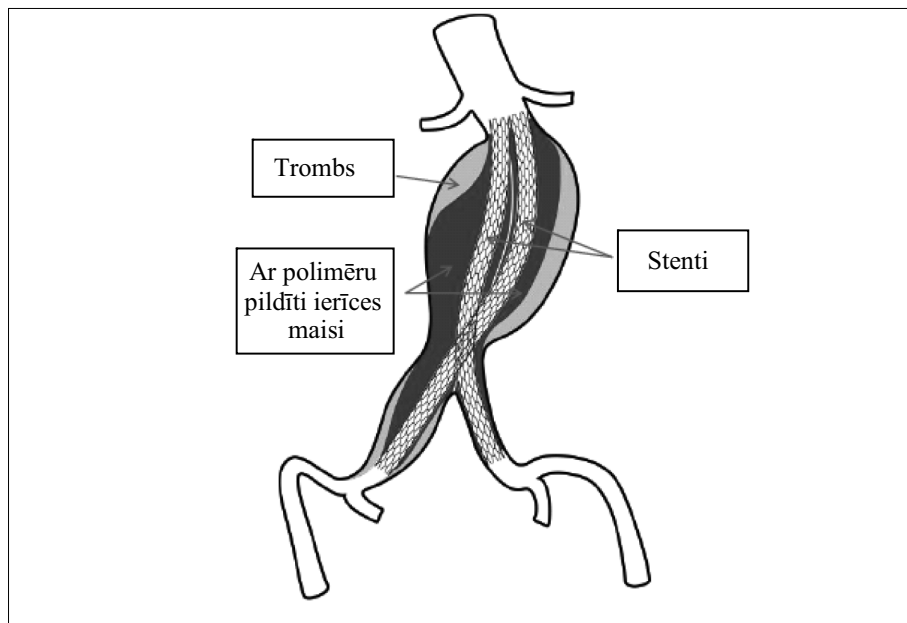
Turklāt ne visiem pacientiem ar VAA ir iespējama endovaskulāra ārstēšana. Lai varētu lietot pašreiz pieejamās endoprotēzes, ir jābūt atbilstošam aneirismas kakliņam un relatīvi normālām iegurņa artērijām, lai nodrošinātu labu ierīču fiksēšanu un hermētismu. VAA un iegurņa artēriju nepieciešamās anatomiskās īpatnības ir norādītas katras ierīces lietošanas pamācībā [10–14]. Šīs īpatnības neatļauj endovaskulāri ārstēt līdz pat 50% pacientu, kam ir VAA [15, 16], un šiem pacientiem vienīgā iespēja paliek vaļēja operācija. Tāpat pacientiem ar sarežģītu VAA anatomiju – liela aneirisma, īss un izlocīts aneirismas kakliņš – ir sliktāki agrīnie un vēlīnie rezultāti pēc aneirismu endovaskulāras ārstēšanas [17–9].

Nellix endoprotēze ir jaunas filozofijas ierīce endovaskulārai vēdera aortas aneirismu ārstēšanai, tā obliterē aneirismas maisu, samazinot sūču veidošanās un ierīces migrācijas iespēju, tai pašā laikā saglabājot normālu asins plūsmu uz apakšējām ekstremitātēm. Ierīce aneirismā fiksējas nevis proksimāli un distāli, bet pašā aneirismas maisā ar polimēru pildītiem PTFE maisiem (*endobag*). Tādējādi šī jaunā, aneirismas maisā nostiprinātā ierīce var tikt izmantota, ārstējot pacientus, kam ir gan sarežģīta, gan standarta aortas un iegurņa artēriju anatomija.

Sākotnējie klīniskie rezultāti, lietojot jauno endoprotēzi, ir daudzsološi [20]. Šī raksta **mērķis** ir apkopot Latvijas pieredzi, lietojot jauna veida endoprotēzes pacientiem, kam ir gan ar standarta, gan komplikēta VAA anatomija.

Materiāli un metodes

Ierīces apraksts. *Nellix* endoprotēze sastāv no divām balonizpletošām stenta protēzēm, kuras apņem PTFE maisi (*endobag*). Ierīces maisi tiek uzpildīti ar polimēru, kurš sacietē 5 minūšu laikā pēc ievadīšanas. Kā redzams 1. attēlā, stenta protēzes nodrošina asins plūsmu uz iegurņa artērijām cauri aneirismas maisam, bet ar polimēru uzpildītie maisi piepilda aneirismu. Tādējādi šie ierīces maisi stabili fiksē ierīci aneirismā un aizpilda aneirismas maisa telpu, kurā potenciāli var veidoties sūces. Ir pieejami arī speciāli ierīces pagarinājumi, ar kuriem iespējams ārstēt pavadošās kopējās iegurņa artērijas aneirismas. Latvijā šādi pagarinājumi izmantoti 4 gadījumos.



1. attēls. Shematisks *Nellix* endoprotēzes atainojums

Klīniskais pētījums. Prospektīvs pētījums, lai novērtētu *Nellix* endoprotēzes lietošanu, noritēja no 2008. līdz 2010. gadam. Pētījuma protokols apstiprināts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrības klīniskās izpētes ētikas komitejā. Visi pacienti parakstīja informētās piekrišanas veidlapu dzimtajā valodā. Visiem pacientiem bija iespējams ārstēt VAA, veicot klasisku operāciju, un VAA anatomija pieļāva iespēju ārstēt pacientus ar *Nellix* endoprotēzi [20].

Datu analīze. Pirmsoperācijas, operācijas un novērojuma dati tika iegūti un uzglabāti protokolā paredzētajā kārtībā. Tika apkopota informācija par pacienta veselības vispārējo stāvokli un blakusslimībām visās vizītēs. CT angiogrāfija tika veikta visiem pacientiem pirms operācijas un 30 dienas pēc operācijas. Novērojuma CT angiogrāfijas izdarītas 6., 12. un 24. mēnesī pēc operācijas.

Rezultāti

Pavisam pētījumā no 2008. līdz 2010. gadam iekļauti 16 pacienti. No tiem 15 bija vīrieši un 1 sieviete ar vidējo vecumu 71 ± 8 gadi (53–82 gadi). Pacientu blakusslimības ir norādītas 1. tabulā. Preoperatīvais aneirismu diametrs bija $6,0 \pm 0,7$ cm (4,3–7,2 cm) ar brīvā lūmena diametru $4,3 \pm 0,7$ cm (3,3–5,5 cm). VAA kakliņa diametrs bija 23 ± 3 mm (17–31 mm) un garums 19 ± 12 mm (5–35 mm). VAA kakliņa leņķis bija $37 \pm 15^\circ$ (9–72°). Kopējās iegurņa artērijas diametrs 4 pacientiem bija > 23 mm. 5 pacientiem bija paplašinātas abas kopējās iegurņa artērijas, un 3 pacientiem kopējās iegurņa artērijas aneirisma pārgāja arī uz ārējo iegurņa artēriju.

1. tabula

Pacientu demogrāfija un blakusslimības

	Skaitis	%	Vidējais lielums
Kopējais pacientu skaits	16		
Vecums (gadi)	71		53–82
Dzimums			
Vīrieši	15		
Sievietes	1		
Blakusslimības			
Hipertensija	9	56%	
Koronāra sirds slimība (MI/PTCA)	7	44%	
Aortokoronāra šuntēšana	3	19%	
Cukura diabēts	2	13%	
Smēķēšana	3	19%	
Hroniska obstruktīva plaušu saslimšana	3	19%	
Operācijas vēdera dobumā	2	13%	
Perifēro artēriju okludējošas saslimšanas	2	13%	

VAA kakliņa garums 7 pacientiem bija < 10 mm (44%). Savukārt 3 pacientiem (19%) VAA kakliņa leņķis bija lielāks par 60°. Izanalizējot preoperatīvos datus, 8 pacientiem (50%) bija anatomiskās īpatnības, kuras neļāva ārstēt šos pacientus ar pašreiz pieejamām endovaskulārām ierīcēm. Visu pacientu VAA anatomiskās īpatnības ir apkopotas 2. tabulā.

2. tabula

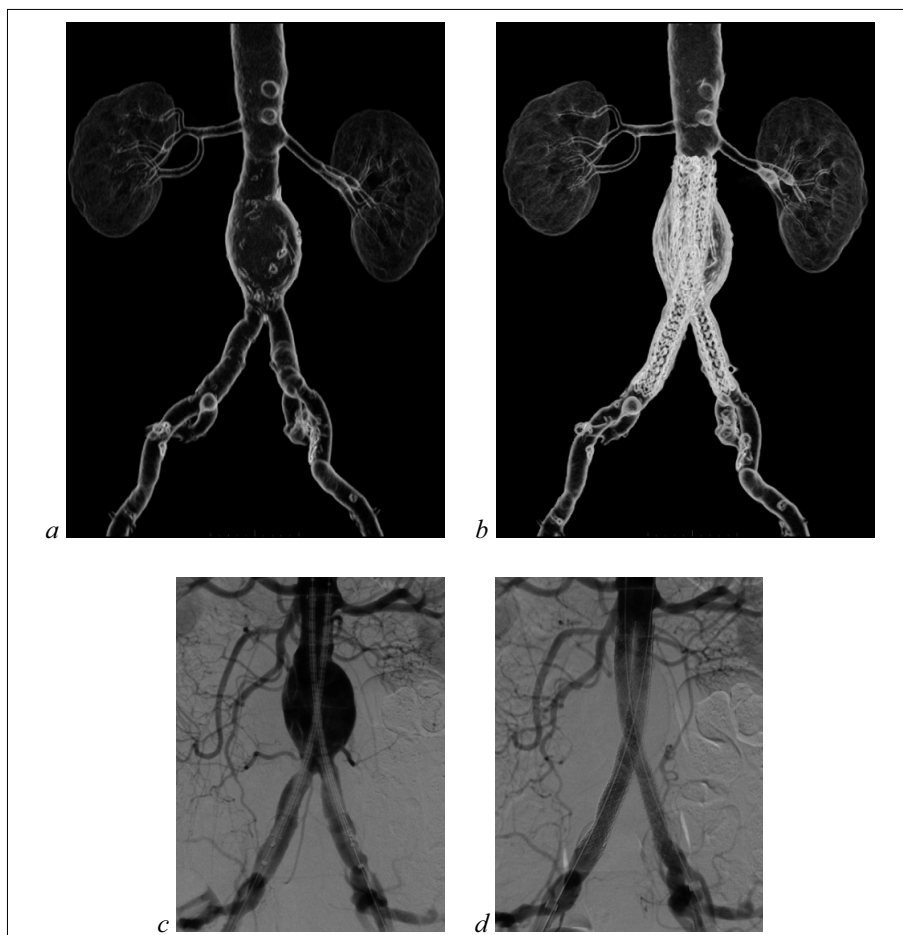
VAA morfoloģija

Raksturlielums	Vidējais lielums	Amplitūda
VAA diametrs (cm)	5,8	4,2–7,6
VAA tilpums (ml)	177,8	67,5–362,7
VAA lūmena diametrs (mm)	42,3	30,3–60,4
Aneirismas kakliņa garums (mm)	22,1	5,0–50,0
Aneirismas kakliņa diametrs (mm)	23,5	17,5–31,0
Aneirismas kakliņa leņķis (°)	37,4	9,1–72,0

Operācija. Visiem 16 pacientiem tika veiksmīgi implantētas jaunās ierīces. Operācijas ilgums, kas ietver sevī laiku no endoprotēzes ievadīšanas aneirismā, tās implantācijas un piegādes sistēmu evakuācijas no asinsvadiem, bija no 33 līdz 120 minūtēm (vidēji 56 ± 22 minūtes). Fluoroskopijas laiks: 17–71 min (vidēji 33 ± 17 minūtes), un tika izmantots 110–350 ml kontrastvielas (vidēji 180 ± 81 ml). Asins zudums bija 35–400 ml (vidēji 165 ± 107 ml). Polimēra daudzums, kas lietots, uzpildot ierīces maisus, bija 18–168 ml (vidēji 73 ± 33 ml). Visi pacienti 1 diennakti pavadīja Intensīvās terapijas nodaļā. Operācijas dati apkopoti 3. tabulā.

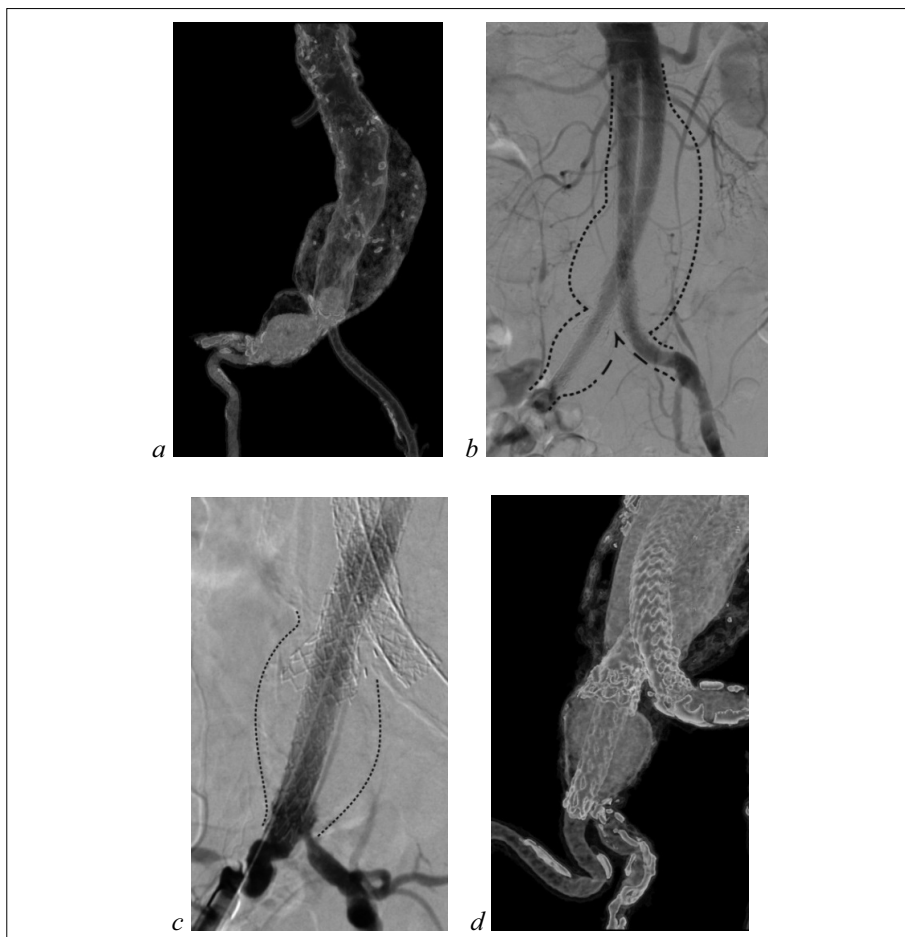
Operācijas dati

	Vidējais	Amplitūda
<i>Nellix</i> ievietošanas laiks (min)	70	33–150
Fluoroskopijas laiks (min)	33	17–71
Kontrastvielas daudzums (ml)	180	110–350
Polimēra daudzums (ml)	73	18–168
Asins zudums (ml)	165	35–400
Hospitalizācijas ilgums (dienas)	3.8	1–9



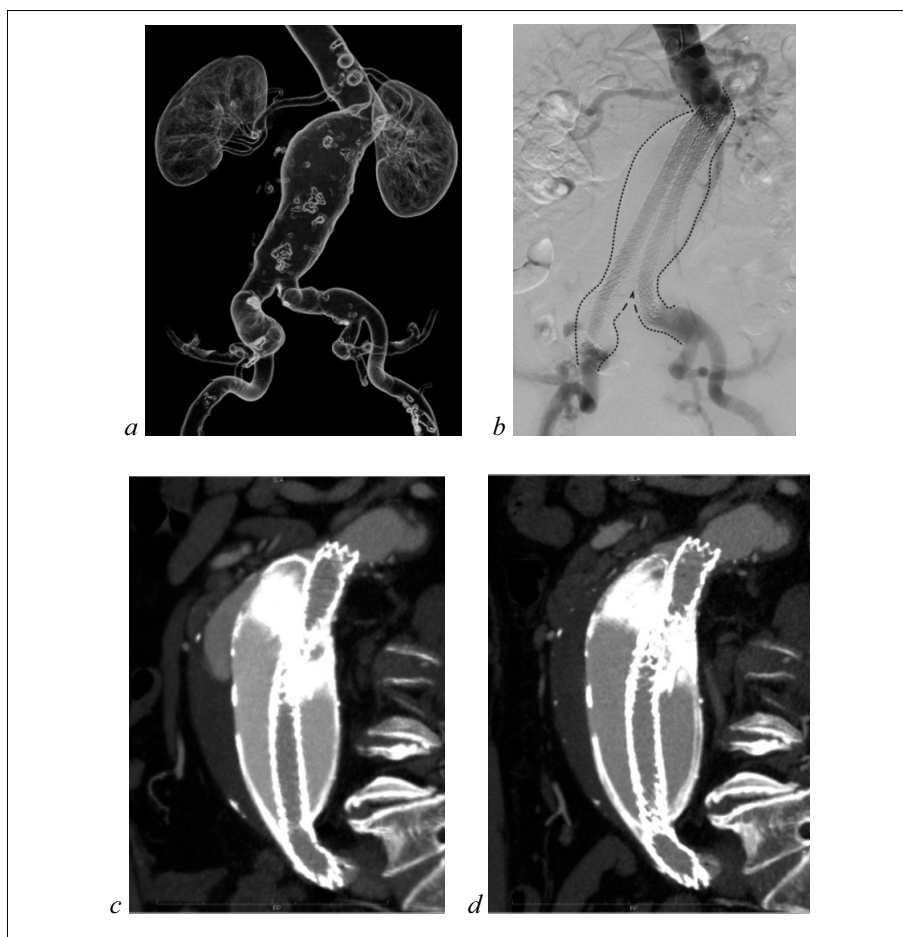
2. attēls. VAA ārstēšana, ja VAA ir standarta anatomija (a) pirmsoperācijas, (b) 12 mēnešu novērojuma CT angiogrāfijas attēli un (c) pirmsoperācijas, (d) pēcoperācijas angiogrāfija, kas demonstrē, ka aneirisma izslēgta no asinsrites

2. attēlā parādīts ārstēšanas rezultāts pacientam, kam ir 5,9 cm liela VAA, kurai ir standarta anatomija. Ierīces maisi tika piepildīti ar 58 ml polimēra. Novērojuma CT angiogrāfijās pēc 2 gadiem redzams, ka aneirisma izmēri nav mainījušies, stentu lūmeni ir caurlaidīgi un ierīce ir stabilā pozīcijā bez sūcēm. Savukārt 3. attēlā redzams, kā tiek ārstēta VAA, kuras diametrs ir 6,3 cm un kurai ir komplikēta anatomija – piltuvveida 11 mm aneirisma kakliņš un labās kopējās iegurņa artērijas aneirisma, kuras diametrs ir 37 mm un kura pāriet uz iekšējo iegurņa artēriju. Aneurisma tika ārstēta, piepildot ierīces maisus ar 60 ml polimēra. Labajā iegurņa artērijas aneirismā tika ievietots pagarinājums, kura maiss piepildīts ar 15 ml polimēra, saglabājot asins plūsmu uz iekšējo iegurņa artēriju. Tas nebūtu iespējams, lietojot citas pieejamās endovaskulārās ierīces.



3. attēls. (a) pirmsoperācijas CT angiogrāfijas rekonstrukcija un (b) pēcoperācijas angiogrāfija, ja VAA ir komplikēta anatomija (īss, piltuvveida kakliņš), (c) pēcoperācijas angiogrāfija un (d) CT angiogrāfijas rekonstrukcija, kas demonstrē ar pagarinājumu ārstētu kopējās iegurņa artērijas aneirismu, saglabājot plūsmu uz iekšējo iegurņa artēriju

Rezultāti. Mirstība un klīniskie rezultāti ir atspoguļoti 4. tabulā. Viens pacients miris 10. pēcoperācijas mēnesī no akūtas koronāras nepietiekamības. Šim pacientam bija normāla 6 mēnešu kontroles CT angiogrāfija un nebija nekādu sūdzību. Vienam pacientam 30 dienu CT angiogrāfijā novēroja kontrastvielas ieklūšanu aneirisma maisā nelielā daudzumā. Sūce bija neliela, tāpēc tika pieņemts lēmums novērot sūci dinamiskā, un tā spontāni bija izzudusi 60 dienu kontroles angiogrāfijā, un hermētisms bija saglabāts arī 6 un 12 mēnešu kontroles CT angiogrāfijā (4. att.). Pētījuma laikā nav bijuši citi nāves gadījumi vai nopietni nevēlami notikumi, vai atkārtotas iejaukšanās. Tāpat pētījuma laikā nav bijis neviena aneirisma plīsuma, nav bijis gadījuma, kad jāpāriet uz atvērtu operāciju, nav novērota ierīces migrācija vai aneirisma palielināšanās izmēros un nav novērotas sūces.



4. attēls. (a) pirmsoperācijas CT angiogrāfijas rekonstrukcija un (b) pēcoperācijas angiogrāfija, ja VAA ir komplikēta anatomija (ass aneirisma kakliņa lenķis). VAA ārstēta ar *Nellix* ierīci. Aneurisma maiss pilnībā izslēgts. CT angiogrāfijas kontrole (c) 30. dienā – redzama sūce nelielā segmentā aneirisma maisā (baltās bultas), kas izzudis (d) 6 mēnešu un 1 gada CT angiogrāfijā

4. tabula

Rezultātu apkopojums

Notikums	30. diena (0–30 dienas) (n = 16)	6 mēneši (31–182 dienas) (n = 16)	1 gads (183–365 dienas) (n = 15)	2 gadi (366–730 dienas) (n = 2)	Kopā (n = 16)
Mirstība	0,0% (0)	0,0% (0)	6,3% (1)	0% (0)	6,3% (1)
Nāve no aneirismas	0,0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0,0% (0)
Aneurismas plīsums	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Pāriešana uz atvērtu operāciju	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Ierīces migrācija	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
VAA maisa palielināšanās	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Sūce (jebkura)	6,3% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0% (0)	6,3% (1)
Atkārtotas iejaukšanās	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

Diskusija

Nellix endoprotēze ir jaunas filozofijas ierīce endovaskulārai vēdera aortas aneirismu ārstēšanai. Atšķirībā no pieejamām ierīcēm, kas balstās uz proksimālu un distālu fiksēšanu, jaunās *Nellix* ierīces darbības mehānisms balstīts uz stentu fiksēšanu aneirismas maisā, tādējādi nostiprinot ierīci un obliterējot iespējamo sūču veidošanas telpu. Tas atļauj paplašināt endovaskulāri ārstējamo pacientu loku, iekļaujot tos pacientus, kuru VAA anatomiskās īpatnības ir kontrindikācija ārstēšanai ar pašreiz pieejamām ierīcēm. Tāpat iespējams samazināt 2 galvenās endovaskulārās ārstēšanas problēmas – sūču veidošanos un ierīces migrāciju.

Šinī pētījumā, balstoties uz endovaskulāro ierīču lietošanas instrukcijām, pusei pacientu endovaskulāra ārstēšana būtu liegta. Tomēr šie pacienti tika ārstēti ar jauno ierīci un netika novērota rezultātu atšķirība standarta un komplikētās anatomijas grupās. 44% pacientu VAA kakliņa garums bija < 10 mm, un 19% pacientu kakliņa leņķis bija lielāks par 60°. Iegurņa artērijas diametrs > 23 mm (25% pacientu) tika ārstēts, vai nu ievietojot tajā *Nellix* pamatierīci vai *Nellix* pagarinājumu un saglabājot plūsmu uz iekšējām iegurnā artērijām. Operācijas ilguma starpības starp standarta un komplikētās anatomijas pacientiem netika novērota.

Vienam pacientam novērota sūce 1 mēneša CT angiogrāfijā. Sūce bija neliela un pildīja tikai nelielu aneirismas maisa daļu. Spiediens uz aneirismas sienu ir tieši proporcionāls aneirismas izmēram, tāpēc sūce mazā aneirismas segmentā rada mazāku spiedienu uz aneirismas sienīgu nekā gadījumā, kad pildās viss aneirismas maiss. Tāpēc rodas jautājums – vai mazas sūces, kas pilda nelielu aneirismas segmentu, atšķiras no sūcēm, kas rodas pēc tradicionālo endovaskulāro ierīču implantācijas, kad pildās viss aneirismas maiss? Tālāki pētījumi un ilgāks endoprotēžu novērojuma laiks sniegs atbildi uz šo jautājumu.

Piepildītais aneirismas maiss arī nodrošina ierīces stabilitāti un novērš migrācijas risku. Novērojumu laikā ierīces pozīcija bija stabila un nebija vērojama izkustēšanās

ne gareniskā, ne sānu virzienā. Iepriekšējos pētījumos pierādīts, ka spēks, kas pārvieto endoprotēzes *in-vivo*, ir vairāk vērsts uz sāniem, perpendikulāri asins plūsmai, nevis paralēli tai [8; 9]. Pacienti ar komplicētu VAA anatomiju bieži ir aneirismas kakliņa vai iegurņa artēriju izliekumi, un, ievietojot parastās endoprotēzes, šinīs vietās veidojas izliekumi, kas vēl vairāk pastiprina uz sāniem vērsto spēku, tāpēc šie pacienti ir pakļauti lielākam endoprotēzes migrācijas riskam un attiecīgi vēlinām endovaskulārās terapijas komplikācijām [17–19]. *Nellix* endoprotēze ir rezistentā pret sāniski vērsto spēku, jo aneirismas maiss ir aizpildīts, tāpēc varētu sagaidīt, ka uzlabosies endoprotēzes ilglaicīga stabilitāte.

Pētījuma laikā tika ārstētas arī kopējo iegurņa artēriju aneirismas, saglabājot plūsmu uz iekšējām iegurņa artērijām. Ja lieto klasiskās endoprotēzes kopējo iegurņa artēriju ārstēšanai, iekšējās iegurņa artērijas parasti ir jāembolizē un distālā fiksācija ir ārējā iegurņa artērijā [21–23]. Iegurņa artērijas slēgšana var novest pie gluteālas kaudikācijas un smagas resno zarnu un mazā iegurņa orgānu išēmijas [21–23]. Turklāt ar *Nellix* endoprotēzi nākotnē varētu ārstēt izolētu kopējās iegurņa artērijas aneirismu, neārstējot veselu aortu un otras puses kopējo iegurņa artēriju. Tas pats būtu attiecināms arī uz izolētām iekšējās iegurņa artērijas aneirismām.

VAA izmēru izmaiņas netika novērotas 16 pacientiem pētījuma 1 gada novērojuma laikā un 2 pacientiem 2 gadu novērojuma periodā. Protams, ka nepieciešami pētījumi ar garāku novērojuma laiku, bet mūsu pētījuma agrīnie rezultāti liek secināt, ka var paplašināt indikācijas VAA endovaskulārai ārstēšanai. Iespējams ārstēt pacientus, kam ir standarta aneirismas anatomija, un arī pacientus, kam ir sarežģīta aneirismas anatomija, – aneirismas bez kakliņa vai ar piltuvveida kakliņu, ja ir stipri izlocīti asinsvadi un aneirismas kakliņa leņķis ir lielāks par 60°, lielas aneirismas un plats aneirismas kakliņš, kā arī kopējās un iekšējās iegurņa artērijas aneirismas. Aizpildot aneirismas maisu ar ierīci, pilnībā tiek izslēgta iespēja veidoties II tipa sūcei (retrogrādi uzpildoties aneirismas maisam no zariem, kas atiet no aneirismas maisa), tāpēc atkārtotas iejaukšanās II tipa sūces dēļ nākotnē nav nepieciešamas. Tāpat, ja tiek nodrošināta ierīces ilgtermiņa pozicionālā stabilitāte, nevajag veikt biežas CT kontroles, vai arī tās var aizstāt ar mazināzīvākām metodēm, piemēram, ar *duplex* ultrasonogrāfiju.

Secinājumi

Pacienti, kam ir gan standarta, gan komplicēta VAA anatomija, var tikt ārstēti ar jauno *Nellix* endoprotēzi, kas fiksējas aneirismas maisā. Jaunās endoprotēzes izmantošana var paplašināt indikācijas VAA endovaskulārai ārstēšanai un samazināt atkārtotu iejaukšanos nepieciešamību. Agrīnie rezultāti ir daudzsološi, bet ir nepieciešami tālāki pētījumi ar garāku novērojuma laiku.

Literatūra

1. DeBruin, J., Baas, A., Buth, J., et al. for DREAM Study Group. Long-Term Outcome of Open or Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *New. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 1881–1889.
2. The United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular Repair of Aortic Aneurysm in Patients Physically Ineligible for Open Repair. *New. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 1872–1880.

3. The United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *New. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 1863–1871.
4. Brown, L. C., Epstein, D., Manca, A., et al. The UK Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) Trials: Design, Methodology and Progress. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2004, 27, 372–381.
5. Umscheid, T., Stelter, W. J. Time-related alterations of shape, position, and structure in self-expanding modular aortic stent-grafts. *J. Endovasc. Surg.*, 1999, 6, 17–32.
6. Kramer, S. C., Seifarth, H., Pamler, R., et al. Geometric changes in aortic endografts over a 2-year observation period. *J. Endovasc. Ther.*, 2001, 8, 34–38.
7. Hobo, R., Buth, J. Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A Eurostar report. *J. Vasc. Surg.*, 2006, 43, 896–902.
8. Rafii, B. Y., Abilez, O. J., Benharash, P., et al. Lateral movement of endografts within the aneurysm sac is an indicator of stent-graft instability. *J. Endovasc. Ther.*, 2008, 15, 335–343.
9. Figueroa, C. A., Taylor, C. A., Yeh, V. et al. Effect of Curvature on Displacement Forces Acting on Aortic Endografts: A 3-Dimensional Computational Analysis. *J. Endovasc. Ther.*, 2009, 16, 284–294.
10. Medtronic Aneurx Stent Graft System. Medtronic Inc., 2008.
11. Medtronic Talent™ Abdominal Stent Graft System Instructions for Use. Medtronic Inc., 2010.
12. Zenith® AAA Endovascular Graft, with the H&L-B One-Shot™ Introduction System, Suggested Instructions for Use. Cook Inc., 2010.
13. Instructions for use of the Gore Excluder Bifurcated Endoprosthesis. Gore Inc., 2010.
14. Powerlink® System for AAA Instructions For Use. Endologix Inc., 2010.
15. Carpenter, J. P., Baum, R. A. and Barker, C. F. Impact of exclusion criteria on patient selection for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.*, 2001, 34, 1050–1054.
16. Dillavou, E. D., Muluk, S. C., Rhee, R. Y. Does hostile neck anatomy preclude successful endovascular aortic aneurysm repair? *J. Vasc. Surg.*, 2003, 38, 657–663.
17. Albertini, J. N., Favre, J. P., Bouziane, Z., Haase, C., Nourissat, G., and Barral, X. Aneurysmal Extension to the Iliac Bifurcation Increases the Risk of Complications and Secondary Procedures After Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.*, 2010, 24, 663–669.
18. Charles, W., Sternbergh, W. C., Glen Carter, G., York, J. W. and Yoselevitz, M. Aortic neck angulation predicts adverse outcome with endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2002, 35, 482–486.
19. Fulton, J. J., Farber, M. A., Sanchez, L. A., Godshall, C. J., Marston, W. A., Mendes, R., Rubin, B. G., Sicard, G. A. and Keagy, B. A. Effect of Challenging Neck Anatomy on Mid-Term Migration Rates in AneuRx Endografts. *J. Vasc. Surg.*, 2006, 44, 932–937.
20. Donayre, C. D., Zarins, C. K., Krievins, D. K., Holden, A., Hill, A., Calderas, C., Velez, J. and White, R. A. Endoluminal Aortic Aneurysm Repair with a Sac Anchoring Prosthesis: Initial Clinical Experience. Accepted for publication in *J. Vasc. Surgery.*, 2010.
21. Towne, J. B. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Amer. J. of Surg.*, 2005, 189, 140–149.

22. Schoder, M., Zaunbauer, L., Hölzenbein, T., Fleischmann, D., Cejna, M., Kretschmer, G., Thurnher, S. and Lammer, J. Internal Iliac Artery Embolization Before Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Frequency, Efficacy, and Clinical Results. *Amer. J. Roentgenology*, 2001, 177, 599–605.
23. Arko, F. R., Lee, W. A., Hill, B. B., Fogarty, T. J. and Zarins, C. K. Hypogastric Artery Bypass to Preserve Pelvic Circulation: Improved Outcome after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *J. Vasc. Surg.*, 2004, 39, 404–408.

Abstract

More and more patients with abdominal aortic aneurysms (AAA) are treated worldwide with endovascular aortic repair (EVAR) surgery. The Vascular Surgery Department of P. Stradins Clinical University Hospital has the most experience in using a novel sac-anchoring endoprosthesis in patients with favorable and adverse anatomy.

Materials and Methods: *Patients with AAA, after signing the informed consent form, were treated with Nellix endoprosthesis (Nellix, Paolo Alto, USA) which consists of dual, balloon-expandable endoframes surrounded by polymer-filled endobags. The efficacy of the device was assessed and patient follow ups were done after one, six, and 12 months.*

Results: *In the time period of 2008–2010, 16 patients (age: 68 ± 9 years, AAA diameter: 6.0 ± 0.7 cm) were successfully treated. AAA neck length was 19 ± 12 mm. The device deployment was successful in all patients. The aneurismal sac was fully obliterated in all cases, using 72 ± 31 ml polymer and in all cases hypogastric patency was preserved. During the 12-month follow-up there were no aneurysm-related deaths or secondary procedures. One patient died after 10 months of coronary heart disease. On follow-up CT scans all stents were penetrable with no stenosis and the position of the device was stable. One small Type I endoleak had been detected at one month CT scan which resolved spontaneously and on following CT scans at six and 12 months there was no sign of endoleak. No adverse events were observed during the study.*

Conclusions: *Patients can be successfully treated with the Nellix sac-anchoring endoprosthesis. Early results are promising but longer-term studies are needed to evaluate the efficacy of the new device.*

Keywords: *abdominal aortic aneurysms, endovascular treatment.*

Ankilozējošā spondiloartrīta pacientu raksturojums pirms bioloģisko slimību modificējošo pretreimatisko līdzekļu terapijas un anti-TNF (audzēju nekrotizējošā faktora (*tumor necrosis factor*)) alfa terapijas laikā

Characterisation of Ankylosing Spondylitis Patients before and during Therapy with TNF (Tumor Necrosis Factor) – Alpha Antagonists: Early Experience in Latvia

**Inita Buliņa,^{1,2} Daina Andersone,^{1,2} Inta Jaunalksne,³
Vladimirs Lavrentjevs,² Ineta Astiča,² Evita Sikora,²
Jūlija Zepa,² Sarmīte Ābelīte²**

¹ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte, Iekšējīgo slimību katedra
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001

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

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Klīniskās imunoloģijas centrs
Pilsuņu iela 13, Rīga, LV-1006

Ankilozējošais spondiloartrīts (AS) ir nezināmas izcelsmes autoimūna slimība, kura rada iekaisumu un struktūras bojājumu galvenokārt mugurkaulājā, taču patoloģiskajā procesā var tik iesaistītas arī perifērās locītavas un ārpus locītavām esošie orgāni. Aktīva AS ārstēšanā lieto TNF alfa antagonistus.

Lai izvērtētu AS pacientu atbildes reakciju uz bioloģiskiem slimību modificējošiem pretreimatiskiem līdzekļiem, Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrā veicām novērojumu, kurā analizējām BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – ankilozējošā spondiloartrīta slimības aktivitātes indekss), BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – ankilozējošā spondiloartrīta funkcionālais indekss), BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index* – ankilozējošā spondiloartrīta metroloģiskais indekss), mSASSS (*Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* – modificētais ankilozējošā spondiloartrīta mugurkaula novērtējums), CRO (C reaktīvais olbaltums) mg/l, EGĀ (eritrocītu grimšanas ātrums) mm/h, TNF alfa pg/ml, sTNF RI (šķīstošais TNF I tipa receptors p-55) ng/ml asins serumā terapijas gaitā.

Novērojumā piedalījās 17 vīrieši un 1 sieviete. 2007. gadā pacientu vidējais vecums bija $39,5 \pm 6,72$ gadi un vidējais slimības ilgums $8,4 \pm 6,73$ gadi. Pacienti tika sadalīti divās grupās – pirmajā grupā bija pacienti, kas terapiju turpina arī 2011. gadā (kopā 11 pacienti), un otrajā grupā – pacienti, kas terapiju pārtraukuši dažādu iemeslu dēļ (kopā 7 pacienti). Pirmās grupas pacientiem, salīdzinot BASDAI 2007. gada datus un 2010. gada datus, $p = 0,001$. Salīdzinot 2007. gada un 2010. gada CRO rādītājus, $p = 0,01$. Salīdzinot 2007. gada mSASSS un 2010. gada mSASSS rādītājus savstarpēji, $p = 0,002$, taču vidējais mSASSS rādītājs 2007. gadā un vidējais mSASSS rādītājs 2010. gadā pieauga par 1,2. Otrās grupas pacientiem

BASDAI 07 vidējais rādītājs bija $6,4 \pm 1,8$ un terapijas pārtraukšanas brīdī $2,6 \pm 1,3$, $p = 0,006$. Secinām, ka AS pacientiem, kam nepieciešama TNF alfa antagonistu terapija, ir augsti slimības aktivitātes BASDAI un CRO rādītāji, kuri ārstēšanas laikā būtiski mazinās, taču nedaudz pieaug radioloģiskās izmaiņas. Iegūtie dati liecina par AS pacientu populācijas paplašināšanas nepieciešamību, lai izvērtētu radioloģisko izmaiņu dinamiku un funkcionālo spēju rādītāju dinamiku agrīna un vēlīna ankilozējošā spondiloartrīta gadījumā.

Atslēgvārdi: ankilozējošais spondiloartrīts, bioloģiskie slimību modificējošie pretreimatiskie medikamenti, BASDAI, anti-TNF alfa terapija.

Ievads

Ankilozējošais spondiloartrīts ir autoimūna slimība, kas primāri skar mugurkaulu, kā arī procesā var tikt iesaistītas perifērās locītavas un ārpus locītavām esošie orgāni [1]. TNF alfa ir nozīmīgs citokīns ankilozējošā spondiloartrīta patoģenēzes procesos, un to paaugstinātos daudzumos sastop sakroileālos audos [2] un serumā [3; 4]. Anti-TNF alfa terapija tiek sekmīgi lietota reimatoīdā artrīta ārstēšanā, un tā ir efektīva arī ankilozējošā spondiloartrīta ārstēšanā [5–7]. Ankilozējošā spondiloartrīta ārstēšanā lieto *infliximab* un *adalimumab* – monoklonālas antivielas pret TNF un *etanercept* – šķīstošā p75 TNF receptora proteīna blokatoru. Ankilozējošā spondiloartrīta slimības aktivitāte tiek noteikta ar BASDAI [8]. Vairākās publikācijās norādīts, ka labāka atbildes reakcija uz anti-TNF alfa terapiju ir pacientiem, kam pirms terapijas ir paaugstināti iekaisuma rādītāji [9; 10]. Tomēr jāatzīst, ka ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem nav tipiska iekaisuma rādītāju CRO un EGĀ paaugstināšanās, salīdzinot ar citiem autoimūniem artrītiem, piemēram, ar reimatoīdo artrītu. Tādēļ tiek meklēti efektīvāki TNF alfa antagonistu terapijas efektivitātes prognozes marķieri. Darbā nolēmām izvērtēt BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – ankilozējošā spondiloartrīta slimības aktivitātes indekss) [11], BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – ankilozējošā spondiloartrīta funkcionālais indekss) [12], BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index* – ankilozējošā spondiloartrīta metroloģiskais indekss) [13], mSASSS (*Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* – modificētais ankilozējošā spondiloartrīta mugurkaula novērtējums) [8], CRO (C reaktīvais olbaltums) mg/ml, EGĀ (eritrocītu grimšanas ātrums) mm/h, TNF alfa pg/ml, sTNF RI (šķīstošais TNF I tipa receptors p-55) pg/ml asins serumā terapijas gaitā [8]. 2009. gadā tika publicēts plašs apkopojums par ankilozējošā spondiloartrīta un spondiloartropātiju pacientu novērošanas un ārstēšanas pamatprincipiem. Vairāki autori [8] atzīmē ankilozējošā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijus, kuri akceptēti 1984. gadā, analizē BASDAI, BASFI, BASMI, mSASSS rādītājus, kā arī apkopo rekomendācijas ankilozējošā spondiloartrīta pacientu novērošanai. Novērojot ankilozējošā spondiloartrīta pacientus [8], atzīmēta ārstēšanas uzsākšanas nepieciešamība atkarībā no ankilozējošā spondiloartrīta izpausmes (aksiāla, perifēra vai ekstraartikulāra forma) un simptomu izpausmes pakāpes (slimības aktivitāte/iekaisums, sāpes, funkcionālās spējas, strukturāls bojājums), vispārējā pacienta stāvokļa, blakus slimības un pacienta vēlmes ārstēšanas laikā. Ankilozējošā spondiloartrīta pacientu slimības monitorēšana ir individuāla katram pacientam, un ārstēšanā jākombinē nefarmakoloģiskā un farmakoloģiskā terapija. Turklāt autori [8] apkopojusi rekomendācijas par TNF alfa antagonistu lietošanas uzsākšanu ankilozējošā spondiloartrīta pacientu ārstēšanā – precīza ankilozējošā spondiloartrīta diagnoze pēc 1984. gada kritērijiem, kuri

skaidri definē ankilozējošo spondiloartrītu; aktīva slimība ≥ 4 nedēļas un BASDAI 3 mēnešus; pozitīvs eksperta viedoklis (reimatologs, kas profesionāli orientējas ankilozējošā spondiloartrīta diagnostikā, norisē un bioloģisko slimību modificējošo pretreimatisko līdzekļu lietošanā); visiem pacientiem jābūt datiem par neefektīvu iepriekšējo ārstēšanu; jāizvērtē katra bioloģiskā slimību modificējošā pretreimatiskā līdzekļa kontrindikācijas. Ankilozējošā spondiloartrīta izvērtēšanā jālieto BASFI, sāpju skalas, mugurkaula lokanības funkcionālās proves – krūšu kurvja ekskursijas, modificētais Šobēra tests, jānosaka *tragus* sienas attālums, laterālā lumbālā fleksija, stīvums mugurkaulā, entēžu skaits, sāpīgo un pietūkušo locītavu skaits, iekaisuma rādītāji (CRO un EGĀ), jāizvērtē nespēks un nogurums un BASDAI [8]. Starp 6. un 12. ārstēšanas nedēļu un vēlāk katram pacientam individuāli un vismaz reizi gadā jānosaka atbildes reakcija uz ārstēšanu.

Materiāli un metodes

No 2007. gada līdz 2010. gada 31. decembrim Latvijā pirmo reizi tika apkopoti dati par ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem, kas saņem TNF alfa antagonistu terapiju. Lielākā daļa pacientu saņēma anti-TNF alfa blokatoru *infliximab* pēc shēmas 0, 2, 6 nedēļas intravenozi un pēc tam katras 8 nedēļas intravenozi. Novērojumā piedalījās 18 ankilozējošā spondiloartrīta pacientu. Visu pacientu diagnoze atbilda 1984. gada Ņujorkas ankilozējošā spondiloartrīta diagnostiskajiem kritērijiem [14]. Visi pacienti atbilda bioloģisko slimību modificējošo pretreimatisko līdzekļu lietošanas kritērijiem saskaņā ar vadlīnijām [15]. Visiem pacientiem pēc 3 mēnešiem un pusgadu pēc terapijas uzsākšanas tika izvērtēta nepieciešamība turpināt lietot *infliximab*, un pēc tam šis izvērtējums tika veikts vienu reizi gadā vai arī biežāk, ja tas klīniski bija nepieciešams. Novērojumā retrospektīvi izvērtējam šādus datus: BASDAI, BASFI, BASMI, CRO, EGĀ, TNF alfa, sTNF RI.

Datu statistiskā apstrāde

Lai salīdzinātu 2007. un 2010. gada datus, tika lietots *Student's t* tests un par nozīmīgu atzīta vērtība $p < 0,05$. Lai izvērtētu dažādu rādītāju korelāciju, lietojām *Pearson* korelācijas koeficientu.

Rezultāti

Novērojumā piedalījās 17 vīrieši un 1 sieviete. Pacientu vidējais vecums 2007. gadā bija 39,5 gadi (STDV 6,72) un vidējais slimības ilgums 8,4 gadi (STD 6,73). Pacienti saņēma anti-TNF alfa blokatoru *infliximab*, kura deva bija 5 mg/kg ķermeņa svara, intravenozi pēc shēmas 0, 2, 6 nedēļas un pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Viens pacients saņēma *adalimumab* zemādā injekciju veidā 40 mg divas reizes mēnesī. Vienam pacientam *infliximab* terapija tika nomainīta pret *enbrel* 25 mg zemādā injekciju veidā divas reizes nedēļā. Pirms pirmās *infliximab* infūzijas tika noteikti šādi rādītāji: BASDAI, BASFI, BASMI (ankilozējošā spondiloartrīta pacientu metroloģiskie rādītāji), mSASSS (kakla C1-C7 sānu projekcijas un jostas daļas L1-S1 sānu projekcijas rentgenogrammu analīze), CRO asins serumā, EGĀ asins serumā, TNF alfa asins serumā (ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, enzīmu imūnsorbcijas metode), sTNF RI asins serumā (ELISA). BASDAI, BASFI,

BASMI, mSASSS rādītājus noteica reimatologi Paula Stradiņa KUS Reimatoloģijas centrā, bet EGĀ un CRO asins serumā tika noteikti dažādās laboratorijās Latvijā pēc indikācijām TNF alfa terapijas laikā. TNF alfa un sTNF RI tika noteikti Paula Stradiņa KUS Klīniskās imunoloģijas centrā.

Analizējot rezultātus, pacienti tika sadalīti divās grupās – pacienti, kas ārstēšanu turpina, un pacienti, kas ārstēšanu neturpina. No 18 pacientiem 7 pacienti dažādu iemeslu dēļ terapiju ar TNF alfa antagonistiem pārtrauca, tomēr šķita svarīgi analizēt arī šo pacientu datus, lai apzinātu terapijas pārtraukšanas iemeslus un tos analizētu. Tā kā pārējie 11 pacienti ārstēšanu ar TNF alfa antagonistiem turpināja bez pārtraukumiem, šo pacientu datu analīze terapijas laikā bija plašāka.

Pacienti, kas ārstējas no 2007. līdz 2010. gadam

Datu apkopojums dots 1. tabulā.

1. tabula

Dati par pacientiem, kas ārstējas no 2007. līdz 2010. gadam

Patients in treatment from 2007 to 2010

Nr. p.k. No.	Slimības ilgums <i>Disease duration</i>	Vecums 2007 <i>Age in 2007</i>	BASDAI 07/09/10 <i>BASDAI 07/09/10</i>	CRO 07/09/10 <i>CRP 07/09/10</i>	TNF 07/09/10 <i>TNF 07/09/10</i>	sTNF RI 07/10 <i>sTNF RI 07/10</i>
1	13	40	4,6/2,9/2,9	70,9/63/63	13,2/55/14,2	2,4/2,4
2	21	39	7,2/6,9/5,7	40/5,9/18,9	48/28/21	2,8/n. d.
3	8	37	7,2/6,6/6	18,7/0,8/0,8	13,2/27,5/115	2,9/2,1/1,9
4	9	36	5,2/3,2/2,6	5,2/3,7/1,2	16/13,5/13,2	1,9/2/2
5	4	39	8,1/3,6/5,6	37,9/13/38,3	13,2/13,2/6,4	1,4/1,4/2,5
6	5	28	4,2/2,7/1,2	5,2/4,3/6,4	13,2/13,5/50	1,7/3,5/3
7	10	38	4,6/2,3/2,2	12/n. d./4,5	30/n. d./13,2	½,2
8	23	41	4,2/0,1/0,1	3,5/2,45/5,9	35/13,2/60	3,6/3,4/7,8
9	4	48	7,8/5/7,5	53,6/21/17,1	30/27,5/27,5	2,3/2,8
10	4	28	4,2/3,1/1,6	4,2/10,4/3,2	13,2/170/13,2	2,6/2,5
11	3	36	5,7/1,8/4,5	40,1/2/3	13,2/n. d./13,2	n. d.
Vid ± SD <i>Mean ± SD</i>	37,3 ± 5,4	9,0 ± 7,3	2007 = 5,7 ± 1,4/ 2009 = 3,4 ± 1,9/ 2010 = 3,6 ± 2,2	2007 = 26,4 ± 23,2/ 2009 = 8,9 ± 7,7/ 2010 = 7,3 ± 5,7	2007 = 21,6 ± 12,1/ 2009 = 40,1 ± 50,5/ 2010 = 31,5 ± 32,4	2007 = 2,2 ± 0,8/ 2010 = 3,1 ± 2,0

BASDAI 07 – BASDAI 2007. gadā pirms terapijas, BASDAI 09 – BASDAI 2009. gadā, BASDAI 10 – BASDAI 2010. gadā

BASDAI 07 – BASDAI in 2007 before treatment, BASDAI in 2009, BASDAI in 2010

CRO 07 – CRO 2007. gadā pirms terapijas, CRO 09 – CRO 2009. gadā, CRO 10 – CRO 2010. gadā

CRP 07 – CRP in 2007 before treatment, CRP 09 – CRP in 2009, CRP 10 – CRP in 2010

TNF alfa 07 – TNF alfa 2007. gadā pirms terapijas, TNF alfa 10 – TNF alfa 2010. gadā

TNF alpha 07 – TNF alpha in 2007 before treatment, TNF alpha 10 – TNF alpha in 2010

sTNF RI 07 – sTNF RI 2007. gadā pirms terapijas, sTNF RI 10 – TNF RI 2010. gadā

sTNF RI 07 – sTNF RI in 2007 before treatment, sTNF RI 10 – sTNF RI in 2010

n. d. – nav datu

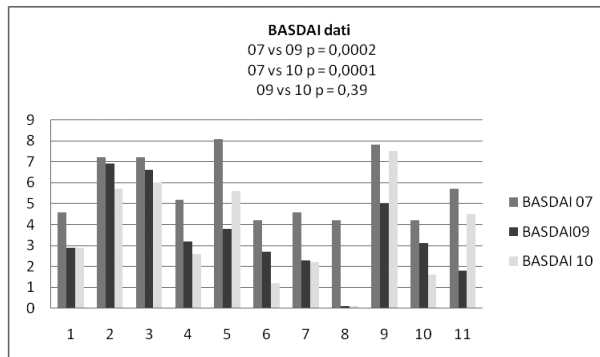
n.d. – no data

Vienam pacientam netika veikta TNF alfa un sTNF RI receptoru analīze, kā arī vienam pacientam 2009. gadā netika veiktas iepriekš minētās analīzes tehnisku iemeslu dēļ. sTNFR1 analīzes tika veiktas 2007. un 2010. gadā.

Pacientu grupā, kas turpina ārstēties, tika iegūti šādi rezultāti.

BASDAI

2007. gadā BASDAI vidējais rādītājs bija 5,7 (SD (standartnovirze) 1,4), 2009. gadā – 3,4 (SD 1,9) un 2010. gadā – 3,6 (SD 2,24). Salīdzinot 2007. un 2009. gada datus, $p = 0,002$, bet, salīdzinot 2007. un 2010. gada datus, $p = 0,001$. BASDAI rādītāji neatšķirās, salīdzinot 2009. un 2010. gada datus.

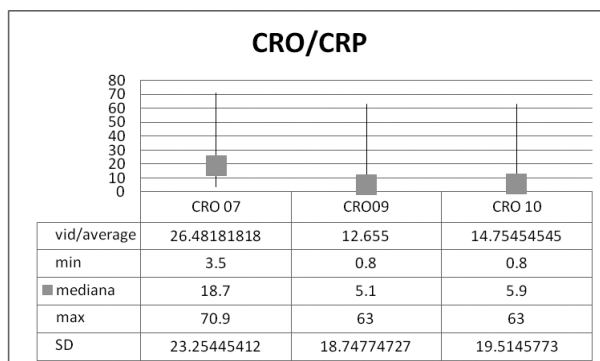


1. attēls. BASDAI dati pacientiem, kas ārstējas

Fig. 1. BASDAI of patients in treatment

CRO

2007. gadā CRO vidējais rādītājs bija 26,4 mg/l (SD 23,2 mg/l), 2009. gadā – 12,6 mg/l (SD 18,7 mg/l), 2010. gadā – 14,7 mg/l (SD 19,5 mg/l). Salīdzinot 2007. un 2009. gada datus, $p = 0,009$, salīdzinot 2007. un 2010. gada datus, $p = 0,02$, bet, salīdzinot 2009. un 2010. gada datus, $p = 0,17$.

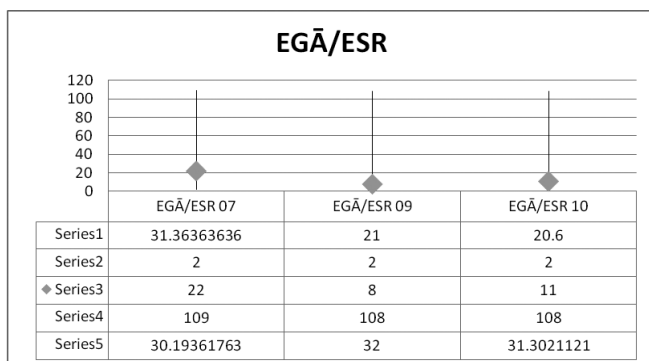


2. attēls. CRO vidējās vērtības

Fig. 2. Average CRP values of patients in treatment

EGĀ

2007. gadā EGĀ vidējais rādītājs bija 31,3 mm/h (SD 30,1), 2009. gadā – 21 mm/h (SD 32) un 2010. gadā – 20,6 mm/h (SDV 31,3). Salīdzinot 2007. un 2009. gada datus, $p = 0,051$, salīdzinot 2007. un 2010. gada datus, $p = 0,058$, bet, salīdzinot 2009. un 2010. gada datus, $p = 0,45$.

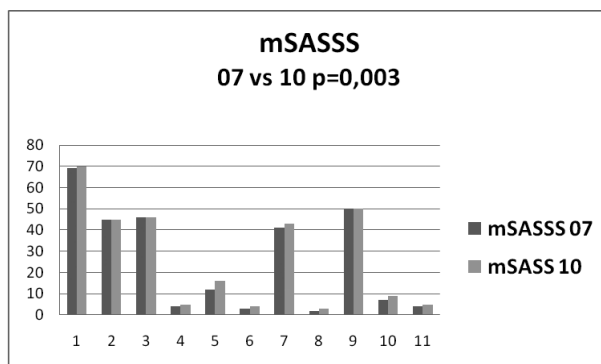


3. attēls. EGĀ rādītāji pacientiem, kas ārstējas 2007.–2010. gadā

Fig. 3. ESR of patients in treatment

mSASSS

2007. gadā mSASSS vidējais rādītājs bija $25,7 \pm 24,5$ un 2010. gadā – $26,9 \pm 24,1$. Savstarpēji salīdzinot 2007. un 2010. gada rādītājus, $p = 0,003$, taču mSASSS vidējais rādītājs 2007. gadā un mSASSS vidējais rādītājs 2010. gadā pieauga tikai par 1,2. 2009. gada radioloģiskie dati netika salīdzināti.

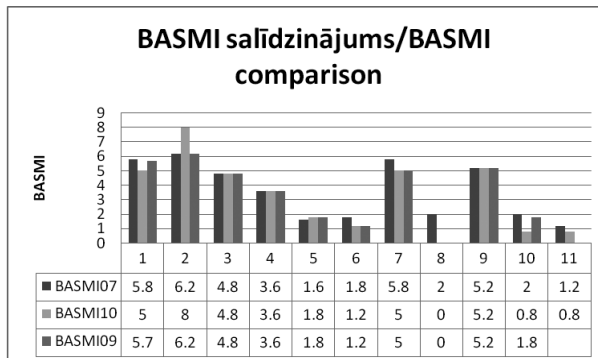


4. attēls. mSASSS pacientiem, kas turpina ārstēties 2007. un 2010. gadā

Fig. 4. mSASSS data of patients in treatment in 2007 and 2010

BASMI

2007. gadā BASMI vidējais rādītājs bija $3,6 \pm 1,9$, 2009. gadā – $3,53 \pm 2,1$, 2010. gadā – $3,2 \pm 2,5$. Salīdzinot 2007. gada datus ar 2009. gada datiem un 2007. gada datus ar 2010. gada datiem, statistiski ticamu atšķirību nenovēroja: attiecīgi $p = 0,06$ un $p = 0,15$, bet, salīdzinot 2009. un 2010. gada datus, $p = 0,48$.

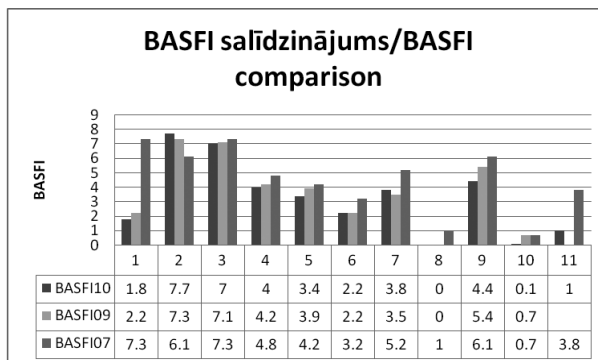


5. attēls. BASMI salīdzinājums pacientiem, kas turpina ārstēties

Fig. 5. Comparison of BASMI of patients in treatment

BASFI

2007. gadā BASFI vidējais rādītājs bija $4,5 \pm 2,2$, 2009. gadā – $3,6 \pm SD 2,4$, 2010. gadā – $3,2 \pm SD 2,5$. Salīdzinot 2007. un 2009. gada rādītājus, $p = 0,052$, salīdzinot 2007. un 2010. gada rādītājus, $p = 0,03$, bet, salīdzinot 2009. un 2010. gada rādītājus, $p = 0,07$.

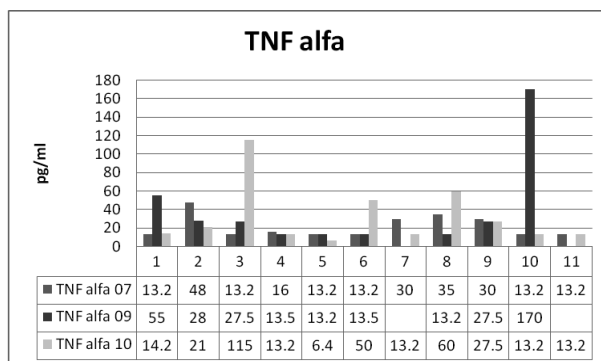


6. attēls. BASFI salīdzinājums pacientiem, kas turpina ārstēties

Fig. 6. BASFI comparison in the group continuing treatment

TNF alfa

2007. gadā vidējā TNF alfa koncentrācija serumā bija 21,6 pg/ml ± 12,1, 2009. gadā – 41,1 pg/ml ± 50,5, 2010. gadā – 31,5 pg/ml ± 32,4. Salīdzinot 2007. un 2010. gada datus, $p = 0,12$, salīdzinot 2007. un 2009. gada datus, $p = 0,18$, bet, salīdzinot 2009. un 2010. gada datus, $p = 0,42$.



7. attēls. TNF alfa

sTNF RI

2007. gadā vidējā šķīstošā TNF pirmā receptora RI koncentrācija asins serumā bija 2,25 pg/ml ± 0,8 un 2010. gadā – 3,1 pg/ml ± 2,0. Salīdzinot 2007. un 2010. gada datus, $p = 0,08$.

Tika veikta korelācijas analīze CRO, EGĀ, TNF alfa, sTNF RI rādītājiem ar BASDAI, BASFI, BASMI, mSASSS. Novēroja korelāciju starp CRO 07 un BASDAI 07 ($r = 0,47$; $p = 0,006$), CRO 07 un BASMI 07 ($r = 0,41$; $p = 0,008$), CRO 07 un BASFI 07 ($r = 0,6$; $p = 0,01$), CRO 10 un BASDAI 10 ($r = 0,19$; $p = 0,03$), EGĀ 07 un BASMI 07 ($r = 0,3$; $p = 0,01$), EGĀ 07 un BASFI 07 ($r = 0,5$; $p = 0,01$), CRO 10 un mSASSS 10 ($r = 0,3$; $p = 0,03$), TNF alfa 07 un BASDAI 07 ($r = 0,17$; $p = 0,001$), TNF alfa 07 un BASMI 07 ($r = 0,48$; $p = 0,0005$), TNF alfa 10 un BASFI 10 ($r = 0,29$; $p = 0,01$).

To pacientu izmeklējumu rezultāti, kuri terapiju bija pārtraukuši

BASDAI 07 vidējais rādītājs bija $6,4 \pm 1,8$; terapijas pārtraukšanas brīdī – $2,6 \pm 1,3$ un $p = 0,006$.

CRO 07 vidējais rādītājs bija $29,4 \pm 19,1$. Terapijas pārtraukšanas brīdī nepieciešamās analīzes nevarēja veikt visiem pacientiem vai arī bija papildu faktori – alerģija, infekcija, kas ietekmēja CRO, tādēļ viņu dati netika apkopoti.

TNF alfa 07 bija $16,4 \text{ pg/ml} \pm 7,8$ un sTNF RI – $1,7 \pm 0,46$. Terapijas pārtraukšanas brīdī tehnisku iemeslu dēļ nebija iespējams veikt TNF alfa un sTNF RI rādītājus, tādēļ to dati netika apkopoti.

Pacientiem, kas terapiju pārtrauca 2007. gadā, novēroja korelāciju starp TNF alfa 07 un BASDAI 07 ($r = 0,7$; $p = 0,01$).

2. tabula

Pacientu grupa, kas pārtrauca ārstēties
Group of patients who suspended treatment

Nr. p. k. No.	Vecums 2007 Age in 2007	Slimības ilgums 2007 Disease duration in 2007	BASDAI07/th BASDAI07/th	CRO07/CROth CRP07/CRPth	TNF07/th TNF07/th	sTNF RI07/th sTNF RI07/th	Iemesls Reason
1	37	4	8,8/0,8	14,1/2,8	17/13,2	1,3/1,3	Remisija <i>Remission</i>
2	42	8	5,5/n. d.	32/30,5	19/n. d.	1,3/n. d.	Pacienta lēmums <i>Decision of the patient</i>
3	50	7	9,2/4,1	14,1/n. d.	32/n. d.	2,2/n. d.	l/m tbc <i>lymph node tbc</i>
4	52	3	5,2/n. d.	18/n. d.	7/n. d.	2,1/n. d.	Nātrene <i>Urticaria</i>
5	32	4	4,6/n. d.	16/n. d.	13,2/n. d.	2,4/n. d.	Pacienta lēmums <i>Decision of the patient</i>
6	34	5	6,2/1,8	55,9/8,8	13,5/13,5	1,5/n. d.	Remisija <i>Remission</i>
7	50	21	5,6/3,2	56/12	13,2/n. d.	1,3/n. d.	Nātrene <i>Urticari</i>
Vid ± SD Mean ± SD	42,4 ± 8,3	7,4 ± 6,2	6,4 ± 1,8/ 2,6 ± 1,3	29,4 ± 19,1/ 1,5 ± 11,9	16,4 ± 7,8	0,48 ± 1,72	

n. d. – nav datu

*n.d. – no data*BASDAI 07 – BASDAI 2007. gadā pirms terapijas
*BASDAI 07 – BASDAI in 2007 before treatment*CRO 07 – CRO 2007. gadā pirms terapijas
*CRP 07 – CRP in 2007 before treatment*TNF 07 – TNF alfa 2007. gadā pirms terapijas
*TNF 07 – TNF alpha in 2007 before treatment*sTNF RI 07 – sTNF RI 2007. gadā pirms terapijas
*sTNF RI 07 – sTNF RI in 2007 before treatment*l/m tbc – limfmezglu tuberkuloze
*Lymph node tbc – lymph node tuberculosis*th – pārtraucot terapiju
th – suspended therapy

Pacienti pārtrauca ārstēties šādu iemeslu dēļ: diviem pacientiem bija ankilozējošā spondiloartrīta remisija *laboratori* un pēc BASDAI, divi pacienti subjektīvu iemeslu dēļ nevēlējās turpināt ārstēties, diviem pacientiem attīstījās nātrene *influximab* terapijas laikā, tādēļ ārstēšana ar *influximab* tika pārtraukta. Nopietnākais iemesls pārtraukt ārstēties bija vienam pacientam, kam pēc trešās *influximab* infūzijas (tātad pēc sešām *influximab* terapijas nedēļām) tika diagnosticēta limfmezglu tuberkuloze. Tāpat kā pārējiem pacientiem, kas lieto TNF alfa antagonistus, arī šim pacientam tika veikts tuberkulīna tests un rentgenogramma plaušām pirms terapijas uzsākšanas un tuberkulīna tests bija negatīvs un netika novērotas izmaiņas plaušās, kas tiktu skaidrotas kā latentā tuberkuloze. Šis gadījums liek izvērtēt nepieciešamību ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem pirms TNF alfa antagonistu terapijas uzsākšanas lietot precīzākas metodes nekā tuberkulīna tests, lai izslēgtu latentu tuberkulozi.

Diskusija

Ņemot vērā autoru datus par izvērtējamiem parametriem ankilozējošā spondiloartrīta pacientu ārstēšanas laikā ar TNF alfa antagonistiem [8; 16], varam secināt, ka mūsu novērotajiem ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem terapijas laikā mazinājās BASDAI, BASFI, CRO un EGĀ. Šie rādītāji ir galvenie ankilozējošā spondiloartrīta pacientu slimības aktivitātes parametri un liecina par slimības aktivitātes mazināšanos, tātad ārstēšanas mērķis – zema slimības aktivitāte vai remisija ir sasniegts. Ankilozējošā spondiloartrīta slimības aktivitāte strauji mazinājās, uzsākot ārstēšanu, un stabili turējās zemas aktivitātes robežās lielākajai daļai pacientu (BASDAI < 4), tomēr ceturtajā ārstēšanas gadā dažiem pacientiem novērojām klīnisko un laboratoro rādītāju paaugstināšanos. Jādomā, ka šī procesa iemesls varētu būt antivielu veidošanās pret TNF alfa antagonistiem. Visās publikācijās par TNF alfa antagonistiem autori atzīmē klīnisko rādītāju uzlabošanos ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem [16]. Turpinās diskusija, vai klīnisko rādītāju uzlabošanās saistīta ar radioloģisko rādītāju uzlabošanos [16]. Atbildes uz šiem jautājumiem nav vienprātīgas. Radioloģiskās pazīmes ir nozīmīgas ankilozējošā spondiloartrīta diagnostikā. Mugurkaulāja skriemeļu strukturāli bojājumi ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem ir skriemeļu kvadrātveida transformācija, kaulu erozijas, skleroze, sindesmofīti un ankiloze [8]. Tāpat kā citi autori [17; 18], arī mēs varam atzīmēt nelielu radioloģisko izmaiņu progresiju terapijas laikā. No 2007. līdz 2010. gadam mSASSS vidējie rādītāji palielinājās par 1,2. Mūsu pacientu populācija ir neliela, un, to paplašinot, varēs izdarīt precīzākus secinājumus par radioloģisko izmaiņu norisi ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem TNF alfa antagonistu terapijas laikā. BASMI izmaiņas ar tendenci uzlaboties mugurkaula funkcijai nenovērojām, tomēr konstatējām izmaiņas BASFI rādītājos. Mugurkaula funkcija pēc BASFI skalas uzlabojās pēc trīs gadu terapijas ar TNF alfa antagonistiem. Novērojām šādu likumsakarību: mūsu pacientiem TNF alfa antagonistu terapijas laikā būtiski nemainījās BASMI, tātad objektīvu mugurkaula kustību apjoma palielināšanos nenovērojām, taču konstatējām nelielu radioloģiskā procesa progresiju. Varam secināt, ka mūsu pacientiem skaitliski nozīmīgā radioloģiskā progresija mSASSS nenosaka funkcionālo mugurkaula spēju

pasliktināšanos. Bija vērojama neliela BASFI funkcionālo rādītāju uzlabošanās, tāpēc jādomā, ka, uzlabojoties klīniskajiem rādītājiem jeb mazinoties ankilozējošā spondiloartrīta slimības aktivitātei, uzlabojas funkcionālās spējas. Praktiski tas nozīmē, ka nepieciešams regulāri monitorēt BASDAI, BASFI, CRO, BASMI un mSASSS ilgstošas slimības gadījumā, sevišķi pacientiem ar nelielām radioloģiskām izmaiņām, kur mSASSS ir skaitliski neliels, un TNF alfa antagonistu terapija jāuzsāk pēc iespējas ātrāk. Mūsu pacientiem radioloģiskie dati bija dažādi – totāla ankilozē (pārsvārā mugurkaula kakla daļā) un atsevišķi spondilofiti jostas daļā, tāpēc radioloģisko izmaiņu dati mūsu pētījumā variē plašās robežās un parāda ikdienas situāciju, ka TNF alfa antagonistu terapija nepieciešama ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem, kam ir gan nopietnas radioloģiskas izmaiņas, gan nelielas radioloģiskas izmaiņas. Iespējams, ka vēlina ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem ar nopietnu radioloģisku mugurkaula bojājumu klīnisko aktivitāti nosaka TNF alfa darbība, bet radioloģiskajos jeb mugurkaula strukturālajos procesos darbojas arī citi citokīni, kuru loma ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem ir nozīmīga ankilozes veidošanās procesos.

Novērojuma laikā izvērtējam arī citus laboratoros rādītājus – TNF alfa un sTNF RI asins serumā. Šī citokīna un tā receptora noteikšanas metode (ELISA) ir jutīga pret dažādiem faktoriem, un, jādomā, tas arī ietekmēja mūsu iegūtos rezultātus, taču novērojām TNF alfa saistību ar BASDAI, BASFI un BASMI rādītājiem, un tas ļauj domāt par TNF alfa kā klīniski aktīvi noritoša ankilozējošā spondiloartrīta procesa atspoguļotāju. Iespējams, ka tā izvērtēšana agrīna ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem varēs būt viens no parametriem agrīnākai TNF alfa antagonistu terapijas uzsākšanai.

Citi autori [19] darbā apkopojusi datus par 261 pacientu, tomēr viņiem neizdevās atrast nepārprotamu shēmu, pēc kuras varētu precīzi prognozēt TNF alfa antagonistu terapijas rezultātus ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem. Arī mūsu pētījuma dati nedod vienprātīgu atbildi par to, kuri parametri būtu visprecīzākie TNF alfa antagonistu terapijas laikā, lai prognozētu terapijas iznākumu. Tomēr mūsu dati liecina par to, ka iekaisuma rādītājs CRO, iespējams, prognozē radioloģisko slimības progresiju. Mūsu novērotajiem pacientiem CRO rādītājs būtiski mazinājās terapijas laikā, un līdzīgs secinājums ir arī citiem autoriem [20].

Nesen kolēģi publicēja datus par sTNF RI seruma koncentrācijas korelāciju ar CRO un EGĀ [21]. Mūsu pētījumā šādus datus neizdevās iegūt, tomēr jādomā, ka plašākā ankilozējošā spondiloartrīta populācijā, iespējams, arī mūsu pacientiem varētu novērot sTNF RI korelāciju ar iekaisuma rādītājiem.

Ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem, kas saņem TNF alfa antagonistus, nepieciešami turpmākie datu salīdzinājumi plašākā pacientu populācijā, lai tuvotos precīzākam algoritmam par TNF alfa antagonistu efektivitāti individuālam pacientam, ņemot vērā katra pacienta klīniskos, radioloģiskos un seroloģiskos datus, tādēļ arī ikdienas praksē regulāri jānosaka BASDAI, BASFI, BASMI, mSASSS, CRO, EGĀ un agrīna ankilozējošā spondiloartrīta pacientiem arī TNF alfa un sTNF RI serumā.

Literatūra

1. Braun, J., Brandt, J., Listing, J., Zink, A., Alten, R., Golder, W., et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 2002, 359, 1187–93.
2. Francois, R. J., Neure, L., Sieper, J. et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 713–20.
3. Stone, M. A., Payne, U., Pacheco-Tena, C., Inman, R. D. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, Jan, 63(1), 84–87.
4. Bal, A., Unlu, E., Bahar, G., Aydog, E., Eksioglu, E., Yourgancioglu, R. Comparison of serum Il-1 beta, sIL-2R, Il-6, and TNF alfa levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.*, 2007, Feb, 26(2), 211–215.
5. Davis, J. C. Jr., van der Heijde, D., Braun, J. et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 3230–3236.
6. Van der Heijde, D., Dijkmans, B., Geusens, P. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 582–591.
7. Van der Heijde, D., Kivitz, A., Schiff, M. H. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 2136–2146.
8. Sieper, J., Rudwilet, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., Dougados, M., Hermann, K.-G., Landewe, R., Maksymowych, W., van der Heijde, D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68, ii1–ii44.
9. Ozgocmen, S., Godekmerdan, A., Ozkurt-Zengin, F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2007, May, 74(3), 249–253.
10. Haroon, N., Tsui, F. W., Chiu, B., Tsui, H. W., Inman, R. D. Serum cytokine receptors in ankylosing spondylitis: relationship to inflammatory markers and endoplasmic reticulum aminopeptidase polymorphisms. *J. Rheumatol.*, 2010, Sep, 37(9), 1907–1910.
11. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L. G., Whitelock, H., Gaisford, P., Calin, A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 2286–2291.
12. Calin, A., Garrett, S., Whitelock, H. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Functional Index. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 2281–2285.
13. Jenkinson, T. R. et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J. Rheumatol.*, 1994, 21(9), 1694–1698.
14. Van der Linden, S., Valkenburg, H. A., Cats, A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.*, 1984, 27, 361–368.
15. Braun, J., Pham, T., Sieper, J., van der Linden, S. J., Dougados, M., van der Heijde, D. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents

- in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003, 62, 817–824.
16. McLeod, C., Bagust, A., Boland, A., Dagenais, P., Dickson, R., Dundar, Y., Hill, R. A., Jones, A., Mujica, M. R., Walley, T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systemic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 2007, Aug, 11(28), 1–138, iii–iv.
 17. Baraliakos, X., Listing, J., Rudwaleit, M., Brandt, J., Sieper, J., Braun, J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with tumor necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1462–1466.
 18. Van der Heijde, D., Salonen, D., Weissman, B. N., Landewe, R., Maksymowych, W. P., Kupper, H., Ballal, S., Gibson, E., Wong, R., Canadian (M03-606) study group: ATLAS study group. Assessment of radiological progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis. Res. Ther.*, 2009, 11(4), R127.
 19. Lord, P. A., Farragher, T. M., Lunt, M., Watson, K. D., Symmons, D. P., Hyrick, H. L. BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, Mar, 49(3), 563–570.
 20. de Vries, M. K., van Eijk, I. C., van der Horst-Bruinsma, I. E., Peters, M. J., Nurmohamed M. T., Dijkmans B. A., Hazenberg B. P., Wolbink G. J. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 2009, Nov 15, 61(11), 1484–1490.
 21. Haroon, N., Tsui, F. W., Chiu, B., Tsui, H. W., Inman, R. D. Serum cytokine receptors in ankylosing spondylitis: relationship to inflammatory markers and endoplasmic reticulum aminopeptidase polymorphisms. *J. Rheumatol.*, 2010, Sep, 37(9), 1907–1910.

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic auto-immune disease that primarily affects the spine but may also affect peripheral joints and extra-articular organs. TNF-alpha is a key player in ankylosing spondylitis pathogenesis. TNF-alpha antagonists are used in treatment of ankylosing spondylitis.

We analyzed the data on different ankylosing spondylitis patients during therapy with TNF-alpha antagonists – BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrological Index), mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score), CRP (C-reactive protein) mg/l, ESR (erythrocyte sedimentation rate) mm/h, TNF-alpha pg/ml, and sTNF R I (soluble TNF Type I receptor p-55) ng/ml in blood serum.

17 men and one woman participated in the study. The average age of the patients was 39.5 years and the average duration of the disease – 8.4 years. We divided our patients into two groups: patients in treatment in group one and patients who suspended treatment due to different reasons in group two. The first group data were the following: we detected an improvement in BASDAI ($p < 0.001$) and CRP level during therapy with TNF-alpha antagonists ($p = 0.01$); we detected a difference and decline in mSASSS in 2007 and 2010; however, the average value of mSASSS increased by 1.2 in 2010; we did not find differences in BASFI, BASMI, ESR, TNFalpha, and sTNFRI during treatment

in this group. The second group data were the following: BASDAI average – 2.6 (STDV 1.3) ($p = 0.006$); there was high disease activity defined by BASDAI and CRP in patients who need therapy with TNF-alpha antagonists. During anti-TNF-alpha therapy BASDAI and CRP decreased significantly and we found some radiological progression of mSASSS value but the average value increased by 1.2. We conclude that regular monitoring of BASDAI and CRP is necessary in cases of ankylosing spondylitis before and during TNF-alpha antagonist therapy.

Keywords: *ankylosing spondylitis, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs, BASDAI.*

Latvijas jaunākā skolas vecuma bērnu fiziskās aktivitātes un barojuma pakāpes izvērtējums 2007.–2009. gadā *Physical Activities and Nutritional Status of Primary School Children in Latvia, 2007–2009*

Helēna Kārklīņa, Džanna Krūmiņa, Gundega Knipše

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

Ievads. Liekās ķermeņa masas un adipozitātes izplatība Baltijas valstīs, salīdzinot ar pārējām Eiropas valstīm, ir ievērojami zemāka, taču sabiedrībā aizvien plašāk nostiprinās hipodinamisks dzīvesveids. Izņēmums nav arī bērnu un pusaudžu populācija.

Mērķis. Izvērtēt bērnu barojuma pakāpes izmaiņas Latvijā pēdējās dekādes laikā saistībā ar viņu ģimeņu biopsihosociālā modeļa un dzīvesveida izmaiņām, kā arī ar fizisko aktivitāti, lai secinātu, vai liekās ķermeņa masas un adipozitātes prevalence palielinās tāpat kā citās Eiropas valstīs.

Materiāls un metodes. Pētījumā izmantotas aptaujas un antropometrijas metodes. 2007./2009. gadā šķērsgruzumpētījumā apsekoti 1025 veseli 9–12 gadus veci bērni un viņu ģimenes visos Latvijas novados, ietverot nejaušinātā izlasē visas sociālekonomiskās grupas. Mērījumu rezultāti papildināti ar ķermeņa masas indeksa (ĶMI) aprēķiniem. Salīdzinātas barojuma pakāpes gan bērniem, gan vecākiem, izmantojot mūsu iepriekšējā, 1998./1999. gada, pētījuma datus [10]. Statistiskajai analīzei izmantota SPSS programmas 19.0 versija.

Rezultāti. Vienai piektdaļai 9–12 gadus vecu bērnu dienas fiziskā aktivitāte ir nepietiekama. Sporta nodarbības skolā neapmeklē 9–24% jaunākā skolas vecuma bērnu. Fiziskās aktivitātes līmenis samazinās 10–11 gadu vecumā, bet 12 gadu vecumā atkal palielinās. Salīdzinot ar 1998. gadu, visos analizētajos vecumos ĶMI vērtības izmainījušās, īpaši marginālajās grupās, tātad populācijā palielinājies gan kritiski zemas ķermeņa masas, gan adipozitātes procentuālais daudzums. Pēdējo 10 gadu laikā pieaugušas arī vecāku ĶMI vidējās vērtības. Kopā ar bērniem sportiskās aktivitātēs piedalās tikai ļoti neliels skaits vecāku.

Secinājumi. Latvijā atšķirībā no citām Eiropas valstīm nav adipozitātes epidēmijas draudu, taču ir daudz gadījumu, kad jaunākā skolas vecuma bērnu ĶMI sasniedz ļoti lielu vērtību, pārsniedzot pat 97. procentili. Tā kā bērni lielu savas dzīves daļu pavada skolā, uzmanība jāpievērš apstāklim, ka sporta stundu apmeklējums ir zems, jo nepietiekama fiziskā aktivitāte palielina liekās ķermeņa masas rašanās risku.

Atslēgvārdi: jaunākā skolas vecuma bērni, vecāki, barojuma pakāpe, fiziskā aktivitāte.

Ievads

Epidemioloģiskie pētījumi pasaulē liecina, ka pēdējo 20–25 gadu laikā bērnu populācijā palielinās gan nepietiekamas, gan liekās ķermeņa masas prevalence, līdz

ar to abos gadījumos pieaug arī dažādu, ar to saistītu slimību biežums [12; 13; 22]. Pietiekama fiziskā aktivitāte ir veselības saglabāšanas un veicināšanas priekšnoteikums, kas mazina saslimstību un pozitīvi ietekmē cilvēka veselību. Zinātniskajā literatūrā atrodami dati par to, ka nepietiekama fiziskā aktivitāte veicina dažādu hronisku slimību aktivēšanos, kā arī imunitātes samazināšanos [5; 6].

Latvijā daudz diskutēts par to, ka aizvien biežāk tiek diagnosticēta liekā ķermeņa masa un adipozitāte gan bērniem, gan pieaugušajiem. Daļā Latvijas sabiedrības vērojama tendence pievērsties aktīvajiem atpūtas veidiem (slēpošanai, velobraukšanai, skriešanai u. c.), tomēr vairumam cilvēku fiziskā aktivitāte vērtējama kā nepietiekama. Pēc 2007. gada EU-SILC datiem (*European Statistics of Income and Living Conditions*) par 27 Eiropas valstu veselību, Latvija atradās vienā no pēdējām vietām. Visizplatītākais nāves cēlonis bija sirds un asinsvadu slimības (53,6%) [2].

Viens no faktoriem, kas veicina sirds un asinsvadu slimību rašanos, ir liekā ķermeņa masa un adipozitāte. Bērna ķermeņa masas izmaiņas var agrīni liecināt par veselības traucējumiem. Arvien vairāk pētījumu rezultātu pierāda, ka liekā ķermeņa masa un adipozitāte bērniem ir tieši saistīta gan ar palielinātu adipozitātes risku pieaugušo vecumā, gan ar palielinātu iespēju saslimt ar „pieaugušo” slimībām jau bērna vecumā. Amerikāņu ārsts D. Frīdmans un kolēģi 2001. gadā aprakstījuši longitudinālu pētījumu, kurā pierādīts, ka 77% gadījumu adipozi bērni kļūst par adipoziem pieaugušajiem [6].

Būtiska ir bērnu un jauniešu brīvā laika pavadīšanas ieradumu maiņa. Agrāk daudz izplatītākas bija spēles pagalmā ar citiem bērniem, dažādas ārpuskolas sporta nodarbības, bet šobrīd bērni daudz laika pavada pie datora un televizora, kas dzīvesveidu padara sēdošu un neaktīvu [18]. Televizora un datora pārmērīga izmantošana negatīvi ietekmē gan balsta un kustību sistēmu, gan psiholoģisko labklājību, kā arī ievērojami palielina liekās ķermeņa masas rašanās risku.

Sistemātiski pētījumi par fiziskās aktivitātes un veselības saistību sākās pagājušā gadsimta piecdesmitajos gados, un mūsdienās jau ir pilnīgi droši zināms, ka viens no adipozitātes etioloģiskajiem faktoriem ir uzņemtais un patērētās enerģijas disbalanss [9; 16]. Pēc Vācijas zinātnieku veiktā pētījuma, kurā apsekots tūkstoš bērnu dienas režīms, secināts, ka 6–10 gadus veci bērni sēdus pavada deviņas, stāvus – piecas stundas, bet kustībā – tikai vienu stundu dienā. Bērna normālai attīstībai nepieciešams vismaz stundu ilgs aktīvu kustību periods dienā [1; 4].

Fiziskās aktivitātes bērniem ir aktīvas rotaļas, iešana, skriešana, riteņbraukšana, vingrošana, sporta spēles un treniņi. Vidējas intensitātes fiziskā aktivitāte ir aktivitāte, piemēram, ātra iešana, kuras laikā paātrinās sirdsdarbība, elpošana un rodas siltuma sajūta [14].

Bērnam piedzimstot, ir normāls tauku šūnu daudzums, pat ja viņa vecāki ir adipozi, un arī pēc pubertātes palielinās tikai tauku šūnu masa, bet ne to daudzums. Bērnu adipozitātei ir specifiskas iezīmes – biežāk tā parādās vai nu pirms 4 gadu vecuma, vai periodā no 7 līdz 11 gadiem [17], tāpēc savam pētījumam izvēlējāmies jaunākā skolas vecuma bērnu kohortu.

Mūsu iepriekšējā pētījuma dati 2007. gadā [11] liecināja, ka 21. gadsimta sākumā Latvijā pirmskolas vecuma bērniem nebija novērojama adipozitātes tendence.

Šajā pētījumā centāmieš izvērtēt jaunākā skolas vecuma bērnu fiziskās attīstības rādītājus (auguma garumu, ķermeņa masu un KMI) saistībā ar viņu fiziskās aktivitātes līmeni.

Materiāli un metodes

Pētījuma pamatā ir no 2007. līdz 2009. gadam savākto antropometrisko mērījumu un aptaujas materiālu dati par 1025 Latvijas jaunākā skolas vecuma bērniem, 526 (51,3%) zēniem un 499 (48,7%) meitenēm un viņu ģimenēm. Bērni apsekoti lielākajās Latvijas pilsētās (Rīgā – 224 (21,9%); Liepājā – 234 (22,8%); Rēzeknē – 122 (11,9%)), kā arī Latvijas mazpilsētās un rajonos (Bauskā – 50 (4,9%); Cēsis – 68 (6,6%); Gulbenē un Gulbenes rajonā – 123 (12,0%); Jēkabpilī – 57 (5,6%); Limbažos un Limbažu rajonā – 58 (5,7%); Līvānos – 51 (5,0%); Staiceļē – 20 (2,0%) un Umurgā – 18 (1,8%)). Pavisam mazpilsētās apsekoti 445 (43,3%) skolēni. Pētījuma norises vieta bija Latvijas pilsētu un lauku rajonu vispārizglītojošās skolas. Lielā jaukto laulību skaita dēļ un tāpēc, ka bērnu medicīniskajās kartēs nav ziņu par vecāku tautību, bērnu etnisko piederību neņēma vērā. Tā kā pētījuma gaitā noskaidrojās, ka skolēnu sadzīves apstākļi, ieradumi un sociālekonomiskā vide lielpilsētās un mazpilsētās ir ļoti līdzīga, netika atsevišķi analizēti dati par lielpilsētu un mazpilsētu iedzīvotājiem.

Visi pētījumā iekļautie skolēni pēc vecuma tika sadalīti četrās vecuma grupās: no 8,49 līdz 9,50 gadus veci bērni piederēja pie 9 gadus vecu bērnu grupas. Līdzīgā veidā 10 gadus vecu bērnu grupā tika iekļauti skolēni, kuru vecums bija robežās no 9,49 līdz 10,50 gadiem utt.

Pēc aptaujas datiem bērnu fiziskā aktivitāte tika izvērtēta trīs pakāpēs: augsta, pietiekama un nepietiekama. Šim izvērtējumam tika ņemtas vērā bērnu atbildes uz sešiem jautājumiem, kas saistīti ar viņu fizisko aktivitāti: vai ceļš uz skolu un atpakaļ tiek veikts kājām vai ar velosipēdu ilgāk par 10 minūtēm, par piedalīšanos sporta stundās skolā, par ārpuskolas sporta treniņiem vai dejošanu kolektīvos, par sporta spēlēm kopā ar draugiem vai vecākiem vismaz 2 reizes nedēļā un ilgāk par 2 stundām. Ja atbildes uz visiem šiem jautājumiem bija apstiprinošas, bērna fiziskā aktivitāte tika atzīta par augstu. Ja bērns atbildēja apstiprinoši uz pusi no minētajiem jautājumiem, bērna fiziskā aktivitāte tika izvērtēta kā pietiekama, bet, ja vairums atbilžu bija negatīvas, tad – kā nepietiekama.

Mērījumi izdarīti pēc Martina un Sallera (1957) tehnikas, izmantojot antropometriskos instrumentus: metāla antropometru ar mērījuma precizitāti $\pm 0,001$ m un portatīvos elektroniskos svarus ar precizitāti $\pm 0,1$ kg. Mērījumu rezultāti papildināti ar ķermeņa masas indeksa (KMI) aprēķiniem, ko PVO iesaka kā informatīvāko indeksu barojuma pakāpes noteikšanai un izvērtēšanai [3].

Aptaujas anketās vecāki ierakstīja sava auguma garuma un ķermeņa masas vērtības (pēc subjektīva vērtējuma). Pēc iegūtajiem datiem tika aprēķināts vecāku KMI , un atbilstoši starptautiskajiem ieteikumiem pēc KMI vērtībām vecākus sadalīja grupās: ja $\text{KMI} < 18,49$ kg/m^2 (nepietiekama ķermeņa masa), ja KMI ir 18,5–24,99 kg/m^2 (normāla ķermeņa masa), ja KMI ir 25,0–29,99 kg/m^2 (liekā ķermeņa masa) un ja $\text{KMI} < 30$ kg/m^2 (adipozitāte) [21].

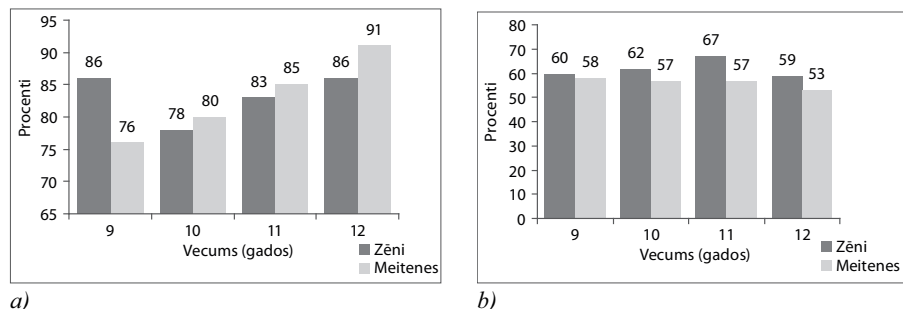
Pamatojoties uz datiem par KMI procentiņu vērtībām no 1998./1999. [13] un 2007./2009. gada apsekojumiem, tika izvērtētas bērnu barojuma pakāpes un noteikts to procentuālais daudzums populācijā. Atbilstoši PVO norādījumiem bērniem, kuru KMI vērtība ir mazāka par 3. procentili, tiek diagnosticēta kritiski zema ķermeņa masa. Nepietiekama ķermeņa masa ir tad, ja KMI vērtība ir 3,1–15,0 procentiles, normāla – 15,1–84,99 procentiles, liekā ķermeņa masa – 85,0–96,99 procentiles, bet adipozitāte – ja KMI vērtība pārsniedz 97. procentili [3].

Bērnu un viņu vecāku barojuma pakāpju izmaiņu salīdzināšanai tika izmantoti 1998./1999. gada pētījuma dati par skolēniem un viņu ģimenēm. Statistiskā nozīmība starp kohortām noteikta ar t -testu.

Rezultāti

Pēc aptaujas datiem, kopumā sporta nodarbības skolā neapmeklē 9–24% skolēnu. Piedalīšanās aktivitāte atšķiras gan zēniem un meitenēm, gan vecuma grupām. Viszemākā apmeklētība ir 9 gadus vecu meiteņu grupā – 24% meiteņu sporta stundas skolā neapmeklē. Situācija uzlabojas 12 gadus vecu meiteņu grupā – sporta stundās piedalās 81% meiteņu (1. att.).

Vidēji 60% visu analizēto izlašu bērnu apmeklē organizētus ārpuskolas treniņus vai sporta nodarbības. Viszemākā aktivitāte novērojama 12 gadus vecām meitenēm, kaut gan tomēr gandrīz katra otrā meitene nodarbojas ar sportiskām aktivitātēm (53%) (1. att.).



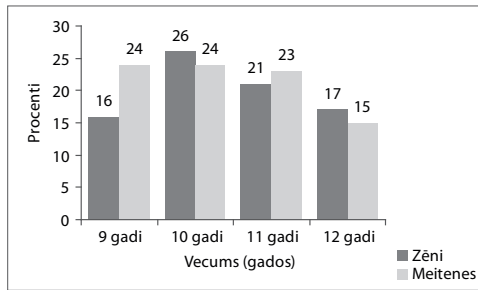
1. attēls. a) piedalīšanās sporta stundās skolā; b) piedalīšanās organizētos ārpuskolas treniņos

Fig. 1. a) Participation in sports lessons at school; b) participation in organized out-of-class training

Pēc aptauju datiem, sportiskās aktivitātēs kopā ar vecākiem regulāri piedalās aptuveni 35% bērnu. Viszemākā aktivitāte ir 11 gadus vecu meiteņu ģimenēm. Ap 70% skolēnu regulāri sporto brīvajā laikā kopā ar draugiem. Atkal viszemākā aktivitāte ir 11-gadīgām meitenēm, bet visaugstākā – 12 gadus veciem zēniem.

Izvērtējot skolēnu fizisko aktivitāti kopumā, redzams, ka tā ir viszemākā 10 un 11 gadus veciem bērniem – katram ceturtajam bērnam ir nepietiekama fiziskā slodze. Fiziskās aktivitātes intensitāte un biežums ievērojami atšķiras vecuma grupās.

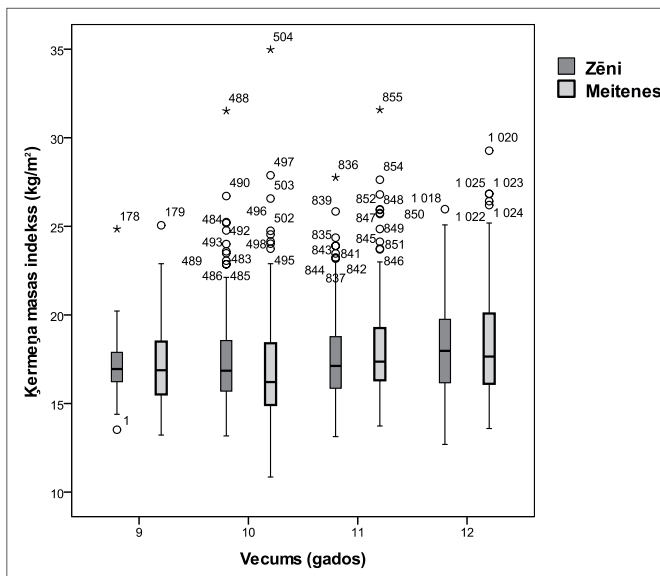
Deviņgadīgo bērnu grupā 24% meiteņu un 16% zēnu fiziskā slodze ir nepietiekama. Meiteņu fiziskā aktivitāte palielinās, pieaugot vecumam – 12 gadus vecu meiteņu grupā tikai 15% ir zema fiziskā aktivitāte (2. att.).



2. attēls. Nepietiekama fiziskā aktivitāte

Fig. 2. *Insufficient physical activity*

Pētījuma rezultāti liecina, ka katrā analizētajā vecumā ir zēni un meitenes (attēlā parādīti ar aplīti un kārtas numuru datubāzē), kuru ĶMI vērtība ir lielāka par attiecīgajam vecumam atbilstošā vērtību intervāla augšējo robežu. 9, 10 un 11 gadu vecumā vienam zēnam bija īpaši liela ĶMI vērtība atbilstoši savai vecuma grupai (attēlā šie punkti parādīti ar zvaigznīti).



3. attēls. Respondentu sadalījums pēc ĶMI saistībā ar dzimumu

Fig. 3. *BMI by sex*

Salīdzinot bērnu barojuma pakāpju procentuālo sadalījumu populācijā 1998./1999. un 2007./2009. gada pētījumos, redzamas izteiktas izmaiņas marginālajās grupās, t. i., palielinājies gan bērnu ar kritiski zemu ķermeņa masu, gan bērnu ar adipozitāti procentuālais daudzums, izņemot deviņgadīgos bērnus (1. tab.).

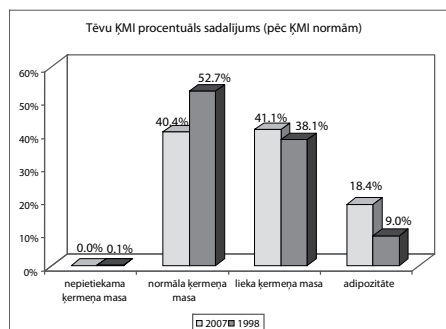
1. tabula

Ķermeņa masas izvērtējums pēc ĶMI procentiņu vērtībām un procentuālais sadalījums populācijā

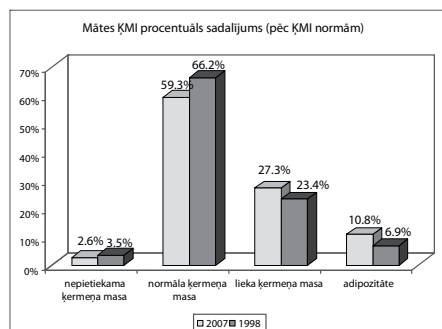
Body mass assessment by BMI percentile values and percentage of population

Vecums (gados)	Kritiski zema ķermeņa masa (%)		Nepietiekama ķermeņa masa (%)		Normāla ķermeņa masa (%)		Liekā ķermeņa masa (%)		Adipozitāte (> 97) (%)	
zēni										
	1998./99.	2007./09.	1998./99.	2007./09.	1998./99.	2007./09.	1998./99.	2007./09.	1998./99.	2007./09.
9	2,7	1,2	10,6	5,9	72,3	78,8	9,0	12,9	5,3	1,2
10	1,6	5,5	12,2	16,6	65,5	56,4	16,0	14,9	4,8	6,6
11	2,3	6,2	14,9	19,8	70,2	55,9	11,4	12,4	1,1	5,6
12	3,3	9,6	12,5	20,5	68	61,6	15,2	15,7	1,1	8,4
meitenes										
	1998./99.	2007./09.	1998./99.	2007./09.	1998./99.	2007./09.	1998./99.	2007./09.	1998./99.	2007./09.
9	3,4	2,0	8,6	9,1	76,0	54,5	10,9	28,3	1,1	6,1
10	3,8	3,6	13,2	18,7	70,9	54,7	10,4	15,8	1,6	7,2
11	2,2	0,6	16,9	5,7	66,2	70,7	10,9	16,7	3,8	6,3
12	5,0	8,0	11,3	13,8	70,4	57,4	11,3	13,8	1,9	6,9

Izvērtējot vecāku ĶMI, var secināt, ka pēdējo 10 gadu laikā tas ir palielinājies. 2007./2009. gadā 58,1% tēviem un 40,9% mātēm ĶMI bija paaugstināts ($\geq 25,0$). Pirms desmit gadiem šie skaitļi bija ievērojami zemāki – attiecīgi 48,4 un 31,3% (2. att.).



a)



b)

4. attēls. Vecāku ĶMI izmaiņas pēdējās desmitgades laikā (a – tēvi; b – mātes)

Fig. 4. Changes in BMI of parents in the last decade (a – fathers; b – mothers)

Diskusija

Lai izvērtētu bērnu un viņu vecāku fiziskās aktivitātes ietekmi uz barojuma pakāpi, salīdzinājām KMI vērtību izmaiņas pēdējās desmitgades laikā. Secinājām, ka palielinājies liekās ķermeņa masas un adipozitātes procentuālais daudzums populācijā gan bērniem, gan vecākiem. Viens no liekās ķermeņa masas un adipozitātes etioloģiskajiem faktoriem ir nepietiekama fiziskā aktivitāte [5].

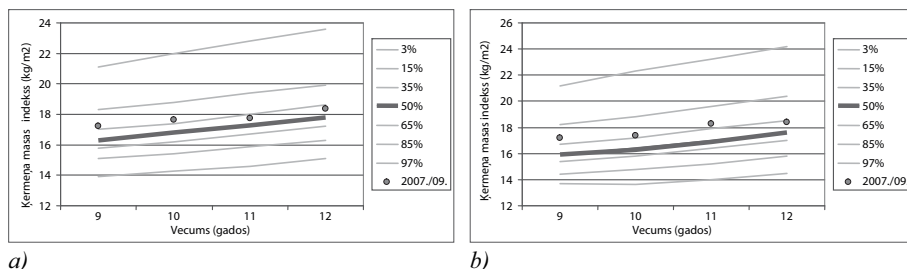
Jaunākā skolas vecuma bērnam vismaz stundu dienā jābūt fiziski aktīvam, lai nerastos veselības traucējumi [1; 22]. Pēc fiziskās aktivitātes veida un biežuma bērnus iedalījām vairākās grupās, bet nozīmīgākās ir divas grupas: bērni, kas apmeklē (vai neapmeklē) sporta stundas skolā, un bērni, kas piedalās organizētās sporta nodarbībās vai treniņos ārpus skolas.

Sporta stundas skolā neapmeklē ievērojams skaits bērnu, piemēram, deviņgadīgo meiteņu grupā – katra piektā meitene. Iemesli ir ļoti dažādi – bērns vai nu aizmirsis sporta tērpu, vai dažkārt kautrējas pārgērbties vienā telpā ar klasesbiedriem. Bieži skolēni nevēlas piedalīties sporta stundās tāpēc, ka nespēj izpildīt fiziskos vingrinājumus tikpat labi kā pārējie un baidās no apsmiekla. Ļoti nelielai skolēnu daļai ir medicīniskas kontrindikācijas. Regulāra piedalīšanās sporta stundās palielinātos, ja skolotāju attieksme pret fiziski vājākiem bērniem būtu pozitīvāka un laba rezultāta sasniegšana nebūtu vienīgais mērķis.

Pozitīva iezīme ir tā, ka vairāk nekā puse bērnu trenējas kādā sporta veidā ārpus skolas. Šogad pēc Starptautiskā Valūtas fonda ieteikuma tiks samazināts sporta skolu finansējums un treneru atalgojums [20], tāpēc liela daļa vecāku nespēs samaksāt par savu bērnu ārpuskolas fiziskajām aktivitātēm un to bērnu skaits, kas sporto, samazināsies.

Mūsu pētījumā iegūtie dati liecina, ka ap 65% vecāku kopā ar bērniem nepiedalās viņu fiziskajās aktivitātēs, kā arī nesporto.

KMI un fiziskās aktivitātes saistība visizteiktāk redzama 10 un 11 gadus veciem bērniem, no kuriem aptuveni katram ceturtajam fiziskā slodze ir nepietiekama. Pēdējās dekādes laikā viņu vecuma grupās liekās ķermeņa masas un adipozitātes procentuālais daudzums ir palielinājies. Salīdzinot KMI vidējās vērtības ar Latvijas bērnu fiziskās attīstības normatīvu skalas, redzams, ka tās nevienā no analizētajām vecuma grupām nepārsniedz 85. procentili, tātad normas augšējo robežu [10].



5. attēls. Jaunākā skolas vecuma bērnu KMI vidējās vērtības un šo vērtību novietojums Latvijas bērnu fiziskās attīstības normatīvu grafikā: a) zēni; b) meitenes

Fig. 5. Average BMI values in children aged 9–12 and these values in Latvian Children's Physical Development Standard graph, a) boys; b) girls

Situācija ir līdzīga arī pārējās vecuma grupās, taču trauksmi rada fakts, ka ir daudz gadījumu, kad ĶMI vērtība ir ļoti liela, pat pārsniedz 97. procentili.

Pēc Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas datiem, pēdējos gados pieaug slimstība ar 2. tipa cukura diabētu bērniem un pusaudžiem, no kuriem jaunākajam pacientam pagājušajā gadā bija 10 gadu.

Liekās ķermeņa masas un adipozitātes izplatība Baltijas valstīs, salīdzinot ar pārējām Eiropas valstīm, ir ievērojami zemāka [7; 8], taču sabiedrībā aizvien plašāk nostiprinās hipodinamisks dzīvesveids. Norvēģijas, Lielbritānijas un dažu citu valstu pieredze liecina, ka lieka sporta nodarbība skolā uzlabo skolēnu veselību. Šo nodarbību arī Latvijā varētu aizstāt ar darbu skolas dārzā vai interesantu sporta spēli skolotāja uzraudzībā. Fizisko aktivitāti būtu iespējams palielināt, motivējot skolēnus papildus ikdienas aktivitātēm pusstundu dienā raitā solī pastaigāties [15; 24].

Secinājumi

Jaunākā skolas vecuma bērnu fiziskā aktivitāte kopumā ir zema, īpaši skolas sporta nodarbībās, un tas palielina liekās ķermeņa masas un ar to saistīto slimību rašanās risku.

Latvijā nav adipozitātes epidēmijas, taču 9–12 gadus vecu bērnu ĶMI vidējās vērtības atrodas uz normas augšējās robežas.

Literatūra

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2008 *Physical Activity Guidelines for Americans. Chapter 3*. Available: <http://www.hhs.gov/>
2. The data source in the European Statistics of Income and Living Conditions (EU-SILC) survey of 2007.
3. De Onis, M., Garza, C., Onyango, A. W. et al. (2006) WHO child growth standards. *Acta Paediatrica*, 95, 5–101.
4. Eckert, H. Übergewicht und Adipositas in Kindesalter: ein Problem für den Sportunterricht an Schulen. Books on Demand GmbH, Norderstedt Germany, 2006, 85.
5. Ekelund, U, Sardinha, L. B., Anderssen, S. A., Harro, M., Franks, P. W., Brage, S., Cooper, A. R., Andersen, L. B., Riddoch, C., Froberg, K. Associations between objectively assessed physical activity and indicators of body fatness in 9-to 10-y-old European children: a population-based study from 4 distinct regions in Europe (the European Youth Heart Study). *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, Vol. 80, No. 3, 584–590.
6. Freedman, D. S., Khan L. D., Dietzh W. D. et al. (2001) Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood. The Bogolusa Heart Study. *Pediatrics*, 108, 712–728.
7. Harro, M., Villa, I., Liiv, K. et al. (2005) Nutrition related health indicators and their major determinants in the new member states. Case of Estonia. *Journal of public Health*, 13, 111–119.
8. Jakimaviciene, E. M., Tutkuvieni, J. Trends in body mass index, prevalence of overweight and obesity in preschool Lithuanian children, 1986–2006. *J Collegium Antropologicum* 2007, 31(1), 79–88.

9. Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., Boyce, W. F. et al. (2005) Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obesity Reviews*, 6, 123–132.
10. Krūmiņa, Dž., Kokare, I., Biķis, E. (2007) Latvijas bērnu fiziskās attīstības novērtēšana. Rīga: Medicīnas apgāds.
11. Karklina, H., Krumina, D., Knipse, G., Kokare, I., Valeinis, J. (2010) The changes in body height, body weight and BMI values of Latvian preschool children during the last decade. *LU Raksti*, 755. sēj. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 31.–40. lpp.
12. Kurth, B. M., Schaffrath, R. A. (2007) Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 5–6, 736–743.
13. Lobstein, T. J., Baur, L., Uauy, R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004, 5(1), 4–85.
14. Lāriņš, V. Sporta medicīna. 1. daļa. Rīga: Latvijas Sporta pedagogijas akadēmija. Sporta medicīnas katedra, 2004, 98.
15. Norwegian Institute of Public Health. Physical activity in Norway – fact sheet. Published 15.05.2009.
16. Obarzanek, E., Schreiber, G. B., Crawford, P. B., Goldman, S. R., Barrier, P. M., Frederick, M. M., Lakatos, E. Energy intake and physical activity in relation to indexes of body fat: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 1994, 60(1), 15–22.
17. Permana, P. A., Nair, S., Lee, Y.-H. et al. (2004) Subcutaneous abdominal preadipocyte differentiation in vitro inversely correlates with central obesity. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, 286 (6), 958–962.
18. Rubana, I. M., Velika, B., Grīnberga, D., Pudule, I., Tilgale, N., Trapencieris, M. Bērnu antropometrisko parametru un skolu vides pētījums Latvijā. Rīga, 2008.
19. Sauka, M., Lāriņš, V., Priedīte, I. S., Krievkalns, J. Fiziskā aktivitāte un skolēnu veselība. Rīga, 2009.
20. Vrubļevskis, A. Runa Latvijas sporta skolu direktoru kopsapulcē Siguldā 2010. g. 9. jūnijā; LOK mājaslapa (sk. 09.06.2010.).
21. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
22. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health, 2005.

Summary

Introduction. *The prevalence of overweight and adipose in children and adolescents in the Baltic states is lower in comparison with other European countries; however, a hypodynamic lifestyle becomes more widespread in today's society.*

Aim. *The aim of the research was to determine the changes of nutritional level in Latvian children in the past decade in relation to their lifestyle and the biopsychosocial model of the family by trying to conclude whether the possible increase in the excessive body weight and adiposity in Latvian primary school children is similar to that in other countries of Europe.*

Material and methods. In 2007–2009 a total of 1,025 healthy 9–12 year olds from all regions and different socioeconomic groups of Latvia were surveyed in a cross-sectional study, using anthropometric (height, weight, circumference, skin fold, etc) and questionnaire methods (questioning about physical activity, family socioeconomic situation, eating habits, etc). The body mass index (BMI) was calculated for each respondent. Nutrition level has been compared between the children and their parents by using our previous data from the research of 1998/1999. [10]. The SPSS 19.0 program for Windows was used for statistical analysis.

Results. The research results show that one fifth of primary school children do not have enough daily physical activity. 9–24% of them do not attend sports classes at school for a variety of reasons. Physical activity decreases at the age of 10–11, but at the age of 12 it increases again. Compared to the data from the research of 98/99 BMI has changed in all the analyzed age groups, especially in the marginal groups, resulting in both excessive and insufficient body mass increases in children population. In the past decade parents' BMI values increased too. The research data shows that only a small number of parents share engagement in physical activities with their children.

Conclusions. Although no overall sign of an epidemic of adiposity can be seen in primary school children in Latvia in contrast to the research results from other countries of Europe, important and alarming is the fact that there are many cases when BMI value exceeds a very high level over to the 97th percentile. Because children spend a lot of time at school, attention should be focused on the fact that they do not attend sports activities at school and their eagerness to participate actively in sports classes at school should be stimulated because lack of physical activity increases the risk of being overweight.

Keywords: primary school children, parents, nutritional level, physical activity.

Trombocītu funkciju izvērtēšanas testu piemērotība antiagregantu terapijas efektivitātes novērtēšanai *Suitability of Platelet Function Tests for the Assessment of the Effectiveness of Anti-Platelet Therapy*

Inga Urtāne,¹ Agnese Knipše,² Gustavs Latkovskis,³ Andrejs Ērglis³

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, studiju programma „Farmācija”
Dzirciema iela 16, Rīga, LV-1007
E-pasts: inga_ut@inbox.lv

² Latvijas Kardioloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Pilsõņu 13, Rīga, LV-1006
E-pasts: brundzulis@gmail.com

³ Latvijas Kardioloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Pilsõņu iela 13, Rīga, LV-1006
Latvijas Kardioloģijas zinātniskais institūts; Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte
Šarlotes iela 1a, Rīga, LV-1001
E-pasts: gustavs.latkovskis@gmail.com; a.a.erglis@gmail.com

Antiagregantu terapijas efektivitāte un rezistence ir ļoti aktuāla kardiovaskulāro slimību akūtu manifestāciju ārstēšanā un ilgtermiņa prevencijā. Darba mērķis ir salīdzināt pieejamās metodes, ar kurām novērtēt antiagregantu efektivitāti. Apskatot deviņus antiagregantu efektivitātes analīzes testus, secinām, ka gaismas transmisijas agregometriju, *VerifyNow* metodi, multielektrodu agregometriju, *Plateletworks* metodi un tromboelastogrammu var izmantot vairāku antiagregantu (aspirīna, P2Y12 receptoru antagonistu, GP IIb/IIIa inhibitoru) efektivitātes analīzei. Citi testi var tikt lietoti tikai atsevišķiem antiagregantiem: PFA-100 (aspirīnam), *Impact-R* (aspirīnam, P2Y12 receptoru antagonistiem). Kā visspecifiskākā metode P2Y12 receptoru antagonistu analīzei jāmin plūsmas citometrija, ar analizatoru nosakot vazoaktīvā fosfoproteīna fosforilācijas pakāpi.

Atslēgvārdi: antiagreganti, trombocītu inhibīcija, trombocītu funkciju analizējošie testi, klopidogrels, aspirīns.

Ievads

Antitrombotiskās terapijas mērķis ir išēmisko notikumu novēršana pacientiem ar akūtu koronāru sindromu un/vai pēc perkutānas koronāras intervences (PCI). Tas ne vienmēr tiek sasniegts pat ar pastāvīgu viena vai vairāku antiagregantu terapiju. Duāla antitrombotiska terapija ar aspirīnu un klopidogrelu samazina aterosklerotisku komplikāciju biežumu pacientiem pēc perkutānas koronāras intervences. Pēc pēdējām Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām, klopidogrelu iesaka lietot 1 mēnesi, ja plānveidā implantēts stents bez medikamentu pārklājuma (BMS) un 6–12 mēnešus, ja implantēts ar zālēm pildīts stents (DES). Savukārt pacientiem ar

akūtu koronāru sindromu pēc perkutānas koronāras intervences ar stenta implantāciju visos gadījumos iesaka turpināt lietot P2Y12 antagonistu 12 mēnešus pēc PCI neatkarīgi no stenta veida [1].

Jaunākās Amerikas Kardioloģijas koledžas/Amerikas Sirds asociācijas vadlīnijas iesaka lietot P2Y12 receptoru antagonistu 1 mēnesi (vēlams 12 mēnešus) pēc BMS un vismaz 12 mēnešus pēc DES plānveida implantācijas, bet pacientiem ar akūtu koronāru sindromu vismaz 12 mēnešus pēc PCI [2] neatkarīgi no stenta veida.

Iespējamais terapijas iznākuma variabilitātes iemesls varētu būt pacienta individuālā atbildes reakcija uz attiecīgo antiagregantu. Ir atrasta saikne starp nepietiekamu trombocītu inhibīciju, lielāku trombocītu reaktivitāti terapijas laikā un sekojošu trombotisku notikumu pieaugumu [3–10]. Trombocītu funkciju analīzei paredzēto dažādo testu pieejamība aktualizē jautājumu, kurš no tiem varētu tikt izmantots klīniskā praksē, nosakot attiecīgā medikamenta devu, kas konkrētam pacientam visefektīvāk samazinātu išēmisko notikumu iespējamību, nepaaugstinot asiņošanas risku. Līdz ar to galvenā prasība ideālajam testam ir klīniski nozīmīgas informācijas atspoguļošana par trombocītu inhibīcijas pakāpi, un tas ļautu identificēt pacientus ar samazinātu atbildes reakciju uz antitrombotisko terapiju. Līdz ar to tīktu novērstā aterotrombotisko gadījumu atkārtota sastopamība.

Jau salīdzinoši sen trombocītu funkcijas analīzes testi (gaismas transmisijas agregometrs, trombocītu funkciju analizators PFA-100, *VerifyNow*, plūsmas citometrs, *Plateletworks*) tiek izmantoti klīniskos pētījumos. Lietošana klīniskā praksē ļautu izvairīties no trombožu un asiņošanas riska katram individuālam pacientam, tādējādi nodrošinot personalizētas terapijas monitoringu.

Darba **mērķis** – atrast gan zinātniski, gan praktiski lietojamu metodi trombocītu agregācijas funkcijas analīzei, kas ļautu prognozēt iespējamo klīnisko iznākumu antiagregantu terapijas fonā.

Darba uzdevumi

1. Apskatīt testu literatūru, kurā analizētas trombocītu funkcijas, analizējot testu galvenās priekšrocības un trūkumus.
2. Salīdzināt testu izmantošanas iespējas dažādu grupu antiagregantu analīzē.

Darba metodes

Analizēta starptautiski citējamā literatūra par trombocītu funkciju analīzes metodēm, raksturojot to darbības pamatprincipus, priekšrocības un trūkumus. Rezultātā veikts apkopojums par metožu praktisko lietojumu dažādu grupu antiagregantu analīzē.

Rezultāti

Gaismas transmisijas agregometrija (LTA) ir metode, kas balstās uz gaismas caurlaidības noteikšanu un ar ko tiek mērīta dažādu agonistu ietekme uz trombocītu aktivāciju (adhēziju, sekrēciju un agregāciju) *in vitro*. Analīzei biežāk izmanto ar trombocītiem bagātu plazmu, ko ievieto kivetē starp gaismas avotu un fotoelementu. Agonista ietekmē notiek trombocītu agregācija, samazinās absorbētās gaismas daudzums, pieaug gaismas caurlaidība, ko rezultātā fiksē fotoelements. Optiskā

blīvuma pieaugumu izskaidro ar trombocītu formas maiņu aktivācijas rezultātā. Pieejami seši agonisti, lai aktivētu trombocītus pa dažādiem aktivācijas ceļiem: arahidonskābe, kolagēns, adenožīndifosfāts, epinefrīns, ristocetīns un trombīna receptoru aktivējošais peptīds (TRAP), kurus atkarībā no trombocītu aktivācijas izraisītiem efektiem iedala divās grupās – stiprajos un vājajos agonistus. Biežāk izmanto stipros agonistus – kolagēnu un TRAP, kas atšķirībā no vājajiem vienlaikus izraisa gan tiešu trombocītu agregāciju un tromboksāna A2 sintēzi, gan trombocītu granulu sekrēciju. Vājie agonisti neizraisa trombocītu granulu sekrēciju [11]. LTA var izmantot dažādu grupu antiagregantu analīzē, katram izvēloties atbilstošu agonistu, piemēram, aspirīna terapijas efektivitātes analīzei tiek lietota arahidonskābe, P2Y12 receptoru antagonistiem – adenožīndifosfāts, glikoproteīna IIb/IIIa receptoru inhibitoriem – TRAP.

LTA lietošanu klīniskā praksē ierobežo metodes standartizācijas trūkums, jo tā paredz dažādu agonistu koncentrāciju izmantošanu, kā arī mēdz būt dažādas centrifugēšanas metodes trombocītu bagātas plazmas iegūšanai. Lietojamību ierobežo darbietilpīga un laikietilpīga paraugu sagatavošana, kam bieži nepieciešama trombocītu atdalīšana no pārējām asins šūnām. Šai metodei trūkst nepieciešamās sensitivitātes, lai to izmantotu P2Y12 receptoru antagonistu analīzei pacientiem ar vienlaicīgu aspirīna terapiju [4; 11; 12]. Iepriekš minētie trūkumi lika pievērsties jutīgākas agregometrijas metodes izstrādei.

Lumiagregometrija ir nedaudz jaunākas paaudzes metode, kas mēra trombocītu agregāciju, izmantojot elektriskās vai optiskās pretestības pamatprincipus un vienlaikus nosakot arī adenožīntrifosfāta (ATF) atbrīvošanos ar luminiscences metodi. Kā agonistus biežāk izmanto trombīnu, kolagēnu un arahidonskābi. Metodes priekšrocība ir nepieciešamība pēc maza (3 ml) pilnu asiņu parauga, līdz ar to šo metodi var lietot arī pediatrijā. Atšķirībā no LTA ar lumiagregometru iespējams analizēt zīdaiņus, kam ir *Bernard Soulier* sindroms [4; 11].

Plateletworks metodes darbības gaitā tiek izmantots šūnu skaitītājs, kas sākumā nosaka kopējo trombocītu skaitu pilnu asiņu paraugā bez agonista klātbūtnes. Tad asins paraugam tiek pievienots kāds no agonistiem, un rezultātā notiek trombocītu agregācija. Atkārtoti izmantojot šūnu skaitītāju, izveidojušies agregāti vairs netiek skaitīti. Nosakot trombocītu skaita atšķirību asins paraugā pirms un pēc agonista pievienošanas, pēc noteiktas formulas tiek aprēķināta trombocītu agregācija vai inhibīcija procentuālā izteiksmē. *Plateletworks* ir salīdzinoši vienkārša metode un ir ātri veicama (rezultāts 5 minūšu laikā). Metodes trūkumi – nepieciešamas svaigas asinis (bez antikoagulanta klātbūtnes), kuras jāanalizē 10 minūšu laikā pēc parauga paņemšanas, kā arī rezultāts ir tieši atkarīgs no precīza trombocītu skaita noteikšanas. Šo analīzes metodi lieto dažādu antiagregantu (aspirīna, P2Y12 receptoru antagonistu, GP IIb/IIIa inhibitoru) analīzei, izmantojot atbilstošus trombocītu aktivācijas agonistus. P2Y12 receptoru antagonistu efektivitātes precīzu analīzi ar šo metodi traucē tās rezultāta atkarība no vienlaicīgas aspirīna lietošanas [4; 11; 13].

Trombocītu funkciju analizators PFA-100 ir ātrs un precīzs trombocītu funkciju skrīninga tests, ar ko ir iespējams mērīt trombocītu adhēziju un agregāciju (primāro hemostāzi). Svarīgākie izmantošanas virzieni klīniskā praksē ir trombocītu disfunkcijas diagnostika un pacientu atbildes reakcijas uz aspirīnu noteikšana [4].

Testā tiek lietotas mazas membrānas, kas ir pārklātas ar kolagēnu / epinefrīnu vai ar kolagēnu / adenožindifosfātu. Antikoagulēts (ar citrātu) pilnu asiņu paraugs šķērso šīs membrānas ar ātrumu, kas ir identisks *in vivo* hemodinamikai mazajos kapilāros. Trombocīti pielīp pie membrānām, pakāpeniski nosprostojošot šauru atvērumu katras membrānas centrā. Tiek mērīts laiks (sekundēs) līdz pilnīgai asins plūsmas pārtraukšanai. Iemesls divu membrānu izmantošanai ir atšķirības starp medikamentu izraisītiem un citiem trombocītu defektiem. Kolagēna / epinefrīna membrāna, salīdzinot ar kolagēna / adenožindifosfāta membrānu, ir jutīgāka uz visiem trombocītu funkciju traucējumiem, ieskaitot arī aspirīna izraisītu trombocītu disfunkciju [11].

Pirmā membrāna asins plūsmas ceļā ir kolagēna / epinefrīna membrāna. Laiks, kas tiek uzskatīts par normu (< 183 sekundēm), automātiski izslēdz nozīmīgu trombocītu funkciju defektu. Ja laiks līdz pilnīgai asins plūsmas pārtraukšanai ir ilgāks, automātiski tiek pieslēgta arī otra membrāna, kuras laika rezultāta norma ir < 122 sekundēm. Ja rezultāts ir robežās starp abu membrānu laika intervāliem, visbiežāk tiek konstatēta aspirīna izraisīta trombocītu disfunkcija. Pagarināts abu iepriekš minēto membrānu laiks var liecināt par anēmiju, trombocitopēniju vai kādu citu būtisku trombocītu funkciju traucējumu.

No testa priekšrocībām var minēt analīzes ātro un vienkāršo gaitu ar nepieciešamiem maziem pilnu asiņu paraugiem, kā arī nav nepieciešama iepriekšēja speciāla sagatave. No trūkumiem jāatzīmē metodes atkarība no fon Villebrandta faktora, trombocītu skaita un hematokrīta līmeņa. Šo testu nevar izmantot P2Y12 receptoru antagonistu efektivitātes analīzei [11; 14; 15]. Galvenais šī testa izmantošanas virziens ir aspirīna terapijas monitorings. Citu grupu antiagregantu analīzei PFA-100 praktiski nelieto.

Multi Elektrodu agregometrija (MEA) balstās uz divkāršu pretestības agregometrijas mērīšanu ar *Multiplate* analizatoru pilnu asiņu paraugā pēc trombocītu stimulācijas ar adenožindifosfātu atsevišķi vai kopā ar prostaglandīnu E1. Pēc aparāta uzbūves trombocītu ceļā tiek novietoti divi kustīgi sensora stieņi, kas pārklāti ar speciālu apstrādes materiālu. Aktivētie trombocīti pielīp sensoru virsmām, veidojot agregātu slāni, līdz ar to pieaug elektrodu pretestība. No metodes priekšrocībām jāmin analīzes veikšanas ātrums (vidēji 10 minūtes), mazs nepieciešamais parauga tilpums (0,3 ml), datorkontrolēta elektroniskā reaģentu pievienošana, aspirīna (agonists – arahidonskābe), P2Y12 receptoru antagonistu (agonists – ADP) un citu antiagregantu analīzes augstā jutība (piemēram, analizējot GP IIb/IIIa inhibitorus, kā agonistu biežāk izmantojot TRAP), kā arī spēja identificēt trombocītu samazinātas vai pastiprinātas agregācijas spējas [13; 16].

VerifyNow ir viens no visbiežāk izmantotajiem trombocītu funkcionālajiem testiem pēdējo gadu pētījumos. To var skaidrot ar šīs metodes vienkāršību, tā ir ātri izpildāma (rezultāts 5 minūšu laikā) un neprasa padziļinātu personāla apmācību, kā arī nav nepieciešama asins parauga sagatavošana. Šī metode balstās uz optiskās agregometrijas principiem. Metodes pamatā ir trombocītu funkciju analīze pilnu asiņu paraugā, nosakot gaismas caurlaidības ātruma un pakāpes maiņu trombocītu agregācijas rezultātā. Šīs pārmaiņas attīstās kā atbildes reakcija uz specifisku agonistu pievienošanu

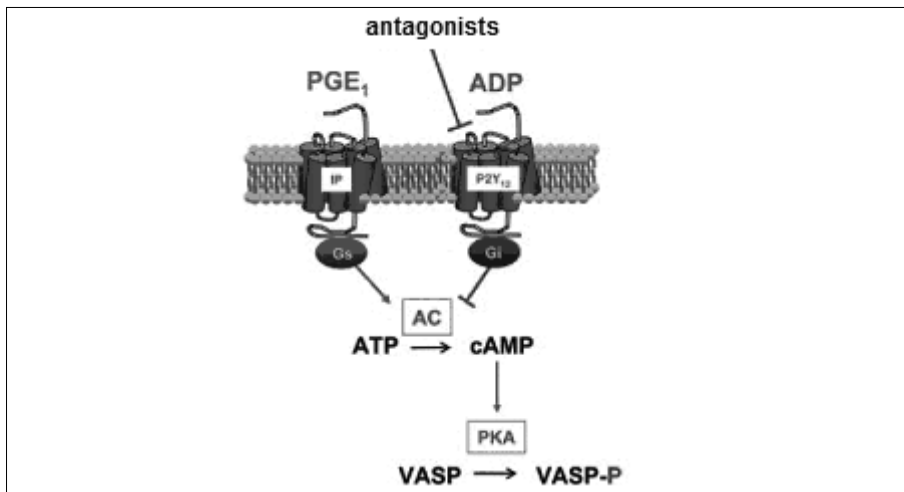
(arahidonskābe – aspirīna terapijas analīzei, adenožīndifosfāts – P2Y12 receptoru antagonistu, TRAP – GP IIb/IIIa inhibitoru terapijas analīzei). Šis agonists katrā terapijā izmantotajam antiagregantam atšķiras. Asins paraugā ar samazinātu trombocītu agregācijas spēju konstatē zemu gaismas caurlaidību, savukārt asins paraugos ar normālām trombocītu funkcijām – augstu gaismas caurlaidības pakāpi. To var izmantot dažādu grupu antiagregantu terapijas analīzei. *VerifyNow* metodei ir būtisks trūkums, kas liedz ar to adekvāti izvērtēt klopidogrela un aspirīna terapijas efektu pacientiem, kuri pēdējo 48 stundu laikā saņēmuši glikoproteīna (GP) IIb/IIIa receptoru antagonistus (piemēram, tirofibanā, eptifibatīdā) vai pēdējo 14 dienu laikā – abciximabu. Tā kā fibrinogēna saistīšanās pie GP IIb/IIIa receptoriem ir pēdējais agregācijas posms, GP IIb/IIIa receptoru antagonistu klātbūtne var izraisīt mijiedarbību ar klopidogrela un aspirīna analīzei paredzēto analīzes reaģentu sastāvu [4; 11; 13; 16].

Plūsmas citometrija ir specifiska trombocītu funkciju analīzes metode P2Y12 receptora antagonistu – t. s. tienopiridīnu grupas antiagregantu – efektivitātes izvērtēšanai. Šī metode mēra fizikālās vai ķīmiskās pazīmes, kas raksturīgas šūnām un notiek brīdī, kad lineāra šūnu plūsma šķērso lāzergaismas staru kūli. Būtnībā tiek skenēta katra šūna, kas plūst garām analizatoriem. Metode piedāvā arī šūnu šķirošanu, izmantojot elektriskās vai mehāniskās vērtības, lai šūnas sakoptu izvēlēta darbības lauka robežās. Līdz ar to plūsmas citometriju bieži izmanto individuālu šūnu raksturošanai un atdalīšanai. Metode balstās uz gaismas izkliedes un fluorescences intensitātes noteikšanu fluorescējošām iezīmētām antivielām vai ligandiem, kas specifiski saistās pie šūnas molekulām, mērot redzamu un fluorescējošu gaismas emisiju. Līdz ar to metode ļauj veikt ātru, kvantitatīvu multiparametru analīzi.

Viena no plūsmas citometrijas metodēm ir vazodilatatorstimulējošā fosfoproteīna (VASP) fosforilācijas mērīšana, kas atspoguļo intracelulārā signāla maiņu. Tā raksturo trombocītu aktivācijas specifisku ceļu caur P2Y12 receptoriem, kurus inhibē klopidogrels un citi P2Y12 receptora antagonisti, līdz ar to iespējams analizēt specifisku trombocītu agregāciju [17]. No priekšrocībām jāmin mazs parauga tilpums un iespēja izmantot analīzei pilnas asinis. Būtiskākie trūkumi ir laikietilpīga parauga sagatavošana un nepieciešamība padziļināti apmācīt personālu [18].

Metodes pamatā tiek lietota kombinācija ar adenožīndifosfātu (ADP) un prostaglandīnu (PG) E_1 . VASP fosforilācija, kas tiek identificēta ar specifisku monoklonālo antivielu VASP fosforilētai formai, ir tieši proporcionāla trombocītu P2Y12 receptoru inhibīcijas pakāpei. Tas izskaidrojams ar P2Y12 receptoru antagonistu darbības mehānismu (att.).

Prostaglandīns E_1 , saistoties ar atbilstošu trombocītu virsmas receptoru, nodod signālu caur stimulējošo G proteīnu (Gs), un rezultātā adenilātciklāze (AC) veicina adenožīntrifosfāta (ATP) pārveidošanos par ciklisko adenožīnmonofosfātu (cAMP), kas savukārt caur proteīnkināzi A (PKA) nodrošina vazodilatatorstimulējošā fosfoproteīna (VASP) pāreju fosforilētā formā (VASP-P). Adenožīndifosfāts (ADP) saistās ar trombocītu virsmas P2Y12 receptoru un nodod signālu caur G inhibējošo proteīnu, līdz ar to tiek kavēta PG E_1 darbība. Aktīvais klopidogrela metabolīts inhibē ADP izraisīto efektu. Tādējādi vienlaicīga PG E_1 un ADP klātbūtne nodrošina VASP fosforilētās formas tiešu proporcionalitāti, salīdzinot ar P2Y12 antagonismu.



Attēls. Vazodilatatorstimulējošā fosfoproteīna (VASP) fosforilācijas mehānisms P2Y₁₂ antagonisma izvērtēšanā [19]

Fig. Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) assay for the measurement of P2Y₁₂ antagonism [19]

Ar plūsmas citometriju trombocītu virsmas marķieros var noteikt izmaiņas, kas atkarīgas no aktivācijas. Pie šādām metodēm pieder trombocītu virsmas **P-selektīna, aktivēto glikoproteīnu IIb/IIIa un leikocītu un trombocītu agregācijas mērīšana**. Kā priekšrocības var minēt analīzēm nepieciešamus mazus parauga tilpumus, analizējot pilnas asinis; būtiskākie trūkumi – sarežģīts parauga sagatavošanas process, nepieciešams apmācīts personāls, ierobežota izmantošana citu grupu antiagregantu terapijas efektivitātes izvērtēšanā.

Tromboelastogrammas sākumā pilnu asiņu paraugu ievieto rotējošā kivetē ar virzuli, iepriekš pievienojot tam aktivatorus un kalcija jonus. Tiklīdz virzulis saskaras ar asins paraugu, aktivējas tromba izveides process. Virzuļa amplitūda un kustību ātrums uz ekrāna veido attēlu, kas atspoguļo koagulācijas intensitāti. Iespējams iegūt šādus raksturlielumus – reakcijas laiku līdz tromba izveides sākumam, tromba veidošanās laiku un ātrumu, tromba noturību un fibrinolīzes ātrumu. Kā priekšrocība jāatzīmē tās ātrums un informācijas iegūšana par visu hemostatisko procesu: trombocītu agregāciju, koagulāciju un fibrinolīzi. To var izmantot dažādu klašu antiagregantu (aspirīna, GP IIb/IIIa inhibitoru) analīzē. Pagaidām nav datu par metodes lietošanas iespējām P2Y₁₂ receptoru antagonistu analīzē.

Impact-R tests ir viens no jaunākajiem trombocītu funkciju noteikšanas veidiem *in vitro* pietuvinātos fizioloģiskos apstākļos. Ar šo metodi var noteikt trombocītu adhēziju un agregāciju pilnu asiņu paraugā antikoagulanta (citrāts) klātbūtnē izveidotos arteriālas plūsmas apstākļos. Lamināra plūsma analizatora caurulītē, kuras sienas ir pārklātas ar polistirola slāni, tiek panākta pēc katoda / anoda principa. Pēc asins parauga ievietošanas analizatorā plazmas proteīni fiksējas pie polistirola slāņa un aktivē trombocītus, veicinot adhēziju un agregāciju plūsmas apstākļos. Tālāk tiek

attīrīts asins paraugs un krāsoti trombocīti, kā arī ar attiecīgu analizatoru kvantitatīvi apstrādāti rezultāti [13]. Rezultāti tiek iegūti procentuālā izteiksmē, raksturojot trombocītu adhēziju un vidējo trombocītu agregāta izmēru. *Impact-R* testu var izmantot kā skrīninga metodi primārās hemostāzes traucējumu, trombocītu funkciju analīzē, kā arī antiagregantu terapijas monitoringā (izņemot GP IIb/IIIa inhibitoru). Šī testa priekšrocības – vienkāršs, ātrs, mazs parauga tilpums, lieto pilnas asinis. Var izmantot tikai aspirīna terapijas un P2Y12 receptoru antagonistu analīzei [4; 11].

Tabula

Trombocītu funkciju analīzei izmantojamo testu raksturojums [4; 9; 16]

Description of platelet function tests [4, 9, 16]

Tests	Priekšrocības	Trūkumi	Izmantošanas iespējas medikamentu analīzē		
			Aspirīns	P2Y12 receptoru antagonistu	Glikoproteīnu IIb/IIIa inhibitori
Gaismas transmisijas agregometrija	Izmanto ar trombocītiem bagātu plazmu	Nepieciešams liels parauga tilpums; laikietilpīga parauga sagatavošana	Jā	Jā	Nē
Pretestības agregometrija Lumiagregometrija	Izmanto pilnu asiņu paraugu	Lielas izmaksas; nepieciešams liels parauga tilpums; laikietilpīga parauga sagatavošana	Jā	Jā	Jā
<i>VerifyNow</i>	Izmanto pilnu asiņu paraugu; vienkāršs, ātrs, mazs parauga tilpums, nav nepieciešama parauga sagatavošana, automātiska parauga analīze	Nav iespējama instrumentāla pielāgošana	Jā	Jā	Jā
<i>Plateletworks</i>	Izmanto pilnu asiņu paraugu, vienkāršs, ātrs, mazs parauga tilpums, nav nepieciešama parauga sagatavošana	Ierobežojošs laiks parauga izmantošanai	Jā	Jā	Jā
Plūsmas citometrija Trombocītu virsmas P-selektīna, aktivētā GP IIb/IIIa, leukocītu un trombocītu agregātu noteikšana. Vazodilatatorstimulējošā fosfoproteīna (VASP) fosforilācijas analīze	Izmanto pilnu asiņu paraugu; nepieciešams mazs parauga tilpums	Nepieciešama parauga sagatavošana; vajadzīgs plūsmas citometrs un apmācīts personāls analīzes veikšanai	Jā	Jā	Jā
			Nē	Jā	Nē

Tabulas turpinājums nākamajā lappusē

Tabulas turpinājums no iepriekšējās lappuses

Tests	Priekšrocības	Trūkumi	Izmantošanas iespējas medikamentu analīzē		
			Aspirīns	P2Y12 receptoru antagonisti	Glikoproteīnu IIb/IIIa inhibitori
Multielektrodu agregometrija	Izmanto pilnu asiņu paraugu, vienkāršs, ātrs, nav nepieciešama parauga sagatavošana	Manuāla pipetēšana un reaģentu sagatavošana, kam ir īss izmantošanas laiks	Jā	Jā	Jā
Tromboelastogramma	Izmanto pilnu asiņu paraugu, mazs parauga tilpums, nav nepieciešama parauga sagatavošana	Informācijas trūkums ierobežotas izmantošanas dēļ	Jā	Jā	Jā
Impact-R	Izmanto pilnu asiņu paraugu, mazs parauga tilpums, nav nepieciešama parauga sagatavošana	Informācijas trūkums ierobežotas izmantošanas dēļ	Jā	Jā	Nav ieteicams / zināms
PFA-100	Vienkāršs, nepieciešams pilnu asiņu paraugs, ātrs, nav nepieciešama parauga sagatavošana	Rezultāts atkarīgs no fon Villebranda faktora un hematokrīta līmeņa	Jā	Nav ieteicams / zināms	Nav ieteicams / zināms

Saīsinājumi: GP – glikoproteīni, VASP – vazodilatatorstimulējošais fosfoproteīns.

Diskusija

Ar trombocītu funkciju analizējošiem testiem var iegūt klīniski nozīmīgus rezultātus. Pētījumi liecina, ka šobrīd vislielākā interese ir par testiem, kam nav nepieciešama parauga sagatavošana, speciāli apmācīts personāls un ir sagaidāms ātrs rezultāts.

Dažu iepriekš minēto testu (piem., gaismas transmisijas agregometrija, plūsmas citometrija, analizējot VASP) būtiskākie trūkumi ir laukietilpīga paraugu sagatavošana, tiem nepieciešams apmācīts personāls analīzes veikšanai pretstatā tiem, kas ir veicami ļoti ātri (*VerifyNow*, *Plateletworks*). Praksē ātrāk un ērtāk ir izmantojams *VerifyNow* tests, kas savu izmantošanas ierobežojumu dēļ varētu tikt lietots skrīningam.

Verify Now testa plašu izmantošanu ierobežo būtisks trūkums, proti, *VerifyNow* kitus P2Y12 receptoru antagonistu un aspirīna terapijas noteikšanai nevar lietot pacientiem, kas pēdējo 48 stundu laikā saņēmuši glikoproteīnu (GP) IIb/IIIa receptoru antagonistus (piemēram, tirofībānu, eptifibatīdu) vai pēdējo 14 dienu laikā – abciksimabu. Medicīniskajā literatūrā minētais iemesls ir fibrinogēna saistīšanās pie GP IIb/IIIa receptoriem kā pēdējais agregācijas posms, tāpēc GP IIb/IIIa receptoru antagonistu klātbūtne var izraisīt mijiedarbību ar klopidogrela un aspirīna analīzei paredzēto kitu sastāvu [13]. Šādu trūkumu nenovēro plūsmas citometrijai,

analizējot VASP, līdz ar to šis trombocītu funkciju analizējošais tests ļauj iegūt datus par specifisku trombocītu agregācijas analīzi; ar citiem pieejamiem testiem to nevar izdarīt.

Secinājumi

No pieejamiem testiem klīniskā praksē antiagregantu terapijas efektivitātes novērtēšanai daudzsoļāki ir *VerifyNow*, gaismas transmisijas agregometrija, multielektrodu agregometrija, *Plateletworks* un tromboelastogramma. Savukārt zinātnisko pētījumu nolūkos visprecīzāk P2Y12 receptoru antagonistu terapijas efektivitāti izvērtē plūsmas citometrija, nosakot vazodilatatorstimulējošā fosfoproteīna (VASP) fosforilācijas pakāpi un aspirīna terapijas efektivitāti – PFA-100.

Literatūra

1. Wijns, W. K. P., Danchin, N., Mario di, C., Falk, V., Folliguet, T., et al. Guidelines for Myocardial Revascularisation. *Eur. Heart J.*, 2010, (31), 2051–2555.
2. Kushner, F. G. H. M., Smith, S. C. Jr., King, S.B., 3rd, Anderson, J.L., Antman, E.M., et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2009, Nov 18, 2277–2281.
3. Matetzky, S., Shenkman, B., Guetta, V., Shechter, M., Bienart, R., Goldenberg, I., et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004, Jun 29, 109(25), 3171–3175.
4. Braunwald, E., Angiolillo, D., Bates, E., Berger, P. B., Bhatt, D., Cannon, C. P., et al. Assessing the current role of platelet function testing. *Clin. Cardiol.*, 2008, Mar, 31 (3 Suppl 1), I10–I16.
5. Geisler, T., Langer, H., Wydymus, M., Gohring, K., Zurn, C., Bigalke, B., et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur. Heart J.*, 2006, Oct, 27(20), 2420–2425.
6. Hochholzer, W., Trenk, D., Bestehorn, H. P., Fischer, B., Valina, C. M., Ferenc, M., et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, Nov 7, 48(9), 1742–1750.
7. Marcucci, R., Gori, A. M., Panicia, R., Giusti, B., Valente, S., Giglioli, C., et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*, 2009, Jan 20, 119(2), 237–242.
8. Price, M. J., Endemann, S., Gollapudi, R. R., Valencia, R., Stinis, C. T., Levisay, J. P., et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur. Heart J.*, 2008, Apr, 29(8), 992–1000.
9. von Beckerath, N., Sibbing, D., Jawansky, S., Braun, S., Morath, T., Vogt, W., et al. Assessment of platelet response to clopidogrel with multiple electrode aggregometry, the *VerifyNow* P2Y12 analyzer and platelet vasodilator-stimulated phosphoprotein flow cytometry. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2009, Oct 9, 9, 9.

10. Bonello, L., Camoin-Jau, L., Arques, S., Boyer, C., Panagides, D., Wittenberg, O., et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, Apr 8, 51(14), 1404–1411.
11. Breet, N. J., van Werkum, J. W., Bouman, H. J., Kelder, J. C., Ruven, H. J., Bal, E.T., et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *Jama*, Feb 24, 303(8), 754–762.
12. Cattaneo, M. Light transmission aggregometry and ATP release for the diagnostic assessment of platelet function. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2009, Mar, 35(2), 158–167.
13. Williams, C. D., Cherala, G., Serebruany, V. Application of platelet function testing to the bedside. *Thromb. Haemost.*, 2009, Jan, 103(1), 29–33.
14. Chang, Y. W., Liao, C. H., Day, Y. J. Platelet function analyzer (PFA-100) offers higher sensitivity and specificity than thromboelastography (TEG) in detection of platelet dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*, 2009, Sep, 47(3), 110–117.
15. Hayward, C. P., Harrison, P., Cattaneo, M., Ortel, T. L., Rao, A.K. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, Feb, 4(2), 312–319.
16. Morris, A., Aliprandi-Costa, B., Brieger, D. Platelet function analysis: A comparison of methods. *Int. J. Cardiol.*, 2009, Nov 6, 6, 6.
17. Kuliczowski, W., Witkowski, A., Polonski, L., Watala, C., Filipiak, K., Budaj, A., et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2009, Feb, 30(4), 426–435.
18. Oestreich, J. H., Smyth, S. S., Campbell, C. L. Platelet function analysis: at the edge of meaning. *Thromb. Haemost.*, 2009, Feb, 101(2), 217–219.
19. Michelson, A. D. P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, Mar, 28(3), 33–38.

Abstract

The efficiency and resistance of anti-platelet therapy is a very important and burning issue in treatment and prevention of acute manifestations of cardiovascular disease. The aim of this article is to compare the methods available for evaluating anti-platelet effectiveness. Literature was reviewed on nine available platelet function tests that can be used for both clinical and scientific purposes. The conclusion is that light transmission aggregometry, VerifyNow, multi-electrode aggregometry, and PlateletWorks thromboelastogram can be used for the efficacy assessment of more than one group of anti-platelet agents (aspirin, P2Y12 receptor antagonists, GPIIb/IIIa inhibitors). Other tests may be used only for certain anti-platelet agents: PFA-100 (aspirin), Impact-R (aspirin, P2Y12 receptor antagonists). The most specific method for the assessment of the efficacy of P2Y12 receptor antagonists is flow cytometry, which analyzes the degree of vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation.

Keywords: *anti-platelet drugs, platelet inhibition, platelet function tests, clopidogrel, aspirin.*

Multisensoriskās terapijas iespējas bērnu ar autiska spektra traucējumiem ārstēšanā *Possibilities of Multisensory Therapy in Treatment of Children with Autistic Spectrum Disorders*

**Valdis Folkmanis, Kristofs Folkmanis, Inguna Ebela,
Ingrīda Rumba-Rozenfelde**

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

E-pasts: valdis.folkmanis@lu.lv; kristofs87@inbox.lv;
inguna.ebela@inbox.lv; ingrida.rumba@lu.lv

Autiska spektra traucējumi (AST), kas asociējas ar pavājinātām bērnu sociālās mijiedarbības un komunikācijas spējām, kā arī ierobežotām interesēm un aktivitāti, ir būtisks bērnu runas un valodas problēmu iemesls. Tā dēļ cieš AST skarto bērnu attīstība, īpaši sociālās kompetences. Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Sociālās pediatrijas centrā (SPC) no 2004. līdz 2010. gadam pēc palīdzības ar dažādām sūdzībām vērsās 281 pacients vecumā no 2 līdz 7 gadiem. No tiem 2–4 gadu vecumā 171 (150 zēni un 21 meitenes), bet 5–7 gadu vecumā 111 (99 zēni un 12 meitenes) pacienti. No kopējā pacientu skaita 46 bērniem (37 zēniem un 9 meitenēm) runas un valodas problemātika bija saistīta ar AST. 31 pacients (25 zēni un 6 meitenes) bija vecumgrupā no 2 līdz 4 gadiem, bet 15 (12 zēnu un 3 meitenes) – vecumgrupā no 5 līdz 7 gadiem. Tā kā multisensoriskā terapija vērsta uz bērnu sociālās mijiedarbības spēju un runas un valodas attīstīšanu, tika pētīta tās efektivitāte bērnu ar autiska spektra traucējumiem ārstēšanā. Katram pacientam tika izveidots individuālais atveseļošanās plāns, kas ietvēra darbu ar Montessori materiālu atbilstoši bērna iespējām. Multisensorā terapija tika organizēta 1 reizi nedēļā, un tās ilgums bija 45 minūtes. Terapijas efektivitātes izvērtēšanai tika izmantoti Minhenes funkcionālās attīstības diagnostikas (MFAD) testa aktīvās valodas, runas izpratnes vecuma, sociālā vecuma un neatkarības pakāpes diagnostiskie kritēriji. Iegūtie dati tika kvalitatīvi analizēti un atspoguļoti deskriptīvā veidā.

Apkopojot iegūtos rezultātus, tika konstatēts, ka visi 46 bērni demonstrēja pozitīvu attīstības dinamiku, izvērtējot gan jaunapgūtās sociālās mijiedarbības, gan komunikācijas prasmes. Tika novērotas būtiskas atšķirības terapijas efektivitātes ziņā, jo autisma klīnisko izpausmju spektrs bija ļoti plašs: no vieglām autisma iezīmēm līdz Aspergera (*Asperger*) sindromam un izteiktam Kanera (*Kanner*) autismam.

Visiem bērniem (31) vecumgrupā no 2 līdz 4 gadiem uzlabojās komunikācijas iespējas, ieskaitot verbālo komunikāciju, kā arī bagātinājās vārdu krājums. No 15 bērniem 5–7 gadu vecumgrupā 12 bērniem vērojām pozitīvu dinamiku, kas izpaudās kā neverbālās komunikācijas uzlabošanās bez būtiskas vārdu krājuma bagātināšanās. Tikai 3 bērniem šinī vecumgrupā novēroja vārdu krājuma bagātināšanos. Darba rezultātā tika secināts, ka multisensoriskā terapija ir efektīva metode autiska spektra traucējuma gadījumā, pavājinātu sociālās mijiedarbības un komunikāciju spēju, kā arī bērnu runas un valodas korekcijā. Īpaši efektīva tās individualizēta lietošana bija bērniem vecumgrupā no 2 līdz 4 gadiem, kas atbilst sensitīvajam

periodam valodas apgūvē. Visiem šīs grupas bērniem uzlabojās saskarsme, ieskaitot verbālo saskarsmi, kā arī bagātinājās vārdu krājums. Uzsākot multisensorisko terapiju pēc valodas attīstības sensitīvā perioda beigām, bērniem vecumgrupā no 5 līdz 7 gadiem vēroja pozitīvu dinamiku, kas izpaudās kā neverbālās saskarsmes uzlabošanās bez būtiskas vārdu krājuma bagātināšanās.

Atslēgvārdi: multisensoriskā terapija, autiska spektra traucējumi, sensitīvie periodi bērna attīstībā, Minhenes funkcionālās attīstības diagnostika.

Ievads

Autisma spektrs (AST) iekļauj sevī traucējumus, sākot ar vieglām autisma iezīmēm un Aspergera sindromu un beidzot ar spilgtu Kanera autismu. Traucējumi izpaužas kā kvalitatīvi pavājinātas bērnu sociālās mijiedarbības spējas un kvantitatīvi pavājinātas komunikācijas spējas, kā arī ierobežotas intereses un aktivitātes. AST ir būtisks bērnu runas un valodas problēmu iemesls, kura dēļ cieš skarto bērnu attīstība, īpaši sociālās kompetences. Šiem bērniem grūti ne tikai realizēt verbālo komunikāciju, bet arī izprast citu cilvēku domas, jūtas un vajadzības. Lai to apzīmētu, reizēm tiek lietots jēdziens „empātijas traucējumi” [15].

AST prevalence pēdējo 20 gadu laikā ir ievērojami palielinājusies, un medicīniskajā literatūrā parādās jautājums par AST epidēmiju [7].

Piemēram, *Zahner* un *Pauls* analizēja datus par laika posmu no pagājušā gadsimta 60. gadiem līdz 80. gadu vidum un ziņoja par AST prevalences pieaugumu no 0,7/10,000 līdz apmēram 2/10,000 [16]. 2005. gadā *Frombonne* konstatēja, ka AST prevalences pieaugums ir no 35/10,000 līdz 60/10,000, kas aptuveni ir 1 uz 285 līdz 1 uz 166 no vispārējās populācijas [3]. *Kuehn* 2007. gadā publicē ASV Slimību kontroles un prevencijas centru (*Centers of Disease Control and Prevention*) sponsorētā epidemioloģiskā pētījuma rezultātus, kas atklāj AST prevalenci kā 1 uz 150 no vispārējās populācijas [8]. *Kogans* un kolēģi 2009. gadā ziņo, ka Amerikas Savienotajās Valstīs AST prevalence bērnu populācijā no 3 līdz 17 gadiem ir 1 uz 91 jeb 1,1%.

Latvijā nav apkopoti precīzi dati par to bērnu skaitu, kam ir AST, bet, pamatojoties uz vidējo sastopamības biežumu, iespējams, ka Latvijā ir aptuveni 11,000 personu ar AST, no kurām apmēram 1,580 ir jaunākas par 14 gadiem. Apmēram 570 ir vecumā no 14 līdz 18 gadiem, un 9340 personas ir vecākas par 18 gadiem. Iespējams, ka personām, kuras ir vecākas par 18 gadiem, traucējums nav diagnosticēts. Pēdējo gadu laikā Latvijā ir pieaudzis bērnu ar AST skaits vecumā līdz 14 gadiem. No 2007. gada augusta līdz 2008. gada maijam speciālās izglītības pirmsskolas programmas Rīgā tika ieteiktas 719 bērniem, no tiem 40 bērniem speciālisti konstatēja AST [14].

Tiek uzskatīts, ka daži faktori ir veicinājuši palielinājumu prevalences rādītājos. Pirmkārt, diagnostikas metodes ir kļuvušas drošas un ticamas arī bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem. Otkārt, pēdējā laikā pētnieki ir atzinuši autismu kā spektra traucējumu, pieļaujot to, ka klīnisko pazīmju raksturs un smagums indivīdiem ar šiem traucējumiem būtiski atšķiras. *Hertz-Picciotto* un *Delwiche* 2009. gadā apskatīja iemeslus augošajai autisma prevalencei Kalifornijā. Viņi atklāja, ka 12% no palielinātās autisma incidences nodrošina agrīna diagnostika vecumā

starp 2 un 3 gadiem un ka 56% no palielinātās incidences valstī izskaidrojami ar precīzas diagnostikas iespējām bērniem ar mazizteiktu simptomātiku [5].

Pēc Zviedrijas Autisma apvienības datiem, personu loku ar autiska spektra traucējumiem veido personas ar autismu (apmēram 1/1000), kuru sociālās kompetences cieš visbūtiskāk, Aspergera sindromu (apmēram 5/1000), kuru raksturo analoga pamatproblemātika kā autisma gadījumā, taču tā nav tik smaga, un personas, kurām ir Aspergera sindroma iezīmes, kas neatbilst visiem diagnostiskajiem kritērijiem. Visas trīs grupas veido autisma spektru, kas apver aptuveni 1% Zviedrijas iedzīvotāju [15].

Minhenes funkcionālā attīstības diagnostika (MFAD) tiek lietota bērnu attīstības traucējumu agrīnai atpazīšanai. Bērna attīstība tiek vērtēta atbilstoši viņa vecumam un konkrētajā jomā sasniegtajam. Bērna individuālo attīstību raksturo līkne, kas tiek salīdzināta ar normas variantu, kurš noteikts kā sasniegumi, ko demonstrē 90% no 1600 pētītajiem bērniem [4]. Tā kā ar MFAD palīdzību iespējams izvērtēt bērna sasniegumus aktīvās valodas, runas izpratnes, sociālā vecuma un neatkarības pakāpes jomā, tā piemērota bērniem ar AST veiktās multisensoriskās terapijas efektivitātes izvērtēšanai.

Multisensoriskā terapija, kas balstās uz Montesori medicīniskās pedagoģijas metodēm, iekļauj darbu ar didaktisko materiālu: sajūtu materiālu (redzes, dzirdes, taustes, ožas un garšas), valodas un matemātikas materiālu, kā arī praktiskās dzīves vingrinājumu materiālu. Tā vērsta uz bērnu sajūtu treniņu un sociālās mijiedarbības spēju attīstīšanu, kā arī veicina bērnu runas un valodas problēmu risināšanu [1].

Daudzus profesionāļus iedvesmo cerība, ka agrīnāka AST identifikācija un novērtēšana novedīs pie efektīvas terapijas iespējām, kas ļaus koriģēt gan AST skarto bērnu uzvedību, gan nodrošināt ārstēšanu, kas veicina bērnu attīstību [9].

Pētījuma mērķis

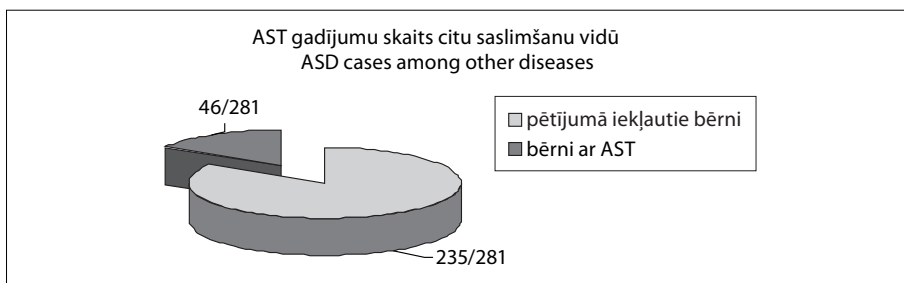
Noskaidrot multisensoriskās terapijas iespējas un izvērtēt tās efektivitāti, veicot terapiju 2–4 un 5–7 gadus vecu bērnu ar AST grupā.

Metodes un materiāli

No 2004. līdz 2010. gadam Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Sociālās pediatrijas centrā palīdzība tika sniegta 281 pacientam vecumā no 2 līdz 7 gadiem: 2–4 gadu vecumā 171 (150 zēni un 21 meitenes), bet 5–7 gadu vecumā 111 (99 zēni un 12 meitenes) pacientiem. No kopējā pacientu skaita 46 (37 zēniem un 9 meitenēm) runas un valodas problemātika bija saistīta ar AST (1. att.). 31 pacients (25 zēni un 6 meitenes) bija 2–4 gadu vecumgrupā, bet 15 (12 zēnu un 3 meitenes) bija 5–7 gadu vecumgrupā (2. att.). Katram pacientam tika izveidots individuālais atveseļošanās plāns, kas ietvēra darbu ar Montesori materiālu atbilstoši bērna iespējām. Multisensorā terapija tika organizēta 1 reizi nedēļā, un tās ilgums bija 45 minūtes. Terapijas efektivitātes izvērtēšanai tika izmantoti Minhenes funkcionālās attīstības diagnostikas (MFAD) testa aktīvās valodas, runas izpratnes, sociālā vecuma un neatkarības pakāpes diagnostiskie kritēriji. Iegūtie dati tika kvalitatīvi analizēti un atspoguļoti deskriptīvā veidā.

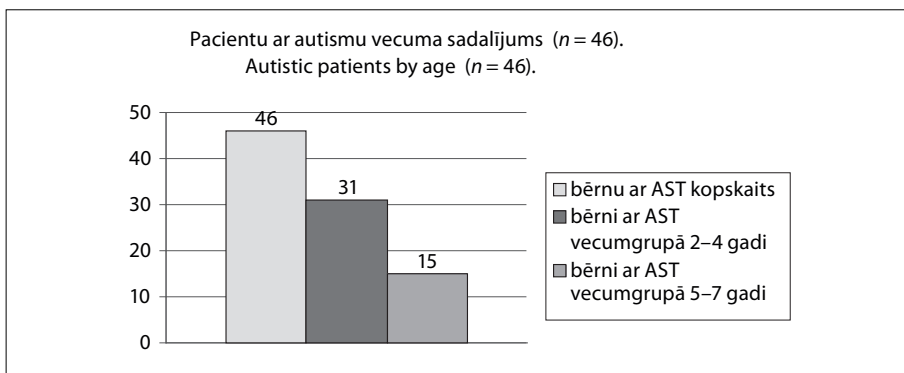
Rezultāti

Apkopojot iegūtos rezultātus, jāsecina, ka visi 46 bērni ar AST multisensorās terapijas rezultātā demonstrēja pozitīvu attīstības dinamiku, izvērtējot gan zināšanas, gan jaunapgūtās prasmes. Tika novērotas būtiskas atšķirības terapijas efektivitātes ziņā, kas tika izvērtētas kā saskarsmes iespēju uzlabošanās neverbālās un verbālās vai tikai neverbālās komunikācijas līmenī. Atšķirības terapijas efektivitātes ziņā no-teica ne tikai AST klīnisko izpausmju plašais spektrs: no vieglām autisma iezīmēm līdz Aspergera (*Asperger*) sindromam un izteiktam Kanera (*Kanner*) autismam, bet arī pacienta vecums terapijas uzsākšanas brīdī. Visiem bērniem (31) 2–4 gadu vecumgrupā uzlabojās komunikācijas iespējas, ieskaitot verbālo komunikāciju, kā arī bagātinājās vārdu krājums. No 15 pacientiem 5–7 gadu vecumgrupā 12 bērniem vērojām pozitīvu dinamiku, kas izpaužas kā neverbālās komunikācijas uzlabošanās bez būtiskas vārdu krājuma bagātināšanās. Tikai 3 pacientiem šīnī vecumgrupā novēroja vārdu krājuma bagātināšanos (3. att.).



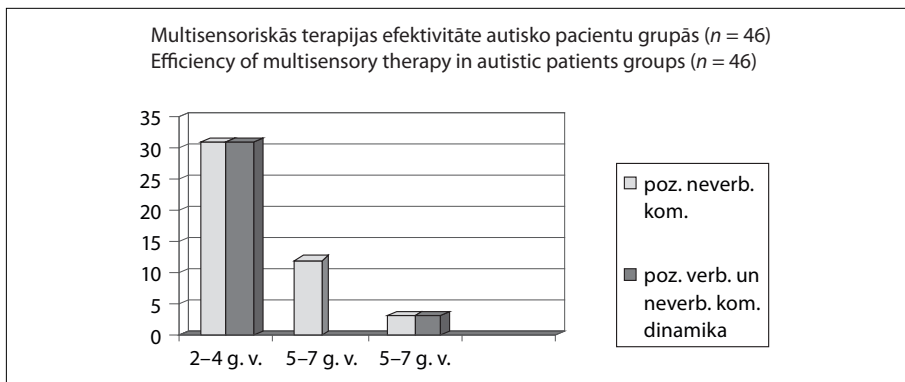
1. attēls. Pacientu ar AST skaitliskais raksturojums salīdzinājumā ar pārējo pētījumā iekļauto bērnu skaitu 2004.–2010. gadā

Fig. 1. Number of patients with ASD among all patients treated at the Center for Social Pediatrics of the University of Latvia from 2004 to 2010



2. attēls. Autisko pacientu, kuriem tika veikta multisensorā terapija, sadalījums pēc vecuma, dati par 2004.–2010. gadu

Fig. 2. Autistic patients receiving multisensory therapy, by age. Data of 2004–2010



3. attēls. Autisko pacientu, kuriem tika veikta multisensorā terapija, sadalījums pēc vecuma, dati par 2004.–2010. gadu

Autistic patients treated with multisensory therapy, by age. Data of 2004–2010

Diskusija

AST gadījumā cieš bērna sociālā mijiedarbība, kas izpaužas kā grūtības uztvert un lietot neverbālo valodu, veidot attiecības ar citiem sabiedrības locekļiem, izjust citu cilvēku vajadzības, kā arī komunikācijas spējas, kas izpaužas kā ierobežotas verbālās spējas. Lai ārstētu bērnus, kam ir AST, tiek lietots ļoti plašs terapiju klāsts. Medicīniskajā literatūrā tiek aprakstītas divas taktikas: fokusēta un vispusīga taktika, kas ir efektīva bērnu ar AST agrīnajā terapijā. Fokusēta ārstniecības prakse ir specifiskas mācīšanas procedūras, ko terapeits vai vecāki lieto, lai uzlabotu bērna mācīšanos un veicinātu attīstību vai ierobežotu izaicinošo uzvedību. Vispusīgās ārstēšanas modelis ir konceptuāli organizēts un ietver daudzkomponentu praksi, kas tiek integrēta vispusīgā veidā (piemēram, ilgtermiņā nodrošinot bērna iespējami pilnvērtīgāku funkcionēšanu, neraugoties uz viņa šībrīža attīstību un lietoto praksi dažādību), lai vairotu pozitīvus iznākumus bērniem ar AST. Zinātniskajā literatūrā tiek aprakstīti 2 pamatvirzieni darbā ar AST bērniem. Pirmais pamatvirziens nozīmē, ka agrīna ārstniecības uzsākšana dod iespēju izpētīt, kas palīdz atlasīt fokusētu ārstniecības praksi vai vispusīgo ārstniecības modeli bērniem ar AST un viņu ģimenēm [11]. Otrajā pamatvirzienā terapeits lieto savu profesionālo pieredzi, lai spriestu par pacientam un viņa ģimenei atbilstošāko terapijas metodi [2]. Daži autori plaši apskatījuši profesionālās literatūras par fokusētas ārstniecības praksi un vispusīgās ārstēšanas modeļa nozīmi pirmskolas un sākumskolas vecuma bērnu ar AST terapijā [10; 12].

Kā alternatīva pieeja bērnu ar AST terapijā tiek minēta multisensorā terapija, kas lielā mērā ietver sevī daudzus uzvedības terapijas pamatprincipus, tās materiāli ir vizuāli stimulējoši un piemēroti autiskiem bērniem. Turklāt visas darbības notiek noteiktā secībā un strukturētā veidā autisku bērnu izziņas vajadzībām. Multisensorā terapija balstīta uz itāļu ārstes Marijas Montesori (*Montesori*) medicīniskās pedagoģijas principiem, kas paredz sensiblo periodu izmantošanu bērnu attīstībā, lai

palielinātu terapijas efektivitāti. Raksturojot sensiblos periodus, Marija Montesori uzsvēra, ka, bērnam attīstoties, tam parādās noteiktas psihiskas spējas, kas vēlāk atkal izzūd. Šajos periodos bērnam piemīt īpašs jutīgums (sensitivitāte), kas tam liek visu uzmanību koncentrēt uz kādu noteiktu apkārtējās vides jomu. Sensitīvo periodu laikā veiktās aktivitātes, tāpat kā elpošana un sirds darbība, nenogurdina bērnu, tieši otrādi – katra piepūle izraisa spēka pieplūdumu, katra pabeigta darbība – labu pašsajūtu un iekšēju mieru. Kad jutīgums ir izzudis, tālākie panākumi attiecīgajā jomā prasa gribasspēku un piespiešanos. Sensitīvie periodi ir universāli, tas nozīmē, ka visi bērni savā attīstībā iziet cauri valodas, kustību, sajūtu attīstības, kārtības, sociālo attiecību un citiem sensibliem periodiem. Pieaugušie nevar ietekmēt šo periodu norisi, bet var dot iespēju bērniem attīstīt attiecīgās prasmes un īpašības laika posmos, ko daba tiem atvēlējusi. Montesori paūz viedokli, ka bērnu nedrīkst ne aizkavēt, ne steidzināt [14].

Tā kā sensitīvais periods bērna valodas attīstībā atbilst vecuma periodam no 2 līdz 4 gadiem, bet bērniem ar AST tieši runas un valodas attīstība ir būtiski traucēta, mūsu veiktajā pētījumā salīdzinājām multisensorās terapijas efektivitāti bērniem ar AST traucējumiem 2 vecumgrupās: 2–4 un 5–7 gadu vecumgrupā. 2–4 gadu vecumgrupā visiem bērniem uzlabojās komunikācijas spējas, arī verbālā komunikācija, kā arī bagātinājās vārdu krājums. 5–7 gadu vecumgrupā $\frac{3}{4}$ bērnu uzlabojās neverbālās komunikācijas spējas bez būtiskas vārdu krājuma bagātināšanās. Tikai $\frac{1}{4}$ pacientu šinī vecumgrupā novēroja būtisku vārdu krājuma bagātināšanos. Pētījuma rezultāti aktualizē nepieciešamību agrīni – līdz 2 gadu vecumam, – konstatēt AST, kas korelē ar medicīniskajā literatūrā pausto viedokli par agrīnas diagnostikas nepieciešamību [6]. Terapijas efektivitātes izvērtēšanai tika izmantoti Mīnhenes funkcionālās attīstības diagnostikas (MFAD) testa aktīvās valodas, runas izpratnes, sociālā vecuma un neatkarības pakāpes diagnostiskie kritēriji, kas lietojami jau bērna pirmā dzīvības gada laikā un varētu būt noderīgi kā sijājošās diagnostikas instruments AST traucējumu agrīnā (līdz 2 gadu vecumam) konstatēšanā, iezīmējot Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Sociālās pediatrijas centrā nākamā veicamā pētījuma tēmu.

Secinājumi

Multisensoriskā terapija ir efektīva metode autiska spektra traucējumu gadījumā pavājinātu sociālās mijiedarbības un komunikāciju spēju, kā arī bērnu runas un valodas korekcijai.

Īpaši efektīva multisensorās terapijas individualizēta lietošana bija 2–4 gadu vecumgrupā. Visiem šīs grupas bērniem uzlabojās saskarsme, arī verbālā, kā arī bagātinājās vārdu krājums. Tas aktualizē jautājumu par nepieciešamību agrīni – līdz 2 gadu vecumam – konstatēt AST, lai uzsāktu terapiju valodas attīstībai sensitīvā periodā.

Uzsākot multisensorisko terapiju pēc sensitīvā perioda, 5–7 gadu vecumgrupā bērnu valodas attīstībā vēroja pozitīvu dinamiku, kas izpaudās kā neverbālās saskarsmes uzlabošanās bez būtiskas vārdu krājumu bagātināšanās.

Literatūra

1. Brich, K., H., Hellbrügge, Th. Der Säugling- Bindung, Neurobiologie und Gene. Grundlagen für Prävention, Beratung und Therapie. Stuttgart: Klett-Cotta, 2008, 12–29.
2. Buysse, V., Wesley, P. W. Evidence-based practice: How did it emerge and what does it really mean for the early childhood field? In: V. Buysse & P. W. Wesley (Eds.) Evidence-based practice in the early childhood field. Washington, DC: Zero to Three Press, 2006, 1–34.
3. Frombonne, E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66, 3–8.
4. Hellbrügge, Th. Munich functional developmental diagnosis. Jeevan Prakash Child Centre, Trivandrum, Kerala, 1995, 30–53.
5. Hertz-Picciotto, I., Delwiche, L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*, 2009, 20, 84–90.
6. Jonson C. P., Myers, S. M. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 2007, 120, 1183–1215.
7. Kogan, M. D., Blumberg, S. T., Schieve, L. A., Boyle, C. A., Perrin, J. M., Ghandour, R. M., et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Journal of the American Academy of Pediatrics*, 2009, 124, 1395–1403.
8. Kuehn, B. M. CDC: Autism spectrum disorders common. *JAMA: Journal of American Medical Association*, 2007, 297, 940–940.
9. Landa, R. J. Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2008, 4, 138–147.
10. Odom, S. L., Brown, W. H., Frey, T., Karasu, N., Smith-Carter, L., Strain, P. Evidence-based practices for young children with autism: Evidence from single-subject research design. *Focus on Autism*, 2003, 18, 176–181.
11. Odom, S. L., Rogers, S., McDougle, C. J., Hume, K., McGee, G. Early intervention for children with autism spectrum disorder. In: S. Odom, R. Horner, M. Snell, J. Blacher (Eds.) *Handbook of developmental disabilities*. New York: Guilford Press, 2007, 199–223.
12. Rogers, S. J., Vismara, L. A. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 2008, 37, 8–38.
13. Rumba-Rozenfelde, I. Bērnu slimību riska faktori. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009, 129.–133.
14. Vabale, A. Autisms un autiska spektra traucējumi: ieskats teorijā un praksē. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2008, 14.–58.
15. Vaclava, V., Aldenrūda, U., Ilsteds, S. Bērni, kuriem ir autisms un Aspergera sindroms. Rīga: Futurum un autori, 2003, 7.–11.
16. Zahner, G., Pauls, D. Epidemiological survey of infantile autism. In: D. J. Cohen, A. M. Donnellan (Eds.) *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Toronto, Canada: Wiley, 1987, 199–207.

Abstract

Autistic Spectrum Disorders (ASD), which are associated with impaired social interaction and communication skills as well as with reduced interest and activity in children, are an essential cause of children's speech and language problems. ASD-affected children suffer from developmental problems, reduced social competence

in particular. From 2004 to 2010 the Center for Social Pediatrics at the Faculty of Medicine of the University of Latvia received 281 patients with various complaints, aged two to seven years. 171 were two to four years old (150 boys and 21 girls), 111 were five to seven years old (99 boys and 12 girls). Of the total number of patients, 46 children (37 boys and 9 girls) were associated with speech and language problem-related ASD. Of those, 31 patients (25 boys and 6 girls) were in the age group of two to four years and 15 (12 boys and 3 girls) – in the age group of five to seven years. Multisensory therapy focuses on the social interaction abilities and speech and language development in children; thus, its effectiveness was studied in the children with autistic spectrum disorders. An individual recovery plan was created for each patient, which included work with Montessori materials in order to define the child's abilities. Children received multisensory therapy once a week, lasting 45 minutes.

The criteria of active language, speech understanding, social development, and degree of independence defined in Munich Functional Developmental Diagnostics (MFDD) test were used in the assessment of the efficacy of the therapy. Qualitative data analysis was carried out and the data were presented in a descriptive way.

Summarizing the results, it was found that all 46 children showed positive dynamics of development regarding the newly acquired social interaction and communication skills.

There were significant differences in treatment efficacy because the clinical manifestations of autism vary in a very broad spectrum: from mild features of autism to Asperger syndrome and expressed Kanner autism.

All 31 children in the age group of two to four years improved their communication skills, including verbal skills and vocabulary. Of 15 children aged five to seven, 12 children showed positive dynamics in the form of improved non-verbal communication without significant enrichment of vocabulary. Only three children in this age group enriched their vocabulary. The research leads to the conclusion that multisensory therapy is an effective method in treatment of ASD-related problems: it helps to improve social interaction and communication skills as well as speech and language abilities in children. This therapy was particularly effective in its individualized application in children aged two to four years, which corresponds to the sensitive period of language acquisition. All the children of this group improved communication skills, including verbal communication, and enriched their vocabulary. Starting multisensory therapy after the sensitive period of language acquisition, children in the age group of five to seven years showed positive developments in the form of improved non-verbal communication without significant enrichment of vocabulary.

Keywords: *multisensory therapy, autistic spectrum disorders, sensitive periods in child's development, Munich Functional Developmental Diagnostics.*

Riska faktori, kuri iespaido dzimstību Latvijā, Eiropā un pasaulē

Risk Factors that Influence the Birth Rates in Latvia, Europe, and the World

Jūlija Zamotkina, Valērijs Žarkovs

Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte
Raiņa bulv. 19, Rīga, LV-1001
E-pasts: julija.zamotkina@gmail.com

Darba gaitā tika atrasti un apkopoti riska faktori, kuri iespaido dzimstību Latvijā, Eiropā un pasaulē. Galvenie riska faktori, kuri iespaido dzimstību, ir valsts politika, populācijas piramīda, ģimenes plānošanas iespējas, sociālie un reliģiskie uzskati, sievietes izglītības līmenis, ekonomiskā labklājība, nabadzības līmenis, jaundzimušo mirstība, urbanizācija, raksturīgs precēšanās vecums, pensijas pieejamība, konflikts.

Analizējot iegūtos datus, var secināt, ka pasaules attīstītajās valstīs dominē šādi riska faktori (šajā grupā ietilpst Eiropas Savienības dalībvalstis, tātad arī Latvija): populācijas piramīda, ģimenes plānošanas iespējas, sociālie uzskati, sievietes izglītības līmenis, ekonomiskā labklājība, tipisks precēšanās vecums.

Savukārt mazāk attīstītās valstīs demogrāfiskā situācija krasi atšķiras, jo pastāv citi riska faktori, proti: natalisms un antinatalisms, reliģiskie uzskati, nabadzības līmenis, jaundzimušo mirstība.

Riska faktori, kuri visvairāk ietekmē dzimstību Latvijā, ir populācijas piramīda, ekonomiskā labklājība, ģimenes plānošanas iespējas, sociālie un reliģiskie uzskati, sievietes izglītības līmenis.

Atslēgvārdi: riska faktori, kuri iespaido dzimstību, dzimstības koeficients, demogrāfija, populācijas piramīda.

Darba mērķis. Izpētīt gan riska faktoros, kuri iespaido dzimstību Latvijā, Eiropā un pasaulē, gan arī faktoros, kuri visvairāk ietekmē dzimstību Latvijā.

Darba uzdevumi. Riska faktoru pētīšana, kuri iespaido dzimstību Latvijā, Eiropā un pasaulē un kuri visvairāk ietekmē dzimstību Latvijā.

Materiāli un metodes. Darba gaitā tika atrasti un apkopoti riska faktori, kuri iespaido dzimstību Latvijā, Eiropā un pasaulē. Darbā tika izmantoti Latvijas un starptautisko institūciju dati – Latvijas Centrālās statistikas pārvaldes, Iedzīvotāju reģistra biroja (*Population Reference Bureau*), Eiropas Savienības datubāzes materiāli. Tabulas un attēli tika veidoti, kombinējot mūs interesējošos parametrus, ņemot tos no dažādām starptautiskām un Latvijas datubāzēm, kuras minētas literatūras avotos.

Iegūtie rezultāti. Dzimstība ir demogrāfisks termins, kurš noteic dzimstības daudzumu noteiktā periodā uz 1000 iedzīvotājiem. Dzimstība ir gada laikā dzimušo bērnu skaits uz 1000 iedzīvotājiem.

Svarīgs rādītājs, kas raksturo demogrāfisko ataudzi un paaudžu nomaiņu, ir summārais dzimstības koeficients – vidējais bērnu skaits, kuri varētu piedzimt sievietei viņas dzīves laikā, saglabājoties attiecīgā gada dzimstības līmenim.

Faktori, kas iespaido dzimstību

1. Valsts politika – natalisms vai antinatalisms. Natalisms ir ticība, kas vērsta uz cilvēka reprodukcijas paaugstināšanu (no latīņu valodas *natalis* – ‘dzemdības’). Natalisms ir ideoloģija, kas veicina dzemdību skaita pieaugumu un reģistrēto laulību skaitu. Šī ideoloģija vēršas pret abortiem un kontracepciju (piemēram, Īrijā aborti ir aizliegti, bet Izraēlā ortodoksu ticība aizliedz tiem lietot jebkādu kontracepciju, kā arī radīt finanšu un sociālo pabalstu). Vairākas valstis, kurās samazinās populācijas skaits, lieto samaksas premiālo sistēmu, lai atbalstītu ģimenes ar lielu bērnu skaitu – tas ir nacionālais mērķis, lai izvairītos no populācijas samazināšanās. Dažās valstīs, piemēram, Japānā un Taizemē, īsteno tādu nacionālo politiku, kura paredz premiālo pabalstu vietējiem iedzīvotājiem (imigranti nav iekļauti šajā premiālajā sistēmā). Arī Irāna atklāti propagandēja natalisma politiku, jo pēc kara ar Irāku bija cietusi milzīgas populācijas zaudējumi. Valdība iedrošināja precētas sievietes dzemdēt pēc iespējas vairāk bērnu, lai aizstātu lielo cilvēku zudumu (viņi bija gājuši bojā kara laikā). Pateicoties šai valsts politikai, Irānā tika novērots straujš demogrāfiskais pieaugums, proti, aptuveni 75% populācijas 2007. gadā bija jaunāki par 30 gadiem.
2. Populācijas piramīda. Tā tiek saukta arī par dzimuma un vecuma piramīdu jeb vecuma struktūras diagrammu, jo grafiski attēlo populācijas sadali pēc vecuma grupām. Populācijas piramīda ietver sevī informāciju par populāciju, kura ir sadalīta vecuma un dzimuma grupās, kā arī attēlo populācijas attīstības apjomus un citus aspektus. Ir novērots, ka vecākās vecuma grupās sieviešu skaits ir lielāks nekā vīriešu skaits, tāpēc var secināt, ka sievietes dzīvo ilgāk. Darbspējīgu iedzīvotāju skaita samazināšanās var novest pie pensijas un sociālā nodrošinājuma sistēmas sabrukuma.
3. Ģimenes plānošanas iespējas. Ģimenes plānošana ir bērna dzimšanas plānošana, dzimstības kontrole u. c. Būtiska ir seksuālā izglītība, seksuāli transmisīvo infekciju profilakse un ārstēšana, neauglības ārstēšana.
4. Sociālie un reliģiskie uzskati. Vairākas reliģijas, ieskaitot islāmu, jūdaismu un katolicismu, atzīst tikai tos bērnus, kuri dzimuši laulībā.
5. Sievietes izglītības līmenis. Jo augstāks ir izglītības līmenis, jo mazāk bērnu piedzimst jebkurā industrializētā valstī. Tas ir skaidrojams ar to, ka sievietes cenšas veidot karjeru.
6. Ekonomiskā labklājība. Lai gan pastāv teorija: ja valstī ir labs ekonomiskās attīstības līmenis, ģimenes var atļauties vairākus bērnus, tomēr praksē ir pilnīgi otrādi: jo labāka ir ekonomiskā labklājība, jo mazāka ir dzimstība – tas ir demogrāfiski ekonomiskais paradokss.
7. Nabadzības līmenis. Attīstības valstīs bērni tiek uzskatīti par ekonomisko resursu, jo viņi var pelnīt naudu.
8. Jaundzimušo mirstība. Ģimenē var būt vairāk bērnu, ja valsts jaundzimušo mirstība ir augsta, jo pastāv risks, ka kāds no bērniem nomirs.

9. Urbanizācija. Pieaug attīstīto pilsētu skaits, jo cilvēki migrē no mazāk attīstītām vietām (piemēram, ciema) uz lielām pilsētām.
10. Tipisks precēšanās vecums. Visā pasaulē pieaug vidējais precēšanās vecums.
11. Pensijas pieejamība.
12. Konflikts – ģimenes locekļu attiecību nestabilitāte. Pieaug bērnu skaits, kuri ir dzimuši ārpus laulības vai kuru vecāki ir šķīrušies.

Situācija pasaulē

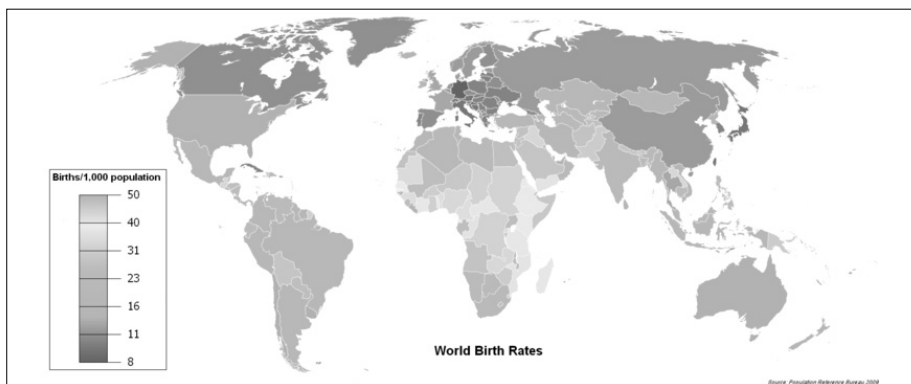
Dzimstības tendences pasaulē:

- ģimenes, kur ir mazs bērnu skaits (ne vairāk kā 1,5 bērni, kuri piedzimst sievietei dzīves laikā);
- liels ārpus laulības dzimušo bērnu skaits (Lielbritānijā un Francijā – 30%, Dānijā – 40%);
- pieaudzis vidējais pirmdzemdētāju vecums (piemēram, 2005. gadā vidējais pirmdzemdētāju vecums bija 25,4 gadi);
- atteikšanās no dzemdēšanas, kontracepcija, aborti, atturība no dzimumattiecībām;
- pieaug laulāto šķiršanās skaits;
- maksimāls dzemdību skaits ir novērots sievietēm vidēja vecumā.

Šīs tendences ir novērotas galvenokārt labi attīstītās valstīs. Daudzās valstīs situācija ir pilnīgi atšķirīga, piemēram, Nigērā dzimstība ir apmēram 50 cilvēki uz 1000 iedzīvotājiem.

Vairākās pasaules attīstītākās valstīs ir novērotas negatīvas sociāldemogrāfiskas tendences.






























































Dzimstības samazināšanās ir ilgtermiņa un fundamentāla problēma. Depopulācija (sistemātiska iedzīvotāju absolūta skaita samazināšanās konkrētā valstī vai teritorijā, piemēram, lielās emigrācijas dēļ) un darbaspējīgu iedzīvotāju skaita samazināšanās var novest pie pensijas un sociālā nodrošinājuma sistēmas sabrukuma vairākās attīstītās valstīs, kas savukārt izraisīs politikas un ekonomikas nestabilitāti.



1. attēls. Dzimstības koeficienti pasaulē 2008. gadā. Dzimstības rādītāji svārstās no 8 līdz 50 dzemdībām gadā uz 1000 iedzīvotājiem. Vidējais rādītājs pasaulē ir tuvu 20 dzemdībām

1. tabula

Vidējais piecu gadu dzimstības koeficients pasaulē (2005–2010)





























































Nr.	Valsts	Dzimstības koeficients	Nr.	Valsts	Dzimstības koeficients
4	 Nigēra	49,0	154	 Norvēģija	12,0
5	 Afganistāna	48,2	155	 Luksemburga	11,5
22	 Zambija	39,3	157	 Zviedrija	11,3
27	 Etiopija	38,2	158	 Dānija	11,2
41	 Irāka	31,7	159	 Somija	11,2
57	 Pakistāna	27,2	160	 Nīderlande	11,1
59	 Sīrija	26,7	163	 Igaunija	10,8
70	 Saūda Arābija	24,9	164	 Gruzija	10,8
74	 Ēģipte	24,2	165	 Spānija	10,8
80	 Indija	23,0	166	 Krievija	10,7
96	 Irāna	20,3	167	 Portugāle	10,5
99	 Izraēla	19,7	168	 Beļģija	10,4
100	 Kazahstāna	19,7	169	 Kanāda	10,3
102	 Meksika	19,3	171	 Slovākija	10,0
103	 Brazīlija	19,2	172	 Malta	9,8
107	 Indonēzija	18,7	174	 Polija	9,5
111	 Turcija	18,4	176	 Baltkrievija	9,4
128	 Apvienotie Arābu Emirāti	16,2	177	 Grieķija	9,3
129	 Īrija	15,5	178	 Zviedrija	9,3
136	 Taizeme	14,6	180	 Latvija	9,3
137	 Īslande	14,3	181	 Austrija	9,2
139	 ASV	14,0	182	 Čehija	9,2
140	 Jaunzēlande	13,7	183	 Itālija	9,2
145	 Ķīna	13,1	184	 Šveice	9,2
146	 Serbija	12,8	185	 Ukraina	9,2
147	 Armēnija	12,5	186	 Lietuva	9,1
149	 Austrālija	12,4	187	 Horvātija	9,0
151	 Kipra	12,2	188	 Slovēnija	9,0
152	 Francija	12,2	189	 Bulgārija	8,9
153	 Lielbritānija	12,0	191	 Japāna	8,3
			192	 Vācija	8,2

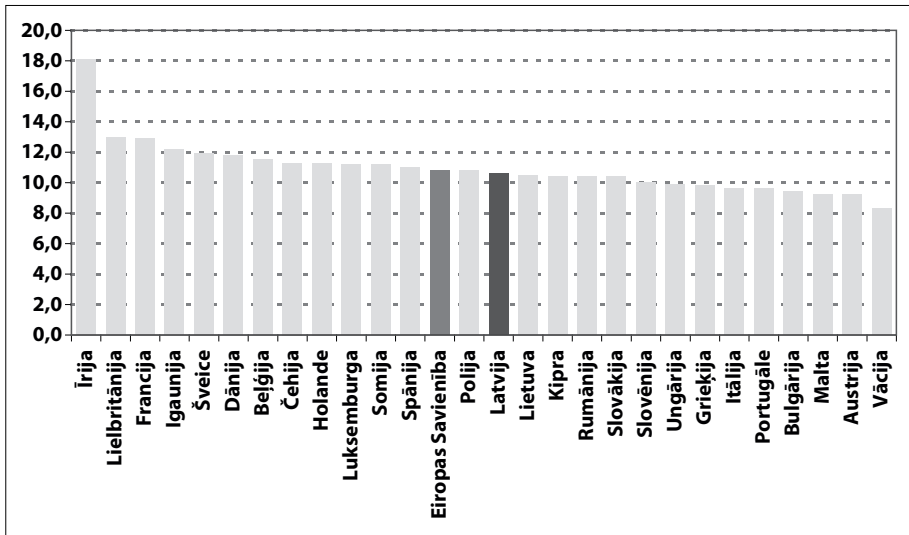
Šī tabula ir balstīta uz Apvienoto Nāciju Organizācijas datiem. Pēc Apvienoto Nāciju Organizācijas aprēķiniem, vidējais pasaules dzimstības koeficients ir 20,3 uz 1000 iedzīvotājiem.

Eiropas Savienība ir daudznacionālā savienība, kas sastāv no 27 dalībvalstīm. Tās kopējais dzimstības koeficients ir 10,5 uz 1000 Eiropas Savienības valstu iedzīvotājiem un atbilst 167. vietai.

2. tabula

Vidējais piecu gadu dzimstības koeficients pasaulē (2009)

Nr.	Valsts	Dzimstības koeficients	Nr.	Valsts	Dzimstības koeficients
1	 Nigēra	51,60	154	 Norvēģija	10,99
4	 Afganistāna	45,46	155	 Gruzija	10,66
9	 Etiopija	43,66	156	 Lielbritānija	10,65
17	 Zambija	40,24	157	 Slovākija	10,60
28	 Kenija	36,64	158	 Dānija	10,54
46	 Irāka	30,10	160	 Nīderlande	10,40
49	 Saūda Arābija	28,55	161	 Somija	10,38
54	 Pakistāna	27,62	162	 Igaunija	10,37
62	 Sīrija	25,90	163	 Malta	10,36
77	 Namībija	22,51	165	 Portugāle	10,29
82	 Indija	21,76	166	 Kanāda	10,28
83	 Ēģipte	21,70	167	 Beļģija	10,15
91	Pasaulē kopumā	19,95	168	 Zviedrija	10,13
94	 Izraēla	19,77	169	 Polija	10,04
95	 Meksika	19,71	—	 Eiropas Savienība	9,90
102	 Turcija	18,66	170	 Latvija	9,78
103	 Brazīlija	18,43	172	 Spānija	9,72
111	 Irāna	17,17	173	 Baltkrievija	9,71
118	 Kazahstāna	16,60	174	 Horvātija	9,64
122	 Apvienotie Arābu Emirāti	16,02	176	 Ukraina	9,60
136	 Ķīna	14,00	177	 Šveice	9,59
137	 Jaunzēlande	13,94	178	 Bulgārija	9,51
139	 ASV	13,82	180	 Grieķija	9,45
140	 Īslande	13,43	181	 Serbija	9,19
141	 Taizeme	13,40	182	 Lietuva	9,11
143	 Kipra	12,57	184	 Slovēnija	8,97
144	 Francija	12,57	187	 Čehija	8,83
146	 Austrālija	12,47	189	 Austrija	8,65
148	 Luksemburģa	11,73	190	 Vācija	8,18
153	 Krievija	11,10	191	 Itālija	8,18
			192	 Japāna	7,64



2. attēls. Dzimstība ES valstīs 2008. gadā uz 1000 iedzīvotājiem (provizoriski dati)

2. attēlā redzams, ka dzimstības koeficients Latvijā salīdzinājumā ar pārējām Eiropas Savienības dalībvalstīm atbilst vidējam rādītājam, bet ir nedaudz zemāks par vidējo dzimstības koeficientu Eiropas Savienībā.

Ir novērota tendence, ka pieaug ārpus laulības dzimušo bērnu skaits (Lielbritānijā un Francijā – 30%, Dānijā – 40%).

Ir noskaidroti riska faktori, kuri visvairāk iespaido dzimstību Eiropas Savienībā:

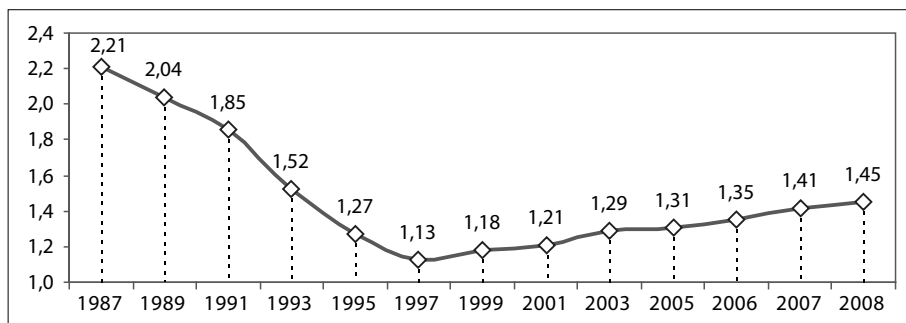
- populācijas piramīda. Eiropas Savienībā notiek populācijas novecošana, kas var novest pie darbspējīgo cilvēku skaita samazināšanās;
- ģimenes plānošana. Eiropas Savienībā dominē ģimenes, kam ir maz bērnu; samazinās laulību skaits un pieaug ārpus laulības dzimušo bērnu skaits;
- sociālie uzskati. Eiropas Savienībā mātes tiek nodrošinātas ar mātes pabalstu;
- sievietes izglītības līmenis. Eiropas Savienībā pieaug sievietes izglītības līmenis un sievietes tiecas pēc karjeras, upurējot ģimenes veidošanu un bērna piedzimšanu;
- ekonomiskā labklājība. Neskatoties uz stabilu ekonomiku, Eiropas Savienības valstīs dominē mazbērnu ģimenes;
- jaundzimušo mirstība – salīdzinoši zema mirstība Eiropas Savienības dalībvalstīs, īpaši dibinātājvalstīs;
- tipisks precēšanās vecums – kā daudzās pasaules attīstītās valstīs, arī Eiropas Savienības dalībvalstīs ir novērota tendence, ka pieaug tipisks precēšanās vecums.

Situācija Latvijā. Dzimstība

Latvijā 2008. gadā dzimušo skaits bija 23,9 tūkstoši vai par 675 bērniem vairāk nekā 2007. gadā. Dzimušo skaits – 10,6 bērni uz 1000 iedzīvotājiem – bija augstākais rādītājs pēdējos 15 gados, un uz 1000 iedzīvotājiem dzimstības līmenis pieauga gandrīz par 4%.

2007. gadā dzimušo skaits bija 23,3 tūkstoši (par 1009 bērniem vairāk nekā 2006. gadā). Pēdējo 14 gadu laikā šis ir augstākais dzimstības rādītājs – 10,2 bērni uz 1000 iedzīvotājiem. 52,1% dzimušo bija pirmie bērni ģimenē (2006. gadā – 51,7%), savukārt otro bērnu īpatsvars jaundzimušo vidū bija 32,8% (2006. gadā – 32,1%). Pēc provizoriskiem aprēķiniem, summārais dzimstības koeficients (vidējais bērnu skaits, kas varētu piedzimt sievietei viņas dzīves laikā, saglabājoties attiecīgā gada dzimstības līmenim) 2007. gadā salīdzinājumā ar 2006. gadu pieauga par 5% un bija 1,42. Pašlaik tas nedaudz pārsniedz pusi no lieluma (2,1–2,2), kas nepieciešams paaudžu nomaiņai.

Svarīgs rādītājs, kas raksturo demogrāfisko ataudzi un paaudžu maiņu, ir summārais dzimstības koeficients – vidējais bērnu skaits, kuri varētu piedzimt sievietei viņas dzīves laikā, saglabājoties attiecīgā gada dzimstības līmenim. Šī rādītāja dinamika kopš 1987. gada attēlota diagrammā 3. attēlā.

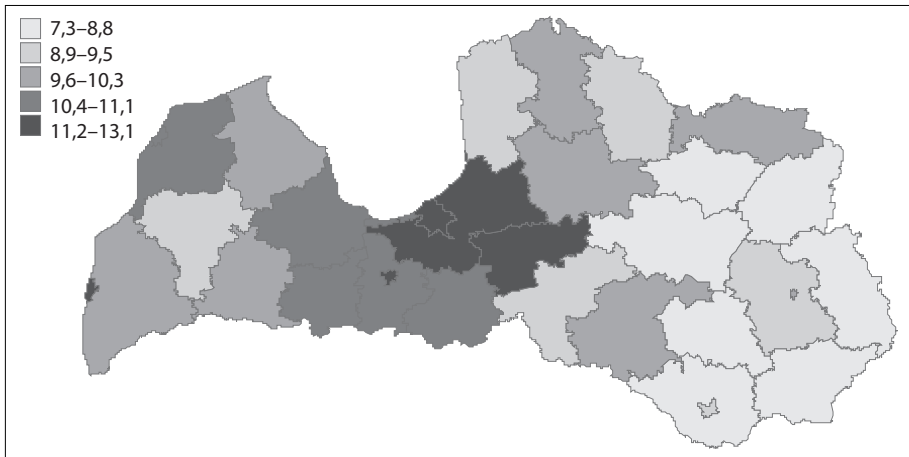


3. attēls. Summārais dzimstības koeficients Latvijā 1987.–2008. gadā

Kā redzams 3. attēlā, augstākais dzimstības pieaugums ir bijis 2001.–2003. gadā, šo pieaugumu (6,2%) var skaidrot ar straujo ekonomisko pieaugumu, kas sākās 2001. gadā. Šim laika posmam līdzīgi ir t. s. treknie gadi (2005–2008), kad labvēlīgo finansiālo apstākļu dēļ palielinājās arī dzimstība. Savukārt visstraujākais dzimstības kritums ir no 1991. līdz 1995. gadam un veido 31% no 1991. gada rādītāja. To var izskaidrot ar strauju sociālekonomisko apstākļu maiņu Latvijā.

Summārais dzimstības koeficients 2008. gadā salīdzinājumā ar 2007. gadu pieauga par 2,9%. Jaundzimušā mātes vidējais vecums kopš 1990. gada pieaudzis par vairāk nekā 2 gadiem.

Dzimstības līmenis republikas pilsētās un rajonos ir diezgan atšķirīgs. Tas uzskatāmi redzams kartē 4. attēlā.



4. attēls. Dzimušo skaits republikas pilsētās un rajonos 2008. gadā (uz 1000 iedzīvotājiem)

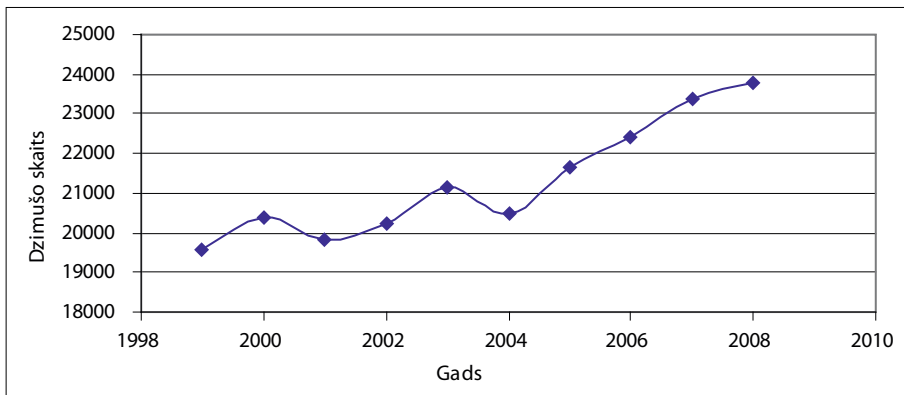
Var secināt, ka 2008. gadā Latvijā augstākie dzimstības rādītāji bija Jelgavā, Rīgā, Liepājā, Rīgas, Ogres un Bauskas rajonā, savukārt zemākie – Krāslavas un Ludzas rajonā.

Visaugstākie dzimstības rādītāji uz 1000 iedzīvotājiem 2007. gadā bija Rīgas rajonā – 13 dzimušie, Ogres, Tukuma, Jelgavas un Ventspils rajonā – 7 jaundzimušie uz 1000 iedzīvotājiem.

3. tabula

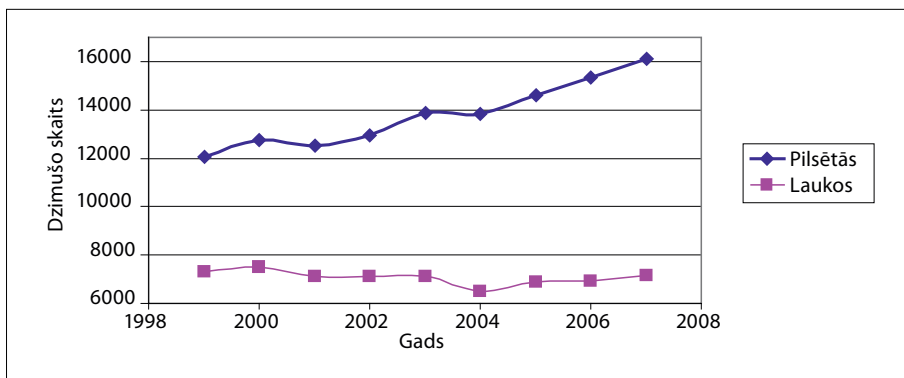
Dzemdību un dzimušo skaits Latvijā

Gads	Dzemdību skaits			Dzimušo skaits	Tai skaitā dzīvi dzimušie	Dzīvi dzimušo skaits pilsētās			Dzīvi dzimušo skaits laukos		
	Kopā	Ar dvīņiem	Ar trīņiem			Kopā	Zēni	Meitenes	Kopā	Zēni	Meitenes
1999	19351	206	2	19561	19396	12072	6174	5898	7324	3776	3548
2000	20230	172	2	20406	20248	12737	6529	6208	7511	3828	3683
2001	19614	180	4	19802	19664	12531	6357	6174	7133	3630	3503
2002	20006	208	3	20220	20044	12938	6627	6311	7106	3646	3460
2003	20910	222	2	21136	21006	13891	7163	6728	7115	3684	3431
2004	20235	231	2	20470	20334	13820	7103	6717	6514	3373	3141
2005	21376	241	5	21629	21497	14591	7542	7049	6906	3445	3464
2006	22149	252	2	22418	22264	15342	7777	7565	6922	3535	3387
2007	23095	293	3	23394	23273	16123	8179	7944	7150	3659	3491



5. attēls. Dzimušo skaita izmaiņas no 1999. līdz 2008. gadam

5. attēlā redzams, ka straujākais dzimušo skaita pieaugums sākās 2004. gadā un progresīvi paaugstinājās katru gadu. Kā zināms, 2004. gadā Latvija kļuva par Eiropas Savienības dalībvalsti. Ar šo faktu var izskaidrot dzimstības skaita palielināšanos, jo Eiropas Savienība piedāvāja finansiālo palīdzību, lai uzlabotu Latvijas ekonomiku, medicīnu, izglītību un citas jomas.



6. attēls. Dzimušo bērnu skaita izmaiņas no 1999. līdz 2007. gadam pilsētās un laukos

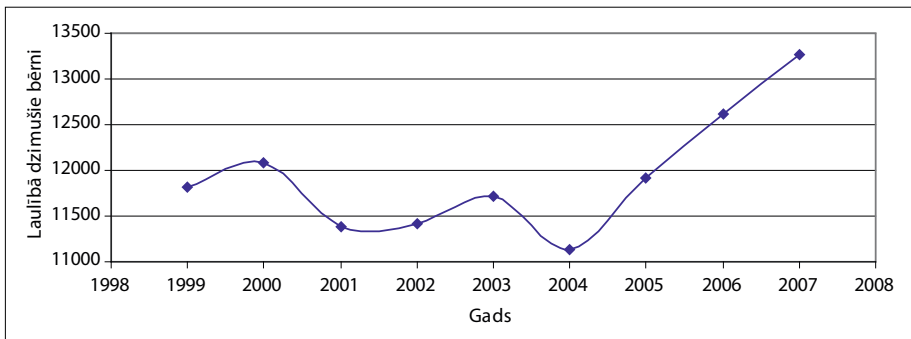
No 2004. līdz 2007. gadam dzimstības pieaugumu ietekmēja urbanizācija, proti, cilvēku migrācija no laukiem uz lielām Latvijas pilsētām.

Savukārt no 1999. līdz 2007. gadam dzimstību skaits laukos ir salīdzinoši stabils, izņemot 2004. gadu, kad tika novērots neliels dzimstību samazinājums.

4. tabula

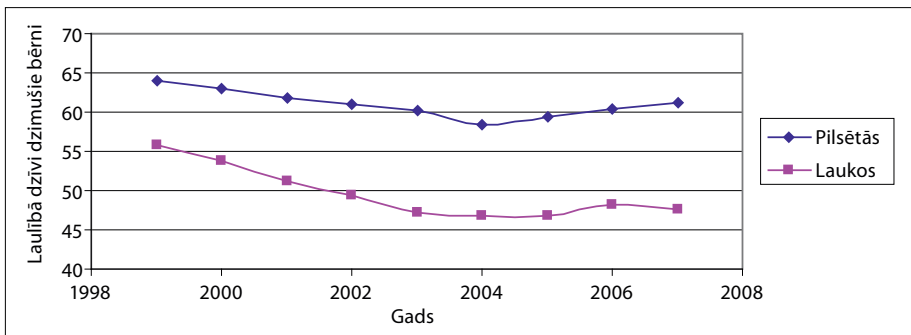
Laulībā dzimušie bērni

Gads	Dzīvi dzimušie			No tiem – laulībā dzimušie			Laulībā dzimušo īpatsvars, %		
	Latvijā	Pilsētās	Laukos	Latvijā	Pilsētās	Laukos	Latvijā	Pilsētās	Laukos
1999	19396	12072	7324	11820	7731	4089	60,9	64,0	55,8
2000	20248	12737	7511	12080	8038	4042	59,7	63,1	53,8
2001	19664	12531	7133	11391	7737	3654	57,9	61,7	51,2
2002	20044	12938	7106	11412	7904	3508	56,9	61,1	49,4
2003	21006	13891	7115	11715	8367	3348	55,8	60,2	47,1
2004	20334	13820	6514	11126	8084	3042	54,7	58,5	46,7
2005	21497	14591	6906	11916	8682	3234	55,4	59,5	46,8
2006	22264	15342	6922	12610	9277	3333	56,6	60,5	48,2
2007	23273	16123	7150	13273	9871	3402	57,0	61,2	47,6



7. attēls. Laulībā dzimušie bērni (1999–2007)

7. attēlā redzams, ka no 1999. līdz 2004. gadam laulībā dzimušo bērnu skaits viļņveidīgi palielinājās, savukārt no 2004. līdz 2007. gadam laulībā dzimušo bērnu skaits strauji pieauga.



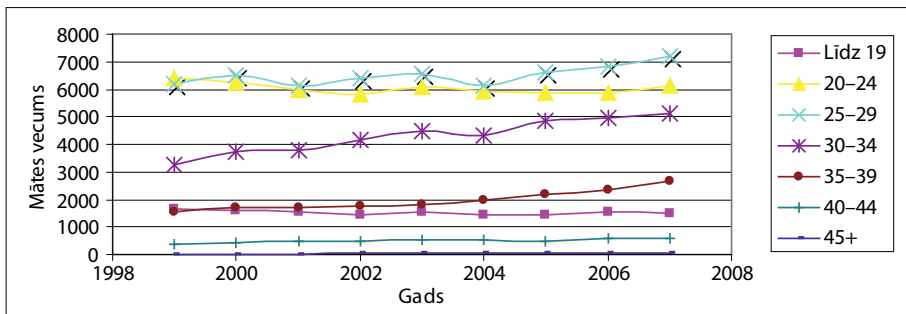
8. attēls. Laulībā dzimušo bērnu īpatsvara izmaiņas no 1999. līdz 2007. gadam pilsētās un laukos

8. attēlā redzams, ka no 1999. līdz 2007. gadam gan laukos, gan pilsētās tika novērota līdzīga tendence, proti, no 1999. līdz 2004. gadam laulībā dzimušo bērnu skaits gan laukos, gan pilsētās samazinājās. Savukārt no 2004. līdz 2007. gadam laulībā dzimušo bērnu skaits pieauga gan pilsētās, gan laukos. Tomēr 2007. gadā laukos to skaits nedaudz samazinājās.

5. tabula

Dzīvi dzimušie bērni pēc mātes vecuma

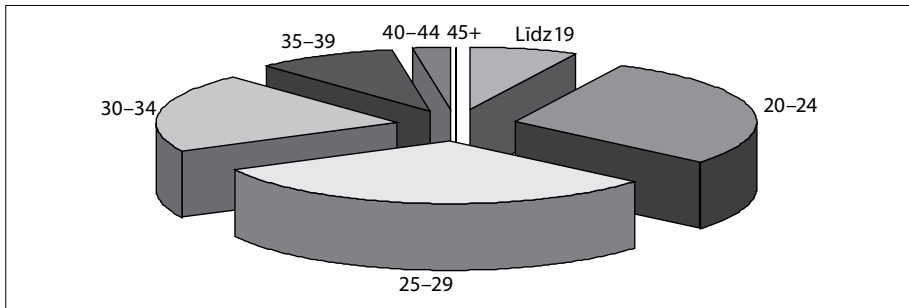
Gads	Kopā	Mātes vecums, gadi							Nav uzrādīts	Mātes vidējais vecums, bērnam piedzimstot			
		Līdz 19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45+		Kopā	Pirmajam	Otrajam	Trešajam un vairāk
1999	19396	1629	6376	6200	3250	1553	364	17	7	26,9	24,2	28,2	32,2
2000	20248	1606	6243	6491	3732	1714	438	21	3	27,3	24,4	28,7	32,5
2001	19664	1535	5969	6138	3807	1722	463	24	6	27,4	24,6	28,9	32,8
2002	20044	1457	5821	6381	4147	1746	455	31	6	27,6	24,8	29,1	32,7
2003	21006	1525	6099	6534	4485	1813	509	28	13	27,6	24,9	29,3	32,7
2004	20334	1459	5902	6156	4302	1967	514	29	5	27,7	25,0	29,6	33,1
2005	21497	1429	5848	6612	4871	2202	495	34	6	28,0	25,2	29,7	32,4
2006	22264	1548	5879	6804	4973	2366	599	31	4	28,0	25,3	29,9	32,7
2007	23273	1503	6152	7182	5142	2645	607	33	9	28,2	25,4	30,1	33,0



9. attēls. Mātes vecuma grupas īpatsvara izmaiņas no 1999. līdz 2007. gadam

9. attēlā ir redzams, ka no 1999. līdz 2007. gadam progresīvi pieaug dzemdētāju vecums, proti, pieaug 30–34 un 35–39 vecu dzemdētāju grupas īpatsvars, savukārt tās vecuma grupas īpatsvars, kurā ir līdz 19 gadus vecas dzemdētājas, nedaudz samazinās. Dominē 25–29 gadus vecu dzemdētāju grupa, kurai seko 20–24 gadu vecuma grupa.

Kā redzams 10. attēlā, lielāko vecuma grupu veido 25–29 gadus vecas mātes, tātad dzemdētāju vecums paaugstinās. To var skaidrot ar sievietes tiekšanos pēc karjeras. Otrajā vietā ierindojas 20–24 vecas, bet trešajā 30–34 vecas dzemdētājas. Tām seko 35–39 vecas mātes un dzemdētājas, kas vēl nav sasniegušas 19 gadus vecumu. Vismazākā ir vecuma grupa, ko veido dzemdētājas, kas ir vecākas par 45 gadiem.



10. attēls. Mātes vecuma grupas vidējais īpatsvars no 1999. līdz 2007. gadam

Jaundzimušā mātes vidējais vecums kopš 1995. gada pieaudzis par 2 gadiem un 2007. gadā sasniedza 28 gadus, bet 2010. gadā mātes vidējais vecums, piedzimstot pirmajam bērnam, bija 25,4 gadi vai par 1,9 gadiem lielāks nekā 1995. gadā.

Analizējot iegūtos demogrāfiskās statistiskas rādītājus, var secināt, ka Latvijā dominē tādi paši riska faktori kā Eiropas Savienībā.

Mūsuprāt, riska faktori, kuri visvairāk ietekmē dzimstību Latvijā, ir

- populācijas piramīda;
- ekonomiskā labklājība;
- ģimenes plānošanas iespējas;
- sociālie uzskati;
- sievietes izglītības līmenis.

Secinājumi

Darba gaitā tika atrasti un apkopoti riska faktori, kuri iespaido dzimstību Latvijā, Eiropā un pasaulē. Galvenie riska faktori, kuri iespaido dzimstību, ir

- 1) valsts politika – natalisms un antinatalisms;
- 2) populācijas piramīda;
- 3) ģimenes plānošanas iespējas;
- 4) sociālie un reliģiskie uzskati;
- 5) sievietes izglītības līmenis;
- 6) ekonomiskā labklājība;
- 7) nabadzības līmenis;
- 8) jaundzimušo mirstība;
- 9) urbanizācija;
- 10) tipisks precēšanās vecums;
- 11) pensijas pieejamība;
- 12) konflikts.

Analizējot iegūtos datus, var secināt, ka pasaules attīstītajās valstīs dominē šādi riska faktori (šajā grupā ietilpst Eiropas Savienības dalībvalstis, tātad arī Latvija):

- populācijas piramīda;
- ģimenes plānošanas iespējas;

- sociālie uzskati;
- sievietes izglītības līmenis;
- ekonomiskā labklājība;
- tipisks precēšanās vecums.

Savukārt mazāk attīstītajās valstīs demogrāfiskā situācija krasi atšķiras, jo pastāv citi riska faktori:

- natalisms un antinatalisms;
- reliģiskie uzskati;
- nabadzības līmenis;
- jaundzimušo mirstība.

Dzimsību Latvijā visvairāk ietekmē šādi riska faktori:

- populācijas piramīda;
- ekonomiskā labklājība;
- ģimenes plānošanas iespējas;
- sociālie un reliģiskie uzskati;
- sievietes izglītības līmenis.

Literatūra

1. Population Reference Bureau. Pieejams: http://www.prb.org/Datafinder/Geography/Summary.aspx?region=180®ion_type=2 –.
2. Eiropas Savienības oficiālā mājaslapa. Pieejams: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home>.
3. LR Centrālā statistikas pārvalde. Pieejams: <http://www.csb.gov.lv>.
4. Demogrāfija 2008. Latvijas Republikas Centrālā statistiskās pārvalde. Statistisko datu krājums.
5. Šrenks, B. Dzimsības samazināšanās Rīgā un viņas cēloņi. Rīga, 2002.
6. Pocius, A. Dzimsības kompleksa statistiskā analīze. Rīga, 2003.
7. Zvirdziņš, P. Demogrāfiskā attīstība Latvijā 21. gadsimta sākumā. Rīga, 2006.
8. Zvirdziņš, P. Demogrāfiskā attīstība Latvijas reģionos. Rīga, 2009.
9. European perinatal health report. Euro – Peristat, London, 2008.
10. CIA World Factbook. Pieejams: www.indexmundi.com/latvia/birht_rate.html.
11. Neonatal European Information System. Pieejams: www.euroneostat.org.
12. Directorate-General for Health and Consumers. Pieejams: <http://ec.europa.eu>.
13. European Society for Paediatric Research. Pieejams: www.espr.info.

Abstract

The aim of the article was to investigate into the risk factors that influence birth rates in Latvia, Europe, and the world and to identify for the main risk factors that influence the birth rates in Latvia.

The data bases of the Central Statistical Bureau of Latvia, Population Reference Bureau, and the European Union were used as sources.

The following risk factors that influence birth rates in Latvia, Europe, and the world were identified: 1) government policies – natalism and anti-natalism; 2) existing age-sex structure; 3) family planning opportunities; 4) social and religious beliefs; 5) female literacy levels; 6) economic prosperity; 7) poverty levels; 8) infant mortality; 9) urbanization; 10) typical age of marriage; 11) pension availability; 12) conflict.

Data analysis permits concluding that the main factors that affect the birth rates in the developed countries all over the world are the following (this group includes the European Union Member States): 1) existing age-sex structure, 2) family planning opportunities; 3) social beliefs; 4) female literacy levels; 5) economic prosperity; 6) typical age of marriage; 7) conflict.

In the developing countries, the factors that affect the birth rates are completely different: 1) government pro-natalist policies and anti-natalist policies; 2) religious beliefs; 3) poverty levels; 4) infant mortality.

The dominating factors that affect the birth rates in Latvia are the following: 1) existing age-sex structure; 2) family planning opportunities; 3) social beliefs; 4) female literacy levels; 5) economic prosperity.

Keywords: *risk factors that influence birth rates, birth rate, demography, existing age-sex structure.*

Joda deficīta samazināšanās Latvijas reģionos 2000.–2010. gadā: multifaktoriālā analīze

Decrease of Iodine Deficiency in Latvia in 2000–2010: Multifactorial Analysis

Mārtiņš Pūrmalis,¹ Marina Makrečka,² Ilze Konrāde,³ Valdis Pīrāgs¹

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

² Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas fakultāte
Dzirčiema iela 16, Rīga, LV-1007

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte
Dzirčiema iela 16, Rīga, LV-1007
E-pasts: *m.purmalis@gmail.com*

Hronisks joda deficīts var izraisīt dažādus attīstības un veselības traucējumus cilvēka organismā. 2000. gadā veiktais UNICEF pētījums parādīja, ka visā Latvijas teritorijā ir viegls, atsevišķos reģionos pat mērens joda deficīts (joda ekskrēcijas ar urīnu mediāna – 59 µg/l). Kopš 2000. gada situācija ar jodētā sāls izplatību Latvijā uzlabojusies, taču Latvijas iedzīvotāju diennakts joda patēriņš vēl joprojām ir nepietiekams.

Metodes un pacienti. Pētījums veikts Latvijas Endokrinologu asociācijas (LEA) zinātniskajā apsekojumā „Joda deficīta novērtējums Latvijā”. LEA apsekojuma gaitā tika apzināti 508 skolēni vecuma grupā 9–12 gadi no 23 Latvijas skolām. Apakšprojekta gaitā tika apsekoti 42 skolēni vecuma grupā 9–12 gadi no nejauši izvēlētas skolas Rīgā (Rīgas Pļavnieku sākumskola) un Latgalē (Līvānu vidusskola). Pēc starptautiski atzītas metodikas tika savākti urīna paraugi, spektrofotometriski tika noteikta joda ekskrēcija rīta urīna porcijā, rezultātu standartizējot pēc kreatinīna. Tika izmērīts visu LEA zinātniskajā apsekojumā iesaistīto skolu tuvākais attālums līdz jūrai un iegūti konfidenciāli dati par jodētā sāls pārdošanas apjomiem RIMI, *Supermetto* un *Maxima* veikalu tīklos. Tika izpētīts joda saturs Latvijas tirgū pieejamajos uztura bagātinātājos.

Rezultāti. Vidējā jodūrija Rīgā apsekojuma laikā bija 112 (SD 49) µg/g; Kurzemē 181 (SD 115) µg/g; Vidzemē 152 (SD 132) µg/g; Latgalē 150 (SD 98) µg/g un Zemgalē 150 (SD 139) µg/g. Viszemākais jodūrijas līmenis tika novērots Rīgā, visaugstākais – Kurzemē.

Iegūtie dati parāda, ka, salīdzinot ar 2000. gada apsekojuma rezultātiem, ir pieaugusi joda uzņemšana un pēc starptautiskiem standartiem Latvijas teritorijā vairs nav joda deficīta. Lineāra sakarība starp nodrošinājumu ar jodu un tuvāko attālumu līdz jūrai netika pierādīta ($R^2 = 0,0016$).

Sakarība starp jodētā sāls pārdošanas apjomiem katrā reģionā un vidējo jodūriju netika atrasta ($R^2 = 0,3015$). Joda saturs sāļi atbilst PVO noteiktajām normām

Apkopojot datus par tirgū pieejamiem jodu saturošiem multivitamīniem un pārtikas piedevām, tika atrastas 44 jodu saturošas pārtikas piedevas ar vidējo joda saturu 121,94 µg/l.

Atslēgvārdi: joda deficīts Latvijā, jodūrija, jodētā sāls.

Ievads

Hronisks joda deficīts uzturā un ar to saistītie vairogdziedzera hormonu sintēzes traucējumi izraisa daudzus veselības un attīstības traucējumus – hipotireozi, kāksli, garīgu atpalcību, kretīnismu, palielinātu jaundzimušo un bērnu mirstību [1]. Pētījumos pierādīts, ka hronisks joda deficīts asociējas ar palielinātu ļaundabīgāku vairogdziedzera audzēju formu biežumu pieaugušajiem [2].

1960. gadā Pasaules Veselības organizācija (PVO) publicēja pirmo globālo pārskatu par endēmisko strumu izplatību pasaulē. Šim pārskatam bija liela nozīme sabiedrības uzmanības pievēršanai joda deficīta problēmai. 1990. gadā Pasaules Veselības Asambleja pieņēma rezolūciju par joda deficīta likvidēšanu pasaulē. 1993. gadā PVO publicēja pirmo globālo joda deficīta datubāzi, kas bija balstīta uz kopējo strumas prevalenci pasaulē. Kā efektīvākā stratēģija joda deficīta mazināšanai pasaulē tiek atzīta vispārējā sāls jodēšanas programma.

Pēc PVO datiem, šobrīd 2 miljardi cilvēku pasaulē nepietiekamā daudzumā uzņem jodu ar uzturu. Eiropā nepietiekama joda uzņemšana ar uzturu vērojama 57% populācijas [1]. Nozīmīgākās nepietiekamas joda uzņemšanas sekas jaundzimušā, zīdaiņa un bērna periodā ir kretīnisma un garīgās atpalcības attīstība.

Eiropā kretīnisms kā joda deficīta izpausme pašreiz vērojams ārkārtīgi reti. Biežāka joda deficīta izpausme bērniem Eiropā šobrīd ir viegli kognitīvi traucējumi, kas izpaužas kā sliktākas sekmes skolā un samazinātas darbības. Bērnu IQ samazināšanās joda deficīta gadījumā vērtējama 10–15 punktu apmērā [3].

2000. gadā veiktais UNICEF pētījums parādīja, ka visā Latvijas teritorijā ir viegls, atsevišķos reģionos pat mērens joda deficīts (joda ekskrecijas ar urīnu mediāna – 59 µg/l; 76,8% apsekoto bērnu joda ekskrecija urīnā < 100 µg/l) [4]. Kopš 2000. gada situācija ar jodētā sāls izplatību Latvijā uzlabojusies. 2005. gadā pieņemti MK noteikumi Nr. 488 par brīvprātīgu sāls jodēšanu, tie nosaka minimāli un maksimāli pieļaujamo joda koncentrāciju pārtikas rūpniecībā un māsājniecībā izmantojamai sālij atbilstoši PVO rekomendācijām. Pēc 2005. gada Latvijā īstenota arī plaša jodētā sāls popularizēšanas programma, taču Latvijas iedzīvotāju diennakts joda patēriņš vēl joprojām ir nepietiekams. Pārtikas un veterinārā dienesta pārtikas centra „Latvijas iedzīvotāju visaptverošais pārtikas patēriņa pētījums” parādīja, ka Latvijas iedzīvotāji vidēji uzņem 62,02 µg joda dienā, kas ir 31% no ieteicamās uzņemamās dienas devas 200 µg/d. [5].

Materiāli un metodes

Pētījums tika izstrādāts kā apakšprojekts Latvijas Endokrinologu asociācijas zinātniskā apsekojuma „Joda deficīta novērtējums Latvijā” ietvaros. Tajā tika apsekoti 9–12 gadus veci skolēni, pavisam 508 bērni (241 zēni un 267 meitenes) no nejauši izvēlētām 23 Latvijas skolām Rīgā, Kurzemē, Vidzemē, Latgalē un Zemgalē. Apakšprojektā tika apsekoti 42 skolēni (15 zēni un 27 meitenes) no nejauši izvēlētās skolas Rīgā un Latgalē. Tika izvērtēta skolēnu nodrošinājuma ar jodu atkarība no ģeogrāfiskiem un ar uzturu saistītiem faktoriem.

Spektrofotometriski tika noteikta joda ekskrecija rīta urīna porcijā, izmantojot amonija persulfāta metodi pēc *Dunn J. T. et al.* (ICCID, 1993). Rezultāti tika standartizēti pēc kreatinīna koncentrācijas urīnā, lai novērstu dilūcijas efektu [6].

Izmantojot *Google Maps* un „*Zonum map tool*” online programmnodrošinājumu, tika izmērīts attālums no katras LEA zinātniskajā apsekojumā iesaistītās skolas līdz tuvākajam punktam Baltijas jūras piekrastē.

Tika iegūti konfidenciāli dati par katra jodētā sāls brenda pārdošanas apjomiem, kā arī jodētā sāls pārdošanas apjomiem katrā reģionā 2010. gadā RIMI, *Supernetto* un *Maxima* lielveikalu tīklos. Iegūtie dati tika standartizēti uz iedzīvotāju skaitu katrā reģionā.

Izmantojot interneta resursus, kā arī Pārtikas un veterinārā dienesta uztura bagātinātāju datubāzi, tika apkopoti dati par visiem šobrīd Latvijā reģistrētiem un pārdošanā esošiem jodu saturošiem vitamīniem un uztura bagātinātājiem – par joda koncentrāciju un joda IDD katrā no tiem.

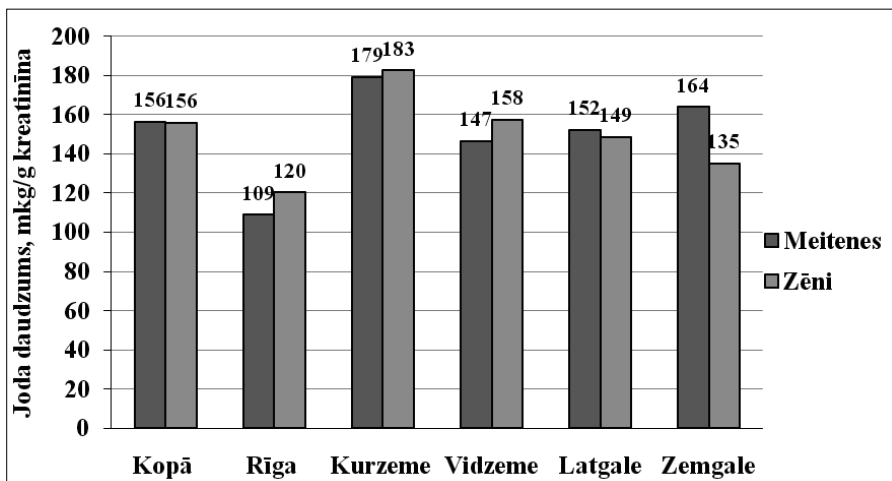
Rezultāti un diskusija

Iegūto jodūrijas datu interpretācija

Vidējās jodūrijas (kas standartizēta pēc kreatinīna) noteikšana visos Latvijas reģionos pēc puduru metodes atlasītās skolās ir laba metode joda deficīta izvērtēšanai Latvijas skolēniem. Standartizēšana pēc kreatinīna ļauj novērst dilūcijas efektu, līdz ar to atsevišķos urīna paraugos noteiktā jodūrijas mediāna labi korelē ar jodūrijas mediānu, kas noteikta 24 h urīna paraugos [7]

2010. gadā LEA apsekojumā tika iesaistītas tās pašas skolas un izmantota tā pati jodūrijas noteikšanas metodika kā 2000. gadā veiktajā pētījumā. Tas ļauj objektīvi salīdzināt abu pētījumu rezultātus un izdarīt secinājumus par Latvijas skolēnu nodrošinājumu ar jodu un tā izmaiņām dinamikā.

Apsekojuma gaitā tika apkopoti 508 urīna paraugi, vidējais aritmētiskais joda līmenis urīnā bija 156 (SD 120) $\mu\text{g/g}$ kreatinīna.



1. attēls. Apsekojumā iekļauto skolēnu vidējās jodūrijas salīdzinājums pa Latvijas reģioniem un dzimumiem (standartizēts pēc kreatinīna)

Vidējais aritmētiskais joda līmenis urīnā pa reģioniem: Rīgā 112 (SD 49) $\mu\text{g/g}$; Kurzemē 181 (SD 115) $\mu\text{g/g}$; Vidzemē 152 (SD 132); Latgalē 150 (SD 98) $\mu\text{g/g}$ un Zemgalē 150 (SD 139) $\mu\text{g/g}$. Viszemākais jodūrijas līmenis tika novērots Rīgā, visaugstākais – Kurzemē.

Salīdzinot jodūrijas rezultātus zēniem un meitenēm, vidējā jodūrija tiem kopumā bija vienāda – 156 $\mu\text{g/g}$ kreatinīna. Lielākā jodūrija gan meitenēm, gan zēniem bija Kurzemes skolās, mazākā – Rīgas skolās.

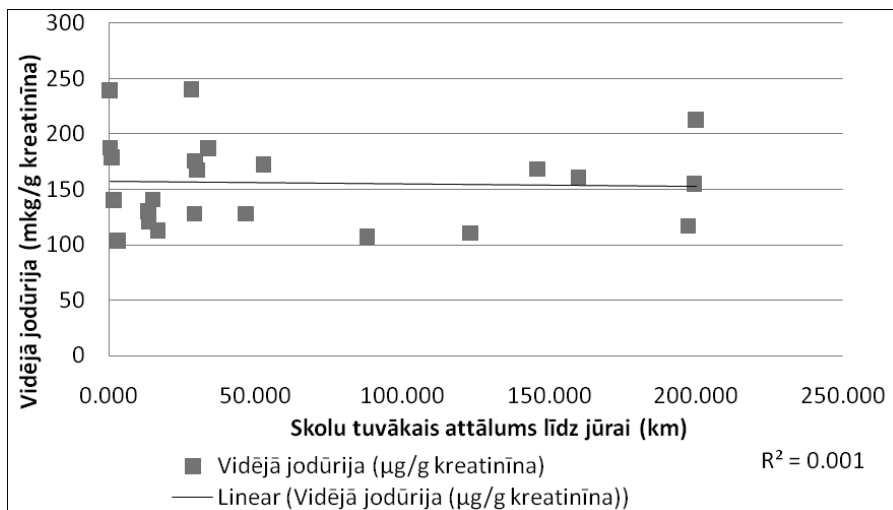
Salīdzinot ar apsekojuma rezultātiem, kas gūti 2000. gadā, vidējā jodūrija Latvijas skolēniem pieaugusi par 98 mg/l. Vidējā jodūrija Rīgā palielinājusies par 78 mg/l, Kurzemē par 122 mg/l, Vidzemē par 78 mg/l, Latgalē par 120 mg/l, Zemgalē par 78 mg/l. Vislielākās jodūrijas izmaiņas notikušas Latgalē, vismazākās – Rīgā.

Analizējot jodūrijas sadalījumu pa PVO noteiktajām joda deficīta pakāpēm, izteikts joda deficīts (jodūrija < 20 $\mu\text{g/g}$ kreatinīna) konstatēts 0,4% gadījumu, mērens joda deficīts (jodūrija 20–49 $\mu\text{g/g}$ kreatinīna) konstatēts 3,4% gadījumu, viegls joda deficīts (jodūrija 50–99 $\mu\text{g/g}$ kreatinīna) – 27,8% gadījumu. Jodūrija virs normas (200–299 $\mu\text{g/g}$ kreatinīna) konstatēta 12% gadījumu un pārmērīga jodūrija (> 300 $\mu\text{g/g}$ kreatinīna) – 8,5% gadījumu.

Apakšprojekta gaitā iegūtie rezultāti parādīja, ka vidējā jodūrija Rīgas Pļavnieku sākumskolā ir 117 (SD 50), vidējā jodūrija Līvānu vidusskolā – 157 (SD 95) $\mu\text{g/g}$ kreatinīna.

Joda deficīta atkarība no ģeokīmiskajiem faktoriem

Aprēķinātā korelācija starp vidējo jodūriju ($\mu\text{g/g}$ kreatinīna) un skolu tuvāko attālumu līdz jūrai izrādījās negatīva ($R = 0,016$).

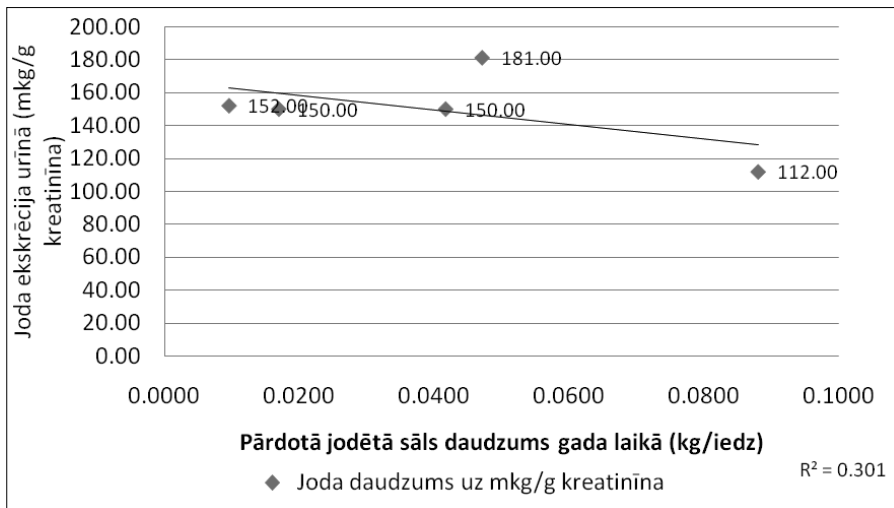


2. attēls. Korelācija starp skolu tuvāko attālumu līdz jūrai un vidējo jodūriju katrā skolā (standartizēts pēc kreatinīna)

Iegūtos rezultātus apstiprina arī citur pasaulē veikto ģeoķīmisko pētījumu dati, kuros tāpat nav pierādīta lineāra korelācija starp joda satura samazināšanos augsnē, palielinoties attālumam līdz jūrai. Ir pierādīta tikai sakarība, ka reģionos, kas atrodas > 50 km attālumā no jūras, joda koncentrācija augsnē visos gadījumos ir zema, salīdzinot ar piejūras reģioniem [8].

Joda deficīta atkarība no uztura faktoriem

Korelācija starp pārdotā jodētā sāls daudzumu RIMI, *Supernetto* un *Maxima* tīklos katrā reģionā gada laikā, standartizētu uz iedzīvotāju skaitu un vidējo jodūriju reģionos, izrādījās negatīva ($R = 0,3015$).



3. attēls. Korelācija starp vidējo jodūriju katrā reģionā (standartizēts pēc kreatinīna) un pārdotā jodētā sāls daudzumu katrā reģionā gada laikā (standartizēts pēc iedzīvotāju skaita)

Dati par pārdotā jodētā sāls daudzumu RIMI, *Supernetto* un *Maxima* tīklos gada laikā, standartizētu uz iedzīvotāju skaitu, parāda, ka vislielākais pārdotā jodētā sāls apjoms ir Rīgā (43,3%), bet vismazākais – Latgalē (5%).

Ierobežojošais faktors šajā gadījumā bija juridiskie aspekti, kas saistīti ar konfidencialu datu iegūšanu un izmantošanu.

Apkopojot datus par tirgū pieejamām jodu saturošām pārtikas piedevām, tika konstatēti 44 jodu saturoši multivitamīni un pārtikas piedevas ar vidējo joda saturu 121, 94 μg un vidējo IDD 81,29 (minimālais joda saturs – 33,3 μg, maksimālais joda saturs – 225 μg).

Secinājumi

LEA apsekojuma dati parāda, ka vidējā jodūrija visos Latvijas reģionos atbilst PVO noteiktajām normām. Taču 31,5% apsekojumā iekļauto skolēnu vēl joprojām uzņēmu jodu nepietiekamā daudzumā, kas var ietekmēt viņu attīstības potenciālu.

Nodrošinājums ar jodu apakšprojektā iekļautajās Rīgas Pļavnieku sākumskolā un Līvānu vidusskolā ir pietiekams.

Lai labāk izvērtētu skolēnu nodrošinājumu ar jodu Latvijas reģionos ilgākā laika posmā, nepieciešams pētīt strumas prevalenci, izmantojot portatīvās USG iekārtas.

Latvijas teritorijā nav vērojama lineāra sakarība starp nodrošinājumu ar jodu un apvidus attālumu līdz jūrai.

Nav tiešas sakarības arī starp nodrošinājumu ar jodu un jodētā sāls pārdošanas apjomiem katrā reģionā. Joda saturs visās tirgū pieejamajās sāls šķirnēs atbilst PVO noteiktajām normām.

Latvijas tirgū ir pieejams pietiekams jodu saturošo multivitamīnu un pārtikas piedevu klāsts.

Pateicības

Mārtiņš Pūrmalis izsaka pateicību LU MF Iekšējīgo slimību katedras vadītājam prof. Valdim Pīrāgam un LEA vadītājai doc. Ilzei Konrādei par atbalstu un vērtīgajiem padomiem pētījuma tapšanas laikā.

Literatūra

1. WHO. Iodine status worldwide. WHO global database on iodine deficiency, 2004.
2. Harach, H. R., Escalante, D. A., Day, E. S. *Endocrine Pathology*, 2002, V. 13(3), 175–781.
3. WHO, UNCF, ICCIDD. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. 3rd ed., 2007.
4. Sauka, M., Selga, G., Gerasimovs, G. Vai Latvijā ir joda deficīts? *Latvijas Ārsts*, 2002, Nr. 1, 38.–41.
5. Joffe, R., Ozoliņš, G., Šantare, D., Bartkevics, V., Mike, L., Briška, I. Pārtikas un veterinārā dienesta Pārtikas centra ziņojums „Latvijas iedzīvotāju visaptverošais pārtikas patēriņa pētījums, 2007–2009”, 2009.
6. Soldin, O. P. Controversies in urinary iodine determinations. *Clinical Biochemistry*, 2002, 35, 575–579.
7. WHO, UNCF, ICCIDD. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*, 3rd ed., 2007.
8. Johnson, C. C. Database of the iodine content of soils populated with data from published literature. *British Geological Survey Commissioned Report*, CR/03/004N, 2003.

Abstract

Long-lasting iodine deficiency has multiple adverse effects in humans. A study by UNICEF in 2000 revealed mild to moderate iodine deficiency in Latvia (UI median 59 µg/l). The situation has improved since then; however, daily iodine intake in Latvia is still being reported to be insufficient.

This study was performed as a sub-project of the study "Evaluation of iodine deficiency in Latvia" done by Latvian Endocrinology Society (LES). In the LES study there were 508 participants aged nine to 12 years from 23 schools selected at random. The-sub project involved 42 pupils from two schools in Rīga and Latgale selected at random. Spectrophotometric measurements of urinary iodine excretion (after Dunn, et al.) were performed, standardizing results according to the creatinine concentration. Proximity to the sea of the schools involved in the study was determined using Zonum map tools and Google Maps available online. Confidential data on the amount of iodized salt sold at "RIMI", "Maxima", and "Super Netto" supermarket chains were obtained. Iodine concentrations in commercially available multivitamin brands were determined.

The average UI in Rīga was 112 (SD 49) µg/g; in Kurzeme – 181 (SD 115) µg/g; in Vidzeme – 152 (SD 132) µg/g; in Latgale – 150 (SD 98) µg/g, and in Zemgale – 150 (SD 139) µg/g. The lowest UI level was observed in Rīga, the highest – in Kurzeme.

The average UI at Rīga Pļavnieki Primary School was 117 (SD 50) µg/g, the average UI at Līvāni Secondary School was 157 (SD 95) µg/g.

Analysis of iodine-containing multivitamins available in the market showed 44 iodized multivitamin brands with the average iodine concentration of 121.94 µg. No correlation between UI and proximity to the sea was found ($R^2 = 0.0016$). No correlation between UI and the amount of iodized salt sales was found ($R^2 = 0.3015$).

A ten-year follow-up indicated sufficient median iodine intake in children in Latvia. It shows that iodine deficiency could be effectively eliminated even without the Universal Salt Iodization Programme with the means of gradual changes in the eating habits of the population, spreading of supermarket chains, or increased usage of iodized salt. The role of proximity to the sea as the predominant factor in iodine deficiency has decreased.

Keywords: *iodine deficiency in Latvia, urinary iodine, iodized salt.*

LATVIJAS UNIVERSITĀTES RAKSTI
773. sējums. Medicīna. 2011

Izdevējs LU Akadēmiskais apgāds
Baznīcas ielā 5, Rīgā, LV-1010
Tālrunis: 67034535

Iespiests SIA "Latgales druka"
Baznīcas ielā 28, Rēzeknē, LV-4601
Tālrunis/fakss: 64625938