

GERDS HEROLDS un līdzautori

# IEKŠĶĪGĀS SLIMĪBAS

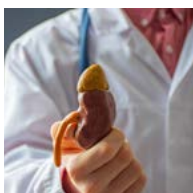
HEMATOLOĢIJA



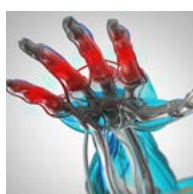
PNEIMONOĢIJA



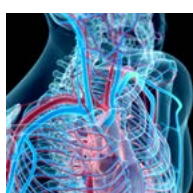
NEFROĢIJA



REIMATOĢIJA



ANGIOĢIJA



2021

# **IEKŠKĪGĀS SLIMĪBAS**

**GERDS HEROLDS un līdzautori**

2021  
LU Akadēmiskais apgāds

UDK 616  
He735

Gerds Herolds un līdzautori. *Iekšējīgās slimības*. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2021, 589 lpp.

Herold Gerd und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2019.

No vācu valodas tulkojuši Dr. Antra Briede, Dr. Rihards Engels, Dr. Roberts Feders, Dr. Anda Kadiša, Dr. Dana Kigitoviča, Dr. Annija Līce, Dr. Elīna Līce, Dr. Andra Pekša, Dr. Kārlis Rāčenis, Dr. Kaspars Rimicāns, Dr. Sabīne Upmale-Engela

Projekta vadītājs Dr. Roberts Feders

Projekta koordinatores: Dr. Dana Kigitoviča, Dr. Sabīne Upmale-Engela

Grāmatas izdošanu finansiāli atbalstījusi Latviešu ārstu un zobārstu apvienība



Latviešu Ārstu un Zobārstu Apvienība  
The Latvian Medical and Dental Association

Darbs tapis, balstoties uz daudzu iesaistīto personu iniciatīvu un nesavtīgu darbu.  
Par pamanītajām neprecizitātēm lūdzam ziņot: roberts@dr-feders.lv

Literārā redaktore Agita Kazakeviča

Maketētāja Andra Liepiņa

Vāka dizains Baiba Lazdiņa

- © Gerds Herolds, 2021
- © Tulkotāji, tulkojums latviešu valodā, 2021
- © Latvijas Universitāte, dizains un makets, 2021

ISBN 978-9934-18-663-9 (PDF)

# Saturs

Priekšvārds . . . . .	10
Ceļavārdi . . . . .	11
Saīsinājumi . . . . .	12
<b>HEMATOLOĢIJA</b> ( <i>tulk. K. Rimicāns</i> ) . . . . .	<b>15</b>
Citokīni . . . . .	16
<b>Sarkano asins ķermeņu slimības</b> . . . . .	<b>19</b>
Eritropoēze . . . . .	19
<b>Anēmija</b> . . . . .	<b>22</b>
Dzelzs vielmaiņa . . . . .	23
Dzelzs deficīts un dzelzs deficīta anēmija . . . . .	26
Megaloblastiskas anēmijas . . . . .	32
Hemolītiskas anēmijas . . . . .	39
Korpuskulāras hemolītiskas anēmijas . . . . .	44
Iedzimtā sferocitoze . . . . .	44
Enzimopētisku hemolītisku anēmiju pazīmes . . . . .	45
Glikozo- 6-fosfātdehidrogenāzes (G-6-PD) trūkums . . . . .	45
Piruvātkināzes (PK) deficīts . . . . .	46
Abnormāls hemoglobīns – hemoglobīna struktūras variācijas . . . . .	47
HbS un sirpjveida šūnu slimība . . . . .	47
HbC slimība . . . . .	48
HbE slimība . . . . .	48
Talasēmijas . . . . .	49
Paroksizmāla nakts hemoglobinūrija (PNH) . . . . .	51
Ekstrakorpuskulāras hemolītiskas anēmijas . . . . .	54
Antivielu izraisītas hemolītiskas anēmijas . . . . .	54
Hemolītiskas transfūzijas reakcijas (TR) . . . . .	56
Jaundzimušo hemolītiskā slimība ( <i>morbus haemolyticus neonatorum</i> ) . . . . .	58
Autoimūnhemolītiskas anēmijas (AIHA) . . . . .	59
Renāla anēmija . . . . .	63
Hronisku slimību izraisīta anēmija . . . . .	64
Vecuma anēmija . . . . .	65
Aplastiska anēmija (AA) . . . . .	66
<b>Balto asins ķermeņu un asinsrades orgānu slimības</b> . . . . .	<b>71</b>
Komplementa sistēma . . . . .	71
RES / RHS / MPS / MMS . . . . .	72

Granulopoēze . . . . .	73
Ekstramedulāras mielopoēzes sindroms . . . . .	74
Reaktīvās pārmaiņas . . . . .	75
Granulocitopēnija . . . . .	76
Agranulocitoze . . . . .	78
Granulocītu funkcionāli traucējumi . . . . .	79
Limfocīti . . . . .	79
Imūndeficīts . . . . .	81
Limfocitoze . . . . .	88
Limfocitopēnija . . . . .	88
<b>Ļaundabīgās limfomas . . . . .</b>	<b>89</b>
Hodžkina limfoma . . . . .	89
Nehodžkina limfoma (NHL) . . . . .	94
B šūnu Nehodžkina limfoma . . . . .	98
Folikulāra limfoma (FL) . . . . .	98
Marginālo zonu limfoma (MZL) . . . . .	99
Mantijšūnu limfoma (MCL) . . . . .	99
Difūza lielo B šūnu limfoma (DLBCL) . . . . .	100
Mediastināla lielo B šūnu limfoma (MLBCL) . . . . .	101
Bērkitā ( <i>Burkitt</i> ) limfoma un B šūnu priekšteču limfoblastu limfoma . . . . .	101
Ar HIV saistītā limfoma . . . . .	101
Primāra cerebrāla limfoma ( <i>primary central nervous system     lymphoma, PCNSL</i> ) . . . . .	102
Multiplā mieloma (MM) . . . . .	103
Imunocitoma (Valdenstrēma slimība) . . . . .	109
Mataino šūnu leikoze . . . . .	110
Hroniska limfātiska leukēmija (CLL) . . . . .	111
Primāra ekstranodulāra gastrointestinālā trakta limfoma . . . . .	115
T šūnu NHL limfomas . . . . .	117
Kutāna T šūnu limfoma . . . . .	117
Fungoīdā mikoze ( <i>mycosis fungoides, MF</i> ) . . . . .	117
Sezarī sindroms . . . . .	118
Perifērās T šūnu limfomas . . . . .	119
Angioimunoblastiska T šūnu limfoma . . . . .	119
Ekstranodulāra NK / T šūnu limfoma pēc nazālā tipa . . . . .	119
Lielšūnu anaplastiskā limfoma (T un NK šūnu tips) . . . . .	119
T priekštečšūnu limfoblastiskā limfoma . . . . .	119
<b>Leikēmijas . . . . .</b>	<b>121</b>
Akūta leikēmija . . . . .	122
Akūta mieloīda leikēmija (AML) . . . . .	123
Akūta limfātiska leikēmija (ALL) . . . . .	124

Hroniska mieloīda leukēmija ( <i>CML</i> ) . . . . .	131
<b>Hroniskas mieloproliferatīvas slimības (<i>CMPD</i>) . . . . .</b>	<b>135</b>
Īstā policitēmija ( <i>polycythemia vera, PV</i> ) . . . . .	135
Primārā trombocitēmija ( <i>ET</i> ) . . . . .	138
Primārā mielofibroze ( <i>PMF</i> ) . . . . .	140
Mastocitoze . . . . .	142
<b>Mielodisplastiskais sindroms (<i>MDS</i>) . . . . .</b>	<b>144</b>
<b>Audzēju iekšķīgo slimību terapija . . . . .</b>	<b>149</b>
<b>Paliatīvā aprūpe un pretsāpju terapija . . . . .</b>	<b>166</b>
Galvassāpes . . . . .	168
Migrēna . . . . .	169
<b>Amiloidozes . . . . .</b>	<b>170</b>
<b>Lizosomālās uzkrāšanās slimības . . . . .</b>	<b>174</b>
<b>Liesa . . . . .</b>	<b>178</b>
Hipersplēnijas sindroms . . . . .	179
Asplēnija (stāvoklis pēc splenektomijas); (iedzimta) . . . . .	180
Liesas plīsums (netraumatisks); (traumatisks) . . . . .	180
<b>Hemorāģiskās diatēzes . . . . .</b>	<b>181</b>
Asinsreces (hemostāzes) patoloģiskā fizioloģija . . . . .	183
Koagulopātiju iedalījums . . . . .	186
Hemofilija . . . . .	187
Villebranda-Jirgensa slimība ( <i>vWD</i> ) . . . . .	190
Diseminēta intravazāla koagulācija ( <i>DIK, angl. DIC</i> ) . . . . .	192
Trombocitopēnijas . . . . .	195
Trombotiska mikroangiopātija ( <i>TMA</i> ) . . . . .	200
Hroniska imūntrombocitopēniska purpura ( <i>ITP</i> ) . . . . .	202
Trombocītu funkcionāli traucējumi (trombocitopātijas) . . . . .	204
Vaskulārās hemorāģiskās diatēzes . . . . .	206
<b>PNEIMONOĻĢIJA (<i>tulk. A. Pekša, D. Kigitoviča, R. Feders</i>) . . . . .</b>	<b>207</b>
Elpošanas funkcijas traucējumi . . . . .	209
Ventilācijas traucējumi . . . . .	209
Plaušu funkcionālā diagnostika . . . . .	211
Elpošanas mazspēja . . . . .	220
Heroīna pārdozēšana . . . . .	224
Akūts respiratorā distresa sindroms ( <i>ARDS</i> ) – akūta elpošanas mazspēja . . . . .	225
Elpošanas traucējumi miegā . . . . .	227
Hiperventilācijas sindroms . . . . .	232
Plaušu asiņošana . . . . .	233
Bronhektāzes . . . . .	234

Atelektāzes . . . . .	236
Akūts bronhīts . . . . .	237
<b>Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) un hronisks bronhīts . . . . .</b>	<b>239</b>
<b>Plaušu emfizēma . . . . .</b>	<b>248</b>
<b>Bronhiālā astma . . . . .</b>	<b>254</b>
<b>Pneimonijas . . . . .</b>	<b>271</b>
Ar mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija (VAP) . . . . .	283
Pneimokoku infekcija . . . . .	284
<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib) infekcija . . . . .	285
Mikoplazmu infekcija . . . . .	286
Legioneloze . . . . .	286
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> infekcija . . . . .	288
Ornitoze . . . . .	289
Q drudzis . . . . .	289
Sibīrijas mēra ( <i>anthrax</i> ) pneimonija . . . . .	291
Adenovīrusa infekcija . . . . .	291
Respiratori sincitiāla vīrusa (RSV) infekcija . . . . .	292
Koronavīrusa infekcijas . . . . .	293
Pneimocistu pneimonija (PCP) . . . . .	296
<b>Kuņģa sulas aspirācija – Mendelsoņa sindroms . . . . .</b>	<b>297</b>
Lipīdpneimonija . . . . .	298
<b>Sistēmiskās mikozes . . . . .</b>	<b>298</b>
Kandidiāze (kandidoze) . . . . .	298
Aspergiloze . . . . .	299
Kriptokokoze . . . . .	300
Mukormikozes (cigomikozes – <i>zygomycosis</i> ) . . . . .	300
Fusarioze, <i>scedosporium</i> infekcijas . . . . .	301
<b>Intersticiālās plaušu slimības (IPS) (<i>interstitial lung disease, ILD</i>) . . . . .</b>	<b>303</b>
Idiopātiska plaušu fibroze (IPF) . . . . .	306
Plaušu Langerhansa šūnu histiocitoze (PLCH) . . . . .	307
Pneimokoniozes . . . . .	307
Silikoze . . . . .	308
Azbesta izraisītas pleiras un plaušu slimības . . . . .	309
Eksogēns alerģisks alveolīts (EAA) . . . . .	312
<b>Plaušu vēzis . . . . .</b>	<b>314</b>
Citi epiteliāli plaušu audzēji . . . . .	321
<b>Plaušu tūska . . . . .</b>	<b>322</b>
Plaušu sirds ( <i>COR pulmonale</i> ) . . . . .	325
<b>Pulmonālā hipertensija (PH) un hroniska plaušu sirds (<i>COR pulmonale, CPC</i>) . . . . .</b>	<b>325</b>

<b>Tuberkuloze</b> . . . . .	<b>330</b>
Netuberkulozas mikobaktērijas . . . . .	343
<b>Sarkoidoze</b> . . . . .	<b>347</b>
<b>Pneimotorakss</b> . . . . .	<b>351</b>
Pleiras tumori . . . . .	353
Pleirīts . . . . .	353
Šķidrums pleiras telpā . . . . .	354
<b>NEFROLOĢIJA</b> ( <i>tulk. D. Kigitoviča, K. Rāčenis</i> ) . . . . .	<b>357</b>
Glomerulonefrīts (GN) . . . . .	367
IgA-nefropātija (Beržē slimība s. <i>Morbus Berger</i> ) . . . . .	369
Plāno bazālo membrānu sindroms (benigna hematūrija) . . . . .	370
Olporta sindroms (iedzimts nefrīts) . . . . .	370
Akūts postinfekcijs (infekciju izraisīts) glomerulonefrīts . . . . .	371
Ātri progresējošs GN (ĀPGN) . . . . .	373
Nefrotiskais sindroms (vispārējā daļa) . . . . .	375
Glomerulonefrīti ar nefrotisko sindromu (speciālā daļa) . . . . .	378
Urīnceļu infekcija un pielonefrīts . . . . .	385
Akūts cistīts . . . . .	388
Akūts pielonefrīts . . . . .	388
Hronisks pielonefrīts . . . . .	389
Uretrīts . . . . .	394
Hantavīrusa infekcijas . . . . .	396
Tubulointerstiālas nieru slimības (TIN) . . . . .	397
IgG4 nefropātija . . . . .	399
Analģētisku vielu izraisīta nefropātija . . . . .	399
Aristolohīnskābes nefropātijas . . . . .	400
Endēmiska Balkānu nefropātija . . . . .	400
Ķīnas garšaugu nefropātija . . . . .	400
Orellanus sindroms . . . . .	400
Melamīna nieru bojājums . . . . .	401
Litija nefropātija . . . . .	401
Paraproteinēmijas izraisītas nieru slimības . . . . .	401
Daļēji nieru tubulāro funkciju traucējumi . . . . .	404
Iedzimtas nefropātijas . . . . .	405
Pseudobārtera sindroms . . . . .	412
Kontrastvielas inducēta nefropātija . . . . .	413
Akūta nieru mazspēja (ANM) . . . . .	414
Rabdomiolīze . . . . .	421
Hroniska nieru slimība (HNS) un urēmisks sindroms . . . . .	422
Orgānu ziedošana . . . . .	437



Kaulu un minerālvielmiņas traucējumi . . . . .	438
Renāla osteopātija . . . . .	438
Kalcifilakse . . . . .	441
Kardiorenāls sindroms (KRS) . . . . .	442
Nieru audzēji . . . . .	443
Nieru šūnu karcinoma (NŠK) . . . . .	443
Nefroblastoma . . . . .	446
Urolitiāze . . . . .	447

## **REIMATOLOĢIJA** (*tulk. A. Kadiša, S. Upmale-Engela, A. Briede, R. Engels*) . . . . . **453**

<b>Reimatoīdais artrīts (RA)</b> . . . . .	<b>454</b>
Stilla sindroms pieaugušajiem . . . . .	468
Spondiloartropātijas (SpA) . . . . .	469
Ankilozējošais spondilīts . . . . .	471
Reaktīvs artrīts (ReA) . . . . .	474
Psoriātisks artrīts (PsA) . . . . .	476
Enteropātisks artrīts / sakroileīts . . . . .	477
Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) . . . . .	478
<b>Saistaudu slimības jeb kolagenozes</b> . . . . .	<b>479</b>
Sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV) . . . . .	479
<i>Lupus</i> nefrīts (LN) . . . . .	485
Polimiozīts un dermatomiozīts . . . . .	487
Progresējoša sistēmiska sklerodermija (PSS) . . . . .	490
Šēgrēna sindroms (ŠS) . . . . .	494
Šārpa ( <i>Sharp</i> ) sindroms . . . . .	497
<b>Vaskulīti</b> . . . . .	<b>498</b>
I. Lielo asinsvadu vaskulīti . . . . .	499
Milzu šūnu arterīts (MŠA) un reimatiskā polimialģija (RPM) . . . . .	499
Takajasu ( <i>Takayasu</i> ) arterīts (TA) . . . . .	502
II. Vidēja lieluma asinsvadu vaskulīti . . . . .	503
Klasisks nodozais poliarterīts (cPAN) . . . . .	503
Kavasaki ( <i>Kawasaki</i> ) sindroms . . . . .	504
III. Sīko asinsvadu vaskulīts . . . . .	505
Ar ANCA saistītais sīko asinsvadu vaskulīts . . . . .	505
Granulomatoze ar poliangītu (GPA) . . . . .	505
Eozinofilā granulomatoze ar poliangītu . . . . .	508
Mikroskopiskais poliangīts (MPA) . . . . .	509
Ar ANCA nesaistīti sīko asinsvadu vaskulīti . . . . .	509
IgA vaskulīts (Šēnleina-Hēnoha ( <i>Schönlein-Henoch</i> ) purpura (ŠHP)) . . . . .	510
Krioglobulinēmisks vaskulīts (KV) . . . . .	511
Hipokomplementēmisks urtikārs vaskulīts (Anti-C1q-vaskulīts) . . . . .	511

IV. Dažāda lieluma asinsvadu vaskulīti . . . . .	512
Kogana ( <i>Cogan</i> ) sindroms . . . . .	512
Behčeta slimība ( <i>Morbus Behçet</i> ) . . . . .	512
Ar IgG4 saistīta slimība . . . . .	513
<b>Recidivējošs polihondrīts . . . . .</b>	<b>514</b>
<b>Fibromialģijas sindroms (FMS) . . . . .</b>	<b>515</b>
<b>Retroperitoneāla fibroze (RPF) . . . . .</b>	<b>517</b>
<b>Hronisks noguruma sindroms . . . . .</b>	<b>518</b>
<b>Deģeneratīvas locītavu slimības (artrozes) . . . . .</b>	<b>519</b>

## **ASINSVADU SLIMĪBAS – ANGIOLOĢIJA** (*tulk. A. Līce, E. Līce*) . . . . . 522

<b>Artēriju slimības . . . . .</b>	<b>522</b>
Perifēro artēriju okluzīvā slimība (PAOS) . . . . .	522
Akūta arteriāla oklūzija augšējās ekstremitātēs un apakšējās ekstremitātēs . . . . .	528
Obliterējošais trombangīts (OT) . . . . .	529
Cerebrovaskulāra slimība un insults . . . . .	530
Viscerālā okluzīvā artēriju slimība un akūta mezenteriāla išēmija . . . . .	540
Abdominālās aortas aneirisma (AAA) . . . . .	542
Torakālās aortas aneirisma (TAA) . . . . .	543
Aortas aneirismas disekcija . . . . .	544
Reino ( <i>Raynaud</i> ) sindroms (RS) . . . . .	546
<b>Venozās slimības . . . . .</b>	<b>548</b>
Vēnu varikoze (VV) . . . . .	548
Hroniska venoza mazspēja (HVM) . . . . .	551
Tromboflebīts . . . . .	553
Dziļo vēnu tromboze (DzVT) apakšējās ekstremitātēs . . . . .	554
Roku dziļo vēnu tromboze (R-DzVT) . . . . .	564
<b><i>Phlegmasia coerulea dolens</i> . . . . .</b>	<b>565</b>
Antifosfolipīdu sindroms (AFS) . . . . .	565
Venozas trombembolijas (VTE) profilakse un terapija . . . . .	566
Arteriālas trombozes profilakse . . . . .	574
<b>Embolija . . . . .</b>	<b>577</b>
Holesterīna embolija . . . . .	578
Plaušu artērijas trombembolija (PATE) . . . . .	578
Pulmonāla audzēja trombotiska mikroangiopātija . . . . .	584
<b>Limfvadu slimības . . . . .</b>	<b>585</b>
Limfangīts . . . . .	585
Roze ( <i>erysipela</i> ) . . . . .	585
Limfātiskā tūska . . . . .	587
Limfātiskās sistēmas audzēji . . . . .	588

## Priekšvārds

Gerds Herolds ir slavenas “Iekšķīgo slimību” grāmatas autors, kura tiek izdota jau kopš 1980. gada (vācu valodā *Gerd Herold und Mitarbeiter* “Innere Medizin”) – grāmatas izdevums ik gadu tiek atjaunots. Šo materiālu izmanto medicīnas studiju apgūšanā ne tikai visā Vācijā, bet arī pārējās vāciski runājošās zemēs, kā arī citviet, kur tā ir tulkota. Vācijā medicīnas fakultātēs šī ir visplašāk izmantotā mācību literatūra, apgūstot iekšķīgās slimības. Tāpat to bieži izmanto klīniskajā praksē rezidenti un sertificēti ārsti, kad nepieciešama īsa, kodolīga un konkrēta, bet tajā pašā laikā vispusīga informācija par kādu tēmu iekšķīgajās slimībās. Jau šobrīd grāmata tiek tulkota 15 valodās, ieskaitot, krievu, angļu, poļu un igauņu. Grāmatas popularitāte skaidrojama ar tās vienoto un vienkāršo pieeju, kā arī atbilstību jaunākajām vadlīnijām un pierādījumiem medicīnā iekšķīgajās slimībās. Tā bieži tiek izmantota ne tikai mācībās, bet arī gatavojoties ārsta grāda, sertifikācijas un citiem eksāmeniem.

Pirmais tulkojums latviešu valodā tika izdots pēc Dr. Roberta Federa iniciatīvas 2017. gadā, lasītājiem nodrošinot kardioloģijas sadaļu. Drīz pēc tam Dr. R. Federa vadībā tika uzsākta arī pārējo daļu tulkošana, ko veica gan ārzemēs, gan Latvijā praktizējošu ārstu komanda. Šajā elektroniskajā izdevumā ir latviskota nefroloģijas, pulmonoloģijas, reimatoloģijas, vaskulārās medicīnas un hematoloģijas daļa.

Mūsu mērķis ir palielināt latviešu valodā pieejamo uz pierādījumiem balstīto mācību literatūru medicīnā. No tā iegūst ne tikai medicīnas studenti, rezidenti, ģimenes ārsti, bet gan jebkurš medicīnas nozares profesionālis.

Tulkotāju komanda īpaši vēlas pateikties Latviešu ārstu un zobārstu apvienībai par atbalstu un finansiālo palīdzību izdevuma sagatavošanā!

Dr. Roberts Feders

## Ceļavārdi

Latviešu ārstu un zobārstu apvienība (LĀZA) ar lielu prieku uzņēmusies segt ar Gerda Herolda grāmatas “Iekšķīgās slimības” izdošanu saistītās izmaksas. Šī mācību un praktiskam ārstniecības darbam noderīgā literatūra nu bez maksas būs pieejama latviski lasošajiem ārstiem un medicīnas studentiem.

Pēc Dr. Roberta Federa iniciatīvas pieņemts liels izaicinājums un kopīgiem spēkiem paveikts vērtīgs darbs. Izaicinājumus saskatu daudzo svešvārdu tulkošanā, atrodot tiem atbilstošus latviskus terminus, kā arī rūpējoties par grāmatas satura atjaunināšanu nākotnē. Laikam ritot, mainās ne tikai ārstēšana, bet arī izpratne par slimību izcelsmi un diagnostikas paņēmieni.

Gerda Herolda rokasgrāmatas priekšrocība ir tās konspektīvisms, nezaudējot precizitāti.

Spēja sarežģītas lietas paskaidrot īsi, kodolīgi un atmiņā paliekoši ir māksla.

1985. gadā latviski iznāca mana tēva Ilmāra Lazovska sarakstītā grāmata “Iekšķīgo slimību pamati”. Katru sadaļu ievadīja īss pārskats, izceļot būtisko. Savam laikam neraksturīgi – garu, grūti uztveramu, no krievu valodas pārliktu tekstu vietā dienasgaismu ieraudzīja intuitīvi uztverams labā latviešu valodā uzrakstīts oriģināls mācību līdzeklis, kurā bija viegli orientēties un atrast meklēto. Toreiz grāmatu varēja uztvert kā gaismas staru vispārējā pelēcībā.

Dr. Gerda Herolda grāmata pēc apjoma, izklāsta skaidruma un būtiskā akcentēšanas atsauc atmiņā “Iekšķīgo slimību pamatus”. Ja 1985. gada grāmata bija kā gaismas stars, tad Dr. Roberta Federa un kolēģu veiktais līdzinās bākaī, kura 35 gadus vēlāk daudz atšķirīgākā situācijā dod skaidru skatījumu uz būtisko slimību diagnostikā un ārstēšanā. Mūsu globalizētajā, ņirbošajā pasaulē ar neskaitāmām, reizumis pretrunīgām vadlīnijām, ko nereti nosaka deklarētas un nedeklarētas personiskas un komerciālas intereses, nepastarpināts un no interešu konfliktiem neatkarīgs redzējums ir būtiski nepieciešams. Tas atbilst LĀZA mērķim – “veicināt veselības aprūpē un zinātnē iesaistīto studentu, rezidentu un ārstu, un zobārstu sadarbību un izglītību”. Tamdēļ esam priecīgi pievienot savu finansiālo artavu šī lielā darba novadīšanā līdz rezultātam.

No sirds izsaku pateicību Dr. Robertam Federam un visai tulkotāju komandai par veikumu!

Dr. Juris Lazovskis, LĀZA vicepriekšsēdis

# Saīsinājumi

AAA	- abdoīnālās aortas aneirisma	CMPD	- hroniska mieloproliferatīva slimība
AA	- aplastiska anēmija	cPAN	- klasisks nodozais poliarterīts
AAT	- alfa1 antitripsīns	CPC	- hroniska plaušu sirds ( <i>cor pulmonale</i> )
ACI	- <i>a. carotis interna</i>	CPX	- <i>cardiopulmonary exercise testing</i>
ACM	- <i>a. cerebri mediae</i>	CSŠ	- cerebrospīnālais šķidrums
AD	- aneirisma disekcija	CTCL	- kutāna T šūnu limfoma
ADPKD	- autosomāli dominanta policistiska nefropātija	CTN	- hronisks tubulointerstiāls nefrīts
AFA	- antifosfolipīdu antivielas	CVID	- parastais mainīgais imūndeficīts ( <i>common variable immunodeficiency</i> )
AFS	- antifosfolipīdu sindroms	DCT	- tiešais Kūmsa tests
AHI	- apnojas-hipopnojas indekss	DDD	- blīvo depozītu slimība ( <i>dense deposit disease</i> )
AIHA	- autoimūnhemolītiska anēmija	DIK	- diseminēta intravazāla koagulācija
AKI	- dialīzes atkarīga nieru mazspēja ( <i>acute kidney injury</i> )	DL	- plaušu pārnese koeficients
AL	- akūta leikēmija	DLBCL	- difūza lielo B šūnu limfoma
ALL	- akūta limfātiska leikēmija	DM	- dermatomiozīts
ALS	- amiotrofā laterālā skleroze	DSA	- digitālā subtrakcijas angiogrāfija
AMI	- akūta mezenterīāla išēmija	DzVT	- dziļo vēnu tromboze
AML	- akūta mieloida leikēmija	EAA	- eksogēns alerģisks alveolīts
ANCA	- antineitrofilās citoplazmatiskās antivielas	EBUS	- endobronhiālā ultrasonogrāfija
ANM	- akūta nieru mazspēja	EBV	- Epstein-Bāras vīruss
Anti CCP Av	- antivielas pret ciklisko citrulinējošo peptīdu	ECMO	- ekstrakorporāla membrānu oksigenācija
AOD	- aterosklerotiska okluzīvā slimība	EGF	- epidermālais augšanas faktors ( <i>Platelet-derived Growth Factor, PDGF</i> )
ĀPGN	- ātri progresējošs glomerulonefrīts	EPO	- eritropoētīns
APL	- akūta promielocītu leikēmija	ESA	- eritropoēzi stimulējoši aģenti
APTL	- aktivētais parciālais tromboplastīna laiks	ESLW	- ekstrakorpāla triecienviļņu litotripsija
ARDS	- akūts respiratorā distresa sindroms	ET	- primārā trombocitēmija
ARI	- akūta respiratorā infekcija	EVAR	- endovaskulāra aortas revascularizācija
AT	- antitrombīns	FDG-PET	- fluora dezoksiglikozes pozitronu emisijas tomogrāfija
ATN	- akūts tubulointerstiāls nefrīts	FMS	- fibromialģijas sindroms
BAL	- bronhoalveolāra lavāža	FPA	- fibrinopeptīds A
BLTX	- bilaterāla plaušu transplantācija	FSGS	- fokāla segmentāla glomeruloskleroze
CD	- cukura diabēts	G-CSF	- <i>granulocyte stimulating factor</i>
CF	- cistiskā fibroze	GDP	- glikozes degradācijas produkti
cIMF	- hroniska idiopātiska miofibroze	GK	- glikokortikosteroīdi
CKD	- hroniska nieru slimība ( <i>chronic kidney disease</i> )	GN	- glomerulonefrīts
CLL	- hroniska limfātiska leikēmija	GU	- gonokoku uretrīts
CMA	- centrāla miega apnoja	Hb	- hemoglobīns
CML	- hroniska mieloida leikēmija	HD	- hemodialīze
CMMoL	- hroniska mielomonocitāra leikēmija	HF	- hemofiltrācija

HIT	– heparīna inducēta trombocitopēnija	MSS	– miofasciālais sāpju sindroms
HNS	– hroniska nieru slimība	MŠA	– milzu šūnu arterīts
HoloTC	– holotranskobalamīns	MTX	– metotreksāts
HOPS	– hroniska obstruktīva plaušu slimība	MZL	– marginālo zonu limfoma
HRCT	– augstas izšķirtspējas datortomogrāfija ( <i>high resolution computer tomography</i> )	NAIT	– neonatāla autoimūna trombocitopēnija
Ht	– hematokrīts	NET	– neiroendokrīns tumors
HUS	– hemolītiski urēmiskais sindroms	NFK	– nefrakcionētais heparīns
HVM	– hroniska vēnu (venoza) mazspēja	NHL	– Nehodžkina limfoma
ICH	– intracerebrāla hematoma	NIV	– neinvazīva intermitējoša ventilācija
ICT	– netiešais Kūmsa tests	NK	– dabiskās galētājšūnas
IFN	– interferoni	NOMI	– neokluzīva mezenterīāla išēmija
IGH	– inhalējamie glikokortikosteroīdi	NPDHL	– nodulāra limfocītdominējoša Hodžkina limfoma
IIP	– idiopātiska intersticiālā pneimonija	NPL	– nesteoīdie pretiekaisuma līdzekļi
IL	– interleikīni	NPS	– nagu ceļa kaula sindroms
IPS	– intersticiālās plaušu slimības	NSCLC	– nesīkšūnu plaušu vēzis ( <i>non small cell lung cancer</i> )
ITP	– imūntrombocitopēniska purpura	NSF	– nefrogēna sistēmiska fibroze
JIA	– juvenils idiopātisks artrīts	NŠK	– nieru šūnu karcinoma
KRS	– kardiorenāls sindroms	NTM	– netuberkulozās mikobaktērijas
KSS	– koronārā sirds slimība	OAK	– orālie antikoagulanti
KV	– krioglobulīnēmisks vaskulīts	OAR	– atvērta aortas operācija ( <i>open aortic operation</i> )
LA	– lupus antikoagulantu tests	ODTS	– organisko putekļu toksiskais sindroms ( <i>organic dust toxic syndrome</i> )
LABA	– ilgās darbības inhalējamie simpatomimētiķi	OGK	– orālie glikokortikosteroīdi
LAMA	– ilgās darbības parasimpatomimētiķi	OMAS	– obstruktīvas miega apnojas sindroms
LN	– lupus nefrīts	OMF	– osteomielifibroze
LPH	– labdabīga prostatas hiperplāzija	OMI	– okluzīva mezenterīāla išēmija
LTBI	– latentā tuberkulozes infekcija	OMS	– osteomieloskleroze
LTRA	– leukotriēnu receptoru antagonisti	OT	– obliterējošais trombangīts
LTX	– plaušu transplantācija	PAH, PH	– pulmonāla arteriāla hipertensija, pulmonāla hipertensija
MALT	– <i>mucosa associated lymphatic tissue</i> , <i>MALT lymphome</i>	PAOS	– perifēro artēriju okluzīvā slimība
MAS	– makrofāgu aktivācijas sindroms	PAR	– pseidoalerģiska reakcija
MCD	– minimālo pārmaiņu glomerulopātija	PASS	– perifēro artēriju slēguma slimība
MCH	– vidējais hemoglobīna saturs šūnā	PATE	– plaušu arteriālā trombembolija
MCL	– mantijšūnu limfoma	PBI	– potītes brahiālais indekss
MCTD	– jaukta saistaudu sistēmas slimība ( <i>mixed connective tissue disease</i> )	PCNL	– perkutāna nefrolitotomija
MCV	– vidējais šūnas tilpums	PCNSL	– <i>primary central nervous system lymphoma</i>
MDS	– mielodisplastiskais sindroms	PCP	– pneimocistu pneimonija
MF	– fungoīdā mikoze	PCWP	– pulmonālo kapilāru iekļīšanās spiediens ( <i>pulmonary capillary wedge pressure</i> )
MLBCL	– mediastināla lielo B šūnu limfoma	PET	– pozitronu emisijas tomogrāfija
MM	– multiplā mieloma	PH	– pulmonālā hipertensija
MMS	– monocītu-makrofāgu sistēma	PK	– piruvātkināze
MPA	– mikroskopiskais poliāngīts	PLCH	– plaušu Langerhansa šūnu histiocitoze
MPGN	– mesangiokapilārs glomerulonefrīts	PM	– polimiozīts
MPS	– monocītu-fagocītu sistēma	PMF	– primāra mielofibroze
MR ( <i>MRI</i> ) vai MRT	– magnētiskā rezonanse, magnētiskās rezonances tomogrāfija		
mPAP	– vidējais pulmonālo artēriju spiediens		

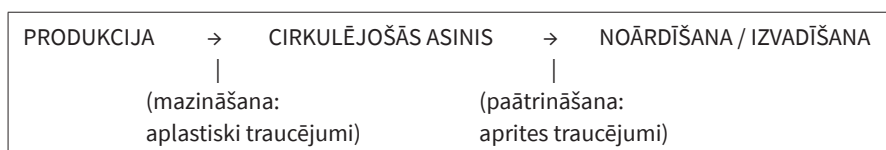
PNH	- paroksizmāla nakts hemoglobīnūrija	SVE	- subkortikāla vaskulāra encefalopātija
PsA	- psoriātisks artrīts	ŠHP	- Šēnleina-Hēnoha purpura (IgA vaskulīts)
PSI	- protonu sūkņu inhibitori	ŠS	- Šēgrēna sindroms
PSS	- progresējoša sistēmiska sklerodermija	TA	- Takajasu arterīts
PTA	- perkutāna translumināla angioplastija	TAA	- torakālās aortas aneirisma
PTP	- posttransfūzijas purpura	TAS	- trombopoēzi stimulējošie aģenti
PTS	- posttrombotiskais sindroms	T-ASS	- Thrombo-ASS
PVO	- Pasaules Veselības organizācija	TC	- transkobalamīns
RA	- reimatoīdais artrīts	TEA	- trombandarterektomija
RCSV	- atgriezenisks (reversibls) cerebrāls vazokonstriktijas sindroms	TIL	- tranzitora išēmiska lēkme
R-DzVT	- roku dziļo vēnu tromboze	TIN	- tubulointerstiālas nieru slimības
ReA	- reaktīvs artrīts	TKI	- tirozīnkināzes inhibitori
RES	- retikuloendoteliālā sistēma	TMA	- trombotiska mikroangiopātija
RF	- reimatoīdais faktors	TNF	- tumora nekrozes faktori
RHS	- retikulohistiocitārā sistēma	TR	- transfūzijas reakcija
RIT	- radioimūnterapija	TOAK	- tiešie orālie antikoagulanti
RPF	- retroperitoneāla fibroze	TOS	- <i>Thoracic-outlet</i> sindroms
RPI	- retikulocītu produkcijas indekss	tPA	- alteplāze
RPM	- reimatiskā polimialģija	TRALI	- masīva transfūzija ( <i>transfusions-related acute lung injury</i> )
RS	- Reino sindroms	TTP	- trombotiski trombocitopēniska purpura
RSO	- radiosinoviortēze	UCI	- urīnceļu infekcija
RSV	- respiratori sincitiāls vīruss	URS	- ureteroendoskopija
SABA	- īsas darbības inhalējami simpatomimētiķi ( <i>short acting <math>\beta_2</math> agonists</i> )	VAP	- ar mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija
SAMA	- īsas darbības parasimpatolītiķi	VATS	- videoasistēta torakoskopija
SCLC	- sīkšūnu plaušu vēzis ( <i>small cell lung cancer</i> )	VUR	- veziko-uretero-renāls reflukss
SK	- streptokināze	VV	- vēnu varikoze
SpA	- spondiloartropātija	vWD	- Villebranda-Jirgena slimība
SSc	- sistēmiskā sklerodermija (skleroze)	vWF	- Villebranda faktors
SSV (SLE)	- sistēmiska sarkanā vilkēde	ZMMH	- zemas molekulasmasas heparīns
sTfR	- transferīna receptori serumā		

# HEMATOLOĢIJA

## Ievads

Asinīs nosakāmie parametri ir asins sistēmas radītāji, kuru lielumu citu starpā ietekmē asins elementu veidošanās un noārdīšanās.

**Normāls asins tilpums** ir ap 70 ml/kg (veido ap 1/14 ķermeņa svara).



**Asins šūnu elementu daudzuma samazināšanos** var radīt:

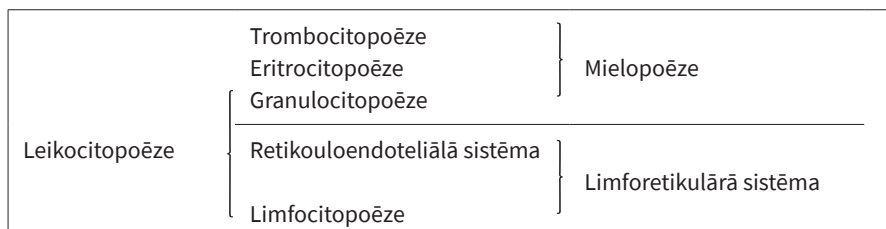
- samazināta produkcija;
- palielināta noārdīšana / izvadīšana;
- a un b kombinācija.

**Hematokrītu** definē kā procentuālā tilpuma daļu, ko veido asinīs cirkulējošie elementi. Veseliem cilvēkiem 96 % hematokrīta veido eritrocīti, tāpēc šis parametrs raksturo galvenokārt eritrocītu daļu asinīs.

**Fondu (pool) teorija.** Asins šūnu elementus var iedalīt vairākās kopās jeb fondos:

- Cilmes šūnu fonds:** rezerves nediferencētās pirmās līnijas kaulu smadzeņu cilmes šūnas, no kurām veidojas mielo-, eritro- un trombopoēzes (otrās līnijas) cilmes šūnas.
- Prolifērācijas un nobriešanas fonds:** asins šūnu grupa, ko aktivē no perifērijas saņemti signāli par paaugstinātu vajadzību pēc šūnām.
- Rezerves fonds:** šūnu daudzums, kas ir 20 reizi lielāks par funkcionālo fondu.
- Funkcionālais fonds:** normālu nosacījumu gadījumā vispirms tiek izmantotas nobriedušās asinīs cirkulējošās un kaulu smadzenēs atrodošās šūnas, piemēram, bezkodola nobriedušie eritrocīti.

## Asins šūnu veidošanās (hemopoēzes) iedalījums





# CITOKĪNI

Citokīni ir proteīni un glikoproteīni, kas regulē hematopoētisko šūnu augšanu un diferencēšanos (produkciju, aizsargfunkciju u. c.). Spēcīgākie iekaisumu veidojošie citokīni ir IL-1 un TNF alfa.

## 1. Interferoni (IFN)

**IFN alfa:** monocītu sintezēts. Izmantojamie preparāti: IFNalfa-2a (*Roferon*<sup>®</sup>-A), IFNalfa-2b (*IntronA*<sup>®</sup>); pegilētie interferoni: PEG-IFNalfa-2a (*Pegasys*<sup>®</sup>) un PEG-IFNalfa-2b (*Pegintron*<sup>®</sup>) to ilgā pussabrukšanas perioda dēļ var ievadīt tikai reizi nedēļā.

**IFN bēta:** fibroblastu sintezēts; IFNbēta-1a (*Avonex*<sup>®</sup>, *Rebif*<sup>®</sup>), IFNbēta-1b (*Betaferon*<sup>®</sup>, *Extavia*<sup>®</sup>).

**IFN gamma:** T limfocītu sintezēts; preparāti: IFNgamma-1b (*Imukin*<sup>®</sup>).

### Darbība

- **Imūnmodulācija ar dabisko galētājšūnu aktivizēšanu:** aktivizē akrofāgus, dabiskās galētājšūnas (NK), citotoksiskās T šūnas u. c.
- **Antivirāla aktivitāte ar vīrusu replikācijas cikla kavēšanu:** piemēram, akūta un hroniska C vīrushepatīta, kā arī hroniska B vīrushepatīta terapija.
- **Pretaudzēju aktivitāte** (antiproliferatīva, citotoksiska un diferencēšanos inducējoša darbība): piemēram, matšūnu leukēmijas, kutānās T šūnu limfomas, mielo-proliferatīvu slimību, Kapoši (*Kaposi*) sarkomas terapija.

### Interferonu terapijas blakusparādības, piemēram:

- Lokālas reakcijas injekcijas vietā.
- **Gripai līdzīgi simptomi** (piemēram, drudzis, mialģijas, cefalģija) ir no devas atkarīgi un vērojami visiem pacientiem (→ iespējama terapija ar paracetamolu vai ibu-profēnu).
- Gastrointestinālas blaknes (15 %).
- Trombo- un leukocitopēnija (devas ierobežota).

**Neirotoksiskas blakusparādības:** koncentrēšanās un atmiņas traucējumi (40 %), depresija (20 %), garšas izmaiņas, apjukums, galvas reibonis, perifēra polineuropātija, retinopātija.

- Autoimūnu slimību paasinājums un autoantivielu veidošanās (> 20 %).
- Vairogdziedzera funkciju traucējumi.
- Hepatotoksiska reakcija ar GGT un bilirubīna pieaugumu.

### IFN terapijas kontraindikācijas:

- Autoimūns hepatīts un aktīvas autoimūnas slimības.
- Dekompensēta aknu ciroze (C klase pēc Čailda (*Child*) skalas).
- Reakcija pēc orgānu transplantācijas un imūnsupresijas.
- Psihozes, ārstējama depresija, cerebrālas izcelsmes muskuļu krampji.
- Grūtniecība.
- Trombocitopēnija (< 50 000/μl).
- Leukocitopēnija (< 2000/μl).

- Neārstēta vai nesekmīgi ārstēta atkarības slimība (alkohols, narkotikas).
- Pacienta līdzestības trūkums.

## 2. Interleikīni (IL)

Regulatorproteīni (IL-1-35), kas nodrošina komunikāciju starp limfocītiem, granulocītiem un makrofāgiem (limfocītu aktivēšana, proliferācija un diferencēšanās, granulocītu un makrofāgu aktivēšana, iekaisuma reakcijas u. c.).

IL-2 veicina perifēro asiņu limfocītu diferencēšanos tā saucamajās limfokīna aktivētājās galētājšūnās (**LAK šūnas**), kas specifiski lizē audzēju audus. **Audzēju infiltrējošo limfocītu (TIL)** terapijas laikā no pacienta audzēja materiāla tiek izolēti T limfocīti, tad tie ar IL-2 tiek aktivēti un reinfudēti.

### Citi terapiju veidi (IL-R = IL receptors):

- IL-R antagonisti (→ anakinra) → indikācija: reimatoīdais artrīts (RA).
- IL-2-R antivielas (baziliksīmabs, daklizumabs) → indikācija: akūtas transplantāta atgrūšanas reakcijas profilakse.
- IL-6 antivielas (tocilizumabs) → indikācija: RA.
- IL-1 bēta antivielas (kanakinumabs) → indikācija: hereditārais drudža sindroms.
- IL-5 antivielas (mepolizumabs) → indikācija: EGPA (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* – Čērdža-Štrausas (*Churg-Strauss*) sindroms).
- IL-12/23 antivielas (ustekinumabs) → indikācija: rezerves līdzeklis smagas psoriāzes gadījumā.

## 3. Hemopoētiskie augšanas faktori

**G-CSF** (granulocītu *CSF*): lenograstīms (*Granocyte*®), filgrastīms (biosimilāri), pegfilgrastīms (*Neulasta*®).

**Darbība:** mieloīdo priekštečšūnu skaita palielināšana un postmitotiskās nobriešanas laika saīsināšana no astoņām līdz vienai dienai → pēc intensīvas ķīmijterapijas par 30 % samazina neitropēnijas ilgumu, tādējādi arī infekciju risku šajā periodā.

**Blakusparādības:** kaulu un muskuļu sāpes (20 %), galvassāpes, nogurums, pārejoša urīnskābes, LDH un SF paaugstināšanās, nieze, Svīta (*Sweet*) sindroms (akūta febrila neitrofila dermatoze), paaugstinātas kapilārās caurlaidības (*capillary leak*) sindroms u. c.

**Indikācijas: febrilas neitropēnijas primāra profilakse** pēc ķīmijterapijas, kad infekciju iespējamība > 20 %.

- **Sekundāra profilakse** pēc febrilas neitropēnijas parādīšanās.
- ledzimta vai cikliska neitropēnija.
- Asins cilmes šūnu mobilizācija (piemēram, pirms asins cilmes šūnu transplantācijas).
- Pastāvīga neitropēnija vēlīnās stadijas HIV infekcijas gadījumā.

**EPO (eritropoetīns) un eritropoēzi stimulējošie aģenti (ESA):** piemēram, epoetīns alfa, bēta, tēta, zeta – sīkāk sk. nodaļā “Renāla anēmija”.

**Blakusdarbības:** iespējama arteriāla hipertensija, trombemboliskas komplikācijas, reti – neitralizējošu antiviēlu veidošanās ar sekundāru izolētu eritrocītisko aplāziju

(*aplasia erythrocytica pura*; *pure red cell aplasia*); iespējama audzēja augšanas stimulācija. Vairākumā pētījumu audzēju pacientiem ar ESA terapiju novērota kopējā dzīves ilguma samazināšanās.

**Indikācijas:** renāla anēmija (sk. nodaļu).

- Autologa asins preparātu veidošana.
- Onkoloģiski pacienti pēc ķīmijterapijas ar simptomātisku anēmiju (Hb < 10 g/dl). Pirms tam citu anēmijas cēloņu noliegšana (asiņošanas, dzelzs, B<sub>12</sub> vai folskābes trūkums). Mērķa Hb: līdz 12 g/dl (lielāku vērtību gadījumā letalitāte pieaug). Alternatīva: eritrocītu masas pārlišana.

#### **Trombopoēzi stimulējošie aģenti (TSA)**

Romiplostīms, eltrombopags (sk. sadaļu ITP un aplastiskā anēmija).

#### **4. Tumora nekrozes faktori (TNF)**

- TNF alfa sintezē makrofāgi / monocīti.
- TNF bēta sintezē limfocīti.

TNF var radīt hemorāģiskas audzēju nekrozes.

##### **TNF alfa inhibitori:**

- Etanercepts (*Enbrel*<sup>®</sup>): hibrīdmolekula no TNF receptora un cilvēka IgG1.
- Monoklonālas TNF alfa antivielas: infliksimabs (*Remicade*<sup>®</sup>, biosimilāri), adalimumabs (*Humira*<sup>®</sup>), golimumabs (*Simponi*<sup>®</sup>), certolizumaba pegols (*Cimza*<sup>®</sup>): pegilēts Fab fragments pret TNF alfa.

Indikācijas: autoimūnas slimības, piemēram, reimatoīdais artrīts, celiakija (sīkāk sk. nodaļā “Reimatoīdais artrīts”).

**Blakusdarbības** (piemēram, palielināts infekciju risks) un kontraindikācijas sk. nodaļā “Reimatoīdais artrīts”.

**Piezīme.** Belimumabs (*Benlysta*<sup>®</sup>) ir anti viela pret B limfocītu stimulatoru (BlyS), citokīnu, kas pieder TNF klasei. **Indikācija:** sistēmiska sarkanā vilkēde (*lupus erythematosus*, SLE).

#### **5. Hemokīni** (hemotaktiskie citokīni): iedalījums četrās klasēs (C- CC- CXC- CX3C)

Hemotakses citokīni, kurus akūtas infekcijas gadījumā ražo leukocīti, endotēlija šūnas un keratocīti. Tiem ir nozīme leukocītu migrācijā, hematopoēzes regulācijā, T šūnu aktivēšanā un leukocītu degranulācijā.

Hemokīniem izšķir divas galvenās grupas (CXC, CC) un divas apakšgrupas (C limfotaktīns, CX3C). CXC hemokīns darbojas galvenokārt uz neitrofilajiem leukocītiem, bet CC hemokīns – uz monocītiem, limfocītiem, bazofilajiem un eozinofilajiem leukocītiem. Alfa hemokīniem identificēts receptors CXCR1-1, bēta hemokīniem – receptors CCR1-10. CXCR4, CCR5, CCR3 ir HIV-1 koreceptori.

# SARKANO ASINS ĶĒRMENĪŠU SLIMĪBAS

## ERITROPOĒZE

Eritropoēze kaulu smadzenēs un cirkulējošie eritrocīti veido vienu vienību – eritronu. Pēc kodola lieluma un krāsas kaulu smadzenēs esošās sarkanās asins šūnas iedala (dažādas nomenklatūras):

- proeritroblasti (E1);
- makroblasti (E2);
- bazofilie eritroblasti (normoblasti) (E3);
- polihromatiskie eritroblasti (normoblasti) (E4);
- oksifilie eritroblasti (normoblasti) (E4);
- E5 zaudē šūnas kodolu un tādējādi kļūst par:
- E6 retikulocīti.

Normāla eritropoēzes un granulopoēzes attiecība kaulu smadzenēs ir 3 : 1.

No viena proeritroblasta (E1) četrus mitotisku dalīšanos rezultātā veidojas 16 eritrocīti.

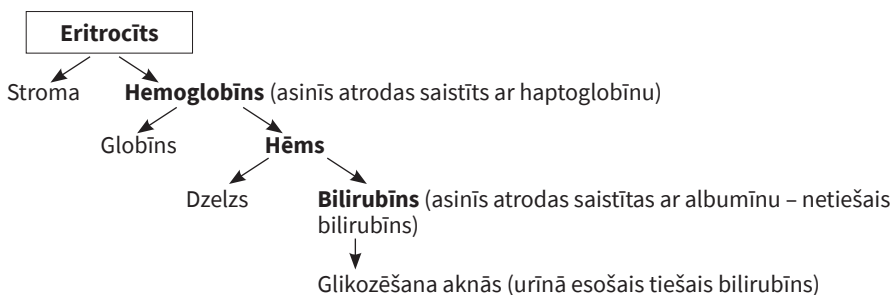
Normāls attīstības ilgums no E1 līdz retikulocītam: piecas dienas; ar eritropoētina stimulāciju šo laiku var saīsināt līdz divām dienām.

Vidējais eritrocītu dzīves ilgums: 120 dienu.

Neliela daļa eritrocītu uzreiz pazūd kaulu smadzenēs (neefektīva eritropoēze). Megaloblastāru ( $B_{12}$  vai folskābes deficīta) anēmiju gadījumā šī “fizioloģiski neefektīvā” eritropoēze patoloģiski pieaug.

### Eritrocītu noārdīšanās (retikuloendoteliālā sistēmā; RHS)

Eritrocītu destrukcija notiek galvenokārt monocītu-makrofāgu sistēmā liesā. Splenomegālijas gadījumā palielinās liesā noglabāto un noārdīto šūnu daudzums.



### Eritropoēzei nepieciešamie elementi

No nepieciešamajiem substrātiem īpaši nozīmīgi ir trīs, jo tie ir eritropoēzi limitējoši faktori, kuru trūkums ātri noved pie eritropoēzes traucējumiem:

- **Dzelzs** (dzelzs deficītu atrod 80 % anēmiju!).
- **$B_{12}$  vitamīns un folskābe** (megaloblastiska anēmija).

Eritropoēze ir pakļauta skābekļa atkarīgai augšanas faktora eritropoētina (EPO) regulācijai, postnatāli 90 % tā tiek sintezēta **nierēs** (auglim galvenā produkcijas vieta ir aknas).

**Skābekļa trūkums** ir fizioloģisks kairinājums peritubulārajiem fibroblastiem eritropoētina veidošanai. Eritropoētina saistīšanās ar eritropoētisko šūnu virsmas receptoriem veicina pirmās līnijas cilmes šūnu diferencēšanos par eritroblastiem (normoblastiem), kā arī tālāku diferencēšanos par retikulocītiem un eritrocītiem. Turklāt tiek kavēta arī priekšlaidcīga apoptoze. Normāla plazmas eritropoētina koncentrācija: 10–25 U/l.

#### **Paaugstinātu eritropoētina koncentrāciju var vērot šādos gadījumos:**

- Sistēmisks skābekļa deficīts (anēmijas, kardiāla vai pulmonāla mazspēja → sekundāra policitēmija!).
- Lokāls skābekļa deficīts (nieru cistas, hidronefroze).
- Paraneoplastiska eritropoētina veidošana solidu audzēju gadījumā: nieres šūnu karcinoma, nefroblastoma, aknu šūnu karcinoma, dzemdes fibroma, hemangioblastoma.
- Mielodisplastisku slimību gadījumos kā neefektīvas eritropoēzes kompensētāj mehānisms.
- Kaulu smadzeņu ļaundabīgie audzēji ar maligno šūnu radītu eritropoēzes supresiju.
- Gandrīz visi anēmiju veidi (dzelzs deficīta, megaloblastiskā, hemolītiskā, asiņošanas, iekaisums, solidi audzēji un hematoloģiski ļaundabīgi audzēji).
- Fizioloģiski grūtniecības laikā.
- Eksogēni – EPO dopinga izmantošana sportā.

#### **Samazinātu eritropoētina koncentrāciju var vērot šādos gadījumos:**

- Īstā policitēmija (*polycythaemia vera*);
- nieru mazspēja (renāla anēmija).

Jaunie eritrocīti vēl satur tīkla vai diegveida formā esošas ribonukleīnskābes (supravītāls krāsojums). Šie **retikulocīti** ir ne vairāk kā divas dienas veci; normā tie veido 5–20 % no kopējā perifērajās asinīs esošo eritrocītu skaita (50 000–100 000/μl). Anēmijas var iedalīt atkarībā no kaulu smadzeņu funkcijas, ko izvērtē ar retikulocītu skaitu asinīs, retikulocītu produkcijas indeksu (RPI) un eritroblastu daudzumu kaulu smadzenēs:

a) **hiperģeneratoras anēmijas:** retikulocīti un eritroblasti paaugstināti, RPI > 2.

b) **hipo- vai areģeneratoras anēmijas:** retikulocīti un eritroblasti pazemināti, RPI < 2. Hiperģeneratoras anēmijas gadījumā anēmijai raksturīga pārmērīga cirkulējošo šūnu izmantošana; anēmija veidojas, jo palielinātā kaulu smadzeņu produkcija nespēj kompensēt palielināto izmantošanu (dekompensēta anēmija); agrīnās stadijās, kad anēmijas bieži vēl ir daļēji kompensētas, ar normālu vai viegli samazinātu hemoglobīna daudzumu, diagnozes noteikšanai nepieciešami papildu testi ( $B_{12}$ , hemolīzes parametri u. c.).

Hipo- vai areģeneratoras anēmijas gadījumā ir samazinātas kaulu smadzeņu rezerves, lai gan prasība pēc šūnām var būt normāla vai paaugstināta.

**Retikulocītu produkcijas indekss (RPI)** atkarīgs no hematokrīta retikulocītu daļas un retikulocītu nobriešanas laika (retikulocītāra nobīde pa kreisi):

- Palielināta retikulocītu vai samazināta eritrocītu skaita gadījumā retikulocītu skaitu nepieciešams pielāgot normālai hematokrīta vērtībai (45 %).
- Retikulocītu nobriešanas laiks kaulu smadzenēs ir atkarīgs no hematokrīta mazināšanās perifērajās asinīs: izteiktas hematokrīta vērtības krišanās gadījumā notiek agrīna retikulocītu izdala perifērajās asinīs (retikulocītāra nobīde), tādējādi eritrocīti ilgāk uzturas perifērajās asinīs un rada kaulu smadzeņu pārprodukciju imitējošu ainu.

Retikulocītu uzturēšanās ilgums asinīs atkarīgs no hematokrīta vērtības:

1 diena, ja Ht 45 % – 1,5 dienas, ja Ht 35 % – 2 dienas, ja Ht 25 %.

RPI aprēķināšanai izmanto formulu:

$$RPI = \frac{\text{retikulocīti (\%)}}{\text{nobīde (dienas)}} \cdot \frac{\text{Ht (\%)}}{45}$$

### Anēmiju raksturošanai:

RPI > 2 – adekvāta reģenerācija (normāla eritropoēze).

RPI < 2 – neadekvāta reģenerācija (eritropoētiska mazspēja).

Bez anēmijas fizioloģiskais RPI lielums ir 1.

### Eritrocītu morfoloģijas nomenklatūra

- **Akantocīti** – velnābola formas, sarāvušies eritrocīti, piemēram, piruvātķināzes deficīta gadījumā (difrenciāldiagnoze: ehinocīts – *in vitro* artefakts: velnābola formas eritrocīti uztriepes izžūšanas dēļ).
- **Anizocīti** – dažāda lieluma, bet līdzīgas formas eritrocīti (jebkura anēmija).
- **Anulocīti** – apla formas eritrocīti ar samazinātu MHC (izteikti hipohromi eritrocīti).
- **Eritrocītu bazofils punktējums** rodas palielinātas un traucētas eritropoēzes gadījumā (svina intoksikācija, talasēmija u. c.).
- **Dakriocīti** – asaru pilienu formas eritrocīti (*teardrop* poikilocitoze), piemēram, osteomiēlofibrozes gadījumā.
- **Eliptocīti** – ovāli eritrocīti (klīniski nenozīmīgi iedzimtās eliptocitozes gadījumā; cēlonis: dažādas spektrīna gēna vai proteīna 4.1 gēna mutācijas).
- **Fragmentocīti (šistocīti)** – fragmentēti eritrocīti (piemēram, hemolītiski urēmiskā sindroma (HUS), trombotiski trombocitopēniskās purpuras (TTP) gadījumos, pēc sirds vārstuļu protezēšanas).
- **Heinca (Heinz) ķermenīši** – denaturēts, precipitēts hemoglobīns (piemēram, G-6-DP deficīta un methemoglobīnēmijas gadījumā).
- **Hauela un Žolī (Howell-Jolly) ķermenīši** – eritrocītu kodolu atliekas (asplēnijas gadījumā).
- **Makrocīti** – normālas formas, taču palielināta diametra (> 8,5 μm) un palielināta tilpuma (MCV) eritrocīti, bieži hiperhromi (piemēram, alkoholisma, folskābes deficīta, B<sub>12</sub> deficīta gadījumā).
- **Megalocīti** – palielināti, viegli ovālas formas eritrocīti (B<sub>12</sub> vai folskābes deficīts).
- **Mikrocīti** – normālas formas, taču samazināta diametra (< 6,8 μm) eritrocīti, bieži hipohromi (piemēram, dzelzs deficīta anēmijai).
- **Normocīti** – 6,8–7,3 μm lieluma normāli eritrocīti ar centrālu izgaismojumu.
- **Poikilocitoze** – izteikti izmainītas formas eritrocīti (jebkura anēmija).
- **Sirpjveida šūnas** – abnormāla hemoglobīna (HbS) dēļ gaisa ietekmē ieņem sirpjveida formu (sirpjveida šūnu anēmija).
- **Sferocīti** – lodveida eritrocīti ar samazinātu diametru (normā eritrocītiem ir abpusēji ieliekta diska forma); mikroskopiski: mazi, biezi diski bez centrāla izgaismojuma (sk. nodaļu “Iedzimtā sferocitoze”).
- **Kodocīti** (mērķa eritrocīti, *target cells*) – hipohromi eritrocīti ar centrālu sabiezējumu (talasēmija).

# ANĒMIJA [D64.9]

**Definīcija** Hemoglobīna koncentrācijas un bieži arī hematokrīta un eritrocītu skaita samazināšanās zem normas:

## Hemoglobīns (Hb):

- < 13,0 g/dl (< 8,06 mmol/l) [vīriešiem]
- < 12,0 g/dl (< 7,44 mmol/l) [sievietēm]

## Hematokrīts (Ht):

- < 42 % [vīriešiem]
- < 38 % [sievietēm]

## Skaidrojums

**Hemoglobīna un hematokrīta vērtība** korelē viena ar otru un ir būtiskākie parametri anēmijas diagnozes noteikšanai. Eritrocītu skaits ne vienmēr korelē ar Hb vērtību, tādēļ tas nav jutīgs parametrs anēmijas noteikšanai (piemēram, dzelzs deficīta anēmija ar samazinātu Hb, taču, iespējams, normālu vai pat palielinātu eritrocītu skaitu).

## Anēmijas iedalījums

Iedalījums	Etioloģija	Anēmijas formas
Anēmija <b>sintēzes traucējumu</b> dēļ	1. Hb veidošanās traucējumi 2. Eritropoētisko cilmes šūnu traucējumi 3. DNS veidošanās traucējumi 4. Eritropoētina trūkums 5. Multifaktoriāli	Dzelzs deficīta anēmija Pārmantotie kaulu smadzeņu nepietiekamības sindromi (Fankoni anēmija u. c.) Mielodisplastiskais sindroms B <sub>12</sub> vitamīna un folskābes deficīts Renāla anēmija Hroniskas slimības vai kaulu smadzeņu infiltrācija (reimatoloģiskas slimības, infekcijas, audzēji, leukēmijas u. c.) Terapijas inducēta (medikamenti, apstārošana)
Anēmija <b>pastiprinātas eritrocītu destrukcijas</b> dēļ	1. Eritrocītu defekts 2. Ekstraeritrocitārs defekts	<b>Korpuskulāras hemolītiskas anēmijas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• membrānas defekti;</li><li>• enzīmu defekti;</li><li>• hemoglobīna defekti.</li></ul> <b>Ekstrakorpuskulāras anēmijas iemesli:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• allo-/antivielas;</li><li>• medikamenti;</li><li>• infekcijas slimības;</li><li>• fizikāls / ķīmisks bojājums;</li><li>• vielmaiņas traucējumi;</li><li>• reti iemesli.</li></ul>
Anēmija <b>eritrocītu zuduma</b> dēļ	Asiņošana	Asiņošanas radīta anēmija
Anēmija <b>šūnu aprites traucējumu</b> dēļ	Asins šūnu uzkrāšanās ( <i>pooling</i> ) palielinātā liesā	Hipersplēnisms

Anēmiju iedalījums atkarībā no **vidējā šūnas tilpuma** (MCV) un **vidējā hemoglobīna satura šūnā** (MCH) lielumiem, kas viens ar otru korelē

Hipohroma mikrocitāra anēmija	Normohroma normocitāra anēmija	Hiperhroma makrocitāra anēmija
(MCH un MCV pazemināti)	(MCH un MCV normāls)	(MCH un MCV paaugstināti)
<b>TSAT normāls un feritīns normāls vai paaugstināts:</b> Talasēmija	<b>Retikulocīti paaugstināti:</b> Hemolītiska anēmija* Asiņošanas izraisīta anēmija	<b>Retikulocīti normāli:</b> Megaloblastiska anēmija (B <sub>12</sub> vai folskābes deficīts)
<b>TSAT un feritīns pazemināts:</b> Dzelzs deficīta anēmija	Retikulocīti pazemināti: Aplastiska anēmija Renāla anēmija	<b>Retikulocīti pazemināti:</b> MDS** Medikamentoza toksicitāte
TSAT pazemināts, feritīns paaugstināts, iekaisuma, infekcijas, audzēja izraisīta anēmija ( <i>anemia of chronic disease, ACD</i> )		

TSAT – transferīna piesātinājums.

Atcerēties par jauktām formām: piemēram, sekundāra dzelzs deficīta anēmija intravazālas hemolīzes gadījumā.

\* Hemolītiskās anēmijas gadījumā MCV var būt normāls vai paaugstināts.

\*\* MDS gadījumā parasti ir hiperhroma / makrocitāra anēmija, iespējams normohroma, reti – hipohroma.

## DZELZS VIELMAIŅA

Dzelzs patēriņš dienā:

- vīriešiem – 1 mg
- sievietēm ar menstruācijām – 2 mg
- grūtniecēm – 3 mg.

70 kg smaga vīrieša ķermenī ap 3,5 g dzelzs (50 mg/kg).

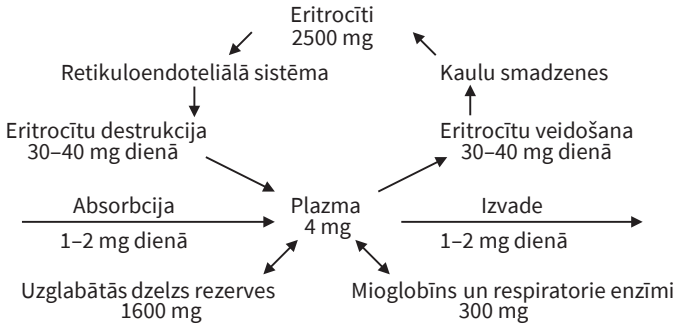
60 kg smagai sievietei – ap 2,1 g dzelzs (35 mg/kg).

Organisma dzelzi var iedalīt:

- **Hēma dzelzs** (70 %).
- **Depo dzelzs** (18 %) – intracelulāra uzglabāšana feritīna un hemosiderīna formā.
- **Funkcionālā dzelzs** (12 %) – kaulu smadzenēs, mioglobīnā un dzelzi saturošajos enzīmos.
- **Transporta dzelzs** (0,1 %) – ar transferīnu saistītā dzelzs.



## Dzelzs sadalījums organismā



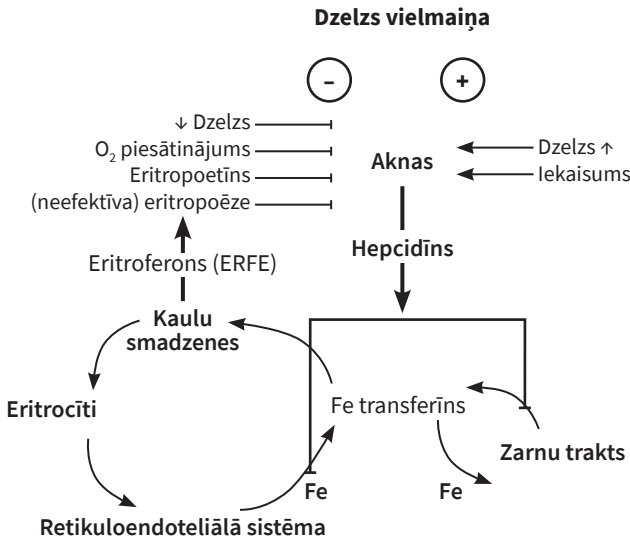
Hemoglobīns: lielākā dzelzs daļa ir saistīta ar hemoglobīnu. Grams hemoglobīna (Hb) satur 3,4 mg dzelzs → 70 kg smagam vīrietim ar 15g Hb/100 ml un asins tilpumu 5000 ml ir:

$$\frac{3,4 \text{ mg}}{1 \text{ g Hb}} \cdot \frac{15 \text{ g Hb}}{100 \text{ ml}} \cdot 5000 \text{ ml} = 2550 \text{ mg Hb-dzelzs}$$

1 ml asiņu satur 0,5 mg dzelzs; 1 eritrocītu koncentrāts (EK) satur 250 mg dzelzs.

## Organisma dzelzs homeostāzi regulē divi mehānismi:

**Atbrīvotā hēma dzelzs atpakaļuzņemšana** caur makrocītiem retikuloendoteliālajā sistēmā (RHS). Šeit dzelzs var saglabāt feritīna vai hemosiderīna formā vai saistīt ar asinīs esošo transferīnu.



**Intestināla resorbcija:** epitēlijšūnu dzelzs absorbcijas sistēmu veido **divalents metāla transportieris** (DMT1), kas uzņem  $\text{Fe}^{2+}$  (divpadsmitpirkstu zarnas) eritrocītos, un dzelzs pēc tam tiek reducēta ar **duodenālo citohromu** (Dcytb – uz membrānas esošā feritīna reduktāze). Dzelzs transportu no eritrocītiem uz portālajām asinīm nodrošina **ferropor-tīns 1**. Pēc tam hepastīns dzelzi atkal pārvērš trīsvietīgā dzelzī. **Dzelzs vielmaiņu regulē hormons hepcidīns**, kas tiek sintezēts aknās un kavē dzelzs resorbciju no tievajām zar-nām, kā arī dzelzs pievadi RHS. Iedzimtās hemohromatozes gadījumā aknās veidojas par maz hepcidīna. Traucēta dzelzs uzņemšanas regulācija: hemohromatoze ↑, anēmija ↑, hronisku nieru slimība ↓, aknu slimības ↓.

No kaulu smadzenēm izdalītais eritroferons palielinātas eritropoēzes gadījumā samazi-nās hepcidīna aktivitāti.

Dzelzs rezerves regulē dzelzs resorbcijas daudzums no duodēnuma un proksimālās jejū-numa daļas, kur notiek galvenokārt  $\text{Fe}^{2+}$  resorbcija. Ar uzturu uzņemtās dzelzs biopieeja-mība ir mazāk par 10 % balansētas dzelzs vielmaiņas gadījumā, bet dzelzs deficīta gadīju-mā var palielināties līdz 25 %.

### **Dzelzs transports asinīs**

Trīsvietīgā dzelzs asinīs ir saistīta ar tās transportproteīnu **transferīnu**, kas nodrošina dzelzs apmaiņu starp zarnu enterocītiem, dzelzs rezervēm un eritroblastiem. Normā se-ruma transferīna piesātinājums ar dzelzi ir 20–45 %. **Transferīna piesātinājums (TSAT, TfS)** < 20 % norāda uz samazinātu dzelzs piegādi eritropoēzei, ja vien nav akūtas fāzes reakcija, kas kavē transferīna sintēzi.

Ar transferīnu saistītā plazmā esošā dzelzs kaulu smadzeņu eritroblastos un retikulocītos tiek uzņemta, saistoties ar šūnu membrānu **transferīna receptoriem**.

Manifestējoša dzelzs deficīta gadījumā (nepietiekama dzelzs pieejamība) tiek palieli-nāts receptoru skaits. Transferīna receptoru serumā (*soluble transferrin receptors*, sTfR), un koncentrācija ir eritropoēzes dzelzs piegādes indikators. sTfR koncentrāciju atšķirī-bā no feritīna vai transferīna neietekmē organisma iekaisuma stāvoklis. Palielināta sTfR koncentrācija vērojama ne tikai dzelzs deficīta gadījumā, bet arī eritropoēzes aktivācijas gadījumā, piemēram, pie hemolītiskām anēmijām, talasēmijām un policitēmijām. Sama-zināta sTfR koncentrācija – aplastiskas anēmijas gadījumā un citiem stāvokļiem ar hipo-proliferatīvu eritropoēzi, piemēram, renāla anēmija. Ar **TfR F indeksu** apzīmē sTfR un fe-ritīna vērtības logaritma koeficientu. Dzelzs deficīta gadījumā tas ir paaugstināts.

### **Uzglabātā dzelzs**

Feritīns (ūdenī šķīstošs) un hemosiderīns (ūdenī nešķīstošs) atrodas intraculāri (RHS+ pa-renhīma) aknā (1/3), kaulu smadzenēs (1/3), liesā un citos audos, piemēram, muskulatūrā.

**Feritīns (ūdenī šķīstošs)** ir akūtas fāzes proteīns un sastāv no proteīnu apvalka un ferri-hidroksil-fosfāt-polikristāla kodola. Feritīns uzglabā dzelzi bioloģiskajā formā un aizsargā šūnas no jonizētās dzelzs toksiskās iedarbības. Feritīna pierādīšana:

- radioimunoloģiski serumā;
- ar krāsojumu, piemēram, kaulu smadzeņu punktātām (Berlīnes zilais);
- elektronmikroskopiski (6–7 nm lielas daļiņas).

**Serumā cirkulējošais feritīns labi korelē ar ķermeņa dzelzs krājumiem.**

Dzelzs deficīta gadījumā seruma feritīns ir pazemināts, audzēju, iekaisuma un infekciju izraisītu anēmiju gadījumā feritīns ir paaugstināts (uzvedas pretēji transferīnam). Vienlaidīga dzelzs deficīta un iekaisuma / audzēja gadījumā feritīns par spīti dzelzs deficītam var būt normāls vai paaugstināts.

Patoloģiski samazināta feritīna vērtība norāda uz dzelzs deficītu.

**Atceries!** Agrīns (latents) dzelzs deficīts ir konstatējams jau ilgi pirms dzelzs rezervju izsīkšanas (tātad vēl normālas transferīna vērtības) ar samazinātu feritīna koncentrāciju un sTfR pieaugumu!

**Hemosiderīns (ūdenī nešķīstošs):** konstatējams mikroskopiski kā dzeltenīgi brūnas granulas (ar Berlīnes zilā krāsojumu tās nokrāsojas zilas). Elektronmikroskopiski redzamas siderosomas (lizosomas), ar šūnas autofāgijas rezultātā izveidojušām feritīna daļiņām. Pārmērīga dzelzs daudzuma gadījumā siderīna granulas makrofāgos un parenhīmas šūnās (piemēram, aknās) kļūst izteiktākas.

Lai koordinētu dzelzs uzņemšanu, glabāšanu un izmantošanu, visas šūnas piedalās vienas sistēmas veidošanā, kas kontrolē intracelulārās dzelzs regulāciju atkarībā no vajadzības pēc tās. Regulācija notiek ar speciālu citoplazmatisku proteīnu starpniecību, tā saucamajiem dzelzi regulējošajiem proteīniem (*iron regulatory proteins* – IRP-1 un IRP-2) ar specifiskām RNS struktūrām jeb dzelzs atkarīgajiem elementiem (*iron responsive elements* – IRE).

## DZELZS DEFICĪTS [E61.1] UN DZELZS DEFICĪTA ANĒMIJA [D50.9]

**Sinonīms** *Iron deficiency anemia (IDA)*.

**Izplatība** Eiropā ap 10 %, attīstības zemēs vairāk nekā 50 % sieviešu fertīlajā vecumā. Pasaulē kopumā ap 25 % cilvēku cieš no dzelzs trūkuma!

**Dzelzs deficīts ir biežākais anēmijas iemesls:** 80 % visu anēmiju! 80 % ir sieviešu (paliecināta nepieciešamība pēc menstruācijām, dzemdībām un laktācijas).

### **Etioloģija**

1. **Nepietiekama uzņemšana ar uzturu** (zīdaiņi, bērni, veģetārieši).

Ikdienas rekomendācija: vīriešiem 12 mg, sievietēm ar menstruācijām 16 mg, grūtniecēm 30 mg.

2. **Traucēta dzelzs resorbcija:** pēc kuņģa rezekcijas, malabsorbcijas sindroms, hroniski iekaisīgās zarnu slimības, celiakija u. c.

3. **Palielināts patēriņš** (augšana, grūtniecība, zīdīšana, sportisti) – arī ārstējot B<sub>12</sub> deficīta anēmiju B<sub>12</sub> vitamīnu!

4. Dzelzs zudums (80 % gadījumu!).

- **Ģenitālas asiņošanas sievietēm: menorāģija** (biežākais iemesls).

- **Greimošanas trakta asiņošanas:** čūlas, erozīvs gastrīts, barības vada varikožu asiņošana, karcinomas, resnās zarnas divertikuloze, hemoroīdi, ankilostomoze u. c. (sk. sadaļu “Gastrointestinālas asiņošanas”\*)).
  - **Citu veidu asins zudums** (uroģenitālais trakts, rīkle, smaganas, deguns, plaušas).
  - Ķirurģiskas operācijas vai traumas izraisīta asiņošana.
  - Hemolīzes izraisīta (ap 2,5 l/gadā), biežas asins noņemšanas un ziedošanas izraisīta asiņošana.
  - Hemorāģisko diatēžu radīts asins zudums (arī aspirīna, antikoagulantu dēļ).
  - Ilgstoši asins donori, kuri nepietiekami uzņem dzelzi.
  - Reti – pacienti ar apzināti izraisītām asiņošanām (diferenciāldiagnostika: Minhauzena sindroms [F68.1]: robežstāvokļa personības traucējumi, kuru gadījumā pacienti atradi / slimību izraisa / izfantazē paši).
  - Neskaidru dzelzs deficītu var izraisīt arī HP pozitīvs gastrīts vai kuņģa limfoma.
5. Ļoti reti – pārmantota dzelzs refraktāra dzelzs deficīta anēmija (IRIDA – *iron-resistant iron deficiency anemia*).

### Klīniskā aina

Simptomātisku dzelzs deficītu sauc par **sideropēniju** [E61.1] jeb manifestējošos dzelzs deficītu:

#### 1. Ādas un gļotādu simptomi:

- Nagu rievu veidošanās, karotes formas nagi (koilonihija), nagu trauslums, difūza matu izkrišana, hroniski recidivējošs aftozais stomatīts, sausa āda, nieze.
- **Plamera-Vinsona** (*Plummer-Vinson*) **sindroms** [D50.1]: sideropēniska mēles, rīkles un barības vada gļotādas atrofija ar dedzinošu sajūtu mēlē un sāpīgu disfāģiju.
- Mutes kaktiņu plīsumi [K13.0].

#### **Mutes kaktiņu plīsumu (angulārs heilīts) diferenciāldiagnostika:**

**Bērniem:** streptokoku infekcija vai atopiska ekzēma, pastiprināta siekalošanās.

**Vecākiem cilvēkiem:** ādas kroku sēnīšinfekcija (*Candida*), cukura diabēts u. c.

2. **Iespējami nespecifiski psihiski vai neiroloģiski traucējumi:** galvassāpes, koncentrēšanās grūtības, viegla aizkaitināmība, iespējams, nemierīgo kāju sindroms (*restless legs*), pikacizms (Pica [F50.8] – abnormāla vēlme ēst, piemēram, krītu, zemi vai ledu); diferenciāldiagnostika: grūtniecība.

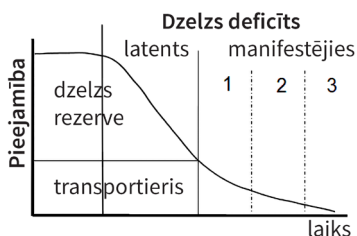
#### 3. **Vispārīgie anēmijas simptomi:**

- **Ādas bālums** (nav droša pazīme), gļotādu bālums (droša pazīme) vazokonstrikcijas dēļ.

**Nem vērā!** Ādas bālums obligāti nenozīmē anēmiju un otrādi. Daļai cilvēku konstitucionāli ir bāla āda ādas asinsvadu dziļākas atrašanās vai vazokonstrikcijas dēļ. Anēmija var izpausties arī ar tumšu sejas krāsu, tumšu ādas pigmentāciju un teleangiektāzijām.

\* Gastrointestinale Blutungen. Herold Gerd und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 453–457.

- **Vājums, iespējama slodzes izraisīta dispnoja** (samazināts skābekli transportējošu šūnu daudzums).
  - Sirds mazspējas simptomu pasliktināšanās!
  - Iespējami sistoliski sirds trokšņi (nav organiski; plūsmas turbulences izraisīti samazinātas asins viskozitātes un palielināta sirds izviedes tilpuma dēļ).
- Diferenciāldiagnostika:** subakūts septisks endokardīts (*endocarditis lenta*) ar vārstuļu iesaisti un infekciozi toksiska anēmija.
- Tahikardija (kompensators sirds darbības frekvences pieaugums skābekļa trūkuma dēļ; izteiktas fiziskas slodzes gadījumā noteiktos gadījumos var novest pie neatgriezeniskas tahikardijas inducētas kardiomiopātijas).
  - Koncentrēšanās grūtības, galvassāpes.



## Laboratoriskā atrade

### Dzelzs deficīta stadijas:

- Latents dzelzs deficīts (dzelzs rezervju trūkums):  
Pazemināts seruma feritīns un dzelzs daudzums kaulu smadzenēs (nav anēmijas, MCV un MCH normāli).
- **Manifestējoša dzelzs deficīta pirmā stadija:**  
Papildu **transferīna piesātinājums** ↓
- **Manifestējoša dzelzs deficīta otrā stadija** (dzelzs deficītāra eritropoēze)  
Papildus
  - **Transferīna receptoru** daudzums (sTfR) ↑
  - Hipohromo eritrocītu procentuālais daudzums – HYPO % (plūsmas citometrija) > 10 %.
  - Sideroplasti kaulu smadzenēs < 15 %.
  - Retikulocītu hemoglobīns (RetHb) (*content of hemoglobin in reticulocytes*, Chr) < 26 pg.
  - **Cinka protoporfirīns (ZPP):** alternatīvs vielmaiņas ceļš: dzelzs vietā tiek veidots cinks, tādējādi hēma vietā atrodas cinka protoporfirīns. Dzelzs deficītāras eritropoēzes gadījumā pieaug ZPP koncentrācija. Šo fenomenu novēro arī dzelzs izmantošanas traucējumu, mielodisplastiskā sindroma un svina saindēšanās gadījumos, tāpēc to var izmantot tikai kā skrīninga parametru, bet ne kā anēmijas diferenciāldiagnostikas parametru.
- **Manifestējoša dzelzs deficīta trešā stadija – dzelzs deficīta anēmija**
  - Papildus pazemināts **hemoglobīns, hematokrīts un eritrocītu skaits.**

**Piezīme.** Dzelzs deficīta anēmijas gadījumā hemoglobīna produkcija tiek traucēta vairāk nekā eritrocītu produkcija! Tāpēc jau pie izteikti samazināta Hb sākotnēji eritrocītu skaits vēl var būt (apakšējās) normas robežās.

- **Morfoloģija:**

**Poikilocitoze:** neregulāras formas eritrocīti.

**Anizocitoze:** dažāda izmēra eritrocīti.

**Mikrocitāri eritrocīti:** MCV – vidējais šūnu tilpums < 80 fl.

Hipohromi bāli eritrocīti.

MCH (HbE) – vidējais Hb saturs šūnā, 28 pg

$$MCH = \frac{Hb \text{ g/dl} \cdot 10}{Er \text{ (milj.)}} \text{ [pg]}$$

$$MCV = \frac{Ht \text{ (\%)} \cdot 10}{Er \text{ (milj.)}} \text{ [fl]}$$

- Ilgstošas vai izteiktas dzelzs deficīta anēmijas gadījumā bieži veidojas reaktīva trombocitoze (citostimulācijas dēļ).

**Diferenciāldiagnostika**

**1. Hipohromas anēmijas**

	Iekaisuma, infekcijas, audzēja inducēta anēmija	Dzelzs deficīta anēmija	Mielodisplastiskais sindroms	Bēta talasēmija
Seruma dzelzs	↓	↓	↑	n – ↑
Transferīns	↓	↑	↓	n – ↓
Seruma feritīns	n – ↑	↓	↑	n – ↑
sTfR	n	↑	↓	↑
Kaulu smadzeņu atrade	Dzelzs makrofāgos!	Trūkst dzelzs rezervju	Dzelzs rezerves ↑, gredzenveida sideroblasti	Pietiekamas dzelzs rezerves
Īpatnība	Pamatslimība! CRO ↑	Dzelzs deficīta simptomi, bieži okulta asiņošana	Dishematopoēze	Kodocīti (mērķa eritrocīti) asins uztriepē, hemolīzes pazīmes, HbA2 palielināts

**Piezīme.** Iekaisuma, infekcijas un audzēju izraisītas anēmijas (*anemia of chronic diseases, ACD*) 75 % ir normohromas, 25 % ir viegli hipohromas. sTfR pieaugums vai transferīna piesātinājuma (TSAT) kritums < 20 % ACD gadījumā norāda uz papildu dzelzs deficītu. Mielodisplastiskā sindroma izraisīta anēmija bieži ir hiperhroma / makrocitāra, taču var būt arī normohroma, reti – hipohroma.

Ļoti reti hipohromu anēmiju iemesli: saindēšanās ar svinu, B<sub>6</sub> vitamīna trūkums, vara deficīts → Diagnostika: attiecīgo vielu noteikšana asinīs.

2. **Grūtniecības inducēta hidrēmija:** hemodilūcijas anēmija, kad asins tilpums pieaugums notiek ātrāk nekā kopējā hemoglobīna masas pieaugums. Grūtniecēm par anēmiju runā, ja Hb < 11 g/dl.
3. **Sportistu anēmija (Runner's anemia):** hemodilūcijas anēmija, kad plazmas tilpuma pieaugums notiek ātrāk nekā hemoglobīna masas pieaugums (līdzīgi kā grūtniecības hidrēmijas gadījumā).

## Diagnostika

### 1. Dzelzs deficīta anēmija:

- Anamnēze / klīniskā aina.
- Laboratoriskie rādītāji: Hb, Ret-Hb, eritrocītu skaits un morfoloģija, eritrocītu sadalījuma platums (*red cell distribution width, RDW*) paaugstināts, trombocītu skaits paaugstināts, feritīns pazemināts, sTfR paaugstināts, transferīna piesātinājums (TSAT) pazemināts.

**Piezīme.** RDW palielinās anizocitozes gadījumā, kad ir dažāda lieluma eritrocīti.

**Atceries!** Seruma dzelzs noteikšanai nav diagnostiskas nozīmes.

### 2. Iemesla noteikšana

- Dzelzs deficīta (anēmijas) gadījumā vienmēr jādomā par iemeslu – visbiežāk iemesls ir asiņošana! Tāpēc noliegt asiņošanas lokalizācijas:
- Kuņģa un zarnu trakts: **asiņu noteikšana fēcēs** (piemēram, *Hemoccult Test®*), kuņģa un zarnu diagnostika (endoskopija).
- Uroģenitālie orgāni (uroloģiska, ginekoloģiska izmeklēšana → menorāģija?).
- Apsvērt citus asiņošanas iemeslus, piemēram, smaganu / deguna asiņošana, liela hematoma u. c.
- Iespējama dzelzs uzsūkšanās traucējumu izslēgšana, izmantojot dzelzs resorbcijas testu, kas gan tiek veikts reti zemās rezultātu reproducēšanas dēļ.
- Iespējama intravazālas hemolīzes izslēgšana (piemēram, paroksizmāla nakts hemoglobīnūrija).

## Terapija

### A. Kauzāla

### B. Dzelzs substitūcija

**Indikācija** Manifestējies dzelzs deficīts. **Dzelzs preparātus bieži var lietot perorāli.**

**Parenterāla dzelzs aizstājterapija indicēta šādos gadījumos:**

- hroniski iekaisumi, piemēram, kuņģa-zarnu iekaisīgas slimības;
- malabsorbcijas sindroms;
- smagas perorālās terapijas blaknes / nepanesība (piemēram, čūlu veidošanās);
- zema pacienta līdzestība, ilgs lietošanas periods;
- rekombinētā cilvēka EPO terapija.

**Kontrindikācijas** Iekaisuma, infekciju, audzēju izraisīta anēmija un anēmija, kas nav radusies dzelzs deficīta dēļ; hemosideroze un hemohromatoze ar patoloģiski palielinātu feritīnu.

## Blakusdarbības

### 1. Perorāla dzelzs terapija

Gastrointestinālas sūdzības → pacientiem ar jutīgu gremošanas sistēmu preparātu lietot ēšanas laikā vai pēc ēšanas (arī ja tādējādi dzelzs tiks sliktāk absorbēta nekā ieņemot preparātu tukšā dušā → tad palielināt devu!).

Dzelzs tabletes kuņģa-zarnu traktā rentgenoloģiski rada aizēnojumus (var kļūdaini noturēt par žultspūšļa vai nierakmeņiem), var iekrāsot feces (kļūdaini var noturēt par melēnu) un, izšķīstot mutē, var nokrāsot mēli melnā krāsā.

**Pārdozēšanas risks** pastāv īpaši bērniem un jauniešiem, kā arī nejaušas vai ļaunprātīgas lielas devas ieņemšanas gadījumā. Dzelzs pārslodzi var radīt ilgstoša dzelzs preparātu pacientiem ar hronisku aknu slimību, alkoholismu vai hemohromatozi.

### 2. Parenterāla dzelzs terapija:

- **Jonizēta dzelzs asinīs tiek slikti tolerēta:** galvassāpes, karstuma sajūta, slihta dūša, vemšana, metāliska garša, sāpes sirdī, iespējams kolaps, anafilaktiskais šoks. Krietri netāk blaknes novēro dekstrāna nesaturoša, lielmolekulāra, stabila dzelzs III kompleksa lietošanas gadījumā. Alerģiskiem pacientiem jāizvērtē riski un ieguvumi.
- **Tromboflebīta risks!**
- Pārdozēšanas risks (pirms lietošanas aprēķināt nepieciešamo kopējo devu).

Mijiedarbība ar citiem medikamentiem: nelietot dzelzs preparātus vienlaikus ar tetraciklīniem, antiaciēdiem, holestiramīnu (rodas uzsūkšanās traucējumi).

## Dozēšana

### 1. Perorāla dzelzs terapija: (piemēram, dzelzs dražejas) 2 × 50 mf Fe (II)/d.

**Atceries!** No zarnām pietiekami (10–20 %) resorbējas tikai divvērtīgā dzelzs (Fe II), tādējādi tā izmantojama perorālai substitūcijas terapijai.

- Orālās dzelzs substitūcijas ilgums: vēl 3–6 mēnešus pēc anēmijas zuduma, līdz sasniegta mērķa feritīna vērtība ap 100 µg/!
- Sekmīgas dzelzs terapijas gadījumā pēc vienas nedēļas jāvēro retikulocītu un Hb vērtības pieaugums. Iemesli pieauguma neesamībai: neefektīva terapija (piemēram, neregulāra vai nepareiza preparātu ieņemšana), absorbcijas traucējumi, kļūdaina diagnoze (citas ģenēzes anēmija!) vai pastāvošas (nenoskaidrotas) asiņošanas. Hemoglobīnam un seruma feritīnam ir jānormalizējas.
- Bērniem nejauša dzelzs tablešu norīšana var radīt dzīvībai bīstamu intoksikāciju (letālā deva ir ap 3 g dzelzs II sulfāta. Tāpēc dzelzs preparāti (un citi medikamenti) jāglabā bērniem nesasniedzamās vietās!  
Antidots: deferoksamīns, papildus Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ievade (saista slikti šķīstošo FeCO<sub>3</sub>).

### 2. Parenterāla dzelzs terapija

- **Parenterāli iespējams dekstrānu nesaturoša, lielmolekulāra, stabila kompleksa dzelzs.**
- **Neinjicēt kopā ar citām vielām**, īpaši ne reducētājsvienojumiem kā C vitamīnu!



**Dozēšana:** Dzelzs (III) karboksimaltoze (*Ferinject*<sup>®</sup>) infūzija līdz 1000 mg (reizi nedēļā); ievērot instrukcijas norādījumus!

Dzelzs (III) nātrija glikonāta komplekss (*Ferleict*<sup>®</sup>): maksimālā vienreizējā deva 62,5 mg.

Dzelzs (III) hidroksīda saharozes komplekss (*Venofer*<sup>®</sup>): maksimālā vienreizējā deva 200–500 mg.

**Ievērot instrukcijas norādījumus!** Intravenozas injekcijas veikt ļoti lēni (ievērot norādītos laikus), vislabāk injekcijā – 100 ml NaCl 0,9 %.

Pēc ražotāju informācijas, kopējā dzelzs nepieciešamība dzelzs deficīta gadījumā ir 500 mg, dzelzs deficīta anēmijas gadījumā – 1000–2000 mg.

Drošākais indikators pietiekama dzelzs līmeņa sasniegšanai ir hemoglobīna, seruma feritīna (mērķa vērtība 100 µg/l, mērījumu veikt ne agrāk kā 8–12 nedēļas pēc pēdējās intravenozās dzelzs ievades, citādi nepatiesi augsta vērtība!) un TSAT (mērķis 20–45 %) normalizēšanās.

**Profilakse** Profilaktiska dzelzs preparātu lietošana grūtniecēm, priekšlaikus dzimušajiem un jaundzimušajiem ar svaru, kas mazāks par 2500 g.

## MEGALOBLASTISKAS ANĒMIJAS [D53.1]

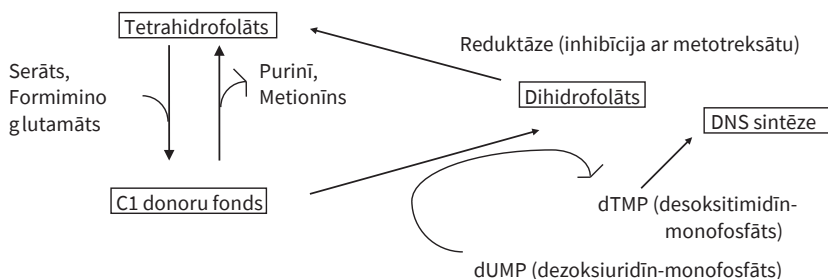
**Definīcija** B<sub>12</sub> vitamīna (kobalamīna) un/vai folskābes trūkums, kam raksturīgi DNS sintēzes un mielo-poēzes kodolu nobriešanas traucējumi un megaloblastu veidošanās.

**Galvenais simptoms: megaloblastiska anēmija;** B<sub>12</sub> vitamīna deficīta gadījumā papildus neiroloģiski un gastrointestināli simptomi.

**Epidemioloģija** Biežākais megaloblastisku anēmiju iemesls ir B<sub>12</sub> vitamīna trūkums.

**Izplatība** 9 gadījumi no 100 000 iedzīvotājiem gadā. Izplatība palielinās ar vecumu.

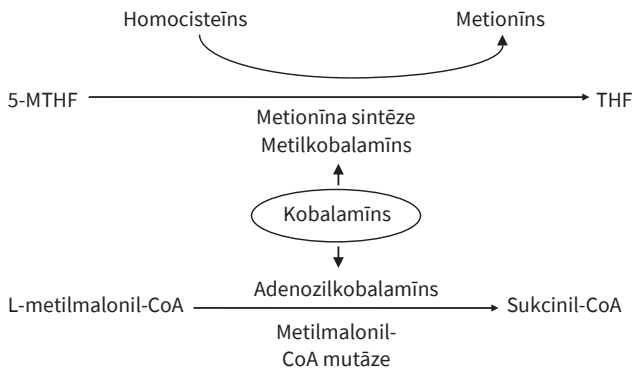
**Patofizioloģija** Folskābei un B<sub>12</sub> vitamīnam ir svarīga nozīme priekštečšūnu DNS sintēzei. Kobalamīns katalizē trīs reakciju veidus: 1. Intramolekulārus pārveides procesus. 2. Metilēšanu. 3. Ribonukleotīdu reducēšanu par dezoksiribonukleotīdiem. Folskābe tiek reducēta par tetra- vai dihidrofolātu un šajās formās funkcionē kā koenzīms C1 vienības pārnesei.



B<sub>12</sub> vitamīns, kobaltu saturošais, pofrīniem līdzīgais gredzenveida savienojums, ir neaizstājams DNS sintēzes koenzīms. Cilvēka resnajā zarnā no mikroorganismiem sintezētais B<sub>12</sub> vitamīns nevar tikt resorbēts. Cilvēks B<sub>12</sub> vitamīnu iegūst ar dzīvnieku izcelsmes produktu lietošanu uzturā (aknas, gaļa, piens, olas).

B<sub>12</sub> vitamīns organismā pastāv divās aktīvās formās:

- **Adenozilkobalamīns** ir nepieciešams metilmalonil-CoA un sukcinil-CoA. Adenozilkobalamīna trūkuma gadījumā veidojas prekursoru un nefizioloģisku taukskābju uzkrāšanās (to izvietojšanās neironu lipīdos var radīt CNS traucējumus).
- **Metilkobalamīns** nepieciešams homocisteīna pārvēršanai metionīnā. Metilkobalamīna trūkuma gadījumā veidojas folskābes vielmaiņas traucējumi (ar defektīvu DNS veidošanos, kas traucē hemopoēzi).



Kobalamīna atkarīgās enzīmu reakcijas

### B<sub>12</sub> vitamīna vielmaiņa

Kuņģa skābes iedarbības rezultātā B<sub>12</sub> vitamīns tiek atbrīvots kuņģī, kur atrodas, galvenokārt saistīts ar **haptokorīnu**. Augšējā tievo zarnu daļā aizkuņģa dziedzeru enzīmu un sārmainās pH vides ietekmē veidojas **haptokorīna-B<sub>12</sub> komplekss (holohaptokorīns)**, un B<sub>12</sub> vitamīns tiek saistīts ar iekšējo faktoru (IF), kas veidojas kuņģa gļotādās parietālajās šūnās. Apakšējā ileum daļā IF-B<sub>12</sub> komplekss, saistoties pie enterocītu virsmas receptoriem, tiek uzņemts šūnā. Enterocītos notiek IF-B<sub>12</sub> kompleksa noārdīšana un B<sub>12</sub> vitamīns tiek pārnesti uz cita proteīna – **transkobalamīna (TC)**. **Transkobalamīna-B<sub>12</sub> kompleksu** sauc par **holotranskobalamīnu (HoloTC)** (bioloģiskais pussabrukšanas periods 1,5 h). Šis komplekss caur portālo sistēmu nonāk asinsritē un var tikt uzņemts visās šūnās, kurām ir TC receptori. Šūnu lizosomās HoloTC tiek hidrolizēts un tiek atbrīvots B<sub>12</sub> vitamīns, kas ieņem metil-B<sub>12</sub> vai adenozil-B<sub>12</sub> formu un katalizē attiecīgos enzīmus. Asinīs cirkulējošais B<sub>12</sub> vitamīns ap 20 % atrodas saistīts ar TC (HoloTC, metaboliski aktīvā forma) un ap 80 % – saistīts ar haptokorīnu (holohaptokorīns).

Normā B<sub>12</sub> vitamīna krājumi atrodas aknās (2 mg), un vēl 2 mg tiek uzkrāti ārpus aknām. Pārtraucot uzņemt vitamīnu, šā vitamīna rezervju pietiek trim gadiem, jo B<sub>12</sub> vitamīna bioloģiskais pussabrukšanas periods ir aptuveni divi gadi – ikdienas nepieciešamā deva ir ap 5 μg.

**Normāla B<sub>12</sub> vitamīna vērtība serumā:** 150–800 pmol/l.

### **Folskābes vielmaiņa**

Pārtikas produktos (dārzeņos, aknās) folskābe atrodas poliglutamāta formā, tievajās zarnās tā tiek dekonjugēta monoglutamāta formā. Dekonjugāciju var traucēt orālā kontracepcija un citi medikamenti (piemēram, difenilhidantoīns). Folskābes resorbpcija notiek galvenokārt tukšajā zarnā (*jejunum*). Pārtraucot folskābes uzņemšanu, tās rezervju aknās (ap 5 mg) pietiek apmēram trim mēnešiem.

Ik dienas rekomendē uzņemt 300 μg folskābes, sievietēm, kas plāno grūtniecību, grūtniecēm un zīdīšanas periodā – 500 μg.

Normāla folskābes vērtība serumā: 7–36 nmol/l.

### **Megaloblastisku anēmiju iedalījums**

#### **1. B<sub>12</sub> vitamīna deficīts**

a) Uzturvielām trūcīgs uzturs stingra veģetārisma gadījumā.

#### **b) Iekšējā faktora trūkums:**

Stāvoklis pēc kuņģa rezekcijas.

**“Perniciozā anēmija”** [D51.0]: cēlonis ir antoantivielu veidošanās pret parietālajām šūnām un iekšējo faktoru ar atrofisku autoimūnu A tipa gastrītu un ahlorhidriju (anaciditāti). Izplatība: galvenokārt vecākiem pacientiem; sievietēm vairāk nekā vīriešiem.

c) Zarnu slimības ar **malabsorbcijas sindromu** (piemēram, aklās cilpas sindroms (*blind loop syndrome*), stāvoklis pēc tievo zarnu rezekcijas).

d) Gremošanas traucējumi HP-gastrīta gadījumā, aizkuņģa dziedzera nepietiekamība.

e) Zivju lenteņa (*Diphyllobothrium latum*) [B70.0] invāzija ar palielinātu B<sub>12</sub> vitamīna patēriņu.

f) **Medikamenti:** piemēram, ilgstoša protonu sūkņa inhibitoru lietošana, metformīns.

g) Reti – ģenētiski pārmantoti iemesli (piemēram, Īmešlunnas-Grosbeka sindroms (*Imerslund-Gräsbeck syndrome*) – B<sub>12</sub> vitamīna malabsorbpcija un proteinūrija).

#### **2. Folskābes deficīts**

a) Uztura deficīts (**alkoholiķi!**, veci cilvēki ar vienvēdīgu uzturu).

b) Palielināta izmantošana (hemolīze, **grūtniecība**).

#### **Diferenciāldiagnostika. Anēmiju iemesli grūtniecības laikā:**

- normāla ar grūtniecību saistīta hidrēmija (dilūcijas anēmija ūdens aiztures dēļ!);
- dzelzs trūkums;
- folskābes trūkums.

c) Iekšīgas slimības ar malabsorbpcijas sindromu; novājinošas slimības.

d) Dekonjugācijas tautējumi noteiktu medikamentu dēļ (difenilhidantoīns – fentoīns).

- e) Medikamenti: folskābes antagonisti (metotreksāts, pirimetamīns, trimetoprīms), purīnu sintēzes antagonisti (azatioprīms), triamterēns u. c.
- f) Reti citi iemesli (piemēram, hipotireoze, splenektomija).

### Klīniskā aina

Triāde smaga **B<sub>12</sub> vitamīna deficīta gadījumā**: hematoloģiski, neiroloģiski un gastrointestināli traucējumi.

#### 1. Hematoloģiskais sindroms.

##### Vispārēja anēmijas simptomātika.

Nogurums, samazinātas darbaspējas, bālums. Izteikta B<sub>12</sub> vitamīna deficīta gadījumā **salmu dzeltena ādas krāsa** (*café au lait* krāsa), kas veidojas bāluma un vieglas dzeltenes dēļ (cēlonis: **neefektīva eritropoēze** ar intramedulāru eritropoētisko šūnu hemolīzi) → kļūdaini var diagnosticēt kā aknu slimību.

#### 2. Gastrointestinālais sindroms.

- **Autoimūns gastrīts** (A tipa hronisks gastrīts) ar ahlorhidriju perniciozās anēmijas gadījumā.
- **Trofiskas gļotādas pārmaiņas, atrofisks Hantera (Hunter) glosīts** ar gludu, sarkanu mēli un mēles dedzināšanu.

#### 3. Neiroloģiski psihiatriskais sindroms.

**Funikulāra mieloze (muguras smadzeņu slimība)** [E53.8 + G32.0\*]: mielīna apvalku deģenerācija:

- *Funiculus posterior*: nelīdzsvarota gaita (spināla ataksija).
- Piramidālie ceļi: parēzes, piramidālā bojājuma pazīmes.

Polineuropātijas pazīmes ar sāpīgām roku un kāju parestēzijām (tirpšana, vates sajūta iešanas laikā). Iespējama apakšējo ekstremitāšu arefleksija, dažreiz arī psihotiski simptomi.

**Pirmais simptoms** ir dziļās jušanas vai **vibrācijas jušanas traucējumi (izmeklēšana ar kamertoni)**.

**Atceries!** Līdzīgi kā iespējama sideropēnija ar ādas un gļotādas pārmaiņām, bet **bez** anēmijas, iespējams B<sub>12</sub> vitamīna deficīts ar neiroloģiskiem traucējumiem un bez anēmijas: tāpēc **neskaidru neiroloģisku traucējumu gadījumos jāapsver arī B<sub>12</sub> vitamīna deficīta iespējamība!**

### Folskābes deficīta klīniskā aina

- Megaloblastiska anēmija (taču nav funikulāra mieloze).
- Folskābes trūkums grūtniecēm palielina risku embrionāliem nervu caurulītes defektiem! (Biežums: 1 no 1000) Secinājums: folskābes preparātu lietošana visām sievietēm, kas plāno grūtniecību → samazina nervu caurulītes defektu risku par 70 %!

## B<sub>12</sub> vitamīna deficīta četras stadijas

	Norma	I. Agrīna negatīva B <sub>12</sub> bilance	II. B <sub>12</sub> vitamīna rezervju izsīkšana	III. Eritropoēzes B <sub>12</sub> vitamīna trūkums	IV. B <sub>12</sub> deficīta anēmija
HoloTC (pg/ml)	> 50	< 40	< 40	< 40	< 40
HoloHC (pg/ml)	> 180	> 180	< 150	< 100	< 100
Homocisteīns*)	norma	norma	norma	↑	↑
MMA	norma	norma	norma	↑	↑
Hipersegmentācija	nē	nē	nē	jā	jā
Eritrocītu skaits	norma	norma	norma	norma	megalocīti
MCV	norma	norma	norma	norma	↑
Hemoglobīns	norma	norma	norma	norma	↓
Mielīna bojājums	nē	nē	nē	(jā)	jā

HoloHC – holohaptokorīns, HoloTC – holotranskobalamīns, MMA – metilmalonskābe

\*) Piezīme: Homocisteīns ir paaugstināts arī folāta un B<sub>6</sub> vitamīna trūkuma gadījumā.

### Laboratoriskie rādītāji

- B<sub>12</sub> vitamīna (vai folskābes) deficīta pierādīšana plazmā
- Perifēro asiņu uztriepe
  - **Megalocitāra (makrocitāra) anēmija: megalocītiem** ir palielināts **eritrocitārais tilpums** (MCV > 98fl), un tie ir hiperhromi (MCH > 34 pg). Absolūtā hemoglobīna koncentrācija tomēr nav paaugstināta (MCHC ir normāla); **bieži leikopēnija un trombocitopēnija** (pancitopēnija), **palielināta granulocītu segmentēšanās**.
  - Pirms B<sub>12</sub> vitamīna terapijas retikulocīti ir pazemināti un retikulocītu produkcijas indekss (RPI) < 2. Pēc B<sub>12</sub> vitamīna nozīmēšanas retikulocītu skaits un PRI pieaug.
- **Neefektīvas eritropoēzes un hemolīzes pazīmes**
  - Dzelzs daudzums paaugstināts (samazinās pēc B<sub>12</sub> vitamīna terapijas, tad iespējams dzelzs deficīts → dzelzs substitūcija!).
  - LDH paaugstināta.
  - Netiešais bilirubīns paaugstināts.

- **Kaulu smadzeņu izmeklēšana:** neskaidros gadījumos.

Nobriešanas un izdales traucējumi trijās šūnu rindās: **“neefektīva” eritro-, granulocītu un trombopoēze** (bet cilmes šūnu stāvoklis atbilst normai).

**Eritropoēzes hiperplāzija:** lai gan normā granulopoētisko un eritropoētisko šūnu attiecība kaulu smadzenēs ir 3 : 1, eritropoēzes hiperplāzijas gadījumā attiecība nosliecas par labu eritropoēzei (veidojot, piemēram, 1 : 1). Normoblastu vietā veidojas **megaloblasti**, proti, šūnas ar plašu citoplazmu, lieliem kodoliem ar brīvu hromatīna struktūru un kodolu atrāvumiem, kas liecina par kodolu nobriešanas traucējumiem.

Granulopoēzes traucējumi ar milzu **stabiņkodolainajām šūnām** un **milzu priekštečformām** (milzu metamielocīti).

**Piezīme.** B<sub>12</sub> vitamīna resorbcijas traucējumu pierādīšana ar nukleārās medicīnas metodi (Šilinga tests) mūsdienās praktiski vairs netiek veikta.

### Diferenciāldiagnostika

- **Megaloblastiskas pārmaiņas mielodisplastiskas sindroma** un citu kaulu smadzeņu slimību, kā arī medikamentozu / toksisku iemeslu (alkohols, hidroksurīnviela, metotreksāts, zidovudīns u. c.) dēļ.
- Reti – **vara deficīta mielopātija** (var radīt B<sub>12</sub> vitamīna resorbcijas traucējumus).  
Diagnoze: vara koncentrācija serumā pazemināta.

### Diagnostika

- **Anamnēze / klīniskā aina.**
- **Laboratoriskie izmeklējumi:**
  - **Pilna asinsaina.**
  - **B<sub>12</sub> vitamīna, HoloTc un MMA, folskābe, LDH, haptoglobīna, bilirubīna, feritīna noteikšana.**
  - (Nesākt empīrisku ārstēšanu ar B<sub>12</sub> vitamīna vai folskābes preparātiem pirms analīžu rezultātiem!)
- **Kaulu smadzeņu izmeklēšana** (retos gadījumos).

### Perniciozās anēmijas diagnostika

- Patoloģisks Šilinga tests: B<sub>12</sub> vitamīna resorbcija iekšējā faktora klātbūtnē normā, bez iekšējā faktora – samazināta
- **Autoantivielu pierādīšana:**  
90 % novēro antivielas pret parietālajām šūnām (dažreiz arī veseliem cilvēkiem).  
Ap 70 % pacientu antivielas pret iekšējo faktoru.  
Ap 40 % papildu antivielas pret vairogdziedzera antigēniem (iespējama hipotireoze).
- **Kuņģa izmeklēšana:** gastrokopija / biopsija (hronisks atrofisks A tipa gastrīts), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) noteikšana.  
**Piezīme.** Analīzes atsevišķos gadījumos: pepsinogēns I serumā, gastrīns serumā, kuņģa sulas analīze (pentagastrīna refraktāra anaciditāte).

### Folskābes deficīta pierādīšana:

1. Samazināts folskābes līmenis asinīs.
2. Normāls Šilinga tests.

### Ārstēšana

#### A. B<sub>12</sub> vitamīna deficīts

1. **Kauzālā ārstēšana:** piemēram, periodiska doksiciklīna terapija un iespējama Bilrota I operācijas (gastroduodenostomija) pārveide par Bilrota II operāciju (gastrojejunostomija) aklās cilpas sindroma gadījumā; lenteņu invāzijas ārstēšana u. c.
2. **B<sub>12</sub> vitamīna substitūcija**  
**Hidroksikobalamīns** ir efektīvāks par cianokobalamīnu, jo tas tiek lēnāk izdalīts (spēcīgāka saistīšanās ar seruma olbaltumvielām).

**Parenterāla ievade:** dozēšana, piemēram, sākotnējā deva 1000 µg / nedēļā līdz asinsainas normalizēšanai, pēc tam uzturošā deva 1000 µg / ik pa 3–6 mēnešiem visu mūžu *i. m.* vai *s. c.*

**Piezīme.** Var izmantot arī perorālu terapiju, taču tās gadījumā resorbējas tikai 1 %. B<sub>12</sub> vitamīna efekti parādās jau otrajā dienā, kad no kaulu smadzenēm pazūd megaloblasti un parādās liela normoblastu populācija. Ceturtajā piektajā dienā veidojas izteikts retikulocītu skaita pieaugums asinīs ar maksimumu pēc 10–12 dienām. Pēc tam sāk palielināties eritrocītu skaits.

**Nem vērā!** Šajā posmā nepieciešama **folskābes, kālija un dzelzs līmeņa kontrole un substitūcija** (palielināts patēriņš eritropoēzes pieauguma dēļ); neveicot substitūciju, var rasties hipokalēmija ar dzīvībai bīstamiem sirds ritma traucējumiem! Iespējama risku pacientu (koronārā sirds slimība, ritma traucējumi) novērošana stacionārā.

Pārejoši var radīt trombocitozi ar **palielinātu trombembolijas risku**. Funikulārās spinālās slimības ārstē ar lielākām B<sub>12</sub> vitamīna devām.

B<sub>12</sub> vitamīna deficīta anēmijas ārstēšana ar folskābi ir kontrindicēta, jo, lai gan anēmijas aina var uzlaboties, funikulārā mieloze netiek ietekmēta vai var pat pasliktināties!

**Piezīme.** Hidroksikobalamīns lielās devās darbojas kā antidots ciandīnu intoksikācijas gadījumā (netoksiska cianokobalamīna veidošana).

3. Hroniska atrofiska A tipa gastrīta gadījumā: kontroles gastrokopija ik pa diviem gadiem (palielināts kuņģa vēža risks); vairogdziedzera slimību un dzelzs deficīta izslēgšana.

## **B. Folskābes deficīts:**

1. Kauzāla terapija (piemēram, alkohola abstinence, diētas modifikācija).
2. Folskābes substitūcija (5 mg/d perorāli).

**Prognoze** B<sub>12</sub> vitamīna deficīta izraisītie neiroloģiskie simptomi agrīnās stadijās ir atgriezeniski, taču ne tad, kad jau notikusi aksonāla deģenerācija.

**Piezīme.** Ļoti retos gadījumos novēro B<sub>6</sub> vitamīna (piridoksīna) deficīta anēmiju [D64.3], kas arī ir hipohroma.

## HEMOLĪTISKAS ANĒMIJAS [D58.9]

**Definīcija Hemolīze:** eritrocītu dzīves ilguma (normā 120 dienas) samazināšanās līdz mazāk par 100 dienām pastiprinātas eritrocītu noārdīšanās dēļ. Eritrocītu dzīves ilguma noteikšana ar nukleārās medicīnas metodēm, iezīmējot eritrocītus ar Cr59 vai In111, tiek izmantota tikai atsevišķos gadījumos. Tiek izšķirtas intravaskulāra un ekstravaskulāra hemolīze. Ja palielināta eritropoēze notur asins hemoglobīnu līmeni normas robežās, tā ir kompensēta hemolīze, citādi – hemolītiska anēmija.

### Etioloģija

#### Hemolītisko anēmiju iedalījums

##### I. Korpuskulāras hemolītiskas anēmijas

1. **Pārmantoti eritrocītu membrānu defekti: piemēram, sferocitoze un eliptocitoze.**
2. **Pārmantoti eritrocītu enzīmu defekti:** (enzimopēniskas hemolītiskas anēmijas).
  - Heksožu monofosfāta cikla defekti: piemēram, glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficīts.
  - Glikolīzes defekti: piemēram, piruvātkināzes trūkums.
3. **Pārmantoti hemoglobīna sintēzes traucējumi (hemoglobīnopātijas):**
  - Abnormāls hemoglobīns (anomāla Hb struktūru).
  - Talasēmijas (traucēta normālu Hb polipeptīdu ķēžu veidošanās).
4. **Iegūtie membrānu defekti: paroksizmāla nakts hemoglobīnūrija (PNH).**

##### II. Ekstrakorpulkulāras hemolītiskas anēmijas

###### 1. Imunoloģiski inducētas hemolīzes.

###### 1.1. Alloimūnhemolītiskas anēmijas alloantivienu veidošanās dēļ:

- Jaundzimušā rēzus faktora (Rh) nesaderība
- Antivienu mediēta transfūzijas reakcija

###### 1.2. Autoimūnās hemolītiskās anēmijas (AIHA).

###### Siltuma antivienu AIHA (WA-AIHA).

###### Medikamentu inducēta AIHA (DI-AIHA):

- Penicilīna jeb haptēnu tipa (IgG antivielas, medikamenti darbojas kā haptēni).
- Hinidīna jeb neoantigēna tipa (IgM antivielas ar komplementa aktivāciju; medikamenti kopā ar eritrocītu membrānām izveido neoantigēnu).
- Alfa-metildopas jeb autoantivienu tipa (IgG antivielas; medikaments inducē no medikamenta neatkarīgo autoantivienu veidošanos).

###### Aukstuma antivienu AIHA (CA-AIHA).

Donāta-Landšteinerā (*Donath-Landsteiner*) tipa (paroksizmāla aukstuma hemoglobīnūrija (PCH)).

###### 2. Infekcijas slimību inducēta hemolīze (piemēram, malārija).

###### 3. Fizikālu un ķīmisku faktoru inducētas hemolītiskas anēmijas.

- Mehāniska hemolīze ar fragmentocītiem (mākslīgās sirds vārstules, maratonu anēmija jeb marša hemolīze).
- Termisks eritrocītu bojājums (apdegums).
- Ķīmiskas vielas (piemēram, čūsku indes, arsēns, svins, varš (Vilsons slimība)).



4. **Mikroangiopātiska hemolītiska anēmija (MHA):**
  - Hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS) – Gassera (*Gasser*) sindroms.
  - Trombotiski trombocitopēniskā purpura (TTP) – Moškoviča (*Moschcowitz*) sindroms.
  - Medikamentu inducētā MHA (piemēram, mitomicīns C).
  - Audzēju metastāžu izraisīta MHA.
5. **Citi iemesli:** hipersplēnisms (sk. attiecīgo nodaļu), Čives (*Zieve*) sindroms (sk. attiecīgo nodaļu).

### **Patofizioloģija**

- **Anēmijas ar intravazālu eritrocītu destrukciju:** eritrocītu fragmentācijas sindroms (piemēram, mākslīgās sirds vārstules, HUS un TTP, PNH, G-6-PG deficīts, transfūzijas un toksīnu inducēts).
- **Anēmijas ar ekstravazālu eritrocītu destrukciju:** autoimūnās hemolītiskās anēmijas, medikamentu inducētas, talasēmijas, sirpjšūnu anēmija, sferocitoze, eliptocitoze, hepatopātija u. c.

Eritrocīti pēc apmēram 120 dienām tiek eliminēti no asinīm. 85 % šī fizioloģiskā hemolīze notiek retikuloendoteliālajā sistēmā (RES), galvenokārt liesā. Pieaugošas patoloģiskās hemolīzes laikā eritrocītu noārdīšana notiek arī aknās un kaulu smadzenēs. Ļoti ātras hemolīzes gadījumā, vai pārsniedzot RES kapacitāti, veidojas **intravaskulāra hemolīze**. Tās laikā hemoglobīns tiek saistīts ar haptoglobīnu. Kad, noritot intravaskulārajai hemolīzei, haptoglobīna saistīšanās spēja tiek pārsniegta, asinīs nonāk brīvais hemoglobīns, kas tiek pārvēsts hematīna derivātos; ar **hemopeksīna** palīdzību tie tiek transportēti uz RES. **Haptoglobīns un hemopeksīns nefunkcionē vienlaikus!** Jūtīgākais intravaskulārās hemolīzes parametrs ir haptoglobīna daudzuma samazināšanās.

Haptoglobīns kā akūtas fāzes proteīns var būt paaugstināts infekciju, iekaisumu un audzēju gadījumos. Retos gadījumos haptoglobīns ir samazināts pārmantotas hipo- vai ahaptoglobinēmijas dēļ (2 % Viduseiropas iedzīvotāju).

Papildus nosakot hemopeksīnu, iespējams noteikt intravaskulārās hemolīzes apjomu: **kad izteiktas hemolīzes gadījumā haptoglobīna koncentrācija mazinājusies tik tālu, ka nav vairs izmērāma, iespējams sākt reģistrēt hemopeksīna vērtību.**

**Atceries!** Haptoglobīns intravaskulārās hemolīzes gadījumā ir samazināts. Ekstravaskulārās hemolīzes gadījumā haptoglobīns ir samazināts tikai tad, ja hemolītiska krīze ir pārsniegusi RES eritrocītu noārdīšanas kapacitāti un asinīs parādās brīvais hemoglobīns. Ja brīvā hemoglobīna saturs serumā pārsniedz 500 mg/l, serums kļūst dzeltēti brūns.

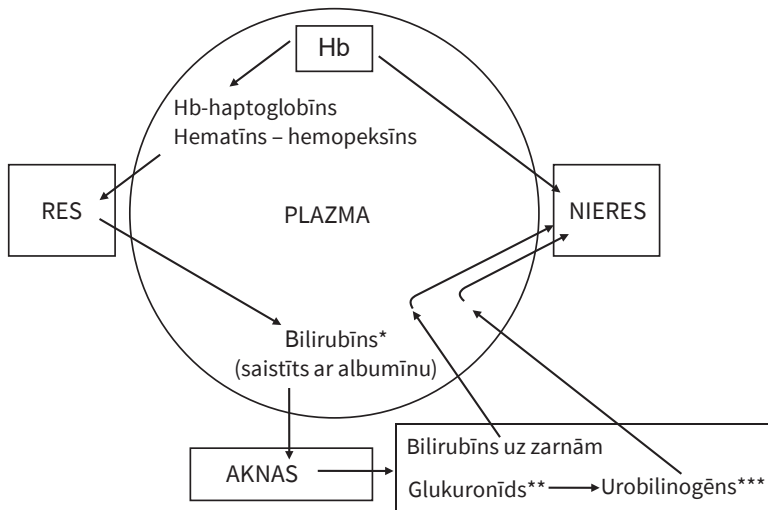
**Hemoglobīnūrija** [R82.3] veidojas, ja masīvas hemolīzes gadījumā tiek pārsniegta tubulārā resorbcijas kapacitāte (hemosiderinūrija liecina par notikušu hemoglobīnūriju).

Jebkura hroniska hemolīze stimulē eritropoēzi (O<sub>2</sub> trūkums → eritropoētīns).

Eritropoēzes pazīmes:

- a) Kaulu smadzenēs: normālo, nobriedušo eritrocītu skaita palielināšanās. Balto un sarkano priekštečšūnu attiecība nobīdās pa labu sarkanajām šūnām.

b) **Asinīs: retikulocitoze** (intaktu kaulu smadzeņu gadījumā retikulocītu produkcijas indekss RPI > 3).



Intravaskulārās hemolīzes shēma

**Paskaidrojums:**

\* **Ar albumīnu saistītais bilirubīns** (nekonjugētais jeb netiešais jo pēc van der Berga krāsojuma reakcijas reaģē **netieši** – bilirubīns, kas **nenonāk urīnā**). Ja brīvā nekonjugētā bilirubīna atbrīvošanās (hemolīze) laikā tā koncentrācija trīs reizes pārsniedz normu, aknu spējas (glukuronīdu veidošana) tiek pārsniegtas, un veidojas hiperbilirubinēmija. Normālos apstākļos 85 % bilirubīns veidojas no novecojušo eritrocītu hemoglobīna noārdīšanas, pārējie 15 % – noārdot hēmu saturošos proteīnus (mioglobīns, citohroms, katalāzes) un kaulu smadzenēs esošās nobriedušās eritropoētiskās šūnas (fizioloģiskā neefektīvā eritropoēze).

\*\* **Bilirubīna glukuronīds** (pēc van den Berga krāsojuma reakcijas reaģē **tieši; nonāk urīnā**).

\*\*\* **Urobilinogēns**. Normālas bilirubīna aprites gadījumā urobilinogēna resorbcija zarnās ir tik neliela, ka urobilinogēns urīnā nav pierādāms. Hemolītiskas anēmijas laikā vairojas tik daudz urobilinogēna, ka tas kļūst pierādāms urīnā.

**Laboratoriskie rādītāji**

	Intravazāla hemolīze	Ekstravazāla hemolīze	
Brīvais Hb serumā	↑ sarkanīgs serums	Norma	Izņēmums: hemolītiskā krīze (tad arī haptoglobīns ↓)
Haptoglobīns	↓	Norma	
Hemoglobīnūrija	+ brūngans urīns	-	
Hemosiderinūrija	+	-	

Hemopeksīna samazināšanās notiek, ja **smagas intravaskulārās hemolīzes** laikā haptoglobīna līmenis mazinājies tik izteikti, ka vairs nav nosakāms.

**Piezīme.** Nepareizas asins parauga paņemšanas dēļ radušās asins parauga hemolīzes gadījumā (pārlieku liels negatīvais spiediens → hemolīze savākšanas sistēmā) haptoglobīna vērtība atbilst normai.

**Brīvais Hb** asinīs mazina NO pieejamību, tādējādi radot gludās muskulatūras disregulāciju ar disfgāciju, gremošanas traucējumiem, erektilu disfunkciju, vazokonstrikciju, pulmonāru hipertensiju un trombocītu aktivēšanas dēļ arī paaugstinātu trombožu risku.

### **Kopējās hemolīzes pazīmes**

- LDH un alfa-HBDH (LDH izoenzīms-1), seruma dzelzs koncentrācija paaugstināta.
- Paaugstināts netiešais bilirubīns un urobilinogenūrija.
- Paaugstināts retikulocītu skaits.
- Eritrocītu dzīves ilgums saīsināts.
- Hemolītiskās anēmijas gadījumā Hb, eritrocītu skaits un Ht pazemināti.

### **Eritrocītu morfoloģija hemolītiskās anēmijas gadījumā**

- **Akantocīti:** velnābola formas, sarāvušies eritrocīti, piemēram, piruvātķināzes trūkuma gadījumā.
- **Sferocīti:** lodveida eritrocīti ar samazinātu diametru (normā: abpusēji ieliekta diska forma), veidojas membrānas defekta dēļ, kas samazina to osmotisko rezistenci. Mikroskopiski: mazi, biezi diski bez centrāla izgaisojuma. **Sastopamība:** pārmantotā sferocitoze; tomēr arī silto antivielu autoimūnās hemolīzes gadījumā.
- **Kodocīti** (mērķa eritrocīti): hipohromi eritrocīti ar centrālu sabiezējumu. **Sastop,** piemēram, talasēmijai.
- **Sirpjveida šūnas:** abnormāla hemoglobīna (HbS) dēļ gaisa ietekmē ieņem sirpjveida formu (sirpjveida šūnu anēmija).
- **Fragmentocīti (šistocīti).** **Sastopamība:** mikroangiopātiskas hemolītiskas anēmijas, mehāniski eritrocītu bojājumi (mākslīgās sirds vārstules).
- **Eritrocītu aglutinācija:** piemēram, autoimūnās auksto antivielu tipa hemolītiskās anēmijas.
- **Heinca (Heinz) ķermenīši** – denaturēts, precipitēts hemoglobīns, piemēram, G-6-DP deficīta vai Hb anomāliju, MetHb gadījumā.
- **Intraeritrocitāri parazitāri:** malārija.

### **Slimības norise**

#### **1. Hroniska hemolīze**

- **Kompensēta hemolīze:** samazinātais eritrocītu dzīves ilgums tiek kompensēts ar eritropoēzes pieaugumu (līdz 10 reizēm virs normas) → hemolīzes pazīmes bez anēmijas.
- **Hemolītiska anēmija:** hemolīzes intensitāte pārsniedz kaulu smadzeņu kompensatoros mehānismus: hemolīzes pazīmes ar anēmiju.
- **Parvovīrusa B19 infekcija** sarkano priekštečšūnu iesaistes dēļ var radīt **pārejošu aplastisku krīzi** (piemēram, sirpjveida šūnu anēmijas vai sferocitozes gadījumos); diferencēt no aplastiskas anēmijas!

**Hroniskas hemolīzes simptomi:** vispārīgie anēmijas simptomi (nogurums, samazinātas darbaspējas, elpas trūkums slodzes laikā, galvas reiboņi u. c.), iespējama dzelte,

splenomegālija, palielināts trombožu risks, ilgstoša norise palielina pigmenta žultsakmeņu risku.

## 2. Hemolītiskā krīze (dzīvībai bīstama situācija!)

- Spontāna: piemēram, transfūzijas laikā.
- Hroniskas anēmijas saasinājums.

### Akūtas hemolītiskas krīzes simptomi

- **Drudzis, drebuļi, iespējams kolapss.**
- **Pēkšņs Hb kritums, dzelte, hiperbilirubinēmija** (drudzis un dzelte → kļūdaini var tikt diagnosticēta kā žultsceļu slimība).
- Galvas, vēdera un muguras sāpes.
- **Hemoglobinūrija ar alus brūnu urīnu** (komplikācija: akūta nieru mazspēja).

### Diferenciāldiagnostika

#### Anēmija ar palielinātu seruma dzelzi:

- Hemolītiskās anēmijas, to skaitā talasēmijas.
- Megaloblastiskas anēmijas.
- Aplastiskas anēmijas.

LDH/ASAT attiecība:

> 12 hemolīze,

< 12 aknu / žultsceļu slimības

LDH paaugstināšanās notiek neefektīvas eritropoēzes gadījumā (piemēram, megaloblastisku anēmiju gadījumā)

Diferenciāldiagnostika: dzelte	Hemolīze	Obstruktīva dzelte	Aknu dzelte
<b>Serumā:</b> netiešais bilirubīns	++	(+)	+
tiešais bilirubīns	-	++	+
<b>Urīnā:</b> bilirubīns	-	++	+
urobilinogēns	++	-	+
Fēču krāsa	tumša	blāva / aholiska	normāla līdz gaiša

Izolētas hemolīzes gadījumā kopējais bilirubīns nepārsniedz augšējo robežu vairāk kā piecas reizes (izņēmums: jaundzimušie).

# KORPUSKULĀRAS HEMOLĪTISKAS ANĒMIJAS [D58.9]

## 1. PĀRMANTOTIE ERITROCĪTU MEMBRĀNU DEFEKTI

### Iedzimtā sferocitoze [D58.0]

**Izplatība** Biežākā pārmantotā hemolītiskā anēmija Ziemeļeiropā, prevalence 1 no 5000.

#### Etioloģija

- Ankirīna 1 defekts (ANK-1): autosomāli dominanta / recesīva pārmantošana (40–65 %).
- Anjonu apmaiņas proteīna -1 (band 3 proteīna) defekts (SLC4A1) (ap 25 %).
- Alfa / bēta spektrīna defekts (SPTA1, SPTB): autosomāli recesīva (alfa) / dominanta (bēta) pārmantošana (15–30 %).
- Band 4.2 proteīna defekts (EPB42): autosomāli recesīva pārmantošana (reti).

#### Patoģenēze

Eritrocītu membrānu defekts → jonu caurlaidības traucējumi ar nātriju un ūdens ieplūšanu eritrocītos → lodveida formas eritrocīti → sferocītu fagocitoze liesā ar samazinātu šūnu dzīves ilgumu.

#### Klīniskā aina

- **Anēmija un/vai dzelte bērna vecumā.**
- **95 % pozitīva ģimenes anamnēze** (5 % jaunu mutāciju izveidošanās).
- **Iespējamās hemolītiskās krīzes** ar dzelti, drudzi, vēdera sāpēm.
- Splenomegālija, bilirubīna žultsakmeņi.

#### Diferenciāldiagnostika

- Pārmantotā eliptocitoze, pārmantotā piropoikilocitoze, pārmantotā stomatocitoze, pārmantotā kserocitoze, citi reti pārmantoti membrānu defekti, iedzimtās diseritropoētiskās anēmijas.
- Citi iegūti iemesli.

#### Komplikācijas

- Dzīvībai bīstamas aplastiskās krīzes palielinātas kaulu smadzeņu reģenerācijas traucējumu / mazspējas dēļ (piemēram, parvovīrusa B19 infekcijas izraisītas).
- Bilirubīna žultsakmeņu veidošanās risks.

#### Laboratoriskie rezultāti

- **Normohroma anēmija un hemolīzes pazīmes:** MCHC↑, RDW > 15 %, retikulocitoze, netiešais bilirubīns paaugstināts, LDH paaugstināta, haptoglobīns pazemināts, Kūmsa tests: negatīvs.

- **Lodveida šūnas ar nelielu diametru (bez centrāla blāvuma) un samazinātu osmotisko rezistenci.**

**Piezīme.** Neizmainītiem eritrocītiem hemolīze sākas, atšķaidot NaCl šķīdumu < 0,46 %. Hemolīzes veidošanās jau pie > 0,46 % liecina par samazinātu eritrocītu osmotisko rezistenci.

- **EMA (eozīna-5-maleimīda) tests:** plūsmas citometrijas metode, kas nosaka EMA saistīšanos ar eritrocītu membrānas band 3 proteīnu. Sferocitozes gadījumā līdz 30 % samazināta (augsta sensitivitāte un specifitāte).

## Ārstēšana

### Iespējama splenektomija.

**Indikācija:** recidivējošas hemolītiskas krīzes.

Splenektomija noņem filtru, kas deformētos sferocītus priekšlaicīgi eliminē no asinīm. Pēc liesas izņemšanas normalizējas samazinātais eritrocītu dzīves ilgums, lai gan membrānas defekti un šūnu lodes forma turpina pastāvēt.

**Splenektomiju nav iespējams veikt bērniem, kas jaunāki par pieciem gadiem,** paugstinātā sepses riska (pneimokoku, hemofilijas (*Haemophilus*)) dēļ. Smagākā forma: OPSI sindroms (*overwhelming postsplenectomy infection*).

Risku samazina subtotāla splenektomija totālas splenektomijas vietā.

Prims splenektomijas nepieciešams veikt liesas scintigrāfiju un iespējamo papildu liesu noteikšanu. Nekonstatētas papildu liesas gadījumā hemolītiskā anēmija var recidivēt vai attīstīties tālāk un nenovēro tipiskos Hauela-Žolī (*Howell-Jolly*) ķermenīšus (hromatīna atlikumi), kas pēc splenektomijas atrodami visu mūžu. Pirms splenektomijas vakcinācija pret pneimokokiem, meningokokiem, *Haemophilus influenza* un gripu!

Postoperatīva trombožu profilakse pārejošas trombocitozes dēļ, profilaktiska antibiotiku terapija, identifikācijas kartes izgatavošana, atkārtota vakcinācija.

Pēc splenektomijas (un pēc jebkuras citas smagas hemolīzes sekmīgas terapijas) veidojošās palielinātās eritropoēzes dēļ rodas palielināta nepieciešamība pēc folskābes → substitūcija (1 mg/d)!

## 2. PĀRMANTOTIE ERITROCĪTU ENZĪMU DEFEKTI

### Enzimopētisku hemolītisku anēmiju [D55.9] pazīmes

- Iedzimta hemolīze.
- Iespējama pozitīva ģimenes anamnēze.
- (Parasti) normāla eritrocītu morfoloģija.
- Negatīvs Kūmsa tests.
- Normāla osmotiskā rezistence.
- Normāls hemoglobīns.
- Recidivējošas norises gadījumā apsvērt G-6-PD deficītu.

### **Glikozo- 6-fosfātdehidrogenāzes (G-6-PD) trūkums** [D55.0]

**Sinonīms** Favisms (no latīņu val. *faba* 'pupa').

**Epidemioloģija** Izplatība Vācijā < 1 %. Bieži novēro cilvēkiem no malārijas endēmiskajiem apgabaliem un Vidusjūras zemēm.

- **Defektīvais variants A (Rietumāfrika, ASV):** G-6-PD aktivitāte ir 15 % no normas.
- **Vidusjūras defektīvais variants** ar izteikti reducētu aktivitāti < 1 % normas (hemi- un homozigotām).

**Pārantošana X hromosomāli recesīva** (kā hemofilijai): vīrieši un homozigotas sievietes slimo vienmēr. Heterozigotām sievietēm ir divas eritrocītu populācijas (viena bez,

otra ar G-6-PD trūkumu) un slimība var izpausties vai neizpausties. Pastāv vairāk par 100 zināmu mutāciju.

**Piezīme.** Heterozigotas nēsātājas ir rezistentākas pret malārijas plazmodiju kā pārējā populācija (līdzīgi kā sirpjšūnu anēmijas gadījumā).

**Patofizioloģija** G-6-PD trūkums samazina reducētā glutationa produkciju, kas aizsargā eritrocītus no oksidatīvajiem bojājumiem.

**Klīniskā aina Hemolītiskās krīzes ierosinātāji ir stress, infekcijas, cūku pupas uzturā un noteikti medikamenti** (metamizols, hinīns, primakvīns, hlorokvīns, sulfonilamīdi, acetilsalicilskābe u. c.). Nosauktie ierosinātāji rada peroksīdus, kuru G-6-PD trūkuma dēļ nevar tikt atindēti, un veidojas eritrocītu bojājumi. Tipiska ir Heinca ķermenīšu (hemoglobīna denaturēšanās produktu) veidošanās: no hemolīzes brīvajos intervālos Heinca ķermenīši eritrocītos nav novērojami.

#### **Diferenciāldiagnostika**

- Sferocitoze (osmotiskā rezistence ↓).
- Hb anomālija (Hb elektroforēze).
- Paroksizmāla nakts hemoglobīnūrija (plūsmas citometrija).
- Autoimūna hemolītiska anēmija (pozitīvs Kūmsa tests).

#### **Diagnostika**

- **Anamnēze / klīniskā aina: hemolītiskās krīzes pēc medikamentu lietošanas; izcelsmes zeme!**
- **Eritrocītu samazinātas G-6-PD pierādīšana.**

**Terapija** Specifiska terapija nav iespējama.

**Prognoze** Izvairīšanās no izraisītājiem → **Pacienta identifikācijas kartes izveide un informēšana!**

### **Piruvātkināzes (PK) deficīts** [D55.2]

**Izplatība** Biežākais pārmantotais glikolīzes enzīmu defekts.

**Pārmantošana** Autosomāli recesīva.

**Patogēnēze** Nobriedušajiem eritrocītiem nav mitochondriju, tāpēc enerģija tiek iegūta ar glikolīzi. PK nepieciešama ATF veidošanai. ATF nodrošina membrānas Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> gradientu. PK deficīts → ATF deficīts → hemolīze.

**Klīniskā aina** Hemolītiska anēmija veidojas tikai homozigotām, bieži splenomegālija, akantocīti (sarāvušies, adataini velnābola formas eritrocīti) asins uztriepē.

**Diferenciāldiagnostika** Citi hemolītiskas anēmijas iemesli (sk. iepriekš).

#### **Diagnostika**

- Anamnēze / klīniskā aina.
- Eritrocītu samazinātas PK aktivitātes pierādīšana.

**Terapija** Ja hemolīze notiek galvenokārt liesā (→ scintigrāfija), iespējama splenektomija.

### 3. PĀRMANTOTĀS HEMOGLOBINOPĀTIJAS [D58.2]

**Izplatība** Īpaši Vidusjūras zemēs, Āfrikā un Āzijā. Izplatība šajos reģionos izskaidrojama ar heterozigotu relatīvo rezistenci pret malārijas ierosinātāju. Hemoglobīnopātijas ir vienas no biežākajām monogēnajām iedzimtajām slimībām, nesēji ir ap 7 % iedzīvotāju. Autosomāli recesīva pārmantošana.

#### **Iedalījums**

1. Sintēzes defekti (talasēmijas sindroms): samazināta vienas vai vairāku globīna ķēžu sintēze.
2. Struktūras defekti (abnormāls hemoglobīns): veidojas hemoglobīns ar izmainītu funkciju.

#### **Abnormāls hemoglobīns – hemoglobīna struktūras variācijas**

Zināms ap 700 hemoglobīna anomāliju, visbiežāk sastopamās ir hemoglobīns E un sirpjveida šūnu slimība.

#### **HbS un sirpjveida šūnu slimība** [D57.1]

**Izplatība** Īpaši bieži Vidusjūras austrumos, Centrālāfrikā un Amerikā. Tropiskajā Āfrikā līdz 40 % iedzīvotāju ir heterozigoti nesēji.

**Etioloģija** Autosomāli recesīva iedzimta slimība ar **kvalitatīvām** hemoglobīna pārmaiņām. Aminoskābes nomaiņa (glutamīnskābe uz valīnu) bēta globīna blokā 11. hromosomā rada abnormāla hemoglobīna, saukta par HbS, produkciju.

**Patogēnēze** Apzīmējums “sirpjveida šūnu slimība” ietver slimību grupu, kuru gadījumā HbS veido vairāk nekā 50 % no kopējā Hb. Līdzās klasiskajai homozigotu sirpjveida šūnu slimībai (HbSS) šeit pieder arī, piemēram, HbSC slimība un HbS / bēta talasēmija. Deoksigenētā stāvoklī notiek HbS precipitācija. Eritrocīti ieņem sirpjveida formu, zaudē savas normālās deformēšanās spējas un aizsprosto mikrocirkulāciju, kas var radīt akūtus kaulu un orgānu infarktus un hroniski arī asinsvadu izmaiņas.

**Klīniskā aina** Heterozigoti nēsātāji parasti ir asimptomātiski, sūdzības var parādīties tikai smagas hipoksijas vai infekciju gadījumā. Homozigotām sūdzības bieži parādās jau otrajā dzīves mēnesī, notiekot maiņai no fetālā uz pieaugušo hemoglobīnu: **infekcijas, hroniska hemolītiska anēmija, sāpīgas vazookluzīvas krīzes un orgānu infarkti**: liesas sekvestrācija, cerebrāli insulti, asiņu sekvestrācija pulmonālajos asinsvados (akūts *thorax* sindroms [ATS]), kaulu infarkti, piemēram, metakarpālajos un metatarsālajos kaulos → sāpīga plaukstu un pēdu tūska. Bērna vecumā dominē akūtās komplikācijas, bet pieaugušajiem ir galvenokārt hroniskas sūdzības asinsvadu pārmaiņu, orgānu bojājumu un kaulu nekrožu dēļ.

**Komplikācijas Palielināts bakteriālu infekciju risks** (sekas liesas atrofijai infarktu rezultātā (autosplenektomija), galvenokārt HbSS gadījumā: piemēram, pneimokoku un *Haemophilus influenzae* plaušu infekcijas; komplikācijas orgānu **infarktu** dēļ; parvovīrusa B19 infekcijas izraisītas aplastiskas krīzes; skeleta bojājumi (aseptiskas kaulu nekrozes);



**renālas komplikācijas** (hematūrija, glomerulopātijas, nieru mazspēja), proliferatīva retinopātija, pulmonāla hipertensija.

### **Diagnostika**

- **Asinsaina:** variabli, bet parasti normocitāra anēmija, Hb 6–10 g/dl (mikrocitoze norāda uz papildu alfa talasēmiju vai HbS / bēta talasēmiju).
- **Hb elektroforēze vai HPLC** (*high pressure liquid chromatography*).
- Sirpjšūnu izšķīdināšanas metode (ar ditionātu un  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) (*solubility*) apstiprināšanai iepriekš nosaukto izmeklējumu pozitīvu rezultātu gadījumā.

### **Ārstēšana**

- **Kauzāla:** allogēna cilmes šūnu transplantācija homozigotiem pacientiem (pašlaik rekomendējama tikai radnieku donoru gadījumā vai ļoti smagai slimības aintai).
- **Simptomātiska:** izvairīšanās no hipoksijas stāvokļiem (lidošana, perioperatīvi u. c.), atdzišanas un eksikozes, infekciju profilakse (penicilīns profilaktiski no trešā dzīves mēneša vismaz līdz piektajam dzīves gadam). Sāpīgu vazookluzīvu krīžu ārstēšana ar hidratāciju (jāuzmanās no pārmērīgās šķidruma ievades, hidratācija 1,5 l/m<sup>2</sup>) un analgētiķiem (bieži ļoti spēcīgas sāpes → bieži nepieciešami opiāti!). Asins produktu transfūzija, tikai stingri ievērojot indikācijas (**Uzmanies!** iespējamās komplikācijas – hiperviskozitātes sindroms, alloimunizācija), daļējas apmaiņas transfūzija orgānu mazspējas gadījumā un ilgstoši pēc cerebrāla insulta.

Biežu, izteiktu sāpju krīžu un orgānu bojājumu gadījumā hidroksikarbamīda terapija: mazina smagu sāpju krīžu biežumu un mazina mortalitāti vairāk nekā 75 % pacientu.

**Vakcinēšanās** pret gripu, pneimokoku infekciju un *Haemophilus influenza*. Kontrolēt folskābes un D vitamīna vērtību, substitūcija, ja nepieciešams. Ehokardiogrāfija, ultrasonogrāfija un proteīnu līmeņa noteikšana urīnā reizi gadā, proteīnūrijas gadījumā iespējama AKE inhibitoru terapija.

**Prognoze** Homozigotām norise ir dažāda smaguma, tā var krasi mainīties arī dzīves laikā. Neliela daļa pacientu mirst agrīni, galvenokārt infekciju un orgānu komplikāciju (akūts plaušu bojājums, cerebrāla asiņošana / išēmija) dēļ, līdz 90 % optimālas terapijas gadījumā sasniedz pieaugušā vecumu un dzīves ilgumu līdz 60 gadiem.

### **HbC slimība** [D58.2]

HbC homozigotām (HbC slimība) novēro dažādas smaguma pakāpes hemolītisku anēmiju un žultsakmeņu veidošanos. HcSC slimība (HbS un HbC heterozigotas kombinācija) noris līdzīgi sirpjšūnu slimībai, taču biežāk izpaužas ar proliferatīvo retinopātiju.

### **HbE slimība** [D58.2]

HbE ir Dienvidaustrumāzijā izplatīts, nestabils bēta ķēžu variants. Homozigotām parasti vidēji smaga slimības aina ar splenomegāliju un recidivējošu hemolīzi, piemēram, infekciju dēļ. Kombinācijā ar bēta talasēmiju bieži ir smaga, *beta thalassaemia major* līdzīga norise.

## Talasēmijas [D56.9]

Kvantitatīvi – nevis kvalitatīvi – hemoglobīna sintēzes traucējumi: ģenētiski izmainīta globīna ķēžu sintēze. Bēta talasēmijas gadījumā samazināta bēta ķēžu sintēze, alfa talasēmijas – alfa ķēžu sintēze. Autosomāli recesīva pārmantošana.

Vārds *talasēmija* radies no grieķu valodas *thalassa* ‘jūra’, jo slimība izplatīta Vidusjūras reģionā. Talasēmijas nodrošina (līdzīgi kā HbS un G-6-DP deficīts) daļēju rezistenci pret malāriju, tādējādi radot selektīvu priekšrocību endēmijas apgabalos.

### Normālu eritrocītu hemoglobīna kombinācija

#### Jaundzimušie

HbA ( $\alpha\alpha/\beta\beta$ ): ap 20 %

HbA<sub>2</sub> ( $\alpha\alpha/\delta\delta$ ): ap 0,25 %

HbF ( $\alpha\alpha/\gamma\gamma$ ): ap 80 %

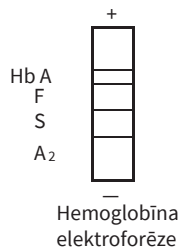
#### Pieaugušie

HbA ( $\alpha\alpha/\beta\beta$ ): ap 97 %

HbA<sub>2</sub> ( $\alpha\alpha/\delta\delta$ ): ap 2,5 %

HbF ( $\alpha\alpha/\gamma\gamma$ ): atlikuma (< 0,5 %)

**Piezīme.** Hemoglobīna kombināciju regulē gēns BCL11A. Gēna supresija rada HbF atkārtotu paaugstināšanos (to iespējams izmantot terapijā).



## Alfa talasēmija [D56.0]

**Izplatība** Smagas formas izplatītas gandrīz tikai Dienvidaustrumāzijā un dažos Vidusjūras apgabalos, vieglas formas atrodamas Āfrikā un Tuvajos Austrumos.

**Patogēnēze** Samazināta alfa ķēžu produkcija daļējas (alfa+) vai pilnīgas (alfa0) delēcijas, retāk – mutācijas vienā vai vairāku 4 alfa globīna gēnos ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). Alfa globīns tiek kodēts no diviem lokusiem, tādējādi kopā ir četras gēnu kopijas → **četras slimības ainas**.

### Klīniskā norise

- **Trīs neizmainītas kopijas** (*alfa thalassaemia minima*): klīniski un hematoloģiski bez pārmaiņām.
- **Divas neizmainītas kopijas** (*alfa thalassaemia minor*): klīniski bez pārmaiņām, iespējama viegla anēmija un mikrocitoze.
- **Viena neizmainīta kopija** (HbH slimība): nestabila hemoglobīna veidošanās ( $\beta\beta/\beta\beta$ ), dažāda smaguma hemolītiskas anēmijas un splenomegālija, HbH (*golf-ball*) šūnas supravīvējamā krāsojumā.
- **Defekti visās kopijās** (*alfa thalassaemia minima*): veidojas Hb-Barts ( $\gamma\gamma/\gamma\gamma$ ); nav savienojams ar dzīvību; *hydrops fetalis*; vienīgā terapija ir fetāla asins pārliešana.

**Diagnostika** Pierādāma tikai ģenētiski.

**Terapija** Atkarīga no klīniskajām izpausmēm (sk. nākamo apakšnodaļu “Bēta talasēmija”).

## Bēta talasēmija [D56.1]

**Izplatība** Cilvēkiem no **Vidusjūras** reģioniem talasēmija un dzelzs deficīts ir biežākie hipohromas anēmijas iemesli.

**Patogēnēze** Vairāk nekā 250 zināmu bēta globīna gēna mutāciju hromosomā 11p15.5 ar samazinātu (bēta+) vai trūkstošu (bēta0) bēta globīna ķēžu produkciju → anēmija, alfa ķēžu pārprodukcija ar neefektīvu hemopoēzi un intramedulāru hemolīzi.

## Klīniskā aina

### • **Heterozigotām: *minor* forma ar vieglu simptomātiku:**

Hipohroma, mikrocitāra anēmija (dzelzs substitūcija tikai vienlaikus ar dzelzs trūku un pierādītu samazinātu feritīna līmeni!).

Kodocīti (mērķa eritrocīti) ar bazofilu eritrocītu punktojumu.

HbF: 50 % gadījumu viegli palielināts.

HbA<sub>2</sub>: kompensatoriski palielināts (ja vien vienlaikus nav arī dzelzs deficīta).

### • ***Thalassaemia intermedia*** – vidēji smaga talasēmijas forma. Veidojas mērenas homozigotas vai kombinētas heterozigotas bēta talasēmiju gadījumos.

### • **Homozigotām: *major* forma (Kūlija (*Cooley*) anēmija).**

- Hepatosplenomegālija.

- Smaga hemolītiska anēmija (hipohroma, mikrocitāra; anizo-/poikilocitoze) → Nepieciešamība pēc transfūzijas, samazināta dzelzs absorbcijas spēja zarnās → Komplikācijas: sekundāra hemosideroze.

- Augšanas traucējumi, skeletālas izmaiņas neefektīvas hemopoēzes dēļ (radioloģiski raksturīga galvaskausa kaulu smadzeņu hiperplāzija: *hair-on-end* pazīme), sekundāras hemosiderozes radīti orgānu bojājumi (to skaitā endokrīni traucējumi hipofīzes iesaistes dēļ).

**Diagnostika** Dzimšanas vietas anamnēze (Vidusjūras zemes), klīniskā aina, Hb elektroforēze vai HPLC (*high pressure liquid chromatography*). **Uzmanies!** Bēta talasēmijai pastāvot vienlaikus ar dzelzs deficītu, diagnostika bieži ir negatīva! Valstīs ar augstu slimības izplatību populācijas skrīnings, prenatalā diagnostika, dažās valstīs preimplantācijas diagnostika u. c.

## Terapija

• ***Thalassaemia minor***: terapija nav indicēta, ģenētiska konsultācija.

• ***Thalassaemia intermedia***: recidivējoša transfūziju nepieciešamība, iespējama dzelzs helātu terapija.

• ***Thalassaemia major***: **kauzāla terapija** ar allogēnu cilmes šūnu transplantāciju – līdz šim rekomendē tikai bērna vecumā (gēnu terapija testa stadijā).

• **Simptomātiska**: regulāra eritrocītu masas pārlišana (uzturēt Hb > 9,5 g/dl, lai kavētu neefektīvo eritropoēzi), dzelzs eliminācijas terapija no trešā dzīves gada ar dzelzs helātiem: deferoksamīns (*Desferal*®: subkutānām injekcijām), deferasiroks (*Exjade*®: perorāls preparāts), deferiprons (*Ferriprox*®: perorāls preparāts). Smagas, īpaši kardiālās hemosiderozes iespējama deferiprona un deferoksamīna kombinācija. Regulāra kontrole: laboratoriskie rādītāji, to skaitā feritīna vērtība, asins cukura slodzes tests, hormonu vērtības, kardiālās un aknu dzelzs satura noteikšana magnētiskajā rezonansē (feritīna vērtība ne vienmēr korelē ar dzelzs pārmērīgu akumulāciju orgānā), ehokardiogrāfija, vēdera ultrasonogrāfija.

**Prognoze** *Major* forma: ar cilmes šūnu transplantāciju bērna vecumā izveseļošanās (> 90 %); bez cilmes šūnu transplantācijas optimālas simptomātiskas terapijas gadījumā dzīvildze mazāk par 40 gadiem. Bez adekvātas terapijas agrīna nāve komplikāciju dēļ (visbiežāk kardiomiopātija pārmērīgas dzelzs akumulācijas dēļ).

## 4. IEGŪTIE ERITROCĪTU MEMBRĀNU DEFEKTI

### **Paroksizmāla nakts hemoglobīnūrija (PNH)** [D59.5]

**Sinonīmi** Markiafavas-Mikēli (*Marchiafava-Micheli*) slimība.

**Definīcija** Iedzimta, klonāla pluripotenta hemopoētisko cilmes šūnu slimība (iesaistītas visas trīs šūnu līnijas) X hromosomā esošā gēna PIG-A (*Phosphatidylinositol-Glycan-Anchor*) mutācijas dēļ, kas noved pie glikozil-fosfatidilinozitol (GPI) saistīto proteīnu traucētas ekspresijas. Somatisko mutāciju dēļ veidojas GPI deficitāro un veselo šūnu mazaīka. Viena no divām iegūtajām korpuskulārajām hemolītiskās anēmijas formām (otra ir Vilsona slimība).

### **Iedalījums**

- Klasiskā hemolītiskā PNH (hemolīze bez aizdomām par citām kaulu smadzeņu slimībām).
- PNH citas kaulu smadzeņu slimības dēļ (piemēram, aplastiskā anēmija, MDS, MPS).
- Subklīniska PNH (neliela GPI deficitāras populācijas daļa bez laboratoriskām vai klīniskām anēmijas pazīmēm).

**Izplatība** Sastopama mazāk par 1 no 100 000 gadā; maksimāla saslimstība 25–45 gadu vecumā; vīriešiem tikpat bieži, cik sievietēm, netiek pārmantota ģimenē.

**Patoģenēze** Pie ar GPI saistītajiem proteīniem pieder komplementu regulējošie proteīni (DAF – *decay accelerating factor* [CD55], MIRL – *membrane inhibitor of reactive [hemo]lysis* [CD59] u. c.), kuri kavē terminālā membrānu uzbrūkošā kompleksa C5b-C9 veidošanos. Šo proteīnu trūkuma dēļ eritrocītu membrāna nav pietiekami aizsargāta. Komplimenta aktivēšana (infekcijas, ķirurģiskas operācijas, kontrastvielas u. c.) var radīt pastiprinātu eritrocītu destrūkciju. Intravaskulāri atbrīvotais brīvais hemoglobīns saista NO un mazina NO sintēzi. NO biopieejamībai mazinoties, veidojas pastiprinātas gludās muskulatūras kontrakcijas, NO mazināšanās izraisa arī trombocītu aktivāciju un agregāciju. Trombocītus aktivē arī kontakts ar eritrocītu iekšējām membrānām. Sekas ir palielināts trombembolijas risks (biežākais nāves iemesls).

### **Klīniskā aina**

- Klīniskā **triāde – hemolīze, trombembolijas un citopēnija (kaulu smadzeņu mazspēja)** kopumā variablai slimības aīnai. Slimības nosaukumā esošo hemoglobīnūriju novēro tikai aptuveni ceturtdaļā gadījumu.
- **Hroniska hemolīze** ar anēmijas simptomiem (nogurums, vājums, dispnoja) klasiskās PNH gadījumā bieži kombinējas ar dzelzs trūkumu (hroniska dzelzs izvadīšana ar hemoglobīnūriju vai hemosiderinūriju), hroniska nieru mazspēja, reti – splenomegālija.
- **Smagas hemolītiskas krīzes (infekciju, stresa, hormonālu pārmaiņu, ķirurģisku operāciju u. c. ierosinātas)** ar kokakolas krāsas urīnu (hemoglobīnūrija), īpaši no rītiem; akūtas nieru mazspējas risks.
- **Gludās muskulatūras kontrakcijas / vazokonstrikcijas radīti simptomi:** galvassāpes, disfāģija, vēdera sāpes, pulmonāla un arteriāla hipertensija, erektila disfunkcija, hroniska nieru mazspēja, neiroloģiski simptomi.

- **Trombembolijas** (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija) neierastās lokalizācijās (portālās vēnas, aknu vēnu Bada-Kiari (*Budd-Chiari*) sindroms, liesas vēnu, ādas vēnu un cerebrālo vēnu trombozes) un arī arteriālajos asinsvados (piemēram, miokarda infarkts, insults).
- **Infekcijas risks** neiropēnijas gadījumā, **asiņošanas** trombocitopēnijas gadījumā.
- Progresija no vai uz kaulu smadzeņu mazspēju (iespējama pāreja no PNH uz aplastisku anēmiju un otrādi).

### Komplikācijas

- Pāreja aplastiskā anēmijā, mielodisplastiskajā sindromā (MDS) vai retos gadījumos akūtā mieloīdā leukēmijā (AML).
- Hroniska nieru mazspēja.
- Pulmonāla hipertensija.
- Trombembolijas.

### Diagnostika

- Anamnēze, klīniskā aina.
- **Asinsainas diferenciāldiagnostika** (anēmija, iespējama trombocitopēnija / leukocitopēnija, bez šistocītiem!).
- **Hemolīzes parametri** (retikulocītu skaits, LDH, paaugstināts netiešais un tiešais bilirubīns, pazemināts haptoglobīns), Kūmsa tests negatīvs, hemoglobīnūrija, hemosiderinūrija.
- Iespējams pazemināts feritīns, D-dimēri, BNP.
- **Plūsmas citometrija**, lai noteiktu ar GPI saistītos membrānas antigēnus (piemēram, CD16, 55, 58, 59) vai tiešu GPI "enkurošanos" (FLAER – *fluorescent aerolysin*) pie eritrocītiem, retikulocītiem, granulocītiem, monocītiem, limfocītiem (normāla GPI ekspresija – I tipa šūnas, samazināta ekspresija – II tipa šūnas, neesoša ekspresija – III tipa šūnas, iespējami vairāki PNH kloni). Minimālie kritēriji diagnozes noteikšanai: nozīmīgs GPI deficīts vismaz divām dažādām ar GPI saistīto proteīnu populācijām no divām dažādām šūnu līnijām.
- Kaulu smadzeņu citoloģija un histoloģija, citoģenētika (diferencēšanai no MDS u. c.).
- **Kaulu smadzeņu atrade klasiskas PNH gadījumā**: nespecifiska; visbiežāk hiperplāzija, bet iespējamas arī eritropoēzes displāzijas pazīmes (īpaši B<sub>12</sub> vitamīna un folskābes trūkuma gadījumā). Citu slimību izraisītas PNH gadījumā: aplāzijas vai displāzijas pazīmes.
- (Dupleks) sonogrāfija vēdera dobumam / ehokardiogrāfija (trombemboliju pierādīšana / noliegšana).
- Trombofilijas skrīnings pozitīvas ģimenes anamnēzes gadījumā.

### Diferenciāldiagnostika

- Citas Kūmsa negatīvas hemolītiskas anēmijas (Uzmanību! TTP – hematoloģiska ārkārtas situācija → šistocīti asins uztriepē?).
- Aplastiska anēmija, MDS, MPS.
- Ļoti reti – pārmantots GPI deficīts.

## Ārstēšana

- Vienīgā iespējamā kauzālā terapija: **allogēna cilmes šūnu transplantācija**. Augstās ar terapiju saistītās mortalitātes dēļ (augsts transplantāta atgrūšanas (*graft versus host* slimības) risks) tikai agrīni smagos aplāziju gadījumos, nekontrolējamu hemolītisku krīžu un recidivējošu trombemboliju gadījumos.
- Vienīgā atzītā **specifiskā PNH terapija**: Anti-C5-mAb: elucizumabs (*Soliris*®) – terminālo komplimenta norišu blokāde ar monoklonālu, humanizētu antivielu pret C5. Nozīmīga intravazālās hemolīzes un līdz ar to arī saistīto simptomu un komplikāciju (anēmija, vazokonstrikcija un trombembolijas risks) samazināšana. Var normalizēt dzīvildzi (!). Terapija ir ļoti dārga!

**Indikācija:** Simptomātiska hemolītiska PNH.

**Nem vērā!** Palielināts neisērijas (*Neisseria*) infekciju risks (īpaši *N. meningitidis*). Pirms terapijas uzsākšanas vakcinācija pret meningokokiem ar tetravalento konjugēto vakcīnu (pret A, C, W, Y serotipu, atkārtot ik pa trim gadiem) un vakcīnu pret Eiropā biežāk sastopamajiem B grupas meningokokiem (*Bexero*®) un/vai antibiotiku terapija.

Dzelzs līmeņa palielināšanās, kavējot hemoglobīnūriju un reziduālo ekstravazālo Kūmsa pozitīvo (!) hemolīzi → aizliegts veikt nekontrolētu dzelzs substitūciju eculizumaba terapijas laikā.

- Pavadošas aplastiskas anēmijas gadījumā iespējama imūnsupresīva terapija.
- **Simptomātiska / atbalstoša terapija:**
  - Eritrocītu un/vai trombocītu masas pārliešana pēc vajadzības.
  - Folskābes (5 mg/d), B<sub>12</sub> vitamīna un dzelzs substitūcija atkarībā no asins rādītājiem.
  - Agrīna antibakteriāla terapija infekciju izraisītu hemolītisku krīžu novēršanai.
  - Hemolītiskas krīzes gadījumā: hidratācija, iespējama antibakteriāla terapija, transfūzija, eculizumabs, profilakse ar antikoagulantiem. Kortikosteroīdu izmantošana akūtām hemolītiskām krīzēm nav viennozīmīga, ilgtermiņa kortikosteroīdu terapija ir kontrindicēta.
  - Pēc notikušām trombembolijas epizodēm tiek rekomendēta ilgtermiņa anti-koagulantu lietošana. Primāri profilaktiska antikoagulantu terapija bez eculizumaba terapijas jāizvērtē individuāli. Trombožu profilaksei un terapijai iespējams lietot arī heparīnus. Grūtniecēm tiek rekomendēta profilakse ar mazmolekulāro heparīnu.

**Prognose** Ļoti dažāda norise. Vidējais dzīves ilgums vēsturiski: 15–22 gadi. Bez specifiskas terapijas ap 35 % pacientu mirst piecu gadu laikā pēc slimības diagnosticēšanas. Negatīvi prognozes faktori ir: GPI deficitāra granulocītu populācija > 50 %, LDH > 1,5 reīžu virs augšējās normas, biežas abdominālu sāpju krīzes. Biežākais nāves iemesls ir trombembolija. **Pierādīta eculizumaba terapijas spēja normalizēt dzīves ilgumu pacientiem ar simptomātisku PNH.** Dažiem pacientiem attīstās aplastiska anēmija, MDS vai AML.

## EKSTRAKORPUSKULĀRAS HEMOLĪTISKAS ANĒMIJAS

### Antivielu izraisītas hemolītiskas anēmijas [D55.9]

Imūnreakcijas iespējamās:

1. Starp dažādām sugām (piemēram, cilvēks – cūka) – **ksenogēna sistēma ar heteroantigēniem un heteroantivielu veidošanos.**
2. Starp vienas sugas ģenētiski dažādiem indivīdiem (piemēram, starp dažādiem cilvēkiem) – **allogēna sistēma ar alloantigēniem un alloantivielu veidošanos.**
3. Starp vienas sugas ģenētiski identiskiem indivīdiem (vienolas dvīņi) – **sinhronu gēnu sistēma.**
4. Vienam indivīdam – **autogēna (autologa) sistēma ar autoantigēniem un iespējamu autoantivielu veidošanos.**

Antigēni ir ne vien lielmolekulāri proteīni un polisaharīdi; arī mazmolekulāras vielas, savienojoties ar kādu no ķermeņa proteīniem, var izveidot pilnīgu antigēnu. Šādas vielas sauc par haptēniem (haptēns + paša ķermeņa proteīns = pilnīgs antigēns). Reakcija starp antivielu un haptēnu savukārt var notikt arī bez paša ķermeņa proteīna klātbūtnes.

Asinsgrupu seroloģijā pēc antigēna-antivielas reakcijas veida tiek izšķirti divi galvenie antivielu veidi:

- **hemolizīni** (šūnu izšķīdināšana);
- **aglutinīni** (šūnu salipināšana).

Bojātie eritrocīti tiek fagocitēti **liesā** un aknās.

### Eritrocītu antivielas

1. **IgM antivielas** (pentamērs, liels molekulārais svars ap 900 000) lielā molekulas diametra dēļ var pārvarēt distanci starp diviem eritrocītiem → tādēļ tās sauc par pilnīgām antivielām; tās reaģē aukstumā.

Sastopamība: a) ABO izoaglutinīni; b) aukstuma aglutinīni.

2. **IgG antivielas** (molekulas masa ap 150 000) nevar savienot divus eritrocītus – **nepilnīgas antivielas.**

Sastopamība: a) Rh izoaglutinīni; b) siltuma aglutinīni.

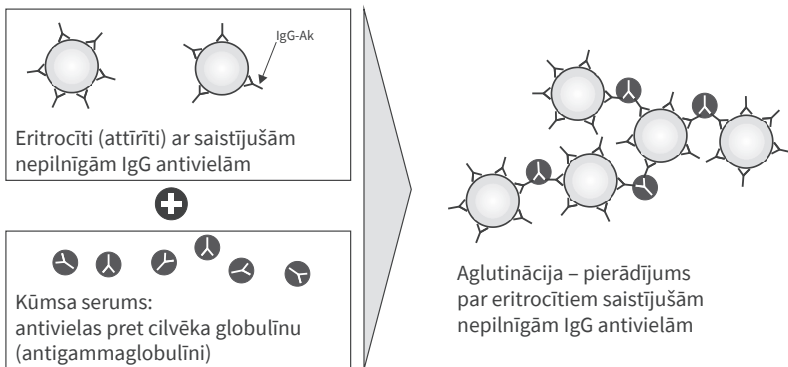
**Nepilnīgo (IgG) antivielu pierādīšana pret eritrocītiem antiglobulīnu testā – Kūmsa (Coombs) tests**, izmantojot trušu serumu, kas sensibilizēts ar cilvēka globulīniem (Kūmsa serums).

**A. Tiešais Kūmsa tests:** eritrocītu saistošo antivielu vai komplementa faktoru skrīnings, specifiskums ar **tiešo monospecifisko Kūmsa testu (IgG, IgM, C3d, C3c).**

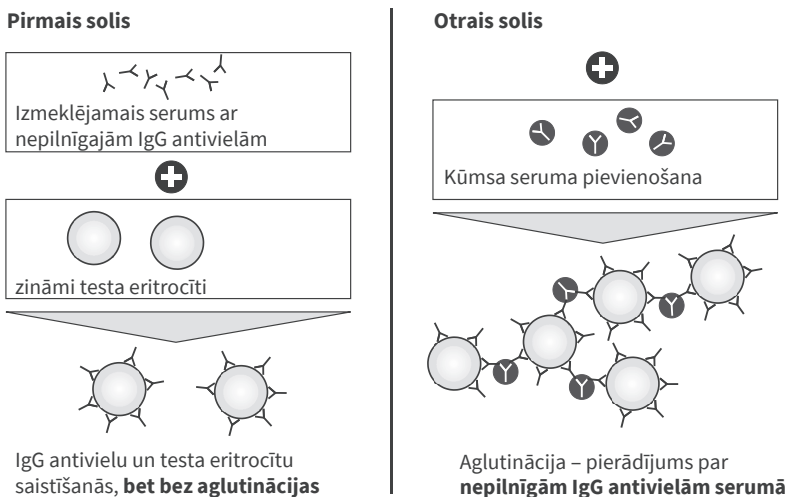
**B. Netiešais Kūmsa tests:** pret eritrocītiem veidojošos IgG antivielu pierādīšana izmeklējamā serumā (piemēram, nepilnīgu IgG antivielu pierādīšanai serumā mātēi rēzus faktoru nesavienojamības gadījumā).

## Antiglobulīnu tests (Kūmsa tests)

### Tiešais antiglobulīnu tests – tiešais Kūmsa tests (DCT)



### Netiešais antiglobulīna tests – netiešais Kūmsa tests (ICT)





# ALLOANTIVIĒLU IZRAISĪTA HEMOLĪZE: ALLOIMŪNHEMOLĪTISKAS ANĒMIJAS

## Hemolītiskas transfūzijas reakcijas (TR) [T80.9]

**Epidemioloģija** Hemolītiskas TR biežums konservētu asiņu transfūzijā 0,1 %.

### Etioloģija

1. **Tūlītēja hemolītiska reakcija** visbiežāk ir sekas ABO sistēmā nesaderīgu asiņu pārliedzīšanai, kļūdoties ar asins preparātu vai recipientu.  
Cēlonis ir iepriekš izveidojušās eritrocitārās antivielas transfūzijas laikā pierādāmas ar **netiešo Kūmsa testu (ICT)**. Tāpēc *ICT* tiek veikts asinsgrupu noteikšanas laikā un transfūzijas nepieciešamības gadījumā regulāri atkārtots. Tūlītējā reakcijā loma bieži vien ir antivielām pret ABO asinsgrupu antigēniem (izoaglutinīniem), galvenokārt medicīnas personāla kļūdas dēļ, taču arī **neregulāru antivielu pret citām asinsgrupu sistēmām** (īpaši rēzus, bet arī *Kidd*, *Duffy* un *Kell*) dēļ. Tūlītēja reakcija veidojas, aktivējoties komplimenta sistēmai transfūzijas laikā vai drīz pēc tās.
2. **Novēlota hemolītiska TR.** Antivielas transfūzijas brīdī ar *ICT* **nav pierādāmas**, jo parasti imunizācijai nepieciešams ilgāks laiks un antivielu titrs ir zem pierādāmā līmeņa. Izraisītāju antivielu spektrs ir plašs, teorētiski jebkura antiViela var izraisīt novēlotu hemolītisku TR. Īpaši bieži tās ir neregulāras antivielas pret *Kidd*, *Duffy* un *Kell* antigēniem. Novēlota hemolītiska TR veidojas vienu līdz vairākām nedēļām pēc transfūzijas.

### Klīniskā aina

1. **Tūlītēja hemolītiska reakcija**  
Iespējama smaga, akūta norise. Vairāk nekā 90 % hemolītiskas TR nāves gadījumu veidojas pēc tūlītējām reakcijām, 70 % gadījumu ABO nesaderības dēļ. Smagu reakciju iespējamība ir īpaši augsta, ja tiek pārlieti vairāk nekā 200 ml nesaderīgu asiņu, reakcijas gan var veidoties arī pēc 5 ml pārliedzīšanas.
  - Svišana, drudzis, drebuļi.
  - Disпноja, tahipnoja, asinsspiediena pazemināšanās.
  - Nieze, nātrene, nosarkums.
  - Galvas un muguras sāpes.
  - Slikta dūša, vemšana.
  - Hemoglobīnūrija ar sarkani brūnu urīnu.
  - Dzelte.Komplikācijas: šoks, akūta nieru mazspēja, diseminēta intravazāla koagulācija (DIK).
2. **Novēlota hemolītiska TR:**
  - drudzis;
  - Hb krišanās;
  - viegla dzelte.

### Laboratoriskie rādītāji

- **Brīvais hemoglobīns urīnā un plazmā** (sarkana nokrāsa!).

- Haptoglobīns pazemināts, iespējams, pazemināts hemopeksīns (kad haptoglobīna vērtība vairs nav nosakāma), LDH un tiešais bilirubīns paaugstināti (intravazāla hemo-līze komplementa aktivācijas dēļ).
- Hb, eritrocīti, Ht: nepietiekams pieaugums vai pat samazināšanās pēc transfūzijas.

### Diferenciāldiagnostika

#### Nehemolītiskas transfūzijas reakcijas:

- **Alerģiskas transfūzijas reakcijas (ATR)** pret leikocītu HLA antigēnu vai plazmas sa-stāvdaļām veidojošos antivieliu dēļ.
- **Septiskas reakcijas** asins preparātu bakteriālas kontaminācijas dēļ.
- **Febrilas reakcijas pirogēnu esamības dēļ asins preparātos.**
- **Ar transfūziju saistītā plaušu mazspēja (TRALI):** akūta dispnoja un plaušu tūska sešu stundu laikā no transfūzijas sākuma. Jānoliedz plaušu tūska hipervolemijas dēļ.

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina un seroloģiskā diagnostika.

#### Ārstēšana

- **Nekavējoties pārtraukt transfūziju, atstāt venozo pieeju.**  
Sterili noslēgtu pacienta asins paraugu (asins ar EDTA un asins bez pievienota anti-koagulanta; ja iespējams, iegūtas pirms un pēc transfūzijas) nodot seroloģiskai dia-gnostikai (kopā ar transfūzijas reakcijas protokolu).
- **Iespējami ātra eculizumaba ievade** kā terapijas mēģinājums ABO nesaderības izrai-sītas hemolītiskas transfūzijas reakcijas gadījumā. Šī C5 antiwiela rada terminālu kom-plementa blokādi.
- **Vitālo funkciju novērošana, komplikāciju kontrole un ārstēšana** (tilpuma aizvieto-šana un nātrija bikarbonāta šķīduma ievade akūtas nieru mazspējas profilaksei, pre-talerģiska terapija, dialīze akūtas nieru mazspējas gadījumā u. c.).
- Hemolītiskas un nehemolītiskas TR narkozes laikā norit mazāk izteikti vai asimptomā-tiski, tāpēc turpināt narkozi, līdz situācija tiek kontrolēta.

#### Profilakse

- **Precīza asinsgrupu noteikšana** ((AB), rēzus, antigēni, *Kell* antigēni) un **netiešā Kūmsa testa veikšana** (pozitīva testa gadījumā antivieliu diferencēšana). Identitātes kontrole, ņemot asins paraugu!
- **Asins preparāta atļaušana transfūzijai tikai negatīvas krusteniskās reakcijas gadī-jumā: Major tests** (starp recipienta serumu un donora eritrocītiem) **ir obligāti! Minor tests** (starp donora serumu un recipienta eritrocītiem) nav obligāti veicams. Ievērot krusteniskās reakcijas derīguma termiņu (Vācijā trīs dienas).
- Asins produktu pienācīga sagatavošana transfūzijai.
- Vai pieejama visa nepieciešamā transfūzijas dokumentācija?
- **Kontrolēt krusteniskās reakcijas, pacienta un asins produktu datus** (arī au-totransfūzijas gadījumā)! Tāpat sekot līdzi derīguma termiņiem, asins produktu un transfūzijas sistēmu stāvoklim!
- Tūlīt pirms asins komponentu transfūzijas atbildīgajam ārstam vai ārsta uzraudzī-bā **jāveic ABO saderības pārbaude (saderības tests)!** Tās laikā, izmantojot A un B antiwielas, tiek noteikta recipienta ABO grupa. **Arī autotransfūzijas gadījumā**

**nepieciešams veikt saderības pārbaudi recipienta asinīm un asins preparātam.** Šī ir pēdējā iespēja konstatēt kļūdu asinsgrupu saderības noteikšanā un tādējādi izvairīties no potenciāli dzīvību apdraudošas hemolītiskas transfūzijas reakcijas!

- Neveikt injekcijas / infūzijas transfūzijas laikā (izņemot fizioloģisko šķīdumu).
- Pareiza transfūzijas sistēmas izvēle un asins produktu noglabāšana.
- Transfūzijas protokola izmantošana.
- Iespējami mazināt svešu asins produktu transfūziju:
  - Autotransfūzija plānveida ķirurģijas gadījumā
  - Automatizēta autotransfūzija (operācijas laikā zaudēto asiņu pārstrāde (*recycling*)).
- Novēlotas TR prevencija ir sarežģīta. Svarīga ir visu antiviēlu dokumentēšana un visu anamnētisko atražu monitorēšana.

## **JAUNDZIMUŠO HEMOLĪTISKĀ SLIMĪBA (*morbus haemolyticus neonatorum*)**

[P55.9]

### **1. Rēzus faktora eritroblastoze** [P55.0]

**Kombinācija: Rh- sievietē, Rh+ auglis** (10 % grūtniecību). Iepriekšēju grūtniecību, abortu vai prenatālu manipulāciju izraisītas fetomaternālas eritrocītu pārneses dēļ veidojas mātes organisma sensibilizācija ar (vairākumā gadījumā) anti-D Ig G antiviēlu veidošanos, kas var šķērsot placentu. Bez iepriekšējas sensibilizācijas pirmajam bērnam slimība neizpaužas. Bet, ja šī sievietē (no Rh+ vīrieša) paliek stāvoklī un auglis ir Rh+, atkārtotā saskarsme ar antigēnu rada pastiprinājuma efektu un augļa hemolītisku anēmiju, kas smagos gadījumos var izraisīt kodoldzelti (*kernicterus*; *hydrops fetalis*) un augļa nāvi. Retos gadījumos iesaistītas neregulāras antiviēlas pret citiem rēzus antigēniem (c, C, e, E) vai pret *Kell* antigēniem, kuri izraisa *morbus haemolyticus neonatorum*.

#### **Diagnostika**

- **Auglis**  
Retikulocītu un eritroblastu skaits, paaugstināts nekonjugētais bilirubīns.  
Pozitīvs tiešais Kūmsa tests, anēmija.
- **Māte**  
Pozitīvs netiešais Kūmsa tests.

#### **Terapija**

- **Apmaiņas transfūzija bērnam** (smagos gadījumos jau intrauterīna transfūzija) → cirkulējošo antiviēlu, bojāto eritrocītu un bilirubīna atdalīšana.
- Priekšlaicīgu dzemdību izraisīšana *hydrops* briesmu gadījumā bērniem pēc 33. grūtniecības nedēļas.

**Prognoze** Izvairīšanās no Rh negatīvas mātes sensibilizācijas, ievadot anti-D imūnglobulīnu uzreiz pēc Rh pozitīva bērna piedzimšanas (arī pēc abortiem un amniocentēzes). Anti-D profilakse samazina Rh eritroblastozes biežumu no 0,6 % uz 0,07 % visu dzemdību.

## 2. **ABO eritroblastoze** [P55.1]

Gadījumā, ja bērnam ir A vai B grupas asinis, bet mātei 0, mātes organisms var izveidot ne tikai placentai cauri neejošās IgM, bet arī transplacentāri ejošās IgG antivielas, kas bērnam var radīt **vieglu hemolīzi bez intrauterīniem bojājumiem**.

**Terapija** Terapija ABO eritroblastozu gadījumā nepieciešama ļoti reti. Postnatāla **foto-terapija** parasti novērš nepieciešamību pēc apmaiņas transfūzijas. Zilā gaisma pārvērš adā esošo nekonjugēto bilirubīnu netoksiskos savienojumos, kas var tikt izvadīti ar žulti un urīnu.

## **AUTOIMŪNHEMOLĪTISKAS ANĒMIJAS (AIHA)** [D59.1]

### 1. **Nepilnīgu IgG tipa siltuma autoantivielu radīta AIHA** [D59.1]

**Biežums** 70 % pacientu ar AIHA ir siltuma autoantivielas (ap 1 no 70 000).

#### **Etioloģija**

- a) **Idiopātiski** (45 %).
- b) **Sekundāri** (55 %).
  - Nehodžkina limfoma (to skaitā hroniska limfātiska leikēmija, *CLL*), Hodžkina limfoma.
  - Sistēmiska sarkanā vilkēde (*SLE*) un kolagenozes.
  - Vīrusu infekcijas (īpaši bērniem).
  - **Medikamentu inducēta AIHA:**
    - **Penicilīnu jeb haptēnu tipa** (IgG antivielas; medikamenti saistās ar eritrocītu membrānām kā haptēni un ierosina antivielu veidošanos).
    - **Imūnkompleksa jeb neo-antigēna tipa:** IgM antivielas ar medikamentu veido imūno kompleksu, kas saistās pie eritrocītiem → komplementa aktivācija un hemolīze. Piemēram, hinidīns, cefalosporīni.
    - **Autoantivielu tipa** (IgG antivielas; no medikamentiem neatkarīgu autoantivielu indukcija); piemēram, alfa-metildopa vai fludarabīns.

**Patogēnēze** Siltuma IgG tipa antivielas ķermeņa temperatūrā saistās pie eritrocītiem, neizraisot hemolīzi. Ar antivielām saistītie eritrocīti tiek iznīcināti, tiekot fagocitēti **liesā** un aknās: ekstravazāla hemolīze. Smagos gadījumos eritrocītu dzīves ilgums ir samazināts līdz dažām dienām. Anēmija manifestējas tikai tad, ja eritropoēze, kas var pieaugt līdz 10 reizēm virs normas, hemolīzi vairs nespēj kompensēt.

#### **Klīniskā aina**

- Hemolītiska anēmija.
- Iespējamās hemolītiskas krīzes.

**Netieši pierādījumi:** izteikti palielināts EGĀ kopā ar sliktu eritrocītu sedimentāciju mēģenē, asinsgrupas un krusteniskās reakcijas noteikšanas grūtības.

#### **Diagnostika**

1. Neskaidras hemoglobīna vērtības samazināšanās un netiešo siltuma autoantivielu pierādīšanas (sk. iepriekš) gadījumā apsvērt AIHA!

2. Hemolītiskas anēmijas pazīmes (sk. iepriekš).
3. Pozitīvs **tiešais** (monospecifiskais) **Kūmsa tests**.  
Augstu antivielu titru gadījumā – kad visi eritrocīti ir piesātināti ar antivielām –, arī netiešais Kūmsa tests var būt pozitīvs. Ap 10 % tomēr nevar pierādīt ar Kūmsa testu (pie-rādīšanas robeža), jutīgāka diagnostikas iespēja ir plūsmas citometrija!
4. Sekundāras AIHA noliegšana:
  - Medikamentu anamnēze, hemolīzes mazināšanās pēc iespējami izraisošo medika-  
mentu lietošanas pārtraukšanas.
  - *SLE* un Nehodžkina limfomas diagnostika (kaulu smadzeņu diagnostika).

**Nem vērā!** Sekundāra AIHA var būt agrīns pamatslimības simptoms, tāpēc pacientus ar idiopātiskas AIHA diagnozi nepieciešams regulāri izmeklēt!

## 2. **IgG tipa aukstuma aglutinīnu radīta AIHA** [D59.1]

**Epidemioloģija** 15 % ar AIHA atrod aukstuma aglutinīnus.

**Patofizioloģija** Aukstuma aglutinīni ir komplementu aktivējošas autoantivielas, kas rada spēcīgu aglutināciju 0–5 °C temperatūrā. Arī normā var būt neliela titra aukstuma aglutinīni, klīniski primāra nozīme ir nevis titram, bet gan antivielu aviditātei (saistīšanās spē-jai jeb termālai amplitūdai) 30 grādu temperatūrā (ekstremitāšu temperatūra normālas ārējās temperatūras gadījumā) un komplementa aktivēšanas stiprumam. Asinsgrupu no-teikšanas laikā (pēc parauga uzglabāšanas 4 °C) radušies pseidoaglutinīni izzūd pēc sasil-dīšanas; tos var novērst, izmantojot EDTA.

### **Etioloģija**

#### **Akūts aukstuma aglutinīnu sindroms**

- Pārejošs, parasti 2–3 nedēļas pēc infekcijas (**mikoplazmas**, iespējams arī pēc EBV, ma-saliņām).
- Izārstēšanās parasti spontāna, 3–4 nedēļu laikā.
- Anēmija, intravazāla hemolīze, atdzesējot iespējama akrocianoze.
- Parasti **poliklonālu IgM** palielināšanās.
- Tiešā Kūmsa tests parāda piesātinājumu ar komplementu (C3d, C3c).
- **Diferenciāldiagnostika:** siltuma tipa AIHA, paroksizmāla aukstuma hemoglobīnūrija, Donāta-Landšteinera (*Donath-Landsteiner*) antivielas, medikamentu inducēta AIHA, HUS.

#### **Hronisks aukstuma aglutinīnu sindroms**

- **Idiopātisks:** vecums vairāk par 50 (ļoti reti).
- **Sekundārs: visbiežāk B šūnu limfomu pacientiem.**
  - **Galvenais simptoms: akrocianoze**, nonākot aukstumā, atgriezeniska pēc sasil-dīšanās (Diferenciāldiagnostika: trīs krāsu fenomens Reno sindroma gadījumā – sk. attiecīgo nodaļu).
  - Anēmija, pēc saskaršanās ar aukstumu lēkmjveida akūta hemolīze.
  - Intravazāla hemolīze ar hemoglobīnūriju.
  - Asinsaina: polihromatofilija, sferocitoze.

- Asiņu autoaglutinācija istabas temperatūrā.
- Augstu titru monoklonālās IgM antivielas (visbiežāk pret I/i antigēna kompleksu).
- Tiešais monospecifiskais Kūmsa tests parāda izteiktu piesātinājumu ar komplemenu (C3d, C3dc).

### Diagnostika

- **Netieši pierādījumi:** grūtības asins parauga noņemšanā (eritrocītu aglutinācija kanulā), aglutinācijas radīts nepatiesi augsts MCV, grūtības eritrocītu skaita noteikšanā asins uztriepē, krusteniskās reakcijas noteikšanā.

**EGĀ istabas temperatūrā izteikti palielināts, bet inkubatorā (37 °C) normāls!**

- **Aukstuma aglutinīnu titra un aviditātes / termālās amplitūdas noteikšana 4 °C.** Svarīgi laboratorijai: Serumu atdalīt vai nu tūlīt, kamēr asinis siltas (serumu pēc tam var atdzēsēt), vai uz laboratoriju sūtīt siltas asinis. Klīniski nozīmīgi parasti ir titri > 1 : 1000 un antivielas ar augstu aviditāti (jo tuvāk ķermeņa temperatūrai, jo nozīmīgāk).
- **Aukstuma aglutinīnu tipa anti-I** veidojas pēc mikoplazmu infekcijām un labdabīgu monoklonālu gammopātiju gadījumā.
- **Aukstuma aglutinīnu tips anti-i** veidojas mononukleozes un maligno limfomu gadījumā.

**Piezīme.** Pirms ķirurģiskām manipulācijām ar hipotermiju iepriekš noteikt aukstuma aglutinīnus.

### 3. **Bītermiska hemolizīna ierosināta AIHA (Donāta-Landšteintera tipa)** [D59.6]

**Sinonīms** Paroksizmāla aukstuma hemoglobīnūrija.

- **Visbiežāk pēc akūtas vīrusu infekcijas bērna vecumā** (biežākā AIHA bērna vecumā).
- Ātri attīstoša intravazāla hemolīze, Hb bieži < 5g/dl, hemoglobīnūrija, vēdera sāpes u. c.
- Pārejoša, spontāna remisija pēc infekcijas norimšanas bez komplikācijām.
- Hroniska forma sifilisa gadījumā (mūsdienās reti).
- Tiešais monospecifiskais Kūmsa tests vienmēr pozitīvs ar anti-C3d.
- Visbiežāk poloklonālas, komplemenu aktivējošas IgG antivielas pret eritrocītu P antigēnu.

**Diagnostika Donāta-Landšteintera (Donath-Landsteiner) tests:** bītermiskie hemolizīni zemās temperatūrās (ledusskapī) saistās ar pie eritrocītiem esošo komplemenu, un sasilšanas laikā (37 °C) rodas hemolīzi. **Donāta-Landšteintera antivielu** pierādīšana.

### AIHA terapija

#### A. Kausāla, piemēram,

- tūlītēja izraisošo medikamentu pārtraukšana aizdomu gadījumā par AIHA!
- Izraisītāju slimību ārstēšana.

#### B. Simptomātiska.

- **Folskābes** (5 mg/d) un, iespējams, B<sub>12</sub> vitamīna **substitūcija** palielinātas eritropoēzes atbalstīšanai.

- **Silto antivieliu izraisīta AIHA**
  1. **Kortikosteroīdi** rada īslaicīgu remisiju līdz 80 % gadījumu. Darbība sākas trīs dienu laikā. Bieži recidīvi ar vajadzību pēc uzturošas terapijas.
  2. Hemolītisku krīžu gadījumā efektīvi var būt **augstas devas intravenozi imūnglobulīni**. Tos izmanto arī ar infekcijām saistītām AIHA bērniem.
  3. **Imūnsupresantu** (piemēram, ciklofosfamīds, rituksimabs, mikofenatols vai ciklosporīns A) izmantošana, ja kortikosteroīdi nav pietiekami efektīvi, recidīvu vai blakusparādību gadījumā.
  4. **Splenektomija**, ja hemolīze notiek galvenokārt liesā un **hroniskām** norisēm (izmeklējums ar Cr51 marķētiem eritrocītiem). Efektivitāte: 50–75 %.
- **Hroniska aukstuma aglutinīnu sindroma izraisīta AIHA**
  1. **Izvaišanās no aukstuma** ir svarīgākā terapija, un vieglām formām cita terapija nav nepieciešama.
  2. **Imūnsupresanti** vai ķīmijterapijas līdzekļi kā individuāla terapijas forma izteiktas hemolīzes gadījumā: rituksimabs, grūti ārstējamām formām, piemēram, ciklofosfamīds, fludarabīns, bortezomībs. **Piezīme**. Kortikosteroīdi un splenektomija nav efektīvi (intravazāla hemolīze!).
  3. Smagas norises gadījumā **iespējama plazmaferēze** (attīrīšanai no autoantivielām), iespējams, kombinācijā ar imūnsupresantiem.
  4. Eculizumabs terminālās komplementa kaskādes bloķēšanai, īpaši ļoti smagu hemolīžu / krīžu gadījumos.
- **Asins pārliešana, tikai stingri ievērojot indikācijas**. Relatīva indikācija normālas kardiopulonālas funkcijas gadījumā: Ht < 30 %, Hb 5–6 g/dl. No leikocītiem attīrītu eritrocītu preparātu izmantošana, kas ir saderīgi ABO, Rēzus un *Kell* antigēnu sistēmā. Ņemt vērā arī citus asinsgrupu antigēnus.
 

**Indikācijas atmazgātas eritrocītu masas izmantošanai:**

  - Nepanesības pazīmes, ievadot no leikocītiem attīrītu eritrocītu masu un papildu šķīdumus
  - Pierādītas klīniski nozīmīgas antivielas pret IgA vai citiem plazmas proteīniem

Kad pacienta serumā konstatē **augstu titru siltuma antivielas**, iespējama arī maskēta papildu alloantivieli esamība. (Šādas alloantivielas, saistoties pie asinsgrupu noteicošajiem eritrocīta virsmas antigēniem, var veidot O Rh- asinsgrupas ainu.) Daļā gadījumu alloantivieli esamību var noliegt pēc speciāliem imūnhematoloģiskiem izmeklējumiem. Bieži vien pilnīgi droša alloantivieli noliegšana nav iespējama. Tomēr attiecīgu indikāciju gadījumā pacientam asins pārliešana ir jāveic, lai gan transfūzijas risks ir nedaudz palielināts. Pozitīva krusteniskā reakcija brīvo antivieliu dēļ nav kontrindikācija nepieciešamai transfūzijai. Transfūzijas laikā uzmanīgi novērot pacientu.

**Aukstuma aglutinīnu gadījumā eritrocītu masu pirms lietošanas sasildīt un pacientu turēt siltos apstākļos.**
- Izteiktas akūtas vai hroniskas hemolīzes gadījumā trombembolijas profilakse (zemas devas heparīns).

## RENĀLA ANĒMIJA [N18.9+D63.8\*]

**Definīcija** Normohroma, normocitāra, hiporeģeneratoriska anēmija, kas veidojas, attīstoties hroniskai nieru mazspējai. Vairākumam pacientu ar kreatinīna klirensu < 30 ml/min attīstās renāla anēmija. Tas ir riska faktors palielinātai nieru slimnieku mirstībai un samazinātai dzīves kvalitātei.

### Etioloģija

- **Galvenais iemesls:** nieru mazspējas radīts eritropoētina trūkums.
- **Iespējami pavadoši faktori:** samazināts eritrocītu dzīves ilgums, **dzelzs trūkums**, neadekvāta dialīze, saindēšanās ar alumīniju, kaulu smadzeņu fibroze hiperparatireoidisma u. c. iemeslu dēļ.

**Klīniskā aina** *Café au lait* ādas nokrāsa (anēmijas radīts bālums un urobilinogēna uzkrāšanās).

Vispārēja anēmijas simptomātika; hroniskas nieru mazspējas klīniskā aina.

**Laboratoriskie izmeklējumi** Visbiežāk normohromi eritrocīti (MCV normāls), retikulocītu skaits samazināts.

EPO vērtība var būt vēl normas robežās, taču nenovēro anēmijām raksturīgo EPO produkcijas pieaugumu.

### Diferenciāldiagnostika

- **Dzelzs deficīta anēmija:** palielināta izplatība nieru mazspējas slimniekiem **asins zudumu dēļ** (asins paraugu ņemšana, hemodialīzes, iespējamās gastrointestinālas asiņošanas).

Diagnoze: pazemināti dzelzs un feritīns.

**Diagnostika** Anamnēze (nieru mazspēja) un klīniskā aina (normohroma anēmija, pazemināts retikulocītu skaits).

### Terapija

- **Vispirms noliegt dzelzs deficīta iespējamību un terapija pēc nepieciešamības.** Seruma feritīna vērtību palielināt no > 200 līdz, maksimums, 500 µg/l, transferīna piesātinājumu – līdz 30– 50 %. Perorālas dzelzs substitūcijas nepanesības vai sliktas resorbcijas gadījumā: **parenterāla dzelzs ievade**, piemēram, 500–1000 mg dzelzs karboksimaltozes infūzijas (sk. nodaļu “Dzelzs deficīts un dzelzs deficīta anēmija”).

**Piezīme.** Dialīzes pacientiem rodas asins zudums ap 2,5 l/ gadā (vienāds ar ap 1000 mg dzelzs, ja Hb vērtība ir 12 g/dl); iespējami papildu asins zudumi ar asiņošanu no urīnsistēmas.

- **Eritropoēzi stimulējošie aģenti (ESA)**

- **Ar cilvēka eritropoētīnam līdzīgu aminoskābju secību.** Pievienotais grieķu alfabēta burts norāda uz dažādām glikolizēšanas pozīcijām.

- Epoetīns alfa (*Erypo*<sup>®</sup>, *Eprex*<sup>®</sup>) – ievade trīsreiz nedēļā.
- Epoetīns bēta (*NeoRecormon*<sup>®</sup>) – ievade trīsreiz nedēļā.

- PEG epoetīns bēta (*Mircera*<sup>®</sup>): ilgāka darbība (apmēram divas nedēļas), ievade reizi mēnesī.

- Epoetīns tēta (*Eporatio*<sup>®</sup>, *Biopoin*<sup>®</sup>).

- **Ar izmainītu aminoskābju secību:** darbepoetīns alfa (*Aranesp*<sup>®</sup>).



- **Biosimilāri** ir otrās izvēles rekombinēti bioloģiski medikamenti, kas ir līdzīgi oriģinālpreparātiem. Tiem ir cilvēka eritropoētīnam līdzīga aminoskābju struktūra.

**Epoetīna alfa biosimilāri:** *Abseamed*<sup>®</sup>, *Epoetin alfa Hexal*, *Binocrit*<sup>®</sup>.

Epoetīna zeta biosimilāri: *Silapo*<sup>®</sup>, *Retacrit*<sup>®</sup>.

**Indikācijas** Dialīzes un predialīzes pacienti ar simptomātisku renālu anēmiju.

**Blakusefekti** Retos gadījumos gripai līdzīgi simptomi, izsitumi, pārejoša trombocitose (trombožu risks!), iepriekš esošas **arteriālas hipertensijas pasliktināšanās** (30 %), īpaši pārlieku lielu devu gadījumā → asinsspiediena modifikācija pirms terapijas uzsākšanas un kontrole tās laikā! Veidojoties neitralizējošām anti-EPO antivielām, retos gadījumos var rasties ESA inducēta sarkano asinsķermenīšu aplāzija (*pure red cell aplasia*, PRCA) → **Terapija** Pārtraukt ESA lietošanu, iespējami imūnsupresanti, eritrocītu masas pārlišana, ja nepieciešams; optimāli: nieru transplantācija.

**Dozēšana** Pēc lietošanas instrukcijas. Mērķa hemoglobīns: 11–12 g/dl (ar lielākām vērtībām palielinās kardiovaskulāro slimību un mortalitātes risks). Pēc tam optimāla, parasti krietni samazināta uzturošās terapijas deva. EPO terapija pacientiem ar renālu anēmiju uzlabo dzīves kvalitāti un imūno stāvokli.

- **Nieru transplantācija (jauni eritropoētīnu ražojoši audi).**
- **Agrīna B hepatīta vakcinācija.**

## HRONISKU SLIMĪBU IZRAISĪTA ANĒMIJA [D64.9]

**Sinonīmi** Angļu val.: *anemia of chronic disease (ACD)*; *anemia of inflammation (AI)*; agrāk lietoti apzīmējumi: *iekaisuma un audzēja radīta anēmija*; *funkcionāls dzelzs deficīts* (atšķirībā no absolūta dzelzs deficīta).

**Izplatība** Otra biežākā anēmijas forma pēc dzelzs deficīta anēmijas!

**Definīcija** Normohroma, normocitāra, hiporeģeneratoriska anēmija hronisku slimību (infekcijas, autoimūnas slimības, cukura diabēts, ļaundabīgas slimības – gan solidi audzēji, gan leukēmijas un limfomas) dēļ.

ACD var attīstīties arī subakūti smagu akūtu infekciju laikā.

Šo diagnozi izmanto, kad nav pierādīta neviena zināmā anēmijas forma. Taču: AC un citu formu, īpaši dzelzs deficīta anēmijas, kombinācijas nav retas un var sarežģīt diagnosticēšanu.

**Patogēnēze** Eritropoēzes traucējumi proinflatōro citokīnu dēļ (TNF alfa, IL-1 alfa, IL-1 bēta, IL 6, IFN gamma u. c.), kuru veidošana pastiprinās nosaukto slimību laikā. Citokīni kavē dzelzs vielmaiņas homeostāzi un sarkano asins priekštečšūnu proliferāciju; turklāt tiek traucēta arī pietiekama EPO sintēze, un tiek mazināts eritrocītu dzīves ilgums. Svarīga nozīme šo efektu radīšanā ir **hepcidīnam** – II tipa akūtas fāzes proteīnam, kura veidošanās pastiprinās iekaisuma laikā.

**Klīniskā aina** Priekšplānā parasti ir **pamatslimību (sk. iepriekš) simptomi, vispārīgi anēmijas simptomi**. Anēmijas simptomus var maskēt pamatslimības simptomi.

**Laboratoriskie izmeklējumi** Visbiežāk normohromi un normocitāri eritrocīti (MCH un MCV normā); iespējama gan arī hipohroma un mikrocitāra aina (MCH un MCV viegli samazināti). Eritrocītu morfoloģija: anizocitoze, poilkocitoze; retikulocītu skaits normāls vai samazināts; transferīna piesātinājums (TfS) pamazināts; palielināti: EG<sub>A</sub>, fibrinogēns, CRO, haptoglobīns, feritīns.

EPO līmenis var būt vēl normas robežās, taču nenovēro anēmijām raksturīgo EPO produkcijas pieaugumu.

**Diferenciāldiagnostika** Citas normohromās un normocitārās, kā arī hipohromās mikrocitārās anēmijas.

**Diagnostika Anamnēze (pamatslimība!) un laboratoriskie rādītāji (citu anēmijas formu noliegšana).**

### **Terapija**

**A. Kautāla:** labākā ACD terapija ir pamatslimības ārstēšana. Ja pamatslimība nav ārstējama, arī ACD terapijas ir iespējas ir limitētas un ārstēšanai ir paliatīvs mērķis.

### **B. Simptomātiska:**

- Eritrocītu masas pārliešana akūtos gadījumos un/vai ierobežota dzīves ilguma gadījumos (nav laika, lai gaidītu EPO efekta parādīšanos).
- Dzelzs deficīta gadījumā intravenoza dzelzs preparātu ievade mazās devās (sk. attiecīgo apakšnodaļu); perorāla lietošana nav efektīva, jo hepicidīns kavē tā uzņemšanu.
- **EPO (eritropoetīns) vai ESA (eritropoēzes stimulējošie aģenti).**

**Indikācijas** Audzēju pacientu ķīmijterapijas laikā ar simptomātisku anēmiju (Hb < 10 g/dl). Pirms tam citu anēmijas iemeslu noliegšana (asiņošana; dzelzs, B<sub>12</sub> vai folskābes deficīts). Mērķa Hb: līdz 12 g/dl (pie lielākām vērtībām pieaug letalitāte). Alternatīva: eritrocītu masas pārliešana.

**Prognoze** Atkarīga no pamatslimības.

## **VECUMA ANĒMIJA [D64.8]**

**Izplatība** Biežākā hematoloģiskā problēma veciem cilvēkiem, izplatība pieaug ar katru gadu desmitu; tā nav “normāla” novecošana (!), arī šajā gadījumā jāņem vērā normu vērtības.

### **Cēloņi**

1. Nepilnīgs uzturs (30 %): dzelzs, folskābe, B<sub>12</sub> vitamīns.
2. Hronisku slimību izraisīta anēmija (20 %).
3. Nieru mazspēja (10 %).
4. Citi iemesli (40 %): medikamentu izraisīta, hormonāli traucējumi, hematoloģiskas sistēmiskas slimības u. c.

**Klīniskā norise un komplikācijas** Vecuma anēmija bieži ir tikai viegli izteikta, taču tāpat tas ir neatkarīgs riska faktors piecu gadu izdzīvošanas ilgumam un tālākām sekām

(samazinās darbaspējas, samazināta mobilitāte, kognitīvās funkcijas un atmiņa, muskuļu masa; palielinās trauslums, kritienu risks, demences, osteoporozes un depresijas risks).

**Diagnostika** Eritrocitārie parametri reti ir nepārprotami, jo iespējama cēloņu pārklāšanās (piemēram, dzelzs un B<sub>12</sub> vitamīna deficīta kombinācija).

Anēmijas stāvokļa noskaidrošana nepieciešama arī veciem cilvēkiem (ar adekvātām pārbaudēm var noskaidrot ap 80 %), invazīvi izmeklējumi (piemēram, kaulu smadzeņu punkcija) veicami pēc vecumam atbilstošu klīnisko seku izvērtējuma.

**Terapija** Ārstējami cēloņi jāārstē tāpat kā jauniem cilvēkiem atkarībā no klīniskās ainas, iespējama arī eritrocītu masas pārliešana.

**Prognoze** Atkarīga no pamatslimības.

## **APLASTISKA ANĒMIJA (AA) [D61.9]**

**Definīcija** Kaulu smadzeņu mazspēja ar asinsrades sistēmas aplāziju / hipoplāziju un pancitopēniju (cilmes šūnu slimība), celularitāte kaulu smadzenēs mazāka par 25 %.

Nepieciešami divi no trim tabulā minētajiem kritērijiem un kaulu smadzeņu celularitāte mazāka par 25 %:

Trīs smaguma pakāpes	Granulocīti	Trombocīti	Retikolocīti
Viegla AA	< 1000/μl	< 50 000/μl	< 60 000/μl
Smaga AA	< 500/μl	< 20 000/μl	< 20 000/μl
Ļoti smaga AA	< 200/μl	< 20 000/μl	< 20 000/μl

Papildus: kaulu smadzenēs nav nozīmīgas displāzijas vai blastu populācijas, nav iepriekš veikta ķīmij- vai staru terapija.

**Epidemioloģija** Reti; **izplatība** Eiropā 0,2 gadījumi no 100 000 iedzīvotāju gadā (Ķīnā 2 gadījumi no 100 000 gadā); palielināta izplatība hormonālu pārmaiņu laikā (pusaudži, senilitātes sākums, grūtniecība); daļēja saistība ar noteiktiem HLA antigēniem (DR2, DPw3).

### **Etioloģija**

**A. Pārmantotas aplastiskas anēmijas:** reti; piemēram, Fankoni anēmija vai Blekfena-Daiamonda (*Blackfan-Diamond*) sindroms [D61.0], *dyskeratosis congenita* [Q82.8] (telomerāzes defekts ar pierādāmiem īsiem telomēriem).

**B. Iegūtas aplastiskas anēmijas:** vairākums gadījumu:

1. **idiopātiska aplastiska anēmija** (> 70 %), cēlonis nav zināms;
2. **sekundāra aplastiska anēmija:**
  - **Medikamenti (ap 10 %, no devas neatkarīga, specifiska reakcija):** hloramfenikols, fenilbutazons u. c. nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), zelta preparāti, kolhicīns, penicilīns, fentoīns, sulfanilamīdi, tireostatīki u. c.
  - **Toksiskas vielas:** benzols – arodekspozīcija 50 ppm/gadā miliona daļa (ilgums · ekspozīcijas lielums) rada 5 % saslimšanas risku, 100 ppm/gadā – 10 % (PVO aprēķināts).

- **Jonizējošais starojums.**
- **Vīrusu infekcijas (ap 5 %):** piemēram, hepatīta vīrusi, EBV, CMV, HHV-6, HIV, parvovīrusus B19.

**Patogēnēze** Hipotēze: hematoloģisko cilmes šūnu abnormalitāte / cilmes šūnu un imunoloģiski (T limfocītu) mediēts cilmes šūnu bojājums. Daļai pacientu atrod somatiskas mutācijas, daļai atrod autoreaktīvus, pret hematoloģiskajām cilmes šūnām vēršus T limfocītus. Asinsainas reģenerācija pēc T šūnu iznīcināšanas ar pret T limfocītiem vērstu antivielu terapiju.

**Klīniskā aina** Simptomus rada attiecīgo asins elementu trūkums. Dažreiz mono- vai bicitopēnijas vietā veidojas pancitopēnija (15 %).

<b>Anēmija:</b>	<b>Granulocitopēnija:</b>	<b>Trombocitopēnija:</b>
↓	↓	↓
bālums, dispnoja, nogurums	infekcijas, drudzis, nekrozes, mikozes (ādas un gļotādas pārējās!)	petehijas, smaganu / deguna u. c. asiņošanas

Anēmijas dēļ palielināts EGĀ.

### Diferenciāldiagnoze

#### 1. Pancitopēnija mono- vai hipercelulāru kaulu smadzeņu gadījumā:

- **mielodisplastiskais sindroms / AML** (kaulu smadzeņu biopsija, citoģenētika);
  - **hipersplēnisms** (fizikāla izmeklēšana, vēdera ultrasonogrāfija);
  - **B<sub>12</sub> vitamīna vai folskābes deficīts** (anamnēze, fizikāla izmeklēšana, megaloblastiska anēmija, kaulu smadzeņu atrade, B<sub>12</sub> vitamīns vai folskābe pazemināti).
2. **Paroksizmāla nakts hemoglobīnūrija** (plūsmas citometriski ar GPI saistīti proteīni).
  3. **Sistēmiska sarkanā vilkēde** (antinukleārās un antiDNS antivielas).
  4. **Kaulu smadzeņu infiltrācija** leukēmijas, malignu limfomu, karcinomu, mikobaktēriju gadījumos (kaulu smadzeņu biopsija, anamnēze, fizikāla izmeklēšana).
  5. **Osteomieloskleroze** (kaulu smadzeņu biopsija: fibroze, fizikāla izmeklēšana).
  6. Aplāzija pēc ķīmij- vai staru terapijas vai toksiskas staru ekspozīcijas (anamnēze).
  7. *Anorexia nervosa* vai gavēšana (anamnēze, fizikāla izmeklēšana).

**Diagnostika** Izmeklējumi diagnozes noteikšanai, cēloņa noskaidrošanai, smaguma pakāpes noteikšanai, terapijas iespējām un prognozei:

- **Anamnēze** (infekcijas, medikamenti, toksiskas vielas, jonizētais starojums).
- Fizikāla izmeklēšana (asiņošanas un infekcijas izraisītas anēmijas pazīmes, mazs augums, *café au lait* plankumi, skeleta abnormalitātes, leukoplakija, nagu distrofija, hiper- un hipopigmentācija).
- Mikroskopiska asins diferenciālaina, retikulocītu skaits (citopēnija bez blastiem).
- Kaulu smadzeņu citoloģija / histoloģija ar citoģenētiku (aplāzija, bez fibrozes / infiltrātiem / displāzijas, nav MDS tipisku hromosomu aberāciju).
- PNH diagnostika GPI saistītiem proteīniem (PNH klons līdz 70 % AA gadījumumu).
- Vīrusu diagnostika: A, B, C hepatīts; HIV; EBV; iespējams CMV.
- B<sub>12</sub> vitamīna, folskābes, dzelzs vērtība.
- Antinukleārās un antiDNS antivielas.

- Aknu funkciju testi, vēdera ultrasonogrāfija, ekg, eho, rtg-*thorax*.
- Pēc diagnozes apstiprināšanas no vecuma atkarīga pacientu un radnieku HLA tipēšana. Īpaši pārmantotas kaulu smadzeņu mazspējas sindroma gadījumā tālāka diagnostika (hromosomālo lūzumu analīze, telomēru garuma noteikšana, telomēru kompleksa mutāciju analīze).

## Terapija

Pacienta konsultēšana hematoloģiska profila centrālā

### A. Atbalstoša terapija

- **Eritrocītu un trombocītu masas pārlišana**  
**Radnieku donoru asins transfūzija ir aizliegta**, kamēr vien tiek apsvērta cilmes šūnu transplantācija. Pret trombocītu antivielu pierādīšanas gadījumā izmantot HLA saderīgu trombocītu masu.
- Infekciju profilakse un ārstēšana pacientiem ar smagu neitropēniju: ierobežot mikrobu daudzumu vidē, mutes higiēna, antibiotikas, antimikotiskie līdzekļi, iespējams C-GSF u. c.
- Agrīna helātu terapija pārmērīga dzelzs daudzuma gadījumā (iespējama arī bez eritrocītu masu pārlišanas, ja eritropoēze nav efektīva un dzelzs netiek izmantota eritrocītos).

### B. Kauzāla ārstēšana smagu aplastiskas anēmijas gadījumā:

- **Allogēnu hemopoētisko cilmes šūnu transplantācija:** AA gadījumā vēlams kaulu smadzeņu histokompatibils (HLA identisks) radnieku donors (*matched related donor* – MRD). Jauktu limfocītu kultūrā (MLC) limfocīti nedrīkst tikt stimulēti no donora un recipienta (MLC negativitāte).

**Indikācijas** Izvēles terapija smagas un ļoti smagas AA gadījumos, ja jaunāks par 50 gadiem un HLA identisks radnieku donors. Dati par neradnieku donoru cilmes šūnu transplantāciju kā izvēles terapiju nav viennozīmīgi, lai gan jauniem pacientiem ar saderīgu neradnieku donora transplantātu (10/10 sakritība visos alēļu līmeņos) rezultāti ir labi.

#### Komplikācijas

1. **Toksiskas blakusparādības** pēc primtransplantācijas “kondicionēšanas” ar augstas devas ķīmij-/ staru terapiju (detalizēti sk. nodaļā “Akūta leukēmija”).
  2. **Infekcijas** (detalizēti sk. nodaļā “Akūta leukēmija”).
  3. **Transplantāta reakcija pret saimniekorganismu** (*GvHD*) (akūta III–IV pakāpes *GvHD* līdz 50 %, hroniska: bērniem 30 %, pieaugušajiem 50 %).
  4. **Transplantāta atgrūšana** (*graft rejection* (4–15 %) → **iemesli**:
    - nepietiekama imūnsupresija (“kondicionēšana”);
    - nepietiekams cilmes šūnu skaits transplantātā.
- **Intensīva imūnsupresīva terapija**  
**Zirga antitimocītu globīns (αATG) intravenozi plus ciklosporīns A (CSA) perorāli.** Steroīdi tikai akūtu blakusdarbību kontrolēšanai, nesekmīgas ATG terapijas gadījumā iespējams pēc 4–6 mēnešiem izmantot trušu ATG (rATG).

**Indikācijas** Izvēles terapija šādos gadījumos:

1. Vidēji smaga AA ar nepieciešamību pēc asins transfūzijas;
2. smaga / ļoti smaga AA pacientiem, kas jaunāki par 40 g;
3. smaga / ļoti smaga AA pacientiem, kas vecāki par 40 g., un saderīga donora atrašana vai citu iemeslu dēļ, kas liedz izmantot cilmes šūnu transplantāciju.

**Biežākā agrīnā komplikācija** Sepsis.

**AA recidīva risks ir ap 35 %** (CSA 12 mēnešus, pēc tam lēna devas samazināšana), dažreiz tikai daļēja remisija.

**Vēlīnas komplikācijas** Sekundāra klonāla neoplāzija (4 % pēc sešiem gadiem), jauna paroksizmālas nakts hemoglobīnūrijas populācija (7 % pēc sešiem gadiem).

- **Rezerves terapijas iespējas:** HLA identiska allogēna cilmes šūnu transplantācija, trombopoētīna receptoru antagonisti (eltrombopags), alternatīvi imūnsupresanti (piemēram, alemtuzumbs), androgēni.

**Prognoze** Letalitāte neārstētas slimības gadījumā pieaugušajiem: 70 %.

Svarīgākie prognostiskie parametri ir granulocītu skaits un vecums diagnozes noteikšanas brīdī.

Piecu gadu izdzīvošanas ilgums smagas / ļoti smagas AA gadījumā pēc allogēnas, HLA identiskas radnieka donora cilmes šūnu transplantācijas ir ap 80 %, HLA identisku (10/10!) neradnieku donoru gadījumā – ap 70 %, pēc ATG/CSA terapijas ap 80 % (daļai pacientu tikai daļēja remisija). Terapijas rezultāti jaunākiem pacientiem ir labāki nekā vecākiem, un rezultāti ir labāki pēc kaulu smadzeņu, nevis no perifērajām asinīm iegūtu cilmes šūnu transplantācijas.

**Piezīme.** Pancitopēnija ir smagākā kaulu smadzeņu bojājuma izpausme. Tomēr iespējams arī izolēts tikai vienas asins šūnu līnijas bojājums:

- Izolēta granulocītu aplāzija (*pure white cell aplasi, PWCA*) [D70.3]
- Izolēta trombocitopoezes aplāzija (amegakariocitāra trombocitopēnija)
- Izolēta eritropoezes aplāzija (*pure red cell aplasia, PRCA*) [D60.9] (reti):
  - a) pārmantota – Daiamonda-Blekfena sindroms [D61.0];
  - b) iegūta.

### **Etioloģija**

1. Ģenētiski faktori (idiopātiski).
2. Ar timomu saistīta (iespējama izārstēšanās pēc timektomijas).
3. Parvovīrusa B19 infekcija (diagnoze: vīrusa pierādīšana (PCR), milzu eritroblasti kaulu smadzenēs).
4. Citi iemesli: neoplāzijas, medikamenti (piemēram, eritropoētīns), pēc dzemdībām u. c.

### **Norise**

- a) akūta (atgriezeniska mēneša laikā; bieži bērniem);
- b) hroniska (bieži pieaugušajiem).

### **Terapija**

1. Kauzāla.
2. Atbalstoša terapija, imūnsupresija, imūnglobulīni.

## PIELIKUMS

### HLA antigēni

ABO asins antigēnu salīdzināšana ir *HLA* antigēnu (*human leukocyte antigens*) ģenētiski noteikta pazīme, kas atrodas uz cilvēka kodolu saturošo šūnu virsmas, un ir svarīgi ķermenim piederošu un svešu šūnu atšķiršanai. Izteikti polimorfie *HLA* antigēniem tādējādi ir nozīme audu savienojamības izvērtēšanā transplantāciju gadījumos. Antivielas pret *HLA* antigēniem var izveidoties pēc asins pārliešanas, grūtniecības laikā (mātes ķermenī, pret citādajiem tēva *HLA* antigēniem) un transplantāta saņēmējam. Ģenētiskā informācija par *HLA* antigēnu veidošanos atrodas sestajā hromosomā, tā saucamajā *MCH* (*major histocompatibility complex*) apgabalā. *MCH* iedala trīs reģionos (*MCH* I, II un III klase), kuros tiek kodēti dažādu lokusu *HLA* antigēni un I un II klases reģionu alēles.

	DP	DQ	DR	C <sub>2</sub>	Bf	C <sub>4</sub> A	C <sub>4</sub> B	B	C	A	
	II klase			III klase			I klase				

Sestā hromosoma ar *HLA* sistēmas (*MCH*) gēnu izvietojumu

*HLA* I klases antigēni atrodas uz visu kodolu saturošo šūnu virsmas un prezentē intracelulāro antigēnu fragmentus, kurus uztver galvenokārt uz B limfocītiem un makrofāģiem ekspressētie *HLA* II klases antigēni un kuriem ir galvenā nozīme ekstracelulāro antigēnu tālākā prezentēšanā. III klases gēni kodē komplementa faktoru C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> un C<sub>3</sub> proaktīvu (B faktora) veidošanos.

#### Asins cilmes šūnu donora meklēšanā tiek izšķirti:

- Meklēšana radnieku vidū (*Core Family Donor Search, CFDS*): rezultivitāte vienas māsas vai brāļa gadījumā 25 %.
- Visu donoru meklēšana (*Underlated Donor Search, UDS*): pasaulē reģistrēti vairāk nekā 27 miljoni donoru (Vācijā vairāk nekā 6,4 miljoni), rezultivitāte ir ap 90 %.

Cilmes šūnu transplantācijai no *HLA* identiska radnieka donora ir nedaudz labāki panākumi nekā transplantācijai no *HLA* identiska neradnieka donora.

**Transplantācijai nozīmīgi ir pieci *HLA* antigēni:** A, B, C, DR, DQ, kas katrs iedzimst kopijā no mātes un no tēva, tādējādi kopā donora atlasē jāņem vērā 10 antigēni.

*HLA* gēnu polimorfisma pierādīšanu var veikt ar ģenētiskajām izmeklēšanas metodēm (*PCR*), izmantojot specifiskus praimerus, hibridizēšanas zondes vai sekvencēšanu.

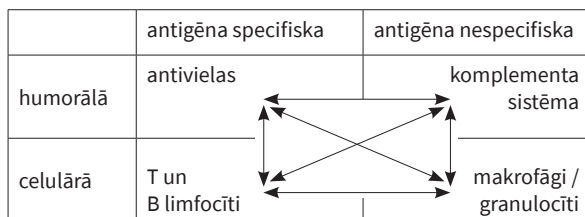
#### Telomēri un telomerāze

Telomēri veidojas lineāro hromosomu galos un nodrošina hromosomas stabilitāti (kā kurpju auklu gali). Tie kavē hromosomu saplūšanu, degradāciju, rekombinēšanos un palīdz mitozes norisē. Cilvēkiem telomēri sastāv no T2AG3 sekvences atkārtojumiem, dažādiem 3–15 kilobāžu gariem proteīniem. Ar katru šūnas dalīšanos telomēri saīsinās, un, sasnieguši noteiktu garumu, tie ierobežo šūnas tālāku dalīšanos kā audzēju supresori (Haiflika robeža (*Hayflick limit*)).

Enzīmu komplekss telomerāze atjauno telomēru garumu dzimumšūnās, cilmes un priekštečšūnās, kā arī T un B limfocītos, tā kavējot telomēru saīsināšanos. Turklāt telomerāzes aktivitāti novēro līdz 90 % visu audzēju šūnu, tādējādi radot neierobežotu augšanu (terapeitiska telomerāzes inhibitoru lietošana).

## BALTO ASINS ĶERMENĪŠU UN ASINSRADES ORGĀNU SLIMĪBAS

### Imūnās sistēmas struktūra



## KOMPLEMENTA SISTĒMA

Komplementa sistēma ir humorālās aizsargsistēmas daļa un sastāv no vairākiem faktoriem (C1-9), kas tiek aktivēti trīs dažādos ceļos:

### 1. Klasiskais reakcijas ceļš

Imūnā kompleksa radīta aktivācija: pēc kontakta ar antigēnu viena IgM vai divas IgG molekulas ar Fc fragmentu fiksējas pie C1. Tas rada kaskādes veida pārējo komplementa faktoru aktivāciju (secība: C1 → 4 → 2 → 3 → 5 līdz 9).

### 2. Alternatīvais reakcijas ceļš

Neatkarīgi no antigēna-antivielas reakcijas, piemēram, bakteriālie antigēni var tieši aktivēt C3, kam seko kaskādes C 5 līdz 9 aktivēšana.

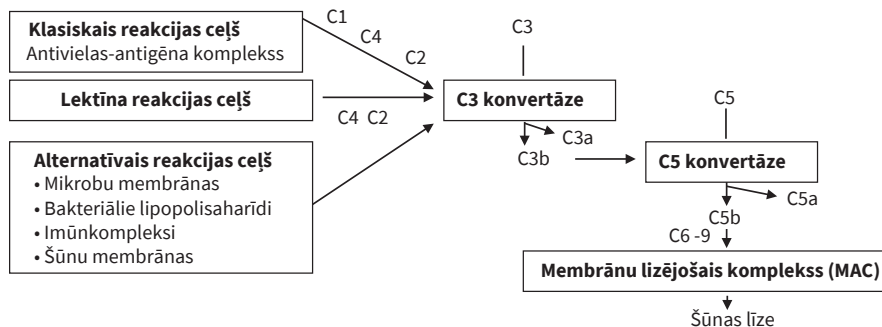
### 3. Lektīna reakcijas ceļš

No antiviēlām neatkarīga reakcija. Bakteriālu ogļhidrātu saistīšanās ar mannozi saistošo lektīnu (MBL), CRO un seruma amiloīdu A.

**Inhibitori** samazina spontānu vai pārmērīgu komplementa sistēmas aktivāciju. (C1 inhibitori iedzimtas angioedēmas, C5 inhibitori – atipiska hemolītiski urēmiskā sindroma un paroksizmālas nakts hemoglobīnūrijas gadījumā).



## Komplementa kaskāde



## Komplementa sistēmas nozīme

### • Aizsardzība pret mikroorganismiem

- **Fagocitozes** veicināšana ar C3b (opsonīns).
- Ar antivielām piesātinātu mērķa šūnu **citolīze** ar komplementa kaskādes galaproduktu (*membrane attacking complex, MAC* – C5b-C9 komplekss).
- Traucētas komplementa sistēmas gadījumā ir samazinātas aizsargspējas pret bakteriālajām infekcijām.

### • Piedalās akūtu iekaisumu reakciju norisē

Komplementa kaskādei aktivējoties, veidojas blakusprodukti, kas darbojas kā **iekaisuma mediatori**: piemēram, C3a veicina histamīna atbrīvošanos no tuklajām šūnām un piesaista granulocītus (hemotakse).

## Iegūta komplementa trūkuma iemesli

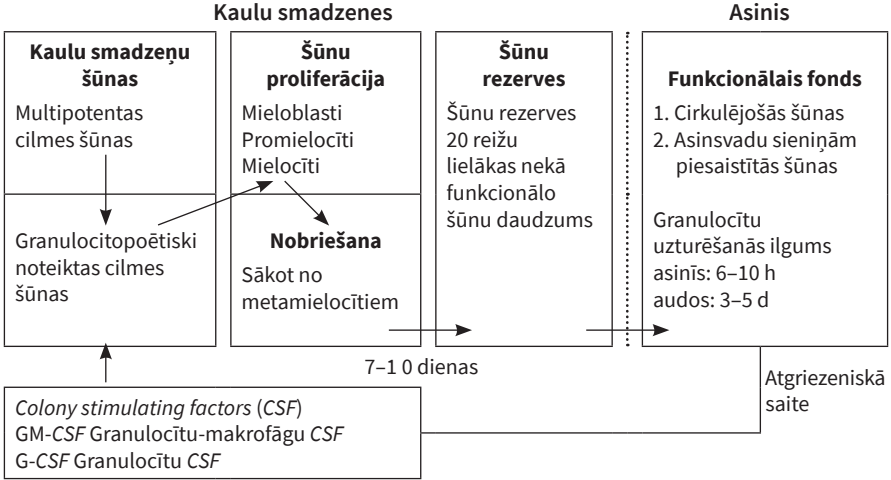
1. Samazināta sintēze (aknu ciroze, malnutricija).
2. Palielināta izmantošana autoimūno slimību gadījumā ar cirkulējošiem imūnajiem kompleksiem.
3. Dažas infekcijas slimības.

## RES / RHS / MPS / MMS

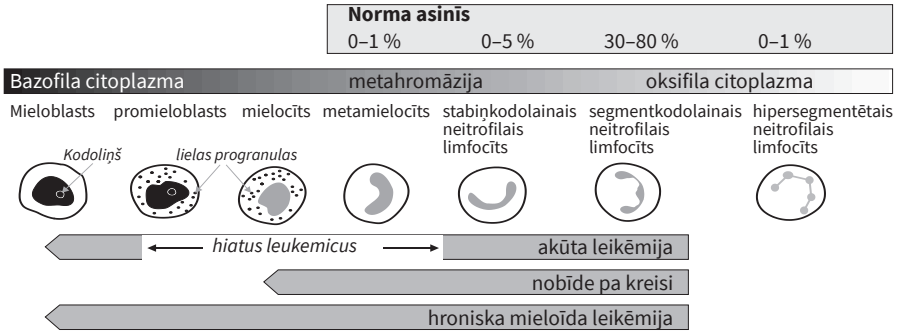
Funkcionāla dažādu **mononukleāro makrofāgu** šūnu sistēma, kas piedalās organisma imūnajā aizsargsistēmā. Sākotnēji to nosauca par retikuloendoteliālo sistēmu (RES), vēlāk – retikulohistiocitāro sistēmu (RHS); mūsdienās lieto nosaukumus “monocītu-fagocītu sistēma” (MPS) vai “monocītu-makrofāgu sistēma” (MMS).

Mononukleārie fagocīti (**makrofāgi**) asinīs eksistē kā **monocīti**, audos – kā **histiocīti**. Liesnā, limfmezglos un kaulu smadzenēs tie ir fagocitējošas retikulārās šūnas un izklāj tur esošos **sinusoīdus**.

# GRANULOPOĒZE



## Neitrofile granulocīti un priekštečšūnas: izvietojums asinīs un kaulu smadzenēs



**Granulocīti** nodrošina nespecifisku celulāru aizsargreakciju, īpaši pret baktērijām un sēnītēm (hemotakse, fagocitoze, mikroba nonāvēšana).

Normā 90 % granulocītu atrodas kaulu smadzenēs, tikai 2-3 % cirkulējošajās asinīs un pārējie audos. Humorālie signāli (piemēram, interleikīns 1, komplekta faktors C3) rada granulocītu atbrīvošanos no kaulu smadzenēm asinīs.

Puse asinīs esošo granulocītu atrodas pie asinsvadu sienām, puse – cirkulē asinsritē. Granulocītu uzturēšanās ilgums perifērajās asinīs ir neliels (pussabrukšanas periods apmēram 7 h). To amēbveida kustīguma dēļ granulocīti var atstāt kapilāru sienas un pārvietoties uz audiem vai šķērsot gļotādu. Granulocītu noārdīšana notiek RES.

Dalīties spējīgie granulopoēzes elementi ir mieloblāsts, promielocīts un mielocīts (proliferējošā daļa), sākot no metamielocīta šūnas dalīšanās vairs nav iespējama. Mieloblāsta pārveidei par nobriedušu segmentkodolainu granulocītu nepieciešamas apmēram

10 dienas, nobrieduša granulocīta dzīves ilgums ir 4–5 dienas. Kaulu smadzeņu granulopoētisko šūnu rezerves pēkšņas proliferācijas apstāšanās gadījumā pietiek 8–10 dienām (proti, nobriešanas laiks no mielocītiem līdz granulocītiem), tātad smaga granulocitopēnija var sākties apmēram nedēļas laikā (piemēram, pēc citostatiķu lietošanas). Iepriekš bojātu kaulu smadzeņu gadījumā ar samazinātām rezervēm granulocitopēnija tomēr var sākties agrāk (piemēram, pēc citostatiķu terapijas leikēmijas infiltrētām kaulu smadzenēm).

Galvenais dalīšanās fokuss kaulu smadzenēs ir pusnobriedušais mielocīts, perifērajās asinīs – segmentkodolainā šūna. Šis iedalījums mainās divos gadījumos:

1. **Kaulu smadzeņu kairinājums** (piemēram, iekaisuma dēļ)

Granulocītu sadalījumā **asinīs vēro nobīdi pa kreisi**, uz nobriedušāku elementu pusi (palielināts nobriedušo šūnu patēriņš), kaulu smadzenēs – pa labi uz nobriedušāku elementu pusi (kairinājuma inducēta proliferācija un ātrāka nobriešana). Asinīs mieloblasti atrodami tikai ļoti retos, ekstremālas nobīdes pa kreisi gadījumos un arī tad tikai, maksimums, 1–2 % (tā saucamā leikemoīdā reakcija).

**Piezīme.** Pelgera-Hieta (*Pelger-Huët*) anomālijas gadījumā (reta anomālija bez klīniskas nozīmes) neitrofilajiem granulocītiem ir divi kodola segmenti, un tā var radīt maldīgi izskatīties kā nobīde pa kreisi.

2. **Kaulu smadzeņu darbības kavēšana** (piemēram, ar citostatiķiem)

Samazinātas nobriešanas dēļ kaulu smadzenēs veidojas relatīvs jauno priekštečšūnu pārkums (novirze pa kreisi); asinīs samazinātas jaunu šūnu piegādes dēļ ir relatīvs nobriedušo formu pārsvars (retikulocītu daudzuma samazināšanās, hipersegmentēto neitrofilo leikocītu daudzuma palielināšanās) – **asinīs novirze pa labi**.

## EKSTRAMEDULĀRAS MIELOPOĒZES SINDROMS

Fizioloģiskos apstākļos šūnas kaulu smadzenes atstāj, **sasniedzot noteiktu brieduma pakāpi (šūnu izskalošanās barjera):**

- Granulopoēzē: sākot ar jaunajiem granulocītiem (metamielocītiem).
- Eritropoēzē: sākot ar retikulocītiem.

Šis selektīvais mehānisms novērš nenobriedušu, neefektīvu funkcionējošu šūnu ieplūšanu perifērijā. Šis mehānisms notiek tikai kaulu smadzenēs un nevis citos asinsrades orgānos.

**Ekstramedulāras mielopoēzes gadījumā** no asinsrades centriem liesā, aknās un citviet (limfmezglos u. c.) asinīs tiks iepludinātas arī **granulopoēzes un eritropoēzes nobriedušās formas – leiko-/eritroblastiska asinsaina**. Tā var būt šādos gadījumos:

1. mieloproliferatīvas slimības (īpaši osteomieloskleroze);
2. kaulu smadzenes infiltrējoši ļaundabīgi audzēji (leikēmijas, malignas limfomas, karcinomas);
3. Albera-Šēnberga (*Albers-Schönberg*) osteopetroze (marmora kaulu slimība).

## REAKTĪVĀS PĀRMAIŅAS

**Akūtas bakteriālas infekcijas** rada tipiskas balto asins šūnu, kā arī seruma olbaltumvielu pārmaiņas. Var izšķirt trīs fāzes:

### 1. Neitrofilās aktivitātes fāze:

- granulocitoze ar alfa2 globulīnu palielināšanos;
- asinis novirze pa kreisi (maksimāli līdz promielocītiem);
- **toksiskas** neitrofilo leukocītu **granulācijas (arī leukocitozei neesot!).**

### 2. Monocitārā pārņemšanas fāze ar alfa2 un gamma globulīnu palielināšanos.

### 3. Limfocitārā – eozinofilā dzīšanas fāze ar gamma globulīnu palielināšanos.

**Diferenciāldiagnostika** Granulocitoze (neitrofilija) [D72.8] – neitrofilo granulocītu daudzuma palielināšanās > 7500/μl.

### Iedalījums pēc patoģenēzes

- **Palielināta veidošanās un izskalošanās (kaulu smadzenes → asinis).** Var veidoties šādos gadījumos: infekcijas, policitēmija, audzēji, kortikosteroīdu terapija, stress (adrenālina ietekmē), simpatomimētisko medikamentu un stimulantu (kokaīns!) lietošana, traumas.
- **Kvantitatīva nobīde no marginālā fonda uz cirkulācijas fondu:** infekcijas, intoksikācija, hipoksija, adrenalīns, simpatomimētiskie stimulantu, traumas.
- **Kavēta pārvietošanās no cirkulācijas fonda uz marginālo fondu un uz audiem** ilgtermiņa steroīdu lietošanas ietekmē.

### Iedalījums pēc etioloģijas

- **Fizioloģiska:** jaundzimušie, stress, fiziska slodze, grūtniecība.
- **Infekcijas,** īpaši **bakteriālas;** izņēmumi ar normālu vai samazinātu granulocītu skaitu: tīfs, bruceloze.
- **Iekaisums:** reimatisks drudzis, kolagenozes, pankreatīts, abscesi.
- **Neoplāzijas,** mieloproliferatīvas slimības.
- **Audu nekrozes:** miokarda infarkts, plaušu infarkts, apdegumi u. c.
- **Metaboli traucējumi:** podagras lēkme, tireotoksiska krīze, diabētiska un urēmiska koma.
- **Medikamenti:** piemēram, kortikosteroīdi, adrenalīns, litijs, G-CSF.
- **Dažādi iemesli:** pēc splenektomijas, pēc kolikām, akūta asiņošana, akūta hemolīze, traumas, šoks, smēķēšana (smēķētāju leukocitoze).

**Diferenciāldiagnostika Eozinofilija** [D72.1] – eozinofilo granulocītu daudzuma palielināšanās vairāk par 360/μl.

### 1. Limfocitāra – eozinofila dzīšanas fāze pēc bakteriālām infekcijām.

### 2. Alerģiskas slimības, medikamentu izraisīts drudzis, medikamentozā reakcija ar eozinofiliju **DRESS sindroms** (*drug rash with eosinophilia and systematic symptoms*).

### 3. Parazitāras slimības pavada izteikta eozinofilija: piemēram, tārpu invāzijas, to skaitā Leflera (*Löffler*) eozinofila plaušu infiltrāts (askaridozes plaušu invāzijas fāzē), trihinoze u. c.

### 4. Ādas slimības (psoriāze, bulozais pemfigoīds, *dermatitis herpetiformis* u. c.).

5. **Autoimūnas slimības:** piemēram, Čērdža-Štrausas sindroms, hipersensitīvs vaskulīts.
6. **Paranoplastiski:** piemēram, Hodžkina limfomas, karcinomu gadījumā.
7. **Citi iemesli:** eozinofila pneimonija, eozinofilais fascīts, Leflera endokardīts, eozinofila gastroenterīts, Adisona slimība u. c.

**Hipereozinofilais sindroms – HES** (> 6 ilga hipereozinofilija > 1500/μl ar orgānu bojājumiem, piemēram, miokardītu; divi veidi: limfocītiskā un mieloproliferatīvā forma ar pāreju hroniskā eozinofilā leukēmijā → steroidi, hidroksiuurīnviela, iespējama imatiniba terapija).

Mnemonika, lai atcerētos eozinofilijas cēloņus: PANIC – **p**arazīti, **a**lerģijas, **n**eoplāzijas, **i**munoloģiski, **c**utis (āda).

## **Granulocitopēnija** [D70.7]

**Sinonīms** Neitropēnija.

**Definīcija** Neitrofilo granulocītu skaita samazināšanās asinīs < 1500/μl.

Smaguma pakāpes

- Viegla neitropēnija: 1500–1000 šūnu/μl.
- Vidēji smaga neitropēnija: 1000–500 šūnu/μl.
- Smaga neitropēnija < 500 šūnu/μl.
- Agranulocitoze < 200 šūnu/μl.

### **Norise**

- Akūta (piemēram, pēc ķīmijterapijas) vai hroniska.
- Iedzimta vai iegūta.

### **Etioloģija**

#### **I. Granulocitopēnija traucētas kaulu smadzeņu produkcijas dēļ**

##### **A. Samazināta granulopoēze (aplastiski traucējumi):**

###### **1. Kaulu smadzeņu bojājums:**

- Ķīmiskas vielas (piemēram, benzols);
- medikamenti.

No devas atkarīgs, toksisks bojājums (piemēram, citostatīki, imūnsupresanti, azidotimidīns, hlormfenikols).

No devas neatkarīgs, farmakoloģiskas reakcijas radīts bojājums (piemēram, fenilbutazons, ganciklovīrs, zelta savienojumi, retos gadījumos arī hloramfenikols).

- Staru terapija.
- Autoantivienu veidošanās pret cilmes šūnām (dažos imūnās neitropēnijas gadījumos).

###### **2. Kaulu smadzeņu infiltrācija:** leukēmijas, karcinomas, malignas limfomas.

###### **3. Osteomieloskleroze.**

## B. Granulopoēzes nobriešanas traucējumi:

1. Smaga iedzimta neitropēnija (mielopoēzes nobriešanas traucējumi)
  - Kostmaņa (*Kostmann*) sindroms: HAX-1 gēna mutācija.
  - Cikliskā neitropēnija: ELANE gēna mutācija.Abas slimības var sekmīgi ārstēt ar G-CSF.
2. Mielodisplāzijas sindroms.
3. B<sub>12</sub> vitamīna vai folskābes deficīts ar neefektīvu granulocītu, eritrocītu un trombocītu veidošanos.

## II. Granulocitopēnija palielinātas šūnu iesaistes dēļ

### A. Imūnas neitropēnijas [D70.7]

#### 1. Antivielu veidošanās dēļ:

- a) Idiopātiski (piemēram, autoimūnā neitropēnija maziem bērniem).
- b) Sekundāra autoimūna neitropēnija zināmas pamatslimības gadījumā:
  - akūti pēc infekcijas (piemēram, mononukleoze);
  - hroniski HIV infekcijas gadījumā;
  - malignas limfomas;
  - sistēmiska sarkanā vilkēde, Felty (*Felty*) sindroms, Šēgrēna sindroms.
- c) Medikamentu inducēta imūna granulocitopēnija (sk. nodaļu "Agranulocitoze").

#### 2. Pret granulocītiem vērstu alloantivielu veidošanās dēļ:

Neonātāla imūna neitropēnija ar HNA antivielu veidošanos mātei pret bērna HNA antigēnu.

Alloimūna neitropēnija pēc allogēnas cilmes šūnu transplantācijas.

### B. Neimūnas granulocitopēnijas:

1. **Palielināta izmantošana:** infekcijas (baktērijas, vīrusi, protozoji).
2. **Šūnu daudzuma pārdales traucējumi:** hipersplēnisms (granulocītu skaita palielināšanās (*pooling*) liesā).
3. Vīrusu infekcijas.

## III. Kombinēti veidošanās un iesaistes traucējumi

**Piezīme.** Par citām retām iedzimtām slimībām sk. interneta resursus.

**Klīniskā aina** Neitropēnija > 1000/μl parasti ir asimptomātiska, **starp 1000 un 500/μl pieaug infekcijas risks. Vērtībai esot mazākai par 500/μl, regulāri veidojas infekcijas, īpaši bakteriālas, līdz pat sepsei.** Turklāt iekaisuma pazīmes bieži nav izteiktas!

### Diagnostika

- **(Medikamentu) anamnēze un klīniskā aina.**
- **Granulocītu skaits** (absolūtā vērtība), diferenciāla asinsaina.
- **Cēloņa slimību noliegšana:** reimatoloģiskas slimības, B<sub>12</sub> vai folskābes trūkums, PNH u. c.
- **HNA antivielu noteikšana** (*human neutrophil antigen, HNA*).
- **Kaulu smadzeņu citoloģija / histoloģija.**

## Terapija

1. **Kauzāla:** aizdomīgo medikamentu lietošanas pārtraukšana, iespējamās pamatslimības ārstēšana.
2. **Simptomātiska:**
  - Infekciju profilakse smagas granulocitopēnijas ( $< 500/\mu\text{l}$ ) gadījumā: mikrobu daudzuma mazināšana vidē, iespējama bakteriāla dekontaminācija; drudža vai infekciju gadījumā plaša spektra antibiotiku izmantošana pēc asins kultūru / uztriepes parauga noņemšanas (sk. nodaļu "Drudzis").
  - Veidošanās traucējumu gadījumā terapija ar granulopoēzes augšanas faktoriem (G-CSF).
  - Autoimūnas neitropēnijas gadījumā pastāv šāda pakāpju terapija:

Viegla neitropēnija bez simptomātikas: pacienta kontrole bez terapijas.

Smagas neitropēnijas: kortikosteroīdi un/vai imūnsupresanti; augstas devas intravenoza imūnglobulīnu terapija (RES bloķēšanai).

**Prognoze** Ķīmijterapijas izraisītu smagu neitropēniju var ārstēt ar G-CSF (sk. sadaļu).

## Agranulocitoze [D70.3]

**Definīcija** **Medikamentu** izraisīta imūna granulocitopēnija ar pēkšņu visu granulocītu un daļēji arī priekštečšūnu destrukciju. Granulocītu skaits  $< 200/\mu\text{l}$ ; no devas atkarīga reakcija.

### **Etioloģija** Izraisītāju medikamentu ir daudz; svarīgākie ir:

- analgētiķis metamizols – analģīns (agranulocitozes risks ar dažādi aprakstītu biežumu:  $< 1 : 10\,000$  lietošanas reizēm);
- nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi un antiagregants tiklopidīns;
- tireostatiķi karbimazols, tiamazols, propiltiouracils;
- sulfanilamīdi, sulfasalazīns, kotrimoksazols;
- neuroleptiķis klozapīns, antidepresants klomipramīns;
- CD20 antiviela rituksimabs, (kontrindicētā) azatioprīna alopurinola kombinācija.

**Patogēnēze** Medikamenti (haptēni) saistās ar plazmas proteīniem un veido pilnvērtīgu antigēnu un atkārtotas ievades gadījumā izraisa anti vielu produkciju. Pilnvērtīgā antigēna un anti vielas kompleksi novietojas uz granulocītu virsmas un, aktivējoties kompleksa sistēmai, rada leikocītu līzi.

**Klīniskā aina** Akūti izpaužas ar **triādi: drudzis** (drebuļi), **angina tonsillaris** (iespējams, čūlaina), **stomatitis aphthosa**, iespējama sepse. Granulocītu skaits asinīs var nokrist līdz nullei un pēc izraisošā medikamenta lietošanas pārtraukšanas atkal atjaunoties nedēļas laikā.

\* Differenzialdiagnose „Fieber“. Herold Gerd und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 911–912.

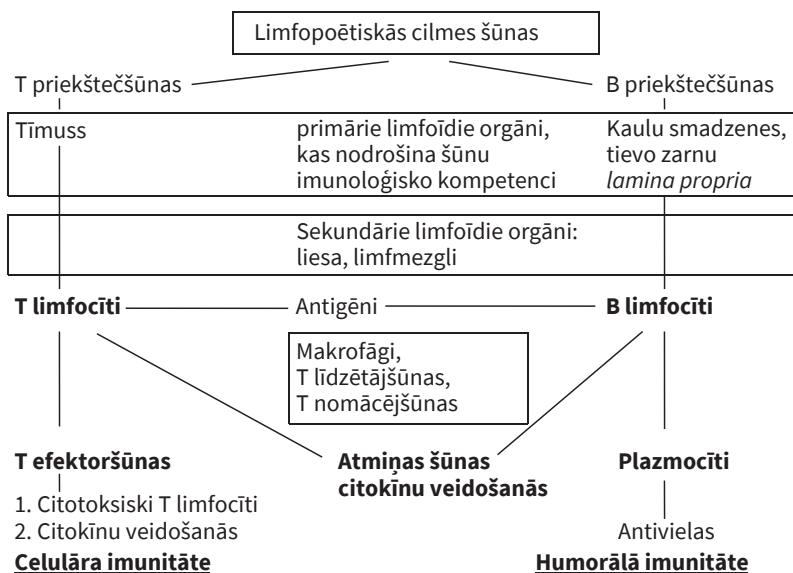
**Kaulu smadzenes** Kavēta granulocītu nobriešana ar ainā dominējošiem promielocītiem (promielocītu kaulu smadzenes) un normālu eritro- un trombopoēzi.

**Terapija** Pārtraukt iepriekš lietotā medikamenta lietošanu, ierobežot mikrobu daudzumu vidē, drudža gadījumā plaša spektra antibiotiku terapija (sk. nodaļu “Drudzis”), iespējama G-CSF izmantošana (*granulocyte stimulating factor*).

## Granulocītu funkcionāli traucējumi [D71]

**Izplatība** Retas, visbiežāk iedzimtas slimības ar palielinātu bakteriālo infekciju risku: sk. nodaļu “Imūndeficīts”.

## LIMFOCĪTI



### T šūnu nozīme

- Aizsardzība pret infekcijām, īpaši pret sēnīšinfekcijām, **vīrusiem**, mikobaktērijām.
- Pretaudzēju aktivitāte.
- Vēlīnā tipa alerģiska reakcija.
- Transplantācijas imunitāte.



## Limfocītu un monocītu fenotipizēšana atkarībā no virsmas CD antigēna

Šūnu populācija	Virsmas antigēns	Norma (šūnu skaits / $\mu$ l)	
Timocīti	CD 1	Monocīti	170–350
Visi T limfocīti	CD 3	B šūnas	70–210
T līdzētājšūnas	CD 4	T šūnas kopā	750–1350
T nomācējšūnas	CD 8	T līdzētājšūnas	500–900
Monocīti	CD 14	T nomācējšūnas	220–580
B šūnas	CD 19+79+20	T līdzētājšūnu / T nomācējšūnu koeficients (T4/T8)	> 1

### Funkcionāli T līdzētājšūnas iedala:

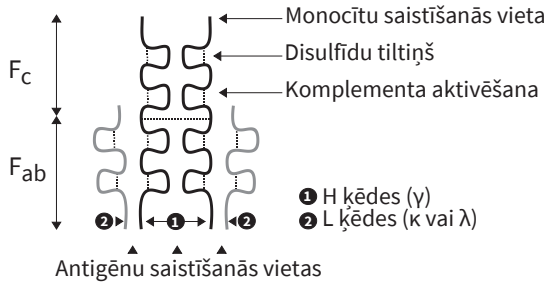
- Th1 šūnas producē galvenokārt citokīnus interleikīnu 2 un interferonu gamma un stimulē galvenokārt šūnu mediētu imūno atbildi.
- Th2 šūnas producē galvenokārt interleikīnu 4 un 5 un regulē humorālo (antiviēlu mediēto) imūno atbildi.

### B šūnas producē imūnglobulīnus, kas funkcionē kā antivielas:

(IgD tabulā nav minēts)

IgG	IgA	IgM	IgE
<p>Molekulmasa: 150 kD</p> <p>Galvenā antivielas daļa <b>neitralizē baktēriju toksīnus un vīrusus, aktivē komplementu, spēj iet cauri placentai!</b></p> <p>Veidojot kompleksu ar baktērijām, sekmē adherenci pie fagocītiem, <b>imūnas atbildes vēlīna reakcija</b></p> <p>4 IgG apakšklases, tālāki alotipi</p> <p><b>Nozīme:</b> Rēzus izoaglutinīni, siltuma autoantivielas</p> <p><b>Norma:</b> 7–16 g/l</p> <p><b>Pussabrukšanas periods:</b> ap 3 nedēļām</p>	<p>Molekulmasa: 160 kD</p> <p>90 % monomēri, 10 % polimēri.</p> <p><b>Eksistē</b> kā seruma IgA un sekretorais IgA <b>visos ķermeņa sekretos;</b> aizsargā gļotādu; neiet cauri placentai</p> <p><b>Norma:</b> 0,7–4,0 g/l</p> <p><b>Pussabrukšanas periods:</b> 6 dienas</p>	<p>Molekulmasa: 970 kD</p> <p>Fiksē <b>komplementu, veicina aglutināciju; pirmās līnijas (agrīnā) imūnā aizsargreakcija;</b> neiet cauri placentai</p> <p><b>Nozīme:</b> ABO izoaglutinīni, aukstuma aglutinīni, reimatoīdais faktors, Valdenstrēma (<i>Waldenström</i>) slimība, akūtu vīrusinfekciju pierādīšana</p> <p><b>Norma:</b> 0,4–2,3 g/l</p> <p><b>Pussabrukšanas periods:</b> 5 dienas</p>	<p>Molekulmasa: 190 kD</p> <p><b>Uz tuklajām šūnām un bazofilajiem granulocītiem fiksētas antivielas;</b> saskarē ar antigēnu rada tuklo šūnu degranulāciju un bioloģisko amīnu (piem., histamīna) atbrīvošanos; <b>1. tipa alerģiskas reakcijas</b></p> <p><b>Nozīme:</b> nātrene, Kvinkes (<i>Quincke</i>) tūska, anafilakse, atopiskas slimības, alerģisks gastroenterīts, <b>parazitāras infekcijas</b></p> <p><b>Norma:</b> 12– 240 <math>\mu</math>g/l</p> <p><b>Pussabrukšanas periods:</b> 2 dienas</p>

## IgG shēma



## Imūndeficīts [D84.9]

**Sinonīmi** Imūnie defekti

**Definīcija** Imūnās sistēmas darbības traucējumi, kas imunoloģiska kairinājuma gadījumā rada neadekvātu organisma atbildi.

**Epidemioloģija** Izplatība ap 12 no 100 000.

**Etioloģija**

### I. Primāri pārmantoti imūndeficīti

**A. Celulārās un humorālās imunitātes defekti:** klasifikācija pēc neesošām (-) un esošām (+) T/B šūnām (angļu val. *severe combined immunodeficiency, SCID*).

#### • T-B+NK-SCID:

- **Ar X saistītais SCID** [81.2] (1–2 : 100 000): līdz 40 % visu SCID. X hromosomāla pārmantošana ar IL2 receptoru kopējo gamma ķēžu IL2RG gēna. Šīs ķēdes ir svarīga vairāku interleikīna receptoru sastāvdaļa (IL 2, IL 4, IL 7, IL 9, IL 15, IL 21) un nodrošina signāla pārvadi.
- **JAK 3 deficīts** [D81.2]: līdz 20 % visu SCID. Mutācijas abās citoplazmas tirozīnkināzes JAK 3 alēlēs, kas kopā ar gamma ķēdēm nodrošina signāla pārvadi.

#### • T-B-SCID:

- **Adenozīna deamināzes (ADA) deficīts** [D81.3]: 15 % visu SCID, autosomāli recesīva pārmantošana ar visuresošā enzīma adenozīna deamināzes gēna mutāciju → toksiski vielmaiņas produkti. Trīs formas: **agrīns sākums** (*Early onset*) – klasiskais ADA deficīts: 80 %, izpaužas pirmajos trīs dzīves mēnešos, ADA aktivitāte < 0,01 %, 50 % skeleta abnormalitātes, hepatīts, renāli, neiroloģiski bojājumi, progresīva pasliktināšanās. **Aizkavēts sākums** (*Delayed onset*): 15 %, pirmajā vai otrajā dzīves gadā, 0,1–0,2 % ADA aktivitāte. **Vēlīns sākums** (*Late onset*): 5 %, 3.–15. gadu vecumā (retos gadījumos arī vēlāk), 0,1–0,2 % ADA aktivitāte. Persistējoša HSV infekcija, recidivējošas sinubronhālas infekcijas, galvenokārt pneimokoku izraisītas).

Autoimūnas slimības (anēmija, trombocitopēnija). **Terapija** Cilmes šūnu transplantācija, enzīma substitūcija (PEG-ADA), gēnu terapija.

- Retas SCID formas: RAG1/RAG2 deficīts, *Artemis* proteīna deficīts.

- **Kombinēti imūndeficīti:**

- **Omena (*Omenn*) sindroms** [D81.8]: izteikti palielināts IgE, eozinofila limfadenopātija, eritrodermija, vispārēja tūska.
- **MHC I klases deficīts** [D86.1]
- **MHC II klases deficīts:** mutācijas proteīna MCH II transkripcijas faktoros (CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK) → Kopējais leikocītu skaits normāls, CD4+ pazemināts. **Klīniskā aina** Augšanas traucējumi, hroniska diareja un respiratoras infekcijas, hepatobiliāri bojājumi.
- **ZAP 70 deficīts** [D81.8]: autosomāli recesīvi pārmantota tirozīnkināzes ZAP 70 gēna mutācija. Limfocitoze! CD8+ pazemināts, CD4+ normāls.
- **DOCK8 deficīts:** mutācija DOCK8 gēnā: hipereozinofilija, recidivējošas infekcijas, smaga atopiska ekzēma, izteiktas ādas vīrusu infekcijas, palielināts audzēju risks.
- **CD40 liganda deficīts:** kombinēts IgA un IgG trūkums ar normālu / palielinātu IgM un normālu B šūnu skaitu. Pieder pie hiper X sindromiem [D80.5]: izotopu pārslēgšanas nespēja no IgM uz IgG. Dažādi apakštipi; X hromosomāls, 70 % mutācijas CD40L gēnā: recidivējoša neiropēnija, ar parvovīrusu B19 saistīta aplastiska anēmija, autoimūnas saslimšanas. Intracelulāru / nosacīti patogēnas infekcijas (piemēram, *Pneumocystis jirovecii*, histoplasma, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*). Autosomāli recesīva forma, 30 % B šūnu defekts, sk. attiecīgo nodaļu.

## B. Kombinēti imūndeficīti ar sindromu pazīmēm

- **Viskota-Oldriča (*Wiskott-Aldrich*) sindroms** [82.0]: X hromosomāli recesīva pārman- tošana (viens vai divi no miljona). Ekzēma 80 % pirms sestā mēneša, iedzimta trombocitopēnija, recidivējošas infekcijas, paaugstināts ļaundabīgu audzēju risks. Stingra genotipa un fenotipa korelācija: jo smagāka mutācija, jo izteiktāka klīniskā aina. Minimālā forma: ar X saistīta trombocitopēnija (XLT). **Diferenciāldiagnostika** Neliels trombocītu izmērs (atšķirībā no ITP). **Terapija** Cilmes šūnu transplantācija.
- **DNS reparācijas defekti:**
  - **Ataksija-teleangiektāzija** [G11.3]  
**Sinonīms:** Luī-Bāras (*Louis-Bar*) sindroms; viens no trim miljoniem dzīvi dzimušajiem. Autosomāli recesīvi pārmantota ATM gēna mutācija → hromosomāla nestabilitāte. Progresīva cerebrāla ataksija, okulokutānas teleangiektāzijas starp četrū un astoņu gadu vecumu, recidivējošas sinobronhiālas infekcijas, ļaundabīgi audzēji, staru sensitivitāte. APF (alfa feto-proteīns), paaugstināts karcioembrionālais antigēns CEA (*carcinoembryonic antigen*).
  - **Neimegenas pārrāvuma sindroms** (*Nijmegen breakage syndrome*) [D82.8]: līdzīga klīniskā aina, taču bez teleangiektāzijām un papildu mikrocefāliju, “putna seju”.
  - **Blūma (*Bloom*) sindroms** [D82.8]: līdzīga klīniskā aina, papildus mazs augums, “putna seja”.

- **Di Džordži (Di George) sindroms (DGS)** [D82.1]  
75 % jauna mutācija ar mikrodelēciju 22q11.2; viens no 4000–6000 dzīvi dzimušo. DGS pieder *CATCH-22* slimību grupai (*cardiac defect, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia, 22q11 deletion*). Attīstības defekts trešā un ceturtnā žaunu loka derivātā: kardiāla mazspēja, *glandula parathyroidea* aplāzija → neonatāla hipokalcēmija → neonatāla tetānija, dismorfija, tīmusa hipoplāzija → T šūnu deficīts → recidivējošas virālas infekcijas. Kardiālie bojājumi parasti ir dzīves ilgumu limitējošais faktors. Imūndeficīts bieži pāriet līdz trīs gadu vecumam! **Terapija** Pilnīgas tīmusa aplāzijas gadījumā iespējama cilmes šūnu transplantācija, tīmusa transplantācija; simptomātiska terapija.
- **Hiper-IgE sindroms (HIES):** sk. arī iepriekš.
  - **Autosomāli dominanta pārmantošana** (angļu val. *job syndrome*): biežākā forma, imūnās sistēmas patoloģija (IgE ļoti paaugstināti, eozinofilija, (“aukstu”) abscesu veidošanās, galvenokārt *Staphylococcus aureus* un *Haemophilus influenza* izraisītu; pneimonijas, ļaundabīgie audzēji, autoimūnas slimības; zobu (piena zobu persistence), saistaudu / ādas (hroniska ekzēma, hroniska ādas un nagu kandidoze, bronhektāzes, pneimatocēles, fasciju sabiezēšana, hipermobilitāte) un skeleta (patoloģiski lūzumi) patoloģijas.
  - **Autosomāli recesīva pārmantošana:** līdzīga klīniskā aina, taču bez skeletālas un dentālas iesaistes.
  - **Komela (Comel) un Netertona (Netherton) sindroms** [Q80.3]: iedzimta ihtioze, “bambusa mati”, atopiskas diatēzes, recidivējošas bakteriālas infekcijas.
- PNP deficīts [D81.5]: autosomāli recesīva pārmantošana. Visuresošās purīnu nukleozīdfosforilāzes deficīts → toksiski vielmaiņas blakusprodukti. *SCID* ar neiroloģisku simptomātiku. Urīnskābe < 1 mg/dl, AIHA.
- Ektodermāla anhidrotiska displāzija ar imūndeficītu [Q78.2].

### C. Antiviēlu deficīts [D80.9]: ap 55 %

- **Visu Ig izotipu redukcija ar samazinātu vai normālu B šūnu skaitu.**
  - **Brutona (Bruton) agammaglobulinēmija** [D80.0] (angļu val.: *X-linked agammaglobulinemia, XLA*): X hromosomāli pārmantota Btk (Brūtona tirozīnkināze) gēna mutācija Xq 21.3-22 ir biežākā forma, ap 90 %. Traucēta B priekštečšūnu nobriešana par nobriedušām C19+ B šūnām (< 2 %). Nav limfadenopātijas vai tonsilīta! Eho-vīrusu encefalīts, bieži artrīti.
  - **Autosomāli recesīvi pārmantota agammaglobulinēmija:** piemēram,  $\mu$  ķēžu gēna vai vieglo ķēžu gēna mutācija; slimo arī meitenes!
  - **Timoma ar imūndeficītu:** bakteriālas un nosacīti patogēnas infekcijas, autoimūni procesi.
  - **Mielodisplāzijas ar hipogammaglobulinēmiju,** arī 7. hromosomas monosomijas un 8. – trisomijas gadījumā.
- **Vismaz 2 Ig izotipu redukcija ar normālu vai viegli samazinātu B šūnu skaitu.**  
**Parastais mainīgais imūndeficīts (CVID)** [D83.9]  
**Sinonīms:** *late onset hypogammaglobinemia*.

35 % visu imūndeficītu maksimālais saslimšanas vecums 1–5 gadi un 16–20 gadu. Heterogēna hipogammaglobulinēmiju grupa ar/bez T šūnu defekta. IgG pazemināts un IgA un/vai IgM pazemināts; izohemaglutinīnu neesamība, dažādas autoimūnas slimības: citopēnija, sistēmiska sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts, primārs biliārs holangīts, sarkoidoze, granulomatozas slimības u. c., 50 reīžu paaugstināts ļaundabīgu audzēju risks.

- **Kombinēts IgA un IgG deficīts ar normālu / paaugstinātu IgM un normālu B šūnu skaitu.**

Agrāk: Hiper-IgM sindroms [D80.5]

- **Izotopu un vieglo ķēžu deficīts ar normālu B šūnu skaitu**

- **Izolēts IgG apakšklašu deficīts** [D80.3]: visbiežāk asimptomātisks, taču dažiem pacientiem ir recidivējošas virālas un bakteriālas infekcijas.

- **IgA un IgG apakšklašu deficīts** [D80.3]: recidivējošas bakteriālas infekcijas.

- **Selektīvs IgA deficīts** [D82.0]

Biežākais primārais imūndefekts (1 : 400), 50 % gadījumu IgE pazemināts.

1. Pacienti bez IgA: augsts anti-IgA antivielu veidošanās risks.

**Uzmanies!** Anafilakses risks asins produktu pārliedzšanas gadījumā.

2. Pacienti ar samazinātu IgA daudzumu: bieži asimptomātiski, taču iespējama celiakijai līdzīga enteropātija, alerģijas, autoimūnas saslimšanas (sistēmiska sarkanā vilkēde, reimatoīdais artrīts, pernicioza anēmija). Iespējama progresēšana par *CVID*.

- **Specifisku antivielu deficīts ar normālu imūnglobulīnu daudzumu** [D80.9]

Iespējams, ka ļoti bieži sastopams, dati nav viennozīmīgi. Defektīva antivielu atbilde pret polisaharīdu antigēniem ar normālu imūnglobulīnu vērtību. Diagnostika: pneimokoku antivielu noteikšana pirms un pēc pneimokoku vakcīnas (polisaharīdu antigēns), neizmantojot konjugēto vakcīnu.

- **Pārejoša hipogammaglobulinēmija bērna vecumā** [D80.7]

Vecums: 6 mēneši līdz 6 gadi; IgG obligāti pazemināti, IgA un IgM, iespējams, pazemināti vakcinācijas izraisītas atbildes reakcijas gadījumā, recidivējošas strutainas elpceļu infekcijas, reti – smagas infekcijas.

#### **D. Imūndeficīts ar imūnās sistēmas regulācijas traucējumiem**

- **Pārmantotais hemofagocitozes sindroms:** dažādu ģenētiski noteiktu slimību grupa ar augstu letalitāti. Limfocītu un histiocītu nekontrolēta proliferācija un aktivēšana rada lielu sistēmisku iekaisumu → hepatosplenomegālija, (pan-) citopēnija, hemofagocitoze, feritīns izteikti paaugstināts un sIL -2 receptoru paaugstinājums.

- **XLP1: Ar 1. tipa X saistītais limfoproliferatīvais sindroms** (*X-linked lymphoproliferative syndrome-1*) (XLP-1). Sinonīmi: Purtilo sindroms, Dunkana slimība; 1–3 no miljona zēnu. X hromosomāla pārmantošana. XLP gēna mutācija → nespēja inhibēt EBV inducētu B šūnu stimulāciju; Fulminanta mononukleoze ar masīvu limfoproliferāciju astoņu nedēļu laikā pēc EBV infekcijas ar gandrīz 100 % letalitāti. Druzdīs, ekstremāla hepatosplenomegālija (liesas ruptūra!), hemofagocitoze, perifēra

(pan-) citopēnija, ekstremāli augsta feritīna vērtība, hiperneopterinēmija, hipertriglicerinēmija.

XLP-2 un XAIP deficīts rada līdzīgu klīnisko ainu.

- **Pārmantota hemofagocitoze ar (daļēju) albinismu** [E70.3]

- **Čediaka-Higasi** (*Chediak-Higashi*) **sindroms**: daļējs albinisms, infekcijas, milzu lizosomas asins uztriepē (ļoti vienkārša diagnostika!), hemorāģiskās diatēzes, neitropēnija.

- **Griscelli sindroms 2**: līdzīga klīniskā aina, bet bez milzu granulām.

- **Hermanska-Pudlaka** (*Hermansky-Pudlak*) **sindroms 2**: daļējs albinisms, infekcijas, hemorāģiskās diatēzes, neitropēnija, plaušu fibroze.

- **Autoimūns limfoproliferatīvs sindroms** (ALPS) [D84.8]

Dažādas mutācijas apoptozes Fas, Fas- ligandā, kaspāzes 6 un kaspāzes 10 ceļā pārgarina limfocītu dzīves ilgumu. Līdz piecu gadu vecumam veidojas masīva limfoproliferācija ar limfadenopātiju, hepatomegāliju, trešdaļā gadījumu splenomegālija, autoimūni procesi, citopēnija, ļaundabīgi audzēji. Bez bēta simptomātikas. Limfopēnija vai limfocitoze ar CD4/CD8 dubultnegatīvu T šūnu pārpilnību, eozinofīlija, IgG, IgA un IgE paaugstināti (IgM dažāds).

**Terapija** Simptomātiska; citopēnijas gadījumā: kortikosteroīdi, imūnsupresanti, splenektomija, ļoti reti – cilmes šūnu transplantācija.

- **Imūndisregulācija ar kolītu**: dažādas mutācijas, kas rada (funkcionālu) IL-10 deficītu: hroniskas iekaisīgas zarnu slimības, artrīti, recidivējošas elpceļu infekcijas, limfomas, folikulīti.

- **I tipa interferonopātija**.

## E. Fagocitozes defekti

- **Pārmantotas neitropēnijas** [D70.0]

**Definīcija** ledzimts neitrofilo granulocītu deficīts; viegls / vidēji smags / smags; granulocītu skaits < 1500/1000/500/μl.

**Klīniskā aina** Ādas abscesi, stomatīts, limfmezglu abscesi, recidivējošas respiratoras infekcijas un hroniska diareja ar ekstracelulāriem (visbiežāk Gr- baktērijām un stafilokokiem) un intracelulāriem ierosinātājiem (visbiežāk sēnītēm), samazināta strutu veidošanās! Samazinātas iekaisuma reakcijas dēļ pacienti bieži ir smagākā stāvoklī, kā to parāda laboratoriskie izmeklējumi un attēldiagnostika. Ap 90 % pacientu efektu dod G-CSF. Parasti nepieciešama cilmes šūnu / kaulu smadzeņu transplantācija.

**Laboratoriskie rādītāji** Paaugstināti eozinofīlie leikocīti un imūnglobulīni.

**Smaga norise**: autosomāli dominantas formas ar ELA2 vai GFI1 gēnu mutācijām: mielodisplāzijas un limfomu risks; autosomāli recesīvas forma: Kostmaņa sindroms; X hromosomāli recesīvi pārmantota forma: WASP gēna mutācija, sk. arī apakšnodaļu par Viskota-Oldriča sindromu. Neārstēšanas gadījumā letalitāte pirmā dzīves gada laikā. Preleikēmisks sindroms: bieži pārveidošanās par MDS vai AML.

**Vieglākas norises**: glikogēna uzglabāšanas slimība 1b tipa, cikliskā neitropēnija, Bārta (*Barth*) sindroms.

- **Motilitātes defekti:**

**Švahmena-Daiamonda** (*Shwachman-Diamond*) **sindroms** [D61]: biežāk sastopamā slimība grupā, autosomāli recesīva SBDS gēna mutācija → hemotakse palēnināta, neitropēnija, aizkuņģa dziedzera mazspēja → augšanas aizture. Sākot ar ceturto dzīves gadu, papildus anēmija, trombopēnija – kaulu smadzeņu mazspēja. 10 % gadījumu MDS vai AML.

**Leikocītu adhēzijas defekti** [D71]

LAD I: Biežākā forma, autosomāli recesīva ITGB2 gēna mutācija → bēta ķēžu (CD18) defekts kopējā bēta integrīnu ķēdē CD18/CD11a, CD18/11b, CD18/11c → samazināta neitrofilo leikocītu adhēzija pie endotēlija receptoriem ICAM-1 un ICAM-2 → samazināta adherence, hemotakse un endocitoze. **Laboratoriski** CD18 pazemināts. **Klīniskā aina** Aizkavēta nabassaites atliekas atdalīšanās (ilgāk par 30 dienām), omfalīts, strutu neveidošanās par spīti izteiktai neitrofilijai 10 000–100 000/l! Periodontīts: agrīna zobu izkrišana.

- **Oksidatīvā uzliesmojuma** (*respiratory burst*) **defekti:**

**Septiska granulomatoze** [D71]: biežākais fagocitozes defekts, 1 no 250 000 dzemdību. **Etioloģija** Enzīma NADPH oksidāzes defekts dēļ dažādām mutācijām gēna apakšvienībās gp91 phox (70 % visu gadījumu, X hromosomāli pārmantojama) vai p22 phox (5 %), p47 phox (20 %) un p67 phox (5 %) (visas autosomāli recesīvi pārmantojamas). Nosačiti patogēnas infekcijas. Izteikta granulomu veidošanās pārmērīgas proinflatortas atbildes reakcijas dēļ.

**Diagnostika** Plūsmas citometrijas (FACS) diagnostika ar dihidrorodamīna (DHR) testu.

**Terapija** Trimetoprīma-sulfametoksazola profilakse samazina smagu infekciju risku par 50 %. INF gamma risku samazina par 70 %. Kaulu smadzeņu transplantācija.

**F. Citi imūndefekti.** Informāciju meklēt internetā.

## II. Sekundāri imūndeficīti

**Jatrogēni:** citostatiķi, imūnsupresanti, staru terapija, glikokortikoīdi, antikonvulsanti u. c.

**Ļaundabīgi procesi:** limfomas, leukēmijas, plazmocitoma u. c.

**Infekcijas:** HIV, EBV, CMV, masalas, mikobaktērijas, kriptokoki u. c.

**Sistēmiskas iekaisīgas slimības:** *SLE*, reimatoīdais artrīts, sarkoidoze u. c.

**Olbaltumvielu zudums:** enterāli: olbaltumvielu zuduma enteropātija, intestinālas limf-angektāzijas; renāli: glomerulo- un tubulopātijas, urēmija; kutāni: apdegumi.

**Citi iemesli: malnutrīcija** (biežākais iemesls pasaulē pirms HIV infekcijas), asplēnija, sirpjveida šūnu anēmija, Dauna sindroms, alkohola izraisīta embriopātija, cukura diabēts, aknu slimības.

**Klīniskā aina**

**Pazīmes, kas norāda uz iespējamu primāru imūndeficītu:**

1. **Patoloģiska infekciju aina:** patogēns (nosacīti patogēnas infekcijas), netipiska lokalizācija, norise (hroniskums / recidīva / terapijas rezistence), smaguma pakāpe (netipiska) un infekciju biežums.

2. **Imūnās sistēmas regulācijas traucējumi:** GARFIELD: Granulomas, Autoimunitāte, Recidivējošs drudzis (*Fever*), atipsiska Ekzēma, Limfoproliferācija, hronisks gremošanas (*Digestive*) trakta iekaisums.
3. Attīstības traucējumi bērniem; svara zudums, caureja pieaugušajiem.
4. Pozitīva ģimenes anamnēze (imūni defekti).
5. Laboratoriski: limfopēnija, neitropēnija, hipogammaglobulinēmija.

**B šūnu defekts ar antivielu deficītu:** izpaužas 5.–7. mēnesī, samazinoties no mātes nākušo antivielu daudzumam (izņēmums – *CVID*). Recidivējošas, strutainas sinupulmonālas (sinubronhiālas) infekcijas, hroniskas gastrointestinālas infekcijas, autoimūnas slimības. Palielināts limfātiskās sistēmas audzēju risks.

**Selektīvs T šūnu defekts un kombinēti T un B šūnu defekti:** izpaužas pirmajos sešos dzīves mēnešos, mātes T šūnu vai asins preparātu izraisīti masalām līdzīgi makulopapulāri izsitumi (GvDH). Hroniska, terapijas rezistenta diareja. Tīmusa un limfmezglu hipoplāzija. Hepatosplenomegālija. Limfopēnija, hipogammaglobulinēmija. Infekcijas, īpaši **intracelulāru ierosinātāju** kā mikobaktērijas, vīrusi (EBV, CMV, VZV, enterovīrusi), *Candida*, *Aspergillus* un *P. jiroveci*.

**Uzmanies!** Minimālas radioloģiskas pazīmes par spīti dispnojai (nav leukocītu!). Ierosinātāja / antigēna pierādīšanā, jo antivielas netiek producētas. Terapija: cilmes šūnu transplantācija.

### Diagnostika

- **Anamnēze, klīniskā aina, laboratoriskie rādītāji:** diferenciāla asinsaina, asins uztriepe, seruma elektroforēze, imūnglobulīni.
- **Speciālā imunoloģiskā diagnostika:**
  - **B šūnu sistēma:** visi imūnglobulīni un IgG apakšklases, izohemaglutinīni, vakcīnu inducētas antivielas: CD19, CD20.
  - **T šūnu sistēma:** FACS (plūsmas citometrija) ar CD iedalījumu.
  - Fagocīti: funkciju testi.
  - **Komplementa sistēmas analīze.**

### Terapija

- **Kauzāla:**  
SCID un CID: cilmes šūnu transplantācija, gēnu terapija tiek pētīta.  
ADA deficīts: cilmes šūnu transplantācija, gēnu terapija, enzīma substitūcija. Sekundāra imūndefekta iemeslu noteikšana.
- **Simptomātiska:**  
Infekciju profilakse: higiēna, *Pneumocystis* pneimonijas profilakse ar kotrimoksazolu u. c.  
Infekciju gadījumā agrīna un agresīva antibakteriāla terapija.  
Simptomātiskas antivielu deficīta gadījumā: imūnglobulīni parenterāli: piemēram, 400 mg/kg mēnesī un vairāk; mērķa seruma vērtība > 6 g/l; blakusdarbību monitorēšana (galvassāpes, drudzis, alerģiskas reakcijas u. c.).



Transfūzijas nepieciešamības gadījumā tikai no leukocītiem atdalītas un apstarotas eritrocītu masas un CMV negatīvu asins preparātu izmantošana.

Vakcinācija tikai ar inaktivētajām vakcīnām! Autoimūnās slimības neizslēdz imūndefekta iespējamību, bet gan rada nepieciešamību pēc tālākas diagnostikas.

## **Limfocitoze** [D72.8]

### **Absolūta limfocitoze (> 4000/ $\mu$ l)**

#### a) **Reaktīva:**

- Vīrusu infekcijas (piemēram, EBV un CMV infekcijas, masaliņas u. c.), daļēji ar atipiskiem limfocītiem – virocītiem.
- Bakteriālu infekciju “limfocitārā dzišanas fāze”.
- Tuberkuloze, sifiliss, *pertussis*, bruceloze.
- Metadona substitūcija, medikamentu izraisīta hipersensitivitātes reakcija.
- Stresa situācijas.

Bērni dažādu infekciju gadījumā bieži reaģē ar reaktīvu limfocitozi.

#### b) **Neoplastiska:** hroniska limfātiska leukēmija (*CLL*).

**Diferenciāldiagnostika Relatīva limfocitoze granulocitopēnijas vai agranulocitozes dēļ.**

## **Limfocitopēnija** [D72.8]

### **Limfocitopēnija (< 1500/ $\mu$ l):**

- Kušinga sindroms, kortikosteroīdu terapija.
- Citostatiku vai imūnsupresantu terapija.
- Hodžkina limfoma, miliāra tuberkuloze, AIDS u. c.

# ĻAUNDAĪGĀS LIMFOMAS

**Definīcija** Limfātiskās sistēmas neoplāzijas, kas tiek iedalītas divās grupās:

1. Hodžkina limfoma;
2. Nehodžkina limfoma.

## Hodžkina limfoma [C81.9]

**Sinonīms** Hodžkina slimība, novecojis apzīmējums “limfogranulomatoze”.

**Definīcija** Monoklonāla B šūnu limfoma. Hodžkina-Rīda-Šternberga šūnas ir monoklonāli limfocīti no limfmezglu proliferācijas centriem: daudzkodolu Šternberga milzu šūnas un vienkodola Hodžkina šūnas. **Agrīnās stadijās** izpaužas kā lokalizēta limfmezglu slimība. **Vēlīnās stadijās kā sistēmiska slimība**, kas manifestējas arī ekstralimfātiskajos orgānos (kaulu smadzenes, aknas).

**Epidemioloģija** Sastop 3 no 100 000 personu katru gadu. Vīrieši : sievietes 3 : 2.

Divi saslimstības pacēlumi: Eiropā un ASV (ne citos pasaules reģionos): ap 30 un 60 gadiem.

**Etioloģija** Nezināma; HIV un EBV infekcijas kā kofaktors (mononukleāze anamnēzē palielina risku trīs reizes), imūnsupresīva terapija un toksiskas vielas (piemēram, lakas).

**Patoģenēze** Iesaistītajos limfmezglos monoklonālās (CD-30- un CD-15-pozitīvās)

**Hodžkina-Rīda-Šternberga šūnas** veido ap 1,0 % šūnu. Pārējās šūnas ir reaktīvie CD-4-pozitīvie limfocīti, monocīti, eozinofīlie limfocīti, fibroblasti (“krāsaina” citoloģija reaktīvo līdzpastāvošo (*bystander*) šūnu dēļ). Nodulārās limfocītu dominējošās Hodžkina limfomas gadījumā vērojamas L+H šūnas (limfocīti + histocīti) – “popkornšūnas” ar CD20 un CD79a ekspresiju.

### Histoloģiskā klasifikācija (PVO)

**I. Klasiskā Hodžkina limfoma** (ap 93 %), no kuras:

1. Nodulāra skleroze (60 %);
2. jaukta forma (28 %);
3. limfocītbagātā forma (5 %);
4. limfocītnabadzīgā forma (0,5 %).

**II. Nodulāra limfocītdominējoša Hodžkina limfoma (NPDHL)** (7 %) – nodulāra paragranuloma.

**Piezīme.** Terapijas laikā morfoloģija var mainīties, jo var radīt šūnu samazināšanos un rētošanos. Tāpēc obligāti histoloģisko klasifikāciju veikt pirms terapijas uzsākšanas. Hodžkina limfoma parasti sākas noteiktā limfmezglu grupā, klīniski 60 % galvas un kakla apvidū, ap 95 % virs diafragmas. Izplatība notiek sākotnēji limfogēni vai *per continuitatem*, vēlāk arī hematogēni.

Imūnfunkcijas traucējumi:

Samazināta celulārā imunitāte ar T šūnu funkciju traucējumiem: palielināta uzņēmība tuberkulozei, sēnīšu un vīrusinfekcijām (piemēram, *herpes zoster*), negatīvs tuberkulīna tests.

## Iedalījums stadijās: Enārboras klasifikācija (pēc *Ann Arbor*, Mičigana, ASV)

- Klīniskās stadijas: Hodžkina un Nehodžkina limfoma.
- Patoloģiskās stadijas pēc invazīvās diagnostikas.

**Atceries!** Audzēja izplatības stadijām ir galvenā prognotiskā nozīme!

I	Iesaistīta <b>viena</b> limfmezglu grupa (I/N) vai <b>viens</b> ektranodulārs bojājums (I/E)
II	Iesaistītas divas vai vairāk limfmezglu grupas vienā diafragmas daļā (II/N), vai arī lokalizēti <b>ekstranodulāri bojājumi</b> (E) ar iesaistītām vienu vai vairākām limfmezglu grupām vienā diafragmas pusē (II/E)
III	Iesaistītas divas vai vairāk limfmezglu grupas abpus diafragmai (III/N), vai arī lokalizēti ekstranodulāri bojājumi un iesaistītas limfmezglu grupas abpus diafragmai
IV	<b>Diseminēta viena vai vairāku ekstralimfātisko orgānu iesaiste</b> ar vai bez limfmezglu iesaistes

Papildus:  
A: Bez B simptomātikas  
B: Ar drudzī (> 38 °C), nakts svišana, neizskaidrojams svara zudums (> 10 % sešu mēnešu laikā)

**Stadiju noteikšana** nepieciešama arī ārstēšanas laikā un pēc tās.

**Riska faktori** (pēc Vācijas Hodžkina limfomas izpētes grupas datiem (*GHSG*))

- Liels videnes audzējs (lielāks nekā trešdaļa no krūškurvja platuma).
- Ekstranodulāri bojājumi (E-stadijas).
- Skarti trīs un vairāk limfmezgli.
- Augsts EGĀ (ar B simptomātiku  $\geq 30$  mm/h; bez B simptomātikas  $\geq 50$  mm/h).

## Klīniskā aina

### 1. Vispārējie simptomi.

Tā saucamā B simptomātika:

- **Drudzis** (> 38 °C); specifiska, taču ne bieža, ir viņņveidīga drudža norise (undulējošs drudzis); abdominālas manifestācijas gadījumā drudzis ir bieži.
- **Nakts svišana** ar gultasveļas maiņu.
- **Svara zudums** > 10 % sešu mēnešu laikā.

### Citi simptomi.

- Samazinātas darbaspējas, iespējama nieze.
  - Lokalizētas limfmezglu sāpes pēc alkohola lietošanas (ļoti reti).
2. **Limfmezglu palielināšanās** (diagnozes noteikšanas brīdī 80–90 %).

- **Parasti proksimālie limfmezgli** (70 %):

Visbiežāk cervikālie limfmezgli, retāk aksilārie vai ingvinālie limfmezgli: nesāpīgi, limfmezglu sakopojumi, palpatori “kartupeļu maisa” limfmezgli: masīva (*bulky*) slimība, ja limfmezgli > 10 cm diametrā.

**Diferenciāldiagnoze** Citas ģenēzes limfmezglu palielināšanās.

- Nehodžkina limfoma, reģionālo audzēju metastāzes.
- Lokāla infekcija.
- Infekcijas slimības (Tbc, EBV, CMV, toksoplazmoze, “kaķa skrāpējuma slimība” (izraisītājs *Bartonella henselae*), masaliņas, HIV u. c.)

- **Videnes limfmezgli** (30 %) ar iespējamu kairinājuma klepu.

#### **Diferenciāldiagnoze**

- Videnes tuberkuloze.
- Sarkoidoze.
- Nehodžkina limfoma.
- Plaušu vēzis u. c.

- **Abdominālie limfmezgli** (izolēti 5 %).

Bieži aktīvas Krona slimības gadījumā; bieži kombinējas ar drudzi!

Diferenciāldiagnoze: kuņģa-zarnu trakta audzēji.

3. **Iespējama hepato-, splenomegālija** (ap 20 %).
4. Var radīt neiroloģiskus, endokrīnus, muskuloskeletālos, elpošanas un uroģenitālā trakta traucējumus.
5. Laboratoriskie izmeklējumi:  
Bieži paaugstināts EGĀ, iespējama LDH paaugstināšanās, anēmija.  
Tipiski ir absolūta limfocitopēnija (< 1000  $\mu$ l 25 % sākuma stadijās, 60 % vēlākās stadijās), iespējama eozinofilija (klīniski apmēram trešdaļa).

#### **Diagnostika**

##### **1. Histoloģisks apstiprinājums**

Atkārtota palielināto vai aizdomīgo limfmezglu biopsija (ingvinālo limfmezglu biopsija biežu nespecifisku izmaiņu dēļ ir vismazāk produktīva)!

**Atceries!** Prognostisku un terapeitisku iemeslu dēļ pirms terapijas uzsākšanas nepieciešams histoloģisks apstiprinājums!

##### **2. Visu manifestāciju apkopošana** (klīniskās stadijas):

- Anamnēze (B simptomātika?).
- Fizikālā izmeklēšana, to skaitā limfmezglu.
- Laboratoriskie rādītāji.
- Vēdera ultrasonogrāfija.
- Krūškurvja rentgenogrāfija divos līmeņos.
- Kakla, krūškurvja, vēdera datortomogrāfija.
- Kaulu smadzeņu biopsija ar histoloģiju un citoloģiju.
- Iespējams, pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) remisijas kontrolei un terapijas efektivitātes noteikšanai.
- Aknu biopsija (izņēmuma gadījumā, ja lēmums ietekmē terapiju).

##### **3. Terapijas toksiskās iedarbības izvērtēšana.**

Ekg, eho, plaušu funkciju izvērtējums.

##### **4. Bērnu plānošanas gadījumā dzimumšūnu kriokonservācija pirms terapijas uzsākšanas.**

**Terapija** Terapijas mērķis: pilnīga remisija – visu slimības izpausmju zudums.

## Pieaugušo terapijai attiecīgi trīs prognozes grupas

Grupa	Stadija	Standartterapija
1) Lokalizēta (agrīna stadija)	IA–IIB bez riska faktoriem	2 × ABVD + 20 Gy IF-RT
2) Vidēja stadija	IA–IIB ar riska faktoriem <sup>1)</sup>	2 × BEACOPP eskalējoši + 2 × ABVD + 30 Gy IF-RT
3) Vēlīna stadija	IIB ar riska faktoriem <sup>2)</sup> III + IV	2 × BEACOPP eskalējoši + RT PET pozitīvām paliekošām limfomām ≥ 2,5 cm diametrā (par 60 gadiem vecākiem pacientiem: 2 × ABVD + 4 × AVD + RT paliekošajām limfomām ≥ 1,5 cm diametrā)

IF – iesaistītais lauks (*involved field*); RT – staru terapija (radioterapija)

<sup>1)</sup> augsts EGĀ, ≥ 3 iesaistīti limfmezgli

<sup>2)</sup> papildus liels videnes audzējs

**Terapijas alternatīvas** HD16 pētījumā lokalizētajām stadijām un HD17 pētījumā vidējām stadijām pēc diviem pirmajiem terapijas cikliem veica PET, un, lai samazinātu terapijas toksisko iedarbību, PET negatīva slēdziena gadījumā staru terapiju neizmantoja. HD21 pētījumā vēlīnām stadijām izmantoja CD30 monoklonālo antivielu brentuksimabu saturošu shēmu BRECAD, kas iespējami mazina toksicitāti. Nodulāro paragangliomu (NPDHL) apstaro tikai IA stadijā.

### ABVD shēma:

adriamicīns  
bleomicīns  
vinblastīns  
dakarbazīns  
Atkārtot pēc 29 dienām

### BEACOPP shēma (eskalējoši G-CSF no astotās dienas):

bleomicīns  
etopozīds  
adriamicīns  
ciklofosfamīds  
vinkristīns  
prokarbazīns  
prednizolons  
Atkārtot pēc 22 dienām

## Apstarošanas blakusparādības [T66]

- **Akūta apstarošanas reakcija:** slihta dūša, vemšana, vājuma sajūta, dermatīts, muko- zīts; vēdera apstarošanas gadījumā iespējama caureja, plašas apstarošanas gadījumā kaulu smadzeņu depresija ar leiko- un trombocitopēniju.
- **Pēcterapijas sekas supradiafragmālas (Mantelfelda) apstarošanas gadījumā:**
  - **Pneimonīts** (klīniski 20 %) ar dispnoju un kairinošu klepu, iespējama vieglas for- mas plaušu fibroze. Terapija: kortikosteroīdu inhalācijas vai smagos gadījumos sis- temātiski.
  - **Perikardīts**, iespējams, ar perikarda izvīdumu un sirds palielināšanos (3–10 %).

- **Neiroloģiskas komplikācijas:** Lermīta (*Lhermitte*) sindroms ar augšējo ekstremitāšu parestēzijām (15 %), *a. spinalis anterior* sindroms (artērijas radiogēna obliterējoša endangīta dēļ), iespējams, ar parēzi un saknīšu bojājumiem.
- Vairogdziedzera apstarošana: iespējama hipotireoze.
- Olnīcu apstarošana: radiokastrācija.
- Sēklinieku apstarošana: pārejoša azoospermija.
- Nav pierādījumu par palielinātu malformāciju vai traucējumu rašanos bērniem, kas dzimuši vecākiem ar ķīmij- vai staru terapiju anamnēzē.
- Atkārtotas neoplāzijas veidošanās (sk. tālāk).

Ķīmijterapijas blakusparādības: sk. nodaļu "Audzēju iekšķīgo slimību terapija".

### **Recidīvu ārstēšana**

#### **Pacienti ar recidīviem pēc ķīmijterapijas: trīs grupas**

- 1) **Progresējoša** – primāra terapijas rezistence (10 % visu pacientu): slimības attīstība terapijas laikā vai pirmo trīs mēnešu laikā pēc tās.
- 2) **Agrīna recidīva** (15 % visu gadījumu): pilnīga remisija 3–12 mēnešus.
- 3) **Vēlīna recidīva** (15 % visu gadījumu): remisija ilgums  $\geq$  12 mēneši; atkārtota ķīmijterapija ar labu ilgtermiņa remisijas iespējamību.

1. un 2. grupas pacientiem ir nelabvēlīga prognoze un rada nepieciešamību intensīvai terapijas stratēģijai:

Reindukcijas terapija, ieskaitot augstas ķīmijterapijas devas ar secīgu autologu kaulu smadzeņu šūnu transplantāciju.

Rezerves līdzeklis: *Brentuximab vedotin* (anti-CD30 antivielas un šūnu toksīna *mono-methyl-auristatin E* hibrīdproteīns; ievērot blaknes un kontrindikācijas).

**Rezultāti:** Izārstēšanas iespējamība vēlīna recidīva gadījumā ir ap 50 %, agrīna recidīva gadījumā – 30 %, ja recidīvs bijis pirmo trīs mēnešu laikā – 20 %.

#### **Pēcaprūpe:**

Tā kā divas trešdaļas visu recidīvu notiek pirmo divu gadu laikā un vairāk nekā 90 % – pirmo piecu gadu laikā pēc primārās terapijas beigšanas, pirmajos gados nepieciešama slimības kontrole: pirmajos divos gados katrus trīs mēnešus; pēc tam (līdz piektajam gadam) katrus sešus mēnešus.

#### **Izmeklēšanas plāns**

- Starpanamnēze (B simptomātika?), klīniskā aina un laboratoriskie izmeklējumi.
- Krūškurvja rentgenogrāfija, vēdera ultrasonogrāfija.

Ja rodas konkrētas aizdomas par recidīvu, tiek veikti visi izmeklējumi, kas veikti diagnozes noteikšanas brīdī.

#### **Prognoze** Atkarīga no:

- stadijas (visnozīmīgākais faktors);
- B simptomātikas un riska faktoriem (sk. iepriekš).

#### **Piecu gadu prognoze:**

- agrīnās stadijās > 90 %;
- vidējās stadijās ap 90 %;
- vēlīnās stadijās līdz 88 %.

### **Pretrunā labdabīgajai prognozei ir ilgtermiņa staru un ķīmijterapijas toksicitāte:**

- **Palielināts atkārtotas neoplāzijas risks** (kā sekas ķīmij- un staru terapijai 15 % 20 gadu laikā) – svarīgākā vēlīnā komplikācija: solīdi audzēji, īpaši krūts vēzis un vairogdziedzera karcinoma, akūta mieloīda leukēmija (aptuveni 1 % 10 gadu laikā pēc terapijas sākuma), sekundāra Nehodžkina limfoma.
- Kardiotoksicitāte antraciklīnu (adriamicīns) un videnes apstarošanas dēļ.
- Pulmonāla toksicitāte apstarošanas un bleiočina dēļ.
- Gonādu toksicitāte ar neauglību un amenoreju.
- Vairogdziedzera funkciju traucējumi.

Lai izvairītos no agrīnajām un vēlīnajām komplikācijām, laikus jāidentificē zema riska pacienti un jāārstē ar zemākas toksicitātes režīmiem.

### **Biežākie nāves iemesli Hodžkina limfomas gadījumā:**

- 1) nekontrolēta slimība (neārstēts recidīvs): 50 %;
- 2) sekundāra neoplāzija (30 %);
- 3) infekcijas (10 %);
- 4) kardiopulmonālas vēlīnas komplikācijas, piemēram, pēc apstarošanas.

## **Nehodžkina limfoma (NHL)** [C85.9]

**Definīcija** Ļaundabīga kolonāla neoplāzija, kas veidojas no limfātisko audu B vai T limfocītiem (Īpašas formas: 1. Plazmocitoma ar primāru manifestāciju kaulu smadzenēs; 2. Hroniska limfātiska leukēmija – leukēmiskā B šūnu limfoma). 30 % NHL izpaužas arī kā leukēmija.

**Epidemioloģija** Ap 10–12 no 100 000 iedzīvotāju katru gadu; pieaugoša izplatība; vīrieši : sievietes = 1,5 : 1.

Saslimstības kāpums lielākā vecumā. AIDS pacientiem līdz pat 1000 reižu paaugstināta NHL incidence. Ap 85 % B šūnu un 15 % T šūnu limfomas (ģeogrāfiskas atšķirības).

Klasifikācija pēc klīniskajiem, morfoloģiskajiem, imūnfenotipiskajiem un molekulārģenētiskajiem kritērijiem:

### **NHL klīniskais iedalījums**

**Indolējoša (zemas malignitātes – zemas stadijas) NHL** (piemēram, folikulāra limfoma). Ap 70 %. Šīs limfomas tiek ārstētas ātras progresēšanas vai izteiktu simptomu gadījumā. Ķīmijterapeitiskā ārstēšana nav efektīva; paliatīva terapija.

**Agresīva (augstas malignitātes – augstas stadijas) NHL.** Ap 30 % (galvenokārt B šūnu limfomas). Bez terapijas letāls iznākums īsā laikā, taču ķīmijterapeitiskā ārstēšana parasti ir efektīva.

**PVO klasifikācija (2008):** Tiek nodalītas B un T šūnu rindu limfomas, kā arī agrīnu un vēlīnu limfopoēzes priekštečšūnu limfomas. Iedalījumu pēc citoloģiskās malignitātes stadijas vairs neuzskata par tik nozīmīgu.

B šūnu NHL	T šūnu NHL
<p><b>Priekštečšūnu B šūnu limfoma</b> B priekštečšūnu limfoblastiskā leikēmija / limfoma</p> <p><b>Perifērā (nobriedušo šūnu) limfoma</b> <b>B-hroniska limfocitāra leikēmija / sīklimfocītu limfoma</b> <b>Limfoplazmocītiska limfoma</b> Mantijšūnu limfoma Variācija: blastiska mataino šūnu limfoma</p> <p><b>Folikulāra limfoma</b> Variācijas: 1, 2, 3 stadija Kutāna folikulāra reaktīvo centru limfoma</p> <p><b>Margināla B šūnu limfoma</b> <i>MALT</i> tipa Nodāla margināla B šūnu limfoma Liesas margināla B šūnu limfoma Mataino šūnu leikēmija</p> <p><b>Plazmas šūnu mieloma / plazmocitoma</b></p> <p><b>Difūza lielo B šūnu limfoma</b> Varianti: centroblastiska, imunoblastiska, T šūnu / histocītu bagāta, anaplastiska lielšūnu, CNS difūza lielo B šūnu limfoma</p> <p><b>Primāra mediastināla (tīmusa) lielšūnu B šūnu limfoma</b> Intravaskulāra lielo B šūnu limfoma Primāra izsvīduma limfoma</p> <p><b>Bērķita (<i>Burkitt</i>) limfoma</b> Atipiska (pleomorma) Bērķita limfoma “<b>Pelēkās zonas</b>” limfoma (ar difūzas lielšūnu un Hodžkina limfomas vai difūzas lielšūnu un Bērķita limfomas īpašībām)</p>	<p><b>Priekštečšūnu T šūnu limfoma</b> T priekštečšūnu limfoblastiskā leikēmija / limfoma</p> <p><b>Perifērā (nobriedušo šūnu) limfoma</b> Promielocītu T šūnu leikēmija T šūnu lielšūnu granulējošā limfocītiskā limfoma Agresīvā dabisko galētājšūnu leikēmija</p> <p><b><i>Mycosis fungoides</i> / Sezarī sindroms</b> Perifērā T šūnu limfoma, neprecizēta</p> <p><b>Subkutānam pannikulītam līdzīga T šūnu limfoma</b> Hepatosplēniskā gamma-delta T šūnu limfoma</p> <p><b>Angioimūnblastiskā T šūnu limfoma</b> <b>Ekstranodāla dabisko galētājšūnu / T šūnu limfoma, nazālais tips</b> Ar enteropātiju saistītā T šūnu limfoma Pieaugušo T šūnu leikēmija / limfoma (HTLV1+)</p> <p><b>Anaplastiskā lielšūnu limfoma, primāri sistēmiska</b> Primāri kutāna CD-30 pozitīva T šūnu proliferatīva slimība Primāri kutāna gamma- delta T šūnu limfoma</p> <p>(Kutāna T šūnu limfoma)</p>

## Etioloģija

### 1. Imūndefekti

Iedzimti, piemēram, Viskota-Oldriča sindroms.

Iegūti: imūnūsupresīvas terapijas un citostatīku vēlinas komplikācijas; HIV infekcija, autoimūnas slimības (piemēram, ITP, Šēgrēna sindroms, AIHA).

### 2. Staru terapijas vēlinas komplikācijas, radioaktīvu vielu ekspozīcija.

### 3. Infekcijas.

#### Vīrusu:

- **HTLV1 (vai 2) vīrusi** atrasti T šūnu limfomu gadījumos Japānā.
- **Epsteina-Bāras vīruss (EBV):**

Tiek regulāri atrasts **Bērķita (*Burkitt*)** limfomas otrā tipa gadījumos: endēmiskais, ar HIV saistītais tips Āfrikā ar virālo membrānas antigēnu LMP-1 ekspresiju. Sporādiskā Bērķita limfomas tipa gadījumā EBV atrasts tikai 20 %.



• **HHV8, HIV.**

**Helikobaktērija.** Hroniska kuņģa gļotādas *Helicobacter pylori* (vai *Helicobacter heilmanni*) infekcija var izraisīt zemas malignitātes kuņģa MALT limfomu. *H. pylori* eradikācijas terapija agrīnajā stadijās var radīt pilnīgu izveseļošanos!

4. **Toksiskas vielas.** Šķīdinātāji (benzols, toluols, ksilols u. c.).

**Patoģenēze** Limfomas veidošanā ir nozīme radušās **hibrīdgēna translokācijai**

Limfomas veids	Translokācija	Raksturojošais gēns	Gēna normāla funkcija
Folikulārā limfoma	t(14;18)(q32;q21)	bcl-2	Apoptozes inhibitors
Mantijšūnu limfoma	t(11;14)(q13;q32)	cyclin d1	Šūnas cikla regulators
Anaplastiskā lielšūnu limfoma	t(2;5)(p23;q35)	npm-alk	Tirozīnkināze
Ekstranodāla marginālā limfoma	t(11;18)(q21;q21)	mlt-1	Apoptozes inhibitors
Bērķita limfoma	t(8;14)(q24;q32)	c-myc	Transkripcijas faktors

**Stadijas** Iedalījums četrās stadijās līdzīgi kā **Enārboras klasifikācija** Hodžkina limfomas gadījumā, kur tiek nodalīts **primāra nodāla** un **ekstranodāla manifestācija**. Retākā ekstranodālā NHL manifestējas galvenokārt gastrointestinālajā traktā (visbiežāk B šūnu limfoma vai MALT tipa) un ādā (kutāna T šūnu limfoma), tomēr var skart arī citus orgānus (piemēram, CNS).

I	Iesaistīta viena limfmezglu grupa (I/N) vai arī lokāli viens ekstralimfātisks orgāns (I/E)
II	Iesaistītas divas vai vairāk limfmezglu grupas vienā diafragmas daļā (II/N), vai arī lokalizēti ekstranodulāri bojājumi (II/E) ar iesaistītiem vienu vai vairākām limfmezglu grupām vienā diafragmas pusē (II/N/E)
III	Iesaistītas divas vai vairāk limfmezglu grupas abpus diafragmai (III/N), vai arī lokalizēti ekstranodulāri bojājumi un iesaistītas limfmezglu grupas abpus diafragmai (III/E vai III/N/E)
III1	Subdiafragmāla manifestācija ar iesaistītu liesu, (celiakiju?) un/vai portāļajiem limfmezgļiem
III2	Subdiafragmāla manifestācija ar iesaistītiem paraortāļajiem, mezenterīālajiem, iliakālajiem un/vai ingvinālajiem limfmezgļiem
IV	Diseminēta viena vai vairāku ekstralimfātisko orgānu iesaiste ar vai bez limfmezglu iesaistes
<p>Limfātiskajiem audiem pieder: limfmezgli, liesa, tūmuss, limfātiskais rīkles gredzens, apendikss</p> <p>Cervikālo, aksilāro un ingvinālo limfmezglu palielināšanās, kā arī liesas un aknas palielināšanās katra tiek skaitīti kā viena limfmezglu grupa</p> <p>Stadijas raksturo A (nav B simptomātikas) un B (ir B simptomātika):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neizskaidrojams drudzis (&gt; 38 °C) un/vai</li> <li>• neizskaidrojama nakts svīšana ar gultas veļas maiņu un/vai</li> <li>• neizskaidrojams svara zudums (&gt; 10 % sešu mēnešu laikā)</li> </ul>	

**Piezīme.** Hroniskai limfocitārai leikēmijai un plazmocitomai ir atšķirīgs iedalījums stadijās (sk. attiecīgo sadaļu).

## Klīniskā aina

- Persistējoša un/vai progresējoša, visbiežāk nesāpīga **limfmezglu palielināšanās**.
- **Splenomegālija**, retāk hepatomegālija.
- Ekstralimfātiska izplatība (piemēram, ORL apvidū, gastrointestinālajā traktā, ādā, CNS).
- Vispārīga simptomātika (drudzis, svara zudums, nakts svīšana – tā saucamie **B simptomi**).
- **Hemopoēzes traucējumi**: anēmija – vājums un nogurums; trombocitopēnija – nosliece uz asiņošanu, petehijas, granulocitopēnija, hipogammaglobulinēmija – infekciju risks.

Klīniskie riska faktori agresīvas NHL gadījumā pēc internacionālā prognostiskā indeksa (IPI):

Vecums vairāk par 60 g., III vai IV stadija, vairāk nekā viena ekstranodāla manifestācija, paaugstināta LDH, smags vispārējais stāvoklis.

## Diferenciāldiagnoze

- Nespecifisks, reaktīvs limfadenīts.
- Solīdo audzēju metastāzes.
- Kolagenozes; sarkoidoze.
- Tuberkuloze, toksoplazmoze, HIV un EBV infekcijas.

## Diagnostika

- **Anamnēze, B simptomātika.**
- **Fizikālā izmeklēšana, laboratoriskā izmeklēšana.**
- Pilna asinsaina ar trombocītiem un retikulocītiem, asinsreces izvērtējums.
- ALAT, ASAT, GGT, sārmainā fosfatāze, bilirubīns, kreatinīns, urīnskābe, glikoze, elektrolīti, urīna izmeklējumi.
- LDH, β<sub>2</sub> mikroglobulīns.
- EGĀ, CRO, elektroforēze, kopējais olbaltums.
- Imūnglobulīni kvantitatīvi, imūnfiksācija.
- Vīrusu seroloģija (HBV, HCV, HIV).
- Hemolīzes parametri (LDH, haptoglobīns, bilirubīns), Kūmsa tests.
- **Molekulāra diagnostika** (gēnu ekspresanalīze).
- **Limfmezglu ekstirpācija (nevis biopsija!) ar histoloģisku un imūnhistoloģisku izmeklēšanu**: diagnostisku, terapeitisku un prognostisku iemeslu dēļ – obligāti!
- **Attēldiagnostika**:
  - krūškurvja rentgenoloģiskā izmeklēšana divos līmeņos;
  - vēdera ultrasonogrāfija;
  - kakla / krūškurvja / vēdera dobuma datortomogrāfija.
- **Papildu izmeklējumi**:
  - kaulu smadzeņu citoloģija / histoloģija;
  - atkarībā no klīniskās simptomātikas: ORL izmeklēšana, gastroskopija, kolonoskopija, kaulu rentgenogrāfija vai scintigrāfija, cerebrālais šķidrums izmeklēšana, galvaskausa MR;
  - PET tikai neskaidru attēldiagnostikas rezultātu gadījumā un terapijas izvērtēšanā.

## Terapija

Zemas malignitātes NHL parasti nav ārstējamas (izņēmums var būt staru terapija agrīnās stadijās), taču augstas malignitātes limfomu gadījumā primārais terapijas mērķis vienmēr ir pilnīga slimības izārstēšana. Kamēr zemas malignitātes NHL ārstēšana bieži vien nav jāuzsāk tūlītēji, augstas malignitātes NHL ārstēšana būtu jāuzsāk iespējami ātri. Terapijas protokoli ir tikpat dažādi kā dažādas NHL formas.

## Pilnīgas remisijas kritēriji

Pilnīga visu objektīvo slimības atražu izzušana, ieskaitot limfadenopātiju, hepatomegāliju un splenomegāliju. Tālākas limfomas kaulu smadzeņu infiltrācijas izslēgšana, veicot kaulu smadzeņu biopsiju, granulocītu asinsainas normalizēšana ( $> 1500 \mu\text{l}$ ,  $\text{Hb} > 12\text{g/dl}$  un trombocīti  $> 100\,000 \mu\text{l}$ ).

Pat izpildot visus šos kritērijus, pilnīgas remisijas gadījumā, izmantojot PCR, daļai pacientu iespējams konstatēt reziduālas limfomas šūnas: **“minimāli rezidualā slimība”**.

## B šūnu Nehodžkina limfoma

### Folikulāra limfoma (FL) [C82.9]

**Definīcija** Citoģenētiska pazīme ir līdz 90 % gadījumu ir hromosomāla translokācija  $t(14;18)(q32;q21)$ , kas noved pie antiapoptotiskā *bcl-2* onkogēna pārliekas ekspresijas. FL parasti noris indolenti, gadiem ilgi.

**Epidemioloģija** Ap 30 % visu NHL ir FL (otra biežākā NHL pēc DLBCL – sk. tālāk). Izplatība ir 4 no 100 000 gadā, vidējais saslimstības vecums ir 55–60 gadi. Vīriešiem tikpat bieži, cik sievietēm, 80 % gadījumu diagnosticē III/IV stadijā.

### Terapija

1. **Lokalizētas stadijas (I, II):** līdz 15 % visu pacientu.

Iesaistītā apvidus apstarošana ar kopējo devu vismaz 30 Gy, nepieciešamības gadījumā neoadjuvanta imūnterapija ar rituksimabu, spēj panākt ļoti ilgu no slimības brīvo posmu (85 % 10 gadu I stadijā, 35 % 10 gadu II stadijā).

2. **Vispārējās stadijas (III, IV):** līdz 85 % pacientu.

Ārstēšana vēlīnajās stadijās ir paliatīva un tiek uzsākta ar slimību saistītu simptomu parādīšanās gadījumā (B simptomātika, hematopoēzes nepietiekamība, dzīves kvalitātes ierobežojums limfomas progresijas dēļ, simptomātiska limfmezglu palielināšanās).

Par 65 gadiem jaunākiem pacientiem slimības paasināšanās gadījumā imūnķīmijterapija: piemēram, R-CHOP (rituksimabs un ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns, prednizolons) seši cikli. Pēc tam uzturošā terapija ar rituksimabu.

Par 65–70 gadiem vecākiem pacientiem imūnķīmijterapija, piemēram, R-CHOP vai BR (bendamustīns un rituksimabs) četri līdz seši cikli.

Alternatīva pacientiem, kas nepanes imūnķīmijterapiju: radioimūnterapija (RIT):  $^{90}\text{Y}$  itrijs ibritumomaba tieuksetāns ± rituksimabs, iespējams – fracionētās devās.

**Terapija recidīva gadījumā** Konsultēšanās specializētos centros; pētījumos pierādīta terapija:

- **Indukcijas terapija ar imūnķīmijterapiju** (sk. iepriekš) idelalizibu saturoši režīmi (PI3K-inhibitors).
- **Konsolidējoša terapija** jaunākiem pacientiem ar mieloablatīvu augstas devas ķīmijterapiju un sekojošu autologu cilmes šūnu terapiju.
- **Uzturošā terapija** ar rituksimabu. Alternatīva: RIT (sk. iepriekš).
- Jaunākiem pacientiem iespējama allogēna cilmes šūnu transplantācija ar samazinātas devas pirmstransplantācijas ķīmijterapiju.

**Prognoze** Vidējais dzīves ilgums pēc diagnozes noteikšanas ap 10 gadu (intervāls no 2–20 gadiem).

Ja ar molekulārajām metodēm asinīs / kaulu smadzenēs tiek pierādītas t(14;18) pozitīvas šūnas, pastāv palielināts recidīva risks (un otrādi).

Pēc FLIPI indeksa izšķir trīs prognozes grupas.

### **Marginālo zonu limfoma (MZL)**

**MZL ietver trīs formas:**

- **ekstranodulāra MZL:** [C88.4] gļotādas *MALT* (80 %), bronhu *BALT*, ar ādu saistītais tips (*SALT*);
- **nodālā MZL** [C83.0];
- **liesas MZL** [C83.0] ar vai bez bārkstainajiem limfocītiem.

MZL veidojas no transformētām ekstranodālo / nodālo marginālo zonu šūnām un uzrāda proliferācijas spēju nelimfātiskajos audos. Šūnas ekspresē citoplazmātiskos vai ar membrānām atrodošos imūnglobulīnus un B šūnu marķierus, taču ne T šūnu marķieri CD5 vai B šūnu priekšteču marķieri CD10. Bieži saistība ar autoimūnām slimībām (Šēgrēna sindroms, Hašimoto tireodīts). Īpaša forma ir kuņģa *MALT*, kuru izraisa hroniska *Helicobacter pylori* infekcija. Manifestācijas bronhu sistēmā (*BALT*) iespējami arī ir saistītas ar hronisku infekciju, piemēram, “putnu vērotāju plauša” (hipersensitīvs pneimonijs). Citi potenciālie ierosinātāji ir *C. jejuni*, hlamīdija, *B. burgdorferi*.

**Terapija** Vairākumu ML atklāj lokalizētajā I un II stadijā: *H. pylori* iznīcināšana un skartā lauka apstarošana.

Vispārējās III un IV stadijas ārstēšana ir kā folikulārās limfomas gadījumā (sk. iepriekš).

**Prognoze** Zemas malignitātes kuņģa *MALT* limfomas gadījumā *H. pylori* iznīcināšana var radīt pilnīgu izārstēšanos.

### **Mantijšūnu limfoma (MCL)** [C83.1]

**Definīcija** Mantijšūnu limfomai raksturīga variabla morfoloģija un tipiska translokācija t(11;14)(q13;q32) ar ciklīna D1 pārmērīgu ekspresiju (caur bcl-1). Audzēja šūnas raksturo B šūnu marķieru un CD5 koekspresiju, taču pretstatā hroniskai limfātiskai limfomai – ne CD23.

**Epidemioloģija** 5 % visu NHL. Izplatība 2 no 100 000 gadā, vidējais vecums ap 60 gadu, vīriešiem četreiz biežāk nekā sievietēm.

**Klīniskā aina** Klīniski izpaužas kā limfmezglu palielināšanās, B simptomi un bieži arī splenomegālija. Ekstranodulāras manifestācijas biežāk nekā folikulāras limfomas gadījumā. Līdz 90 % gadījumu vērojama liesas, aknu vai kaulu smadzeņu infiltrāciju un tādējādi vēlīna audzēja stadiju. 25 % gadījumu asinīs atrodamas limfomas šūnas.

**Terapija Par 65 gadiem jaunākiem pacientiem indukcijas terapija ar imūnķīmijterapiju** un sekojošu augstas devas ķīmijterapiju ar autologu cilmes šūnu transplantēšanu. **Par 65 gadiem vecākiem pacientiem**, piemēram, R-CHOP vai R-bendamustīns (sk. apakšnodaļu “Folikulāra limfoma”).

**Uzturošā terapija:** piemēram, ar rituksimabu.

**Recidīvu terapija:** atkārtota imūnķīmijterapija.

Jaunākie preparāti kombinācijā ar rituksimabu:

- mTOR inhibitori kā temsirolīms;
- preteosomu inhibitori kā bortezumībs;
- talidomīds, lenalidomīds, kināzes inhibitori (piemēram, ibrutinībs, BTK inhibitors).

Jaunākiem pacientiem iespējama allogēna cilmes šūnu transplantācija ar samazinātas devas mieloablatīvu ķīmijterapiju.

**Prognoze MCL** ir visnelabvēlīgākā ilgtermiņa prognoze no NHL (vidējais dzīves ilgums ap pieci gadi). Pēc MIPI indeksa iedala trīs prognozes grupas.

## **Difūza lielo B šūnu limfoma (DLBCL)** [C83.3]

**Definīcija** DLBCL ir agresīva (augstas malignitātes) NHL. IIIb stadijas folikulāra limfoma, mediastināla lielo B šūnu limfoma un primārā izsvīduma limfoma tiek ārstētas kā DLBC. Atšķirībā no citām NHL nav konkrētu citoģenētisku marķieru.

**Epidemioloģija** 30 % visu NHL, tādējādi biežākā NHL.

### **Terapija**

Sākotnējā ārstēšana ar imūnķīmijterapiju ir kuratīva 50–90 % gadījumu. IPI (starptautiskais prognostiskais indekss) analīze izšķir trīs prognostiskas grupas:

1. vecāki pacienti (vairāk par 60 gadu);
2. jaunāki zema riska pacienti;
3. jaunāki augsta riska pacienti.

Jaunākiem zema riska pacientiem un vecākiem pacientiem standartterapija ir **poliķīmijterapijas (CHOP) un rituksimaba (R+CHOP) kombinācija**. Jaunākiem augsta un vidēja riska pacientiem nav standartterapijas. Šie pacienti būtu jāārstē ar jaunajiem preparātiem pētījumos, kur izmanto augstas devas ķīmijterapiju ar sekojošu autologu cilmes šūnu transplantēšanu un idelalisibu vai jaunus preparātus, piemēram, ibrutinību.

**Prognoze** Ar nelabvēlīgu prognozi saistīti šādi parametri: vecums vairāk par 60 g., III vai IV stadija, vairāk par vienu ekstranodulāru bojājumu, smags vispārējais stāvoklis, LDH paaugstināšanās.

## Ar gēna ekspresijas analīzi var identificēt atšķirīgas prognozes apakšgrupas

Difūza lielo B šūnu limfoma (DLBCL)	GCB-DLBCL (Germinal Center B-cell-like DLBCL)	ABC-DLBCL (Activated B-Cell-like DLBCL)
Ģenētiskas izmaiņas	t(14;18)(q23;q21) 2p amplifikācija 12q amplifikācija	NFκB signālceļu aktivēšana 3q amplifikācija 18q amplifikācija
5 gadu izdzīvošanas prognoze	līdz 90 %	līdz 60 %

### Mediastināla lielo B šūnu limfoma (MLBCL) [C85.2]

**Definīcija** Primāra mediastinālā lielo B šūnu limfoma ir lokāls invazīvs priekšējās videnes audzējs, ko histoloģiski raksturo centroblastiem līdzīgas šūnas un sklerozes veidošanās. Vidējais vecums diagnosticēšanas brīdī ir ap 30–40 g., sievietēm konstatē biežāk nekā vīriešiem.

**Klīniskā aina** Videnes audzēja radītie simptomi ir, piemēram, elpas trūkums, *v. cava superior* sindroms, rīšanas traucējumi vai kairinošs klepus.

**Diferenciāldiagnozes** Citi videnes audzēji, timoma, plaušu vēzis, sarkoidoze u. c.

**Terapija** Ārstēšana kā DLBCL gadījumā. Lokalizētos gadījumos tiek veikta konsolidējoša staru terapija.

### Bērķita (Burkitt) limfoma [C83.7] un

### B šūnu priekšteču limfoblastu limfoma [C83.5]

**Definīcija** Bērķita limfomai raksturīgi blasti ar ļoti lielu proliferācijas aktivitāti. Endēmiskā Āfrikas Bērķita limfoma ir līdz 95 % saistīta ar EBV, sporādiskā Bērķita limfoma līdz 20 %. 80 % gadījumu atrod translokācija t(8;14), 15 % – t(8;22) un 5 % – t(2;8). Visbiežāk slimo bērni un jaunieši. Pieaugušo vecumā Bērķita limfoma visbiežāk ir saistīta ar HIV infekciju.

B limfoblastiskā limfoma ir nodulārs B priekšteču akūtas limfātiskās leukēmijas (ALL) variants. Robeža starp ALL un limfoblastisko limfomu ir vairāk par 25 % kaulu smadzeņu iesaiste (ALL).

**Terapija** Lielās izplatīšanās aktivitātes dēļ pacientus ar šīm slimībām ārstē kā akūtu limfātisku leukēmiju, B šūnu ALL tipa. Augstā riska izplatībai CNS dēļ nepieciešama meningeālās karcinomas profilakse (intratekāla metotreksāta, citarabīna un deksametazona ievade vai profilaktiska galvas daļas apstarošana).

### Ar HIV saistītā limfoma

**Terapija** Antiretrovirāla terapija, CHOP un rituksimabs.

## **Primāra cerebrāla limfoma**

### **(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)**

**Definīcija** Primāri tikai CNS esoša maligna limfoma; ar AIDS saistīts ļaundabīgs audzējs.

**Epidemioloģija** Sastop 0,5 no 100 000 gadā (HIV/AIDS: 30 no 100 000 gadā).

**Etioloģija** Nav zināma.

**Histoloģija** 90 % difūza lielšūnu B šūnu limfoma (DLBCL).

#### **Klīniskā aina**

- 50 % personības izmaiņas, kognitīvi traucējumi, psihomotoro spēju palēnināšanās.
- 50 % fokāla neiroloģiskā simptomātika, trešdaļai galvassāpes, trešdaļai palielināts galvaskausa spiediens.
- Retāk epilepsija (15 %) un B simptomātika (10 %).

#### **Diagnostika**

- **Magnētiskā rezonanse galvai, biopsija** (izvairīties no steru lietošanas pirms biopsijas), lumbālā punkcija, HIV tests.
- Noliegt sistēmisku limfomu, oftalmologa apskate.

**Diferenciāldiagnoze** Maligna glioma, metastāzes, iekaisīga vai demielinizējoša slimība, toksoplazmoze.

**Terapija** Iesaistīt pētījumos; nepastāv universāli akceptēts standarts, terapijas individualizēšana (vecums, vispārējais stāvoklis utt.). Pirmās līnijas terapija parasti balstās uz (augstas devas) metotreksātu, bieži kopā ar citarabīnu (AraC vai citas kombinācijas), iespējama intratekāla ķīmijterapija, nepieciešamības gadījumā (atsevišķiem pacientiem) sekojoša augstas devas ķīmijterapija ar autologu cilmes šūnu transplantēšanu (HDC/ASCT). Pilnīga galvaskausa apstarošana (WBRT) nepagarina kopējo dzīvildzi, taču bieži ir neirotoksiska, tāpēc pārsvarā izmantota tikai recidīvu gadījumos.

Klīniskajos izmēģinājumos jauni preparāti (temozolomīds, rituksimabs u. c.).

AIDS gadījumā antiretrovirāla terapija, nepieciešamības gadījumā medikamentozī mazināt imūnsupresiju.

**Prognoze** Ar terapiju saistītā mirstība 5–10 %; problēma: staru terapijas radītā neirotoksicitāte. Piecu gadu dzīvildze ap 25–50 % (sliktāka prognoze par 65 gadiem vecākiem pacientiem, bet prognozi uzlabo augstas devas ķīmijterapija (noteiktām pacientu grupām)).

## Multiplā mieloma (MM) [C90.00]

**Sinonīmi** Kālera (*Kahler*) slimība, plazmocitoma (šis termins būtu jālieto tikai solitāras plazmocitomas gadījumā).

**Definīcija** Zemas malignitātes B šūnu NHL (sistēmiska slimība) ar difūziem vai multiokulāriem kaulu smadzeņu infiltrātiem ar **ļaudabīgi transformējušos plazmocītu kloniem** (mielomas šūnām).

**Epidemioloģija** Izplatība 5 no 100 000 gadā; vidējais vecums diagnozes noteikšanas brīdī ir ap 70 gadu; biežāk afroamerikāņu izcelsmes vīriešiem. Biežākais kaulu un kaulu smadzeņu audzējs.

**Etioloģija** Nav zināma; riska faktori: jonizētais starojums, pesticīdi, hroniskas infekcijas.

**Patofizioloģija** Multipli deģeneratīvu plazmocītu kloni infiltrē kaulu smadzenes un producē imūnglobulīnus ar vienādu struktūru monoklonālus imūnglobulīnus (IgG, IgD, IgA) – paraproteīnus vai tikai **vieglās ķēdes** (kapa vai lambda). Mielomas šūnām pašām nav osteolītisku īpašību, bet tās stimulē osteoklastus un samazina osteoblastu funkciju. Slimības norisē dominē dažādi kloni, kuri, slimībai progresējot, var veidot tālākas mutācijas.

**MM tipi** IgG tips (53 %), IgA tips (25 %), IgD tips (reti), vieglo ķēžu (Bensa-Džonsa) mieloma (20 %), nesekretējošā mieloma (1 %).

### Klīniskā aina

- **20 % pacientu diagnosticēšanas brīdī asimptomātiski.**
- **Vispārēja simptomātika: nogurums, vājums, svara zudums.**
- **Simptomi visbiežāk veidojas komplikāciju dēļ.**

### Komplikācijas

- **Osteolītiski infiltrāti kaulos (piemēram, rentgenoloģiski šautenes galvaskauss),** osteoporoze ar sāpēm un **spontāniem lūzumiem** (patoloģiski lūzumi bez adekvātas traumas 80 % – mugurkaula skriemeļu lūzumiem raksturīga saīsināšanās augumā, iespējama pārmērīgas kifozes veidošanās, mugurkaula saknišu sindroma risks – difrencēt no kaulu metastāzēm).
- **Hiperkalcēmiskās krīzes** (13 %, bieži osteolīzes dēļ); klīniskā aina: poliūrija, vemšana, miegainība. Sekas: nieru funkciju traucējumi, akūta nieru mazspēja, reti nefrokalcinoze.
- **Mielomas niere** (30 %): paraproteīnu un vieglo ķēžu izgulsnēšanās nieru tubuļos (cast nefropātija), glomerulu bazālajā membrānā vai AL amiloīda formā (sk. arī nodaļu “Paraproteinēmijas izraisītas nieru slimības”). **Klīniskā aina** Nefrotiskais sindroms – 50 % gadījumu attīstās nieru mazspēja, 10 % nepieciešama dialīze – regulāra kopējā proteīna daudzuma noteikšana urīnā un nieru funkciju kontrole!

**Nem vērā!** Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un jodu saturošās kontrastvielas nepietiekami hidratētiem pacientiem var izraisīt nieru mazspēju (arī Valdenstrēma makroglobulinēmijas pacientiem).

- Citopēnija, īpaši anēmija (72 %, bieži makrocitāra), gan tiešas audzēju šūnu destruktīvas, gan veselo kaulu smadzeņu hemopoēzes nomākuma dēļ.
- **Antivielu deficīta sindroms ar infekciju attīstību (90 %, īpaši kombinācijā ar leukopēniju).**



- Polineuropātijas (vieglo ķēžu izgulsnēšanās dēļ).
- **Hiperviskozitātes sindroms:** asins viskozitātes palielināšanās ar iespējamiem cerebrālās asinsrites traucējumiem kā polimēru veidošanās sekas, īpaši IgA. Ja polimēru veidošanās notiek zemākās temperatūrās, tos sauc par **krioglobulīniem** (Reno fenomenam līdzīgi akrāli asinsrites traucējumi).
- Dažos gadījumos monoklonālie imūnglobulīni saista asinsreces faktoros un var radīt (īpaši kombinācijā ar trombocitopēniju) **asiņošanas** risku.
- **AL amiloidoze** (līdz 10 %): sirds, nieres, gastrointestinālais trakts, aknas, autonomā un perifērā nervu sistēma.
- Palielināts citu neoplāziju risks, īpaši mielotiskās hemoblastozes (7 % pēc pieciem gadiem).

### Diagnostika

Diagnozi nosaka, ja atbilst šādiem kritērijiem (Starptautiskā Mielomas darba grupa (*International Myeloma Working Group*), 2014):

- **Vairāk nekā 10 % plazmocītu kaulu smadzenēs** un/vai ekstramedulārs plazmocītu perēklis (histoloģija) un spēkā vismaz viens mielomu definējošs notikums (iekšējo orgānu bojājums vai marķieris).
- **Plazmocītu radīts iekšējo orgānu bojājums (CRAB kritēriji:** *hypercalcemia, renal disease, anemia, bone disease*); jāpierāda plazmocīti kā cēlonis:
  - hiperkalcēmija > 2,75 mmol/l un/vai
  - nieru mazspēja (kreatīns > 2 mg/dl vai kreatīna klīrenss < 40 ml/min) un/vai
  - anēmija (Hb < 10 g/dl vai 2 g/dl zem normas);
  - viens vai vairāki kaulu bojājumi (mazas devas visa skeleta datotomogrāfija, PET DT; var izmantot arī konvencionālo rentgenogrāfiju pēc tā sauktās Parīzes shēmas, taču šādi detektē par 80 % mazāk osteolīzes apvidu).
- Biomarķieri ≥ 80 % riskam 24 mēnešu laikā attīstīties iekšējo orgānu bojājumam:
  - Klonāla (raksturota ar vieglo ķēžu restrikciju) plazmocītu infiltrācija kaulu smadzenēs ≥ 60 %.
  - Iesaistīto: neiesaistīto vieglo ķēžu attiecība ≥ 100.
  - Vairāk nekā viens fokāls bojājums MR (> 5 mm) kaulos vai kaulu smadzenēs.

### Attēldiagnostika

**Atceries!** Mazas devas **datotomogrāfija** bez kontrastvielas kā jutīgākais instruments ir aizstājusi rentgenogrāfiju pēc Parīzes shēmas. Skeleta scintigrāfija nav informatīva, jo mielomas perēkļi bieži neglabā kontrastvielu. **MR** ir jutīga ekstramedulāriem perēkļiem muguras smadzeņu kompresijai; ar MR un PET var novērtēt audzēju aktivitāti.

### Laboratoriskā izmeklēšana

- **IZTEIKTI PALIELINĀTS EGĀ!** (1 h vērtība > 100 mm)  
**Taču:** viegli palielināts EGĀ nenoliedz MM: Bensa-Džonsa mielomas gadījumā ir minimālas izmaiņas EGĀ un seruma elektroforēzē!
- **Proteinūrija ar vieglo ķēžu ekskreciju – Bensa-Džonsa proteīns.**  
Tiek izmeklēts ar imunofiksāciju; Bensa-Džonsa proteīns izkrīt, sildot šķīdumu līdz 50 °C, bet augstākā temperatūrā atkal iekļaujas šķīdumā.

**Nem vērā!** Urīna teststrēmeles nav piemērotas Bensa-Džonsa proteīna pierādīšanai.

Bensa-Džonsa proteīni atrodami 60 % visu IgG un IgA tipu MM un vienmēr vieglo ķēžu mielomas gadījumos.

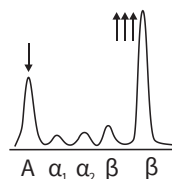
- **Brīvās vieglās ķēdes serumā:** pierādīšana ar imūnanalīzi (*Freelite*<sup>®</sup>) pret vieglās ķēdes konstantā domēna epitopu, kas ir pilnīgi iekļauts imūnglobulīnā. Tiek noteikts ar mielomu saistīto un neiesaistīto ķēžu daudzums, kā arī to attiecība. Jūtīgāks instruments kā imūnfiksācija. Izmanto remisijas izvērtēšanai un kā prognostisku faktoru MGUS un “snaudošai” mielomai (sk. tālāk).

- **Seruma olbaltumvielu izmaiņas: kopējais olbaltums palielināts.**

**Imūnfiksācija:** monoklonālo imūnglobulīnu pierādīšanai.

**Elektroforēze:** M gradients (mieloma / monoklonāla) visbiežāk gamma apgabalā (paraproteīni).

IgA mielomas gadījumā M gradients bieži ir nobīdīts bēta apgabalā un tādējādi bieži netiek atpazīts. M gradienta trūkst Bensa-Džonsa mielomas un reti sastopamu asekretoro mielomu gadījumos. Paraproteīnu kvantificēšana ar M gradientu un veselajiem imūnglobulīniem (IgA, IgG, IgD) ar imūnnefelometriju. Paraproteīniem nav aizsargfunkciju, tāpēc attīstās antivielu deficīta sindroms.



- **Bēta2 mikroglobulīns (β-2M)** korelē ar mielomas šūnu masu un nieru mazspējas pakāpi, tam ir prognostiska nozīme.

### Stadijas (pēc Durie un Salmon, 1975)

I stadija: atbilst visiem četriem kritērijiem	1. Hb > 10 g/dl 2. Seruma Ca normā 3. Rentgenoloģiski neizmainīts skelets vai tikai viens solitārs osteolīzes perēklis 4. IgG < 4 g/dl, IgA < 3g/dl, Bensa-Džonsa proteīns urīnā < 4 g/24 h
II stadija	neiekļaujas ne I, ne III stadijā
III stadija	1. Hb < 8,5 g/dl 2. Seruma Ca paaugstināts 3. Osteolītiskas kaulu pārmaiņas 4. IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl, Bensa-Džonsa proteīns urīnā > 12 g /24 h

### Papildu iedalījums

A) Seruma kreatinīns < 2 mg/dl; B) > 2 mg/dl

### Stadijas (pēc Starptautiskās stadiju sistēmas (International staging system, ISS), 2005)

Stadija	Kritērijs	Priekšnosacījumi
I	Zems β-2M	β-2M < 3,5 mg/l un albumīns ≥ 3,5 g/dl
II	Ne I, ne III stadija	β-2M < 3,5 mg/l un albumīns < 3,5 g/dl vai β-2M = 3,5 mg/l līdz < 5,5 mg/dl
III	Augsts β-2M	β-2M ≥ 5,5 mg/l

## Slimības gaita

Progresējoša multipla mieloma (vairākumā gadījumu) ar ārstēšanu sasniedz dažāda ilguma plato fāzi (remisija), līdz slimība atkal aktivējas (progresija, recidīvs) un atkal nepieciešama ārstēšana. Ja remisiju nevar sasniegt, runā par refraktāru slimību.

## Diferenciāldiagnoze

1. **Sekundāra monoklonāla gammopātija** citu maligno hemopoēzes sistēmas slimību gadījumā (piemēram, hroniska limfātiska leukēmija, Nehodžkina limfoma), autoimūnas slimības u. c.
2. **Neskaidras nozīmes monoklonāla gammopātija (MGUS)** [D42.7]  
**Izplatība:** nozīme vecumam: līdz 5 % vecākām personām (> 70 g.), 0,3 % jaunākām personām.

### Diagnostiskie kritēriji (stāvokļa monitorēšanai izšķiroša nozīme)

- **Pastāvīgi pazemināta** monoklonālo imūnglobulīnu koncentrācija < 30 g/l.
- Kaulu smadzeņu infiltrācija ar plazmocītiem < 10 %.
- Nav iekšējo orgānu bojājumu (hiperkalcēmija, nieru mazspēja, anēmija, osteolītiska vai difūza kaulu destrukcija) vai mielomu definējošu biomarkieru.
- Noliegtas malignas hemopoēzes sistēmas slimības.

**Prognoze MM vai citu plazmocītu slimību attīstības risks:** IgM 1,5 %/g., ne-IgM ap 1 %/g. (risku faktori: abnormāla vieglo ķēžu attiecība, paraproteīns > 1,5 g/dl, nav IgG subtipa, neiesaistīto smago ķēžu supresija (*Hevlyte® Assay*), vieglās ķēdes 0,3 %/g.

**Terapija** Ikgadēja kontrole.

3. “Snaudoša” (*smoldering*) mieloma [C90.00]

Kaulu smadzenēs 10–60 % plazmocītu vai paraproteīns > 30 g/l/ M proteīns urīnā > 500 mg/24 h un nav iekšējo orgānu bojājumu vai mielomu definējošie marķieri.

**Prognoze** Pāreja uz MM ap 50 % pirmo piecu gadu laikā, pēc tam 1 % gadā.

**Terapija** Kontrole katrus 3–6 mēnešus, augsta riska pacientu iesaiste pētījumos.

## Īpašas formas:

- **Solitāra plazmocītoma:** atsevišķa medulāra vai ekstramedulāra monoklonālo plazmocītu skaita palielināšanās bez sistēmiskas iesaistes (terapija: staru terapija ar 50 % izveseļošanas).
- **Plazmocītu leukēmija:** > 20 % plazmocītu perifērajās asinīs un/vai plazmocīti > 2000/μl. Ļoti agresīva forma ar sliktu prognozi.
- **Osteosklerotiska mieloma:** POEMS sindroms – polineuropātija, organomegālija, endokrīna patoloģija, M proteīns un ādas (*skin*) pārmaiņas.
- **Smago vai vieglo ķēžu slimība jeb AL amiloidoze:** monoklonālie plazmocīti bez augšanas tendencēm (*MGUS with unlucky protein*), bet ar orgānu bojājumiem vieglo vai smago ķēžu izgulsnēšanās dēļ jeb amiloīda (polipeptīda struktūras veidošanās).

## Monoklonālo gammopātiju diferenciāldiagnoze

	Multiplā mieloma	“Snaudoša” mieloma	MGUS
Klonāli plazmocīti kaulu smadzenēs	≥ 10 %	≥ 10–60 %	< 10 %
Monoklonālie proteīni	Pierādāmi	≥ 30 g/l serumā vai 500 mg/24 h urīnā	< 30 g/l serumā
Mielomu definējošie nosacījumi (CRAB vai biomarkķieri)	Pierādāmi	Nav pierādāmi	Nav pierādāmi
Ārstēšana	Jā	Nē	Nē

### Terapija

**Indikācijas:** mielomu definējošie nosacījumi (CRAB vai biomarkķieri).

### Vispārēji

- **Imūnmodulējošie preparāti** (IMiDs): talidomīds (iepriekš *Contergan*®), lenalidomīds (*Revlidim*®) un pomalidomīds. Tiem darbojas antiangiogēnētiski, inducē plazmocītu apoptozi un stimulē NK un T šūnas. Darbojas, saistoties ar cereblonu.
- **Blakusdarbības:** teratogēni: fokomēlija! → antikoncepcijas nodrošināšana; trombožu risks → profilakse ar aspirīnu vai mazmolekulāro heparīnu. Atšķirībā no talidomīda lenalidomīds un pomalidomīds parasti neizraisa neiropātijas, taču darbojas mielosupresīvi.
- **Proteosomu inhibitori:** bortezomīds (*Velcade*®), karfilzomīds, iksazomīds; blakusdarbības: polineiropātija, caureja, mielosupresija. Polineiropātija bortezomīda gadījumā mazinās, ja to lieto reizi nedēļā, subakūti. Karfilzomīds (intravenozi, reti kardiālas blaknes un hipertensija) un iksazomīds (perorāli, gastrointestinālas blaknes) reti rada polineiropātiju.
- **Histonu deacetilāzes inhibitori:** panobinostats. Epiģenētiskā terapija ar histonu modifikāciju. Blakusdarbības: mielosupresija, gastrointestinālas sūdzības.
- **Antivielas:** elotzumābs (anti SLAMF7; darbība ietekmējot ADCC un NK stimulācija), daratumumābs (anti CD38; darbība ietekmējot ADCC un komplimenta aktivācija).  
**Blaknes** Infūzijas reakcijas, ietekme uz imūnfiksāciju un asinsgrupas noteikšanu (daratumumābs).

### Pirmās izvēles terapija

**Pacientiem, kas jaunāki par 70 gadiem, labs vispārējais stāvoklis bez blakusslimībām:** augstu devu koncepts.

- **Indukcija** ar bortezomību saturošām kombinācijām, piemēram, 4 cikli VRD = *Velcade*® / *Revlidim*® / deksametazons. Tad citotoksiska mobilizācija (piemēram, ciklofosfamīds un G-CSF) ar autologo cilmes šūnu aferēzi. Tad **augstas devas ķīmijterapija** (melfalāns 200 mg/m<sup>2</sup>) ar secīgu **autologo cilmes šūnu transplantāciju**. Par 65 gadiem jaunāki pacienti šādi sasniedz ļoti labu daļēju remisiju (vgPR). Nobeigmā konsolidējošā terapija (mazāk ciklu) vai uzturošā terapija (divus gadus vai ilgstoša terapija līdz progresā sasniedzšanai) ar lenalidomīdu un/vai bortezomību ± antivielas klīniskos pētījumos.

- **Pacienti, kas vecāki par 70 gadiem vai ar blakus slimībām:** kombinējoša terapija, piemēram, 8 cikli VRD VRD = *Velcade*<sup>®</sup> / *Revlidim*<sup>®</sup> / deksametazons, tad *Revlidim*<sup>®</sup> / deksametazons (Rd) uzturoši līdz progresā sasniegšanai vai ilgstoši, vai 9 cikli ar *Velcade*<sup>®</sup> / melfalāns / prednizolons (MVP). Pielāgot devas veciem un vārgiem pacientiem, taču uzmanīties no nepietiekamas ārstēšanas.

### Recidīvu terapija

- Atkārtota augsta devas ķīmijterapija ar sekojošu autologu cilmes šūnu transplantāciju.
- Terapijas protokoli: trīskārša kombinācija: lenalidomīds, deksametazons un karfilzomīds / elotuzumābs / iksazomīds, bortezomīds, deksametazons un panobinostats, IMiD un deksametazons, bortezomīds un doksorubicīns, bendamustīns (krustenisko reakciju neveidojošs alkilizējošais līdzeklis) un steroīdi, daratumumābs.
- Eksperimentāli pētījumu protokoli jaunu preparātu lietošanai, piemēram, filanezībs (kinezīna vārpstas proteīna inhibitors), kontrolpunkta (*check-point*) antivielas un IMiD.
- Allogēna cilmes šūnu transplantācija augsta riska slimību gadījumā, piemēram, ātrs recidīvs pēc agresīvas terapijas; perspektīvā: celulāra terapija ar himēru antigēnu receptoru T limfocītiem.

### Papildu terapeitiskie pasākumi

- **Agrīna bifosfonātu (kavē osteoklastu funkciju, piemēram, pamidronāts vai zoledronāts) nozīmēšana** pacientam mazina mugurkaula lūzumus un sāpes. Rekalificēšana tomēr notiek reti, jo mielomas šūnas neatgriezeniski kavē osteoblastus. **Blakusparādības** Žokļa osteona nekroze, īpaši pēc stomatoloģiskām manipulācijām → konsilijš terapijas izlemšanai, mutes dobuma higiēna, antibiotiku profilakse pirms lielām manipulācijām (sīkāk par preparātiem sk. nodaļā "Osteoporozē"\*).
- **Kaulu perēkļu gadījumā lokāla apstarošana spontānu lūzumu un sāpju profilaksei** (10–20 Gy 1–2 nedēļu laikā).
- Lūzumu gadījumā ķirurģiska fiksācija, mugurkaula skriemeļu lūzumu gadījumā vertebroplastija vai kifoplastija.
- Antivielu deficīta sindroma un bieži infekciju gadījumā intravenoza IgG substitūcija.
- Vakcinācija pret pneimokokiem un *H. influenzae*.
- Eritropoetīns anēmijas gadījumā, granulocitopēnijas gadījumā – G-CSF.
- Plazmas separācija hiperviskozitātes sindroma gadījumā ar CNS iesaisti: Binga un Nēla (*Bing-Neel*) sindroms.
- Vieglo ķēžu dialīze akūtas nieru mazspējas gadījumā paralēli ar sistēmisku terapiju.

### Daļēja remisija

- Paraproteīnu samazināšanās  $\geq 50\%$  un urīna M proteīns  $\geq 90\%$  vai  $\leq 200$  mg/24 h un  $> 50\%$  mīksto audu manifestācijas mazināšanās.

### Pilna remisija (CR) – visi kritēriji

- Nav monoklonālu proteīnu serumā un urīnā (imūnfiksācija negatīva).
- $\leq 5\%$  plazmocītu kaulu smadzenēs un plazmocītu pazušana no mīkstajiem audiem.

\* Osteoporozē. Herold Gerd und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 771–774.

## Pēcaprūpe

Imūnglobulīnu koncentrācijas (monoklonāla / poliklonāla), asinsainas, seruma kalcija un nieru funkciju monitorēšana katru mēnesi.

## Prognoze

### Nelabvēlīgi prognozes faktori:

- ISS stadija, komplikācijas (nieru mazspēja), refraktāra klīniskā norise (ātrs recidīvs).
- Citoģenētika (abnormāls kariotips) vai FISH analizē del17p, t(4;14), +1q.
- Gēnu ekspresijas profils, jaunākās paaudzes sekvenēšana: dažādi definēti.

**Dzīves ilgums:** Jaunāki pacienti ar **optimālu terapiju** (augstas devas ķīmijterapija ar autologo cilmes šūnu transplantāciju, kā arī jaunie preparāti): **10 gadu prognoze virs 50 %** (hroniska slimība).

## Imunocitoma (Valdenstrēma slimība) [C88.00]

**Sinonīms** Makroglobulinēmija.

**Definīcija** Zemas malignitātes B šūnu imunocitoma (limfoplazmocītiska limfoma, LPL) ar monoklonālo IgM veidošanos.

**Sastopamība** Četrreiz retāk un lielākā vecumā nekā multiplā mieloma.

**Klīniskā aina** Osteolīzi un hiperkalcēmiju nenovēro, tikai osteoporozī. Arī nieru darbības traucējumi vērojami retāk. Tomēr makroglobulinēmija bojā **trombocītu agregāciju** un saista asinsreces faktoros, tāpēc nereti veidojas **hemorāģiskās diatēzes**. IgM tipa aukstuma aglutinīni var izraisīt Kūmsa pozitīvu autoimūnhemolītisko anēmiju. Monoklonālie IgM globulīni var radīt **hiperviskozitātes sindromu** ar Reno sindromam līdzīgiem akrāliem asinsrites traucējumiem rokās un redzes traucējumiem. Jodu saturošo kontrastvielu lietošana var radīt akūtu nieru mazspēju (kontrindicēta!). Iespējama limfadenopātija un hepatosplenomegālija, kā arī perifēras neiropātijas. **EGĀ ir ļoti augsts.**

**Diferenciāldiagnozes** Nezināmas nozīmes monoklonāla gammopātija (MGUS → sk. nodaļu "Multiplā mieloma"): hroniska limfātiska leukēmija; multiplā mieloma u. c.

**Diagnostika** Monoklonālu IgM globulīnu noteikšana (imūnfiksācija) un kaulu smadzeņu infiltrācija ar LPL šūnām. Izmeklēt iespējamus krioglobulīnus un aukstuma aglutinīnus; bieži MYD88L265P mutācija.

**Terapija** Ārstēšana ir paliatīva, atkarībā no slimības norises smaguma: asimptomātiskiem pacientiem "vēro un gaidi" taktika. Simptomātiskiem pacientiem nav standartterapijas. Bieža sākotnējā izmantotā terapija ir fludarabīns / ciklofosfamīds / ritoksīmab vai bendamustīns / rituksīmab. Ibrutinībs ir vēl viena alternatīva.

**Hiperviskozitātes sindroma gadījumā:** plazmaferēze (asins noņemšana ar plazmas atdalīšanu un eritrocītu retransfūziju).

## Prognoze Starptautiskais prognostiskais indekss (ISSWM)

Riska grupa	Zema	Vidēja	Augsta
Vecums > 65 g.	-	-/+	+
Četri tālāki riska faktori (par katru pieskaita vienu punktu)			
Hb < 11,5 g/dl	0-1	0-2	> 2
Trombocīti < 100 000/μl			
B2-mikroglobulīns > 3 mg/l			
IgM > 70 g/l			
5 gadu dzīvildze (%)	87	68	36

### Mataino šūnu leikozē [C91.4]

**Definīcija** Zemas malignitātes limfātiska B šūnu NHL (B šūnu līnijas priekšteču transformācija). Raksturīgi: **matainās šūnas** (*hairy cells*) ar spurām līdzīgiem citoplazmas izaugumiem, citoķīmiski pierādāmu tartrāta rezistentu skābās fosfatāzes reakciju un nobriedušu B šūnu marķieru ekspresija (kā arī CD11c, CD103 un CD25), retikulāro šķiedru daudzuma pieaugums kaulu smadzenēs (kaulu smadzeņu fibroze). Iespējamais iemesls ir BRAF gēna mutācija (V600E). Ļoti retos gadījumos iespējamas mataino šūnu leikēmijas formas ar leukocitozi.

**Sastopamība** Reti, izplatība 0,3 no 100 000 gadā, vidējais saslimšanas vecums ap 52 gadi, vīriešiem četrreiz biežāk nekā sievietēm.

**Klīniskā aina** Agrīnajās stadijās viegla, vēlāk smaga pancitopēnija difūzas kaulu smadzeņu infiltrācijas un **fibrozes (Punctio sicca!)** dēļ, kā arī palielināta šūnu sekvestrācija liesā splenomegālijas dēļ; palielināts infekciju un asiņošanas risks, vājums.

**Diferenciāldiagnostika** Citas ģenēzes pancitopēnija, osteomieloskleroze, mielodisplastiskais sindroms, aplastiskā anēmija.

**Diagnostika Klīniskā aina**; ultrasonogrāfija (splenomegālija); asinsaina: pancitopēnija, monocitopēnija; perifēro asiņu uztriepe: matainās šūnas; perifēro asiņu / kaulu smadzeņu imūnfenotipiskā izmeklēšana: CD11c, CD25, CD103, CD123; kaulu smadzeņu punkcijas laikā bieži nav aspirējamas (*Punctio sicca*); kaulu smadzeņu biopsija ar imūnhistoķīmiju: CD20 pozitīvs, tartrāta rezistentā skābā fosfatāze (TRAP), CD72 (DBA.44) un Annexin A1; ģenētika: bieži BRAF V600E mutācija. Stadijas noteikšanai – datortomogrāfija.

**Terapija** Ķīmijterapija indicēta simptomu rašanās gadījumā:

- Izvēles terapija: purīna analogi: kladribīns (2-CDA = 2-Chlorodeoxyadenosine) i/v vai s/c. Pēc viena, diviem kursiem ilgstoša remisija ap 85 % gadījumu (astoņu gadu dzīvildze ap 70 %).
- Alternatīva: pentostatīns.

**Uzmanies!** Rada ilgstošu T šūnu supresiju, tāpēc palielināts infekciozo komplikāciju risks.

- Interferons-alfa: labi rezultāti ap 70 %, taču nepieciešama ilgstoša terapija, reti pilnīga remisija, nozīmīgas blaknes.
- Recidīva gadījumā atkārtoti purīna analogu terapija un rituksimabs.
- Splenektomija nepieciešama tikai retos gadījumos, ja izteikti palielināta liesa vai terapija nav efektīva.
- BRAF V600E mutācijas pierādīšanas gadījumā terapija ar vemurafenibu klīniskajos pētījumos.

Simptomātiska komplikāciju ārstēšana.

**Prognoze** Bieži lēna norise, biežākais nāves iemesls: infekciosts.

## Hroniska limfātiska leikēmija (CLL) [C91.1]

**Definīcija** Leikēmiski noritoša B šūnu limfoma ar zemu malignitāti (indolenta limfocitiskā limfoma). Imūnkompetento B limfocītu klonāla proliferācija un akumulācija perifērās asinīs, limfmezglos, liesā un kaulu smadzenēs. Neoplastiskajiem B limfocītiem ir pagarināts dzīves ilgums kļūdas dēļ programmētajā šūnu nāvē (apoptozē).

Parasti CLL sākas ar bieži nediagnosticētu, klīniski asimptomātisku priekšstadiju ar B šūnu proliferāciju. Tām ir bioloģiskas leikēmijas šūnu īpašības, un šo stāvokli apzīmē kā **monoklonālu B šūnu limfocitozi (MBL)**. Vairāk nekā 5 % cilvēku, kas vecāki par 60 gadiem, ir pierādāma MBL. Transformācijas risks terapiju nepieciešamā CLL ir ap 1 % gadā. **Piezīme.** Pēc PVO klasifikācijas, sākotnējo T šūnu CLL neuzskata par CLL, bet gan par T-prolimfocītu leikēmiju (T-PLL).

**Epidemioloģija** Biežākā leikēmijas forma; vidējā izplatība 4 no 100 000 gadā; izplatība pieaug ar vecumu: 40–50 gadu vecumā ap 5 no 100 000, 70–80 gadu vecumā – 30 no 100 000; vīriešiem divreiz biežāk nekā sievietēm; Japānā ļoti reti.

**Etioloģija** Nezināma; ģenētiskie faktori (CLL pacientu bērniem risks pieaug trīskārši); par iespējamiem iegūtajiem riska faktoriem uzskata organiskos šķīdinātājus.

### Klīniskā aina

- **Diagnozes noteikšanas brīdī 50 % asimptomātiska nejauša atrade** palielināta limfocītu skaita dēļ; iespējams vājums, nakts svīšana.
- **Limfadenopātija** (limfmezgli cieti, nesāpīgi): sākotnēji 50 %, vēlāk – vairākumam pacientu:
  - videnes limfadenopātija (krūškurvja rentgenogrāfija, datortomogrāfija): ap 25 %;
  - abdomināla limfadenopātija (ultrasonogrāfija, datortomogrāfija): ap 10 %.

**Atceries!** CLL norisei ir raksturīga **limfmezglu palielināšanās** – hroniskas mieloīdas leikēmijas (CML) gadījumā reti, akūtas leikēmijas gadījumā 30 % gadījumos.

- Iespējama splenomegālija, neizteikta hepatomegālija.



- **Ādas pārmaiņas:** nieze, hroniska nātrene, mukokutāna purpura, *Herpes zoster* (ģeneralizēti), *Herpes simplex (exulcerans et persistens)*, mikozes, eritrodermijas, mezgļveida ādas infiltrāti.

**Atceries! Minēto ādas pārmaiņu gadījumā lielākā vecumā domāt arī par CLL!**

- Reti *glandula parotis* pietūkums un asaru dziedzeru iesaiste (Mikuliča (*Mikulicz*) sindroms).

### Komplikācijas

- **Infekcijas antivielu deficīta sindroma, granulocitopēnijas un ķīmijterapijas dēļ** (biežākā komplikācija un biežākais nāves cēlonis).
- **Kūmsa pozitīva autoimūnhemolītiska anēmija** (AIHA) 10 % gadījumu IgG silto autoantivielu dēļ un iespējama autoimūntrombocitopēnija. Evansa (*Evans*) sindroms – AIHA un autoimūntrombocitopēnija.
- Hipersplēnisms.
- Retos gadījumos: **celulārs hiperviskozitātes sindroms** (leikostāzes sindroms), kad limfocitoze > 500 000/μl (→ neiroloģiski vai kardiovaskulāri traucējumi).
- **Rihtera (*Richter*) sindroms** (5 %): transformācija sekundārā, augstas malignitātes NHL ar nelabvēlīgu prognozi.
- Citu **malignomu veidošanās** (9 % 15 gadu laikā).

### Laboratoriskie izmeklējumi

- **Hematoloģija:**
    - **Perifērās asinis:**
    - Pastāvīga leikocitoze ar augstu limfocītu daļu (parasti 75–90 %). Pastāvīga absolūta limfocītu skaita palielināšanās virs 5000/μl. Tipiskas, taču ne obligātas ir izplūdušas šūnas (*smudge cells*) asins uztriepē.
    - **Kaulu smadzeņu citoloģija / histoloģija** parasti nav nepieciešama: veikt tikai neskaidras citopēnijas gadījumā. Nobriedušo limfocītu daļa ≥ 30 % visu kodolaino šūnu pie normāla vai palielināta šūnu kopējā skaita.
  - **Plūsmas citometriska limfocītu imūnfenotipa noteikšana:**
    - B-CLL imūnfenotipa (CD19, CD20, CD23) un T šūnu antigēna CD5 noteikšana.
    - Vieglo ķēžu restrikcijas noteikšana (kapa vai lambda).
  - **Seruma olbaltumvielu izmaiņas** (ļoti bieži).
    - **Antivielu deficīta sindroms** (B šūnu defekts) **ap 50 % gadījumu.**
    - Monoklonālu imūnglobulīnu veidošanās (bieži IgM).
    - **Nepilnīgu silto autoantivielu veidošanās** (sk. iepriekš).
  - **Citoģenētika:** biežāk nekā 80 % gadījumu vēro hromosomālas pārmaiņas: Labvēlīga prognoze: delēcija 13q14 (relatīvais biežums 55 %).
- Vidēja prognoze:** trisomija 12 (15 %).
- Slikta prognoze:** delēcija 17p13 (5 %), delēcija 11q22 (20 %), p53 mutācija.

## CLL klasifikācija pēc Binē (*Binet, 1981*) (visbiežāk izmantotā)

Stadijas raksturojums	Vidējais dzīves ilgums (gados)
A Mazāk par trim palielinātām limfmezglu grupām* B Trīs vai vairāk palielinātas limfmezglu grupas* C Hb < 10 g/dl un/vai trombocitopēnija < 100 000/μl limfmezglu stāvoklim nav nozīmes	Vairāk par 10 pieci Mazāk par trim

\* Hb > 10 g/dl un trombocitopēnija > 100 000/μl

RAI klasifikācijā šķirtas stadijas no 0 līdz IV.

### Diferenciāldiagnostika

- **Reaktīva limfocitoze** (klīniskā aina; parasti poliklonālu T šūnu marķieri).
- **Monoklonāla B šūnu limfocitoze (MBL)** ar < 5000 monoklonālo B limfocītu skaitu/μl, 80 % gadījumu saistīta ar CLL attīstību.
- Leikēmiski noritoša limfoma (piemēram, marginālo zonu šūnu limfoma, mantijas šūnu limfoma).
- Hroniska mieloīda leikēmija (tipiska asinsaina, Filadelfijas hromosoma).
- Citas ģenēzes limfadenopātija (limfmezglu histoloģija).
- **Diferenciāldiagnostika niezei bez citām sākotnējām ādas pārmaiņām:** alerģijas, cukura diabēts, zarnu parazīti, nieru mazspēja, CLL un citas malignas limfomas, vecuma nieze (*pruritus senilis*), psihogēns *pruritus*, īstā policitēmija, holestāze, primāra biliāra ciroze, dzelzs deficīts, primārs sklerozējošs holangīts.

### Diagnostika

#### Diagnosticēšana pēc Starptautiskā Hroniskās limfātiskās leikēmijas semināra (*International Workshop on CLL, IWCLL*) 2008. gada kritērijiem

- ≥ 5000 klonālie B limfocīti/μl perifērajās asinīs, turklāt cirkulējošo B šūnu klonalitāte jāapstiprina ar plūsmas citometriju. Atrade ļauj noteikt “diagnozi” **monoklonāla B šūnu limfocitoze (nezināmas nozīmes) (MBL)**, ja pacientam nav citu izpausmju (B simptomātika: drudzis, nakts svīšana, svara zudums; limfadenopātija, hepatosplenomegālija, citopēnija utt.).
- Citoloģiski dominē mazi, morfoloģiski nobrieduši limfocīti.
- Plūsmas citometrijā B šūnu antigēnu CD19, CD20 un CD23, kā arī T šūnu antigēna CD5 koekspresija ar relatīvi vāju CD20 ekspresiju.
- Ar vieglo ķēžu restrikciju (kapa vai gamma) var pierādīt šūnu monoklonalitāti.

Kaulu smadzeņu punkcija diagnostikas kritēriju izpildei nav nepieciešama. Limfmezglu biopsija piemērota tikai gadījumā, ja ir apgrūtināta limfocītu iziešana asinīs vai arī izdomas par transformāciju agresīvā limfomā (Rihtera sindroms).

#### Terapija Pēc Vācijas CLL izpētes grupas (*DCLLSG*) terapijas protokolliem:

**Terapijas indikācijas:** simptomātisks pacients Binē klasifikācijas A vai B stadijā, kā arī visi pacienti Binē klasifikācijas C stadijā. Limfocītu skaits kā tāds nav indikators terapijai!

#### Pirmās izvēles terapija

- **Pacienti labā vispārējā stāvoklī / ar labu orgānu funkciju un bez delēcijas 17p: imūnķīmijterapija pēc FCR shēmas:** fludarabīns (F), ciklofosfamīds (C) un

rituksimabs (R). BR shēmu (bendamustīns un rituksimabs) var izmantot par 65 gadiem vecākiem pacientiem, taču tā ir mazāk efektīva nekā FCR.

- **Pacienti ar agrūtinātu vispārējo stāvokli / orgānu disfunkciju:** hlorambucils (*Leukeran*<sup>®</sup>) kombinācijā ar anti-CD20 antivielu: rituksimabu, ofatumumabu vai obinutuzumabu. Bendamustīns (*Levact*<sup>®</sup>) kombinācijā ar rituksimabu (BR).
- **Pacienti ar delēciju 17p:** idelalisibs (PI3kdelta inhibitoris), rituksimabs vai Brutona tirozīnkināzes inhibitors: ibrutinibs.

### **Recidīvu terapija**

- Atkārtot ārstēšanas mēģinājumu ar pirmās izvēles terapiju, ja remisijas ilgums ir divi vai vairāk gadu.
- Imūnķīmijterapijas kombinācijas, ja delēcija 17p netiek konstatēta.
- Anti CD52 antivielas: alemtuzumabs (preparātu izmantot pirms tā oficiāla klīniskā apstiprinājuma, izmantojot “compassionate use” programmu). Blakusdarbības: izteikta imūnsupresija un nosacīti patogēno infekciju attīstība; iespējams izmantot kombinācijā ar fludarabīnu.
- Anti CD20 antivielas: ofatumumabs, obinutuzumabs (GA101).
- PI3kdelta inhibitors idelalisibs un rituksimabs vai Brutona tirozīnkināzes inhibitors ibrutinibs.
- Klīniskajos pētījumos: BCL-2 inhibitors (ABT-199) atsevišķi vai kombinācijās.
- Augstas devas ķīmijterapija ar sekojošu allogēnu cilmes šūnu transplantāciju.

**Terapijas princips:** transplantāts pret leukēmiju (*graft versus leukemia*) efekts.

**Indikācijas:** augsta riska pacienti labā vispārējā stāvoklī ar nelabvēlīgu citoģenētiku. Salīdzinājumā ar autotransplantātu cilmes šūnu allotransplantāts pēc lielas devas ķīmijterapijas / staru terapijas (“kondicionēšanas”) samazina ar terapiju saistīto mirstību uz pusi, tāpēc izmantojams arī vecākiem pacientiem ar labu vispārējo stāvokli. Četrus gadus izdzīvošanas prognoze ap 65 %.

### **Papildu terapeitiskie pasākumi**

- **Staru terapija:** lokāla, ar mazām devām: lielu limfomas veidojumu vai lielas liesas apstarošana.
- **AIHA vai autoimūntrombocitopēnijas gadījumā:** glikokortikoīdi. Kritiskas trombocitopēnijas gadījumā pirms operācijām – trombocītu substitūcija un augstas devas imūnglobulīni intravenozi.
- **Vakcinācija pret *H. influenzae* un *Str. pneumoniae*.**
- **Antivielu deficīta sindroma (Ig < 0,5 g/l) izraisītu infekciju gadījumā imūnglobulīnu substitūcija** un mērķtiecīga antibiotiku terapija.

**Prognoze** Izdzīvošanas ilgums ļoti dažāds un atkarīgs no stadijas, citoģenētikas un laboratoriskajiem rādītājiem (sk. iepriekš). Ķīmijterapija un uz antivielām bāzēta terapija CLL pilnīgi neizārstē. Vienīgā kuratīvā iespēja ir allogēna cilmes šūnu transplantācija.

## Primāra ekstranodulāra gastrointestinālā trakta limfoma [C85.9]

**Sinonīms** Primāra gastrointestinālā trakta limfoma.

**Definīcija** 35 % gadījumu lokalizējas gastrointestinālajā traktā (biežākā lokalizācija). Tās attīstās no gļotādas limfātiskajiem audiem (*mucosa associated lymphatic tissue, MALT lymphoma – maltoma*) [C88.40]

*MALT* limfomas gadījumā bieži novērotā translokācija t(11;18)(q21;q21) izraisa apoptozes inhibitora API2 un 18q gēna *MALT1* savienošanos (ap 50 %). Retāk novērota translokācija t(14;18)(q32;q21), kas izraisa *MALT1* savienošanos ar IgH gēnu. 10 % gadījumu novēro translokāciju t(1;14)(p22;q32). Visos gadījumos vēro BCL-10 pārmērīgu ekspresiju, kas rada pastiprinātu NF-kappaB aktivāciju un limfomas šūnu dzīvildzes pieaugumu.

**Epidemioloģija** Izplatība 0,7 no 100 000 gadā. Ļaundabīgās limfomas veido 2 % visu gastrointestinālo ļaundabīgo audzēju. 40 % ir zemas malignitātes, bet 60 % ir augstas malignitātes. Eiropā un Ziemeļamerikā novērotais “**Rietumu tips**” visbiežāk skar cilvēkus 40–60 gadu vecumā, bet “**Vidusjūras tips**”, kas lokalizēts galvenokārt tievajās zarnās, parasti skar jaunākus pacientus (11–30 gadu vecumā).

### **Etioloģija**

- 90 % zemas malignitātes kuņģa *MALT* limfomu ir hroniskas *Helicobacter pylori* infekcijas sekas, retāk – *Helicobacter heilmannii*. Izolēta HP infekcija tiek veiksmīgi ārstēta arī IPSID gadījumā.
- **Ar enteropātiju saistītā T šūnu limfoma** veidojas kā celiakijas komplikācija.

### **Lokalizācija**

- Kuņģis (ap 70 % gadījumu; galvenokārt *MALT* limfoma).
- Tievās zarnas un iliocekālais rajons (ap 20 %).
- Primāri multipla visa gremošanas trakta lokalizācija (ap 10 %).
- Reti resnā zarna (2 %), vēl retāk barības vads (< 1 %).

### **Primāru gastrointestinālu limfomu histoloģiskā klasifikācija**

(pēc Izaksona (*Isaacson* 1994))

#### **Primāra gastrointestinālā trakta B šūnu limfoma:**

- *MALT* tipa:
    - zemas malignitātes *MALT* limfoma;
    - augstas malignitātes *MALT* limfoma ar vai bez zemas malignitātes apvidiem.
  - Imūnproliferatīvs tievo zarnu sindroms (sinonīmi: Vidusjūras limfoma, *immuneproliferative small intestinal disease, IPSID*):
    - zemas malignitātes limfoma;
    - augstas malignitātes limfoma.
- Vidusjūras limfoma sekretē atipisku IgA ar smagās ķēdes defektu un bez asociētas vieglās ķēdes (sinonīms: alfa ķēžu slimība).
- Mantijsūnu limfoma (sinonīms: *jejenum* limfomatoza polipoze).
  - Bērķita limfoma vai Bērķita limfomai līdzīgas limfomas.

### Primāra gastrointestinālā trakta T šūnu limfoma:

- ar enteropātiju saistīta T šūnu limfoma (EATL);
- ar enteropātiju nesaistīta T šūnu limfoma;
- citas formas (gastrointestinālā trakta folikulāra limfoma, gastrointestinālā trakta difūza lielšūnu limfoma).

### Primāras gastrointestinālas limfomas stadijas

Iedalījums analogs Enārboras vai **Lugāno klasifikācijai**

I.	Lokalizēta kuņģa / zarnu iesaiste viena vai vairāku limfmezglu infiltrācijas dēļ
II1.	Viena vai vairāku paragastrisko vai paraintestinālo limfmezglu iesaiste
II2.	Paraortālo, parakavālo, ingvinālo vai mezentērisko limfmezglu rajonu iesaiste
II/E.	Mezentēriju robežojoša blakusesošo orgānu un struktūru infiltrācija
III.	Klasifikācijā III stadija nav definēta
IV.	Disiminēta ekstranodulāra iesaiste vai arī supradiafragmālo limfmezglu iesaiste

**Klīniskā aina** Agrīnās stadijās asimptomātiski, vēlāk iespējamās epigastriskas sāpes, apetītes trūkums, slikta dūša un vemšana, iespējama B simptomātika (drudzis, svara zudums, nakts svišana).

**Komplikācijas** Asiņošana, īleuss, perforācija, malabsorbcijas sindroms, enterālais olbaltumvielu zuduma sindroms.

### Diagnostika

- Endoskopija ar biopsiju un histoloģija.
- Tievo zarnu rentgendiagnostika (enteroklizma), ultrasonogrāfija, endosonogrāfija, datortomogrāfija, MR.
- Iespējama eksploratīva laparotomija.
- Kaulu smadzeņu biopsija un citoloģija.

Laboratoriskie izmeklējumi: *IPSID* gadījumā monoklonālo vieglo ķēžu nesaturošo IgA pierādīšana (serumā, urīnā).

**Terapija** Stadijai atbilstoša antibiotiku terapija, ķīmijterapija un staru terapija kontrolētos klīniskajos pētījumos.

HP eradikācija zemas malignitātes kuņģa *MALT* limfomas gadījumā I līdz II stadijā rada izveseļošanas līdz 90 %. Tikai ķirurģiska terapija ir saistīta ar zemu kopējo dzīves ilgumu un augstu recidīva risku.

t(11;18)(q21;q21) pozitīvu *MALT* limfomu gadījumā *HP* eradikācija **nav efektīva**.

Ja antibiotiku terapija nav nepieciešama un *HP* infekcija nav konstatēta, staru terapijas (zemas malignitātes limfomas gadījumā) vai staru un ķīmijterapijas kombinācijas (augstas malignitātes limfomas gadījumā) efektivitāte ir vairāk par 90 %. Gastrointestinālā trakta T šūnu limfomas vienmēr jāuztver kā augsti maligni audzēji, tām ir slikta prognoze. Tās ārstē kā perifērās T šūnu limfomas.

## T šūnu NHL limfomas [C84.4]

Tā kā Eiropā T šūnu limfomas reti sastopamas (ap 10–15 % visu NHL), uzskaitītas tikai biežāk sastopamās slimības formas.

### Iedalījums:

- T priekšteču šūnu neoplāzija;
- perifēro T šūnu limfoma, to skaitā kutāna T šūnu limfoma.

## Kutāna T šūnu limfoma [C84.8]

**Epidemioloģija** Izplatība 1 no 100 000 gadā.

Divas trešdaļas ādas limfomu ir kutānas (*cutaneous*) T šūnu limfomas (*CTCL*), un no tām vairāk nekā 90 % ir T līdzētājšūnu limfomas (pozitīvs CD4 marķieris). *Mycosis fungoides* (kutāna forma) un Sezarī (*Sézary*) sindroms (ģeneralizēta forma) ir kutānas T līdzētājšūnu limfomas ar līdzīgu histoloģiju un parasti veidojas lielā vecumā. Abas formas veido ap 50 % visu kutāno NHL.

### Kutānu T šūnu limfomu klasifikācija:

- *Mycosis fungoides*;
- Sezarī sindroms;
- pieaugušo T šūnu leukēmija / limfoma (HTLV+);
- primāra kutāna CD30+ proliferatīva slimība;
- subakūtām pannikulītam līdzīgā T šūnu limfoma;
- ekstranodulāra NK/T šūnu limfoma, nazālais tips;
- primāri kutāna perifēra T šūnu limfoma, neprecizēta.

### Histoloģija

- Tā saucamās Lucnera (*Lutzner*) jeb Sezarī šūnas: atipiski T limfocīti ar smadzeņu formas šūnas kodola sašaurinājumiem.
- Potrjē (*Pautrier*) mikroabscesi – intraepidermāla limfocītu uzkrāšanās.
- *Mycosis* šūnas – lielas, bazofilas šūnas ar lieliem nukleoliem.

## Fungoīdā mikoze (*mycosis fungoides, MF*) [C84.0]

**Definīcijas** Hroniskas gaitas, zemas malignitātes T šūnu limfoma, kas primāri izpaužas uz ādas un kas vēlīnās stadijās skar arī limfmezglus un iekšējos orgānus un rada letālu iznākumu. 5 % *MF* gadījumu norit kā Sezarī sindroms.

### Stadijas

1. **Premikozes stadija:** asi norobežotas, infiltrējošas eritrēmas ar vieglu lobīšanos, starp kurām atrodas neskartas ādas rajoni; izteikta nieze; bieži persistē gadu desmitiem ilgi.
2. **Infiltratīvā stadija:** ādas infiltrācija ar ādas sabiezēšanos, lieliem plankumiem, visu ādas un ādas veidojumu iesaiste, alopēcija, bieži izteikta nieze.
3. **Mikozīdā audzēja stadija:** pusložu formas audzēju veidošanās infiltrātā ar tieksmi uz erozijām un čūlošanos.

4. **Sistēmiska izplatība:** galvenokārt vēlīnās audzēja stadijās, liesas / limfmezglu, aknu, plaušu, gastrointestinālā trakta, CNS bojājumi, polimorfu limfoīdu šūnu konstatēšana asinīs. 5 % izpaužas kā Sezari sindroms (sk. tālāk).

**Diagnostika** Klīniskā aina, histoloģija, imūnhistoķīmija un molekulārā bioloģija.

**Terapija** Mazās slimības izplatības dēļ nav pietiekami daudz randomizētu klīnisko pētījumu.

#### **Pirmā un otrā stadija**

- **PUVA terapija:** psoralēni un ādas apstarošana ar UVA stariem → 25 % ilgtermiņa remisija; iespējama kombinācija ar acitretīnu.
- **Interferons alfa**, lokāla terapija ar steroīdiem, retinoīdiem, karmustīnu.
- **Visa ķermeņa apstarošana** ar bēta (ātras kustības) elektroniem specializētos centros (labi rezultāti).

#### **Trešā un ceturta stadija**

- **Ekstrakorporāla fotoferēze:** psoralēns un ekstrakorporāla leikocītu UVA apstarošana (PUVA terapija).
- **Papildus paliatīva ķīmijterapija**, HDAC inhibitori, sistēmiski retinoīdi.

**Prognoze** *Mycosis fungoides* pirmajā stadijā raksturīga lēna gaita (neārstēta līdz 20 gadiem), bet audzēja stadijā ātra progresēšana un slikta prognoze.

### **Sezari sindroms** [C84.1]

**Definīcija** Kutāna zemas malignitātes T šūnu limfoma, raksturīga difūza eritrodermija un Sezari šūnu izskalošanās perifērajās asinīs.

**Klīniskā aina** Triāde:

- **Vispārēja ādas iesaiste:** izteikta nieze, eritrodermija, palmoplantāra hiperkeratoze, kā arī alopēcija un onihodistofija.
- **Limfadenopātija.**
- **Imūnsupresija** ar nosacīti patogēnajām infekcijām un sekundāriem audzējiem.

Leikēmijai raksturīga **asinsaina ar papildu Sezari šūnām** (sk. iepriekš).

**Diagnostika Klīniskā aina**, histoloģija, imūnā plūsmas citometrija, molekulārbioloģija un laboratoriskie rādītāji.

#### **Terapija**

- Kā *mycosis fungoides* gadījumā **PUVA terapija**, fotoferēze, interferons alfa, HDAC inhibitori.
- **Ķīmijterapija** vēlīnās stadijās, piemēram, pēc Vinkelmaņa (*Winkelmann*) shēmas: hlorambucils un prednizolons zemās devās vai liposomāls PEG doksorubicīns. Klīniskajos pētījumos: almetuzumabs, metotreksāts u. c.

**Prognoze** Relatīvi labdabīga norise vairāku gadu garumā, pēc tam bieži ātra dekompenšācija ar audzēju veidošanos ādā un letālu iznākumu.

## **Perifērās T šūnu limfomas** [C84.4]

## **Angioimunoblastiska T šūnu limfoma** [C86.5]

**Sinonīmi** Agrākie nosaukumi “angioimunoblastiska limfadenopātija” (AILD), “limfogranulomatoze X”.

**Definīcija** Saslimšanas maksimums ap 60 gadu vecumu. Vairākumā gadījumu diagnosticējot slimība ir vēlīnā stadijā. Limfomas šūnas veidojas no folikulārajām T līdzētājšūnām (FTH). Histoloģija: CD21+ folikulāro dendrītisko šūnu hiperplāzija un FTH marķieru ekspresija: CD4, CD10, CXCL13, CCR5, ICOS. 90 % pacientu izteikta B simptomātika (drudzis, nakts svīšana, svara zudums). Ātri mainīga limfadenopātija, izteiktas iekaisuma pazīmes (EGĀ un CRO ļoti augsti), anēmija, hipergammaglobulinēmija, ādas ekzantēma un autoimūnas pazīmes.

## **Ekstranodulāra NK / T šūnu limfoma pēc nazālā tipa** [C86.0]

Citoplazmatiskā CD3 ekspresija (epsilon ķēde). Āzijā bieži ar EBV saistīta. Lokalizētu stadiju gadījumā iesaka staru terapiju (pilnīga remisija ap 65 %, no tiem pusei ilgtermiņa). Augsta sistemātisku recidīvu riska dēļ, papildus indicēta arī ķīmijterapija ar L-asparagināzi vai antraciklīnus saturošām polikīmijterapijas shēmām (piemēram, SMILE, CHOP) (sk. tālāk).

## **Lielšūnu anaplastiskā limfoma (T un NK šūnu tips)**

[C84.6 (ALK pozitīva) C84.7 (ALK negatīva)]

**Epidemioloģija** Līdz 30 % NHL bērniem, 3 % NHL pieaugušajiem.

Klīniski un histoloģiski heterogēna grupa, kuras gadījumā audzēja šūnas ekspresē CD30 antigēnu. Līdz 80 % atrod translokāciju t(2;5)(p23;q35) un pozitīvu ALK antigēnu P80. Nodulāru formu diagnoze un terapija ir kā agresīvu B šūnu limfomu gadījumā. ALK pozitīvām formām ar translokāciju ir t(2;5) ir labāka prognoze nekā ALK negatīvajām formām.

## **T priekštečšūnu limfoblastiskā limfoma**

T limfoblastiskā limfoma ir T priekštečšūnu ALL nodāls variants. Par robežu starp ALL un limfoblastisko limfomu parasti uzskata 25 % blastu infiltrāciju.

**Terapija** Visas perifērās T šūnu limfomas ārstē ar antraciklīnus saturošām polikīmijterapijas shēmām (piemēram, CHOP vai CHOEP), agresīvas norises gadījumā ar sekojošu autologu cilmes šūnu transplantāciju. Pilnīga remisija tiek sasniegta ap 60 % pacientu; ap 50 % šo pacientu divu gadu laikā ir recidīvs.

Recidīva gadījumā nav standarta terapijas; atkarībā no stāvokļa var veikt allogēna cilmes šūnu transplantāciju.

Klīniskajos pētījumos izmanto terapiju intensificējošus protokolus. Noteiktas histoloģijas gadījumā pētījumos iespējams lietot specifisku terapiju (piemēram, anti-CD30 antivielas lielšūnu anaplastiskas limfomas gadījumā).



***Piezīme.*** CHOP: ciklofosfamīds, hidroksidaunorubicīns (doksorubicīns), vinkristīns, prednizolons – CHOEP: papildus etoposīds.

**Prognoze** Perifēru T šūnu limfomu prognoze ir ievērojami sliktāka nekā agresīvām B šūnu limfomām. Vidējais bezprogresijas ilgums ir 14 mēneši, vidējais dzīves ilgums ir trīs gadi.

T limfoblastiskajai limfomai ir vēl sliktāka prognoze, tā bieži tiek ārstēta analogi T priekštečšūnu akūtai limfātiskai leukēmijai, izvērtējot iespējas allogēnu cilmes šūnu transplantācijai.

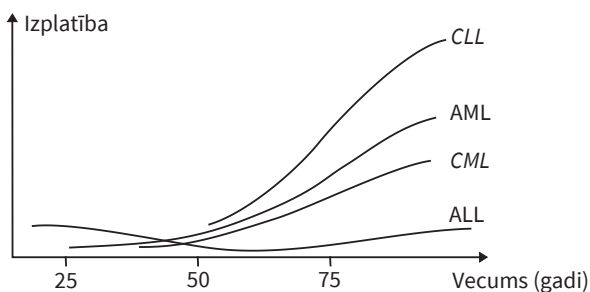
# LEIKĒMIJAS [C95.90]

**Vēsture** Leikēmija nozīmē ‘baltās asinis’, un apzīmējums ir attiecināms uz paplašināto leikocītu joslu pēc asins centrifugēšanas leikēmijas pacientiem ar ļoti augstu leikocītu skaitu. Šo terminu hroniskas mieloīdās leikēmijas sakarā ieviesa Rūdolfs Ludvigs Karls Virhovs (*Virchow*).

**Definīcija** Sistematizēta, difūza, autonoma leikocītu proliferācija. Maligna šūnu klona izplatīšanās ar vispārēju asins veidojošo kaulu smadzeņu iesaisti un iespējamu sekojošu ekstramedulāro orgānu infiltrāciju un leikēmisko šūnu izskalošanu asinīs.

## Trīs slimības grupas

1. Akūta leikēmija (AL) [C95.00]: akūta limfātiska (ALL) [C91.00] un akūta mieloīda leikēmija (AML) [C92.00].
2. Hroniska mieloīda leikēmija (CML) [C92.10].
3. Hroniska limfātiska leikēmija (CLL) [C91.10].



## Epidemioloģija

- ALL: 1,5 no 100 000 iedzīvotāju gadā.
- AML: 3,7 no 100 000 iedzīvotāju gadā.
- CLL: 4 no 100 000 iedzīvotāju gadā.
- CML: 2 no 100 000 iedzīvotāju gadā.

**Nem vērā!** Akūtai leikēmijai divi maksimālās saslimstības vecumi: bērnu vecumā galvenokārt ALL, lielākā vecumā galvenokārt AML.

**Taksonomija** CLL tiek klasificēta gan kā leikēmija, gan kā NHL.

Hodžkina limfoma	Nehodžkina limfoma	CLL	Hroniska	CML
		ALL	Akūta	AML
L E I K Ē M I J A				

## Leikēmijas sekas

1. Normālas hemopoēzes nomākums, kas izpaužas kā anēmija, granulocitopēnija, trombocitopēnija → sekas: vājums, bakteriālas infekcijas, tieksme uz asiņošanu.
2. B un T limfocītu sistēmas veidošanās bojājumi, kas rada infekciju risku.
3. Iespējama orgānu infiltrācija un to bojājumi.

## Akūta leikēmija [C95.00]

**Definīcija** Maligna, klonāla hemopoētisko šūnu neoplāzija: maligna kaulu smadzeņu cilmes šūnu aizvietošana ar priekštečšūnu perēkļiem un nenobriedušo blastu izskalošanu asinīs. Sekas ir pancitopēnija perifērajās asinīs ar attiecīgo simptomātiku. "Nenobriedušas" ir citoloģisks termins, kas apzīmē leikēmisko šūnu morfoloģiju. "Akūts" ir klīnisks jēdziens, kas attiecināms uz slimības norisi. Vairākumā gadījumu ir spēkā abi jēdzieni, jo nenobriedušu šūnu leikēmijai parasti ir akūta norise. Tomēr leikēmijas ar mielodisplastisku priekšstadiju var noritēt gadiem ilgi, līdz tās izpaužas kā akūtas leikēmijas.

**Epidemioloģija** ALL izplatība 1,5 no 100 000 gadā, AML 3,7 no 100 000 gadā.

80 % akūtu leikēmiju bērniem ir ALL (biežākā malignā slimība bērniem).

80 % akūtu leikēmiju pieaugušajiem ir AML, biežums palielinās ar vecumu.

### Etioloģija

1. **Vīrusi:** HTVL1 (vai 2) vīruss izraisa īpašu formu jeb T-ALL, kas vērojama Japānā un Karību jūras reģionā.
2. **Kaulu smadzeņu bojājums:**  
Benzols, šķīdinātāji, citostatiķi (20 %): alkilizējošie, topoizomerāzes II inhibitori; iespējams, arī pesticīdi, hlormfenikols, fenilbutazons u. c. kaitīgas vielas.  
Jonizējošais starojums (piemēram, Hiroshima, 32P īstās policitēmijas terapija): visa ķermeņa apstarošana pieaugušajiem sākot no 1 Gy devas (30 mGy auglim) divkārtšo leikēmijas risku.
3. **Ģenētiskie faktori:** palielināts ALL risks 21 trisomijas gadījumā – Dauna sindroms, ataksija, teleangiektāzijas u. c.
4. **Hemopoēzes slimības kā AML risks:** mielodisplastisks sindroms, aplastiska anēmija, mieloproliferatīvas slimības (osteomielifibroze, īstā policitēmija) vai paroksizmāla nokturāla hemoglobīnūrija.

**Patogēnēze** Kaitīgo vielu iedarbe → ģenētiski bojājumi (piemēram, hibrīdgēnu veidošanās translokācija rezultātā) → hemopoētisko šūnu neoplastiska transformācija un ekspansija uz normālas hemopoēzes rēķina. Klīniskā simptomātika veidojas progresējošas kaulu smadzeņu nepietiekamības dēļ.

**Patoloģija** Kaulu smadzenēs un asinīs mazdiferencēti vai **nediferencēti blasti ar liekiem, atipiskiem kodoliņiem un mazu, bazofilu citoplazmas rajonu**. Mieloblastiskās leikēmijas gadījumā citoplazmu līdz 25 % veido **Auera ķermeņi**. AML-M3 gadījumā (promielocītu leikēmija) stabīņi var būt sakopoti saišķos (*faggot cells*).

Atkarībā no tā, vai iespējams noteikt leukēmisko šūnu izcelsmi, **akūtas leukēmijas** sauc par **mieloidām (AML)**, **limfātiskām (ALL)** un retos gadījumos nediferencētām (*AUL*), reti arī bifenotiskas un bilineāras. Taču katrā konkrētā gadījumā leukēmiskās šūnas ir viendabīgas. Tipiski ir kļūda vidējā granulopoēzes posmā (*hiatus leucaemicus*).

**Manifestācijas orgānos:** kaulu smadzenes, liesa, aknas, limfmezgli; vēlīnās stadijās leukēmiskie infiltrāti daudzos orgānos, piemēram, nierēs, plaušās, ādā (hloroma), smadzenēs: *meningeosis leucaemica* – visbiežāk ALL gadījumā – komplikāciju un recidīvu iemesli.

### **Akūta mieloīda leukēmija (AML) [C92.00]**

#### **Akūtas mieloīdās leukēmijas FAB klasifikācija** (*French-American-British group*) pēc morfoloģiskiem kritērijiem

AML apakštipi	Citoķīmiski pozitīvs:
M0 Minimāli diferencēta AML	–
M1 AML bez nobriešanas	POX
M2 AML ar nobriešanu	POX
M3 Akūta promielocītu leukēmija (APL)	POX
M4 Akūta mielomonocitāra leukēmija	POX un esterāze
M5 Akūta monocitāra leukēmija	esterāze
M6 Akūta eritroleikēmija	–
M7 Akūta megakarioblastu leukēmija	–

POX – mieloperoksiādes reakcija; esterāze – alfa naftilacetāteresterāzes reakcija (alfa NE).

M0 apakštipu pierāda ar mielogiskās šūnu rindas imūncitoloģiskajiem marķieriem (CD13, CD33, CD65).

#### **PVO 2008. gada klasifikācija** (saīsināta)

- **AML ar noteiktām citoģenētiskām hromosomu pārmaiņām** (sk. tālāk), 11 % pacientu.
- **AML ar MDS** (mielodisplastiskais sindroms), 6 %.
- **Ierobežotas terapijas AML.**
- **Citas AML formas** (FAB apakštipi, retākas formas), 81 %.

#### **Divas AML galvenās grupas**

1. AML bez hromosomu aberācijām (48 %): NPM1-, FLT3-, CEBPA mutācija-, MLL-PD: ārstēšanas efektivitāte 30 %.
2. AML ar hromosomu aberācijām (52 %) → divas apakšgrupas:
  - 2.1. AML ar līdzsvarotām hromosomu pārmaiņām (bez DNS zuduma): t(8;21), t(15;17), inversija (16): ilgtermiņa ārstēšanas efektivitāte → 60 %.
  - 2.2. AML ar nelīdzsvarotām hromosomu pārmaiņām, zaudējot vai pievienojot hromosomālo materiālu: ārstēšanas efektivitāte mazāk par 15 %.

## AML iedalījums prognozes grupās atkarībā no citoģenētikas un molekulārajām mutācijām (*European LeukemiaNet*):

Prognozes grupa	Ģenētiskais apakštips
<b>Labvēlīga prognoze</b> (zems risks)	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(15;17)/PML-RARA (APL-RARalfa)</li> <li>t(8;21)/AML-ETO RUNX1-RUNX1T1 kodolu saistošais faktors (<i>CBF</i> AML)</li> <li>inv (16)/t(16;16) CBFβ-MYH11</li> <li>Izolēta NPM1 mutācija (normāls kariotips)</li> <li>Izolēta CEBPA mutācija (normāls kariotips)</li> </ul>
<b>Vidēja prognoze</b> (vidējs risks)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normāls kariotips bez molekulārģenētiskām pārmaiņām: NPM1 mutācija un FLT3 garuma mutācija (normāls kariotips); NPM1 pirmatnējā tipa bez FLT3 garuma mutācijas (normāls kariotips)</li> <li>Trisomija 8; t(9;11)/MLL3-MLL</li> </ul>
<b>Nelabvēlīga prognoze</b> (augsts risks)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kompleksas aberācijas (trīs vai vairāk hromosomālu anomāliju)</li> <li>Monosomija 5 vai 7; del (5q): del (7)</li> <li>t(6;9)(p23;q34) DEK-NUP214; t(v;11)(v;q23) MLL <i>Rearrangement</i></li> <li>3. hromosomas anomālijas (RPN1-EVI1)</li> <li>MLL-PTD</li> </ul>

**Piezīme.** Izcelti trīs piemēri mērķterapijas iespējām (sk. tālāk).

### AKūta limfātiska leikēmija (ALL) [C91.00]

ALL apakštips	Morfoloģija
L1 – bērnu tips	Galvenokārt neliela izmēra blasti
L2 – pieaugušo tips	Heterogēna šūnu populācija
L3 – Bērķita tips	Galvenokārt blasti

ALL citoķīmija: PAS+; peroksidāze un esterāze–  
ALL imūntipi un cito-/molekulārģenētika (GMALL)

Apakštips	Marķieris	Izplatība pieaugušajiem	Tipiskas aberācijas	
			citoģenētika	molekulārģenētika
<b>B šūnu ALL</b>	HLA-DR+ TdT+, CD19+, bieži CD79a+, CD22+	76 %		
<b>B priekštečšūnu ALL</b>		72 %, no tiem:		
• Pro-B ALL	CD10-	11 %	t(4;11)	ALL1-AF4
• <i>Common</i> ALL	CD10+	49 %	t(9;22)	BCR-ABL
• Pre-B ALL	cy-IgM+	12 %	t(9;22), t(1;19)	BCR-ABL, E2A-PBX1
• Nobriedušo B ALL	s-IgM+	4 %	t(8;14)	MYC-IgH
<b>T šūnu ALL</b>	TdT+, cyCD3+, CD7+	24 %, no tiem:	t(10;14)	LMO-TCR; TAL1-TCR
• Agrīno pro- un pre-T ALL	CD2-, sCD3-, CD1a-	6 %	t(1;14)	
• Vidēja brieduma T ALL	CD2+, CD1a+, sCD3+	12 %		
• Nobriedušo T ALL	CD2+, CD1a-, sCD3+	6 %		

### **Piezīme. Hromosomālas anomālijas hematoloģisko neoplāziju gadījumā:**

- Skaita aberācijas: vienas vai vairāku hromosomu zaudēšana vai pievienošana.
- Strukturālas aberācijas: hromosomas segmenta zudums vai pievienošana.
- Inversija: hromosomas daļas apgriešanās par 180 grādiem hromosomas ietvaros.
- Līdzsvarota translokācija: segmentu apmaiņa starp divām hromosomām bez ģenētiskā materiāla zuduma vai pievienošana.
- Reciproka gēnu savienošana: translokācijas apvidu savienošanās ar normā ne blakus esošiem hromosomas segmentiem.

**Svarīgākās ALL translokācijas:** nelabvēlīga prognoze ir translokācijai t(9;22)(q34;q21) [BRC-ABL], kuru atrod ap 25–30 % visu pieaugušo ALL pacientu (bērniem tikai 5 %; CML gadījumā 95 %), ko citoģenētiski konstatē kā Filadelfijas hromosomu (Ph). Šajā gadījumā iespējama specifiska terapija ar imantinibu (sk. tālāk). Tāpat nelabvēlīga ir t(4;11)(q21;q23)[MLL-AF4]. Translokācija t(12;21)(p13;q22) bieži vērojama bērnu ALL gadījumā (20–30 %) un tiek saistīta ar labvēlīgu prognozi. T(8;14)(q24;q32) [IGH-MYC] ir tipiska nobriedušas B ALL gadījumā.

### **Riska grupas**

#### **Nelabvēlīgi ALL prognozes faktori:**

Leikocīti > 30 000/μl

Vecums > 50 g.

Citoģenētika: t(9;22), t(4;11)

Apakštīpi: pro-B ALL, agrīno un nobriedušo T ALL

Laika posms līdz remisijai > 3 ned.

Augsts MRD līmenis (sk. tālāk) pēc agrīnas konsolidācijas

#### **Nelabvēlīgi AML prognozes faktori:**

Leikocīti > 100 000/μl

Vecums > 60 g.

Terapijas cikli līdz remisijai > 1

Citoģenētika: abn (q3), -5/5q-, -7/7q-,

abn (12p), abn (17p), kompleksas

kariotipa pārmaiņas

Apakštīpi: AML pēc MDS, ierobežotas terapijas AML

### **Klīniskā aina**

**Vispārējie simptomi** ar īsu anamnēzi: nogurums, drudzis, nakts svīšana.

#### **Pancitopēnijas izraisīti simptomi:**

- **Bakteriālu infekciju veidošanās** granulocitopēnijas dēļ, ādas-ģlotādas pāreju iekaisums, sēnīšu infekcijas (kandidoze).
- **Anēmijas radīti simptomi** (bālums, dispnoja, nogurums).
- **Asiņošanas** trombocitopēnijas dēļ, iespējams DIK (īpaši promielocītu leukēmijas gadījumā).

#### **Citi simptomi:**

- Iespējama limfadenopātija (30 %), splenomegālija, retāk hepatomegālija (biežāk bērniem).
- Hipertrofisks gingivīts mielomonocitāras (M4) un monocitāras (M5) leukēmijas gadījumā.
- *Meningeosis leucaemica*, īpaši acs mugurējo struktūru infiltrācijas un daudzveidīgu neiroloģisku simptomu gadījumā.
- Leikēmiska ādas un orgānu infiltrācija, bērnu ALL iespējamas kaulu sāpes.

- Asiņošanas DIK (diseminēta intravazāla koagulācija) rezultātā un sekundāra hiperfibrinolīze akūtas promielocītu leikēmijas (APL) gadījumā.
- Ļoti augsta leikocītu skaita gadījumā iespējami mikrocirkulācijas traucējumi (leikostāze).

### Laboratoriskie izmeklējumi

#### • **Asinsaina, kaulu smadzeņu citoloģija un histoloģija:**

- Leikocītu skaits kā tāds nav noteicošais, jo leikēmijas gadījumā var būt **normāls, paaugstināts vai pazemināts** (40 % gadījumu diagnosticēšanas brīdī tas ir normāls vai samazināts). Tikai nenobriedušo šūnu elementi asinīs un kaulu smadzenēs apstiprina diagnozi (stāvokli, kad leikēmiskie blasti atrodas tikai kaulu smadzenēs apzīmē kā aleikēmisku stāvokli). Pēc definīcijas diagnozes noteikšanai (arī limfoblastiskai un Bērķita limfomai) blastu daļai kaulu smadzenēs jābūt vairāk par 25 % visu kodolaino šūnu ALL un vairāk par 20 % AML diagnozei (tostarp arī mielodisplastiskajam sindromam).
- Asinīs pancitopēnija: **anēmijas, granulocitopēnija, trombocitopēnija.**

**Atceries!** Ja eritrocītu, leikocītu un trombocītu skaits ir normāls, ar vislielāko varbūtību akūta limfātiska vai mieloida leikēmija tiek noliegta.

- Paaugstināts EGĀ, iespējams, paaugstināta urīnskābe un LDH (palielināta šūnu sabrukšana).
- Likvora citoloģija ALL un M5-AML gadījumā (kontrindikācija ir trombocitopēniska tieksme uz asiņošanu).
- **Citoķīmija, citoģenētika, imūna tipēšana.**
- **Molekulārā ģenētika**, marķiera identifikācija minimālu atlieku slimībai (*minimal residual disease, MRD*) izvērtēšanai; robeža ir 1 leikēmijas šūna uz 10 000 šūnām. MRD diagnostiku arvien vairāk izmanto terapijas kontrolei, prognozes novērtēšanai un agrīnu recidīvu (“molekulārais recidīvs”) noteikšanai.

### Diferenciāldiagnoze

- Limfadenopātija ar atipiskiem limfocītiem asinsainā: **mononukleoze** (mononukleozes gadījumā krāsaina asinsaina ar reaktīviem limfocītiem; trombocīti un eritrocīti parasti normāli, pozitīvs Pola-Banela (*Paul-Bunnell*) tests vai antivielu titrs pret EBV).
- Pancitopēnija: **aplastiskais sindroms, mielodisplastiskais sindroms un pernicioza anēmija.**

**Diagnostika Klīniskā aina** – asinsaina un kaulu smadzeņu atrade ar citoķīmiju, citoģenētiku un imūntipēšanu.

### Terapija

Riskiem pielāgota terapija pēc pētījumos izstrādātajiem protokoliem. Terapijas atlikšana par vairāk nekā piecām dienām pasliktina prognozi! **Mērķis:** leikēmiski transformēto šūnu eradikācija ar pilnīgas remisijas sasniegšanu (sk. tālāk) un izveseļošanās.

#### **A. Simptomātiska: atbalstoša terapija**

Higiēnas pasākumi, mikrobu ierobežošana vidē, infekciju profilakse ar rīkles un gastrointestinālā trakta selektīva dekontaminācija ar lokālas darbības antibiotikām un

pretsēnīšu līdzekļiem. Eritrocītu un trombocītu substitūcija pēc vajadzības. Drudža gadījumā plaša spektra antibiotikas (sk. nodaļu "Drudzis").

Citostatiķu izraisīta **tumora līzes** sindroma profilakse: pietiekama hidratācija, allopu-  
rinols, iespējams, razburikāze, pirms fāzes ķīmijterapija.

## B. Ķīmijterapija

**Mērķis: pilnīgas remisijas (CR)** sasniegšana – asins un kaulu smadzeņu ainas normalizēšanās (kaulu smadzenēs blastu šūnas mazāk nekā 5 %) un iespējamo ekstramedulāro manifestāciju pazušana. Lai to panāktu, ar 1) remisiju **inducējošu terapiju** ma-  
ligno šūnu skaits jāsamazina vismaz par 30 %. Ar sekojošu 2) **konsolidējošu terapiju**  
un 3) reindukcijas terapiju leukēmijas šūnu skaits būtu jāturpina samazināt. Tam seko  
4) **remisiju uzturošā terapija**.

### 1. ALL bērna vecumā

Terapijas shēma atšķiras atkarībā no tā, vai leukēmija ir B-ALL vai nav B-ALL; vai augsta riska (piemēram, ar t(9;22)) vai ne:

- **Pirmsfāzes terapija** augsta leukēmijas šūnu skaita gadījumā (> 25 000/μl) ar prednizolonu un vinkristīnu.
- **Remisiju inducējoša terapija ar deksametazonu, vinkristīnu, daunorubicīnu, L-asparagināzi** 95 % rada pilnu remisiju. Protokolos izmantoti arī citi citostatiķi.
- **Extracompartment terapija: CNS bojājumu profilaksei** metotreksāts intratekāli un sistēmātiski. Papildus riska pacientiem, kā arī pacientiem ar CNS iesaisti galvaskausa apstarošana (izņemot pirmajā dzīves gadā).
- **Reindukcijas terapija:** indukcijas terapijas atkārtošana un
- **uzturošā terapija** vismaz 24 mēnešus, piemēram, ar metotreksātu, 6-merkaptopurīnu u. c.

**Terapijas rezultāti: pēc pieciem gadiem izdzīvojuši vairāk nekā 85 % bērnu.** Ilgtermiņa izdzīvošana bērniem, kuriem diagnozes noteikšanas brīdī konstatēts normāls vai viegli paaugstināts leukocītu skaits un kuriem pēc pirmās indukcijas terapijas recidīvs nav veidojies.

### 2. ALL pieaugušajiem un pusaudžiem, kas vecāki par 15 gadiem

- Pacientu ārstēšanai vajadzētu būt klīnisko pētījumu ietvaros. Starptautiski atzīta standartterapija neeksistē. Terapijas fāzes un citostatiķi ir līdzīgi bērna vecuma terapijā izmantotajiem.

**Rezultāti:** prognoze ir sliktāka nekā bērniem. Izdzīvo ap 50 % pacientu, vecāki par 65 gadiem 20–30 %. Prognostiski labvēlīgāka ir nobriedušo B-ALL (trīs gadu dzīvildze ap 80 %), kuri tikuši ārstēti ar ķīmijterapiju un anti-CD20 antivielu rituksamību.

### 3. AML pieaugušajiem

**Riskam pielāgota terapija** pēc dažādu AML grupu protokoliem:

- **Indukcijas terapija:** piemēram, 7 + 3 shēma, divi cikli: 1.–7. diena Ara-C (citara-  
bīns); 3.–5. diena daunorubicīns vai idarubicīns: pilnīga remisija 60–80 %.

\* Differenzialdiagnoze „Fieber“. Herold Gerd und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 911–912.



- **Konsolidējošā terapija:**

Rekomendācijas vecumā līdz 60 gadiem:

Zema riska AML gadījumā: trīs līdz četri AraC cikli.

Vidēja vai augsta riska gadījumā allogēna cilmes šūnu transplantācija pirmajā remisijā.

AML ģenētiski definēto apakšgrupu gadījumā var izmantot **mērķtiecīgu preparātu indukcijas terapiju (*targeted therapies*)** (bieži klīniskajos pētījumos):

- AML ar FLT3 mutāciju: terapija ar FLT3 inhibitoriem midostaurīnu, sorafenību.
- Kodolu saistošo faktoru (*CBF*) AML: terapija ar decitabīnu vai tirozīnkināzes inhibitoriem c-KIT vai JAK mutācijas gadījumā.

Par 60 gadiem vecākiem pacientiem nav standarterapijas rekomendāciju (dažādi protokoli pētījumu ietvaros).

- **Uzturošā terapija:** parasti pētījumu ietvaros (dažādi protokoli).

**Rezultāti:** pilnīga remisija 60–80 %. Ar intensīvu ķīmijterapiju var iznīcināt līdz 99,9 % leukēmijas šūnu; atlikušās šūnas tomēr vairākumam pacientu, par spīti intensīvai konsolidējošai terapijai, nevar iznīcināt. **Piecu gadu bezrecidīvu posms** ap 30–40 %, atkarībā no akūtās leukēmijas tipa, pacienta vecuma, citoģenētikas, pavadošajiem riska faktoriem, blakusslimībām un terapijas shēmas. Agrīns recidīvs ir prognostiski nelabvēlīgs. Lielākās izveseļošanās iespējas ir ar allogēnu cilmes šūnu transplantāciju.

### C. Allogēna cilmes šūnu transplantācija

#### C1. Mieloablātīva hemopoētisko šūnu allogēna transplantācija no:

- **perifērajām asinīm (*PBSCT*)**; biežāk lietotā metode;
- kaulu smadzenēm (*BMT*);
- no nabassaites asinīm (*UCBT*).

#### **PBSCT priekšrocības:**

- Donoram relatīvi viegla procedūra, perifēro cilmes šūnu ieguve, izmantojot leikoforēzi.
- Asinsainas atjaunošanās notiek ātrāk (apmēram 10 dienās *PBSCT* gadījumā, salīdzinājumam ap 20 dienu pēc *BMT*).

**Indikācijas:** balstītas uz individuāla riska izvērtēšanu. Pacientam jābūt bez aktīvām infekcijām, remisijā, jaunākam par 50–60 gadu vecumu un bez smagām blakusslimībām. Cilmes šūnu transplantācija tiek veikta, sasniedzot pirmo remisiju augsta riska pacientiem (piemēram, ALL ar t(9;22) vai AML ar FLT3-ITD), vai recidīva gadījumā vidēja un zema riska pacientiem. **Priekšnosacījumi:** histoloģiski saderīga donora esamība: **donoram radniekam** jābūt HLA identiskam (*MRD: matched related donor*; iespējamība brāļu un māsu gadījumā: 25 %), un, sajaucot donora un recipienta limfocītu kultūru, tās nedrīkst viena otru stimulēt (MLC negativitāte). **Neradniekam donoram** nepieciešama arī DR savienojamība, un donora asinis drīkst būt tikai neliels skaits citotoksisko limfocītu priekšteču.

**Principi:** sagatavojoša augstas devas citostatiķu terapiju un sekojošu visa ķermeņa apstarošanu ar ap 10 Gy (frakcionēti). **Mērķis:** leukēmijas iznīcināšana un

imūnsupresija. Tad intravenoza donora cilmes šūnu ievade → hemopoētiskās šūnas novietojas pacienta kaulu smadzenēs; iespējams panākt ilglaicīgu remisiju “**donors pret leukēmiju**” (GVL) efekta dēļ.

Rezultāti. Ja transplantācija notiek AML pirmās remisijas gadījumā, 10 gadu dzīvildze ap 50 %. Vēlākas transplantācijas gadījumā 10 gadu dzīvildze mazāk par 30 %. Rezultāti ar transplantātu no neradinieku donora (*matched unrelated donor, MUD*) ir līdzīgi kā radinieku donora gadījumā (nav nozīmīga terapijas letalitātes pieauguma).

### **Biežākās komplikācijas pēc allogēnas cilmes šūnu transplantācijas:**

#### **1. Toksiskas sagatavošanas terapijas blaknes:**

- **Agrīna toksicitāte:** slikta dūša / vemšana, matu izkrišana, mukozīts, diareja, hemorāģisks cistīts, kardiomiopātija, hepātisko vēnu okluzīva slimība (*veno occlusive disease, VOD* – sinusoidālais obstrukcijas sindroms (SOS) ar hepatomegāliju, dzelti, ascītu). Terapija: iespējama ar defibrotīdu (sk. Portālās hipertensijas ārstēšana).

Reti – kapilāru caurlaidības (*capillary leak*) sindroms (ar vispārēju tūsku, ascītu, hipovolēmisku šoku).

- **Vēlīna toksicitāte:** gonādu nepietiekamība, bērniem augšanas traucējumi, sekundāri audzēji.

#### **2. Infekcijas:**

- Bakteriālas (iespējams, arī sēnīšu) **septiskas** infekcijas, visbiežāk aplastiskās fāzes laikā, trešajā nedēļā pēc cilmes šūnu transplantācijas.
- **Intersticiāla pneimonija** (20 %), visbiežāk **citomegalovirusa** (augsta letalitāte) un citu **nosacīti patogēnu infekciju** izraisīta ilgstošajā imūnsupresīvajā fāzē pēc cilmes šūnu transplantācijas (kritiskā fāze ir pirmie trīs mēneši, pēc pirmā gada imūnā sistēma atkal ir stabila).

#### **3. Graft versus host disease (GvHD) [T86.09]**

- **Akūta GvHD** (līdz 50 %) 100 dienu laikā pēc cilmes šūnu transplantācijas: alloreaktīvie donora limfocīti visbiežāk rada trīs orgānu bojājumus: ādas (makulopapulozī izsitumi, eritrodermija), zarnu trakta (**enterīts** ar diareju / vēdera izejas biežumu līdz 20/24 h, šķidruma zudumu vairāki litri/d un **tenesms** līdz pat peritonītam), aknu (**hepatīts**); četras smaguma pakāpes.

**Diagnostika:** klīniski, iespējama arī biopsija / histoloģija.

**Terapija:** papildus standarta imūnsupresijai (piemēram, ciklosporīns A vai takrolīms) augstas devas glikokortikoidi; neefektivitātes gadījumā TNF alfa anti vielas un, iespējams, atbalstoša terapija (hidratācija, elektrolīti, asins produkti, svaiga plazma u. c.).

**Profilakse:** ciklosporīns A un metotreksāts. Eritrocītu un trombocītu koncentrātu apstarošana pirms transfūzijas.

- **Hroniska GvHD** (bērniem 30 %, pieaugušajiem 50 %): veidojas vēlāk nekā 100 dienu pēc cilmes šūnu transplantācijas. Norise līdzīga kolagenozēm: Sika (*Sicca*) sindroms, ādas pārmaiņas: papulozi izsitumi (līdzīgi sarkanās plakanās

mezgliņēdes (*lichen ruber planus*) izsitumiem), gļotādas: erozīva gļotādas mezgliņēde; holestātisks hepatīts, zarnu iesaiste, plaušas u. c.

4. **Terapija:** nav vienota standarta. Azacitidīns un donora limfocīti → pilnīga remisija 20 %; nepieciešamības gadījumā indukcija un otrreizēja cilmes šūnu transplantācija, paliatīva terapija.

## C2. Allogēna cilmes šūnu transplantācija bez mieloablācijas

Šajā gadījumā neizmanto augstas devas visa ķermeņa apstarošanu un papildus ķīmijterapijai tiek gaidīts HLA atbilstīgu cilmes šūnu un donora limfocītu veidots GVL efekts. Recidīvu gadījumā tiek izmantotas donora limfocītu infūzijas (adaptīva imūnterapija, DLI).

**Priekšrocības:** salīdzinājumā ar mieloablatīvu “sagatavošanu” samazināta ar terapiju saistītā mirstība (ap 15 % pret 30 %) → tādējādi iespējams izmantot arī pacientiem, kas vecāki par 55 gadiem.

**Trūkumi:** lielāks transplantāta atgrūšanas risks (mieloablatīvas “sagatavošanas” gadījumā risks ir nenozīmīgs).

Klīniskajos pētījumos tiek pētīta allogēna cilmes šūnu transplantācija ar adaptīvo imūnterapiju: šajā gadījumā pēc “sagatavošanas” un cilmes šūnu transplantācijas tiek ievadīti donora T limfocītu apakštipi, tādējādi mazinot GvH reakcijas un CMV reaktivācijas risku.

## D. Specifisku leukēmijas formu terapija: piemēram:

- **Akūtas promielocītu leukēmijas (APL) terapija** ar all-trans-retīnskābi (ATRA, tretinons (*Vesanoïd*<sup>®</sup>)) ir efektīva pacientiem ar pierādītu pozitīvu PML/RAR alfa gēnu. Retīnskābe veicina leukēmijas šūnu diferencēšanos nobriedušos granulocītos ar mitotiskās aktivitātes zaudēšanu. Tretinoīnu lieto kombinācijā ar arsentrioksīdu (ATO) (remisija līdz 100 %, labvēlīgākā pieaugušo leukēmiju apakšforma). Blakusparādības: ATRA sindroms veidojas, granulocītiem aizsprostojot plaušu kapilārus; asiņošanas. ATO ir hepato- un kardiotoxisks. Alternatīva ir ATRA kombinācijā ar ķīmijterapiju (antraciklīns, citarabīns), kas ir ar līdzīgu efektivitāti, taču sliktāku pānesamību.
- **Ph-pozīvās ALL un eozinofilās leukēmijas terapijai** ar tirozīnkināzes inhibitoru imantinību (*Glivec*<sup>®</sup>) ir augsta remisiju ierosinoša efektivitāte, elektivitāti palielina kombinācija ar ķīmijterapiju.
- **Rezistentas vai recidivējošas B-ALL terapija** ar bispecifisko CD19-CD3-antivielu blinotumumabu (*Blincyto*<sup>®</sup>).
- Vecākiem AML/MDS pacientiem paliatīvai terapijai izmantojami arī zemas devas azacitidīns vai Ara-C.

## Hroniska mieloīda leukēmija (CML) [C92.10]

**Sinonīmi** Hroniska mieloze.

**Definīcija** CML pamatā ir maligna pluripotenta kaulu smadzeņu cilmes šūnu pārveidošanās. CML attīstībai no bcr-abl translokācijas un monoklonālo cilmes šūnu pārveides līdz diagnosticēšanai nepieciešami vidēji seši gadi. Pārmērīgi producētie granulocīti ir funkcijspējīgi (atšķirībā no nenobriedušajiem blastiem akūtas leukēmijas gadījumā).

Klasiskā CML (ap 85 %) Ph+ bcr-abl+

Klīniski kā Ph+ (ap 10 %) Ph- bcr-abl+

Atipiskā CML (ap 5 %) Ph- bcr-abl-

**Epidemioloģija** 2 no 100 000 gadā; saslimšanas maksimums 60–65 gadu vecumā.

### Etioloģija

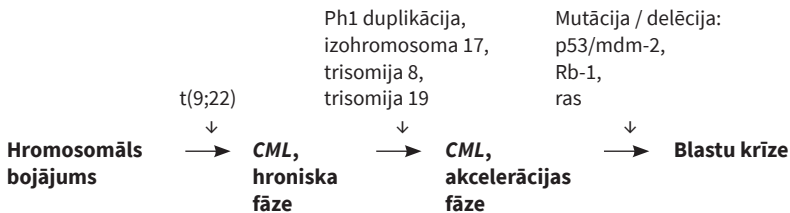
1. Jonizētais starojums (Hirosima, Nagasaki), benzols.
2. Nezināmi faktori (vairākumā gadījumu).

**Patogēnēze** Klasiskās CML gadījumā vēro reciproku translokāciju **t(9;22)(q34;q11)**.

**Saīsinātajai 22. hromosomai – Filadelfijas hromosomai (Ph)** – raksturīga bcr gēna reorganizācija, kas veidojas devītās hromosomas a-abl protoonkogēna translokācijas uz 22. hromosomas bcr gēna reģionu dēļ. Savienojoties veidojas **bcr-abl hibrīdgēns**. Šim hibrīdgēnam eksistē liels skaits mutāciju (tas ir svarīgi terapijai). Bcr-abl hibrīdgēns kodē **hibrīdproteīnu ar tirozīnkināzes aktivitāti** un proliferācijas veicinošu un apoptozi kavējošu aktivitāti. No trīs hibrīdgēna tiptiem (190, 210 un 230 kDa) 210 kDa sastopams visbiežāk.

**Piezīme.** Filadelfijas hromosomu atrod 20 % pieaugušo ALL un 5 % bērnu ALL, tā tiek saistīta ar sliktu prognozi.

Leikēmisko šūnu genoma traucējumi gadu laikā noved pie Ph dominējoša šūnu klona ar normālo Ph negatīvo šūnu hemopoēzes supresiju.



### Klīniskā aina Trīs slimības stadijas:

1. **Hroniskā stabilā fāze (CP):** nemanāms sākums, bieži stabila gadiem ilgi (4–6 g.)! Pavadošie simptomi: leukocitoze un splenomegālija – sākuma stadijā asimptomātiski, nereti nejauša atrade.

**Atceries!** CML vēlīnās stadijās bieži rada izteiktu splenomegāliju, kas var izpausties ar spiedošu sajūtu kreisajā parībā. Tipiski ir arī krūšu kaula (*sternum*) perkusijas vai kompresijas sāpes.

**Vispārēji simptomi:** iespējams nogurums, nespēks, nakts svīšana.

2. **Akcelerācijas fāze (AP)**. Pārejas fāze starp hronisko fāzi un blastu krīzi (ilgst apmēram gadu).

Atrades: 10–30 % blastu asinīs un bieži arī kaulu smadzenēs; asins bazofilija  $\geq 20\%$ , progresējoša leukocitoze, anēmija, trombocitopēnija, progresējoša splenomegālija, iespējams drudzis.

3. **Blastu krīze (BC)**. Divās trešdaļās gadījumu attīstās mieloīdā blastu krīze ar mieloīdo blastu un promielocītu pieaugumu  $> 30\%$  asinīs un bieži arī kaulu smadzenēs (īpaši ar interferonu ārstētiem pacientiem). Norise ir līdzīga akūtai leukēmijai, neārstēta ātri beidzas letāli. Visi pacienti, kas pirms tam nav aizgājuši bojā no komplikācijām, piedzīvo terminālu blastu reakciju.

**Komplikācijas** Iniciālas trombocitozes gadījumā iespējama tromboze, trombocitopēnijas gadījumā – asiņošanas; termināla mielofibroze, priapizms leukocitozes un trombocitozes dēļ.

### Laboratoriskie izmeklējumi

Hematoloģiska diagnostika:

- Perifērā asinsaina
  - **Leukocitoze** neitrofilo granulocītu skaita palielināšanās dēļ.
  - Leikocitārās formulas **novirze pa kreisi** sakarā ar **granulopoēzes** priekšteču līdz mieloblastu skaita palielināšanos; tipiski arī **bazofilija**.
  - Anēmija (60 %).
  - Sākotnēja trombocitoze (50 %), lai gan trombocītiem bieži vērojami funkciju traucējumi.
  - Vēlīnas mielofibrozes gadījumā iespējama sarkano kodolaino priekštečšūnu parādīšanās kā ekstramedulārās hemopoēzes sekas.

**Atceries!** *CML* rada augstāko leukocītu skaitu no visām leukēmijām (līdz  $> 500\,000/\mu\text{l}$ ).

Tas var novest pie **leikēmiskajiem trombiem** (**liesas infarkts**, tīklenes centrālo vēnu tromboze, leikēmiskais priapizms, miokarda infarkts u. c.). Leikēmiskie trombi jādiferencē no parastajiem trombocītiskajiem trombiem, kas arī var veidoties pavaidošas **trombocitozes** gadījumā.

Augstu leukocītu skaitu var atpazīt jau pēc ultracentrifugēšanas (plats leukocītu slānis).

- **Kaulu smadzenes:** mielopoēzes un bieži arī megakariopoēzes hiperplāzija. Arī **normā** kaulu smadzenēs kā proliferācijas rezerves atrodas vidējās šūnu attīstības stadijas (promielocīti, mielocīti). *CML* gadījumā savukārt šie elementi ir palielinātā skaitā. Tādējādi kaulu smadzeņu diagnostika ir tikai **kvantitatīva, diagnostiska funkciju pārbaude ir ierobežota**.

Granulopoēzes un eritropoēzes attiecība (G/E index) ir nobīdīta par labu granulopoēzei (PV gadījumā tas būs normāls vai samazināts).

**Asinīs** vēro arī **kvalitatīvas pārmaiņas**: tajās atrod šūnu priekšstadijas, kuras leikemoīdās reakcijas gadījumā nav konstatējamas (mieloblasti). **Pseido Gošē** (*Gaucher's*) **šūnu** konstatēšana kaulu smadzenēs ir prognostiski laba pazīme.

- **Citoģenētiska / molekulārbioloģiska diagnostika** (sk. tālāk).

## Diferenciāldiagnostika

1. **Osteomieloskleroze.** Arī raksturīga splenomegālija, leukocitoze ar formulas nobīdi pa kreisi, trombocitoze.
2. **Leikemoīda reakcija:**
  - a) **Mieloīda leikemoīda reakcija:** piemēram, hroniskas strutainas infekcijas gadījumā, sepses, G-CSF terapija u. c. Augsts leukocītu skaits (parasti vairāk par 100 000/ $\mu$ l), izteikta leukocitāras formulas nobīde pa kreisi ar toksisku granulāciju, bazofilo leukocītu trūkums, mieloblasti tikai ļoti retos gadījumos; splenomegālija (mazāk izteikta).
  - b) **Limfoīda leikemoīda reakcija.** Augsts limfocītu skaits dažu virālu infekciju un garā klepus gadījumā.
3. **Hroniska mielomonocitāra leikēmija (CMML).**

**Atceries!** CMML gadījumā nekonstatē Filadelfijas hromosomu, sārmainā leukocīt-fosfotāze nav izmainīta (pirmajā un otrajā gadījumā izteikti palielināta). Leikemoīdās reakcijas gadījumā blasti asinīs ir ļoti reti!

## Diagnostika

1. Klīniskie simptomi, **asinsaina**, kaulu smadzeņu citoloģija un histoloģija.
2. **Citoģenētika / molekulārbioloģija:** klasiskās CML gadījumā atrod **Filadelfijas hromosomu** (> 90 %) un **bcr-abl hibrīdgēnu**. Terapijas monitorēšana CML gadījumā ir **bcr-abl kvantificēšana** asinīs un kaulu smadzenēs.
3. **Citoķīmija:** sārmainās leukocīt-fosfotāzes aktivitāte izteikti samazināta (pārējo mieloproliferatīvo slimību gadījumā aktivitāte ir palielināta!).

## Terapija

Hematoloģiskajos centros kontrolētos klīniskajos pētījumos:

1. **Pirmās izvēles terapija bcr-abl pozitīvai CML hroniskā fāzē ar tirozīnkināzes inhibitoru (TKI): imatinibu, nilotinibu vai dasatinibu.**

Pilnīga hematoloģiska remisija (CHR)	- Leikocīti < 10 000/ $\mu$ l - Trombocīti < 450 000/ $\mu$ l - Asinsaina bez ganulocītu priekštečšūnām - < 5 % bazofilo leukocītu (visi parametri attiecas uz perifēro asinsainu) - Liesa nav palpējama	ap 95 %
Pilnīga citoģenētiska remisija (CCyR)	- 0 % Ph+	ap 75 %
Pilnīga molekulāra remisija (CMR)	- bcr-abl nav konstatējams	ap 25 % (imatinibs) ap 45 % (nilotinibs)
Bez progresijas dzīvildze pēc sešiem gadiem vairāk par 90 %		

Arī CMR gadījumā CML ar TKI, iespējams, nav pilnīgi izārstējama, jo pavisam agrīnās leikēmiskas cilmes šūnas netiek iznīcinātas.

**Blakusdarbības:** kopumā TKI tiek labi panesti. Terapijas sākumā (visbiežāk pārejoša) citopēnija; iespējama anēmija, leiko-/trombocitopēnija, periorbitāla tūska, gastro-intestinālas blaknes; transamināžu pieaugums; reti pleiras un perikarda izsvīdums, dermatīts u. c. Sievietēm auglīgā vecumā TKI terapijas laikā iesaka izmantot kontracepciju.

**Kontrindikācijas:** sk. ražotāja instrukcijas.

**Dozēšana:** imatinibs 400 mg/d, nilotinibs 2 × 300 mg/d, dasatinibs 100 mg/d – ilgstoša terapija. Svarīgākie pasākumi rezistences veidošanās novēršanai ir pārāk zemu devu nelietošana un TKI kursa nepārtraukšana.

2. **Otrās izvēles terapija.** Rezistences gadījumā jāveic **bcr/abl mutāciju analīze**, lai atrastu piemērotu **otrās izvēles terapiju** ar TKI: izvēle ir trīs pirmās izvēles TKI vai jaunie TKI (bosutinibs, ponatinibs).

**Mutācijas T315I** gadījumā neviens no apstiprinātajiem TKI nav efektīvs. Šajā gadījumā iespējas ir: allogēna cilmes šūnu transplantācija (sk. tālāk) vai terapija ar TKI trešo paaudzi.

**Piezīme.** Interferona alfa (IFN alfa) terapija uzrāda sliktākus rezultātus nekā TKI. Tomēr notiek pētījumi, kuros TKI un IFN tiek kombinēti.

3. **Allogēna cilmes šūnu transplantācija pēc mieloablatīvas vai ne-mieloablatīvas sagatavošanas terapijas:**

**Indikācijas:** tā kā TKI terapijai ilgi bijuši labi rezultāti, cilmes šūnu transplantācija indicēta tikai TKI terapijas rezistences gadījumā.

**Priekšnoteikumi:** vecums jaunāks par 55 gadiem (nemieloablatīvas terapijas gadījumā vecuma robeža ir augstāka) un HLA kompatibls / MLC negatīvs donors (radinieks vai neradinieks).

**Agrīna mirstība** mieloablācijas gadījumā ap 30 %, nemieloablatīvas terapijas gadījumā ap 15 % (neradinieku donoru transplantācija saistīta ar lielāku ar terapiju saistītu mirstību).

**Recidīvu terapija pēc cilmes šūnu transplantāta:** IFN alfa, TKI, donora limfocītu infūzija (DLI) = adaptīvā imūnterapija → *graft versus leukemia* efekts; iespējama ķīmijterapija.

Atbalstošā terapija.

4. Hiperurikēmijas profilakse citoredukcijas dēļ (allopurinols, bāziskie preparāti, uzņemt daudz šķidruma). Eritrocītu un trombocītu substitūcija pēc vajadzības. Infekciju gadījumā plaša spektra antibiotikas; ļoti augsta leukocītu skaita gadījumā leukocītu aferēze leukēmisko trombu riska dēļ.

**Prognoze** Noderīgas ir prognozes izvērtējuma skalas, piemēram, *Hasford-Score*, kā arī *MRD (minimal residual disease)* analīze ar PCR. Pēc TKI terapijas pēc 10 g. dzīvo vairāk nekā 80 % pacientu. Pēc allogēnas cilmes šūnu transplantācijas pēc 10 gadiem dzīvi ir ap 55 %. Izārstēšana iespējama tikai ar allogēno cilmes šūnu transplantāciju, taču TKI terapijas gadījumā pacientiem ir gandrīz normāls dzīves ilgums.

# HRONISKAS MIELOPROLIFERATĪVAS SLIMĪBAS (CMPD)

**Sinonīmi** Mieloproliferatīvas neoplāzijas (MPN), mieloproliferatīvais sindroms (MPS)

**Definīcija** Mieloīdo cilmes šūnu monoklonāla sasilšana ar vienu vai vairāku hemopoētisko šūnu rindu autonomu proliferāciju (leiko-, eritro-, trombocitoze).

**Pēc Viljama Damešeka (Dameshek 1951) uzskata, jēdzienā CMPD ietilpst četras slimības:**

- Īstā policitēmija (*PV*);
- primārā trombocitēmija (*ET*);
- hroniska idiopātiska mielofibroze (*cIMF*);
- hroniska mioīda leukēmija (sk. iepriekš).

Trīs ģenētiskās pazīmes (genotipi) novērotas 90 % pacientu ar *PV* un 50 % pacientu ar *ET* vai *cIMF*:

1. Klonālo hemopoēzes šūnu citoplazmā lokalizēto receptoru januskināzes 2 mutācija V617F (JAK2 mutācija).
2. Eritropoētisko klonu veidošanās eritropoētina (EPO) brīvā vidē.
3. Policitēmijas *vera rubra* gēna (PRV1) ekspresija nobriedušiem neutrofilajiem leukocītiem.

**Kopējās iezīmes:**

- Sākotnējās stadijās visas trīs šūnu līnijas var būt palielinātas (leiko-, eritro-, trombocitoze). Kopīga ir arī granulocītu skaita palielināšanās. Palielinātas šūnu sabrukšanas dēļ veidojas hiperurikēmija.
- Bieža un tipiska pazīme ir splenomegālija (izņemot *ET*).
- Fibrozes veidošanās un sklerozēšanās tendence kaulu smadzenēs.
- Var veidoties ekstramedulāra hemopoēze (aknās, liesā, limfmezglos) – regulāri osteomieloskleroze gadījumā.
- Identisku genotipu gadījumā var veidoties fenotipu pāreja no *ET* uz *PV* uz *cIMF*.

## Īstā policitēmija (*polycythemia vera, PV*) [D45]

**Definīcija** Biežākā *PV* forma ir iegūta, saistīta ar JAK-2 gēna mutāciju. Iedzimtās formas ir reti. Iegūtā *PV* ir hemopoētisko cilmes šūnu slimības, kas noved pie EPO neatkarīgas, neatgriezeniskas un progresējošas eritrocītu produktu paaugstināšanās. Papildus ir palielināta granulopoēze un megakariocītu proliferācija. Tomēr vizisiteiktākā ir eritropoēzes izplatīšanās. Palielināta asiņu viskozitāte / eritrocītu un trombocītu daudzums asinīs var radīt trombemboliskas komplikācijas (līdz 40 % kopējas slimības norises laikā). Slimības laikā bieži attīstās kaulu smadzeņu fibroze. Divas fāzes: 1) hiperproliferatīvā agrīnā fāze; 2) pancitopēniskā vēlīnā fāze.

**Epidemioloģija** 0,7 no 100 000 gadā, saslimstības maksimums ir 60 gadu vecumā.

**Etioloģija** Nav zināma.



**Ģenētika** JAK2/V617F mutācija eksonā 14 (ap 95 %) vai JAK2 mutācija eksonā 12 (ap 5 %).

**Klīniskā aina Sārta seja** un ekstremitātes, iespējama lūpu cianoze, **akvagēns pruritus** (nieze palielinās, saskaroties ar ūdeni), eritromelalģija (pēkšņs, sāpīgs apsārtums / siltums; visbiežāk uz kājām), arteriālas un venozas trombembolijas (piemēram, idiopātiska abdomināla tromboze jeb Bada-Kiari sindroms), asiņošanas, splenomegālija.

**Laboratoriskie rādītāji** Paaugstināti eritrocīti, hemoglobīns un hematokrīts, leikocīti un trombocīti parasti paaugstināti, urīnskābe paaugstināta, EPO parasti samazināts, LDH bieži paaugstināta.

### **Komplikācijas**

#### **Četri biežākie nāves iemesli:**

- Trombemboliskas komplikācijas (40 % nāves gadījumu).
- Hemorāģiskās diatēzes (piemēram, iegūta Villebranda (*von Willebrand*) faktora trūkuma dēļ).
- MDS vai **akūtas leikēmijas attīstība** (15 % 20 gadu laikā), pie tam risks, izmantojot mielosupresīvu terapiju pieaug piecas reizes salīdzinājumā ar asins nolaišanas terapiju.
- **Pēc PV mielofibrozes attīstība** ar kaulu smadzeņu nepietiekamību (10 % 20 gadu laikā).

**Nem vērā!** PV gadījumā var veidoties gan **trombozes** (iemesls: trombocitoze), gan **asiņošanas** (trombocītu funkciju traucējumi).

### **Diferenciāldiagnostika**

#### **Sekundāra eritrocitoze**

(vecais nosaukums: poliglobulija) ar eritrocītu, Hb, Ht pieaugumu:

1. **Stresa eritrocitoze** (īpaši jauniem vīriešiem) plazmas apjoma samazināšanās dēļ (pseidoeritrocitoze). Skābekļa piesātinājums un EPO normāls.
2. **Hemokoncentrācija eksikozes dēļ.**
3. **Sekundāra eritrocitoze EPO samazināšanās dēļ:**
  - A. **Autonoma EPO samazināšanās** (arteriālais pO<sub>2</sub> normāls).
    - Paraneoplastiskie sindromi (nieru karcinoma, olšūnu vēzis, smadzenīšu audzēji, hepatoma u. c.).
    - Atsevišķas nieru slimības (piemēram, policistiskā nieru slimība).
  - B. **Kompensatora EPO samazināšanās.**

**Hipoksija** (samazināts arteriālais skābeklis).

    - Eksogēni: uzturēšanās augstu virs jūras līmeņa.
    - Endogēni: plaušu, sirds slimības (īpaši sirdskaites ar labās-kreisās puses šunta veidošanos), miega apnojas sindroms.
4. **Hormonāla eritropoēzes stimulācija:**

Kušinga slimība, terapija ar kortikosteroīdiem, androgēniem.

## Reti – iedzimta primāra eritrocitose

Diferencēt PV no sekundāras eritrocitozes palīdz PVO diagnozes kritēriji. JAK2 mutācija vai palielināta PRV1 ekspresija noliedz sekundāras eritrocitozes iespējamību.

### Diagnostika

#### 1. Sekundāras eritropoēzes noliegšana.

Sirds / plaušu izmeklēšana, vēdera ultrasonogrāfija, arteriālais pO<sub>2</sub>, EPO līmenis. Molekulārģenētiska izmeklēšana (JAK2 mutācija).

#### 2. PV modificētie diagnosticēšanas kritēriji pēc PVO:

A1. Eritrocītu skaits vairāk par 5,5 milj./μl (5 milj./μl) **vai** Hb vairāk par 18,5 g/dl (16,5 g/dl), **vai** hematokrits virs 52 % vīriešiem, 49 % sievietēm.

A2. Sekundāras eritrocitozes vai primāras iedzimtas eritrocitozes noliegšana.

A3. JAK2 mutācija kodolainajās asins vai kaulu smadzeņu šūnās vai nobriedušo neitrofilo leukocītu PRV1 ekspresija vai kaulu smadzeņu šūnu klonālas citoģenētiskas aberācijas, izņemot Filadelfijas hromosomu.

A4. Eritropoētisko klonu veidošanās no EPO brīvā vidē.

A5. Splenomeģālija.

B1. Trombocītu skaits > 450 000/μl.

B2. Leikocītu skaits > 12 000/μl.

B3. Mielopoētisko šūnu, īpaši eritroblastu un megakariocītu, daudzuma palielināšanās kaulu smadzenēs.

B4. Samazināta vai samazināta-normāla EPO seruma koncentrācija.

Diagnozes apstiprināšanai nepieciešami: A1 un A2 vai A1 un A3 + arī vēl viens A kritērijs vai divi B kritēriji.

#### 3. Aspirācijas citoloģija un *crista illiaca* biopsija: visu trīs asins šūnu rindu izplatīšanās ar eritropoēzes pārsvaru, izteikts dzelzs deficīts kaulu smadzenēs.

### Terapija

#### Pirmās izvēles terapija:

- Regulāra flebotomija (asins nolaišana) (500 ml) vai eritrocītu afarēze, izmantojot šūnu separatoru. Mērķis: hematokrits ≤ 45 % (sievietēm ≤ 42 %).

**Priekšrocības:** zemāks leukēmijas attīstības risks. Inducētais dzelzs trūkums netiek aizvietots, jo citādi tas stimulē eritropoēzi.

**Trūkumi:** nav ietekmes uz trombocītiem (tromboembolisko komplikāciju risks!).

- Interferons alfa vai pegilētais interferons. Priekšnosacījumi: nav kontraindikāciju (sk. apakšnodaļu "Interferoni"). Dozēt, lai hematokrīta līmenis ≤ 45 %.
- Trombocitozes gadījumā aspirīns** (100 mg/d). Aspirīns samazina kardiovaskulārās komplikācijas, īpaši nepalielinot asiņošanas risku.
- Rezerves līdzeklis:** anagrelīds (*Xagrid*<sup>®</sup>): izolēta trombocītu depresija, iespējama kombinācija ar hidroksiurīnvielu.

#### Otrās izvēles terapija:

**Mielosupresīva ārstēšana ar citostatikiem:** piemēram, hidroksiurīnviela = hidroksi-karbamīds = hidroksiurīnviela (piemēram, *Litalir*<sup>®</sup>).

### **Indikācijas:**

- Nekontrolēta mieloproliferācijas ar trombocītu skaitu > 600 000/μl.
- Bijušas trombemboliskas komplikācijas.
- Simptomātiska splenomegālija.

**Trūkumi:** palielināts risks vēlākai inducētai akūtai leukēmijai, tāpēc iespējams tikai pacientiem, kas vecāki par 60 gadiem.

Trombocītu mērķa rādītāji < 400 000/μl, leukocītiem > 3000/μl.

Draudošas trombozes gadījumā var lietot aspirīnu 100 mg/d.

Pēc PV mielofibrozes vai hidroksiuirīnvielas rezistentas PV gadījumā izmanto ruksoliti-bīnu (sk. nodaļu "Osteomielfibroze").

### **Simptomātiska ārstēšana:**

- Hiperurikēmijas gadījumā: allopurinols.
- Niezes gadījumā: antihistamīna līdzekļi (piemēram, feksofenadīns) vai H2 receptoru blokatori (piemēram, cimetidīns), iespējama UV apstarošana.

### **Prognoze**

Vidējais izdzīvošanas ilgums: ārstējot ap 10–20 gadu (neārstējot – 2 gadi). Risks PV pār-iesānai akūtā leukēmijā ap 15 % 20 gadu laikā. Risks osteomielfibrozes attīstībai 10 % 20 gadu laikā.

Izārstēšana iespējama ar cilmes šūnu transplantāciju, tomēr to kā rezerves iespēju izmanto tikai jaunākiem pacientiem.

## **Primārā trombocitēmija (ET)** [D47.3]

**Definīcija** Monoklonāla autonoma trombocitopoēzes izplatīšanās ar lēni progresējošu trombocītu skaita pieaugumu līdz > 1 000 000/μl; pieder mieloproliferatīvo slimību grupai.

**Etioloģija** Nav zināma.

**Epidemioloģija** Izplatība 0,9 no 100 000 gadā; vidējais vecums diagnosticējot 55–60 gadu, sievietes, dažreiz jaunas; vīrieši : sievietes – 1,5 : 1.

### **Klīniskā aina**

- Trešdaļa pacientu ir asimptomātiski.
- **Mikrocirkulācijas traucējumi** plaukstās / pēdās; eritromelalģija – sāpīgs apsārtums ar dedzināšanu un uztūkumu; galvas reibonis, galvassāpes, redzes traucējumi.
- **Trombemboliskas komplikācijas** venozajā un arteriālajā sistēmā (biežākais nāves iemesls).
- **Hemorāģiskās diatēzes** (trombocītu funkciju traucējumi palielinātas trombocītu saistīšanās dēļ ar Villebranda faktoru, tādējādi veidojas iegūts Villebranda faktora deficīts).
- Splenomegālija slimības vēlnās stadijās (sākotnēji liesa visbiežāk ir normāla izmēra).
- **Pēc primārās trombocitēmijas mielofibroze** ar kaulu smadzeņu nepietiekamību.
- Palielināts spontāno abortu biežums grūtniecības laikā.

### Laboratoriskie rādītāji

- Trombocītu skaits pastāvīgi  $\geq 450\,000/\mu\text{l}$ , hiperurikēmija un LDH palielināšanās (palielināta šūnu sabrukšana).
- Tā kā koagulācijas laikā no trombocītiem atbrīvojas kālijs un skābā fosfatāze, šie abi parametri ir palielināti serumā, taču ne plazmā!
- Iespējama neitrofila leukocitoze.
- **JAK2/V617F mutācija 50 % gadījumā;** CALR (kalciretikulīna) mutācija lielākajai daļai JAK2 negatīvu pacientu, dažreiz konstatējama MPL/W515 mutācija (2–3 %).
- **Kaulu smadzeņu citoloģija un histoloģija:** megakariocītu vairošanās ar ļoti lieliem megakariocītiem, perifērajās asinīs palielināta izmēra trombocīti.

### Diferenciāldiagnoze

- Reaktīva trombocitoze ar rādītājiem parasti  $< 1\,000\,000/\mu\text{l}$  pēc traumām, operācijām, splenektomijas, asins zuduma; hroniska iekaisuma, ļaundabīgu audzēju, dzelzs deficīta u. c. gadījumos.
- Citas mieloproliferatīvas slimības (sk. iepriekš).

### Diagnostika

#### ET modificētie diagnostiskie kritēriji pēc PVO

#### Pozitīvi kritēriji:

- A1. Trombocītu skaits pastāvīgi  $\geq 450\,000/\mu\text{l}$ .
- A2. ET tipiska kaulu smadzeņu histoloģija ar palielinātiem, nobriedušiem megakariocītiem.
- A3. Reaktīvas trombocitozes, kā arī PV, CML, OMF, MDS noliegšana.
- A4. JAK2/V617F mutācijas vai PRV1 pārmērīgas ekspresijas pierādīšana (JAK2 mutācijas neesamības gadījumā bieži atrod CALR vai MPL mutācijas).
- B1. Ģenētiskas mutācijas pierādīšana vai reaktīvas trombocitozes neesamība, kā arī PV, CML, OMF, MDS noliegšana.

Kaulu smadzeņu diagnostikai (citoloģija un histoloģija) ir galvenā nozīme (A2 kritērijs). Tā ļauj diferencēt klasisku ET no prefibrotiskas OMF.

ET diagnozes noteikšanai nepieciešams atbilst A1 līdz A4 vai A2, A3 un B1 kritērijiem. Tomēr ir arī robežgadījumi starp ET un PV, kas nepārprotami kā viena no abām slimībām var tikt iedalīti tikai slimības tālākas attīstības gaitā.

### Terapija

Tā kā kaulu terapija nav zināma un ET norise ir dažāda, optimālai ārstēšanas stratēģijai nepieciešams veikt individuālu pacienta riska izvērtējumu:

**Augsta riska pacienti:** vecāki par 60 gadiem vai ET izraisītas trombemboliskas komplikācijas (piemēram, asiņošanas), vai trombocītu skaits  $> 1,5\text{ milj}/\mu\text{l}$ .

- **Hidroksiurīnviela (HU) + aspirīns** (50–100 mg/d); ievērot kontrindikācijas.

**Blakusparādības: kaulu smadzeņu funkciju nomākums,** gastrointestinālas sūdzības, ādas izsitumi, galvassāpes, aknu un nieru marķieru paaugstināšanās.

**Uzmanies!** Aspirīnu nedrīkst lietot, ja trombocītu skaits pārsniedz 1 milj/ $\mu\text{l}$ , jo iegūtā Villebranda sindroma dēļ iespējama asiņošana.

- **Anagrelīds** (*Xagrid*<sup>®</sup>):

**Darbība:** megakariocītu inhibīcija un trombocītu agregācijas inhibīcija.

**Blakusdarbības:** sirdsklauves, diareja, vēdera sāpes, galvassāpes, tūska, sirds mazspēja u. c.

**Indikācijas:** rezerves līdzeklis hidroksiurīnvielas un aspirīna terapijas nepanesības kontrindikāciju gadījumā.

- **Interferons alfa / pegilēts IFN.** Priekšnoteikumi: nav kontrindikāciju. IFN vairāku pacientu spēj samazināt trombocītu skaitu. Ievērot blaknes un kontrindikācijas.
- Pēc *ET* mielofibrozes gadījumā ruksolitinibs (sk. nodaļu "Primāra mielofibroze (PMF)").

#### **Vidēja riska pacienti:**

Nav augsta riska faktoru **un** trombofilijas marķieru **vai** kardiovaskulāru riska faktoru (arteriāla hipertensija, cukura diabēts, hiperholesterinēmija vai smēķēšana): aspirīns (50–100 mg/d).

#### **Zema riska pacienti:**

Nav augsta vai vidēja riska kritēriju; asimptomātiski.

Tikai regulāra kontrole, lai pamanītu pāreju augstākā riska grupā.

#### **Prognoze**

Vidējā dzīvildze 10–15 gadu. Relatīvi reti var pāriet šādās slimībās: *PV*, *OMF* (sk. tālāk), *MDS* / akūta leikēmija (iespējams, ka leikēmijas risku palielina hidroksiurīnviela). Pacientiem ar *CALR* mutāciju ir nedaudz labvēlīgāka slimības norise nekā pacientiem ar *JAK2* mutāciju.

## **Primārā mielofibroze (PMF) [D47.4]**

**Sinonīmi** Hroniska idiopātiska mielofibroze (*cIMF*), osteomieloskleroze (*OMS*), osteomielofibroze (*OMF*).

**Definīcija** Nezināmas etioloģijas mieloproliferatīva saslimšana ar **klīnisko triādi**:

1. **Augstas pakāpes kaulu smadzeņu fibroze** ar asinsrades traucējumiem.
2. **Ekstramedulāras asinsrades veidošanās liesā** ar priekštečšūnu izdali asinīs.
3. **Liesas palielināšanās.**

**Epidemioloģija** Izplatība 0,3 no 100 000 gadā; vidējais saslimšanas vecums: 60–65 gadi.

**Etioloģija** Nav zināma.

**Klīniskā aina** Nemanāms sākums!

- **Parasti splenomegālija** (→ iespējama spiedoša sajūta kreisajā paribē), iespējama viegla hepatomegālija.
- **Vispārēja simptomātika:** nogurums, svara zudums, darbaspēju krišanās, iespējams drudzis, nakts svišana.
- **Asinsaina:**  
**Hiperproliferatīva agrīna fāze:** leukocitoze, trombocitoze, eritrocītu skaits parasti normāls.

**Vēlīna fāze ar mielofibrozi:** pancitopēnija, leiko-eritro-trombocītiska asinsaina – sarkano un balto asins šūnu priekšteču parādīšanās asinīs kā ekstramedulārās asinsrades sekas, poikilocitose ar asaru pilienu formas eritrocītiem (*tear drops*).

**Laboratoriski** Asinsainas pārmaiņas (sk. iepriekš), paaugstināta urīnskābe, LDH paaugstināta, sārmainā fosfatāze paaugstināta.

**Komplikācijas** Agrīnā fāze ar trombocitozes un trombemboliskām komplikācijām (piemēram, Bada-Kiari sindroms). Vēlīnā fāzē trombocitopēnijas radītas asiņošanas, smagas infekcijas granulocitopēnijas dēļ.

Akūtas leukēmijas attīstība (līdz 10 %). Palielināts autoimūnās hemolītiskās anēmijas risks.

### **Diferenciāldiagnoze**

- Sekundāra mielofibroze citu slimību gadījumā (CMV, PL, ET).
- Sekundāra kaulu smadzeņu fibroze audzēju kaulu metastāžu dēļ.
- Matu šūnu leukēmija; mielodisplastiskais sindroms.

### **Diagnostika PVO diagnosticēšanas kritēriji (2008):**

- Asinsainas pārmaiņas (sk. iepriekš).
- **JAK2/V617F mutācija ap 60 % gadījumu.**
- **CALR mutācija** vairākumam JAK negatīvu pacientu, dažreiz **MUPL/W515 mutācijas** pierādīšana (ap 8 %).
- Netiek konstatēta Filadelfijas hromosoma un bcr- “pārkārtošana”.
- Kaulu smadzeņu biopsija: sausais punkts (*punctio sicca*).
- **Crista illiaca biopsija (diagnostiski noteicoša!):** mielofibroze, atipiski megakariocīti.

### **Terapija**

- Pegilēts interferons alfa2a var mazināt transfūziju nepieciešamību un uzlabot vispārējo simptomātiku. Nepegilētu interferonu alfa var izmantot leukocītu / trombocītu skaita mazināšanai proliferācijas fāzē.
- Talidomīds un lenalidomīds (*Revlimid®*) mazina transfūziju nepieciešamību, iespējams kombinācijā ar zemas devas prednizolonu. **Blakusparādības:** bieži veidojas polineuropātijas.
- **Simptomātiska terapija**
  - Klīniski nozīmīgas anēmijas gadījumā: eritrocītu aizstāšana, eritropoetīns.
  - Trombocitozes izraisītas trombozes riska gadījumā: aspirīns (100 mg/d); rezerves preparāts: anagrelīds.
  - Ruksolitinībs (*Jakavi®*): tirozīnkināzes inhibitors, kas mazina pirmā un otrā tipa januskināzes (JAK). Tādējādi mazina splenomegāliju un subjektīvos simptomus – nogurumu, apetītes zudumu, sāpes. Jāuzmanās no iespējamām blaknēm (piemēram, citopēnija).
- Tā kā liesā notiek kompensatora asinsrade, **splenektomiju (letalitāte līdz 30 %) veic tikai mehānisku komplikāciju un “hipersplēnisma”** (asins šūnu uzkrāšanās (*pooling*) palielinātājā liesā) **gadījumā.** Pirms tam ar izotopu analīzi jānoskaidro, vai liesa ir galvenā eritrocītu sekvestrēšanas vieta. Liela apstarošana var dod īslaicīgu uzlabojumu.

- **Allogēna asins cīlmes šūnu transplantācija** izārstēšanas nolūkos. **Priekšnoteikumi:** jauns pacients, labs vispārējais stāvoklis, augsta vai vidēja-2 riska grupa pēc *IPSS Score*, zems blakusslimību indekss; ar transplantāciju saistītā **mirstība 20–30 %**.

**Prognose** Klīniskā norise ir ļoti heterogēna. Vidējā dzīves ilguma noteikšanai visbiežāk izmanto *IPSS Score* riska skalu (pēc *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*). Riska faktori ir: vecums vairāk par 65 gadi, vispārēja simptomātika, Hb < 10 g/dl, leikocīti > 25 000/μl, blasti perifērajās asinīs. Vidējais izdzīvošanas laiks ir ap 3,5–5,5 gadi.

Slimības gaitā pacienta riska grupu var koriģēt pēc *DIPSS Score*. Pacientiem ar CALR mutāciju ir labvēlīgāka prognoze nekā pacientiem ar JAK2 mutāciju. Līdz 10 % pacientu atīstās MDS vai akūta mieloīda leikēmija.

## **Mastocitoze** [Q82.2]

**Definīcija** Reta slimību grupa; sastopama 0,5 no 100 000 gadā, tirozīnkināzes *Kit* receptora mutācija, kas izpaužas kā patoloģiski izmainītu tuklo šūnu (*mast cells*) abnormāla akumulācija un palielināta aktivitāte ar mediatoru (histamīna u. c.) izdalī.

### **PVO klasifikācija**

Kategorija	Diagnostiskās īpatnības	Prognose
I. <b>Kutāna mastocitoze (CM)</b> . (Dermatoloģiska slimība)	Tipiskas ādas pārmaiņas, nav sistēmiskas iesaistes, sākums parasti bērnībā	Labvēlīga
II. Sistēmiska mastocitoze (SM) ar vai bez ādas iesaistes. Indolenta sistēmiska M. - “Snaudoša” SM - Izolēta kaulu smadzeņu mastocitoze bez ādas iesaistes	Sākums parasti pieaugušo vecumā. Biežākā kategorija pieaugušajiem  Nav ādas izmaiņu, tuklo šūnu infiltrāti tikai kaulu smadzenēs	Labvēlīga prognoze
Sistēmiska ar hematoloģiskām slimībām saistīta mastocitoze	Papildus hematoloģiska slimība, visbiežāk MDS vai mieloproliferatīvs sindroms, hroniska eozinofīlu leikēmija akūta mieloīda leikēmija	Atkarīga no hematoloģiskās slimības
Agresīva sistēmiska mastocitoze	Orgānu disfunkcija izteikta tuklo šūnu daudzuma palielināšanās dēļ: mielofibroze, citopēnija, aknu mazspēja, osteolīze u. c.	Nelabvēlīga
Tuklo šūnu leikēmija	> 20 % tuklo šūnu kaulu smadzeņu aspirātā, nenobriedušas tuklās šūnas, > 10 % tuklo šūnu asins uztriepē	Nelabvēlīga
Tuklo šūnu karcinoma	Maligns un destruktīvs audzējs	Nelabvēlīga
Ekstrakutāna mastocitoma	Labdabīgs tuklo šūnu audzējs	Labvēlīga

**Klīniskā aina** Ļoti heterogēna un atkarīga no tuklo šūnu veida. Anafilaktiskas un ar tuklo šūnu mediatoriem saistītas reakcijas (sarkšana, nieze, nātrene, astmas lēkmes, diareja u. c. gremošanas sūdzības, locītavu un kaulu sāpes, gastrointestinālas čūlas), citopēnija u. c. Simptomus var izraisīt dažādi palaidējmehānismi.

**Diferenciāldiagnoze** Ādas slimības, karcinoīdais sindroms, bronhiālā astma, gastrointestinālas slimības u. c.

### **Diagnostika**

1. **Ādas iesaistes gadījumā: ādas biopsija** ar histoloģiju / imūnhistoloģiju.
2. **Pacientiem ar histoloģiski apstiprinātu tuklo šūnu infiltrāciju ādā: kaulu smadzeņu biopsija** (aspirāta citoloģija un histoloģija, KIT-D816-V mutācijas pierādīšana).
3. **Pacientiem bez histoloģiski apstiprinātas tuklo šūnu infiltrācijas, taču ar tipiskiem mediatoru atbrīvošanās saistītiem simptomiem: Triptāze:** ja < 15 ng/ml → vēlāk atkārtota pārbaude; ja > 15 ng/ml → D816 mutācijas skrīnings un tālāka diagnostika.

### **Diagnozes galvenais kritērijs (pēc PVO):**

Tuklo šūnu infiltrāts kaulu smadzenēs un/vai vienā / vairākos ekstrakutānos orgānos (> 15 tuklās šūnas, kas atrodas kopā).

### **Papildu kritēriji:**

1. > 25 % atipiskas formas tuklās šūnas: vārstveida vai ovālas formas.
2. KIT mutācija kodonā 816 kaulu smadzenēs, asinīs vai ekstrakutānā orgānā.
3. KIT un CD2 un/vai CD25 koekspresija.
4. Seruma triptāze > 20 ng/ml.

**Diagnozes noteikšanai:** galvenais kritērijs un viens papildu kritērijs vai vismaz trīs papildu kritēriji.

**Terapija** Nav standartterapijas! Konsultācija specializētā centrā.

- **Indolenta sistēmiska un kutāna mastocitoze:** H1 antihistamīna preparāti, hromoglicīnskābe, ketotifēns, leukotriēnu antagonisti, iespējama UV terapija. Gastrointestinālu sūdzību gadījumā: H2 antihistamīna preparāti, protona sūkņu inhibitori. Izvairīties no palaidējfaktoriem: alkohola, alkoholu saturošiem ārstēšanas līdzekļiem, bēta blokatoriem, opioīdiem, aspirīna, antimediatorterapijā ietilpstošiem H1-H2 blokatoriem, hromoglicīnskābes.
- **Sistēmiska mastocitoze saistīta ar hematoloģisku slimību:** hematoloģiskās slimības ārstēšana.
- **Agresīva sistēmiska mastocitoze un tuklo šūnu leukēmija:** onkoloģisks izvērtējums specializētā centrā.

**30 minūtes pirms operatīvas iejaukšanās, kā arī endoskopijas un invazīvas izmeklēšanas** rekomendē parenterālu kortikosteroīdu vai H1/H2 antihistamīna preparātu ievadi.



## MELODISPLASTISKAIS SINDROMS (MDS) [D46.9]

**Definīcija** Heterogēna iegūta klonāla cilmes šūnu slimība ar kvalitatīvām un kvantitatīvām hemopoēzes pārmaiņām, perifēru citopēniju, parasti šūnām bagātām displastiskām kaulu smadzenēm un bieži palielinātu blastu daudzumu.

**Epidemioloģija** Izplatība ap 4 no 100 000 gadā, vecumā pēc 70 gadiem 20–50 no 100 000 gadā; vidējais saslimšanas vecums ap 70 gadu.

### Etioloģija

Vairāk nekā 90% primārs MDS; neskaidrs iemesls.

Mazāk par 10% sekundārs MDS (vairāk par 80% hromosomālas aberācijas), izraisījusi:

1. Iepriekš veiktas citostatīķu terapijas (akilatori, topoizomerāzes II inhibitori, cisplatīns, fludarabīns, azatioprīms).
2. Staru vai kombinēta radioķīmijterapija.
3. Radiojodterapija.
4. Benzols u. c. šķīdinātāji (iespējama arodslimība).

### Mielodisplastiskā sindroma un mielodisplastisku / mieloproliferatīvu neoplāziju klasifikācija pēc PVO (2016)

MDS tips	Citopēnija un blasti asinīs	Kaulu smadzeņu atrade un citoģenētika
MDS ar vienkāršas cilmes ( <i>single lineage</i> ) displāziju (MDS-SLD)	1–2 citopēnijas, blasti < 1%	Blasti < 5%, nav Auera ķermenīšu, < 15% gredzenveida sideroblastu
MDS ar vairāku cilmjū displāziju (MDS-MLD)	1–3 citopēnijas, blasti < 1%	Blasti < 5%, nav Auera ķermenīšu, < 15% gredzenveida sideroblastu
MDS ar vienkāršas cilmes displāziju un gredzenveida sideroblastiem (MDS-RS-SLD)	1–2 citopēnijas, blasti < 1%	Blasti < 5%, nav Auera ķermenīšu, < 15% gredzenveida sideroblastu vai < 5% un SF3B1 mutācija
MDS ar vairāku cilmjū displāziju un gredzenveida sideroblastiem (MDS-RS-MLD)	1–3 citopēnijas, blasti < 1%	Blasti < 5%, nav Auera ķermenīšu, < 15% gredzenveida sideroblastu vai < 5% un SF3B1 mutācija
MDS ar delēciju (5q)	1–3 citopēnijas, blasti < 1%	Blasti < 5%, nav Auera ķermenīšu, del(5q) izolēti vai kopā ar vienu papildu anomāliju (ne septītās hromosomas)
MDS ar blastu vairošanos (MDS B1)	1–2 citopēnijas, blasti < 5%	Blasti < 10%, nav Auera ķermenīšu
MDS ar blastu vairošanos (MDS B2)	1–2 citopēnijas, blasti < 20%	Blasti < 20%, iespējami Auera ķermenīši
Neklasificēta MDS	a) 1% blastu b) MDS SLD un pancitopēnija	Blasti < 5%, nav Auera ķermenīšu c) neizteikta displāzija, taču tipiska hromosomāla aberācija
Hroniska mielomonocitāra leukēmija (CMML 0)	Monocīti > 1000/μl un > 10% leukocīto blastu < 2%	Blasti < 5%, nav Auera ķermenīšu

MDS tips	Citopēnija un blasti asinīs	Kaulu smadzeņu atrade un citogēnētika
Hroniska mielomonocitāra leukēmija (CMML 1)	Monocīti > 1000/μl un > 10 % leukocīto blastu < 5 %	Blasti < 10 %, nav Auera ķermenīšu
Hroniska mielomonocitāra leukēmija (CMML 2)	Monocīti > 1000/μl un > 10 % leukocīto blastu < 20 %	Blasti < 20 %, iespējami Auera ķermenīši
MDS ar gredzenveida sideroblastiem un trombocitozi (RARS-T)	1–2 citopēnijas, blasti < 1 %, trombocīti > 450 000/μl	Blasti < 5 %, nav Auera ķermenīšu, > 15 % gredzenveida sideroblastu vai > 5 % un SF3B1 mutācija, bieži JAK2 mutācija

### Klīniskā aina

Ap 20 % gadījumu nejauša atrade, 80 % **simptomi citopēnijas dēļ**: anēmijas simptomi (70 %), infekcijas (35 %), asiņošanas (15 %).

Splnomegālija (20 %, CMML gadījumā 50 %), hepatomegālija (30 %), limfoma (10 %).

### Laboratoriskie rādītāji

**Mono-, bi- vai pancitopēnija**, visbiežāk hiperhroma vai normohroma anēmija, retikulo-citopēnija, leukocitoze ap 10 % gadījumu (CMML/RAEB-II), reti (< 4 %) izolēta trombocitopēnija vai leukocitopēnija.

**Dishematopoeze perifērajās asinīs** (makrocitoze, poikilocitoze, polihromāzija, bazofila punktošanās (*basophilic stippling*), anizocitoze, hipogranulēti granulocīti, pseido Pelgera šūnas, izolēti blasti, hipersegmentēti granulocīti, asins plātnīšu anizometrija, milzu plātnītes u. c.).

### Diferenciāldiagnostika

- Aplastiska anēmija, <i>Aplasia erythrocytica pura</i>	Histoloģija, citoloģija
- Nutritīvi toksisks kaulu smadzeņu bojājums (alkohols, svins, NPL)	Anamnēze
- Reaktīvas kaulu smadzeņu pārmaiņas (sepse, AIDS, hroniskas infekcijas)	Citoloģija, anamnēze
- CMML gadījumā citas ģenēzes monocitoze	Anamnēze
- Paroksizmāla nakts hemoglobīnūrija (PNH)	Plūsmas citometrija
- Imūntrombocitopēnija	Citoloģija, klīniskā norise
- Megaloblastiska anēmija	B <sub>12</sub> vitamīna / folskābes rādītāji
- Hipersplēnisma sindroms	Anamnēze / klīniskā aina / splnomegālija
- Akūta leukēmija (īpaši eritroleikēmija, FAB-M6)	Blastu daudzums asinīs / kaulu smadzenēs > 20 %
- Mieloproliferatīvas slimības (īpaši CML, OMF)	Histoloģija, citogēnētika
- Mataino šūnu leukēmija	Asinsaina / citoloģija
- ledzimta disteritropsiska anēmija (reti)	Citoloģija, molekulārbioloģija

## Diagnostika

Anamnēze / klīniskā aina

**Diferenciāldiagnožu noliegšana** (sk. iepriekš).

Asinsaina, feritīns, LDH, B<sub>12</sub> vitamīns, folskābe, eritropoetīns.

Kaulu smadzeņu punkcija ar citoloģiju un biopsiju (Jamšidi (*Jamshidi*) adata):

**Citoloģija** (Gimzas (*Giemsa*), Berlīnes zilā krāsojums), POX, alfa-NE

### 1. Kaulu smadzeņu dishematopoēze:

- Diseritropoēze (gredzenveida sideroblasti, megaloblastāra transformēšanās, kodolu fragmentācija, vairākkodolainība, sideroblasti, PAS pozitīvi eritroblasti).
  - Disgranulopoēze (blastu proliferācija, hipogranulēti mielocīti, reti Auera ķermenīši, pseido Pelgera šūnas, mieloperoksidāzes defekts, hipersegmentēti neitrofilie leikocīti).
  - Dismegakariopoēze (mikromegakariocīti, mononukleāri megakariocīti).
2. **Hromosomu analīze** (ap 60 % gadījumu aberācijas, bieži 5., 7., 8., 20. hromosomā; 10 % gadījumu kompleksas aberācijas trim vai vairāk hromosomām vienlaikus; 15 % iesaistītas viena vai divas hromosomas).
3. **Histoloģija:** celularitātes, fibrozes izvērtējums.
4. **Molekulārā citoģenētika:** bieži ASXL1 u. c. mutācijas, RARS gadījumā bieži SF3B1 mutācija; TP53, EZH2 un ASXL1 mutācijas prognostiski nelabvēlīgas.

## Terapija

**Zema riska MDS terapija** (apstiprināts tikai deferasiroks un lenalidomīds izolētas del(5q) gadījumā):

### • Atbalstoša terapija:

- Leikocītu nesaturošu eritrocītu koncentrātu transfūzija.
  - Dzelzs helāti draudošas vai manifestējošas sekundāras siderozes gadījumā: deferasiroks (*Exjade*®) orāli, deferoksamīns (subkutāni, intravenozi); feritīna kontrole, ap 10 % uzlabo asinsainu.
  - Trombocītu koncentrātu transfūzija trombocitopēnijas izraisītas asiņošanas gadījumā.
  - Infekciju gadījumā agrīna antibiotiku terapijas uzsākšana pēc asins kultūru izmeklējumiem (sk. nodaļu "Drudzis").
  - Vakcīna pret pneimokokiem.
- **Hemopoēzes augšanas faktori:** EPO terapija iespējama, ja EPO līmenis < 500 U/l, atbilde atkarīga no apakštīpa un klīniskās ainas īpatnībām; noteiktos gadījumos labāk kombinācijā ar G-CSF.
- **Imūnmodulatora terapija ar lenalidomīdu** (*Revlimid*®) zemas riska 5q anomālijas MDS gadījumā ilgtermiņā novērš vajadzību pēc transfūzijām; sākotnēji citopēnija.

**Augsta riska MDS terapija:** (apstiprināts tikai azacitidīns):

### • Azacitidīns (*Vidaza*®)

**Darbība:** kavē metiltransferāzes un aktivē tumora supresorgēnus.

**Indikācija:** vidēja II un augsta riska (pēc IPSS → sk. tālāk) pacienti, kuriem nav iespējama cilmes šūnu transplantācija vai arī kā pagaidu variants līdz allogēnu cilmes šūnu transplantātam.

**Rezultāti:** nozīmīgi pagarina izdzīvošanas ilgumu, laba panesība arī lielā vecumā, atbilde ap 50 % gadījumu.

- **Intensīva polikīmijs terapija:** (AML – indukcijas terapijas protokoli)

**Indikācija:** augsta riska pacienti, kas jaunāki par 70 gadiem, bez pavadošām slimībām. Ap 60 % pilnīga remisija, var izmantot kā pagaidu ārstēšanu līdz cilmes šūnu transplantācijai; nelabvēlīgu kariotipu gadījumā nav piemērota, recidīvu risks virs 85 %.

- **Allogēna cilmes šūnu transplantācija** (ar mieloablātīvu vai nemieloablātīvu sagatavošanu):

**Indikācija:** vienīgā izārstējošā terapija HLA identiska radnieka vai neradinieka donora gadījumā.

Kā terapija izmantojama par 65 gadiem jaunākiem augsta riska pacientiem; ilgtermiņa atveseļošanās ap 40 %, ar transplantāciju saistītā mirstība līdz 25 %.

Recidīva gadījumā pēc cilmes šūnu transplantāta: terapija ar 5-azacitidīnu un donora limfocītiem → pilnīga remisija 20 % gadījumu.

### Prognoze

Nelabvēlīgi prognozes parametri ir blastu daudzums vairāk par 5 %, kompleksas hromosomu aberācijas, paaugstināta LDH, izteikta citopēnija, liels vecums, pavadošas slimības un pavājināts vispārējais stāvoklis. Ieteicams piedalīties klīniskajos pētījumos.

Vairāk nekā 70 % pacientu mirst ar slimību saistīto komplikāciju (infekcijas, asiņošanas, AML) dēļ.

### Prognozes skalas riska izvērtēšanai

#### 1. Starptautiskā prognozes skala (IPSS)

Punktu skaits	0	0,5	1	1,5	2
Medulāro blastu daudzums (%)	0–4	5–10	–	11–20	21–29
Perifēro citopēniju skaits <sup>1)</sup>	0–1	2–3	–	–	–
Citoģenētiska riska grupa <sup>2)</sup>	zems	vidējs	augsts	–	–

Riska grupa	Punktu skaits	Vidējais izdzīvošanas ilgums (mēnešos)
Zems risks	0	68
Vidējs risks I	0,5–1	42
Vidējs risks II	1,5–2	14
Augsts risks	≥ 2,5	5

1) Trombocīti < 100 000/μl, hemoglobīns < 10 g/dl, granulocīti < 1800/μl.

2) **Zems risks** – normāls kariotips, 5q-, 20q-, -Y.

**Augsts risks** – kompleksas kariotipa izmaiņas (trīs vai vairāk anomāliju), septītās hromosomas defekts.

**Vidējs risks** – visas pārējās anomālijas.

## 2. Pārstrādātā starptautiskā prognozes skala (IPSS-R)

Punktu skaits	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Citoģenētika	Ļoti labvēlīga		Labvēlīga		Vidēja	Nelabvēlīga	Ļoti nelabvēlīga
Medulārie blasti %	≤ 2		> 2–< 5 %		5–10 %	> 10 %	
Hemoglobīns g/dl	≥ 10		8–< 10	< 8			
Trombocīti $\times 10^3/\mu\text{l}$	≥ 100	50–< 100	< 50				
Granulocīti %	≥ 0,8	< 0,8					

\*) Risks: ļoti zems = del(11q), -Y; zems: normāla hromosomāla atrade, del(5q), divkāršas anomālijas ar del(5q), del(12p), del(20q); vidējs: del(7q), +8, i(17q), +19, pārējās anomālijas, neatkarīgi kloni; augsts: inv(3)/t(3q)/del(3q), -7, divkāršas anomālijas ar -7/del(7q-), kompleksi kariotipi ar trim anomālijām; ļoti augsts: kompleksi kariotipi ar vairāk par trim anomālijām.

### Izvērtējums un prognoze

Riska grupa	Rezultāts	Vidējais izdzīvošanas ilgums (mēneši)
Ļoti zems risks	< 1,5	106
Zems risks	> 1,5–3	64
Vidējs risks	> 3–4,5	36
Augsts risks	> 4,5–6	19
Ļoti augsts risks	> 6	10

# AUDŽĒJU IEKŠĶĪGO SLIMĪBU TERAPIJA

## Informācija internetā:

- Eiropas Medicīniskās onkoloģijas biedrība (*European Society for Medical Oncology*): [www.esmo.org/education-research](http://www.esmo.org/education-research) (vadlīnijas utt.).
- Nacionālais Vēža institūts (*National Cancer Institute*), ASV: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) (informācija ārstiem un pacientiem).
- Nacionālais vispārējais vēža tīkls (*National Comprehensive Cancer Network*), ASV: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (vadlīnijas u. c.).
- Pubmed, ASV: [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) (literatūras meklēšana).
- Vācijas Vēža izpētes centrs: [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)
- Amerikas Vēža biedrība (*American Cancer society*): [www.cancer.org](http://www.cancer.org)

## Klīniskie pētījumi (sk. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

Lai izvērtētu jaunus medikamentus, nepieciešams veikt kontrolētus pētījumus trīs fāzēs:

- I fāzes pētījumi: maksimālās tolerējamās devas noteikšana;
- II fāzes pētījumi: efektu noteikšana dažādu audzēju gadījumos;
- III fāzes pētījumi: efekta salīdzināšana ar citiem citostatikiem.

**Priekšnoteikumi onkoloģiskai terapijai** ir šādas zināšanas:

1. **Diagnoze, visbiežāk noteikta histoloģiski vai retāk citoloģiski** (īpaši leukēmijai). Dažas diagnozes nosaka, izmantojot molekulārbioloģiskas metodes (leikēmijas, sarkomas u. c.). Pastāv orgānspecifiska izvērtēšanas sistēma (piemēram, krūts, prostata), taču visbiežāk izmanto histoloģiskā audzēja diferenciacijas pakāpi: G1 – labi diferencēts; G2 – vidēji diferencēts; G3 – slikti diferencēts (G4 – nediferencēts).
2. **Molekulāras īpašības** (piemēram, translokācijas, mutācijas), kurām nozīme terapijas izvēlē.
3. **Slimības stadija** (*staging*) – slimības izplatīšanās (nosakāma ar klīnisko un radioloģisko izmeklēšanu, piemēram, kaulu smadzeņu izmeklējumu laboratoriskie rādītāji). Hematoloģiskajām un limfātiskajām neoplāzijām bieži ir katrai sava klasifikācija (piemēram, Enārboras, Binē u.c.).

Solidus audzējus visbiežāk klasificē pēc **TNM sistēmas**. TNM sistēmā ir **trīs komponenti – kategorijas**: T, runājot par primāro audzēju, N – par “nodāļajām” limfmezglu atradēm, un M – par metastazēšanās stāvokli, ko iedala pēc skaitļa aiz burtu (T1-3; N1-3; M0 vs. M1). T un N kategorija ir individuāli definētas katram audzējam (sk., piemēram, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)). T0, N0, M0 visos gadījumos norāda uz primārā audzēja, limfmezglu iesaistes vai metastāžu neesamību. TX vai NX norāda nespēju komponentus izvērtēt. M vienmēr jābūt klīniski / radioloģiski izvērtētam. Metastāžu lokalizāciju var norādīt iekavās (piemēram, PUL – plaušu, HEP – aknu, OSS – kaulu).

Papildu informāciju dod pirms kategorijām pierakstītie mazie burti: “c” nozīmē ‘klīnisks’ (*clinical*), p – ‘patoloģisks’ (parasti postoperatīvi), “y” – ‘pēc ārstēšanas’, “r” – ‘recidīvs’. Aiz kategorijām norādītie lielie burti sīkāk klasificē audzēju: “G” ir diferenciacijas pakāpe (sk. iepriekš), R klasificē reziduālo audzēju (R0 mikroskopiski pilnīga audzēja izņemšana, grieziņa robežas ir tīras no audzēja; R1 mikroskopiski audzējs grieziņa

robežās; R2 makroskopiski reziduāls audzējs (informāciju no ķirurģa); “L” – limfvadu sienu bojājums; “V” – venoza infiltrācija (“LVI” – limfovaskulāra invāzija).

Citi saīsinājumi: (i) imūnhistoķīmiski (parasti) konstatētas izolētas audzēja šūnas; (sn) “sentinel” limfmezgli, (mol) molekulāras metodes, (mi) mikrometastāzes, (u) “ultraskaņa / endosonogrāfija”.

4. **Slimībai specifiski faktori** bieži papildina diagnozi. Šie faktori daļēji svarīgi prognozei (riska faktori), bet arī terapijas izvēlei (piemēram, hormonreceptoru esamība krūts vēža gadījumā (ER, PR), seruma marķieri sēklinieku karcinomai. Daži no šiem faktoriem tikuši iekļauti TNM sistēmā, kā, piemēram, PSA prostatas karcinomai vai “S” seruma audzēja marķieri sēklinieku vēzim.

Anatomiskās slimības stadiju grupas veido trīs komponentu T, N, M kombinācija. Prognostiskās stadiju grupām tiek ņemti vērā papildu faktori (sk. iepriekš). Iedalījumu grupās izvēlas, lai tas ir audzēja specifisks pēc prognozes (un ārstēšanas).

### **Mērķtiecīga ķīmijterapija**

1. **Kuratīva terapija: ar potenciālu izārstēt**, piemēram, malignas limfomas un Hodžkina limfomas, ALL bērna vecumā, sēklinieku karcinomu, horiona karcinomu.
2. **Paliatīva terapija:** audzēja radīto seku mazināšana, dzīves kvalitātes uzlabošana bez iespējām izārstēt.
3. **Neoadjuvanta terapija:** preoperatīva ķīmijterapija, lai iespējami samazinātu stadiju (*downstaging*) vai audzēja izmēru mazināšos (*downsizing*), tādējādi uzlabojot operācijas un izārstēšanās iespējas.
4. **Adjuvanta terapija:** recidīvu vai metastāžu riska mazināšanai pēc potenciāli kuratīvas lokālas terapijas (piemēram, rezekcijas) un klīniskas audzēja neesamības.
5. **Glābjoša (salvage) terapija:** atkārtota terapija pacientam ar audzēja recidīvu.

### **Ķīmijterapijas fāzes (šos terminus īpaši izmanto hematoloģisku neoplāziju gadījumos):**

1. **Indukcijas terapija:** intensīva citostatiku terapija līdz pilnīgas remisijas sasniegšanai (visu audzēja parametru izzušanai).
2. **Konsolidējoša terapija:** izmanto remisijas stabilizēšanai.
3. **Uzturošā terapija:** remisijas paildzināšanai:
  - a) ilgstošas terapijas veidā;
  - b) intermitējošu terapijas ciklu veidā (reindukcija).

### **Bieži izmantoti onkoloģiskās terapijas termini**

#### **• Konvencionāla ķīmijterapija**

Terapija, kad netiek izmantotas monoklonālās antivielas, tirozīnkināzes inhibitori u. c. jaunie preparāti, ne augstas devas terapija. Var izmantot kā monoterapiju, bet biežāk kā polikīmijterapiju.

#### **• Polikīmijterapija**

Vienā ārstēšanas režīmā (protokolā) kombinē vairākus citostatikus ar mērķi salīdzinājumā ar monoterapiju palielināt efektivitāti pieļaujamās toksicitātes robežās.

- **Monoterapija**  
Izmanto tikai vienu preparātu atkarībā no terapijas mērķa un preparāta efektivitātes.
- **Augstas devas ķīmijterapija ar sekojošu autologu cilmes šūnu transplantāciju**  
Parasti ierobežojošā citostatiku hemotoksicitāte šajā gadījumā tiek izmantota tik augstās devās, ka tiku ierosināta ilgstoša pancitopēnija, ja vien pēc citostatiku infūzijas nesekotu autologa cilmes šūnu pārstādīšana. Transplantācija ievērojami saīsina citopēnijas fāzi, tādējādi samazinot letalitāti un letalitātes risku. Autologās cilmes šūnas iegūst pēc ķīmijterapijas kursa beigšanas, vēlams, iestājoties remisijai, un līdz izmantošanai iesaldē.
- **Allogēna cilmes šūnu transplantācija**  
Pēc sagatavošanas ar ķīmijterapiju, staru terapiju, imūnsupresiju utt. pārstāda svešas tā sauktās allogēnās šūnas. Svešās šūnas var iznīcināt audzēju (īpaši hematoloģisku audzēju gadījumā; tā sauktais *graft versus leukemia* efekts). Problemātiskas ir *graft versus host* reakcijas (*GvHD*, donora šūnu imunoloģiska reakcija pret recipienta šūnām / orgāniem).
- **Mērķterapija, molekulārā terapija** (*targeted therapies*)  
Monoklonālo antivielu terapijas mērķis ir molekulāri raksturīga audzēja struktūra (piemēram, rituksimabs mērķēts uz CD-20 antigēnu, bevacizumabs – VEGF, cetuximabs – EGF receptoru, tirozīnkīnāzes inhibitorus izmanto *CML* terapijā).
- **Imūnterapija** (šaurā nozīmē)  
Imūnsistēmas modulācija ar mērķi kontrolēt audzēju, piemēram, vakcīnas, antivielas, kontrolpunktu inhibitori (PD1, CTLA4), modificētas T-, dendrītiskās šūnas vai vīrusi (*Talimogene laherparepvec*).

## Terapijas formas

- **Sistēmiska ķīmijterapija** – intravenoza vai orāla ķīmijterapijas ievade, kas rada efektus visā ķermenī (Piezīme: daži citostatiki un antivielas neiet cauri asins-smadzeņu barjerai vai arī iet tikai lielās devās).
- **Reģionāla ķīmijterapija:**
  - Intratekāla, intrapleirāla, intraperitoneāla citostatiku izmantošana.
  - Selektīva orgānu perfūzija (piemēram, aknu), izmantojot terapijas katetru.
  - Īpašas formas: **ekstrakorporāla perfūzijas terapija, izolēta ekstremitāšu perfūzija:** īslaicīga ekstrakorporālas asinsrites lietošana (piemēram, ekstremitāšu audzējiem) ļauj citostatikus izmantot ļoti augstās devās, samazinot sistēmisko toksicitāti.
  - Intraperitoneāla terapija vai ekstremitāšu perfūzija bieži izmantojot hipertermiju, proti kontrolētu citostatiku šķīduma un/vai perfundētā orgāna / ekstremitātes sil-dīšanu, kas ļautu palielināt terapijas efektivitāti.
- **Nepārtraukta terapija**  
Ikdienas devas ieņemšana, bez pārtraukumiem (piemēram, *CML* terapija ar tirozīnkīnāzes inhibitoriem).
- **Cikliska terapija**  
Vienai vai vairākām terapijas dienām seko pauze. Terapija beidzas pēc noteikta skaita terapijas ciklu (piemēram, seši terapijas cikli polikīmijterapijai NHL gadījumā).



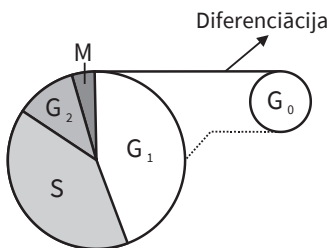
### Terapijas seku iedalījumam izmanto šos terminus:

- **Pilnīga remisija (CR):** visu audzēja izpausmju pazušana.
- **Daļēja remisija (PR):** audzēja izpausmju mazināšanās.
- **Stabila slimība (SD):** nav ne remisijas, ne progresijas, slimība ir stabila.
- **Progresija – progresējoša slimība (PD):** jaunu audzēja izpausmju veidošanās vai esošo pastiprināšanās.
- **Recidīvs:** atkārtota audzēja manifestēšanās pēc pilnīgas remisijas.

Minētais audzēju terapijas seku iedalījums ir nemainīgs, dažādas klasifikācijas izvērš to detalizētāk. Solīdiem audzējiem bieži tiek izmantoti **RECIST (response evaluation criteria in solid tumors)** kritēriji. Tiek mērīti un saskaitīti vairāku izvēlētu audzēja perēkļu (primāru vai metastātisku) lielākie diametri un tiek sekots līdz pārmaiņām summā. *PR* – vismaz 30 % diagnozes brīžas summas redukcija. *PD* – summas palielināšanās vismaz par 20 % un vismaz 5 mm vai arī jaunu perēkļu parādīšanās. Iepriekš izmantotajos PVO kritērijos tika noteikta kā divu savstarpēji paralēlu perēkļu diametru reizinājumu summa ( $A \cdot B$ ), un *PR* tika definēta kā 50 % summas redukcija. Limfomu gadījumā izmanto Lugāno klasifikāciju, kurā ņem vērā arī PET izmeklējuma rezultātus. Īpaši hematoloģisku neoplāziju gadījumā izmanto papildu metodes (imūnhistoķīmija, plūsmas citometrija, molekulāras analīzes, imūnfiksācijas elektroforēze u. c.). Uz iegūto lieluma summu balstīti kritēriji parāda slimības un ārstēšanas progresiju (piemēram, hepatocelulāras karcinomas ārstēšana ar sorafenibu), taču ne vienmēr atbildes reakciju. Tādēļ var izmantot papildu iedalījumu pēc audzēja blīvuma, kontrastvielas dinamikas, nekrozes apjoma un tā saucamajām dinamiskajām attēla diagnostikas metodēm, piemēram, perfūzijas izvērtējuma, metabolisma (FDG-PET) u. c. (*biological / functional imaging*).

### Ķīmijterapijas šūnas kinētikas pamatnosacījumi

- Šūnas cikls: šūnas ciklu iedala četrās fāzēs
  - Divas redzamās M un S (mitoze / sintēze)
  - Divas neredzamās  $G_1$  un  $G_2$  (*Gap* – sprauga)



- $G_1$  – presintēzes fāze; dažāda ilguma (stundas – dienas – gadi).
- S – DNS sintēzes fāze; ilgums nemainīgs (< 10 h).
- $G_2$  – postsintēzes fāze; ilgums stundās.
- M – mitozes fāze; ilgums minūtēs.
- $G_0$  – neaktīvā cikla fāze, šūnas dalīšanās.

- **Ģenerēšanas laiks:** laiks, kas šūnai nepieciešams, lai veiktu visas četras fāzes. Vairākumam cilvēka šūnu tas ir 24–48 h, audzēja šūnām bieži ir ilgāks (48–72 h).
- **Audzēja augšanas daļu modelis.** Audzēju veido četras funkcionālas šūnas frakcijas:
  - A. **Proliferācija – augšanas frakcija:** šūnu daļa, kurās aktīvi notiek šūnas cikla procesi.
  - B. **Neaktīvā frakcija:** šūnas, kas izkrikušas no šūnas cikla procesiem un atrodas  $G_0$  fāzē.



- **Sekundāra rezistence:** veidojas medikamentozas terapijas laikā (citostatīki, mērķterapija, hormonterapija); šeit nozīme dažādiem faktoriem (piemēram, pārmaiņas šūnas vielmaiņā, labošanas mehānismā, jaunu mutāciju veidošanās, rezistentu klonu selekcija, multirezistence (MDR1 gēns) utt.).  
Domājams, ka audzēja cilmes šūnas ir rezistentas pret pašlaik izmantotajiem ķīmijterapijas preparātiem.

### **Onkoloģiskās terapijas modalitātes, kas tiek bieži kombinētas, t. i., lietotas multimodāli:**

1. Ķirurģiska operācija – biežāk nekā kuratīva rezekcija, taču arī paliatīvi. Bieži multimodālā terapijā, piemēram, preoperatīva radioķīmijterapija ar sekojošu taisnās zarnas karcinomas ķirurģisku rezekciju.
2. Staru terapija (sinonīmi: radioterapija, apstarošana). Bieži izmantota kā radioķīmijterapija (citostatīka izmantošana, lai palielinātu audzēja jutību pret staru terapiju, arī kā imūnradioterapija, t. i., kombinācijā ar monoklonālu antivielu, sk. attiecīgo sadaļu).
3. Hormonāla terapija.
4. Ķīmijterapija, sistēmiski, retos gadījumos reģionāli.
5. Mērķterapija.
6. Vakcinēšana.
7. Gēnu terapija.
8. Atbalstoša terapija.
9. Paliatīva terapija un pretsāpju terapija.

### **Hormonterapija**

1. **Aditīvā hormonterapija:** hormonu ievade (piemēram, estrogēnu izmantošana prostatas karcinomai).
2. **Ablatīvā hormonterapija:** hormonu efektu pārtraukšana:
  - **Ķirurģiska kastrācija:** hormonu veidojošā orgāna izņemšana:
    - piemēram, ovairektomija metastazējošas krūts karcinomas gadījumā pirms menopauzes;
    - orhektomija metastazējošas prostatas karcinomas gadījumā.
  - **Medikamentozā kastrācija:**  
LHRH antagonistu vai analoģu (buserelīns, goserelīns, triptorelīns, leuprorelīns, histrelīns u. c.) izmantošana metastazējošas prostatas karcinomas gadījumā.
3. **Hormonu antagonistu terapija:** piemēram:
  - **Metastazējošas krūts karcinomas terapija ar antiestrogēniem** (piemēram, tamoksifēns, raloksifēns) **vai aromatāzes inhibitoriem** (anastrozols, letrozols, eksemestans) vai estrogēna receptoru antagonistiem (fulvestrants).
  - **Metastazējošas prostatas karcinomas terapija ar antiandrogēniem:**
    - **Nesteroīdie antiandrogēni** bez papildu endokrīniem efektiem (flutamīds, bicalutamīds, enzalutamīds).

- **Steroīdie antiandrogēni:**
  - a) Androgēnu receptoru antagonisti ar papildu gestagēnu efektiem (ciproterons).
  - b) Enzīma CYP17A1 un tādējādi testosterona sintēzes inhibēšana (abiraterons).

### **Racionālas hormonterapijas priekšnoteikumi**

Hormonālā terapija kā daļa starpdisciplināras kopējas terapijas stratēģijas. Hormonu līmeņa noteikšana asinīs un hormonu receptoru noteikšana audzēja audos.

### **Blakusparādības**

- Hormonu ievades sekas: estrogēnu un androgēnu terapijas gadījumā īpaši jāuzmanās no hiperkalcēmijas un ūdens aiztures organismā.
- Hormonu efektu pārtraukšanas sekas: endokrīnas nepietiekamības simptomi, osteoporoze.

## **Ķīmijterapija ar citostatiskajiem līdzekļiem**

### **I. Citostatiķu iedalījums**

Aktuālais iedalījums balstīts uz:

- **ieguves** (augu valsts audzēju inhibējošie līdzekļi, antibiotikas, sintētiskie citostatiķi);
- **vielas darbības princips** (alkilējošie, antimetabolīti, metafāzi nomācošie u. c.). Daži citostatiķi ir cikla fāzes specifiski, t. i., spēj šūnu bojāt, tikai tai esot noteiktā cikla fāzē (**cikla specifitāte**): antimetabolīti iedarbojas uz S fāzi, mikrotubuļu depolimerizatori uz M fāzi, alkilējošās vielas darbojas neatkarīgi no šūnas cikla fāzes. Jaunās galēniskās formas var ievērojami izmainīt farmakokinētiku, efektivitāti un blakusefektus, piemēram, liposomālie citostatiķi – ievades ceļu.

### **DNS replikācijas inhibīcija**

#### **1. Alkilējošie citostatiķi:**

Uz DNS pārnes alkilgrupu, kas rada tiklošanās reakciju starp divām DNS ķēdēm un tādējādi apstādina replikāciju. Piemēram:

- **Oksazafosforīni:** ciklofosfamīds, ifosfamīds un trofosfamīds var izraisīt hemorāģisku cistītu, tapēc pietiekama šķidrumu pievade un cistīta profilakse ar mesnu.
  - **Tiotepa.**
  - **Melfalāns.**
  - **Hlorambucils.**
  - **Busulfāns:** retos gadījumos var radīt plaušu intersticiālu fibrozi.
  - **Cisplatīns, karboplatīns, oksaliplatīns** u. c. platīna analogi. Nozīmīgākās blaknes ir **nefrotoksicitāte, ototoksicitāte** un **polineiropātija**.
  - **Karmustīns** (BCNU), lomustīns (CCNU), estramustīns, bendamustīns.
  - **Temozolomīds** (glioblastomu terapijai).
- 2. Antibiotikas ar citostatiķu īpašībām:**
- Aktinomicīns D (daktinomicīns).
  - **Antraciklīni:** doksorubicīns – adriamicīns, daunorubicīns, epirubicīns, idarubicīns;

mitoksantrons.

**Nem vērā!** Antraciklīni ir kardiotoxiski: risks kardiomiopātijai ar neatgriezenisku sirds mazspēju → nepārsniegt doksorubicīna kopējo devu 450–550 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (ehokardiogrāfiska kontrole, arī ilgtermiņā).

- **Bleomicīns** bojā DNS un ar kumulējošu devu 250–300 mg var izraisīt plaušu fibrozi. Plaušu fibrozes risks palielinās pēc videnes staru terapijas!
- **Mitomicīns** ilgstošas lietošanas gadījumā var izraisīt mikroangiopātisku hemolītisku anēmiju (MAHA) un nieru mazspēju.

### 3. Alkaloidi

- **Metafāzes inhibitori iegūti no *Vinca rosea*** (vinkristīns, vinblastīns, vinorelbīns, vindesīns) saista mikrotubulāros proteīnus un kavē mitozī G2 un M fāzē.
- **Taksāni:** paklitaksels, docetaksels, kabazitaksels iegūti no īves (*Taxus-*) šķirnes rada mikrotubuļu salipšanu, tādējādi traucē mitozī. Bieži novēro alerģiskas reakcijas, perifērās neiropātijas (ap 50 %), sinusa bradikardiju (20 %).

**Nem vērā!** Vinca alkaloidi un taksāni traucē mikrotubuļu funkciju. Šie medikamenti var radīt polineuropātiju.

- **Topoizomerāzes I inhibitori:** topotekāns, irinotekāns u. c. rada pārrāvumus DNS ķēdēs. Dozēšanu ierobežojošas blakusparādība ir holīnerģiska diareja (→ iespējama terapija ar atropīnu).
- **Topoizomerāzes II inhibitori** no *Podophyllum peltatum*: etoposīds.

### 4. Antimetabolīti

lesaistās vielmaiņā kā neīsti elementi, tādējādi to kavējot. Piemēram, kavē nukleīnskābju sintēzi.

#### Pirimidīna analogi:

- **Azacitidīns** (MDS terapija).
- **Kapecitabīns** ir 5-FU priekštecis, kas tiek ieņemts perorāli.
- **Citozīna arabinozīds** – citarabīns (Ara-C): struktūras ziņā līdzīgs citidīnam. Organismā Ara-C tiek fosforilēta par citozīna Ara-CTP formu un inhibē DNS polimerāzi.
- **5-fluoruracils** (5-FU), ievietojoties DNS un RNS, kavē vairāku enzīmu darbību, īpaši timidilāt sintēzi. Parenterāla lietošana.
- **Gemcitabīns** (priekšteča forma, pārveidojas gemcitabīna frifosfātā).

#### Folskābes antagonisti:

- **Metotreksāts** (MTX) kā folskābes antagonists kavē enzīma dihidrofolāta reduktāzes aktivitāti. Folskābes (*Leucovorin*<sup>®</sup>) vai folskābes (piemēram, *Folsan*<sup>®</sup>) preparāti var mazināt MTS citotoksiskās blaknes, īpaši nemazinot tā efektivitāti. Blaknes: kaulu smadzeņu supresija, nefrotoksicitāte, hepatotoksicitāte, stomatīts, diareja u. c.
- **Pemetrekseds** inhibē folāta atkarīgos enzīmus (pleiras mezotelioma, ne sīkšūnu bronhiālā karcinoma).

#### Purīna analogi:

- **Azatioprīms** un 6-merkaptopurīns (6-MP): kā purīna analogi kavē purīna *de novo* sintēzi. Darbībā nozīme enzīmam ksantīnoksidāzei. To lietošanas laikā neiesaka lietot alopurinolu (inhibē ksantīnoksidāzi), citādi abu preparātu deva jāsamazina par 25 %.

Blaknes: pankreatīts (25 %), kaulu smadzeņu nomākums (2 %), hepatīts ar vai bez holestāzes (0,3 %) u. c.

- **Fludarabīns, kladribīns, pentostatīns:** ļoti efektīvi **purīna analogi** (purīna anti-metabolīti) hroniskas limfātiskas leukēmijas un mataino šūnu leukēmijas (pentostatīns) gadījumā. Kā blakus parādība ir persistējoša T līdzētājšūnu limfocītu supresija ar palielinātu nosacīti patogēno infekciju risku.
- **Tioguanīns** (6-tioguanīns).

#### 5. Citi citostatiķi:

- **Asparagināze:**

**Darbība:** proteīnu sintēzes inhibēšana (asparagīna šķelšana aspartātā un amonjākā).

- **Dakarbacīns un prokarbacīns:**

**Darbība:** DNS depolimerizācija.

- **Trabektedīns** saista DNS, kavē DNS reparāciju, šūnu dalīšanos (atklāts ascīdijām) (lipo/leiomiosarkoma; olšūnu karcinoma).

- **Eribulīns** kavē mikrotubuļu kustību → mitozes blokāde un apoptoze.

#### 6. Mērķterapiju sk. attiecīgajā nodaļā.

## II. Blakusparādības

Visi citostatiķi un mērķterapija papildus audzēju šūnām bojā arī normālās organisma šūnas! Labvēlīgos gadījumos raksturīgs **relatīvs** specifiskums, t. i., audzēja šūnas tiek bojātas **vairāk** nekā normālās šūnas. **Blakus parādības tādējādi ir neizbēgamas un var veidoties arī ilgstoši dažādos laika posmos:**

1. Perakūti: piemēram, alerģiskas reakcijas.
2. Akūti: piemēram, mielosupresija.
3. Subhroniski: piemēram, sirds, plaušu, nieru, aknu bojājums.
4. Hroniski: **mutagēni un kancerogēni efekti → vēlīna toksicitāte ar citu neoplāziju veidošanās risku.**

Visizteiktāk citostatiķi iedarbojas uz audiem ar augstu šūnu apriti. Tādi ir kaulu smadzeņu audi (īpaši granulopoēze), limfātiskie audi, zarnu epitēlijs un mutes gļotāda, kā arī sēklinieku sēklas epitēlijs.

### Orgānspecifiskas blakusparādības

1. **Mielosupresija:** novēro gandrīz visu citostatiķu gadījumā. Visjutīgākā ir granulopoēze, tai seko trombocitopoēze, limfopoēze un eritropoēze. Zemākie granulocītu un trombocītu rādītāji vērojami pirmajā un otrajā nedēļā pēc citostatiķu lietošanas (iespējama devas pielāgošana nākamajos ciklos!). Granulocitopēnija un imūnsupresija palielina **infekciju** un septisku komplikāciju risku. Dzīvībai bīstamas infekcijas bieži izraisa gramnegatīvas baktērijas, kas pacienta asinīs nokļūst no

zarnām. Šeit svarīgi ievērot telpu tīrību un personīgo higiēnu. Drudzis pacientam ar neitropēniju ir ārkārtas situācija, kad nepieciešama tūlītēja rīcība. Nekavējoties diagnostika un plaša spektra antibiotiku terapija (sk. nodaļu "Drudzis"\*).

Audzēja izraisīta anēmija var pastiprināt ar vēzi saistīto hroniskā noguruma sindromu. Kaulu smadzeņu reģenerāciju pēc augstas devas citostatiku vai staru terapijas var veicināt, izmantojot augšanas faktorus:

- G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) – granulopoēzes stimulācija;
- eritropoētīns – epoetīns – EPO – eritropoēzes stimulēšana audzēja izraisītas anēmijas gadījumā (sk. sadaļu).

2. **Mukozīts, stomatīts, enterokolīts.** Dažu citostatiku, īpaši metotreksāta, gadījumā. Staru terapija ievērojami paaugstina mukokutāno toksicitāti!

**Profilakse:** ikdienas mutes higiēna, mīkstas zobu birstes izmantošana, izvairīties no asiem ēdieniem, smēķēšanas, ledus gabaliņa sūkāšana 30 minūtes pirms un ķīmijterapijas infūziju laikā, iespējams, arī antibiotikas profilaktiski u. c.

3. **Slikta dūša, vemšana:** biežākās vispārējās blaknes → profilakse ar antiemētiskajiem līdzekļiem (sk. "Atbalstošā terapija").

**Vispārēji sliktas dūšas un vemšanas iemesli** audzēju gadījumā:

- Faringeāli iemesli: kandidoze, gļotādas ulcerācija, viskozas siekalas.
- Gastrointestināli iemesli: motilitātes traucējumi (obstruktīvi, paralītiski), čūlas, aizcietējumi, aknu metastāzes, ascīts.
- CNS pārmaiņas: intrakraniālā spiediena paaugstināšanās, *meningeosis carcinomatosa*.
- Vielmaiņas traucējumi: hiperkalcēmija, urēmija, aknu mazspēja u. c.
- Medikamentu blakusparādības: opiāti, antibiotikas, NPL u. c.
- Staru terapija.
- Psihiski: bailes, stress, sāpes.

4. **Kardiotoksicitāte: antraciklīni,** retāk arī 5-FU, ciklofosfamīds, daži tirozīnkināzes inhibitori (piemēram, sunitibīns), trastuzumabs.

- Akūta, iepriekš neparedzama, no devas neatkarīga kardiotoksicitāte (reti).
- No devas atkarīga **antraciklīnu inducēta kardiomiopātija** kā hroniskas terapijas vēlīns bojājums: kopējā doksorubicīna deva nedrīkstētu pārsniegt 500 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma! Iepriekšējās sirds slimības, liels vecums un vidēnes staru terapija samazina šo maksimālo devu! Ilgtermiņa ehokardiogrāfiska kontrole!

5. **Arteriāla hipertensija,** lietojot angioģenēzes inhibitorus, piemēram, bevacizumabu, tirozīnkināzes inhibitorus.

6. **Nefrotoksicitāte:** piemēram, cisplatīns var radīt **nieru tubulāru bojājumu**. Citu potenciāli nefrotoksisku medikamentu (aminoglikozīdi, cefalosporīni) lietošana palielina nieru bojājuma risku.

\* Differenzialdiagnose „Fieber“. Herold Gerd und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 911–912.

- Ciklofosfamīds un ifosfamīds to metabolīta akroleīna dēļ var izraisīt **hemorāģisku cistītu** [N30.9]: profilakse ar mesnu (*Uromitexan*<sup>®</sup>).
  - Proteinūrija bevacizumaba terapijas gadījumā.
7. **Pulmonāla toksicitāte:** bleomicīns, busulfāns un metotreksāts var radīt plaušu fibrozi.
  8. **Hepatotoksicitāte:** piemēram, antimetabolītu terapijas gadījumā.
  9. **Neirotoksicitāte:**
    - CNS traucējumi pēc intratekālas metotraksāta vai citozīna arabinozīda ievades.
    - Polineuropātija (PNP), izmantojot platīna analogus, alkaloīdus (īpaši vinkristīnu) u. c. Gan perifēra, gan autonoma PNP, piemēram, paralītiskais īleuss.
    - Ototoksicitāte, izmantojot cisplatīnu.
    - Pēc galvas staru terapijas (leikencefalopātija kā nāves cēlonis primāru CNS limfomu gadījumā).
  10. **Dermatoloģiskas blakusparādības** īpaši bieži novēro mērķterapijas (sk. tālāk) laikā:
    - **Matu izkrišana** pēc dažādu citostatīku lietošanas.
    - Plaukstu un pēdu kontaktvirsma hiperkeratoze pēc bleomicīna lietošanas.
    - **Plaukstu un pēdu sindroms** palmoplantāras eritrodiasistēzijas – eritrēmu un bullu veidošanās uz plaukstām un pēdām ar dis-/parestēzijām, daļēji sāpīgi.
    - Aknei līdzīga eskantēma EGRF lietošanas gadījumā.
  11. **Reproduktīvā toksicitāte:** azospermija, olnīcu fibroze, mutagēna un teratogēna darbība.
  12. **Trombembolija:** ļaundabīgi audzēji un ķīmijterapija paaugstina trombembolijas risku. Trombembolijas profilakse ar hepatīnu visiem stacionētajiem pacientiem, kā arī ambulatoriem pacientiem ar augstu risku.
  13. **Sekundāru malignomu veidošanās pēc ķīmijterapijas:** hematoloģiskās slimības (MDS, AML, maligna limfoma u. c.), palielināts solīdo audzēju risks utt.

### **Citas blakusparādības**

- **Tumora līzes sindroms** ar bīstamu hiperurikēmiju, hiperkaliēmiju un iespējamu akūtu nieru mazspēju → profilakse pietiekamu šķīdumu pievadi, alopurinolu, urīna alkalinēšana. Bīstamas akūtas hiperurikēmijas gadījumā rasburikāze (rekombinanta urātoksidāze, kas katalizē urīnskābes pārveidi ūdenī šķīstošajā allantoinā).
- **Citokīnu atbrīvošanās (release) sindroms** (apjomīgā šūnu bojāeja rada citokīnu atbrīvošanos).
- **Drudzis** (bleomicīns).
- **Audu nekroze** paravenozo injekciju gadījumā (adriamicīns, daunorubicīns, Vinca alkaloīdi).
- **Ar audzēju saistīts nogurums:** nogurums, bezspēks, vājums un samazinātas darbības spējas novēro 30–40 % visu vēžu pacientu, simptomi var pastiprināties audzēja izraisītas anēmijas dēļ. Pacienta inaktivitāte veicina sindroma attīstību. Nepieciešams noliegt depresijas diagnozi. **Terapija:** speciālista konsultācija, biheiviorālā terapija, fiziskas aktivitātes, iespējams, žeņšeņa ekstrakts u. c.



## Mērķterapija

Mērķtiecīga (vēža) terapija nozīmē dažādus preparātus, kas darbojas uz parasti molekulāri definētu mērķi šūnā. Plašā nozīmē izšķir terapeitiskās antivielas un mazmolekulārās vielas. Mazmolekulārajām vielām raksturīgi dažādi mērķi (vēlami un nevēlami). Mērķa struktūrām parasti ir nozīme ne tikai audzēju šūnās, bet arī normāli funkcionējošām šūnām, tādēļ terapijai raksturīgas blakusparādības. Mērķterapijas nosaukumu veido šūnas mērķa struktūras, piemēram, receptoru antagonists, signāla transdukcijas inhibitori (tirozīnkināzes inhibitori (TKI), mTOR-inhibitori utt.), molekulārais mērķis (piemēram, CD20 antivielas, EGFR antivielas) vai arī preparāta terapeitiskais efekts (piemēram, angiogēnēzes inhibitori). Pie angiogēnēzes inhibitoriem pieder gan VEGF antivielas (bevacizumabs), gan TKI (sunitinibs, sorafenibs u. c.).

- **Terapeitiskās monoklonālās antivielas** (sinonīmi: bioloģiskie medikamenti, pasīvā imūnterapija).

**Nomenklatūra:** izskaņa *-mabs* – *monoclonal antibody*.

leguve: himērs (cilvēks / pele) KSI-mabs; humanizētais UZ-mabs, cilvēka U-mabs, peles O-mabs.

- **Funkcionālās terapeitiskās antivielas** ir antivielu apakšgrupa, ar kuru palīdzību terapeitiskais faktors tiek nogādāts uz šūnām, piemēram, antivielu savienojot ar radio nukleoīdu (radioimūnterapija), toksīnu vai citostatikā. Imūnķīmijterapija – anti-veģeļ plus ķīmijterapeitiskais preparāts; radioimūn(ķīmij)terapija – staru terapija apvienojumā ar antivielu un ķīmijterapiju.
- **Kināžu inhibitori** kavē onkogēno receptoru vai molekulu kināzes aktivitāti. Piemēri: tirozīnkināzes inhibitori (TKI), piemēram, bcr-abl terapijā. Visbiežāk ietekmē vairāku šūnu veidus (*multitarget*), tomēr ar dažādu specifiskumu.

Pacientus iespējams iedalīt pēc prediktīvajiem molekulārajiem marķieriem, tādējādi izdalot pacientus, kuriem ir efekts no konkrētās mērķtiecīgās vēža terapijas (personalizēta, individualizēta vēža terapija, piemēram, resnās zarnas karcinoma: cetuximabs / panitumumabs tikai RAS gēna pirmatnējā tipa (*wild type*) gadījumā. Plaušu karcinoma: erlotinibs / gefitinibs tikai mutēta EGFR gadījumā.

Tabulā apkopoti mērķtiecīgo vielu piemēri. Saraksts nevar būt pilnvērtīgs, jo tirgū ienāk arvien jauni medikamenti.

	Preparāts (komerciālais nosaukums)	Šūnas struktūra	Apstiprinātās indikācijas
<b>Monoklonālās antivielas</b>	Alemtuzumabs	CD52	<i>CLL</i>
	Bevacizumabs ( <i>Avastin</i> <sup>®</sup> )	VEGF	Kolorektālā karc., bronhiālā karc., krūts karc., nieru karc.
	Brentuksimaba vendotīns	CD30	Rezerves līdzeklis Hodžkina limfomai
	Cetuksimabs ( <i>Erbitux</i> <sup>®</sup> )	EGF receptors	Kolorektālā karc. KRAS gēna pirmatnējais tips
	Ibritumomabs- tiuksetāns ( <i>Zevalin</i> <sup>®</sup> *)	CD20	Lokululārā limfoma
	Ipilimumabs ( <i>Yerovy</i> <sup>®</sup> )	CTLA-4	Maligna melanoma
	Obinutuzumabs ( <i>Gazyvaro</i> <sup>®</sup> ), ofatumumabs ( <i>Arzerra</i> <sup>®</sup> )	CD20	<i>CLL</i>
	Panitumumabs ( <i>Vectibix</i> <sup>®</sup> )	EGF receptors	Kolorektālā karc. KRAS gēna pirmatnējais tips
	Rituksimabs ( <i>MabThera</i> <sup>®</sup> )	CD20	Limfoma, reimatoīdais artrīts
Trastuzumabs ( <i>Herceptin</i> <sup>®</sup> ), pertuzumabs ( <i>Perjeta</i> <sup>®</sup> ), trastuzumaba emtansīns	HER-2	HER-2 pozitīva krūts / kuņģa karc.	
<b>Tirozīnkināzes inhibitori (TKI)</b>	Afatinibs ( <i>Giotri</i> <sup>®</sup> ), erlotinibs ( <i>Tarceva</i> <sup>®</sup> ), gefitinibs ( <i>Iressa</i> <sup>®</sup> )	EGFR	Aizkuņģa dziedzera karc., ne sīkšūnu plaušu karc. (NSCLC)
	Aksitinibs ( <i>Inlyta</i> <sup>®</sup> )	VEGFR	Nieru karcinoma
	Bosutinibs ( <i>Bosulif</i> <sup>®</sup> )	bcr-abl, src**)	<i>CML</i>
	Ceritinibs ( <i>Zykadia</i> <sup>®</sup> )	ALK	ALK pozitīva NSCLC
	Krizotinibs ( <i>Xalkori</i> <sup>®</sup> )	ALK (anaplastiskā limfomas kināze)	ALK pozitīva NSCLC
	Dasatinibs ( <i>Sprycel</i> <sup>®</sup> )	bcr-abl, src**), KIT	<i>CML</i> , Ph+ ALL
	Imatinibs ( <i>Glivec</i> <sup>®</sup> ), nilotinibs ( <i>Tasigna</i> <sup>®</sup> )	bcr-abl, KIT, PDGFR,	<i>CML</i> , Ph+ ALL, GIST, hiperezinozilais sindroms, hroniska eozinofila leukēmija, MDS/MPD, <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>
	Nintedanibs ( <i>Vargatef</i> <sup>®</sup> )	VEGF, FGFR-1-3, PDGFR alfa + bēta	NSCLC
	Lapatinibs ( <i>Tyverb</i> <sup>®</sup> )	EGFR, HER-2	Krūts karc.
	Lenvatinibs ( <i>Lenvima</i> <sup>®</sup> )	VEGF, FGFR u.c.	Vēlīnu stadiju vairogdziedzera karc.
	Pazopanibs ( <i>Voltrient</i> <sup>®</sup> )	VEGFR, KIT, PDGFR	Nieru karc., mīksto audu sarkomas
	Ponatinibs ( <i>Iclusig</i> <sup>®</sup> )	bcr-abl, scr**)	<i>CML</i>
	Regorafenibs ( <i>Stivarga</i> <sup>®</sup> )	KIT, VEGFR, RET	GIST, kolorektālā karc.
	Sorafenibs ( <i>Nexavar</i> <sup>®</sup> )	VEGFR, PDGFR, KIT, raf***)	Aknu karc., nieru karc.
	Sunitinibs ( <i>Sutent</i> <sup>®</sup> )	VEGFR, KIT, PDGFR	GIST, nieru karc.
Vandetanibs ( <i>Caprelsa</i> <sup>®</sup> ), kabozantinibs ( <i>Cometriq</i> <sup>®</sup> )	VEGFR, EGFR, RET	Medulāra vairogdziedzera karc.	

	Preparāts (komerciālais nosaukums)	Šūnas struktūra	Apstiprinātās indikācijas
mTOR inhibitori	Everolims ( <i>Afinitor</i> <sup>®</sup> , <i>Cetrican</i> <sup>®</sup> )	mTOR	Nieru karc., transplantācija, aizkuņģa dziedzera neuroendokrīni audzēji
	Temsirolims ( <i>Torisel</i> <sup>®</sup> )	mTOR	Nieru karc.

**BRAF inhibitori:** vemurafenibs (*Zelboraf*<sup>®</sup>), dabrafenibs (*Tafinlar*<sup>®</sup>) → indicēts pacientiem ar BRAF-V600 mutācijas pozitīvu metastātisku melanomu.

**JAK1/2 inhibitori:** ruksolitinibs (*Jakvi*<sup>®</sup>); indikācija: osteomielo fibroze.

**Hedgehog inhibitors:** vismodelģib (*Erivedge*<sup>®</sup>); indikācija: bazālo šūnu karcinoma.

**PI3K inhibitors:** idelalizibs (*Zydelig*<sup>®</sup>); indikācija: CLL (kombinācijā ar rituksimabu).

**Brutona tirozīnkināzes inhibitori:** ibrutinibs (*Imbruvica*<sup>®</sup>); indikācija: CLL, mataino šūnu limfoma.

**PD1 receptoru antivielas:** nivolumabs (*Opdivo*<sup>®</sup>), pembrolizumabs (*Keytruda*<sup>®</sup>).

**MEK inhibitori:** kobimetinibs.

\*) anti viela savienota ar radioaktīvu 90 itriju

\*\*) scr ir nerekceptoru tirozīnkināze

\*\*\*) raf ir serīna-treonīna kināze

karc. – karcinoma

mTOR – mammalian target of rapamycin

EGFR – epidermal growth factor receptor

VEGFR – vascular endothelial growth receptor

PDGFR – platelet derived growth factor receptor

KIT – receptoru tirozīnkināze

## Imūnterapija

- **BCG** (*Bacillus Calmette-Guerin*) **ievadišana** urīnpūslī mazina urīnpūšļa karcinomas recidīvu un bija pirmā aprakstītā vēža imūnā terapija.
- **Vakcinēšana pret vēzi izraisošajiem vīrusiem**
  - **Vakcinācija pret papilomas vīrusa** 16. un 18. tipu (*Gardasil*<sup>®</sup>, *Cervarix*<sup>®</sup>) mazina dzemdes kakla, vulvas, maksts, dzimumlocekļa un rīkles karcinomu risku.
  - **Vakcinācija pret B hepatīta vīrusu** mazina hepatocelulārās karcinomas (HCC) izplatību.
- **Dendritisko šūnu aktivācija un modifikācija** (uz DC bāzēta vakcinācija), lai veicinātu audzēja antigēnu atpazīšanu un prezentēšanu ar sekojošu efektoršūnu aktivēšanu, piemēram, talimogēna laherparepeks (T-VEC), onkolītisks vīruss melanomas terapijai.
- **Uz T šūnām bāzēta stratēģija** izmanto T limfocītus, kuriem vēro aktivitāti pret audzēja šūnām. T šūnas var iegūt, izmantojot leikoferēzi. Pēc tam šūnas tiek *ex-vivo* modificētas (piemēram, stimulējot ar audzēja antigēniem vai ģenētiski modificējot T šūnu receptorus) un pavairotas, un tad šīs autologās šūnas tiek reinfudētas.
- **Imūno kontrolpunktu inhibitori:** Kavē imūnsistēmas blokādi audzēja šūnu uzbrukšanai un iznīcināšanai:
  - **Anti-PD1 antivielas:** nivolumabs, pembrolizumabs.
  - **Anti-CTLA4 antivielas:** ipilimumabs.

## Hipertermija (lokāla vai sistēmiska)

Palielina jonizējošā starojuma un dažu citostatiku iedarbību. Izmanto noteiktām pacientu grupām, biežāk klīniskajos pētījumos.

- **Izolēta hipertermijas perfūzija** ar TNF alfa un mefalānu ekstremitāšu (*isolated limb perfusion, ILP*) vai iegurņa mīksto audu sarkomu terapijai.
- **Reģionāla (dziļa) vai daļēja ķermeņa hipertermija:** elektromagnētiskie viļņi uzsilda audzēju. Izmanto ekstremitāšu un rumpja audzējiem (sarkomas, ORL audzēji, krūts vēzis u. c.).
- **Hipertermiska interperitoneāla ķīmijterapija (HIPEC).**

Pēc makroskopiski pilnīgas peritoneālā dobuma visu metastāžu rezekcijas (*cytoreductive surgery, CRS*) un perinektomijas vēdera dobumu piepilda vai apmazgā ar hipertermisku citostatiku šķīdumu (nav standartizētas metodes; temperatūra 42 °C, 30–120 min; mitomicīns, oksaliplatīns, irinotekāns). Izmanto pseidomiksomu, peritoneālu mezotileomu; apendicīta, olnīcu un kolorektālās karcinomas gadījumā. Augsta mortalitāte un morbiditāte, taču HIPEC bieži ir vienīgā iespēja izārstēt. Jauna metode klīniskajos pētījumos: intraperitoneālā ķīmijterapija ar saspiestu gaisa plūsmu (*PIPAC – pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*). Laparoskopiska pieeja, citostatikus vēderplēves dobumā izsmidzina aerosola veidā. Mazāks komplikāciju risks, mazāk kontrindikāciju.

## Komplementārās ārstēšanas metodes

Ja pacients izsaka vēlmi pēc citām – alternatīvās medicīnas – ārstēšanas metodēm vai balstoties uz izārstējamu slimību piemēriem. Šajā gadījumā ārstam būtu jāspēj piedāvāt objektīvu informāciju, respektīvi, balstoties uz nopietniem informācijas avotiem. Trūkst pētījumu metožu efektivitātes apstiprināšanai; atsevišķas alternatīvās terapijas metodes var būt arī toksiskas. Uzmanīties no metožu mijiedarbības ar nozīmētajām ārstēšanas metodēm. Vācijā informāciju izplata Vēža izpētes centrs (DKFZ).

**Vēzis un uzturs:** piemēram, grāmata “Vēža šūnām nepatīk avenes”. Interneta avoti, piemēram, [www.dietandcancerreport.org](http://www.dietandcancerreport.org)

**Vēzis un fiziskā aktivitāte:** prevencija un audzēju recidīvu mazināšana.

**Vēža prevencija:** normāla ķermeņa svara uzturēšana, Vidusjūras diēta, ierobežot sarkanās gaļas un alkohola lietošanu, nesmēķēt, regulāras fiziskās aktivitātes utt.

## Atbalstošā terapija

### Antiemētiskā terapija

- **5-HT3 serotonīnreceptoru antagonisti:** setroni: ondansetrons (ģenērīks), grainsetrons (ģenērīks), palonsetrons (*Aloxi<sup>®</sup>*).
- **Neirokinīna-1 receptora antagonisti:** aprepitants perorāli (*Emend<sup>®</sup>*) un fosaprepitants intravenozi (*Ivemend<sup>®</sup>*) mazina arī novēlotu nelabuma sajūtu.

- **Pakāpeniska antiemētiskā terapija** atkarībā no emetogenitātes (minimāla, viegla, vidēja, izteikta):
  1. Minimāla: profilakse nav nepieciešama.
  2. Viegla: deksametazons vai setroni, vai metoklopramīds.
  3. Vidēja: setroni un deksametazons, antraciklīnus un ciklofosfamīdu saturošas ķīmijterapijas gadījumā papildus arī NK-1 receptoru antagonisti.
  4. Izteikta: setroni, deksametazons un NK1 receptoru antagonisti.
 

***Piezīme.*** Pat ar trīskāršu kombināciju ap 10 % pacientiem ar izteiktu nelabuma sajūtu terapija nav efektīva. Ierobežoti kontrolētu pētījumu dati par metoklopramīdu un vieglas un vidējas kategorijas ārstēšanu.

Staru terapijas anatomiskais mērķa apvidus ietekmē emēzes risku visās četrās kategorijās. Ārstē ar setroniem un deksametazonu; ierobežoti pētījumu dati.
- **Pretsāpju terapija:** sk. nodaļu “Paliatīvā aprūpe un pretsāpju terapija”.
- **Opioīdu izraisītu aizcietējumu profilakse un terapija** (sk. “Opioīdu pretsāpju līdzekļi”).
- **Ķīmijterapijas izraisītas diarejas ārstēšana:** loperamīds, šķidrumu aizvietošana, hospitalizācija. Irinotekāna izraisītu agrīnu holīnerģisku diareju var ārstēt ar atropīnu subkutāni.
- **Urīnskābes izraisītas nefropātijas profilakse:** liela daudzuma šķidrumu pievade (vismaz 3 l/d), urīna alkalizēšana un alopurinols (sk. sadaļu “Hiperurikēmija”).
- **Hemorāģiskā cistīta profilakse:** ciklofosfamīda / ifosfamīda vielmaiņas produkts akrolīns var radīt sterilu hemorāģisku cistītu (risku palielina iegurņa staru terapija); profilakse ar pietiekamu šķidrumu pievadi un mesnu (*Uromitexan*®), kas saista / inaktivē akrolīnu.
- **Cisplatīna izraisītu nieru bojājumu profilakse:** liela daudzuma šķidrumu pievade, forsēta diurēze (furosemīds).
- **Bifosfonātu izmantošana** audzēja radītas hiperkalcēmijas gadījumā un kaulu metastāžu radītu skeleta komplikāciju profilaksei, piemēram, pamidronskābe, zoledronskābe (ģenērīss), ibandronskābe (ģenērīss) → samazina kaulu sāpes un lūzumu risku!
- **Denosumabs** (*Prolia*®, *Xgeva*®): monoklonāla RANK anti viela osteoporozes terapija vīriešiem ar prostatas karcinomu hormonablācijas gadījumā un solīdu audzēju kaulu metastāzēm.
- G-CSF izmantošana ķīmijterapijas izraisītas granulocitopēnijas gadījumā, lai mazinātu infekciju risku → sk. “Citokīni”.
- **Infekciju profilakse un terapija** (sk. nodaļas “Granulocitopēnija”, “Imūndefekti”, “Drudzis”); drudzim neitropēnijas laikā mortalitāte 5–10 %, tāpēc svarīga ātra un aptveroša diagnostika un terapija.
- **Audzēju izraisīta anēmija**

**Etioloģija:** 1. Kaulu smadzeņu infiltrācija un hemopoēzes nomākums. 2. Terapijas izraisīta (citostatīki, staru terapija), iespējami papildu faktori (piemēram, dzelzs deficīts).

**Terapija:** noliegt dzelzs (feritīns), B<sub>12</sub>, folskābes deficītu; simptomātiskas anēmijas gadījumā apsvērt eritrocītu koncentrāta vai eritropoētīna lietošanu. Preparāti: piemēram, epoetīns alfa (*Erypo*®), epoetīns bēta (*Neo Recormon*®), darbepoetīns alfa

(*Aranesp*<sup>®</sup>). Epo un transfūziju lietošana atkarīga nevis no Hb vērtības, bet gan simptomiem. Hb vērtība līdz 12 g/dl. Šīs robežas pārsniegšana kopā ar Epo aizstāšanu mazina dzīves ilgumu. Epo aizstājterapija palielina trombožu risku.

- **Trombocītu aizstāšana** nepieciešamības gadījumā (sk. nodaļu “Trombocitopēnijas”).
- **Psihiska palīdzība** slimiem un mirstošiem pacientiem. Elizabete Kiblere-Rosa (*Kübler-Ross*) pacientus ar letālu slimību iedalījusi dažādās fāzēs, pret ko ārstējošajam ārstam būtu jāizturas ar sapratni: 1. Nespēja pieņemt patiesību un izolēšanās. 2. Dusmas. 3. Kaulēšanās. 4. Depresija. 5. Piekrišana (samierināšanās).
- **Diēta / ķermeņa svars:**

Ķermeņa svaram mazinoties  $\geq 5\%$  no normālā sākotnēja svara, nepieciešama dietologa konsultācija, lai novērstu tālāku svara zaudēšanu. Prioritāte sākotnēji ir optimāla orāla barības uzņemšana (sk. sadaļu).

Nekontrolēta audzēja gadījumā optimāla barības uzņemšana bieži vien nevar novērst audzēja radītu ļoti stipru novājēšanu (kaheksiju). Hiperalimentācija bieži ir neefektīva un palielina komplikāciju risku.

Īpaši vecākiem pacientiem pārtikas produktu pirkšana, sagatavošana un uzņemšana ir grūti pārvarama problēma.

Vēža terapiju pārdzīvojošiem būtu jācenšas sasniegt normālu ķermeņa svaru. Uzmanīties arī no normāla svara pārsniegšanas (palielina otras onkoloģijas, recidīva un dzīvildzes risku).

Vitamīnu, minerālvielu, mikroelementu un aminoskābju papildu nozīmēšana, tikai ja pierādīts to trūkums.

Interneta avots: [www.dietandcancerreport.org](http://www.dietandcancerreport.org)

### **Audzēja pacienta vispārējā stāvokļa iedalījums – Karnofska (*Karnofsky*) indekss:**

Normāla aktivitāte, nav sūdzību, nav audzēja pazīmju	100 %
Nedaudz samazināta aktivitāte un darbaspējas	90 %
Izteikti samazināta aktivitāte un darbaspējas	80 %
Ierobežotas normālās aktivitātes, spēj veikt pašaprūpi	70 %
Reizēm nepieciešama asistēšana pašaprūpei	60 %
Nepieciešama pastāvīga palīdzība pašaprūpei un bieži medicīniska palīdzība	50 %
Pārsvārā gulošs, nepieciešama īpaša aprūpe	40 %
Ilgstoši gulošs, nepieciešams apmācīts medicīniskais personāls	30 %
Smagi slims, hospitalizēšana, aktīva atbalstošā terapija	20 %
Mirstošs	10 %

### **ASV Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas skala (*Eastern Cooperative Oncology Group, EGO*):**

0. Normāla aktivitāte.
1. Vidēji ierobežots, ierobežotas darbaspējas.
2. Darba nespēja, vairāk nekā 50 % nepieciešama aprūpe.
3. Vairāk nekā 50 % nepieciešama nepārtraukta aprūpe.
4. 100 % gulošs.

# PALIATĪVĀ APRŪPE UN PRETSĀPJU TERAPIJA

**Definīcija** Paliatīvā aprūpe pacientiem ar neārstējamu, progresējošu slimību vēlīnā stadijā ietver:

1. sāpju un simptomu kontroli;
2. psihisku, sociālu un garīgu nepieciešamību apmierināšanu slimības laikā un pirms nāves;
3. nāves kā dzīves daļas pieņemšanu;
4. ētiskas komunikācijas prasmi.

Sāpes mazina dzīves kvalitāti, labsajūtu, miegu utt., tāpēc pretsāpju terapija ir aprūpes prioritāte.

**Neadekvātas pretsāpju terapijas iemesli:** Īpašas receptes medikamenti nav pieejami, kļūdas sāpju diagnostikā, sāpju nozīmes nenovērtēšana, opioīdu mīti kā tolerances un atkarības rašanās, kļūdas pavadošo medikamentu izvēlē, preparātu nozīmēšana pēc vajadzības, nevis preventīvi.

## **Pretsāpju terapijas priekšnoteikumi**

- Vēlama perorāla medikamentu ieņemšana, efektīva vairāk nekā 90 % gadījumu.
- Regulāra ieņemšana, pēc stingras shēmas.
- Individuāla dozēšana: devu palielina tik ilgi, līdz panākta pietiekama sāpju mazināšana.
- Kontrolēt pielāgošanos devām.
- Medikamentoza sāpju prevencija, nevis sāpju kupēšana.
- Blakusparādību profilakse ar pavadošiem medikamentiem.
- Transdermāla, subkutāna vai intravenoza lietošana tikai gadījumos, kad perorāla terapija nav efektīva.
- Sāpes atvieglojoša staru terapija indicējama, ja nav iespējama ķirurģiska vai citāda terapija.

## **Izvairīšanās no biežākajām kļūdām**

- Medikamentu saņemšana tikai pēc vajadzības.
- Medikamenti tikai standartdevās.
- Pārāk vāji pretsāpju līdzekļi.
- Sāpju nenovērtēšana.
- Bailes no atkarības un pierašanas.
- Nepietiekama koanalģēzija.

Sāpju izvērtēšana, izmantojot vizuālo analogu (VAS) vai citu skalu. Ilgstošu sāpju mērķis 3/10 vai zemāk.

## **Terapija**

### **Trīs līmeņu shēma (PVO)**

- **Pirmais līmenis.** Nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi: paracetamols 4 × 500 mg (sākot ar 3 g, aprakstīta nāvējoša aknu toksicitāte), metamizols 4 × 500 mg, ibuprofēns ilgstošas darbības tabletes, piemēram, 2 × 800 mg (uzmanīties no akūtajām un ilgtermiņa blaknēm).

- **Otrais līmenis.** Vājas darbības opioīdi un, ja nepieciešams, nenarkotiskie analģētiķi: piemēram, tramadols, tilidīns un naloksons, (dihidro)kodeīns, dozēšana individuāla. Vēlams ilgstošas darbības tabletes.
- **Trešais līmenis.** Spēcīgas darbības opioīdi un, ja nepieciešams, nenarkotiskie analģētiķi: piemēram, morfīns, buprenorfīns, fentanils, oksikodons, hidromorfons: dozēšana individuāla. Vēlams ilgstošas darbības tabletes.

Augstāka līmeņa shēmu izmanto, ja zemāka līmeņa shēma nav efektīva. **Pamata medikāciju** ar pirmā līmeņa shēmas medikamentiem parasti saglabā. Katram pacientam nepieciešams izstrādāt individuālas pieejas plānu. Akūtu izteiktu sāpju gadījumā var pāriet uzreiz uz augstāku līmeņu shēmām.

Visiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu **opioīdu terapiju**, jānosaka nepieciešamā terapijas deva un rezerves terapija sāpju pastiprināšanās gadījumā. Nepieciešamās terapijas deva ir 10–20 % no kopējās dienas devas un tiek ievadīta ik pa sešām stundām, izņēmuma gadījumos arī biežāk. Ja nepieciešami vairāk nekā 10–20 % no kopējās dienas devas, kopējā dienas deva ir jāpaaugstina.

**Opioīdu terapijas uzsākšana:** opioīdus iepriekš nesaņēmušam pacientam jāsāk ar zemu morfīna sulfāta devu (piemēram, 2 × 10 mg tabletes vai alternatīvi pilienu veidā). Devu pielāgo sūpēm. Mērķis ir pietiekama sāpju mazināšana. Vispārējās devu robežas neeksistē. Retos gadījumos devas lielumu ierobežo blakusparādības.

**Akūta sāpju lēkme, sāpju pastiprināšanās** (*breakthrough cancer pain, BTCP*): atkarībā no steidzamības un sāpju stipruma perorāli vai intravenozi ievadīt 10–20 % no kopējās dienas devas. Opioīdus iepriekš nesaņēmušam pacientam sāk ar 2 mg intravenozi. Morfīnam intravenozi fracionēti ik pa 3–5 minūtēm palielināt devu, līdz panākta pietiekama sāpju mazināšanās. **Uzmanies!** Vigilance, elpošanas frekvence. Pēc tam pārslēgties uz perorālu terapiju. Devas pielāgošana 3 : 1 (perorāli : intravenozi). Baiļu vai izmisuma gadījumā: papildus midazolāms 1–5 mg intravenozi.

**Perorālās terapijas alternatīvas: transdermāli opioīdu plāksteri** (sk. tālāk), sublingvāla ievade: buprenorvīns sublingvāli, fentalina sūkājamās tabletes (*Actiq*®). **Rektāla** ievade; nazāla ievade (fentanila deguna aerosols).

**Subkutāna ievade** izņēmuma gadījumos (sk. iepriekšminētos principus).

**Ievade ar PEG zondi:** ieskalojot morfīna koncentrāta granulas. Indikācijas: rīšanas traucējumi, stenozejošas slimības, terapijrezistentas orālo opioīdu blaknes, aprūpes atvieglošana.

**Transdermāli opioīdu plāksteri** (fentanils, buprenorfīns): lēna izdale (līdz 24 h), stabils efekts pēc 72 h. Lēna efekta izžušana (pēc 16 h). Indikācijas: stabilas, pastāvīgas sāpes.

**Peridurāla un intratekāla ievade** (rezerves variants)

**Opioīdu terapijas blakusparādību novēršana:**

1. Sākumā bieži slikta dūša / vemšana. Profilakse ar metoklopramīdu 3 × 10–20 mg vai haloperidolu 3 × 0,5 mg (3 × 1 mg).
2. Aizcietējumi: svarīgākā un grūtāk ārstējamā blakne.



Profilakse: izdzert 2–3 l šķidruma dienā, šķiedrvielas.

1. līmenis: makrogols 1–3 paciņas/dienā.
  2. līmenis: makrogols un bisakodils.
  3. līmenis: metilnaltreksons subkutāni. (*Relistor*<sup>®</sup>) vai naloksegols perorāli (*Moventig*<sup>®</sup>): perifēras darbības opioīdu antagonisti.
  4. līmenis: klizmas, manuāla evakuācija.
3. Atkarība pretsāpju terapijas gadījumā praktiski bez nozīmes.
4. Citas blakusparādības: piemēram, serotonīna sindroms, lietojot fentalīnu.

#### **Koanalģētiskie līdzekļi atkarībā no sāpju veida:**

1. Kaulu sāpes: bifosfonāti, izvērtēt indikācijas staru terapijai.
2. Kolikas, neoperējams ileuss: butilskopolamīns, metamizols, kortikosteroīdi.
3. Neiropātiskas sāpes: amitriptilīns, karbamazepīns, pregabalīns, gabapentīns.
4. Spastika: baklofēns, botulīna toksīns.

#### **Mirstošu pacientu simptomu kontrole**

**Biežākie simptomi:** sāpes, nemiers, dispnoja, prefināla plaušu tūska, slikta dūša, vemšana.

**Regulāra mutes dobuma kopšana:** mutes un rīkles mitrināšana. Piederīgo iesaistīšana.

**Sāpes:** atbilstoša analģētiķu deva.

**Dispnoja:** sākotnēja deva 10 mg morfīna katras četras stundas, alternatīvi 5 mg subkutāni katras 4 h vai 2 mg intravenozi katras 5 minūtes līdz simptomu mazināšanai. Ja morfīnu jau izmanto, ievadīt ap 10 % kopējās dienas devas.

**Bailes, nemiers, panika:** lorazepāms (2 mg bukāli), midazolāms (10 mg intravenozi).

**Prefināla plaušu tūska (“pirmsnāves grabēšana”):** neilgi pirms nāves vājuma un klepus refleksa dēļ pacienti vairs nespēj atklepot gļotas un sekrētu. Terapija: butilskopolamīns 0,5 mg katras 8 h subkutāni (vai transdermāli).

**Delīrija sindroms, vemšana:** haloperidols 4–8 mg/d.

**Termināls uzbudinājums:** lorazepāms (2 mg bukāli), atkārtot ik pēc sešām stundām.

**Atbalsts mirstošajam un piederīgajiem:** atvērta un silta komunikācija, miršanas notikuma nozīmīgums. Neviens cilvēks nedrīkstētu nomirt vienatnē.

## **Galvassāpes** [R51]

**Definīcija** Trīs galvenās grupas, ietver 251 diagnozi (*International Headache Society* 2004).

1. **Primāras galvassāpes** (> 92 % visu galvassāpju!): galvassāpes kā slimība, nevis klīniski vai ar papildu izmeklējumiem noskaidrojama cēloņa simptoms. Diagnozi nosaka, balstoties uz galvassāpju fenotipu (ilgums, intensitāte, lokalizācija, veids, fiziskas aktivitātes ietekme, papildu simptomi). Diagnozei izšķiroša nozīme ir pacienta aprakstītajai slimības ainai, nevis **attēldiagnostikai** (datortomogrāfija, magnētiskā rezonanse, mugurkaula rentgenogrāfija) un **laboratoriskajiem izmeklējumiem**. Četras apakšgrupas: migrēna, saspringuma (*tension*) tipa galvassāpes, kūlīša (*cluster*) galvassāpes, citas primāras galvassāpes.

2. **Sekundāras galvassāpes** (< 7 % visu galvassāpju): galvassāpes kā simptoms klīniski vai ar papildu izmeklējumiem noskaidrotam cēlonim. Primāras un sekundāras galvassāpes var būt vienlaikus vai arī secīgi mainīties. Astoņas apakšgrupas: trauma, asinsvadu slimības (arteriāla hipertensija, lielo šūnu arterīts, subarahnoidāls asinsizplūdums u. c.); nevaskulāras intrakraniālas slimības un audzēji, substanču lietošanas vai atcelšanas sindroms, infekcijas, homeostāzes traucējumi, sejas un galvaskausa struktūru slimības, psihiatriski traucējumi.
3. **Kraniāla neiralģija, centrālas un primāras sejas apvidus sāpes** (< 1 % visu galvassāpju): sāpes zem orbitomeatālās līnijas, virs kakla un ventrāli no auss muskuļiem. Šajā grupā apvienotas primāras un sekundāras sejas apvidus sāpes, piemēram, primāra trijzaru nerva (trigemināla) neiralģija, okulāra diabētiska neiropatija, *herpes zoster*.

## Migrēna [G43]

**Definīcija Migrēna bez auras:** periodiska galvassāpju slimība, sāpju epizodes ilgst 4–72 stundas. Tipiskas galvassāpju pazīmes ir vienpusēja lokalizācija, pulsējoša daba, vidējas līdz stipras intensitātes, pastiprināšanās, veicot fiziskas aktivitātes. Kā pavadoši simptomi var būt slikta dūša vai vemšana un/vai pastiprināta jutība pret gaismu un troksni. **Migrēna ar auru:** 10 % pacientu pirms sāpju fāzes piedzīvo vizuālus (gaismas zibšņi, zigzaga formas līnijas, “akli plankumi” (skotoma)) un/vai jušanas traucējumus un/vai runas traucējumus (auru). Raksturīgs simptomu pakāpenisks sākums, pilnīgs atgriezeniskums stundas laikā un secīga neiroloģisko simptomu parādīšanās. Retos gadījumos aura noris bez secīgas galvassāpju fāzes.

**Epidemioloģija** Izplatība dzīves laikā sievietēm 25 %, vīriešiem 8 %; prevalance gada laikā sievietēm 15 %, vīriešiem 6 %. Milzīgs sociālekonomisks un personīgs slogs. PVO migrēnu ierindo 19. vietā starp darba nespējas izraisītājslimībām.

**Patogēnēze** Ģenētiska predispozīcija rada pārmērīgu slāpekļa oksīda (NO) un kalcitonīna ģenam līdzīgā peptīda (CGRP) atbrīvošanos pēkšņas vai spēcīgas palaidējfaktoru ietekmes laikā (stress, dienas ritma izmaiņas, ēdienreizes izlaišana, cukura līmeņa asinīs svārstības). Sekas ir sāpīgs, aseptisks durālo un meningeālo asinsvadu iekaisums.

**Komplikācijas** *Status migraenosus* (sāpju epizodes ilgums vairāk par trim dienām), migranozs infarkts, pārmērīgas medikamentu lietošanas izraisītas galvassāpes: pretmigrēnas līdzekļu lietošana ilgāk par 10 dienām mēnesī var palielināt sāpju epizožu biežumu, pārīet nepārtrauktās sāpēs un hroniskā migrēnā (vairāk nekā 15 dienas mēnesī).

**Diferenciāldiagnozes** Citas ģenēzes galvassāpes, piemēram, arteriālās hipertensijas dēļ, mugurkaula slimību izraisītas galvassāpes, lielšūnu arterīts, glaukoma, audzēji, pārejoša išēmiska lēkme (TIL).

**Diagnostika** Tipiska anamnēze un neiroloģiskā izmeklēšana bez patoloģijām, iespējams, magnētiskā rezonanse.

**Terapija Dzīvesveida:** dienas ritma regulēšana, regulāras oglehidrātu saturošas ēdienreizes, regulārs miegs, stresa mazināšana, izvairīties no pēkšņām pārmaiņām.

### Medikācija sāpju epizožu laikā:

- **Vieglas sāpju epizodes:** antiemētiķi (metoklopramīds 20 mg, dimenhidrināts 50 mg) un analgētiķi (aspirīns 1 g vai paracetamols 1 g, vai ibuprofēns 800 mg, vai fenazons 1 g šķīstošā formā).

- **Stipras sāpju epizodes:** triptāni = 5-TH1 antagonisti.

**Blakusparādības:** piesarkums, *angina pectoris*, ekstremitāšu parestēzijas un aukstuma sajūta; retos gadījumos vazospastiskas komplikācijas, miokarda infarkts, redzes traucējumi, alerģiskas reakcijas; atsitiena fenomena (*rebound*) galvassāpes.

Kontrindikācijas vazokonstriktīvās darbības dēļ: KSS, TIL, insults, perifēro artēriju slimība, Reno slimība, slikti kontrolēts asinsspiediens u. c. (ievērot norādījumus zāļu instrukcijā!).

**Iegaumē!** 24 h laikā pēc triptānu lietošanas ap 30 % gadījumu rodas **atsitiena fenomena** (*rebound*) galvassāpes. Ja sākotnējā triptāna ieņemšana nav bijusi efektīva, atkārtota ieņemšana parasti rada efektu. Medikamentu ilgstoša lietošana var izraisīt pastāvīgas galvassāpes, tāpēc pacients triptānus drīkstētu lietot, maksimums, 10 dienas mēnesī.

**Ātras darbības:** sumatriptāns (ģenēriskis) 6 mg subkutāni, rizatriptāns (ģenēriskis) 10 mg perorāli, zolmitriptāns 5 mg nazāli.

**Potentas darbības:** zolmitriptāns (ģenēriskis) 5 mg, sumatirptāns (ģenēriskis) 6 mg s. c. vai 50–100 mg perorāli.

**Ilgstošas darbības:** eletriptāns *Replax*<sup>®</sup> 40 mg, naratriptāns (ģenēriskis) 2,5 mg, frovatriptāns *Allegro*<sup>®</sup> 2,5 mg, almotriptāns, piemēram, *Almogran*<sup>®</sup> 12,5 mg.

Triptānu efekts ir visizteiktākais, ja tos ieņem laikus, sāpju epizodei sākoties; taču tos nedrīkst lietot auras laikā.

**Profilakse Indikācijas:** vairāk nekā septiņas migrēnas dienas mēnesī.

Medikamentu izvēlē atkarībā no papildu slimībām un pacienta stāvokļa: metoprolols, propranolols (100–200 mg/d); flunarizīns (10 mg/d); valproiskābe (600 mg/d); topiramāts (100 mg/d); amitriptilīns (50 mg/d); botulīntoksīns A (*Botox*<sup>®</sup>) un neiromodulācijas hroniskas migrēnas gadījumā u. c. **Ārstēšanas ilgums:** 6–9 mēneši, tad mēģināt pārtraukt terapiju.

## AMILOIDOZES [E85.9]

**Definīcija** Amiloidožu pamatā ir proteīnu pārveides (*folding*) traucējumi, kuru dēļ šķīstoši proteīni veido nešķīstošus agregātus, kas izgulsnējas orgānos, asinsvados un nervos. Sistēmisku amiloidožu gadījumā izgulsnēšanās notiek ekstracelulāri, dažu lokālu amiloidožu gadījumā arī intracelulāri. Zināmi vairāk nekā 25 amiloidi proteīni.

**Amiloidam raksturīgi:**

- **Zils krāsojums ar jodu** un atšķaidītu sērskābi.
- **Eozinofilija konvencionālajā HE krāsojumā.**

- **Zaļi dzeltēna līdz sarkana nokrāsa** un polarizētas gaismas dubultlaušana **Kongo** krāsojumā.
- Metodes jutības paaugstināšanās kombinācijā ar **imūnhistoķīmiju**.
- **Elektronmikroskopiski tīklā sazarotu fibrillu** veido sekundāra struktūra un nefibril-lāra komponente (seruma amiloīda P komponente), kas ir kopīga visiem sistēmiska-jiem un lokālajiem amiloīdiem.
- Ar rentgendifraktometriju pierādāma **bēta proteīnu struktūra**.
- **Dažādi proteīnu tipi** (sk. tālāk).

**Patogēnēze** Skartais orgāns palielinās izmēros un blīvumā (taukainās aknas, “speķa liesa”). Atkarībā no amiloīdu lokalizācijas liesā izšķir “sago liesu” (fokāla folikulu ami-loidoze) un “šķiņķa liesu” (difūza sarkanās lielas pulpas amiloidoze).

### Amiloidožu nomenklatūra

Amiloidozes tips (saisinājums)	Priekštečproteīns	Klīniskā asociācija / izpausmes
<b>legūts</b>		
AA	Seruma amiloīds A	Reimatoīdais artrīts, iekaisīgās zarnu slimības, bronhektāzes, tuberkuloze, lepra, sifiliss, cistiskā fibroze, iedzimtais periodiskais drudzā sindroms (FMF)
AL vai AH	Imūnglobulīni: vieglā (L) vai smagā (H) ķēde	Monoklonāla gammopātija, multiplā mieloma un Valdenstrēma slimība
Abēta2M	Bēta2 mikroglobulīns	Dialīze
ATTR	Transtiretīns bez mutācijas	Senilā sistēmiskā amiloidoze (SSA)
<b>Iedzimts</b>		
ATTR (vairākumā gadījumā)	Transtiretīns ar mutāciju	FAP (ģimenes amiloīda polineiopātija): perifēra polineiopātija, kardio un nefropātija, radzenes apduļķošanās
<b>Retas iedzimtās formas</b>		
AFib	Fibrinogēns alfa	Neiopātija, petehijas
AApo A1/2	Apolipoproteīns A <sub>1/2</sub> (fragmentāri)	Nefropātija, polineiopātija, hepatopātija
ALys	Lizocīms	Nefropātija
AGel	Gelzoliņš	Radzenes apduļķošanās, polineiopātija
Abēta	Amiloīda bēta priekštečproteīns	Iedzimta cerebrāla hemorāģija ar amiloidozi, holandiešu tips
ACys	Cistatīns C	Iedzimta cerebrāla hemorāģija ar amiloidozi, islandiešu tips
ABri/ADan	Bri gēna produkts	Pārmantota demence, britu / dāņu tips

## A. Sistēmiskas – vispārējas amiloidozes

Iedalījums balstīts uz amiloīdu miofibrillu bioķīmisko struktūru. Amiloīdu fibrillas polimerizējoties veido specifiskus priekšteču proteīnus.

### Nepārmantotās sistēmiskās amiloidozes (95 %) [E85.3]

#### 1. AA tipa amiloidozes (biežākā amiloidozes forma):

Fibrillas sastāv no A amiloīda, priekštečproteīnu dēvē par seruma A amiloīdu (SAA), un tas ir akūtas fāzes proteīns, kuru sintezē aknas. Proteīna N gala fragments nobriest kā AA, galvenokārt nierēs (90 %), aknās, liesā, virsnierēs, kuņģa-zarnu traktā.

#### Etioloģija

- **Hroniskas infekcijas slimības** (osteomielīts, tuberkuloze, bronhektāzes, lepra u. c.).
- **Hroniskas iekaisīgas neinfekcijas slimības** (reimatoīdais artrīts, ankilizējošais spondilīts, psoriātiskais artrīts, čūlainais kolīts, Krona slimība u. c.).
- **Iedzimtais periodiskā drudža sindroms:** iedzimtais Vidusjūras sindroms u. c. autoimūni sindromi (sk. sadaļu).
- Ļaundabīgi audzēji.

#### 2. Ar imūnglobulīnu saistītās amiloidozes (AL amiloidozes):

Fibrillas sastāv no monoklonālo antivielu vieglajām ķēdēm, amiloīdu dēvē par “AL”. Visbiežāk skartie orgāni ir nieres, sirds, perifērā nervu sistēma, mēle, kuņģa-zarnu trakts.

#### Etioloģija

- Visbiežāk (90 %) neskaidras nozīmes monoklonāla gammopātija (MGUS): risks ap 3 % 10 gadu laikā.
- Multiplā mieloma (MM), reti – Valdenstrēma slimība (sīkāk sk. attiecīgajā nodaļā).

#### Klīniskā aina

Makroglosija, periorbitālas asiņošanas, amiloīda izgulsnēšanās periartikulāri kā “pleca polsteris” (*shoulder pad sign*), nefrotiskais sindroms, restriktīvā kardiomiopātija (30 %) u. c.

#### 3. Ar βēta2 mikroglobulīnu saistītā amilidoze: [E85.3]

Fibrillas sastāv no neskarta βēta2 mikroglobulīna. Veidojas ilgstošas hemodialīzes pacientiem. Iesaistītas ir cīpslas (karpālā kanāla sindroms), kauli un locītavas skrimslis (erozijas, cistas, destruktīva artropātija, spondilartropātija).

### Pārmantotās sistēmiskās amiloidozes – iedzimtās – ģimenes amiloidozes (5 %)

[E85.2]

Heterogēna **autosomāli dominantī** pārmantotu sistēmisko amiloidožu grupa ar dažādiem fibrillu proteīniem, kas tiek apkopoti ar nosaukumu “AH” vai “AF”. Visbiežāk fizioloģiska seruma proteīna variants ar mutāciju, piemēram:

**ATTR amilidoze:** Visbiežāk! TTR ir tiroksīnu saistošais prealbumīns. Zināms vairāk nekā 100 dažādu punktveida mutāciju ar vienas aminoskābes substitūciju; metionīna-30 variants ir visbiežākais. Izmainīts TTR rada amiloīda izgulsnēšanos šādos orgānos: perifērā somatiskā un autonomā nervu sistēma (ģimenes amiloīda polineuropātija, *FAP*), kuņģa-zarnu trakts, acs, sirds. Nieres un aknas tiek skartas reti un vēlīni. Skartos orgānus var detektēt ar scintigrāfiju ar tehnēciju 99m Tc-DPD. Īpaši izplatīta Portugālē, Japānā, Zviedrijā, ASV. Retākas iedzimtās amiloidozes: sk. tabulu 171. lpp.

## B. **Lokalizētas amiloidozes** [E85.4]

### **Etioloģija**

- Otrā tipa *diabetes mellitus*: amiloīda saliņu polipeptīda (IAPP) izgulsnēšanās Langerhansa (*Langerhans*) saliņu bēta šūnās.
- Medulāra vairogdziedzera karcinoma: prekalцитonīna sastāvdaļu izgulsnēšanās amiloīda formā audzējā, metastāzēs un to apkārtnē.
- Senilā kardiālā amiloidoze: natīvā TTR izgulsnēšanās miokardā vecākiem cilvēkiem.
- Alcheimera slimība: Alcheimera plātnītes smadzenēs (agregēts A bēta peptīds, amiloīda priekštečproteīna APP proteolītiskais blakusprodukts).

### **Kliniskā aina**

Iespējamie pamata slimības simptomi:

Simptomi amiloīda izgulsnēšanās dēļ dažādos orgānos. Trīs klīniski nozīmīgas izpausmes: 1. nierēs, 2. sirdī, 3. perifērajā nervu sistēmā.

- **Nieres**: proteinūrija, nefrotiskais sindroms, nieru mazspēja (īpaši AA un AL / amiloidožu gadījumā).
- **Sirds**: AL amiloidožu gadījumā progresējoša sirds mazspēja ar nelabvēlīgu prognozi. Troponīna T un BNP noteikšanai ir svarīga prognostiska nozīme. Kalcija kanālu blokatori un sirds glikozīdi ir kontraindicēti. Terapija ar diurētiķiem un, iespējams, AKI inhibitoriem. Selektīvu bēta blokatoru lietošana tikai tahiaritmiju gadījumā, ATTR amiloidozes gadījumā bieži sinusa mezgla un vadīšanas sistēmas traucējumi līdz pat AV blokādei → nepieciešamības gadījumā kardiostimulatora implantēšana.
- **Perifērā nervu sistēma** (ATTR un AL amiloidoze):
  - **Sensomotorā polineuropātija**, neiroģēna muskuļu atrofija, trofiski traucējumi (kā ATTR amiloidozes sākotnējā izpausme, visbiežāk 20–40 gadu vecumā).
  - **Autonomā neiropatija**: gastroparēze, caureja, aizcietējumi, impotence, neiroģēni urīnpūšļa tukšošanās traucējumi, inkontinence, ortostatiska hipotonija.
- **Makroglosija** iespējama 20 % AL amiloidožu.
- **Hepatomegālija** iespējama AL un AA amiloidozei, splenomegālija – AA amiloidozei.

### **Diagnostika**

- Iesaistītā orgāna biopsija un histoloģija, piemēram, *rectum*, nieru, ādas, miokarda, *N. suralis* u. c., zemādas abdominālo taukaudu biopsija. Amiloīda tipa noteikšana un ģenētiska analīze ir prognostiski un terapeitiski nozīmīga!
- Monoklonālo imūnglobulīnu un vieglo ķēžu noteikšana serumā / urīnā (imūnfiksācija, kā arī kapa un lambda noteikšana ar imūnefelometriju).
- Izmānītā TTR izmeklēšana serumā.
- ATTR amiloidozes gadījumā ģimenes anamnēze; AA amiloidoze – meklēt cēloņa slimību.

### **Terapija**

**Kauzāla**: Iekaisīgo pamatslimību ārstēšana AA amiloidozes gadījumā.

### **Simptomātiska:**

- Ilgstoša terapija ar kolhicīnu iedzimtās Vidusjūras drudža (*FMF*) gadījumā.
- ATTR amiloidoze: tafamidis (*Vyndaqel*<sup>®</sup>) amiloīda polineiropatijām; aknu transplantācija.
- AL amiloidoze: sasniedzot pilnīgu MM hematoloģisku remisiju, AL amiloidoze var pilnībā regresēt.
- Orgānu komplikāciju terapija (sirds mazspēja, nieru mazspēja u. c.).

### **Prognoze**

Atkarīga no pamatslimības un orgānu bojājumiem. Pacientiem ar AL amiloidozi ir vissliktākā prognoze (vidējais dzīves ilgums 2–4 gadi). Progresējoša sirds bojājuma gadījumā prognoze ir ļoti slikta. TTR amiloidožu pacientiem vidējais dzīves ilgums ir 10–15 gadu no izpausmju sākuma.

## **LIZOSOMĀLĀS UZKRĀŠANĀS SLIMĪBAS**

Lizosomas ir membrānā ietvertas pūslīšu organelas, kas ir gandrīz visām eikariotiskajām šūnām. Kā šūnas “atkritumu pārstrādātājs” lizosomas satur hidrolāzes, kas šķeļ bioloģiskās makromolekulas, kuras veidojas organismā augšanas, noārdīšanas un pārveidošanas norisēs.

### **1. Gošē (*Gaucher*) slimība** [E75.2]

**Informācija internetā:** [www.gauchercare.com](http://www.gauchercare.com)

**Definīcija** Autosomāli recesīvi pārmantots **bēta glikocerebrozidāzes trūkums**; vairāk par 300 mutāciju, gēna locus 1q21 (50 % gadījumu N370S).

**Epidemioloģija** Viscerālā forma 1 no 57 000. Neiropatiskā forma 1 no 100 000. Palielinās izplatība aškenazi ebreju un turku vidū.

**Patoģenēze** Glikocerebrozidāze atrodas galvenokārt monocītu-makrofāgu sistēmas (MMS) šūnās. Enzīma defekts rada glikocerebrozīda akumulāciju iesaistītajās šūnās un sekojošus progresējošus funkciju traucējumus dažādos orgānos.

**Klīniskā aina** Klīniskos simptomus skaidro ar MMS šūnu (Gošē šūnu) akumulāciju

Šūnas	Orgāns	Simptomātika
Kupfera ( <i>Kupffer</i> ) šūnas	Aknas	Hepatomegālija
Sarkanā pulpa	Liesa	Splenomegālija, anēmija
Osteoklasti	Kauli	Lēkmjveida kaulu sāpes, osteolīze, osteonekroze, hematopoēzes traucējumi
Alveolārie makrofāgi	Plaušas	Recidivējošas elpceļu infekcijas, restrikcija / obstrukcija
Glijas šūnas	Smadzenes	Glioze

### **Formas:**

1. **Neneiropātiskā – viscerālā forma (agrāk – pirmais tips):** vairāk nekā 90 % gadījumu: kaulu simptomi, hepatosplenomegālija un hematopoēzes traucējumi.
2. **Akūta neiropātiska forma (agrāk – otrais tips):** agrīna neiroloģiska iesaiste (parasti līdz otrajam dzīves gadam) ar rīšanas traucējumiem un iespējamām epilepsijas lēkmēm.
3. **Hroniska neiropātiska forma (agrāk – trešais tips):** vēlīna neiroloģiska iesaiste (pēc divu gadu vecuma) ar vispārējiem attīstības traucējumiem un tipiskiem okulāriem simptomiem.

**Piezīme.** Neiropātiskās formas sākotnēji ir grūti atšķirt citu no citas, parasti tas iespējams tikai pēc klīniskās norises.

**Diferenciāldiagnozes** Kļūdainas diagnozes: Pertesa (*Perthes*) slimība, reimatoīdais artrīts, osteoporoze, hemolītiskā anēmija u. c.

### Diagnostika

- Ģimenes anamnēzē – klīniskā aina – skeleta MR.
- **Glikocerebrozidāzes aktivitātes noteikšana leukocītos (pazemināta).**
- Citotrioizidāzes noteikšana plazmā (to ražo Gošē šūnas) kā slimības norises parametrs (95 % gadījumu paaugstināta).
- Mutāciju analīze.

### Terapija

Specializētos centros: **enzīma aizstājterapija (EET vai ERT).** Regulāras rekombinētas cilvēka glikocerebrozidāzes infūzijas: **imiglicerāze** (*Cerezyme*®) vai **velaglicerāze alfa** (*Vpriv*®).

Viscerālā forma: 60 U/kg ķermeņa svara intravenozi.

Hroniska neiropātiska forma: 120 U/kg intravenozi; lielākas devas palielina koncentrācijas gradientu abpus asins-smadzeņu barjerai, tādējādi veicinot penetrāciju CNS.

EET ir zelta standarts. Papildus iespējama **substrāta redukcijas terapija (miglustats vai eliglustats).**

### Prognoze

Atkarīga no norises formas un terapijas uzsākšanas agrīnuma (jaundzimušo skrīnings).

- Viscerāla forma: laba prognoze pastāvīgas EET terapijas gadījumā.
- Akūta neiropātiska forma: arī EET terapijas gadījumā slikta prognoze; visbiežāk letāls iznākums pirmo divu dzīves gadu laikā.
- Hroniska neiropātiska forma: EET terapijas gadījumā relatīvi laba prognoze, taču izteikti samazināts IQ.

## 2. **Fābri slimība** [E75.2]

**Sinonīmi** Andersona-Fābri slimība, angiokeratoma *corporis diffusum*.

**Definīcija** X hromosomāli pārmantots alfa galaktozidāzes A trūkums mutācijas dēļ alfa galaktozidāzes A gēnā (GLA) garajā X hromosomas plecā (Xq22.1); vairāk nekā 400 dažādu mutāciju.

**Epidemioloģija** Sastop ap 1 no 40 000.



**Atceries!** Agrāk par slimības nesējām tika uzskatītas tikai sievietes, taču pašlaik noskaidrots, ka arī sievietes slimo, parasti gan ar vēlīnākām un vieglākām manifestācijām.

**Patogēnēze** Enzīma trūkums rada globotriaozilceramīda (Gb-3 vai GL-3) akumulāciju mazos asinsvadu endotēlijā dažādos orgānos un perineirijā.

### **Klīniskā aina**

- **Akroparestēzijas:** sākas skolas vecuma bērniem; lēkmjveida, visbiežāk dedzinoša rakstura sāpes, kā arī trulas patstāvīgas sāpes plauktās un pēdās; sāpes pastiprinās, palielinoties ķermeņa vai vides temperatūrai, kā arī fiziskas aktivitātes laikā.
- **Angiokeratomas:** galvenokārt iegurņa rajonā un uz pirkstu galiem; iespējams arī uz gļotādām (piemēram, mutes un zarnu), kā arī ģenitālijām.
- **Cornea verticillata:** riteņa spieķu formas radzenes apduļķošanās (redzama tikai ar oftalmoloģisko spraugas lampu).
- **Turtuositas vasorum:** izmainīts acs dibena asinsvadu zīmējums.
- Gastrointestinālas sūdzības: diareja un aizcietējumi, vemšana tukšā dūšā, samazināts BMI.
- **Kardiomiopātija:** galvenokārt kreisā kambara; pagarināts PQ un OT intervālu laiks, palielināta QRS amplitūda; sirds palielināšanās izmēros (Eho, MR). Histoloģiski: intramiokardiāla fibroze.
- **Progresējoša nieru iesaiste:** bieži jau bērna vecumā asimptomātiska mikroproteinūrija; bieži pieaugošs funkciju zudums līdz terminālai nieru mazspējai.
- **Tinīts un dzirdes zudums.**
- **TIL un apopleksija** traucēta CNS asinsvadu NO metabolisma dēļ.

**Piezīme.** Vidējais laika posms no pirmo simptomu parādīšanās un diagnozes noteikšanas ir 13 gadu!

**Diferenciāldiagnostika** Reimatoloģiskas slimības, polineuropātijas, nieru slimības, psihosomatiskas slimības u. c.

### **Diagnostika**

- **Klīniskā aina.**
- Ģimenes anamnēzē (ciltskoka analīze!).
- Gb3 izdala urīnā: var izmantot arī sieviešu-nesēju noteikšanā.
- Enzīma aktivitātes noteikšana leukocītos ieteicama vīriešu pacientiem, sievietēm nav nozīmīga: Lionas (X inaktivācijas) hipotēze nosaka ģenētiskas mozaikas veidošanos sievietēm: daļā ķermeņa šūnu funkcionētspējīgā X hromosoma ir “ieslēgta”, daļā – “izslēgta”.
- Molekulārģenētiskā analīze.

**Nem vērā!** Noteiktu polimorfismu gadījumā slimība neveidojas, ir tikai asimptomātiska norise!

### **Terapija**

**Enzīma aizstājterapija (EET).** Ir pieejami divi līdzīgas efektivitātes preparāti:

**Agalzidāze alfa** (*Replaga*<sup>®</sup>), kas rekombinēts no cilvēka šūnu līnijām.

- Dozēšana: 0,2 mg/kg ķermeņa svara.
- Intravenoza ievade katras 14 dienas ap 40 minūšu laikā.

**Bēta agalzidāze (Fabrazyme®).**

Rekombināts no CHO šūnām.

- Dozēšana: 0,1 mg/kg ķermeņa svara.
- Intravenoza ievade katras 14 dienas ap trīs stundu laikā.

**Piezīme.** Pacientiem, kuriem mutācijas dēļ lizosomās netiek uzņemta alfa galaktozidāzes A (AGLA), šo uzņemšanu var atvieglot **migalastāts (Galafold®)**.

**Prognoze**

- **Neārstēta:** letāls iznākums visbiežāk apopleksiju, nieru un sirds mazspējas dēļ.
- **Enzīma aizstājterapijas gadījumā:** ilgtermiņa rezultāti nav pieejami. Prognozes ilgstoša uzlabošanās.

**Citas lizosomālās uzkrāšanās slimības, kuru gadījumā iespējams lietot EET**

Slimība	Defektīvais proteīns	Klīniskā aina	EET
Pompes ( <i>Pompe</i> ) slimība (otrā tipa glikogēna uzglabāšanas slimība)	Skābā alfa glikozidāze	Proksimāls muskuļu vājums un atrofija, elpošanas mazspēja, kardiomiopātija	Alglikozidāze alfa
MPS I (Hurleres ( <i>Hurler</i> ) un Šeies slimība)	Alfa iduronidāze	Hurleres slimība: kaulu izmaiņas, tipiska āriene ( <i>facies</i> ) (Hurleres), neiroloģiski simptomi, hepatosplenomegālija Šeies slimība ( <i>H. Scheie</i> ): locītavu stīvums un sāpes, radzenes apduļķošanās	Laronidāze
MPS II (Hantera ( <i>Hunter</i> ) slimība)	Iduronāt-2-sulfatāze	Tipiska āriene, hepatosplenomegālija, mazs augums	Idursulfāze
MPS IV (Maroto-Lamī ( <i>Maroteaux-Lamy</i> ) slimība)	N-acetilgalaktozamīn-4-sulfatāze	Kaulu un locītavu izmaiņas, mazs augums, pulmonāla un kardiāla iesaiste	Galsulfāze

# LIESA

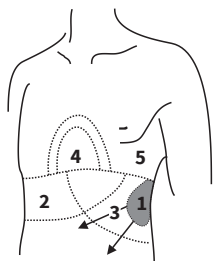
Normāls pieauguša cilvēka liesas svars: 100–350 g. Salīdzinoši bieži ir papildu liesa (10 %, visbiežāk tā atrodas *lig. gastrolienale*).

Normāls garuma izmērs: līdz 14 cm; liesas platums līdz 5 cm, biezums līdz 8 cm.

Splenomegālija [R16.1] – palielināta liesa (sinonīms “liesas audzējs”), svars vairāk par 350 g.

## Palielinātas liesas diagnosticēšana:

- **Palpācija un perkusija.**
- **Ultrasonogrāfija:** labdabīgas nejaušas atrades ir **cistas, liesas infarkti, hemangiomas, kalcifikācijas** (pēc infekcijām, abscesiem, asiņošanām). Biežāk sastopamās ļaundabīgās pārmaiņas ir **limfomu infiltrāti**; metastāzes liesā ir reti.
- **DT, MR.**
- **Izotopu metodes** (piemēram, ar hroma-51 marķētiem eritrocītiem).



- 1) Liesas pieslāpējums.
- 2) Aknu pieslāpējums.
- 3) Traubes (*Traube*) jeb pusmēness laukums.
- 4) Sirds pieslāpējums.
- 5) Plaušu skaņa → vēdera dobuma timpāna skaņa.



**Liesas palpācija guļus pozīcijā uz labajiem sāniem** (ieelpas laikā liesa tiek grūsta pret roku). Lai nepalaistu garām lielu audzēju, palpāciju sākt no *lig. inguinale* rajona.

## Diferenciāldiagnostika Pietūkums kreisajā parībā:

- 1) Splenomegālija (US).
- 2) Palielināta niere (US).
- 3) Resnās zarnas audzējs (rentgenoloģiski, endoskopiski).
- 4) Aizkuņģa dziedzera audzējs vai astes cista (US, DT, ERCP).
- 5) Palielināta kreisā aknu daiva (US).

## Diferenciāldiagnostika Splenomegālija un/vai limfadenopātija – diagnostikas algoritms:

### Splenomegālija

1. Portāla hipertensija	Apskate, INR, dati par barības vada varikozēm
2. Hemolītiska anēmija	Netiešais bilirubīns paaugstināts, un retikulocīti un LDH paaugstināti
3. Mieloproliferatīvas slimības	Asinsaina, leikocīti, eritrocīti, trombocīti, sārmainā leikocītu fosfatāze
4. Uzkrāšanās slimības	Anamnēze (pārmantota slimība), biopsija

## Splenomegālija un limfadenopātija

1. Infekcijas slimības: piemēram, EBV un HIV infekcija, masaliņas, toksoplazmoze, bakteriāls endokardīts	Drudzis, asins kultūra, ierosinātāja / antivielu noteikšana
2. Juvenīlais reimatoīdais artrīts, Felti ( <i>Felty</i> ) sindroms	Autoantivielu noteikšana
3. Leikēmija	Asinsaina, kaulu smadzeņu izmeklēšana
4. Maligna limfoma	Biopsija

## Limfadenopātija

1. Lokālas infekcijas	Meklēt ieejas vārtus
2. Metastāzes	Biopsija, meklēt primāro audzēju

## Hipersplēnijas sindroms [D73.1]

**Sinonīms** Hipersplēnisms.

**Definīcija** Visu (pancītopēnija) vai noteikta veida (granulocītopēnija un/vai trombocītopēnija) **asins šūnu trūkums un hiperplastiskas kaulu smadzenes** dažādas ģenēzes **splenomegālijas dēļ**.

**Etioloģija** Slimības, kuras pavada splenomegālija (sk. iepriekš).

**Patogēnēze** Asins šūnu uzkrāšanās palielinātā liesā un palielināta asins šūnu sekvestrācija.

**Piezīme.** Palielināta asins šūnu sekvestrācija hipersplēnisma gadījumā rada pancītopēniju, ja izsīkst kaulu smadzeņu hemopoēzes rezerves, un veidojas “aplastiskais sindroms”.

### Diagnostika

- **Triāde:** 1. Splenomegālija. 2. Cītopēnija. 3. Kaulu smadzeņu hiperplāzija.
- **Noliegt citus cītopēnijas cēloņus.**
- **Izmeklēšana ar izotopiem: “Ery-Vita”:** eritrocītu dzīvildzes un sekvestrācijas noteikšana:

Pēc hroma-51 marķētu eritrocītu ievades tiek noteikta aktivitāte liesā un aknās. Hipersplēnismam raksturīgs palielināts eritrocītu klīrenss no asinīm un palielināta to uzņemšanas kapacitāte (palielināta sekvestrācijas telpa) liesā. Turklāt tiek noteikts, vai eritrocītu noārdīšana notiek galvenokārt liesā vai aknās un vai pacientam ir papildu liesa.

### Terapija

1. Ar splenomegāliju saistītās **pamatslimības ārstēšana**.
2. Splenektomija indicēta tikai izņēmuma gadījumos, kad vēro klīniski nozīmīgu mono-, bi- vai pancītopēniju un izmeklēšana ar izotopiem parāda liesu kā galveno šūnu noārdīšanas vietu, kā arī liesā nevēro nozīmīgu ekstramedulāru hemopoētisku aktivitāti.

**Asplēnija** [D73.0] (stāvoklis pēc splenektomijas); [Q89.0] (iedzimta)

**Definīcija** Funkcionāla vai anatomiska asplēnija (liesas trūkums).

**Piezīme.** Liesa ir vienīgais orgāns, kas spēj eliminēt noteiktas asins sastāvdaļas (novecojošas asins šūnas, baktēriju kapsulas u. c.).

**Etioloģija** Biežākais iemesls (> 95 %) ir anatomiska asplēnija pēc splenektomijas. Ārkārtas splenektomiju gadījumos, lai mazinātu tās sekas, apsvērt liesas audu reimplantāciju! Sirpjšūnu anēmijas, autoimūno slimību (*SLE*) gadījumos un pēc staru terapijas var veidoties funkcionāla asplēnija. Ļoti reti ir iedzimta asplēnija (iespējama lielo torakālo asinsvadu malformācijas gadījumā).

#### **Asplēnijas sekas**

1. Pēcoperācijas pārejoša trombocitose, bieži vairāk par 1 milj/μl ar trombozes risku.
2. Postoperatīva limfocitose (B šūnu limfocitose).
3. Intraeritrocitāru **Hauela-Žolī** (*Howell-Jolly*) **ķermenīšu** veidošanās. To neesamība pēc splenektomijas liecina par papildu liesu (liesām).
4. Samazināta IgG un IgM veidošanās.
5. Samazināta MPS (monocītu–makrofāgu sistēmas) funkcija.
6. Samazinātas baktēriju filtrācijas spējas, īpaši baktērijām ar kapsulu (pneimokoki, *Haemophilus influenzae B*) ar sepses veidošanās risku visu mūžu.

**Postsplenektomijas sepse (PSS) – OPSI sindroms** (*overwhelming postsplenectomy infection*): izplatība ap 2 %. Akūta (visbiežāk) pneimokoku sepse ar diseminētu intravazālu koagulāciju (DIK) un augstu letalitāti (> 30 %).

#### **Infekciju profilakse**

1. Preoperatīva **vakcinācija** pret pneimokokiem, *Haemophilus influenzae B* tipu (Hib) un meningokokiem. Atkārtota vakcinācija pēc pieciem gadiem, pretgripas vakcīna katru gadu.
2. **Neatliekamās palīdzības ID karte** asplēniskajiem pacientiem.
3. Profilaktiska antibiotiku lietošana pirms operācijām / zobārsta (piemēram, amoksicilīns): dati nav viennozīmīgi.
4. Agrīna antibiotiku terapija drudža un drebuļu gadījumā. Antibiotikas pacienti pasūta jau iepriekš, ārkārtas pašterapijai, ja gadījumā ārsts nav sasniedzams.
5. Uzmanīties no kontaktiem ar dzīvniekiem, izvairīties no ērcēm un malārijas apgabaliem.

**Liesas plīsums** [D73.5] (netraumatisks); [S36.00] (traumatisks)

**definīcija Vienkārša ruptūra:** vienlaicīgs liesas kapsulas un parenhīmas plīsums ar tūlītēju asinsizplūdumu vēdera dobumā.

**Divkārša ruptūra:** sākotnēji parenhīmas bojājums, pēc tam, pēc latentā posma stundu līdz nedēļu laikā, kapsulas plīsums ar asinsizplūdumu vēdera dobumā.

**Etioloģija** Visbiežāk trula vēdera trauma. Dažādas ģenēzes splenomegālijas gadījumā liesas ruptūru var radīt arī neliela trauma; reti – spontānas ruptūras (piemēram, mononukleozes gadījumā).

## Diagnostika

- Traumas anamnēze un iespējama brūce kreisajā paribē, iespējams ribu lūzums kreisajā pusē (20 %).
- Hemorāģiska (hipovolēmiska) šoka veidošanās: paātrināts pulss, arteriālais asinsspiediens krīt, Hb un hematokrīts mazinās (divkārša liesas plūsuma gadījumā – pēc latentā perioda).
- Iespējamās spiedošas sāpes kreisajā paribē vai kreisajā sánā, retos gadījumos – kreisā pleca sāpes (*Kēra (Kehr)* simptoms).
- US/DT (izvēles metodes).

## Terapija

- Šķidruma un asins šūnu aizvietošana.
- Ķirurģiski mēģināt liesu saglabāt (īpaši bērniem), ja tas neizdodas, tad daļēja liesas rezekcija vai splenektomija (sekas un rekomendācijas sk. nodaļā “Asplēnija”).

# HEMORĀĢISKĀS DIATĒZES [D69.9]

**Definīcija** Patoloģiskā asiņošana.

## Asiņošanas norisinās:

- pārāk ilgi;
- pārāk stipri vai
- bez adekvāta iemesla.

## Etioloģija

- **Trombocitāras (ap 70 %):** trombocitopēnijas, trombocitopātijas.
- **Plazmatiskas (ap 20 %):** koagulopātijas.
- **Vaskulāras (ap 10 %):** vaskulāras hemorāģiskās diatēzes.

**Epidemioloģija** 90 % pacientu ar tendenci uz asiņošanu ir iegūta slimības forma, visbiežāk medikamentu izraisīta. Biežākā iedzimtā ar asiņošanu saistītā slimība ir Villebranda slimība.

## Hemorāģisko diatēžu klīniskā aina

Pacientiem ar primārās hemostāzes traucējumiem pārmērīgu asiņošanu novēro tūlīt pēc traumas. Pacienti ar sekundārās hemostāzes traucējumiem turpretim asiņo pēc noteikta laika, kas var ilgt pat vairākas stundas. Ir arī slimības, kuru gadījumā traucēta gan primārā, gan sekundārā hemostāze, piemēram, Villebranda slimība un diseminēta intravazāla koagulācija.

## Biežākie asiņošanas veidi dažādu hemorāģisko diatēžu gadījumos:

- **Koagulopātijas:** hemartrozes (locītavu asiņošanas), hematomas (lokalizēts, visbiežāk, sarecējušu asiņu sakopojums audos vai orgānā), liela izmēra asinsizplūdumi ar asām robežām, muskuļu asiņošanas.

- **Trombocitāras vai vaskulāras hemorāģiskās diatēzes:** petehijas – punktveida asinsizplūdumi (neizzūd, uz tiem uzspiežot); purpura – petehiju sakopojums; ekhimozes – neliela izmēra asinsizplūdumi ādā.
- **Kombinēti hemostāzes traucējumi,** piemēram:
  - diseminēta intravazāla koagulācija;
  - Villebranda slimība.

Asiņošanas veids: petehijas un liela izmēra asinsizplūdumi ar neskaidrām robežām.

**Atceries!** Patoloģiskas asiņošanas gadījumā svarīgi noteikt asiņošanas veidu un ievākt anamnēzi!

## Diagnostika

**Anamnēze – simptomātika (asiņošanas veids!)**

**Laboratoriskie rādītāji:**

- **Trombocītu skaits** (→ trombocitopēnija?).
- **INR, APTL, fibrinogēns** (koagulopātija?).
- **Asins tecēšanas laiks** (→ vaskulāri / trombocitāri traucējumi: trombocītu agregācijas traucējumi, Villebranda slimība).
- **Rumpela-Līda (Rumpel-Leede) (manšetes) tests** – kapilāru rezistences tests (5 minūšu asins sastrēgums ar asinsspiediena mērīšanas manšeti 10 mmHg virs diastoliskā spiediena; patoloģisks rezultāts (petehiju parādīšanās) vaskulāru un trombocitāru traucējumu gadījumā).
- **Pagarināts INR** – vēro II, V, VII un X asinsreces faktoru traucējumu gadījumā (piemēram, K vitamīna deficīts, kumarīnu terapija, aknu ciroze).
- **Pagarināts APTL** – VIII, IX, XI, XII faktoru trūkuma gadījumā, bet arī, ja ilgs transportēšanas laiks starp parauga paņemšanu un laboratorisko analīzi! Paraugs jāizmeklē četru stundu laikā.
- Vajadzības gadījumā asinsreces faktoru analīze un speciālas izmeklēšanas metodes.

**Terapija Svarīgākās substitūcijas hemostāzes defektu gadījumā**

	Asins plātnītes	Protrombīna komplekss (II, VII, IX, X faktori)	Fibrinogēns (I faktors)	VIII asinsreces faktors	IX asinsreces faktors
Bioloģiskais pussabrukšanas periods (bez iespējamo antivielu veidošanās)	Apmēram četras dienas	II = 24–48 h VII = 5 h IX = 12–20 h X = 24 h	4–5 dienas	8–12 h	12–20 h
Substitūcija	Trombocītu koncentrāts	PPSB = II + VII + IX + X faktors	Fibrinogēns	VIII faktora koncentrāts	IX faktora koncentrāts

# ASINSRECES (HEMOSTĀZES) PATOLOĢISKĀ FIZIOLOĢIJA

## Primārā hemostāze

**Vazokonstrikcija un “baltā” jeb trombotiskā tromba veidošanās:** asinsvadu sienas bojājums ar kolagēna atbrīvošanos rada ADP atbrīvošanos, kas veicina plātņišu adhēziju; šeit nepieciešams arī Villebranda faktors. No trombocītu fosfolipīdu membrānas tiek nošķelta arahidonskābe, un endoperoskīdu ietekmē no tās veidojas abi antagonisti:

- **tromboksāns A2 (no trombocītiem):** rada trombocītu agregāciju un vazokonstrikciju;
- **prostaciklīns (no endotēlija šūnām)** kavē pārmērīgu plātņišu agregāciju un veicina vazodilatāciju.

**Piezīme.** Acetilsalicilskābe kavē tromboksāna A2 veidošanos (inhibējot ciklooksigenāzi).

## Sekundārā hemostāze

Plazmā esošās asinsreces sistēmas aktivēšana ar audu tromboplastīnu (ārējais aktivācijas ceļš). Iekšējā sistēma pastiprina asinsreces kaskādi. Primārā trombocītārā tromba fiksēšana ar fibrīnu (trombs kļūst “sarkans”, jo trombā iekļāvušies eritrocīti).

XIII faktora (fibrīna stabilizējošais faktors) iedarbības dēļ veidojas neatgriezenisks trombs.

### Asinsrece notiek trīs posmos:

1. Protrombīna aktivatoru veidošanās
2. Tromba veidošanās
3. Fibrīna veidošanās

### Arī fibrīna šķīdināšana – fibrinolīze – notiek trīs posmos:

1. Plazminogēna aktivatoru veidošanās
2. Plazmīna veidošanās
3. Fibrīna šķīdināšana

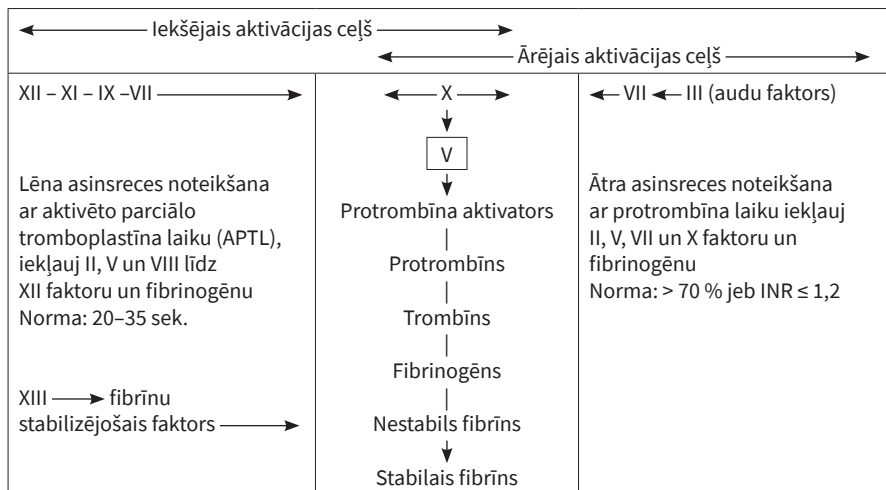
Neskartos asinsvados nelielos daudzumos fibrīns veidojas nepārtraukti un ar fibrinolīzes sistēmu vienlaikus tiek izšķīdināts. Normāli abas sistēmas atrodas **līdzsvarā**. Sistēmu darbību regulē to **aktivatori** un **inhibitori**.



Neizmainīta hemostāzes sistēma (asinsvadi, trombocīti, plazmas faktori) aizsargā organismu no asiņošanas un trombozēm.



## Asinsreces sistēmas aktivatori



Aktivētos faktorus apzīmē, pievienojot *a* burtu.

**Ārējais (eksogēnais) aktivēšanas ceļš:** ātri noritoša asins recēšana, ko aktivē audu bojājuma dēļ izdalītais audu tromboplastīns (audu faktors (*tissue factor*) – III faktors).

**lekšējais (endogēnais) aktivēšanas ceļš:** lēni noritoša asinsreces kaskāde, ko ierosina endotēlija bojājums un sekojoša XII un XI faktora aktivācija. Endogēnais ceļš pastiprina asinsreces kaskādi. Kaskādes beigās notiek protrombīna aktivēšana trombīnā. Trombīns pārveido fibrinogēnu fibrīnā, atšķeļot fibrinopeptīdu A un B.

Par cik ar kumarīnu grupas antikoagulantiem ārstētiem pacientiem standartizēšanas trūkuma dēļ var būt grūtības salīdzināt dažādās laboratorijās iegūtu protrombīna laiku, to izvērtē ar standartizēto *INR* (*international normalized ratio*).

$$INR = \left[ \frac{\text{pacienta protrombīna laiks}}{\text{kontroles protrombīna laiks}} \right]^{ISI}$$

*ISI* = starptautiskais jutības indekss (*international sensitivity index*) izmantotajam protrombīna reaģentam.

APTL noteikšana nav standartizēta. Šajā gadījumā jāņem vērā katras laboratorijas normas intervāls.

## Asinsreces sistēmas inhibitori

### Asinsreces fizioloģiskie inhibitori

**Antitrombīns** (sinonīms: AT III) inhibē galvenokārt trombīnu un asinsreces faktoru Xa. AT veido kompleksus ar vairākiem asinsreces faktoriem un, veidojot trombīna-antitrombīna kompleksu, kavē pārmērīgu trombīna aktivēšanu.

**Antitrombīna trūkuma gadījumā** palielinās **trombožu risks (trombofilija)**. Trombožu riska mazināšanai izmanto AT aizstājterapiju. AT alfa ir rekombinēts AT.

### **AT trūkuma cēloņi:**

1. Iedzimtie cēloņi; divu veidu: AT trūkums vai abnormāla AT molekula. Izplatība: 0,5 % populācijās; autosomāli dominanta pārmantošana.
2. Iegūtie cēloņi:
  - samazināta sintēze (aknu ciroze);
  - palielināta izmantošana (DIK);
  - palielināta izvade (nefrotiskais sindroms, eksudatīva enteropātija).

**Antikoagulācijas proteīni C un S** ir K vitamīna atkarīgi asinsreces sistēmas inhibitori.

**Darbības mehānisms:** proteīns C trombīna ietekmē pārveidojas par aktivēto proteīnu C (APC). APC inaktīvā faktorus Va un VIIIa, kā arī veicina audu plazminogēna aktivatora (t-PA) atbrīvošanos. Proteīna C darbību pastiprina tā kompleksa veidošanās ar S proteīnu. Proteīna C un/vai S trūkums rada palielinātu trombožu risku (trombofiliju).

### **Proteīna C vai S trūkuma iemesli:**

- Pārmantoti: homozigotas 1 no 600 000, heterozigotas 1 no 250.
- Iegūti: piemēram, pēc terapijas ar K vitamīna antagonistiem (kumarīni); aknu ciroze, autoimūni (piemēram, SLE), smagu infekciju gadījumā u. c.

### **Fibrinolītiskās sistēmas aktivatori (fibrinolītiķi)**

- Streptokināze (SK): ar plazminogēnu veido aktivator kompleksu, kas veicina plazminogēna aktivēšanos par plazmīnu (netiešas darbības plazminogēna aktivators).
- **rtPA (recombinant tissue plasminogen activator)** – rekombinēts audu plazminogēna aktivators – alteplāze: aktivē galvenokārt ar fibrīnu saistīto plazminogēnu un tādējādi rada galvenokārt lokālu fibrinolīzi.
- **Ģenētiski izmainīti tPA preparāti ar pagarinātu pussabrukšanas periodu:**
  - rPA – reteplāze
  - TNK-tPA – tenekteplāze

	SK	rtPA alteplāze	tenekteplāze	rPA reteplāze
T50	26 min	6 min	20 min	15 min
Antigenitāte	+	-	-	-

**Piezīme.** Urokināze tiek izmantota tikai retos gadījumos.

### **Fibrinolītiskās sistēmas inhibitori (antifibrinolītiķi)**

**fizioloģiskas vielas:** alfa2 antiplazmīns un plazminogēna aktivatora inhibitori (PAI).

**Terapeitiski preparāti:** traneksāmskābe (AMCHA), p-aminometilbenzoscābe (PAMBA).

**Indikācijas** Primāra hiperfibrinolīze, antidots fibrinolītiķu terapijas izraisītas asiņošanas gadījumā.

**Kontrindikācijas** Nieru mazspēja, grūtniecība, trombožu risks, diseminēta intravazāla koagulopātija.

## KOAGULOPĀTIJU IEDALĪJUMS [D68.9]

### A. Defektīvas koagulopātijas

- **Pārmantotas: Villebranda slimība** (visbiežāk) un **hemofilija** (retāk) veido 95 % visu iedzimto koagulopātiju.

Retos gadījumos vēro citu asinsreces faktoru trūkumu. XII faktora trūkums neizraisa asiņošanas.

- **legūtas:** vairākums asinsreces un fibrinolītiskās sistēmas faktoru veidojas aknās, K vitamīna atkarīgie faktori ir:

- asinsreces faktori II, VII, IX un X (tā saucamais **protrombīna komplekss**);
- proteīni C un S.

K vitamīns ir ar uzturu uzņemts ( $K_1$ ) vai zarnu floras sintezēts ( $K_2$ ) taukos šķīstošs vitamīns.

### K vitamīna atkarīgo asinsreces faktoru trūkuma cēloņi:

1. **Sintēzes traucējumi aknās:** jaundzimušie, aknu bojājumi.

2. **K vitamīna deficīts:**

- malabsorbcijas sindroms;
- izmainīta zarnu flora antibiotiku lietošanas dēļ;
- obstruktīva dzelte žults trūkuma dēļ ar traucētu tauku uzsūkšanos.

3. **K vitamīna antagonistu** (kumarīnu grupa, piemēram, fenpropumons) **terapija** vai pārdozēšana.

K vitamīna trūkuma gadījumā aknās veidojas funkcionētneespējīgi asinsreces faktoru priekšteči, kuriem nav notikusi gamma glutamil karboksilēšana: PIVKA (*prothrombin induced in vitamin K absence*).

### B. Imūnas koagulopātijas

**Alloantivielu veidošanās** pret VIII vai IX faktoru kā sekas šo faktoru substitūcijai (inhibējošu antivielu izraisīta **hemofilija**).

Antivielu veidošanās pret asinsreces faktoriem imunoloģisku slimību gadījumā (piemēram, *SLE*).

### C. Diseminēta intravazāla koagulopātija

### D. Hiperfibrinolīze

- **Lokāla hiperfibrinolīze:** aktivējošu orgānu (dzemde, plaušas, prostata) ķirurģijas gadījumā.

- **Sistēmiska hiperfibrinolīze:**

- Pārmantots alfa2 antiplazmīna trūkums.
- Fibrinolītiskas terapijas sekas (streptokināze, urokināze).
- Reaktīva hiperfibrinolīze DIK gadījumā.

## Hemofilija [D66]

A hemofilija [D66]: 85 % gadījumu.

B hemofilija [D67]: 15 % gadījumu.

**Epidemioloģija** A hemofilijas izplatība: 1 no 10 000 vīriešu, B hemofilija: 1 no 30 000.

### Etioloģija

- **A hemofilija** (smagākā forma): mutācijas varianti Xq28  
Patofizioloģiski var izdalīt divus tipus:
  1. **A-** hemofilija: VIII C asinsreces faktora trūkums (90 % gadījumu).
  2. **A+** hemofilija: nepietiekama VIII C faktora aktivitāte (10 % gadījumu).
- **B hemofilija**: mutācija Xq27.1-Xq27.2.  
IX faktora (*Christmas factor*) trūkums vai inaktivitāte.

### Patofizioloģija

VIII faktors sastāv no funkcionālām divām apakšvienībām:

VIII C faktors – antihemofilais globulīns (to kodē X hromosoma);

*vWF* – Villebranda faktors (to kodē autosomāla hromosoma).

VIII C faktors veidojas aknu sinusoidos, asinsvadu endotēlijā un megakariocītos. Faktors ir nepieciešams plazmatiskajai asinsrecai (X faktora aktivēšanai). *vWF* aizsargā VIII C faktoru no proteolītiskas noārdīšanas un piedalās faktora transportā. *vWF* piedalās arī primārajā hemostāzē (veicina trombocītu saistīšanos ar atsegtajām kolagēna šķiedrām).

**A hemofilijas ģenētika** Nav vienotas mutācijas; vairāk nekā 600 dažādu mutāciju variantu, visbiežāk punktveida mutācijas. Pacientiem ar smagu A hemofiliju 50 % gadījumu atrod introna 22 infersiju.

50 % gadījumu tiek pārmantoti X hromosomāli recesīvi (pozitīva ģimenes anamnēze), 50 % – sporādiskas slimības spontānu X hromosomas mutāciju dēļ.

Tā kā faktora VIII veidošanu nodrošina gēni X hromosomā, teorētiski sievietēm vajadzētu vērot faktora divkāršu aktivitāti (XX), taču patiesībā aktivitāte ir tikpat augsta kā veseliem vīriešiem (100 %), jo viena X hromosoma (balstoties uz Mērijas Laionas (*Mary Frances Lyon*) hipotēzi) embrionālās attīstības laikā tiek inaktivēta.

- Visas slima vīrieša meitas ir slimības nēsātājas (saņem no tēva slimo X hromosomu).
- Visi slima vīrieša dēli, ja māte ir ģenētiski vesela, ir veseli (saņem no mātes veselo X hromosomu).
- Nēsātājam ir 50 % varbūtība slimo hromosomu nodot tālāk bērniem.

Ar hemofiliju slims vīrietis ir ģenētiski slims; vesels vīrietis ir ģenētiski vesels. Vesela sieviete var būt ģenētiski slima vai vesela: heterozigotām nesējām ar slimo X hromosomu vidējā faktora aktivitāte ir 50 % (ar lielu variāciju). Nēsātājas parasti ir asimptomātiskas, dažreiz var vērot vieglus asiņošanas traucējumus (pastiprināta asiņošana menstruāciju laikā, pēc operācijām, pēc dzemdībām u. c.), ja faktora VIII aktivitāte ir samazināta (nēsātāju faktora aktivitāte ar lielu variāciju).

**Piezīme.** Sievietes nēsātājas asiņošanas gadījumā ļoti reti pastāv šādas diferenciāldiagnozes:

1. Homozigota nesēja (īstā hemofilija): nēsātājas un ar hemofiliju slima vīrieša meitas.

2. Pacientes ar hromosomāli vīrišķu dzimumu un sievišķu fenotipu.
3. Sieviete ar asins faktoru inhibējošām antivielām, piemēram, pēc dzemdībām.

### Klīniskā aina

- Nabassaites asiņošana.
- Liela laukuma asinsizplūdumi (nevis petehijas).
- **Muskuļāras asiņošanas.**
- **Locītavu asiņošanas ar artropātijām** (īpaši ceļa locītava).

Bīstamas ir mutēs dobuma asiņošanas (asfiksijas risks). *M. psosas* asiņošanām bieži vēro kājas pievilkšanu asiņošanas pusē (diferencēt no apendicīta!).

Vieglas hemofilijas gadījumā iespējamas tikai vēlīnas asiņošanas pēc ķirurģiskām operācijām (piemēram, zoba ekstrakcijas), deguna asiņošana, dzemdes asiņošana. Izteiktas asiņošanas pavada iekaisuma pazīmes (paaugstināts EGĀ, leukocitoze, drudzis).

**Atceries!** Primārā hemostāze (asinsreces laiks) ir normāla, tipiski ir vēlīnas asiņošanas (sekundārās hemostāzes traucējumi).

### A hemofilijas smaguma pakāpes atkarībā no VIII faktora aktivitātes

Apzīmējums	Faktora VIII C aktivitāte %	Klīniskās pazīmes
Norma	> 75	
Subklīniska hemofilija	16–50	Visbiežāk asimptomātiski
Viegla hemofilija	6–15	Hematomas pēc nozīmīgām traumām, vēlīnas asiņošanas pēc ķirurģiskām operācijām
Vidēji smaga hemofilija	1–5	Hematomas vieglu traumu gadījumā
Smaga hemofilija	< 1	Spontānas asiņošanas Vienmēr vēro hemartrozes

### Diferenciāldiagnostika

- **Villebranda-Jirgensa (Jürgens) slimība** (hemofilijas un petehiju tipu asiņošanu kombinācija).
- Asiņošanas iedzimta citu asinsreces faktoru trūkuma dēļ (20 reižu retāk).

### Diagnostika

1.  **Pozitīva ģimenes anamnēze** (divās trešdaļās gadījumu).
2. Iedzimtas trombopātijas ir ārkārtīgi reti, iedzimtas vaskulāras asiņošanas ir praktiski tikai Oslera (*Osler*) slimība.
3. **Asiņošanas tips** (sk. iepriekš).
4. Laboratoriskie rādītāji: **normāls tecēšanas laiks** (atšķirībā no Villebranda slimības), APTL pagarināts, INR normāls.

A un B hemofilijas diferencēšanai: VIII un IX faktora aktivitātes noteikšana.

### Terapija Specializētos centros. Pacienta identitātes kartes izgatavošana.

- **Asiņošanu profilakse, īpaši hemartrožu** (ceļu locītavas!) ar artrītu un locītavu anki-lozi kā vēlīnām sekām.
- **Izvairīties no aspirīna un citu antiagregantu lietošanas.**
- **Izvairīties no intramuskulārām injekcijām.**

- **Rūpīga lokāla asins apturēšana** (rūpīga sašūšana, kompresija, fibrīna līmes un anti-fibrinolītiķu izmantošana).
- **Asinsreces faktoru aizstāšana** (sekot vietējām vadlīnijām).  
Pieejami augsti attīrīti, kā arī rekombinanti faktoru preparāti:
  1. **Substitūcija pēc vajadzības vieglu hemofiliju gadījumā.**
  2. **Ilgstoša (profilaktiska) terapija smagām hemofilijām.**

#### **Dozēšana**

- **Dzīvībai bīstamu asiņošanu** (mutes dobuma, intrakraniālu, intratorakālu, gastro-intestinālu), kā arī lūzumu un lielu operāciju gadījumā nepieciešama aizvietotājterapija **ar faktora koncentrācijas mērķi > 50 %**: VIII faktora koncentrāta ievade 50–80 SV/kg. Mērķis ir asiņošanas apstādināšana un VIII faktora aktivitātes normalizēšana. Kā uzturošā deva var sekot nepārtraukta ievade 5 E/kg KG (devas lielums atkarīgs no faktora koncentrācijas).
- **Locītavu un muskuļu asiņošanas gadījumā** aizstājterapijas mērķis ir  $\geq 30$  % faktora koncentrācijas.
- Profilaktiska asiņošanas terapija pirms ķirurģiskām operācijām atkarīga no operācijas plašuma un būtu jāapspriež ar ķirurgu.
- Ilgstošas terapijas gadījumā devas lielums jāapspriež ar pacienta ārstējošo ārstu.

#### **Likums asinsreces koncentrātu dozēšanai:**

1 IU faktora koncentrāta/kg KG atbilst faktora daudzumam 1 ml plazmas un palielina faktora asins koncentrāciju par 1–2 %.

#### **Vienkāršots likums:**

deva (SV) = KG (kg) · vēlamais faktora VIII koncentrācijas pieaugums (SV/ml) · 0,5.

Aizstājterapijas efektivitāti izvērtē, mērot faktora koncentrāciju pirms un pēc procedūras. VIII faktora substitūcija nepieciešama ik 8–12 stundas (biežums atkarīgs no asinsreces faktoru pussabrukšanas perioda).

- **Desmopresīns** (DDAVP): viegla A hemofilijas gadījumā asiņošanas riska mazināšanai pietiek ar vazopresīna (ADH-) analogu DDAVP; tas veicina VIII faktora un vWF atbrīvošanos no endotēlija, 1–2 h laikā palielina to asins koncentrāciju 2–4 reizes. DDAVP var lietot tikai reizi dažās dienās, jo pēc 3–5 ievadēm var radīt attiecīgo faktoru pārgurumu (tahiflakses fenomēns).

**Blakusparādības:** hipervolemija ar iespējamu smadzeņu tūsaku un muskuļu krampjiem u. c., ievērot kontrindikācijas!

Dozēšana: ievade intravenozi (*Minirin*<sup>®</sup>) vai deguna aerosols mājas lietošanai (*Octosim*<sup>®</sup>).

#### **Terapijas problēma Inhibējošo antivielu hemofilija**

**Definīcija:** IgG tipa alloantivielu veidošanās pret aizvietojamo VIII faktoru (retāk – IX faktoru).

**Izplatība:** A hemofilijas gadījumā līdz 15 %, visbiežāk smagas hemofilijas gadījumā. Augstākais risks ir pacientiem ar lielu delēciju mutācijām vairākos domēnos.

**Diferenciāldiagnostika:** ļoti reta (1 no 1 miliona iedzīvotāju gadā) ir iedzimta auto antivielu veidošanās pret VIII faktoru autoimūnu slimību gadījumā vai pēc grūtniecības bez iepriekš esošas hemofilijas. Var novest pie dzīvībai bīstamas asiņošanas.

## Diagnostika

- **Klīniskās pazīmes** (lēna vai neefektīva asiņošanas apturēšana par spīti VIII faktora substitūcijai).
- Pozitīvs plazmas apmaiņas tests (kā pierādījums inhibitora esamībai ir APTL normas neatjaunošanās pēc sajaukšanas ar normālu plazmu vienādā proporcijā).
- **Inhibitora titru noteikšana** ar Bethesda metodi. Bethesda vienību definē kā inhibitora aktivitāti, kas rada 50 % VIII faktora inaktivēšanu.

## Terapija

**Tikai specializētās iestādēs! Terapijas plāns atkarīgs no antivielu titra (Bethesda vienībās):**

1. Zema atbildes reakcija (mazāk par 5 Bethesda vienībām (BV)), iespējama spontāna izveseļošanās.
2. Augsta atbildes reakcija (vairāk par 5 BV), nepieciešama terapija.

**Pirmās izvēles terapija:** imūntolerances terapija ar augstas devas VIII faktoru nedēļām vai mēnešiem ilgi. Nepieciešamas gadījumā imūnsupresīva terapija un iespējama plazmaferēze.

**Terapijas iespējas akūtu asiņošanu gadījumā:**

- Eptakogs alfa (*NovoSeven*<sup>®</sup>) – rekombinēts aktivēts VIII faktora preparāts.
- Aktivēta protrombīna kompleksa koncentrāts – APTC (*FEIBA*<sup>®</sup>).
- Cūkas VIII faktors vai cūkas VIII faktora analogs (susoktokogs alfa – *Obizur*<sup>®</sup>).

**Infekciju risks** Vēsturiski liela daļa hemofilijas pacientu, kuriem veica VIII faktora un asins preparātu transfūziju, tika inficēti ar HBV, HCV un HIV, taču mūsdienās, pateicoties augsti attīrītajiem un vīrusu inaktivētajiem faktoru koncentrātiem, patogēno vīrusu (HIV, HSV, EBV, CMV, HBV, HCV u. c.) pārneses risks nepastāv. Visi pacienti jāvakcinē pret HBV.

**Ģenētiķa konsultācija** Visiem pacientiem ar pārmantotām hemorāģiskajām diatēzēm nepieciešama ģenētiķa konsultācija un ģimenes locekļu izmeklēšana.

## Villebranda-Jirgensla slimība (vWD) [D68.09]

**Epidemioloģija** Simptomātisku gadījumu izplatība 1 %, asimptomātisku – 0,1 %, tādējādi tie ir biežāk sastopamie pārmantotie hemostāzes traucējumi. Spontānas asiņošanas risks zemāks nekā hemofilijas pacientiem. Homozigotas ir reti, un tām raksturīga smaga slimības norise.

### Etioloģija

#### 1. Iedzimta [D68.00]

**Villebranda-Jirgensla slimības pirmais tips** (80 %) – kvantitatīvs defekts: *vWF* un VIII C faktors samazināti par 25 %. Pārmantošana: AD.

**Villebranda-Jirgensla slimības otrais tips** – kvalitatīvi defekti:

- 2A (12 %): lielo un vidējā izmēra multimēru trūkums. Pārmantošana: autosomāli dominanti (AD).
- 2B (5 %): lielo multimēru trūkums. Pārmantošana AD vai autosomāli recesīvi (AR).

Atšķirībā no 2A tipa 2B tipa gadījumā defektīvajam *vWF* vēro palielinātu afinitāti pret trombocītu glikoproteīnu receptoru Ib (GPIb), kas rada trombocitopēniju.

- 2M (1 %): abnormāla multimēru struktūra un savienošānās – samazināta mijiedarbība ar trombocītiem; netrūkst lielo multimēru. Pārmantošana: AD.
- 2N (1 %): *vWF* defekts ar samazinātu afinitāti pret VIII faktoru.

**Villebranda-Jirgensa slimības trešais tips (1 %):** smaga *vWD*: *vWF* trūkums, izteikta VIII faktora samazināšanās. Pārmantošana: AR.

2. **legūta** [D68.01]: citas pamatslimības sekas, piemēram, monoklonālas gammapātijas, ļaundabīgas limfomas, mieloproliferatīvu slimību, autoimunoloģisko procesu, valproiskābes terapijas, sirds mazspējas (piemēram, aortas vārstuļa stenoze) ar turbulentu plūsmu (Heida (*Heyde*) sindroms).

### **Patoģenēze**

#### **Villebranda-Jirgensa slimības trīs funkcijas:**

- **Primārās hemostāzes** laikā *vWF* lielmolekulārā daļa saista asins plātnītes ar subendotēlija kolagēnu (adhēzija).
- Piestiprinoties pie plātnīšu membrānu receptoriem, piedalās asins plātnīšu agregācijā. Šo plātnīšu agregāciju var novērot *in vitro*, izmantojot antibiotiku ristocetīnu. Tāpēc *vWF* apzīmē kā ristocetīna kofaktoru un *vWF* aktivitāti mēra, plātnīšu bagātai plazmai pievienojot ristocetīnu.
- **Sekundārā hemostāze:** *vWF* veido kompleksu ar VIII faktoru, tādējādi kavējot faktora noārdīšanos plazmā. *vWF* trūkuma gadījumā izteikti samazinās VIII faktora pussabrukšanas periods.

Villebranda faktora antigēns tiek sintezēts asinsvadu endotēlija šūnās un kaulu smadzeņu megakariocītos un tiek izdalīts, aktivējoties asinsreces sistēmai. Plazmā molekulai ir multimēru struktūra (tā saucamais Villebranda-Jirgensa slimības multimērs). Šie garo ķēžu proteīni glabājas tā saucamajos Veibela-Palādi (*Weibel-Palade*) ķermenīšos. Pēc atbrīvošanās plazmā proteāzes sadala multimērus dažāda lieluma *vWF* multimēros. Dažāda izmēra multimērus var pierādīt multimēru analīzē (proteīnblots).

**Klīniskā aina** Vairākums pacientu nav vai ir tikai viegli asiņošanas traucējumi: hemofilijas un petehiju tipa asiņošanu kombinācija; tipiskas ir gļotādas, deguna, gastrointestināli un postoperatīvas asiņošanas (hemofilijas gadījumā – locītavu un muskuļu asiņošanas).

### **Diagnostika**

- **Pozitīva ģimenes anamnēze un klīniskie simptomi.**
- **Specializēta anketēšana asinsreces anamnēzes ievākšanai:** liela daļa slimnieku nav informēti par savu slimību, un tas rada bīstamas asiņošanas risku pēc ķirurģiskām operācijām. Anketēšana palīdz atlasīt riska pacientus!
- **Asinsreces laiks** (piemēram, *in vitro* asinsreces laiks PFA-100): pagarināts trombocītu funkcionālu traucējumu dēļ (hemofilijas gadījumā normāls!).
- Iespējami pagarināts APTL un samazināta VIII faktora aktivitāte. Normāls rezultāts nenoliedz *vWD*.
- Villebranda diagnostika ar VIII faktora, ristocetīna kofaktora, Villebranda antigēna izmeklējumiem un multimēru analīzi *vWD* tipa noteikšanai.



- Samazināts vai funkcionāli defektīvs *vWF*.
- Sekundāri iespējama arī VIII faktora samazināšanās (pirmā un trešā tipa gadījumā vienmēr, otrā tipa – iespējams).
- Ģenētiska diagnostika / mutāciju analīze (fenotipiski neskaidru atražu gadījumos, heterozigotu nēsātāju identificēšanai, ģimenes analīzei).

### Terapija

Rūpīga lokāla asiņošanas apturēšana; aspirīna un citi antiagregantu lietošana ir aizliegta! Vieglas **asiņošanas gadījumā pietiek ar desmopresīna – DDAVP ievadi** (piemēram, *Minirin*® injekciju formā vai *Octostim*® deguna aerosols), kas stimulē *vWF* atbrīvošanos no Veibela-Palādi ķermeņiņiem. Pēc DDAVP ievades VIII faktora un *vWF* koncentrācija 30–60 minūšu laikā pieaug 2–4 reizes. Atkārtota DDAVP ievade rekomendējama, ievērojot vismaz 12 stundu intervālu. Efekts samazinās (tahifilakse) pēc 3–5 lietošanas reizēm. Desmopresīns ir kontrindicēts 2B tipam un trešajam tipam.

**Smagākas asiņošanas gadījumā un profilaktiski pirms plašām ķirurģiskām operācijām – vīrusinaktivēta VIII faktoru / *vWF* koncentrāta vai *vWF* koncentrāta ievade** (pirms operācijām speciālista konsultācija).

Rekombinēti *vWF* preparāti ir izstrādes stadijā.

**Piezīme.** Estrogēnpreparāti sievietēm ar *vWD* var palielināt *vWF* sintēzi endotēlijā šūnās.

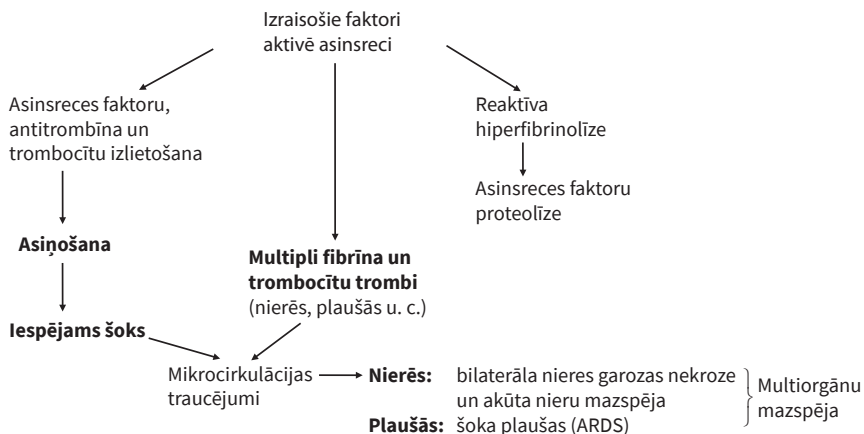
## Diseminēta intravazālā koagulācija (DIK, angl. DIC) [D65.1]

**Definīcija** Dažādas pamatslimības var izraisīt intravazālās asinsreces sistēmas aktivēšanos un **diseminētu mikrotrombu veidošanos sīkajos asinsvados** (DIK).

Iztērējot asinsreces faktorus un trombocītus, veidojas hemorāģiskās diatēzes.

Parasti veidojas **sekundāra hiperfibrinolīze** (ar papildu fibrinogēna un citu asinsreces faktoru inaktivēšanu).

### Patofizioloģija



## Etioloģija

### 1. Protrombīna aktivatoru ielūšana asinsritē:

- **Dzemdību komplikācija** (auglūdens embolija, priekšlaicīga placentas atdalīšanās, nediagnosticēts aborts, septisks aborts, NaCl inducēts aborts u. c.).
- **Ķirurģiskas operācijas audos ar bagātīgu trombokināžu saturu** (īpaši plaušas, aizkuņģa dziedzeris, prostata).

**Atceries!** Ar aktivatoru bagāto orgānu 4P likums: pulmo, pankreas, prostata, placenta.

- **Manifestējošas hemolīzes** (transfūzijas inducēta hemolītiskā krīze).
  - Čūsku indes.
  - Sairstoši audzēji, akūta promielocītu leukēmija.
- ### 2. Netieša asinsreces aktivēšana ar mediatoriem (piemēram, baktēriju toksīniem):
- Dzīvnieku eksperimentos novērota divkārtīga (retikuloendoteālās sistēmas bloķēšanas un grūtniecības gadījumā – arī vienreizēja) intravenoza gramnegatīvo baktēriju endotoksīna injekcija 24 h laikā rada DIK (vispārējs **Sanarelli-Švarcmena** (*Sanarelli-Shwartzman*) **fenomens**). Patogēnētiski līdzīgas slimības ainas:
  - Sepse (izraisa galvenokārt gramnegatīvas baktērijas). Īpašs gadījums: **Vaterhauza-Frideriksenā** (*Waterhouse-Friderichsen*) **sindroms** [A39.1+E35.1] – zibensātra meningokoku sepse ar DIK, ādas un gļotādas purpuru un asinsizplūdumiem, šoku, meningīta simptomiem – neārstējot ātrs letāls iznākums!
  - **Purpura fulminans**: akūta postinfekcioza ādas asinsvadu trombu veidošanās: **simetriski** plaša apjoma ādas asinsizplūdumi ar centrālu nekrozi un DIK.
- ### 3. Endogēnās asinsreces sistēmas kontaktaktivēšana:
- Ar svešķermeņiem (ekstrakorporālā asinsrite).
  - Šoka izraisītu mikrocirkulācijas traucējumu dēļ (**šoka gadījumā** papildus tiek kavēta arī retikuloendoteliālās sistēmas “attīrīšanas” funkcija no asinsreci aktivējošām vielām).

**Nem vērā!** Jebkurš smags šoks var izraisīt DIK, jebkura akūta DIK – šoku!

- **Kasabaha-Merita** (*Kasabach-Merritt*) **sindroms**: milzu hemangiomas, trombocitopēnija un asiņošanas.

## DIK norise

### Akūta DIK.

**Hroniska DIK** (piemēram, ļaundabīgo audzēju gadījumos).

**Piezīme.** Hroniska DIK audzēju gadījumā var izpausties gan ar trombožu veidošanos (hiperkoagulabilitātes stadija), gan ar asiņošanu (dekompensēta faktoru iztērēšana).

### Klīniskā aina

1. Anamnēze / klīniskā aina DIK predisponējošajām slimībām.
2. Hemorāģiskās diatēzes ar vai bez asiņošanas simptomiem.

**Komplikācijas** Multiorgānu mazspēja ar ARDS, akūtu nieru mazspēju, cerebrālu disfunkciju (no apjukuma līdz pat komai), šoks, hemorāģiskas ādas nekrozes, aknu mazspēja u. c.

## Diferenciāldiagnozes

	DIK	DIK + sekundārā fibrinolīze	Primāra hiperfibrinolīze
Trombocīti		↓	Norma
APTL		↑	↑
Protrombīna laiks (INR)		↓	Normāls/↓
Antitrombīns		↓	Normāls
Fibrinogēns		↓	↓
Fibrinomonomērs	Pozitīvs		Negatīvs
Fibrīna (fibrinogēna) šķelšanas produkti: D-dimēri	Negatīvi	Pozitīvi	Pozitīvi

**Atceries!** Trombīna ietekmē atšķēloties fibrinopeptīdam A (FPA), fibrinogēns pārveidojas fibrinomonomērā. Tādējādi fibrinomonomēru vai FPA atrade liecina par intravazālu asinsreci.

Fibrīna-fibrinogēna šķelšanas produkti (D-dimēri) liecina par reaktīvu hiperfibrinolīzi. Par DIK smaguma pakāpi par spriest pēc fibrinogēna, antitrombīna un trombocītu daudzuma mazināšanās ("patēriņa" koagulopātija).

**Piezīme.** Primāras hiperfibrinolīzes gadījumā (retāk arī, piemēram, pie prostatas karcinomas) trombocītu skaits un antitrombīna titrs ir normāli, fibrinomonomēri netiek atrasti. Pēc kāda laika trombi spontāni izšķīst.

### Diagnostika

1. Apsvērt DIK iespējamību un kontrolēt asinsreces izmeklējumus ar DIK risku saistītu pamatslimību gadījumā.
2. Laboratoriski izmeklējumi: **akūti manifestējoša DIK:**
  - Trombocitopēnija (jutīgākais parametrs!).
  - Fibrinogēns un antitrombīns pazemināti.

**Nem vērā!** Fibrinogēns var būt paaugstināts grūtniecēm, infekciju un audzēju gadījumos (→ augsts EGĀ), jau normāla vērtība var liecināt par patoloģiju!

- Fibrinomonomēru noteikšana.
- **D-dimēru** noteikšana sekundāras hiperfibrinolīzes gadījumā.
- INR pazemināts, APTL paaugstināts.

### 3. DIK vērtējums ≥ 5

Parametrs	Punkti	Parametrs	Punkti
Trombocītu skaits (μ/l)		Fibrinogēns (mg/dl)	
< 50 000	2	< 100	1
< 100 000	1	> 100	0
> 100 000	0		
Protrombīna laiks		D-dimēri (μg/ml)	
> 6 sek.	2	> 5	2
> 3 sek.	1	> 2	1
< 3 sek.	0	< 2	0

## Terapija Lielbritānijas 2009. gada vadlīnijas

**A. Kauzāla pamatslimības ārstēšana** (svarīgākais!).

**B. Simptomātiska terapija:** mazā pētījumu skaita dēļ trūkst pierādījumu.

- **Trombocītu ievade asiņošanas gadījumā.**
- Protrombīna laika samazināšanās un asiņošanas gadījumā **svaigi saldētas plazmas** (angl. FFP) ievade (arī atsevišķu faktoru pievade ir iespējama, tomēr FFP ir efektīvāka, jo satur dažādus faktorus, arī fibrinogēnu).

**Piezīme.** Heparīna izmantošana ir diskutabla, jo aprakstītas stipras asiņošanas pēc tā ievades. Rekomendācija: iespējams izmantot sākotnējā fāzē, taču nav pietiekamu pierādījumu. Jau attīstījušās DIK gadījumā heparīns ir kontrindicēts asiņošanas riska dēļ.

**C. Komplikāciju ārstēšana**

Piemēram, akūtas nieru mazspējas gadījumā: dialīze, ARDS terapija (sk. atbilstīgo nodaļu).

**Prognose** Atkarīga no:

1. ierosinātās pamatslimības, pavadošajām slimībām, agrīnas terapijas uzsākšanas;
2. komplikāciju novēršanas (hemorāģiskais šoks, nieru mazspēja).

**Profilakse** Visu slimību gadījumā, kas ietver DIK risku (sk. iepriekš), iesaka profilaktisku heparīna ievadi, tomēr arī šeit trūkst pētījumu datu!

## Trombocitopēnijas [D69.61]

**Izplatība** Trombocitopēnijas ir biežākais hemorāģisko diatēžu iemesls.

**Patofizioloģija** Normālais cirkulējošo trombocītu dzīves ilgums: 9–10 dienas, bioloģiskais pussabrukšanas periods, ja nav antivielu: aptuveni četras dienas. Veseliem cilvēkiem nepieciešamības gadījumā trombocitopoēze var palielināties piecas reizes virs normas. Divas trešdaļas trombocītu cirkulē asinīs, viena trešdaļa tiek atgriezeniski noglabāti liesā un nepieciešamības gadījumā var tikt izdalīti asinsritē.

### Etioloģija

**I. Trombocitopēnijas, kuras saistītas ar hemopoēzes traucējumiem kaulu smadzenēs**

1. **Samazināta trombocitopoēze – aplastiski traucējumi.**

**Kaulu smadzenēs:** samazināts megakariocītu skaits.

**Iemesli:**

a) **Iedzimti:** piemēram, Fankoni anēmija, reti – pārmantotas trombocitopēnijas.

b) **Iegūti:**

- **kaulu smadzeņu bojājums:**

medikamenti (piemēram, citostatiķi un imūnsupresīvie) [D69.58];

ķimikālijas (piemēram, benzols);

apstarošana;

infekcijas (piemēram, HIV, HCV, EBV);

antivielas pret megakariocītiem (dažu imūntrombocitopēniju gadījumos);

- **kaulu smadzeņu infiltrācija:**  
leikēmijas, karcinomas, malignās limfomas;  
osteomieloskleroze.

## 2. Megakariocītu nobriešanas traucējumi

**Kaulu smadzenes:** megakariocītu skaits normāls vai palielināts, neefektīva trombo-, eritro- un granulopoēze ar megaloblastiem u. c. nenobriedušajām formām.

**Iemesls:** B<sub>12</sub> vitamīna vai folskābes deficīts (sīkāk sk. sadaļā “Megaloblastiskās anēmijas”).

## II. Trombocitopēnijas, kuras saistītas ar palielinātu trombocītu izmantošanu perifērijā

**Kaulu smadzenes:** palielināts megakariocītu skaits.

Trombocitopēnija izpaužas, ja palielināto asins plātņiņu izmantošanu perifērijā trombocitopoēzes pieaugums vairs nespēj kompensēt. Trombocītu pussabrukšanas periods var sarukt līdz dažām stundām, un trombocītu apgrozījums palielināties līdz piecām reizēm virs normas.

### Imūntrombocitopēnijas (ITP) [D69.58]

1. Bez zināmas pamatslimības	<b>Primāra ITP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akūta ITP: sk. tālāk</li> <li>• Hroniska ITP: noris ilgāk par sešiem mēnešiem, spontāna remisija &lt; 20 % viena gada laikā (sk. sadaļu)</li> </ul>
2. Zināma pamatslimība	<b>Sekundāra ITP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignu limfomu gadījumā</li> <li>• Autoimūni procesi, piemēram, SLE</li> <li>• HIV infekcijas gadījumā</li> <li>• Pēc cilmes šūnu pārstādīšanas</li> <li>• DIK gadījumā</li> </ul>
3. Medikamentu izraisīta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Autoantivielu</b> veidošanās (pēc fludarabīna, reti pēc prokaīnamīda un trimetoprīma / suflametoksazola)</li> <li>• <b>Ar medikamentiem saistītās antivielas:</b> heptēna tipa, imūnā kompleksa tipa</li> <li>• HIT II heparīna lietošanas gadījumā (sk. sadaļu)</li> </ul>
4. Alloantivielu veidošanās	Sk. tālāk

### • **Pirmais punkts. Antivielu veidošanās pret trombocītiem: akūta (postinfekcioza) ITP.**

- Galvenokārt bērniem, vīriešiem tikpat bieži kā sievietēm.
- Visbiežāk pēc respiratoru vai gastrointestinālu vīrusu slimībām; dažreiz pēc EBV, CMV, HIV infekcijas.
- Akūtai ITP ir pašlimitējoša norise un bieži terapija nav nepieciešama. Aizliegta aspi-rīna lietošana! Iespējama 7S imūnglobulīna izmantošana.
- Prognoze akūtai ITP bērniem ir ļoti laba: apmēram 80 % gadījumu dažu nedēļu vai mēnešu laikā iestājas spontāna remisija.

• **Ceturtais punkts. Alloantivielu veidošanās pret trombocītiem**

- **Posttransfūzijas trombocitopēnija** [D69.58] – **posttransfūzijas purpura (PTP).**  
**Izplatība:** relatīvi reti, biežāk sievietēm pēc 50 gadu vecuma. Ap 85 % gadījumu bijusi iepriekšēja sensibilizācija (transfūzijas, dzemdības) pret asins plātņišu antigēnu 1 (*Human Platelet Antigen 1, HPA 1*). 15 % gadījumu iesaistīti citi antigēni kā HPA 1b, HPA 3a un HPA3b (tie visi atrodas uz glikoproteīna IIb/IIIa). Specifiski PTP gadījumā ir tas, ka tiek iesaistīti arī tie trombocīti, kuri neekspresē noteikto antigēnu. Tai skaitā arī pārlieti sveši trombocīti, neatkarīgi no to HPA tipa- bieži vēro febrilas nehemolītiskas transfūzijas reakcijas.
- **Pasīva alloimūnā trombocitopēnija:** retos gadījumos pēc HPA antivielu saturošas plazmas transfūzijas. Atšķirībā no PTP trombocitopēnija veidojas uzreiz pēc transfūzijas, un tā pāriet nedēļas laikā. Donori parasti ir sievietes ar dzemdībām anamnēzē. Antivielu specifiskums ir identisks NAIT antivielām.
- **Neonātāla autoimūna trombocitopēnija (NAIT):**  
lemesli: 0,2 % visu jaundzimušo; augļa un mātes trombocitāro antigēnu nesavienojamība. Kaukāza populācijā ap 85 % gadījumu izraisa HPA 1a antivielas (māte ir HPA 1b homozigota), otrajā vietā ir HPA 5b; citi antigēni iesaistīti reti. Intrakraniālas asiņošanas novēro 20–30 % gadījumu, un pusē gadījumu jau intrauterīni.  
**Diagnoze:** trombocitāro IgG antivielu pierādīšana mātes serumā (sīkāk aprakstīts pediatrijas grāmatās).

**Citas ģenēzes trombocitopēnijas**

- **Gestācijas trombocitopēnija:** līdz 8 % grūtnieču, biežākais trombocītu skaita samazināšanās iemesls grūtniecības laikā. Cēlonis: hemodilūcija un palielināta trombocītu izmantošana. 90 % gadījumu trombocītu skaits lielāks par 100 000/μl.
- HELLP sindroms, DIK.
- **Hipersplēnisms** (asins šūnu aizture palielinātā liesā).
- Sirds vārstuļu protezēšana (mehānisks bojājums).
- Ekstrakorporāla asinsrite (virsmas kontakts).
- **Trombotiskā mikroangiopātija (TMA):** sk. sadaļu.

**III. Kombinēti veidošanās un noārdīšanās traucējumi**

Piemēram, alkohola toksicitātes izraisītas aknu cirozes gadījumā – palielināta trombocītu sekvestrācija liesā un samazināta trombocītu veidošanās kaulu smadzenēs.

**Klīniskā aina** Trombocitopēniskam (vai vaskulāram) hemostāzes traucējumu tipam raksturīgas petehijas.

**Laboratoriskā atrade**

Trombocītu skaits < 140 000/μl.

Trombocitāru un dažu vaskulāru hemorāģisko diatēžu gadījumos ir ilgāks asins tecēšanas laiks (normā līdz sešām minūtēm).

**Atceries!** Parasti asiņošanas risks nepastāv, ja funkcionētspējīgo trombocītu skaits ir lielāks par 30 000/μl un plazmatiskā asinsrece un asinsvadu funkcijas nav skartas.

## Diferenciāldiagnozes

### Pseudotrombocitopēnijas:

#### 1. Agregātu vai aglutinātu veidošanās.

- Atkarīga no asins parauga ņemšanas tehnikas.
- EDTA atkarīgo aglutinīnu gadījumā.
- Aukstuma aglutinīnu gadījumā.

#### 2. Asins plātņiņu un leikocītu savienošanās – plātņiņu satelītu veidošanās.

#### 3. Milzu plātņiņu veidošanās.

- ledzimti iemesli.
- legūti imūntrombocitopēniju, glikokortikoīdu terapijas, mieloproliferatīvo un mielodisplastisko sindromu gadījumos.

**Atceries!** Ja pēc asins parauga ņemšanas stobriņā ar EDTA antiokoagulantu trombocītu skaits asinīs ir izteikti samazināts, taču hemorāģiskās diatēzes simptomi nav vērojami, iemesls var būt EDTA ierosināta pseudotrombocitopēnija. Diagnozes apstiprināšana: normāls trombocītu skaits citrāta vai magnija stobriņā. Asins uztriepes izmeklējumā vērojama trombocītu aglutinācija.

## Trombocitopēniju diagnostikas plāns

### 1. Anamnēze:

- Akūta vai hroniski recidivējoša norise?
- Ģimenes anamnēze.
- Iepriekšējās infekcijas?
- Medikamentu anamnēze.

### 2. Kausālās slimības meklēšana:

- **Trombocītu veidošanās traucējumi:** karcinomas, leukēmijas, osteomieloskleroze, malignā limfoma u. c.
- **Trombocītu nobriešanas traucējumi:** B<sub>12</sub> vai folskābes trūkums.
- **Palielināta trombocītu izmantošana:** DIK, medikamentu anamnēze, SLE, HIV infekcija, malignas limfomas u. c.

### 3. Pret trombocītiem veidojošos auto- vai alloantivielu meklēšana, ja aizdomas par imūntrombocitopēniju.

### 4. Kaulu smadzeņu izmekējumi:

- Magakariocītu skaits samazināts, MTV\* samazināts: veidošanās traucējumi.
  - Magakariocītu skaits palielināts, MTV\* palielināts:
    - Pastiprināta trombocītu noārdīšanās vai
    - nobriešanas traucējumi (B<sub>12</sub> vai folskābes deficīts).
- \*MTV – vidējais trombocītu tilpums, atkarīgs no trombocītu vecuma un brieduma pakāpes. Novērojot trombocītu tilpums samazinās.

## Ārstēšana

### Kausāla:

- Pārtraukt aizdomīgo medikamentu lietošanu, ja aizdomas par medikamentu izraisītu trombocitopēniju.

- HIT II terapija (sk. sadaļu).
- ITP terapija (sk. sadaļu).

### **Simptomātiska:**

- **Izvairīties no antiagregantu lietošanas!**
- **Trombocītu masas pārliešana: divu veidu trombocītu koncentrāti.**
  - **Vairāku donoru (pooled) koncentrāts:** veidots no svaigām vairāku donoru asinīm ar vienādu asinsgrupu un rēzus faktoru.
  - **Viena donora koncentrāts:** veidots, izmantojot trombocītferēzi (šūnu separator) no viena donora.

**Priekšrocības:** zemāks infekcijas risks, tikai viena donora HLA antigēni, saņēmēja alloimunizācijas gadījumā pēc vairākām transfūzijām, iespēja izvēlēties HLA atbilstošu donoru.

### **Indikācijas:**

- **Terapeitiska substitūcija:** neatkarīgi no trombocītu daudzuma, ja vēro trombocitāras asiņošanas. Plašu (klīniski bīstamu) asiņošanu gadījumā, kā arī neatliekamu ķirurģisku operāciju gadījumā trombocītu skaita mērķis vairāk par 50 000/μl, vieglu asiņošanu gadījumā 20 000/ μl.
- **Profilaktiska substitūcija:** intermitējošu veidošanās traucējumu gadījumā (piemēram, citostatiku lietošana). Substitūcija rekomendējama, ja trombocītu skaits nokrīt zemāk par 20 000/μl. Hronisku veidošanās traucējumu (piemēram, mielodisplastiskais sindroms) un palielinātas aprites gadījumos (piemēram, ITP) profilaktisku substitūciju parasti neizmanto.

**Kontrindikācija:** HIT II.

### **Blakusparādības:**

- Infekciju risks (hepatītvīrusi, HIV, herpes vīrusi u. c.).
- Leikocītu piesārņojuma izraisīta alloimūnreakcija (→ izmantot leikocītu filtrus!).
- Imunizācija pret rēzus antigēnu (→ iespējama anti-D profilakse).
- Pacientiem pēc allogēnas cilmes šūnu transplantācijas donora limfocītu ierosinātas *Graft versus host* slimības risks (→ iepriekšēja asins produktu apstarošana ar 15–30 Gy).
- Alerģiskas transfūzijas reakcijas: no nātrenes līdz anafilaksei.
- Posttransfūzijas purpura. Terapija: imūnglobulīns intravenozi lielās devās (trombocītu Fc receptoru blokāde).

### **Iemesli nespējai palielināt trombocītu skaitu pēc trombocītu substitūcijas:**

- Klīniskie faktori:** splenomegālija, drudzis, infekcijas, sepse, akūtas asiņošanas, DIK, cilmes šūnu transplantācija, B amfotericīna lietošana.
- Imunoloģiskie faktori:** aptuveni trešdaļa pacientu ir refraktāri imunoloģisku iemeslu dēļ:
  - Biežākais iemesls ir alloantivienu veidošanās pret I klases HLA antigēniem. Retāk vēro alloantivienu veidošanos pret plātnīšu specifiskajiem antigēniem (HLA antigēni).
  - Ļoti reti vēro ABO nesaderību.



### **Trombocitopoēzi stimulējošie medikamenti:**

Stimulē trombocitopoēzi, iedarbojoties uz trombopoētīna receptoriem. Palielina trombocītu skaitu ap 80 % pacientu. Efekts darbojas tikai tik ilgi, kamēr medikaments tiek lietots.

**Preparāti:** romiplostīms (*Nplate*<sup>®</sup>) subkutāni, eltrombopags (*Revolade*<sup>®</sup>) perorāli (blaknes: sk. lietošanas instrukciju).

**Indikācijas:** otrās izvēles terapija ITP (sk. sadaļu).

## **Trombotiska mikroangiopātija (TMA)** [M31.1]

**Definīcija** Hemolītiski urēmiskajam sindromam (HUS; sinonīms: Gasera sindroms) [D59.3] un trombotiskajai trombocitopēniskajai purpurai (TTP; sinonīms: Moškoviča sindroms) [M31.1] raksturīgās pazīmes:

Mikroangiopātiska hemolītiska anēmija ar fragmentocītiem un trombocitopēniju, trombotisku mikroangiopātiju, kas attīstās galvenokārt nierēs un smadzenēs.

- **HUS:** vidēji smaga trombocitopēnija un seruma kreatinīns > 200 μmol/l (> 2,2 mg/dl).
- **TTP:** smaga trombocitopēnija un seruma kreatinīns < 120 μmol/l (> 1,3 mg/dl).

**Epidemioloģija** Sastopams ap 0,5 gadījumiem no 100 000 gadā. Reta slimība.

**Patofizioloģija** Villebranda faktors (*vWF*) tiek veidots endotēlijā kā ultragarš multimērs, kas pēc tam tiek sašķelts ar *vWF* šķēlošo proteāzi (ADAMTS13). TTP gadījumā raksturīgs iedzimts vai iegūts ADAMTS13 defekts vai tā daudzuma mazināšanās, kas noved pie ultragarā *vWF* multimēra uzkrāšanās. Tas rada kapilāru endotēlija bojājumu ar iespējamu ekstrakorpulāru hemolītisku anēmiju un orgāna apasiņošanas traucējumiem (īpaši nierēs un smadzenēs). Tomēr pacienti ar ADAMTS13 deficītu mēdz būt arī asimptomātiski.

### **Etioloģija**

#### **TTP**

- **Pārmantotā forma:** iedzimts *vWF* šķēlošās proteāzes trūkums – metaloproteāze – ADAMTS13.  
Proteāzes aktivitāte slimības gadījumā nav pierādāma.
- **Iegūtā (sporādiskā) forma:** antivienu veidošanās pret ADAMTS13.  
Proteāzes aktivitāte akūtas TTP gadījumā nav pierādāma mazāk par 10 % gadījumu. Proteāzes aktivitāte remisijas laikā vairāk par 50 %.
  - Grūtniecības laikā (**Uzmanies! Diferencēt no HELL!**!).
  - Medikamentu izraisīta (estrogēni, sulfanilamīdi, mitomicīns, ciklosporīns A, pentostatīns, gemcitabīns, takrolīms, hinīns, tienopiridīns, piemēram, klopidogrels, bēta interferoni).
  - Pēc orgānu un kaulu smadzeņu transplantācijas.
  - Kolagenožu vai vaskulītu gadījumā.
  - Pēc plašas staru terapijas.

#### **HUS**

- **Tipiskais HUS – ar šīga toksīnu asociētais HUS – ar diareju asociētais HUS (D-HUS):** bērniem pēc infekcijas ar EHEC *E. coli* O157:H7 līdz 10 % gadījumu.

Diagnoze: Anamnēze / klīniskā aina (iespējama asiņaina caureja), izraisītāja pierādīšana un šīga toksīna vai šīga toksīna gēna pierādīšana.

- **Atipiskais HUS (A-HUS):** 5 % visu HUS gadījumu: dažādu mutāciju izraisīta paaugstināta komplementa sistēmas aktivitāte. Recidivējoša norise.
  - ledzimtā forma.
  - legūtā (sporādiskā forma).

Ap 10 % pacientu ar atipisko HUS tiek atrastas CFH antivielas (*complement factor H*). 10 % atrod MCP gēna mutācijas (*Membrane Cofactor Protein*), retāk citas mutācijas.

**Patogēnēze** Arteriolu un kapilāru sienu sabiezēšana, endotēlija tūska un atdalīšanās, subendotēliāla trombotiska proteīnu izgulsnēšanās asinsvadu sienās, intravazāla hemolīze ar fragmentētiem eritrocītiem.

**Klīniskā aina** Bieži drudzis un smags vispārējais stāvoklis.

**CNS simptomātika** (apjukums, iespējamās krampju lēkmes utt.), nieru mazspēja.

### Diagnostika

- Akūta trombocitopēnija (ļoti bieži straujš trombocītu skaita kritums < 30 000/μl).
- Mikroangiopātiska hemolītiska anēmija (Hb krišanās, > 2% fragmentocītu).
- Kūmsa negatīva hemolīze (LDH titri palielināti vismaz divas, trīs reizes, haptoglobīns nav pierādāms).
- Ārējā un iekšējā koagulācijas ceļa tests atbilst normai (INR, APTL).
- ADAMTS13 plazmas aktivitātes (samazināta), anti-ADAMTS13 antivielu un faktoru H un I noteikšana.

### Terapija

- **Kauzāla:** piemēram, pārtraukt slimības izraisīto medikamentu lietošanu.
- **Simptomātiska / komplikāciju ārstēšana** (piemēram, nieru mazspējas):  
**Visi pacienti ar TMA iespējami drīz pēc diagnozes noteikšanas būtu jāārstē ar plazmaferēzi.** Svaiga plazma nav tik efektīva kā terapeitiska plazmas apmaiņa un ir indicēta tikai gadījumos, kad plazmas apmaiņu nevar veikt tūlītēji.

Enzīma aktivitātes neesamība un/vai pret ADAMTS13 veidojošo antivielu pierādīšana kopā ar attiecīgu klīnisko ainu ir pietiekama diagnozes apstiprināšanai, un tiek nozīmēta ikdienas plazmaferēze (ultragaro vWF multimēru un antivielu atdalīšana, ADAMTS13 pievade). Trombocītu transfūziju veikt tikai dzīvībai bīstamas asiņošanas gadījumā! Papildus plazmaferēzei TTP gadījumā tiek nozīmēti arī kortikosteroīdi intravenozi vai perorāli lielās devās ar tālāku pakāpenisku devu mazināšanu.

Akūtām formām ar smagu kardiālu vai neiroloģisku iesaisti vai terapijas rezistentu norisi iespējams papildus nozīmēt rituksimabu.

Anti-ADAMTS13 antivielu nepierādīšanas un normālas ADAMTS13 aktivitātes gadījumā ar tipisku simptomātisku un progresējošu renālo simptomātiku un nekontrolējamu komplementa aktivāciju tiek diagnosticēta **A-HUS**, kuras gadījumā plazmaferēzes terapiju pārtrauc un sāk ārstēšanu ar eculizumabu. Šī monoklonālā anti-ADAMTS13 antivielas saista komplementa proteīnu C5 un bloķē tā šķelšanu C5a/b, kas nepieciešama terminālā kompleksa C5b-9 veidošanai.

Agrīna eculizumaba nozīmēšana palielina trombocītu skaitu un rada ilgstošu nieru funkciju uzlabošanu. Plazmaferēze A-HUS terapijas gadījumā ar eculizumabu vairs nav nepieciešama.

**Atceries!** Svarīga ir TTP un A-HUS agrīna diferencēšana, jo A-HUS gadījumā nepieciešama plazmaferēzes terapijas tūlītēja nomaiņa uz medikamentozu terapiju ar eculizumabu.

**Piezīme.** EHEC infekcijas gadījumā neizmantot motilitātes kavējošu medikamentus. Antibiotiku nelietošanai nav skaidru pierādījumu. Eculizumabs palielina smagas meningokoku infekcijas risku. Vakcīnas neesamības gadījumā rekomendējama antibiotiku profilakse.

**Prognoze** HUS letalitāte pēc EHEC infekcijas ir ap 2 %. Līdz 70 % pacientu ar atipisku HUS attīstās termināla nieru mazspēja. Atipiskās HUS letalitāte ir augsta, un agrīna eculizumaba terapija to var ievērojami samazināt. Recidīva risks pēc nieru transplantācijas atipiskās HUS gadījumā ir augsts (ap 50 %).

## Hroniska imūntrombocitopēniska purpura (ITP) [D69.3]

**Sinonīmi** Verlhofa (*Werlhof*) slimība, hroniska imūntrombocitopēnija, hroniska idiopātiska trombocitopēniska purpura, hroniska ITP.

### Definīcija

- Izolēta trombocitopēnija bez zināma iemesla (noliegšanas diagnoze).
- Asins plātnišu dzīves ilgums samazināts, bieži tikai stundu ilgs (Cr51 vai In111 marķēti trombocīti).
- Autoimūna patoģenēze: brīvo un ar plātnītēm saistīto IgG antivielu (PA IgG) pierādīšana vairāk nekā 80 % gadījumu. Šīs antivielas saistās pie trombocītu adhēzijas molekulām (Gp IIb/IIIa u. c.)
- Reaktīvi palielināta megakariocītu poēze kaulu smadzenēs.
- Liesa nav izteikti palielināta; liesa ir galvenā antivielu veidošanās un trombocītu destrukcijas vieta organismā.
- Slimība ilgst vairāk par sešiem mēnešiem; galvenokārt pieaugušajiem; sievietēm trīsreiz biežāk nekā vīriešiem.

**Piezīme.** Daļai pacientu slimības patoģenēzē šķietami būtiska nozīme ir *Helicobacter pylori* gastrītam.

**Epidemioloģija** Izplatība 2 no 100 000 gadā.

**Klīniskā aina** Asiņošanas (piemēram, petehijas, epistakse, menorāģijas) parasti vēro, kad funkcionētspējīgo trombocītu skaits samazinās zem 30 000/μl. Limfadenopātija vai splenomegālija nepieder ITP simptomiem un liek apšaubīt diagnozi!

### Diferenciāliagnostika

- EDTA inducēta pseidotrombocitopēnija.
- Citas imūnās trombocitopēnijas (sk. sadaļu).

- Evansa (*Evans*) sindroms – autoimūnhemolītiska anēmija un imūntrombocitopēnija.

### **Diagnostika**

1. Cita cēloņa trombocitopēniju noliegšana (noliegšanas diagnoze!).
2. Izteikti samazināts trombocītu dzīves ilgums.
3. Milzu trombocīti asins uztriepē, kaulu smadzenēs palielināta megakariocītu poēze.
4. Pret trombocītiem veidojošos auto antivielu (IgG) pierādīšana (līdz 80 %).
  - Pret noteiktiem glikoproteīniem (GP) veidojošos specifisko antivielu pierādīšana, piemēram, GP IIb/IIIa – fibrinogēnreceptors CD41, GP Ib/IX – vWF receptors CD42b, GP Ia/IIIa.
  - GP specifiskās antivielas nav specifiskas ITP, tās atrod arī sekundāru autoimūno trombocitopēniju gadījumos (piemēram, *SLE* vai malignas limfomas).

### **Terapija**

- Pozitīvas HP atrades gadījumā probatoriska HP eradikācija (sk. nodaļu “Hronisks gastrīts”<sup>\*</sup>); trešdaļai pacientu rada trombocītu skaita palielināšanos.
- Nogaidīšana, kamēr trombocītu skaits ir lielāks nekā 30 000/μl un nav asiņošanu.

### **Pirmās izvēles terapija**

#### **Kortikosteroīdi**

**Indikācija:** pirmās izvēles terapija ITP ar trombocītu skaitu zem 30 000/μl un/vai asiņošanu.

**Dozēšana:** piemēram, prednizolons; sākotnēji 2 mg/kg (vai deksametazons 40 mg/d četras dienas); pēc remisijas iestāšanās mazināt devu divu līdz trīs mēnešu laikā. Neefektivitātes gadījumā iespējama intravenoza pulsa terapija.

### **Otrās izvēles terapija – indikācijas:**

1. Ja steroīdu terapija nav efektīva, proti, tikai īslaicīga trombocītu skaita palielināšanās virs 30 000/μl vai palielināšanās nav vispār.
2. Ja steroīdu deva, kas uztur trombocītu skaitu >30 000/μl, pārsniedz Kušinga sliekšni.
3. Pēc sākotnēji veiksmīgas primārās terapijas vairāk nekā viens recidīvs.

#### **Otrās izvēles – terapijas iespējas:**

- **Trombocitopoēzi stimulējošie medikamenti** (TRA – trombopoētīna receptoru agonisti): trombocītu veidošanās stimulēšana ar trombopoētīna receptoru aktivēšanu. Palielina trombocītu skaitu ap 80 % pacientu. Efekts darbojas tikai tik ilgi, kamēr medikamentu lieto.

**Medikamenti:** romiplostīms (*Nplate*®) subkutāni; eltrombopags (*Revolade*®) perorāli (blakusdarbības: sk. lietošanas instrukciju). **Indikācijas:** otrās izvēles terapija ITP.

- **Imūnsupresīvie medikamenti:** rezerves līdzeklis kortikosteroīdu neefektivitātes gadījumā.

CD20 antivielu (rituksimabs) rada uzlabošanas 30–50 % gadījumu medikamentu izmantošana ārpus to indikācijām (*off-label use*).

\* Chronische Gastritis. Herold Gerd und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 444.

- **Splenektomija: indikācija:** otrās izvēles terapija ITP, kas ārstēta vismaz sešus mēnešus; kortikosteroīdu terapijas neefektivitāte 4–6 nedēļas pēc uzsākšanas un asiņošanas.

Uzlabo slimības ainu 80 % gadījumū.

Pirms tam, izmantojot ar Cr51 iezīmētus trombocītus, noteikt trombocītu destrukcijas vietu organismā: ja galvenā lokalizācija ir liesa, splenektomija ir ļoti efektīva (90 %).

Preoperatīvi nepieciešama trombocītu skaita uzlabošana ar kortikosteroīdiem un intravenozu augstas devas imūnglobulīnu ievadi.

Komplikācijas pēc splenektomijas: sk. nodaļu “Liesa”.

### Terapija asiņošanas gadījumā:

- **Imūnglobulīni:** izvēles preparāts pacientiem ar palielinātu asiņošanas risku preoperatīvi un pirms dzemdībām.

Darbības mehānisms: pārejoša retikuloendoteliālās sistēmas blokāde ar īslaicīgu trombocītu skaita palielināšanos.

**Dozēšana:** 0,8–1,0 g/kg infūzijā 6 h laikā divas dienas (tātad divas devas).

- Glikokortikoīdi lielās devās intravenozi.
- **Antifibrinolītiķi:** antifibrinolītiķis traneksāmskābe (*Cyklokapron*<sup>®</sup>) var veiksmīgi apturēt vieglas asiņošanas.

Dozēšana: 20–25 mg/kg katras 8 h perorāli, 0,5–1 g katras 8–12 h lēni intravenozi. Trombocītu masas pārlišana tikai smagu asiņošanu gadījumā divu problēmu dēļ:

- autoantiviēlas samazina arī pārlieto trombocītu dzīves ilgumu;
- atkārtotas transfūzijas rada izoantiviēlu veidošanos pret trombocītiem.

**Prognoze** Optimālas terapijas gadījumā hroniskas ITP prognoze ir salīdzinoši laba. Letalitāte 4 %, biežākais nāves iemesls: intracerebrāla asiņošana.

**Piezīme.** Jaundzimušajam no mātes ar hronisku ITP nav izteikti palielināts morbiditāšu un mortalitātes risks; tomēr caur placentu iespējama IgG antiviēlu pārnese, kas rada īslaicīgu bērna trombocitopēniju.

## Trombocītu funkcionāli traucējumi (trombocitopātijas) [D69.1]

### 1. Iedzimtas trombocitopātijas (retas autosomāli pārmantotas slimības)

Diagnoze	Piemērs	Trombocītu defekts
Agregācijas traucējumi	Glanzmanņa ( <i>Glanzmann</i> ) trombastēnija, ADF receptora defekts	Trombocītu receptoru GP IIb/IIIa defekts ar nespēju saistīties ar fibrinogēnu vai ADF receptora defekts
Adhēzijas defekts	Bernāra-Suljē ( <i>Bernard-Soulier</i> ) sindroms	Receptoru GP Ib-IX-V defekts ar nespēju saistīties ar vWF

Diagnoze	Piemērs	Trombocītu defekts
Sekrēcijas defekts ( <i>storage-pool disease</i> )	Alfa granulas: pelēko trombocītu sindroms Delta granulas: Hermanska-Pudlaka sindroms ar okulokutānu albinismu, Viskota-Oldriča sindroms, Čediaka-Higasi sindroms	Kļūdaina vai neesoša dažādu granulu atbrīvošana
Atbrīvošanas reakciju traucējumi	Aspirīnam līdzīgs defekts, ciklooksigenēžu defekts, tromboksāna sintēzes defekts	Eikosanoīdu (prostaglandīni, prostaciklīni, tromboksāns, leukotriēni) vielmaiņas defekts

**Meija-Heglina (*May-Hegglin*) anomālija** [D72.0]: MYH9 gēna punktveida mutācija

**Klīniskā aina** Trombocitopēnija, milzu plātnītes, leukocītu ieslēgkermeniši.

## 2. Iegūtās trombocitopātijas

- **Medikamentu izraisītas (85 %):** antiagreganti: acetilsalicilskābe (aspirīns), tienopiridīni (klopidogrelis, prasugrelis), GP IIb/IIIa antagonisti; iespējams, arī NPL u. c.
- **Plātnišu virsmas noklāšanās ar monoklonālajām IgA vai IgM** (multiplā mieloma, Valdenstrēma slimība).
- **Urēmisko toksīnu** izraisīti funkcionāli trombocītu traucējumi.
- **Primārās trombocitēmijas un istās policitēmijas** izraisīti funkcionāli trombocītu traucējumi.

**Klīniskā aina** Spontānas asiņošanas parasti nenovēro, asiņošanas problēmas rodas pēc traumām vai ķirurģiskām operācijām.

**Diagnostika** Pagarināts asins tecēšanas laiks ar normālu trombocītu skaitu (izolētas trombocitopātijas gadījumā).

Trombocītu funkcionālie testi pieder pie specializētas diagnostikas. Testu rezultāti jāizvērtē kopā ar anamnēzi un klīnisko ainu.

## Terapija

### Iegūtās trombocitopātijas:

- **Kauzāla:** izraisītājslimības ārstēšana, pārtraukt antiagregantu lietošanu! Pēc aspirīna lietošanas pārtraukšanas asiņošanas risks pastāv vēl četras līdz piecas dienas (T50 iezīmēti trombocīti). Ārkārtas situācijās aspirīna izraisītas trombocitopātijas var ārstēt ar desmopresīna (*Minirin*<sup>®</sup>) parenterālu ievadi, tādējādi normalizējot asinsreces laiku.
- **Simptomātiska:** rūpīga asiņošanu apstādināšana, vajadzības gadījumā (asiņošanas, pirms operācijām u. c.) trombocītu masas transfūzija.  
Reto pārmantoto trombocitopātiju terapija: hematologa / pediatra konsultācija.

## Vaskulārās hemorāģiskās diatēzes

Vaskulāra cēloņa hemorāģisko diatēžu gadījumos (ar smagām asiņošanām tās izpaužas salīdzinoši reti) trombocīti un plazmas asinsreces faktori ir normāli. Asins tecēšanas laiks var būt pagarināts, un samazinātā kapilāru rezistence rada pozitīvu **kapilāru rezistences testu – manšetes (Rumpela-Līda) tests**: pēc piecu minūšu asinsspiediena manšetes izraisītas venozās stāzes (20 mmHG zem sistoliskā spiediena) pozitīva testa gadījumā uz apakšdelma parādās punktveida asinsizplūdumi. Tests ir pozitīvs angiopātiju, trombocitopēniju un trombocitopātiju gadījumā.

**Asinsizplūdumi ādā**: tipiski petehijas un hemorāģiskās makulas apakšstilbu ekstensoru virsmā un iegurņa apvidū.

### 1. Iedzimtās vaskulopātijas:

- Mantota hemorāģiska teleangiektāzija – **HHT (Randī-Oslera-Vēbera (Rendu-Osler-Weber) slimība)**: [I78.0]  
Autosomāli dominanti pārmantota, dažāda penetrance, biežums 1 no 2000 līdz 1 no 40 000.  
Endogēna (HHT1) vai aktīvina receptoram līdzīgās kināzes 1 = ALK1 (HHT1) mutācija.  
**Klīniskā aina** Punktveida teleangiektāzijas arteriolu un vēnulu pāreju vietās, īpaši uz lūpām, mēles, deguna gļotādas. Recidivējošas deguna, kuņģa un zarnu asiņošanas, iespējama artevenoza malformācija plaušās (iespējama hemoptoija), smadzenēs vai aknās (ar iespējami augstu šunta tilpumu). Atšķirībā no petehijām teleangiektāzijas izzūd, uzspiežot uz tām ar caurspīdīgu špāteļi.
- **Ēlersa-Danlo (Ehlers-Danlos) sindroms** [Q79.6]:  
Autosomāli dominanti pārmantoti kolagēna traucējumi ar pārmērīgu ādas elastību.
- **Purpura simplex hereditaria** [D69.2]:  
Daļēji pārmantota, galvenokārt sievietēm, relatīvi nekaitīga purpura; premenstruāli var veidoties sāpīga sufūzija.

### 2. Iegūtās vaskulopātijas. Piemēram:

- **Vaskulārā purpura** [D69.0]: ilgstošas glikokortikoīdu terapijas un Kušinga sindroma gadījumā.
- **C vitamīna deficīts** [E54]: zīdaiņiem Mellera-Bārlova (*Möller-Barlow*) slimība, pieaugušajiem cinga (C vitamīna trūkums → kolagēna sintēzes traucējumi → palielināts kapilāru trauslums).
- **Paroksizmāla roku un pirkstu hematoma** [I87.8]: spontāna, sāpīga, subkutāna pirkstu hematoma mazo vēnu ruptūras dēļ, visbiežāk jaunām sievietēm; cēlonis nav zināms, spontāna sadzišana.
- **Purpura senilis** [D69.2]: nelieli ādas asinsizplūdumi (ekhimozes) ar vecumu atrofiskai ādai uz sejas, plaukstu dorsālajām virsmām, apakšdelmiem un kājām; reziduāli var veidoties brūni pigmentēti ādas laukumi.
- **IgA vaskulīts** (Šenleina-Hēnoha purpura) [D69.0]: sk. nodaļu "Vaskulīti" Reimatoģijas daļā.

# PNEIMONOĻĪJA

**Epidemioloģija** Aptuveni 10 % cilvēku attīstītajās valstīs mirst no plaušu slimībām; trīs biežākie cēloņi ir:

1. **plaušu vēzis (aptuveni 40 %)**;
2. hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) (aptuveni 25 %);
3. pneimonija (aptuveni 20 %).

## Plaušu slimību diagnostikas pamati

- **Anamnēze un fizikālā izmeklēšana, ietverot plaušu auskultāciju un perkusiju.**
- **Laboratoriski:** asins bioķīmija, seroloģija.
- **Plaušu funkcionālie izmeklējumi,** asins gāzu analīze.
- **Attēldiagnostiskie izmeklējumi:**
  - transtorakāla ultrasonogrāfija: jutīga metode šķidrums pleiras telpā diagnostikā, pneimotoraksu un plaušu tūskas atpazīšanā;
  - endobronhiāla ultrasonogrāfija (EBUS): centrālu, ārpusbronhiālu tumoru un limfmezglu atklāšana;
  - krūškurvja rentgenogrāfija divās projekcijās;
  - datortomogrāfija (DT), virtuāla bronhoskopija, augstas izšķirtspējas DT, magnētiskā rezonanse (MR, angļu valodā *MRI*), pozitronu emisijas datortomogrāfija (PET-DT);
  - perfūzijas un ventilācijas scintigrāfija;
  - plaušu angiogrāfija.
- **Mikrobioloģiskā izmeklēšana.**
- **Alerģiskā diagnostika:** kopējais IgE, specifiskais IgE, ādas testi, provokācijas testi.
- **Endoskopija, biopsija:**
  - bronhoskopija ar bronhoalveolāru lavāžu (BAL), bakterioloģija, citoloģija un biopsija, limfmezglu biopsija EBUS kontrolē, elektromagnētiska navigācijas bronhoskopija perifēru bojājumu biopsijai;
  - pleiras punkcijas un pleiras biopsija;
  - videoasistēta torakoskopija;
  - transtorakāla plaušu punkcija ar biopsiju;
  - mediastinoskopija.
- **Torakotomija.**
- **Papildu sirds labās puses patoloģiju diagnostika** (ehokardiogrāfija, sirds labās puses katetrizācija).



## Plaušu slimības raksturo:

### • Vispārīgi simptomi:

- apetītes / svara zudums;
- drudzis;
- svīšana naktīs;
- EGĀ palielināšanās;
- leukocitoze;
- disproteinēmija.

### • Četri specifiski simptomi:

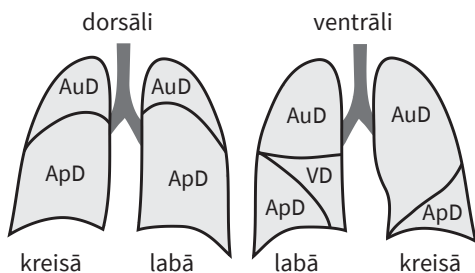
- klepus bez krēpām – neproduktīvs klepus, ar krēpām – produktīvs klepus;
- asiņu spļaušana;
- elpas trūkums;
- sāpes krūtīs.

**Hronisks klepus** (definīcija pretrunīga: ilgums vairāk par 3–8 nedēļām).

**Iemesli Bieži:** augšējo elpceļu klepus sindroms – aizdegunes tecēšanas sindroms, bronhiālā astma, refluksa slimība, HOPS, AKE inhibitori, neastmatisks eozinofils bronhīts.

**Retāk:** aspirācija, sirds mazspēja, plaušu vēzis, psihogēns klepus u. c.

## Plaušu uzbūve



Labā puse: 10 plaušu segmenti:

3 augš-/2 vidus- un

5 apakšdaivas segmenti

Kreisajā pusē: 9 plaušu segmenti:

5 augšdaivas segmenti

(4+5=lingula)

4 apakšdaivas segmenti

(septītā segmenta bieži trūkst)

Fizikālās izmeklēšanas atrades rezultātus būtu jāspēj sasaistīt ar konkrētu plaušu daivu. Līdz ar to ir jāizvairās no jēdzieniem “augš-, apakš- vai viduslaukos”. Tā ir rentgenoloģiska terminoloģija gadījumos, kad pieejama ir tikai viena krūškurvja rentgenogrammas projekcija, kas veikta, stariem krūškurvi šķērsojot sagitāli (atsevišķas daivas pārklājas), līdz ar to nav iespējams izšķirt konkrētu plaušu daivu.

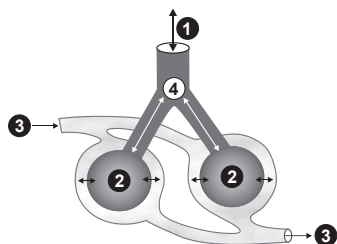
# ELPOŠANAS FUNKCIJAS TRAUCĒJUMI

Atbilstoši trim galvenajām plaušu funkcijām (ventilācija, difūzija, perfūzija) izšķir:

1. **ventilācijas traucējumus;**
2. **difūzijas traucējumus;**
3. **perfūzijas traucējumus.**

Šīm galvenajām funkcijām jābūt vienādām visās plaušu daļās un citai ar citu saskaņotām; ja tā nav, attīstās **izplatības traucējumi** (4).

Attīstoties traucējumiem elpošanas centrā, veidojas **elpošanas regulācijas traucējumi**.



## Ventilācijas traucējumi [R94.2]

Traucēta spēja nodrošināt gaisa plūsmu caur elpceļiem.

Ventilācijas traucējumi rada lielāku elpošanas darbu, ko pacients izjūt kā apgrūtinātu elpošanu (**elpas trūkumu jeb dispnoju (dyspnoe)**). Izteikta aizdusa ar **elpošanas palīg-muskulatūras iesaisti – ortopnoja (ortopnoe)**.

### Elpas trūkuma diferenciāldiagnostika

- **Torakāli un pulmonāli elpas trūkuma iemesli:**
  - HOPS;
  - bronhiālā astma;
  - aspirācija, balss spraugas (*glottis*) tūska, balss saišu disfunkcija;
  - plaušu emfizēma;
  - pneimonija;
  - pneimotorakss, ribu lūzumi, šķidrums pleiras telpā;
  - plaušu embolija u. c. plaušu slimības.
- **Kardiāli elpas trūkuma iemesli:**
  - sirds mazspēja;
  - akūts koronārs sindroms;
  - iedzimta sirdskaite (*Vitium cordis*), kardiomiopātijas;
  - mio- vai perikardīts;
  - šķidrums perikarda dobumā / tamponāde.
- **Ārpus krūškurvja / ekstratorakāli elpas trūkuma iemesli:**
  - hipoksija un anēmija, drudzis;
  - metabola acidoze;
  - centrālās nervu sistēmas (CNS), nervu, muguras smadzeņu slimības;
  - adipozitāte, izteikts ascīts;
  - emocionāli faktori (hiperventilācijas sindroms) un citi iemesli.

## Elpas trūkuma diferenciāldiagnožu iedalījums pēc simptoma ilguma

- **Akūts:** plaušu embolija, pneimotorakss, aspirācija, astmas lēkme, balsenes tūska, plaušu tūska, balss saišu disfunkcija.
- **Subakūts:** piemēram, pneimonija.
- **Hronisks:** HOPS, sirds mazspēja, emfizēma u. c.

## Diagnostiskas norādes akūta elpas trūkuma gadījumā

<b>Stridor:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inspirators: trahejas stenoze, balss spraugas (<i>glottis</i>) tūska, laringospazms.</li><li>• Ekspirators: bronhiālā astma, HOPS.</li></ul>
<b>Sāpes krūtīs:</b>	AKS, plaušu embolija, pneimotorakss.
<b>Nav elpošanas vienā pusē</b>	+ pieslāpējums: atelektāze vai daudz šķidrums pleiras telpā + hipersonora perkutora skaņa: pneimotorakss
<b>Bazāli pieslāpējums:</b>	+ trūkst balss drebēšanas ( <i>fremitus pectoralis</i> ): šķidrums pleiras telpā, augstu stāvoša diafragma
<b>Mitri trokšņi:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Krepitācija un drudzis: pneimonija</li><li>• Kreisā kambara mazspēja, plaušu tūska</li></ul>
<b>Hiperventilācija, parastēzijas, tetānija</b>	Hiperventilācijas sindroms
<b>Normāla atrade</b>	Plaušu tūska (tikai rentgenoloģiski atpazīstama), plaušu artērijās trombembolija (PATE) u. c.

## Dzīvību apdraudošas elpas trūkuma pazīmes

- Skābekļa saturācija  $SpO_2 < 90 \%$ .
- Elpošanas frekvence  $> 20$  reižu/min.
- Strauja elpas trūkuma attīstība.

## Ventilācijas traucējumu iedalījums

### 1. Obstruktīvi ventilācijas traucējumi

**Definīcija** Obstrukcija – elpceļu sašaurināšanās.

**Epidemioloģija** 90 % no visiem plaušu funkciju traucējumiem. Katram trešajam smēķētājam, kas vecāks par 40 gadiem, ir obstruktīvi ventilācijas traucējumi.

a. **Augšējo elpceļu obstrukcija:** no mutes / deguna līdz balsenei.

**Galvenais simptoms:** izteikts inspirators elpošanas ierobežojums; inspirators stridors – svilpjoši trokšņi ieelpā.

**Etioloģija:** aizkritusi mēle, *glottis* / balsenes tūska, epiglotīts, pseidokrups, aspirācija, audzēji, obstruktīvas miega apnojas sindroms, *n. recurrens* parēze, balss saišu disfunkcija.

b. **Apakšējo elpceļu obstrukcija:** no balsenes līdz terminālajām bronholām.

**Galvenais simptoms:** ekspirators elpošanas ierobežojums ar pagarinātu izelpu.

- Patoģenēze**
  - **Endobronhiāla obstrukcija:** piemēram,
    - muskuļu spazmu, gļotādas tūskas;
    - hipersekrēcijas, mukostāzes dēļ.
  - **Eksobronhiāla obstrukcija:** piemēram, bronhiolu kolapss izelpā sieniņas nestabilitātes dēļ emfizēmas gadījumā.
- Etioloģija**
  - Trahejas slimības: audzēji, rētošanās ar striktūru un/vai stenožu veidošanos, aspirācija, struma u. c.
  - Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) (90 %), emfizēma.
  - **Bronhiāla astma.**
  - **Citas plaušu slimības,** kas var sarežģīt obstruktīvus ventilācijas traucējumus, piemēram, bronhektāzes, silikoze.

## 2. Restriktīvi ventilācijas traucējumi

Plaušu tilpuma samazināšanās ierobežotās plaušu, krūškurvja un diafragmas sistēmas kapacitātes dēļ.

- Etioloģija:**
  - **Pulmonāla** restrikcija: piemēram, plaušu rezekcija, fibroze, sastrēgums plaušās.
  - **Pleirāla** restrikcija: šķidrums pleiras telpā, pleiras fibroze.
  - **Torakāla** restrikcija: piemēram, kifoskolioze, augstu stāvošs diafragmas kupols, elpošanas muskulatūras neiromuskulārs bojājums.
  - **Ekstratorakāla** restrikcija: adipozitāte.

## 3. Kombinēti restriktīvi obstruktīvi ventilācijas traucējumi.

# PLAUŠU FUNKCIONĀLĀ DIAGNOSTIKA

Plaušu funkcionālie testi ietver ventilācijas, perfūzijas un difūzijas mērījumus, ko papildina asins gāzu analīze. Ventilācijas mērījumi ir parastie diagnostiskie testi, bet difūzijas un perfūzijas mērījumus veic tikai specializētās plaušu funkcionālo izmeklējumu nodaļās.

Praksē plaušu funkcionālās diagnostikas izmeklējumiem ir jāatbild uz sešiem jautājumiem:

1. Vai pastāv klīniski nozīmīgi plaušu ventilācijas traucējumi?
2. Ja jā, vai tas ir obstruktīvs vai restriktīvs plaušu ventilācijas traucējums?
3. Vai obstrukcija ir atgriezeniska (reversibla)?
4. Kā plaušu funkcionālie mērījumi mainās uz terapijas fona?
5. Kāds ir plaušu darbības diapazons (piemēram, attiecībā uz izturību)?
6. Vai pastāv citi elpas trūkuma cēloņi, piemēram, traucētas gāzu apmaiņas dēļ?

Plaušu funkcionālie testi neļauj diagnosticēt kādu konkrētu plaušu slimību, tā nesniedz papildu informāciju, piemēram, lai diferencētu pneimoniju, tuberkulozi vai plaušu audzēju.

## Mērījumu metodes un plaušu funkcijas parametri

### I. Spirometrija

Klasiska plaušu funkcijas novērtēšanas metode ir spirometrija.

Metodes: a) **slēgta sistēma ar spirometru;**

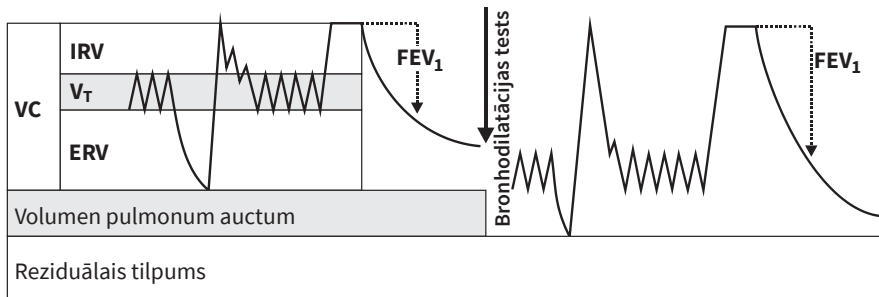
b) **atvērta sistēma ar pneimotahogrāfu un elektronisku plūsmas ātruma integrāciju.**

Nosaka:

a) statiskus lielumus (piemēram, vitālo kapacitāti) un

b) dinamiskus lielumus (piemēram, vienas sekundes kapacitāti  $FEV_1$ ).

Dinamisko plaušu tilpumu mērījums normālos apstākļos (pa labi) un elpceļu obstrukcijas gadījumā.



$V_T$  – elpošanas tilpums

$FEV_1$  – forsētās izelpas tilpums sekundē

VC – vitālā kapacitāte

$VC = IRV + VT + IRV$

*Volumen pulmonum auctum* – atgriezeniskas obstrukcijas gadījumā palielināts RV.

RV, veicot spirometriju, nav iespējams noteikt (nosaka, veicot ķermeņa plētismogrāfiju).

IRV – ieelpas rezerves tilpums

ERV – izelpas rezerves tilpums

RV – reziduālais tilpums

TLC – plaušu totālā kapacitāte –  $VC + RV$

### • Vitālā kapacitāte (VC)

Gāzes tilpums, ko var ieelpot no maksimālas izelpas stāvokļa līdz pilnai ieelpai. Forsētā vitālā kapacitāte (FVC), ko mēra straujas izelpas laikā, vienmēr ir mazāka par lēnām veiktu ieelpas VC. References vērtības ir atkarīgas no dzimuma, auguma un vecuma (piemēram, Eiropas Respiratorās biedrības (*European Respiratory Society, ERS*) vērtības). References vērtības ir atkarīgas no ķermeņa apstākļiem (BTPS apstākļiem – ķermeņa temperatūra, spiediens, saturācija (*body temperature, pressure, saturated*)).

#### **Samazinātas VC interpretēšana**

Restriktīvu ventilācijas traucējumu gadījumā ir samazināta VC. Tomēr arī izteiktas obstrukcijas gadījumā RV paaugstināšanās dēļ var novērot VC samazināšanos. Aprakstoši tas tiek saukts par ventilatora rezerves apjoma samazināšanos. Precīzai lieluma interpretācijai ir nepieciešama tālāka izmeklēšana.

- **Forsētās izelpas tilpums pirmajā sekundē (FEV<sub>1</sub>)**

Gāzes tilpums, kas izplūst no plaušām pirmās sekundes laikā maksimāli spēcīgas izelpas laikā, kas sāka pēc pilnas ieelpas = forsētās izelpas tilpums pirmajā sekundē (FEV<sub>1</sub>). Tiek vērtēta izmērītā absolūtā vērtība, kā arī tās attiecība pret faktisko izmērīto VC jeb relatīvā sekundes kapacitāte FEV<sub>1</sub> % VC = Tifno indekss. Tas ir svarīgs lielums, kas palīdz atšķirt obstrukciju no restrikcijas. Arī FEV<sub>1</sub> references lielumi ir atkarīgi no vecuma (sk. spirometrijas vadlīnijas).

**Samazināta FEV<sub>1</sub> interpretācija**

Aprakstoši to sauc par elpošanas plūsmas rezerves ierobežojumu.

**Iemesli:**

- endobronhiāla un ārpus bronhiāla obstrukcija;
- plaušu retrakcijas spēka samazinājums, elpošanas muskulatūras vājums.

FEV<sub>1</sub> samazinājums var būt arī izteiktas restrikcijas gadījumā, taču tad Tifno indekss būs normāls!

**FEV<sub>1</sub> vērtības trūkumi**

Vērtība ir atkarīga no pacienta sadarbības, kas var ietekmēt pareizu lieluma interpretāciju.

Relatīvais FEV<sub>1</sub> normas diapazons: ≥ 75 % (veciem cilvēkiem ≥ 70 %).

Ar pretvārsta (*check-valve*) fenomenu tiek apzīmēts bronhiolu kolapss nestabilos elpceļos izelpas laikā (piemēram, emfizēmas gadījumā). To var pazīt pēc agrīnas izelpas līknes ieliekumu forsētās izelpas manevra laikā ar sekojošu plakanāku līkni spirometrijā vai plūsmas-tilpuma diagrammā.

Bronhiolu kolapss izelpas laikā rada arī tā saukto gaisa slazda (*air-trapping*) fenomenu.

**Plūsmas-tilpuma diagramma**

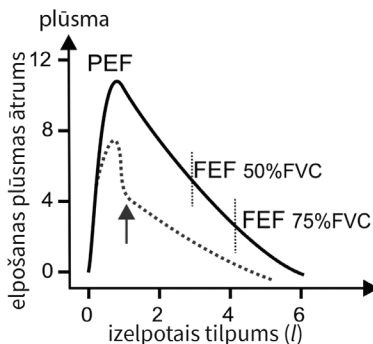
No izelpas plūsmas-tilpuma līknes var iegūt šādus parametrus, kas obstrukcijas gadījumā ir samazināti:

- PEF: *Peak expiratory flow* – izelpas maksimumplūsma (l/sec vai l/min). References intervāls ir atkarīgs no vecuma, dzimuma un pacienta auguma.

Pīķa plūsmas mērītāji tiek izmantoti pacientu diennakts ritma izmaiņu mērīšanai.

- MEF<sub>25,50,75</sub>: Maksimālā izelpas plūsmas ātrums – maksimālais plūsmas ātrums brīdī, kad plaušās atlicis 25, 50 vai 75 % no izelpojamā gaisa. MEF<sub>25</sub> un MEF<sub>50</sub> nav atkarīgi no izelpas spēka. Izolēts MEF<sub>25</sub> samazinājums liecina par sīko elpceļu elasticitātes zudumu, kas ir tipiska atrade smēķētājiem.

Attēlā redzama normāla plūsmas-tilpuma diagramma, kā arī līkne obstrukcijas un nestabilu elpceļu gadījumā ar agrīnu izelpas līknes ieliekumu (↑). Ar obstrukcijas smaguma pakāpi palielinās plūsmas-tilpuma līknes ekspiratorās daļas ieliekums.



## II. Elpceļu pretestības mērīšana (Rezistence – R)

Endobronhiālas obstrukcijas pierādīšanai vai noliegšanai. Rezistence galvenokārt norāda uz obstrukciju lielajos elpceļos. Sīkāku elpceļu obstrukciju var noteikt ar citām izmeklēšanas metodēm (piemēram, dinamiskā compliānce, sk. tālāk).

### Metodes:

- atvērtās ierīces: oscilācijas un pārtraukšanas metode;
- kabīnes metode: ķermeņa pletismogrāfija.

Pretestība ir intrabronhiālā spiediena mērs (kPa), kas ir jāizmanto, lai mutē (ar aizspiestu degunu) radītu gaisa plūsmu ar ātrumu 1 l/sec. Kopējās pretestības ( $R_t$ ) augšējā kopējā norma: 0,35 kPa/l/s.

Obstrukcijas smaguma pakāpes pēc pretestības lieluma (kPa/l/s):

- 0,35–0,6 – viegla
- 0,6–1,2 vidēji smaga
- > 1,2 smaga obstrukcija

Elpceļu pretestības lielums, kas mērīts ar kādu no trim minētajām metodēm, nav savā starpā īsti salīdzināms, bet korelē vieglas līdz vidēji smagas obstrukcijas diapazonā. Smagas obstrukcijas gadījumā precīzas vērtības sniedz tikai ķermeņa pletismogrāfija.

Elpceļu pretestībai novēro diennakts ritmu: visaugstākā pretestība ir agrā pēcpusdienā un agrās rīta stundās (ap pieciem no rīta) – astmas pacientiem elpas trūkuma lēkmes ir tieši agrās rīta stundās → objektivizē ar pacienta paša veikto pīķa plūsmas mērījumu.

### Samazināta FEV<sub>1</sub> interpretācija, izmantojot pretestības mērījumu:

- FEV<sub>1</sub> samazināts un palielināta pretestība – endobronhiāla obstrukcija (bronhiālā astma).
- FEV<sub>1</sub>, lai gan ir laba pacienta līdzestība, samazināts, bet pretestība normāla:
  - Perifēra obstrukcija (tā kā FEV<sub>1</sub> sniedz informāciju par visiem elpceļiem, bet pretestība tikai par centrālajiem).
  - Samazināts plaušu / krūškurvja retrakcijas spēks (emfizēma) un/vai izelpas elpošanas muskulatūras vājums.
  - Elpceļu sienīņas nestabilitāte, kas forsētas izelpas laikā kolabē – funkcionāla eksobronhiāla obstrukcija emfizēmas gadījumā.
  - Restriktīvi ventilācijas traucējumi (relatīva sekundes kapacitāte = FEV<sub>1</sub> %/VC = Tifno indekss normas robežās).

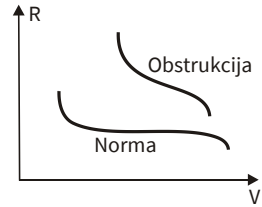
### • Bronhodilatācijas tests

Nosakot FEV<sub>1</sub> un elpceļu pretestību (R) pirms un aptuveni 10 min pēc bronholītiķu (bēta2 simpatomimētiķu, piemēram, 400 μg salbutamola) inhalācijas, jāspēj atšķirt atgriezenisku (bronhospazms) no neatgriezeniskas (piemēram, emfizēma) elpceļu obstrukcijas. Par pozitīvu bronhodilatācijas testu uzskata, ja novēro FEV<sub>1</sub> uzlabošanos vismaz par 12–15 % un 200 ml. Reversibilitātes testu var veikt arī ar inhalējamiem glikokortikoidiem, ko lieto četras nedēļas, pirms un pēc nosakot FEV<sub>1</sub> un R.

### • Elpceļu rezistences-tilpuma diagramma

Vienlaikus reģistrējot elpceļu pretestību (R) un elpošanas tilpumus (V), var izsekot elpceļu pretestības izmaiņām elpošanas cikla laikā. Veseliem cilvēkiem ieelpas un izelpas laikā elpceļu pretestība mainās minimāli, kas atspoguļojas kā praktiski horizontāla līkne. **Jaunieši ar normālu elpceļu pretestību var izelpot aptuveni 90 % no savas**

**VC, savukārt 70 gadu vecumā – tikai 65 %.** Pieaugot obstrukcijai, VC daļa, ko var izmantot bez palielinātas R un attiecīgi elpošanas darba, samazinās! No elpceļu pretestības-tilpuma līknes iespējams noteikt, kādu VC daļu pacients var izmantot elpošanai, bez kritiskas R un tādējādi elpošanas darba palielināšanās. Turklāt ir iespējams redzēt, vai pacients optimāli sadarbojas spirometrijas izmeklējumā (R pieaugums izelpas beigās – R samazinājums ieelpas beigās).



### III. Ķermeņa pletismogrāfijā izmērāmie parametri

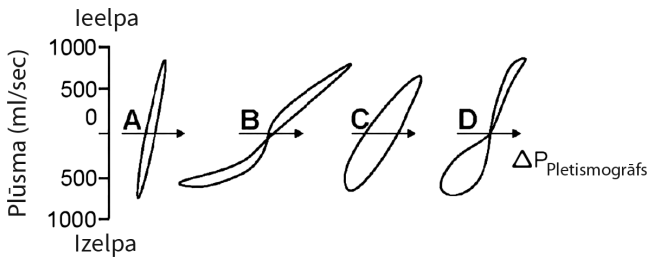
#### 1. Rezistence

Ķermeņa pletismogrāfija ļauj reģistrēt spiediena-plūsmas līkni.

Pēc Oma likuma  $R = U/1$  ir iespējams aprēķināt rezistenci (R).

Ierakstot aprēķinātās vērtības, izmantojot x-y-rakstītāju, iegūst cilpas, kas, palielinoties obstrukcijai, kļūst plakanākas. Diference starp ieelpas un izelpas spiediena cilpu vairs neiet caur nulles punktu – norāda uz gaisa slazdu.

#### Ķermeņa pletismogrāfijas līknes



$\Delta P_{pl}$  – pletismogrāfa spiediens

A – normāla spiediena-plūsmas diagramma

B – elpošanas līknes homogēnas obstrukcijas gadījumā

C – nehomogēna elpceļu obstrukcija, nulles punkta šķērsošana dažādos spiedienos

D – golfa nūjas formas pretestības līkne, ko novēro smagas obstrukcijas un elastiskā pretbēdzes spiediena zuduma gadījumā, elpceļu kolapss izelpā.

#### 2. Intratorakālais gāzes tilpums – IGV (sinonīms: torakāls gāzes tilpums, TGV).

Intratorakālais tilpums normālas izelpas beigās.

Palielināts rādītājs bieži ir novērojams obstruktīvu ventilācijas traucējumu un vienmēr emfizēmas gadījumā.

### IV. Plaušu-krūškurvja plastiskuma mērīšana, nosakot statisko komplianci (C)

Tas izmantojams arī kā audu stīvuma rādītājs. Tiek mērīts kā **plaušu tilpuma maiņa uz transpulmonālā spiediena atšķirības vienību** (mēra barības vada spiedienu ieelpas sākumā un beigās): citiem vārdiem sakot: cik liels gaisa tilpums ir pārvietojams ar konkrētu spiedienu? Jo zemāka ir vērtība (kompliancē), jo rigidāka plauša.



$C = \Delta V / \Delta p$ ; references intervāls 50–70 ml/mmbar.

**Nem vērā!** Statiskās compliances mērījums nozīmē: spiediena un tilpuma izmaiņas mērījums tiek veikts, ja notiek elpošanas apstāšanās vai ārkārtīgi lēna elpošana, jo palielinātas plūsmas pretestības gadījumā – un to nevajadzētu mērīt ar statisko complianci – plaušai ir nepieciešams ilgāks laiks, lai sevi uzpildītu.

**Piezīme.** Ja complianci nenosaka elpošanas apstāšanās laikā, bet dinamiskos apstākļos (pacients elpo ar attiecīgu metronoma noteiktu frekvenci), tiek iegūta **dinamiskā compliace**, ar ko var konstatēt elpceļu pretestību sīkajos bronhos. Dinamiskās compliances pieaugums tiek uzskatīts par jutīgu parametru **perifēro elpceļu obstrukcijas** noteikšanai. Vienlaikus ar dinamisko complianci var izmērīt arī elpošanas darbu (spiediens · tilpums).

### Kopsavilkums

	Restrikcija	Obstrukcija	Emfizēma
Vitālā kapacitāte (VC)	↓	(↓)	↓
FEV <sub>1</sub> % VC	Normāls	↓	↓
TLC, TGV, RV	↓	(↑)	↑
Pretestība	Normāls	↑	↑
Statiskā compliace	↓	Normāls	Normāls

TLC – totālā plaušu kapacitāte

RV – reziduālais tilpums

TGV – torakālais gāzu tilpums

FEV<sub>1</sub> % VC – Tifno indekss

Obstruktīvi ventilācijas traucējumi ar laiku izraisa plaušu “uzpūšanos” (emfizēmu) un relatīvi ātri attīstās hipoksija, kam seko arī hiperkapnija (ogļskābās gāzes uzkrāšana). Turpretim restriktīvi traucējumi relatīvi vēlu izraisa izmaiņas asins gāzu sastāvā. Līdz ar to obstruktīviem ventilācijas traucējumiem ir smagākas sekas, un salīdzinājumā ar restrikciju tie agrīnāk rada sūdzības!

### Provokācijas testi

- **Metaholīna tests** bronhu hiperreaktivitātes diagnosticēšanai.
- **Specifiski inhalācijas testi**, lai identificētu alergēnus (sk. nodaļu “Bronhiālā astma”).

### Ergospirometrija (CPX – *cardiopulmonary exercise testing*)

Sinonīms: spiroergometrija.

**Kvantitatīva metode fizisko spēju noteikšanai.** Pieaugot fiziskai slodzei, notiek **maksimālā skābekļa patēriņa** (maks. VO<sub>2</sub>) un skābekļa uzņemšana pie anaerobā sliekšņa (VO<sub>2</sub>AT) neinvazīva mērīšana, izmantojot elpošanas analīzi. Maksimālais VO<sub>2</sub> saskaņā ar **Fika (Fick's) principu** ir lineārs attiecībā pret maksimālo sirds izviedi, un to uzskata par zelta standartu fizisko spēju novērtēšanai. Pie anaerobā sliekšņa, sākot anaerobās enerģijas un laktātu produkcijai, CO<sub>2</sub> piegāde palielinās vairāk nekā O<sub>2</sub> uzņemšana: maksimālais VO<sub>2</sub> ir motivācijas atkarīgs. VO<sub>2</sub>AT ir motivācijas neatkarīgs un līdz ar to ir īpaši novērtējams lielums. Spiroergometrijai ir kardiāls (priekšlaicīgi sasniegta maksimālā

sirdsdarbības frekvence, reducēts  $VO_2/HF$ ), ventilators (elpošanas mehānika) un pulmonāls ierobežojums (alveoloarteriālā  $O_2$  diference  $AaDO_2$ ). Metode nesniedz konkrētu diagnozi, tomēr ir svarīgs orientieris elpas trūkuma diferenciāldiagnostikā.

## Difūzijas traucējumi

### etioloģija

- Plaušu fibroze ar pārmaiņām alveolokapilārajā membrānā – alveolārais epitēlijs (1. un 2. tipa pneimocīti), bazālā membrāna, interstīcijs, kapilāru endotēlijs.
- Emfizēma.
- Kreisā kambara mazspēja ar sastrēgumu plaušās, plaušu tūska.
- Pneimonija.
- Recidivējoša plaušu artēriju trombembolija.
- Samazinātu difūzijas kapacitāti var izraisīt arī izteikta anēmija.

Tā kā ogļskābās gāzes šķīdība ir 20 reizu lielāka nekā skābeklim, sākotnēji difūzijas traucējumi izraisa hipoksēmiju bez ogļskābās gāzes paaugstināšanās. Tieši pretēji: kompensatoras hiperventilācijas dēļ sākotnējās stadijās rodas hipokapnija.

**Difūzijas kapacitāte – plaušu pārnese koeficients (DL)** – gāzes daudzums, kas noteiktā laika vienībā un alveolokapilārā spiediena diferencē difundē kapilārajās asinīs. (vienība: ml/min · kPA).

**Pārnese koeficients** – difūzijas spēja saistībā ar ventilējamo plaušu tilpumu (DL/VA). Metodisku iemeslu dēļ nav iespējams noteikt skābekļa difūzijas spēju, līdz ar to praksē izmanto CO (DLCO). Smēķētājiem ir zems DLCO, jo viņiem asinīs ir palielināts COHb.

**Nem vērā!** Pazemināta difūzijas kapacitāte un pazemināts pārnese koeficients – difūzijas traucējumi (piemēram, plaušu fibroze).

Pazemināta difūzijas kapacitāte un normāls pārnese koeficients – samazināta difūzijas virsma bez difūzijas traucējuma (piemēram, pneimonektomija).

Normāla vērtība (DLCO)	≥ 75 % no references
Viegls ierobežojums	74–60 % no references
Vidēji smags ierobežojums	59–50 % no references
Smags ierobežojums	< 50 % no references

Jutīgs difūzijas traucējumu parametrs ir arī arteriālais  $pO_2$  samazinājums ergometrijas slodzes laikā.

## Perfūzijas traucējumi

### patoģenēze

1. **Arteriālās asins apgādes traucējumi**, piemēram, plaušu artēriju trombembolija.
2. **Traucējumi kapilārajā sistēmā:**
  - a) kapilāru zudums destruktīvu plaušu slimību gadījumā;
  - b) **lokāls alveolokapilārais reflekss**, saukts arī par Eilera-Liljestranda refleksu (*Euler-Liljestrand*), un reģionāla alveolāra hipoventilācija:  
Vietēja alveolāra hipoventilācija rada mazo plaušu artēriju konstrikciju nepietiekami ventilētajos plaušu apvidos → asinsapgādes pārsadele uz labāk ventilētiem apvidiem un pulmonāla hipertensija.
3. **Venozās drenāžas traucējumi:** piemēram, kreisā kambara mazspēja vai mitrālā stenozē.

**Diagnostika** Angio-MRT, Angio-DT, plaušu perfūzijas scintigrāfija (ar  $^{99m}\text{Tc}$  iezīmētu albumīnu), digitālā subtrakcijas angiogrāfija (DSA), pulmonālā angiogrāfija.

## Sadales traucējumi

1. **Ventilācija** (atšķirīgi ventilētas plaušu daļas).
  - Īpaši obstruktīvu ventilācijas traucējumu gadījumā.
2. **Ventilācijas / perfūzijas attiecība**  
(normā miera stāvoklī alveolas tiek ventilētas ar 4 l gaisa / minūtē un apasiņotas ar 5 l asiņu / minūtē:  $V/P = 4 : 5$  jeb 0,8)
  - **šunta efekts:** pietiekama perfūzija, taču nepietiekami ventilētas alveolas ( $V/P < 0,8$ );
  - **mirušās telpas efekts:** ventilētas, taču nepietiekami apasiņotas alveolas ( $V/P > 0,8$ ).

Skābekļa ventilāciju var izmantot, lai atšķirtu **funkcionālo šuntu sadales traucējumu gadījumā** no anatomiska šunta (piemēram, iedzimts sirds kreisās puses savienojums ar labo): tikai funkcionāla šunta gadījumā, pievadot skābekli, uzlabosies arteriālo asiņu piesātinājums.

## Asins gāzu analīze

galvenie plaušu uzdevumi ir:

1. **asiņu oksigenācija, uzņemot skābekli;**
2. **ogļskābās gāzes izvade un skābju-bāzu līdzsvara regulēšana.**

Mērījumi, kas novērtē elpošanas efektivitāti, ir:

- **arteriālais  $\text{pO}_2$  un  $\text{O}_2$  piesātinājums:**

Tā kā S veida  $\text{O}_2$  piesātinājuma līknē augstu piesātinājuma līmeņu diapazonā nelielas  $\text{O}_2$  saturācijas izmaiņas ir saistītas ar izteiktām  $\text{pO}_2$  izmaiņām, šajā diapazonā  $\text{pO}_2$  noteikšana ir precīzāka. Turpretī izteikti samazinātu  $\text{pO}_2$  vērtību laukā  $\text{O}_2$  piesātinājums ir jutīgāks parametrs.

**Metode** Kapilāro asiņu ņemšana no hiperemētiskās ausu līpiņas;  $\text{O}_2$  saturācijas mērījums ar pulsa oksimetru ( $\text{SpO}_2$ ).

### Fizioloģiski pO<sub>2</sub> vērtības līdz ar vecumu samazinās:

Normālas pO<sub>2</sub> vērtības: 70–100 mmHg (atkarībā no vecuma)

SpO<sub>2</sub> (%):

- ≥ 95 norma
- 90–94 vieglas pakāpes
- 85–89 vidēji smagas
- < 85 smagas pakāpes hipoksēmija

#### • Arteriālais pCO<sub>2</sub>

Norma vecuma neatkarīga

Vīriešiem: 35–46 mmHg

Sievietēm: 32–43 mmHg

#### • pH vērtība: norma 7,35–7,45

(Standartbikarbonātus un citas detaļas skatīt skābju-bāzu līdzsvara nodaļā)

Ja elpošanas mazspējas gadījumā ir nepieciešams atšķirt manifestus un latentus traucējumus, nepieciešams veikt asins gāzu analīzi miera stāvoklī un veicot stresa testu.

#### • Skābekļa saturs

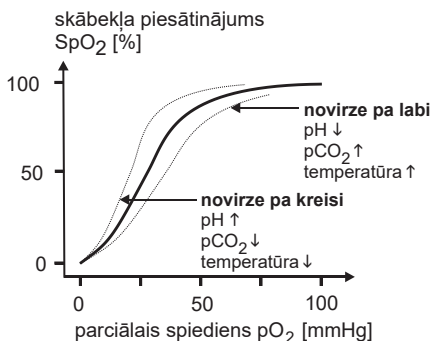
Par orgānu nodrošinājumu ar skābekli atbilst ne tikai arteriālais pO<sub>2</sub> un SpO<sub>2</sub>, bet vēl nozīmīgāks ir skābekļa saturs, tātad produkts no skābekļa piesātinājuma un hemoglobīna satura asinīs.

O<sub>2</sub> saturs arteriālajās asinīs:

$$\text{CaO}_2 \text{ (ml/dl)} = \text{SaO}_2[\%] / 100 \cdot \text{Hb [g/dl]} \cdot 1,34 + \text{PaO}_2 \text{ [mmHg]} \cdot 0,0031.$$

Norma vīriešiem: 20,4; sievietēm – 18,4 ml O<sub>2</sub>/dl.

Līdz ar to O<sub>2</sub> saturs ņem vērā skābekļa nesēju nozīmi šūnu apgādē ar O<sub>2</sub>.



## Kapnometrija

### Definīcija

1. **Neinvasīva metode nepārtrauktai CO<sub>2</sub> satura uzraudzībai izelpotajā gaisā** (izmantojot infrasarkanu staru spektrometriju); nodrošina ventilējamo pacientu uzraudzību anestēzijā un intensīvajā medicīnā, kā arī nepareizas intubācijas novēršanai (CO<sub>2</sub> neizdalās no kuņģa) u. c.

Parciālā CO<sub>2</sub> norma ir 33–43 mmHg.

2. **Transkutāna CO<sub>2</sub> parciālspiediena mērīšana** nodrošina CO<sub>2</sub> parciālspiediena pārmaiņu konstatēšanu ilgākā laika periodā (piemēram, miega laikā). Transkutālais CO<sub>2</sub> spiediens ir augstāks (par aptuveni 5 mmHg) nekā kapilārais. Tehnisku iemeslu dēļ absolūto vērtību izmantošana ir ierobežota, taču to izmaiņas ir ļoti stabilas.

**Uzmanies!** Ādas patoloģijas, slikta mikrocirkulācija.

### CO mērīšana izelpotajā gaisā

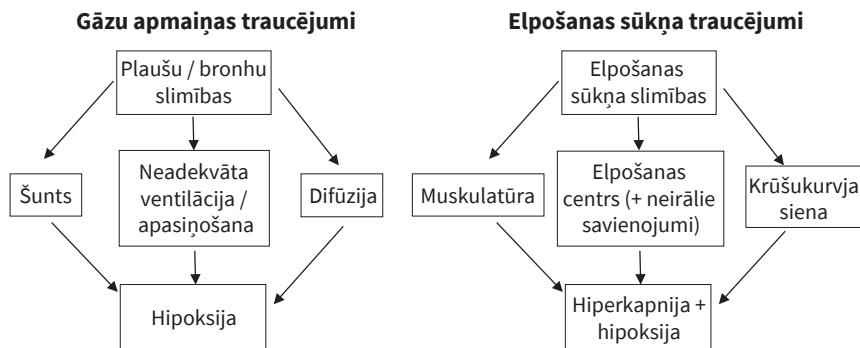
References vērtības: nesmēķētājiem ≤ 5 ppm

Smēķētājiem: CO vērtības mainās proporcionālo (līdz 50 ppm) atkarībā no cigarešu patēriņa.

# ELPOŠANAS MAZSPĒJA [J96.99]

## Definīcija Respiratoro sistēmu veido:

1. **plaušas** ar bronhiem un alveolām, kas nodrošina gāzu apmaiņu;
2. **elpošanas sūknis**, kas sastāv no krūškurvja, elpošanas muskulatūras un smadzeņu elpošanas centra ar elpošanas muskulatūras inervāciju caur muguras smadzenēm.



Hipoksiska elpošanas mazspēja (1. tips)  
**(Plaušu parenhīmas slimības, pulmonāla nepietiekamība)**

Hiperkapniska elpošanas mazspēja (2. tips)  
**(Elpošanas sūkņa slimības, ventilatorā nepietiekamība)**

## Etioloģija

### A. Dažādas izcelsmes plaušu slimības.

### B. Elpošanas sūkņa slimības:

1. **Elpošanas regulācijas traucējumi:** piemēram, insults, intoksikācija, galvas smadzeņu trauma.
2. **Muguras smadzeņu bojājums:** piemēram, poliomiēlīts, traumatiskais bojājums.
3. **Neiromuskulārs bojājums:** piemēram, miastēnija (*Myasthenia gravis*), amiotrofā laterālā skleroze (ALS), stingumkrampji (*tetanus*), botulisms, intoksikācija (holīnesterāžu inhibitori, kurare).
4. **Krūškurvja sienas vai pleiras slimības:** piemēram, ribu lūzumi, ventiļa pneimotorakss, liels šķīduma daudzums pleiras telpā.
5. **Augšējo elpceļu obstrukcija:** piemēram, balss spraugas (*glottis*) tūska, laringospazms, svešķermeņu aspirācija.

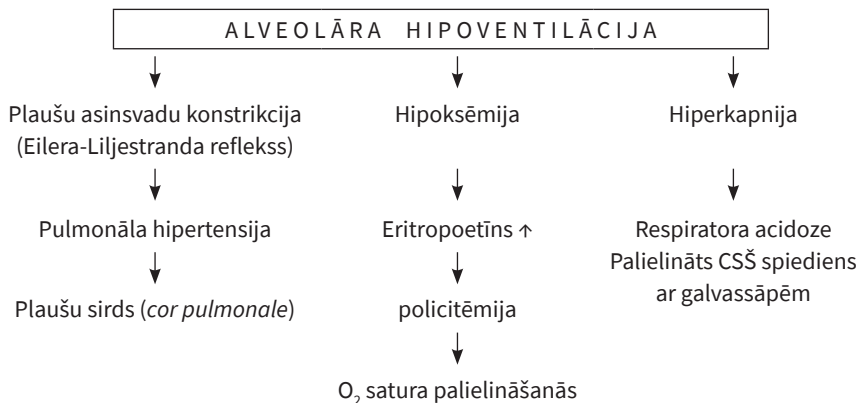
### C. Kardiāli iemesli: plaušu tūska.

**Patogēnēze** Atkarībā no diviem elpošanas sistēmas nodalījumiem (plaušas un elpošanas sūknis) patofizioloģiski izšķir divas elpošanas mazspējas formas:

1. **Gāzu apmaiņas traucējumi ar primāru skābekļa trūkumu** (hipoksiska nepietiekamība) plaušu slimību dēļ.

2. **Samazināts elpošanas minūtes tilpums (hipoventilācija)** elpošanas sūkņa slimību dēļ. Šajā gadījumā primāri pieaug ogļskābās gāzes saturs arteriālajās asinīs (hiperkapnija) un tikai sekundāri attīstās hipoksija (hiperkapniska nepietiekamība).

**Plaušu slimības sākotnēji izraisa hipoksisku nepietiekamību.** Tik ilgi, kamēr ventilācija var tikt pietiekami kāpināta, ogļskābās gāzes daudzums saglabājas normāls vai samazinās hiperventilācijas dēļ.



### Klīniskā aina

1. **Akūta respiratorā nepietiekamība** (piemēram, augšējo elpceļu obstrukcija): smags elpas trūkums, cianoze, nāves bailes, apziņas traucējumi.

2. **Hroniska respiratorā nepietiekamība:**

- **Pirmais tips: plaušu slimību gadījumā (hipoksiska respiratorā nepietiekamība – plaušu parenhīmas bojājums):** elpas trūkums, cianoze, motors nemiers, apjukums, apziņas traucējumi, tahikardija, iespējami sirds ritma traucējumi. Ilgstošas hipoksijas gadījumā papildus arī policitēmija, pulksteņstikla nagī, bungvāļlīšu pirksti.
- **Otrais tips: elpošanas sūkņa darbības traucējumi ar hipoventilāciju (hiperkapniska respiratorā nepietiekamība – elpošanas sūkņa bojājums):** elpas trūkums, miega traucējumi, rīta galvassāpes, miegainība dienas laikā, samazinātas darbības spējas ar koncentrēšanās grūtībām.

### Diagnostika Arteriālo asins gāzu analīze un nakts asins gāzu monitorings:

Ja elpošanas sūkņa darbības traucējumi vēl tiek kompensēti, tad elpošanas frekvences pieaugums saglabā  $p\text{CO}_2$  normas robežās, hiperkapnija attīstās tikai dekompensētu traucējumu gadījumā. Bieži vien šīs vērtības dienas laikā, kamēr pacients ir nomodā, ir normas robežās, savukārt naktī, miega laikā, jau novēro izteiktu  $p\text{CO}_2$  palielināšanos. Nepārtraukta nakts mērījuma nodrošināšanai ir piemērota kapnogrāfija ( $\text{CO}_2$  satura noteikšana izelpotajā gaisā) vai transkutāna  $p\text{CO}_2$  pierakstīšana.

- **Hipoksēmiska nepietiekamība (pirmais tips):** pazemināts  $p\text{O}_2$ .
- **Hiperkapniska nepietiekamība (otrais tips):** vispirms paaugstināts  $p\text{CO}_2$ , sekundāri pazemināts  $p\text{O}_2$ .

- **Latenti:** asins gāzu izmaiņas tikai fiziskas slodzes laikā vai miegā.  $\text{HCO}_3$  paaugstināšanās no rīta varētu netieši norādīt uz hiperkapniju un acidozi miega laikā.
- **Manifesti:** asins gāzu izmaiņas miera stāvoklī.

### Asins gāzes ar papildu $\text{O}_2$ pievadi

Cianoze (hipoksija), kas radusies plaušu slimību gadījumā, uzlabojas, papildus pievadot skābekli, bet iedzimtu sirdskaišu ar labās-kreisās puses šuntu gadījumā skābekļa papildu pievade cianozi (hipoksiju) tik ievērojami neuzlabo.

### Asins gāzes pirms un pēc dozēta slodzes testa

Hipoksiskas elpošanas mazspējas gadījumā, ko rada ventilācijas-perfūzijas-pārsadales traucējumi, slodzes laikā novēro arteriālā  $\text{pO}_2$  pieaugumu, savukārt difūzijas traucējumu gadījumā – tā samazinājumu.

### Terapija

1. **Etioloģiska terapija:** pamatslimības ārstēšana.
2. **Hroniskas respiratorās nepietiekamības simptomātiska terapija:**
  - ilgstoša skābekļa terapija hipoksiskas elpošanas mazspējas gadījumā;
  - neinvazīva ventilācija hiperkapniskas elpošanas mazspējas gadījumā.

**A. Ventilācijas iespējas elpošanas sūkņa nepietiekamības gadījumā (ventilatorā nepietiekamība):**

  - **Intermitējoša neinvazīva ventilācija – NIV.** Ventilāciju nodrošina caur deguna vai sejas masku. NIV var būt kā spiediena, tā tilpuma kontrolēta. Spiediena ventilācija biežāk tiek veikta kā spiediena kontrolēta *pressure controlled ventilation* (PCV) vai spiediena atbalsta ventilācija *pressure support ventilation* (PSV). PSV aktivē pats pacients. Visbiežāk NIV tiek veikta ar pozitīvu spiedienu (*noninvasive positive pressure ventilation*, NPPV).

**Indikācijas:** NIV var izmantot kā īslaicīgu terapiju pastāvošas plaušu slimības akūtas dekompensācijas gadījumos, kā arī kā ilgstošu, intermitējošu ventilāciju mājas apstākļos. Indikācijas NIV izmantošanai ir, piemēram, kardiālas dekompensācijas plaušu tūskas izraisīta hipoksēmiska respiratorā nepietiekamība un HOPS, neiromuskulāru slimību vai smagas kifoskoliozes radīta hiperkapniska respiratorā nepietiekamība. NIV pasargā tam piemērotus pacientus no riskiem un iespējamām endotraheālās intubācijas komplikācijām (nozokomiāla pneimonija, atradināšana no ventilācijas un tās problēmas).

  - **Invazīva ventilācija – intubācija.**

**Indikācijas:** smaga respiratorā dekompensācija ar muskulatūras nogurumu, hiperkapniju, somnolenci, neveiksmīgs NIV.

**B. Ilgtermiņa  $\text{O}_2$  terapija (LTOT – long term oxygen therapy:  $\text{O}_2$  terapija → 16 h/dnn).**

**Indikācijas:** plaušu slimības izraisīta hroniska hipoksija ( $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg; plaušu sirds (*cor pulmonale*) vai policitēmijas gadījumā robežvērtība ir 60 mmHg) **bez noslieces uz hiperkapniju.** Pacientus, kuri miera stāvoklī neatbilst šiem kritērijiem un kuriem nav nepieciešams skābeklis, bet fiziskas slodzes laikā tas ir vajadzīgs, var nodrošināt ar skābekļa koncentratoriem un  $\text{O}_2$  pievadi fiziskas slodzes laikā, ja tas uzlabo viņu funkcionālās spējas. Pacienti tiek izmeklēti kā miera, tā arī fiziskas

slodzes un nakts laikā ar un bez skābekļa. Tiek noteikts litru daudzums minūtē, kas palielina skābekļa parciālo spiedienu miera un fiziskas slodzes laikā vismaz līdz 60 mmHg. Progresējošas slimības gadījumā  $pO_2$  palielinājums vismaz par 10 mmHg arī ir pietiekams. Papildus  $O_2$  pievade nedrīkst vienlaikus radīt  $CO_2$  pieaugumu (apnojas risks). Visai informācijai būtu jābūt norādītai pacienta t. s. "skābekļa pasē". Kā stacionāra / mājas apstākļu  $O_2$  padeves avots kalpo  $O_2$  koncentrators (*concentrate oxygen, COX*). Šķidrās skābekļa sistēmas (*liquid oxygen, LOX*) ir piemērotas izmantošanai mobilajās iekārtās.

Gāzveida  $O_2$  augstspiediena iekārtās tiek izmantots tikai nepieciešamības gadījumā neatliekamās situācijās.

Pastāvīga skābekļa terapija uzlabo dzīves kvalitāti, izturību un hipoksēmisku pacientu izdzīvošanu.

**Atceries!** Elpošanu nomācoši medikamenti (piemēram, morfijs, diazepāms, barbiturāti) respiratorās nepietiekamības gadījumā ir **kontrindicēti!** Pacientiem ar refraktāru elpas trūkumu sakarā ar terminālu plaušu slimību morfija ievade ir noderīga paliatīvas terapijas nolūkos. Ir nepieciešama rūpīga uzraudzība un gatavība nepieciešamības gadījumā uzsākt NIV.

### Norādījumi skābekļa terapijas nepieciešamībai:

- **Hipoksiska respiratorā nepietiekamība** (pazemināts  $pO_2$ ). Cianotisks pacients ar hipoksiju,  $pCO_2$  normāls:  $O_2$  pievade.
- **Hiperkapniska respiratorā nepietiekamība** (pazemināts  $pO_2$ , paaugstināta  $pCO_2$ ). Skābekļa pievade var radīt hiperkapnijas pastiprināšanos. Tāpēc nepieciešama pacienta stingra uzraudzīšana un nepieciešamības gadījumā NIV uzsākšana.

### 3. Plaušu transplantācija (LTX):

Vācijā 300–400 transplantāciju gadā; biežākās diagnozes: HOPS, plaušu fibroze, cistiskā fibroze. Latvijā plaušu transplantācija pagaidām netiek veikta.

Procedūra:

- Bilaterāla plaušu transplantācija (*BLTX*): aptuveni 80 % plaušu emfizēmas, cistiskās fibrozes gadījumos.
- Unilaterāla (*single lung*) plaušu transplantācija (*SLTX*): piemēram, plaušu fibrozes gadījumā.
- Sirds un plaušu transplantācija (*HLTX*): neatgriezenisku sirds un plaušu bojājuma gadījumos, piemēram, smaga pulmonālā hipertensija.

**Indikācijas** Terminālas plaušu slimības, medikamentozas terapijas neesamība vai neefektivitāte, dzīves ilgums mazāk par diviem gadiem, rehabilitācijas potenciāls, ķermeņa masa starp 80 % un 120 % no ideālā svara, apmierinošs sociālais stāvoklis tālākai uzraudzības nodrošināšanai.

**Kontrindikācijas** Sk. nodaļu par sirds transplantāciju.\*

\* Sirds transplantācija. Gerds Herolds un līdzautori. *Iekšējīgās slimības. Kardioloģija*. Roberts Feders (tulks.). Rīga: Jāņa Rozes apgāds, 2017, 167.–170. lpp.



Pēc transplantācijas – imūnsupresīva terapija ar kortikosteroīdiem, ciklosporīnu A, azatiopriņu.

### **Komplikācijas**

1. **Primāra transplantāta disfunkcija** (*primary graft dysfunction, PGD*).
2. **Infekcijas:** svarīgākā virālā infekcija: CMV.
3. **Akūta atgrūšanas reakcija jeb treme.**
4. **Hroniska transplantāta disfunkcija** (*chronic lung allograft dysfunction, CLAD*) kā obliterējošā bronhiolīta sindroms (BOS). Agrīns simptoms: FEV<sub>1</sub> samazināšanās. Terapija: imūnsupresīvās terapijas optimizēšana.

**Citas komplikācijas** Bronhiālās anastomozes dzišanas traucējumi (diegu dehiscence, rētas striktūras), imūnsupresīvās terapijas blaknes, posttransplantācijas limfoproliferatīvas slimības un malīgnomas kā vēlīnas komplikācijas.

**Rezultāti** Gada dzīvildze: aptuveni 75 %, 10 gadu dzīvildze – 40 %.

## **Heroīna pārdozēšana [T40.1]**

**Diagnostika** Jauni pacienti bezsamaņā ar elpošanas traucējumiem un miozi, injekciju pēdas rokās vai citās ķermeņa daļās, šļirces pacientam tuvumā, apkārtnes anamnēze.

**Diferenciāldiagnoze** Saindēšanās ar alkilfosfātu: mioze, pastiprināta siekalošanās, plaušu tūska (→ neatliekama terapija ar atropīnu augstās devās; elpināšana ar respiratoru vai AMBU maisu, nevis mute mutē vai degunā, jo saindēšanās risks palīdzības sniedzējam! Tālāka terapija intensīvās terapijas nodaļā).

**Terapija** **Palīdzības sniedzējam sevi jāpasargā no VHB, VHC, HIV!** Iespēju robežās elpināšana un morfīna antagonists – naloksons: sākotnēji 1 ampula = 0,4 mg (ar 10 ml NaCl 0,9 %) intravenozi (blaknes: slikta dūša, vemšana, opiātu atcelšanas sindroma izraisīšana). Laikus ievadīts naloksons ātri vien atjauno elpošanu. Skābekļa saturācijas uzlabošanu var kontrolēt ar pulsa oksimetriju. Tā kā naloksona darbības laiks ir aptuveni 30–45 minūtes, pacients ir jānovēro, un atkārtota elpošanas nomākuma gadījumā tas ir jāievada vēlreiz (hospitalizācija); dezintoksikācija un atmešanas terapija.

# AKŪTS RESPIRATORĀ DISTRESA SINDROMS (ARDS) – AKŪTA ELPOŠANAS MAZSPĒJA [J80]

**Definīcija** Akūta elpošanas mazspēja dažādu iemeslu izraisīta difūza plaušu bojājuma dēļ.

- Akūts sākums (nedēļas laikā).
- Rentgenoloģiski (RTG vai DT) **bilaterāli** difūzi aizēnojumi.
- **Noliegta kardiogēna plaušu tūska (ehoKG) vai hiperhidratācija.**

PCWP < 18 mmHg/eho.

**Izšķir trīs ARDS smaguma pakāpes** (*American-European-Consensus Conference on ARDS* 2012, Berlin):

- **Smagas pakāpes ARDS**, ja  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg un  $\text{PEEP} \geq 5$  cm H<sub>2</sub>O.
- **Vidēji smagas pakāpes ARDS**, ja  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 101-200$  mmHg un  $\text{PEEP} \geq 5$  cm H<sub>2</sub>O.
- **Vieglas pakāpes ARDS**, ja  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201-300$  mmHg un  $\text{PEEP} \geq 5$  cm H<sub>2</sub>O.

## Paskaidrojumi:

PCWP – plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens

PaO<sub>2</sub> – skābekļa parciālais spiediens arteriālajās asinīs

FiO<sub>2</sub> – ieelpotā skābekļa frakcija

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – Horovica (*Horowitz*) indekss → aprēķina piemērs:

Veseliem: PaO<sub>2</sub> = 100 mmHg, FiO<sub>2</sub> = 0,2 (istabas gaiss 20 % O<sub>2</sub>): PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 100/0,2 = 500

PEEP – pozitīvs beigu izelpas spiediens

**Epidemioloģija** Sastopamība: dažādi dati (5–50 no 100 000 gadā).

## Etioloģija

### 1. Tiešs plaušu bojājums:

- pneimonija (biežākais iemesls): papildu plaušu bojājums, kas pārsniedz pašas pneimonijas apjomu;
- plaušu transplantācija;
- kuņģa satura aspirācija;
- saldūdens / sālsūdens aspirācija (stāvoklis tuvu noslīkšanai);
- toksisku gāzu ieelpošana (piemēram, NO<sub>2</sub>, izplūdes gāzes);
- hiperbāra skābekļa ieelpošana;
- saindēšanās ar narkotikām, medikamentiem, parakvātu.

### 2. Netiešs plaušu bojājums:

- **sepsē;**
- **politrauma un tauku embolija**, apdegumi;
- masīva transfūzija (*transfusions-related acute lung injury, TRALI*);
- šoks, patēriņa koagulopātija;
- akūts pankreatīts.

**Patogēnēze** Trīs stadijas:

- I. **Eksudatīvā fāze** – paaugstināta kapilāru caurlaidība un intersticiāla plaušu tūska.
- II. **I un II tipa pneimocītu bojāeja** → tādējādi tiek traucēta surfaktanta sintēze (virsmas aktīvā viela) → šķidrums uzkrāšanās alveolās (**alveolāra plaušu tūska**), hialīno

membrānu veidošanās, mikroatelektāzes, intrapulmonālo šuntu veidošanās → hipoksija.

III. **Proliferatīvā fāze** – plaušu fibrozes attīstīšanās un alveolāro kapilāru endotēlija proliferācija → perfūzijas un difūzijas pasliktināšanas; neatgriezeniska stadija.

### **Klīniskā aina Trīs stadijas:**

- I. Hipoksēmija un hiperventilācija ar respiratoru alkalozī.
- II. Progresējošs elpas trūkums, sākotnējas izmaiņas plaušu rentgenogrammā (abpusēji difūzi aizēnojumi).
- III. Otrā tipa elpošanas mazspēja (hipoksēmija un hiperkapnija), respiratorā acidoze, progresējošas pārmaiņas plaušu rentgenogrammā.

**RTG/DT-thorax** Kontrole dinamikā! Abpusēji difūzi aizēnojumi (DD: pneimonija – bieži vienpusēja).

**EhoKG** Sirds kreisā kambara mazspējas noliegšana (iemesls kardiālai plaušu tūskai).

**Plaušu funkcionālie testi** Agrīni samazinās compliānce un difūzijas kapacitāte (pārneses faktors), asins gāzu analīze: sākotnēji tikai hipoksēmija, vēlāk arī hiperkapnija.

**BAL** Paaugstināts granulocītu skaits.

### **Diferenciāldiagnoze**

- Sirds kreisā kambara mazspēja ar plaušu tūsku (paaugstināts pulmonālo kapilāru ķīlēšanās spiediens – ARDS gadījumā tas ir normāls < 18 mmHg).
- Pneimonija (visbiežāk vienpusējs aizēnojums plaušās).
- Plaušu tūska nieru mazspējas gadījumā (paaugstināts kreatinīns).
- Plaušu artēriju trombembolija (flebotromboze, sirds labās puses pārslodze, plaušu perfūzijas scintigrāfija).

### **Diagnostika Trīs diagnostiskie kritēriji:**

- etioloģiska faktora esamība;
- refraktāra arteriāla hipoksēmija;
- rentgenoloģiski: difūzi abpusēji aizēnojumi plaušās bez kardiālas plaušu tūskas norādēm (ehoKG, normāls PCWP < 18 mmHg).

### **Terapija**

1. **Etioloģiska:** ārstēt cēloni (pneimonija, sepse, pankreatīts u. c.).
2. **Simptomātiska** (sk. arī sadaļu par respiratoru nepietiekamību).
  - Piepacelta ķermeņa augšdaļa (45°) un plaušas saudzējoša ventilācija ar zemu pīķa spiedienu (< 30 mbar), pietiekami augstu PEEP (9–12 mbar) un zemu elpošanas tilpumu (5–8 ml/kg). Intermitējoša pacienta pozicionēšana uz vēdera, dorsālu atelektāžu profilaksei (PROSEVA pētījums).Viegla hiperkapnija ir pieļaujama (permisīva hiperkapnija), ja  $pO_2 > 60$  mmHg vai  $SO_2 > 92$  %.

**Indikācijas** Hipoksija, neskatoties uz  $O_2$  pievadi caur nazālām kanilēm.

**Komplikācijas** Ilgstoša ventilācijas ar augstu spiedienu (barotrauma) un toksiska  $O_2$  koncentrācija pievadītājā gaisā var pastiprināt plaušu bojājumu →  $FiO_2$  uzturēt pēc iespējas zemāku un vajadzības gadījumā sākt *ECMO*.

- Ja iespējams, spontāna elpošana BIPAP režīmā.

- **Komplikāciju ārstēšana:** infekcijas, akūta nieru mazspēja u. c.
  - **Ekstrakorporāla membrānu oksigenācija (ECMO):**  
ECMO nodrošina asiņu oksigenāciju un CO<sub>2</sub> elimināciju; var izmantot kā īslaicīgu plaušu aizstājterapiju (mazāk par četrām nedēļām) (tās izmantošanu apliecina CESAR pētījums).
    - **Venovenozs ECMO (VV-ECMO).**
    - **Venoarteriāls ECMO (VA-ECMO):** sirds un plaušu asinsrite tiek apieta. Sirds tiek atslogota, vienlaikus samazinās arī pulmonālo artēriju un centrālais venozais spiediens.
    - **Pumpless extracorporeal lung assist (PECLA) – iLA (interventional lung assist):** asinis pasīvi plūst pa arteriovenoza spiediena gradientu. Priekšnosacījums – stabils un pietiekams sirds minūtes tilpums.
- Indikācijas** ARDS, pneimonija, sepse, šoks, atbalsta terapija pēc plaušu transplantācijas, reanimācijas, sirds operācijām.
- Komplikācijas** asiņošana, infekcijas, trombembolija, hemolīze, gaisa embolija, nieru darbības traucējumi.
- Pēdējā iespēja: plaušu transplantācija.

**Prognoze** Atkarīga no pamatcēloņa un ARDS agrīnas ārstēšanas uzsākšanas. Prognozi pasliktina alkohola lietošanas anamnēze un blakusslimības.

**Letalitāte** Vieglas pakāpes ARDS: aptuveni 25 %; vidēji smagas – 30 %, smagas – 45 %. Pievienojoties sepsei un multiorgānu bojājumam, letalitāte dubultojas.

## ELPOŠANAS TRAUCĒJUMI MIEGĀ [G47.39]

**Sinonīms** Miega apnojas sindroms.

**Definīcija** Elpošanas traucējumi miegā.

### 1. Elpošanas traucējumi miegā ar augšējo elpceļu obstrukciju:

1.1. Obstruktīva krākšana, smaga krākšana (*heavy snorer*).

1.2. **Obstruktīvas miega apnojas sindroms (OMAS).**

Īpaša forma: Pārklāšanās jeb *overlap*-sindroms (OMAS+HOPS).

1.3. **Augšējo elpceļu rezistences sindroms (*Upper airway resistance syndrome, UARS*).**

**Definīcija** Augšējo elpceļu sašaurināšanās dziļās miega fāzes laikā bez apnojas epizodēm ar izteiktu elpceļu pretestības palielināšanos ieelpas laikā, kā arī miega struktūras izmaiņām sakarā ar mikropamošanās epizodēm.

### 2. Elpošanas traucējumi miegā bez augšējo elpceļu obstrukcijas (centrāla miega apnoja, hypoventilācijas sindroms).

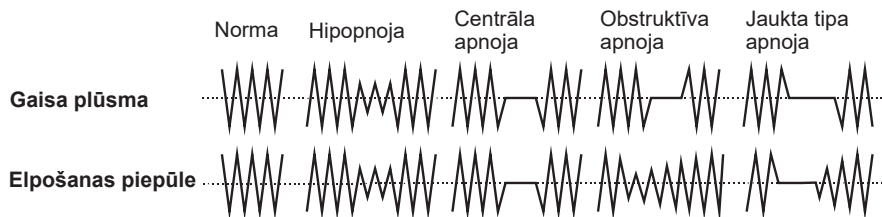
**Apnoja** – elpošanas apstāšanās miegā  $\geq 10$  sekundēm.

**Hipopnoja** – gaisa plūsmas samazināšanās par  $\geq 30\%$  ( $> 10$  sek) ar skābekļa saturācijas samazināšanos par  $\geq 3\%$  vai mikropamošanās epizodi.

**Apnojas-hipopnojas indekss (AHI)** – apnoju un hipopnoju skaits vienas miega stundas laikā.

**AHI novērtējums:** < 5/h norma, 5–14/h viegla, 15–29/h vidēji smaga, ≥ 30/h smaga OMA.

Tā kā apnojas / hipopnojas epizodēm pievienojas arī skābekļa saturācijas kritums ≥ 3 %, **ar pulsa oksimetriju tiek noteikts arī skābekļa desaturācijas indekss – ODI** (skābekļa desaturācijas epizožu skaits vienas miega stundas laikā). Tas korelē ar AHI.



**Epidemioloģija** Primāra krākšana: aptuveni 25 % pieaugušo un aptuveni 50 % vecumā pēc 65 gadiem.

**OMAS:** 4 % vīriešu un 2 % sieviešu, kas vecāki par 40 gadiem; biežāk aptaukošanās gadījumā (80 % OMAS pacienti ir adipozi); biežāk sastopama pēc 40 gadu vecuma.

### Patofizioloģija Miega fāzes

Pamatojoties uz elektroencefalogrammu (EEG), elektrookulogrammu (EOG) un *m. submentalis* elektromiogrammu (EMG), miegu iedala NREM N<sub>1</sub>-N<sub>3</sub> un REM (miegā ar ātrajām acu kustībām (*rapid eye movement*)) miega fāzē.

**Trešajai NREM miega fāzei** raksturīga EEG viļņu frekvences samazināšanās un amplitūdas ( $\delta$ -viļņu) pieaugums. Dziļais miegs (NREM 3) nodrošina ķermeņa fizisko atgūšanos, un tā ilgums līdz ar vecumu samazinās, kamēr seklā miega (pirmā un otrā NREM fāze) ilgums pieaug.

**REM miegā** EEG līkņu pieraksts līdzinās nomodā esoša cilvēka līknēm (augstas frekvences, bet zemas amplitūdas viļņi). Tajā pašā laikā EOG novēro **ātras acu kustības** un muskulatūras tonusa samazināšanos līdz minimumam. REM miegs nodrošina garīgo atgūšanos. Izteikti spilgti sapņi vērojami tieši REM miega fāzē.

Nakts laikā veselīgiem cilvēkiem novēro raksturīgu miega fāžu secību. Novēro **4–6 miega ciklus** ar ilgumu 70–90 min, kas sākas ar seklā miega fāzi, kurai seko dziļā miega un beigās – REM fāze. Nakts sākumā dziļā miega fāzes ir neproporcionāli garas, kamēr tuvāk rītam pagarinās REM miega fāzes. Normāla miega fāžu sadalījums 20–25 % sastāv no dziļā un REM miega un aptuveni 50 % no seklā miega.

### Etioloģija

1. **Miega apnojas sindroms ar augšējo elpceļu obstrukciju** – obstruktīvas miega apnojas sindroms – OMAS (> 90 %): Oro-/nazo-faringeālās muskulatūras kolaps, ko izraisa muskulatūras tonusa samazināšanās miegā, visizteiktāk REM miega laikā. Ir saglabāta elpošanas muskulatūras un līdz ar to elpošanas kustību aktivitāte.

Veicinošie faktori: oro/nazo-faringeālā apvidus slimības, piemēram, mandeļu hiperplāzija, makroglosija, retrognāzija.

## 2. Miega apnojas sindroms bez augšējo elpceļu obstrukcijas (< 10 %)

- **Centrāla miega apnoja** (CMA): samazinātas hemoreceptoru stimulācijas dēļ rodas intermitējoši elpošanas muskulatūras inervācijas traucējumi. Krūškurvja un vēdera elpošanas kustības pastāvīgi apstājas (pie samazinātas LV-EF, insulta, opiātu terapijas gadījumā). **Aptuveni 50 % pacientu ar II funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA attīstās pārsvarā centrālas miega apnojas sindroms ar iespējamu periodisku elpošanu** (ar pārmaiņus hipopnoju, apnoju un reaktīvo hiperventilāciju). Tā var attīstīties sirds mazspējas gadījumā – **Čeina-Stoksa (Cheyne-Stokes) elpošana**.
- **Biota un ataksiska elpošana**: haotiska dažāda dziļuma un frekvences elpošana opiātu terapijas vai elpošanas centra bojājuma dēļ.
- **Sekundāra alveolāra hypoventilācija** hronisku plaušu, neiromuskulāru un skeletālu slimību dēļ, ar aptaukošanos saistīta hypoventilācija.

**Patogēnēze Obstruktīva miega apnoja**: anatomiska predispozīcija un nervu bojājums (vibrotrauma krākšanas dēļ), kā arī augšējo elpceļu muskulatūras funkcionālas un strukturālas pārmaiņas (īpaši *m. genioglossus*) → augšējo elpceļu kolaps → hipopnoja → pastiprināts elpošanas darbs → mikropamošanās (*arousal*). Augšējo elpceļu kolaps → pO<sub>2</sub> pazemināts / pCO<sub>2</sub> paaugstināta, bradikardija / tahikardija → stresa hormonu izdalīšanās → RR paaugstināšanās. Mikropamošanās paaugstina muskulatūras tonusu → elpceļu atbrīvošanās → krākšanas epizode → hiperventilācija un tahikardija.

### Klīniskā aina

#### ► OMAS gadījumā:

- **Divi galvenie simptomi**:
  - **neregulāra un skaļa krākšana ar elpošanas apstāšanos** (anamnēze no apkārtējiem) – izņēmums: centrālas miega apnojas gadījumā nenovēro krākšanu;
  - **palielināta miegainība dienas laikā un iemigšana** (sekundes miegs) monotonu aktivitāšu laikā (piemēram, braucot ar auto).

**Atceries!** Ir arī pacienti ar izteiktu AHI, bet ar minimālām sūdzībām.

- Citi simptomi:
  - koncentrēšanās un domāšanas grūtības;
  - depresīvs noskaņojums;
  - galvassāpes, mutes sausums rītos;
  - erektila disfunkcija.

#### ► Centrālas miega apnojas gadījumā:

Galvenokārt neliela miegainība dienas laikā, priekšplānā pārsvarā kardiālu un neiroloģisku pamatslimību simptomi (sirds mazspēja, insults).

### Komplikācijas

- Nakts hipoksijas, daļēji bradikardijas izraisīti sirds ritma traucējumi līdz pat trešās pakāpes AV blokādei. Tipiski novērojama **ar apnoju saistīta sinusa aritmija**; apnojas laikā: palēnināta sirds darbība, mikropamošanās laikā: paātrināta sirds darbība.

- Pastāvošas arteriālās hipertensijas kontroles pasliktināšanās vai biežākas hipertensīvās krīzes (24 h asinsspiediena mērījuma laikā bieži nenovēro tipisko arteriālā spiediena pazemināšanos miega laikā). Līdz pat 50 % pacientu ar miega apnoju ir sastopama arteriālā hipertensija.

**Nem vērā!** Par primāru arteriālu hipertensiju drīkst runāt tikai tad, kad ir noliegti elpošanas traucējumi miegā, jo tie ir biežs sekundāras hipertensijas iemesls!

- Hroniskas sirds mazspējas dekompensācija.
- Globāla elpošanas mazspēja, pulmonāla hipertensija, plaušu sirds jeb *cor pulmonale*, policitēmija.
- Paaugstināts miokarda infarkta un insulta risks, paaugstināta mirstība.
- **Līdz pat septiņas reizes lielāks negadījumu risks** sakarā ar aizmigšanu dienas laikā (25 % smagu un letālu ceļu satiksmes negadījumu).

### **Diferenciāldiagnoze Miegainībai / aizmigšanai dienas laikā:**

- **Elpošanas traucējumi miegā ar augšējo elpceļu obstrukciju:** ļoti bieži:
  - obstruktīva krākšana (50 % vīriešu, kas vecāki par 50 gadiem);
  - smaga krākšana (*heavy snorer*) – UARS augšējo elpceļu rezistences sindroms;
  - obstruktīvas miega apnojas sindroms;
  - ar aptaukošanos saistīta hipoventilācija.
- **Miegainība dienas laikā bez augšējo elpceļu obstrukcijas:**
  - nemierīgo kāju sindroms (*Restless legs-syndrome*);
  - bezmiegs ar miega deficītu;
  - psihiatriska vai iekšējo orgānu slimība (anēmija, hipotireoze u. c.).
- **Narkolepsija: četri galvenie simptomi:**
  - nenovēršams miegs (pēkšņa, nenovēršama īslaicīga iemigšana dienas laikā);
  - katapleksija (spēcīgu emociju izraisīta pēkšņa, īslaicīga muskulatūras tonusa samazināšanās ar saglabātu apziņu);
  - halucinācijas aizmigšanas vai pamošanās laikā;
  - miega paralīze pārejā no miega uz nomoda stāvokli.

Idiopātiska (saistībā ar HLA DR15); smadzeņu slimības ar oreksīnu saturošu neironu destrukciju; cūku gripas vakcīnas blakne; diagnosticē miega laboratorijā ar miega testu: narkolepsijas gadījumā cilvēks iemieg jau mazāk nekā 8 sek laikā (samazināta miega latentums) un nekavējoties nonāk REM miega fāzē (*sleep-onset-REM* – SOREM).

### **Diagnostika**

1. **Anamnēze** (arī no apkārtējiem cilvēkiem, dzīvesbiedriem) un standartizētu jautājumu izmantošana (Krākšana? Elpošanas apstāšanās miegā? Miegainība dienas laikā u. c.) → piemēram, *Berlin* aptaujas anketa.
2. **Klīniskā aina, otorinolaringologa (ORL) atrade.**
3. **Miega izmeklējumi ar dažādu parametru pierakstu:** gaisa plūsma, krākšana, pulsa frekvence, pulsa oksimetrija, krūškurvja kustības, EEG un AHI u. c.
  - a) Ambulatori ar poligrāfu (bez EEG, EMG, EOG).
  - b) **Polisomnogrāfija** miega laboratorijā.

## Ārstēšana

### A. Konservatīva

#### 1. Riska faktoru novēršana:

- **Aptaukošanās:** svara samazināšana par 20 % var samazināt AHI līdz pat 50 %.
- **ORL konsultācija:** elpošanas ierobežojošu faktoru noskaidrošana: piemēram, devieta deguna starpsiena, polipi, palielinātas mandeles.
- **Miega higiēna:** izvairīties no smagām fiziskām slodzēm un maltītēm pirms miega, regulārs miega ritms, gulēšana uz sāniem, nevis muguras (palīg līdzekļi).
- **Atteikšanās no alkohola, nikotīna un apnoju pastiprinošu medikamentu lietošanas** (piemēram, sedatīviem vai miega līdzekļiem).

#### 2. nCPAP (*nasal continious positive airway pressure*) – pozitīva spiediena terapija:

izvēles terapijas metode pacientiem ar simptomātisku OMAS: nepārtraukta nakts pozitīva spiediena terapija caur nazālo vai sejas masku. Ar individuāli noteiktu 5–13 mbar ieelpas un izelpas spiedienu var panākt hipotonās rīkles atvēršanu. Ap tuveni 80 % pacientu var labi pielāgot CPAP terapiju, taču problemātiskos gadījumos ir pieejami arī citi terapijas varianti:

- **BIPAP (*bilevel positive airway pressure*)** piemēro augstu spiedienu ieelpas un zemu spiedienu izelpas laikā, tādējādi hipoventilācijas gadījumā var atbalstīt elpošanas aktivitāti. Spiediena slodze ir mazāka. Hipoventilācijas sindroma gadījumā ierīce var darboties ar fiksētu pamatfrekvenci (ST- vai T režīms) un tādējādi elpināt pacientus ar samazinātu elpošanas dziņu.
- **Automātiskas nCPAP vai BIPAP ierīces** automātiski pielāgo izmantoto spiedienu atkarībā no attiecīgām prasībām (piemēram, indikācija pie pozīcijas atkarīgā OMAS).
- **Adaptīvā atbalsta ventilācija (ASV):** pacientiem ar periodisku / Čeina-Stoksa elpošanu. Tādējādi pacientiem hipoventilācijas fāzē tiks nodrošināts augstāks, bet hiperventilācijas fāzē zemāks spiediena atbalsts. Pie samazinātas kreisā kambara izviedes frakcijas < 45/h un pārliecinoši centrālas miega apnojas gadījumā ASV režīms ir kontraindicēts.

**Terapijas blaknes** Sejas maskas problēmas (spiediena punkti, nehermētiskums), rinīts (līdz 25 %), deguna un rīkles gļotādas sausums (→ mitrinātāja izmantošana), konjunktīvu kairinājums.

**Komplikācijas** Ventilācijas iestatījumi: hipoventilācija nepietiekama spiediena iestatījuma dēļ, īpaši REM fāzē. Elpošanas centrālas regulēšanas traucējumi augstu spiedienu dēļ.

Regulāra terapijas kontrole (izmantojot ambulatoras ierīces, nepieciešamības gadījumā – polisomnogrāfija miega laboratorijā).

#### 3. **Mandibular advancement Devices (MAD):** plastikāta ierīces, kas novērš apakšžokļa aizmugurēju atkrišanu. Var izmantot vieglu elpošanas traucējumu miegā gadījumā, ja cPAP terapija tiek slikti tolerēta. Terapijas efektivitāti pārbauda ar polisomnogrāfiju.



4. **Upper airway stimulation (UAS):** vienpusēja *n. hypoglossus* stimulācija. Rezerves iespēja CPAP vai MAD neefektivitātes gadījumā.

## B. Ķirurģiska ārstēšana

Tonsillektomija. Sakarā ar augstu nCPAP terapijas efektivitāti (> 90 %), ķirurģiskās ārstēšanas iespējas izmanto gadījumā, ja cPAP terapija netiek tolerēta:

- Maksillomandubulāra osteotomija tikpat efektīva kā CPAP, bet dārga metode.
- ORL ķirurģiska korekcija nazālas obstrukcijas gadījumā (piemēram, deguna starpsienas deviācija).
- Uvuloplastika – krākšanas samazināšana parasti elpošanas traucējumus miegā neietekmē, apsverama tikai atsevišķos gadījumos.

## Prognoze

AHI > 5/h – paaugstinās hipertensijas un kardiovaskulāro slimību risks.

AHI > 30/h – neārstējot astotajā gadā mirstības koeficients līdz 40 % (nelaimes gadījumi, miokarda infarkti, insulti).

Uzsākot nCPAP terapiju, samazinās arteriālais spiediens dienas laikā, nelaimes gadījumu skaits un kopējā OMAS pacientu mirstība sasniedz konkrētā vecuma populācijas līmeni.

# HIPERVENTILĀCIJAS SINDROMS [R06.04] UN [F45.33]

**Sastopamība** 5–10 % pieaugušo; biežāk otrajā un trešajā dzīves desmitgadē, sievietēm biežāk nekā vīriešiem, pārsvarā psihogēni iemesli.

## Etioloģija

1. **Psihogēni:** bailes, satraukums, stress, panika, agresija, depresija u. c.
2. **Somatiski:** plaušu slimības, hipoksija, metabola acidoze, kalcija, magnija trūkums, drudzis, aknu koma, galvas smadzeņu trauma, encefalīts u. c.

## Klīniskā aina

1. **Akūta hiperventilācijas lēkme:** hiperventilācija ar respiratoru alkalozu un normokalcēmiskas tetānijas simptomi (parestēzijas, karpopedāla spazma u. c.)
2. **Hroniska hiperventilācija:**
  - **Neiromuskulāri simptomi:** ekstremitāšu, arī periorālas parestēzijas, hipestēzijas; trīce.
  - **Cerebrāli simptomi:** nogurums, koncentrēšanās grūtības, aizmāršība, reiboņi, galvassāpes, redzes traucējumi.
  - **Veģetatīvi simptomi:** svīšana, aukstas plaukstas / pēdas, bieža urinēšana.
  - Funkcionāli kardiovaskulāri traucējumi.
  - **Respiratori simptomi:** nopūta, žāvāšanās, klepus, neregulāra elpošana, elpas trūkums, sajūta, ka nevar paelpot.
  - **Psihiski simptomi:** nervozitāte, uzbudinājums, bailes, raudulība, depresija, miega traucējumi.
  - **Gastrointestināli simptomi:** aerofāģija ar meteorismu, flatulence.

### Diferenciāldiagnoze

- Jānoliedz somatiski hiperventilācijas iemesli.
- Hipokalcēmiska tetānija.
- Bronhiāla astma, koronāra sirds slimība.

### Diagnostika

1. Anamnēze un klīniskā aina.
2. Sūdzību provocēšana, hiperventilējot trīs minūtes.
3. **Asins gāzu analīze:** respiratorā alkaloze → pazemināti  $p\text{CO}_2$  un bikarbonāti, n vai paaugstināts pH. Hroniskas hiperventilācijas gadījumā – metaboli kompensēta alkaloze, akūtas – alkaloze bez kompensācijas.

### Terapija Psihogēnas hiperventilācijas gadījumā:

1. Izskaidrošana un pacienta nomierināšana.
2. Hiperventilācijas izraisītas tetānijas gadījumā īslaicīga elpošana papīra “maisīnā” (paaugstina  $\text{CO}_2$  koncentrāciju ieelpojamā gaisā).
3. Elpošanas apmācība (diafragmas elpošanas vingrinājumi), relaksācijas apmācība, joga, psihosomatiska terapija.

## PLAUŠU ASIŅOŠANA [R04.8]

**Galvenie simptomi** - (*Haemoptoe*) – stipra gaiši sarkanu (putojošu) asiņu atkrēpošana.  
- Hemoptīze (*Haemoptysis*) – asiņu piejaukums krēpām.

**Etioloģija** Hemoptīzes (*Haemoptoe / haemoptysis*) etioloģija:

- **plaušu tuberkuloze** (aptuveni 45 %);
- **plaušu karcinoma;**
- **bronhektāzes;**
- **bronhīts, pneimonija,** plaušu abscess;
- krūškurvja / bronhu trauma;
- **retāki iemesli:** hemorāģiskās diatēzes, Oslera slimība, Gudpāšcera sindroms, Vēgenera granulomatoze.

**Atceries!** Par 45 gadiem vecākiem smēķētājiem vīriešiem nozīmīgākais ierosinātais ir plaušu karcinoma.

**Diferenciāldiagnoze** Deguna asiņošana, asiņošana no kuņģa-zarnu trakta.

### Diagnostika

- Anamnēze un klīniskā aina.
- Jānoliedz asiņošana no deguna, orofaringeālās zonas, augšējā gremošanas trakta.
- Laboratoriski (pilna asinsaina, koagulogramma, asinsgrupa, asins gāzu analīze).
- Krūškurvja rentgens un bronhoskopija.

### Terapija

- **Vispārīgie principi:**
  - Pacienta pozicionēšana ar asiņojošo plaušu uz leju, skābekļa pievade.

- Uzmanīga sedācija (nenomākt klepus refleksu!).
- Šķidrumsa substitūcija, sagatavot asins preparātus, neko perorāli.
- **Bronhoskopiska asiņošanas apstādināšana:** skalošana ar aukstu fizioloģisko šķīdrumu, lokāli noradrenālīna injicēšana, elektro- un lāzerkoagulācija; asiņojošās daivas slēgšana ar bronhu lūmena blokatoriem, lai tādējādi novērstu asiņu nokļūšanu pārējos elpceļos.
- **Ilgstošas asiņošanas gadījumā konsultācija ar torakāliem ķirurgiem, kā arī iespējama bronhiālās artērijās embolizācija.** Dalītā endotraheālā intubācija, kontrlaterālās plaušas pasargāšanai no aspirācijas, ventilācija ar paaugstinātu izelpas beigu spiedienu.

## BRONHEKTĀZES [J47]

**Definīcija** Maisveidīga vai cilindriska neatgriezeniska vidējo un distālo bronhu paplašināšanās, kas rodas muskulatūras un elastīgo saistaudu destrukcijas dēļ; vien- vai abpusējas, difūzas vai lokalizētas, pārsvarā bazāli apakšdaivās.

**Izplatība** Aptuveni 10 no 100 000 iedzīvotāju gadā.

### Etioloģija

1. **Cistiskā fibroze (CF) / mukoviscidoze** → sk. attiecīgo nodaļu.
2. **Ne-CF bronhektāzes**

- **Iedzimtas:** primāra ciliāra diskīnēzija, imūndeficīta sindromi.
- **Iegūtas:** hroniskas, recidivējošas bronhopulmonālas infekcijas, HOPS, bronhu stenozes (svešķermeņi, tumori), plaušu tuberkuloze, alerģiska bronhopulmonāla aspergiloze (centrālās bronhektāzes) u. c.

**Klīniskā aina** Gļotu stāze un recidivējošas bakteriālas infekcijas, kas izraisa produktīvu klepu: krēpas bieži trīsslāņainas (putas, gļotas, strutas). Pastiprināta krēpu izdalīšanās īpaši rītos un mainot ķermeņa pozīciju.

### Komplikācijas

- **Recidivējošas bronhopulmonālas infekcijas:** ierosinātāji: *H. influenza*, pneimokoki, *Pseudomonas* u. c.
- Plaušu abscess.
- Alerģiska bronhopulmonāla aspergiloze.
- Obstruktīvi gaisa plūsmas traucējumi.
- **Plaušu asiņošana** (īpaši attīstoties šuntam no kreisās uz labo pusi starp bronhiāliem un pulmonāliem asinsvadiem).
- Amiloidoze.
- Bakteriāli metastātiska izplatība.
- **Elpošanas mazspēja** (reti ar pulksteņstikla nagiem, bungvālišu pirkstiem), plaušu sirds jeb *cor pulmonale*.
- Attīstības aizture bērniem.

### **Uzliesmojuma simptomi:**

- krēpu daudzuma palielināšanās;
- izteiktāks elpas trūkums;
- drudzis virs 38 °C;
- pastiprināta sēkšana;
- samazināta izturība;
- nogurums;
- plaušu funkcijas pasliktināšanās;
- radioloģiski – norādes par infekciju.

### **Diagnostika**

- **Anamnēze un klīniskā aina;** auskultācija: mitri trokšņi.
- RTG *thoracis* divās projekcijās.
- **Augstas izšķirtspējas (HR)-DT** labi ataino bronhektāzes (izvēles metode).
- Krēpu uzsējums ar antibiotiku jutību.
- Nepieciešamības gadījumā – bronhoskopija.
- Jānoliedz imūndeficīts (sk. attiecīgo nodaļu, CF (sviedru tests – sk. attiecīgo nodaļu), ciliāra diskinēzija (specifiska diagnostika).

### **Terapija**

1. Etioloģiska.
2. Simptomātiska:
  - ▶ **Ķirurģiska:** izvēles iespēja pie vienpusējas lokalizācijas bronhektāzēm (segmentrezekcija vai lobektomija).
  - ▶ **Konservatīva:**
    - **Sekrēta drenāža:** dažādas ķermeņa pozīcijas, kas uzlabo sekrēta drenāžu, vibrācijas masāžas, speciāli vibrācijas palīg līdzekļi (*Flutter* vārsti, *RC-Cornet* u. c.), pietiekama ikdienas šķidruma uzņemšana (krēpu šķidrīnāšanai), vārāmā sāls inhalācijas, fizioterapija.
    - Elpceļu obstrukcijas gadījumā – bronhus paplašinoša terapija (sk. HOPS).
    - Mērķtiecīga antibakteriāla terapija. Ja nav iespējams izdalīt mikrobioloģisku ierosinātāju vai sākotnēji nepieciešams izvēlēties antibiotikas ar plašu darbības spektru. Izvēlētajam līdzeklim jānosēd pseidomonas. *Pseudomonas Aeruginosa* gadījumā pierādīta arī inhalējamo antibiotiku (piemēram, tobramicīna, kolistīna) efektivitāte.
    - **Pneimokoku un gripas vakcīna.**
    - Pulmonoloģiska rehabilitācija un izvairīšanās no inhalējamām kairinošām substancēm (smēķēšana!).
    - Elpošanas mazspējas terapija (sk. attiecīgo nodaļu).
    - Plaušu transplantācija kā pēdējā iespēja.

**Prognoze** Atkarīga no etioloģiskā faktora un optimālas terapijas iespējām (sekrēta drenāža, infekciju profilakse un terapija).

## ATELEKTĀZES [J98.1]

**Definīcija** Nepilnīga izplešanās vai iepriekš ar gaisu pildītas plaušas kolapss, ko raksturo bezgaisa plaušu parenhīma un kas nav infekcijas ierosināta.

### Etioloģija

1. **Primāra atelektāze** priekšlaikus jaundzimušajiem.
2. **Sekundāra atelektāze** iepriekš ar gaisu pildītai plaušai:
  - a. **Obstrukcijas atelektāze** (rezorbcijas atelektāze) – pilnīga elpceļu nosprostošana gadījumā, piemēram, audzējs, gļotu korķis, svešķermenis.
  - b. **Kompresijas atelektāze** – rodas sakarā ar plaušu audu kompresiju no ārpuses, lielākoties bazālas plākšņveida atelektāzes formā: šķidrums pleiras telpā, samazināta diafragmāla elpošana, augsti stāvoša diafragma, postoperatīva pēc vēdera dobuma operācijām, kā arī pēc plaušu embolijas, **vidusdaivas sindroms**.
  - c. **Pasīvā atelektāze** pneimotoraksa gadījumā.

**Slimības gaita** Akūti hroniska.

**Komplikācijas** Infekcija, abscess, elpošanas mazspēja.

**Diferenciāldiagnoze** Pneimonija (anamnēze, klīniskā aina, RTG).

### Diagnostika

1. **Anamnēze un fizikāla izmeklēšana:** perkutors pieslāpējums, pavājināta vezikulāra elpošana ar iespējamu bronhofoniju.
2. **RTG thoracis divās projekcijās:**
  - a. Tiešas atelektāzes norādes: lokāls aizēnojums ar bikonvālu robežu vai bazāla strīpveida / plākšņveida atelektāze, starpdaivu septas nobīde
  - b. Netiešas norādes: augstu stāvošs diafragmas kupols, plaušu saknes / videnes nobīde, trūkst gaisa bronhogrammas.
3. **Datortomogrāfija (DT).**
4. **Bronhoskopija ar iespējamu biopsiju.**

### Terapija

1. Etioloģiska terapija, piemēram, svešķermeņa, gļotu korķa evakuācija, tumora izraisītas stenozes eliminācija.
2. Antibakteriāla terapija, ja pneimonija vai abscess.
3. Hroniskas atelektāzes gadījumā iespējama segmentāla vai daivas rezekcija.

**Profilakse** Postoperatīva kompresijas atelektāze: postoperatīva mobilizācija, elpošanas vingrinājumi un terapija.

# AKŪTS BRONHĪTS [J20.9]

## Etioloģija

1. **Vīrusi** (90 %): bērniem visbiežāk RSV, Adeno-, Coxackie-, ECHO- vīrusi. Pieaugušajiem visbiežāk rinovīruss, koronavīruss, gripas un paragripas vīruss, SARS koronavīruss.
2. **Mikoplazmas un hlamidijas.**
3. **Citām baktērijām ir būtiskāka nozīme pacientiem ar hroniskām plaušu slimībām (piemēram, HOPS), stacionētiem pacientiem (nozokomiālas infekcijas), kā arī sekundāru bakteriālu infekciju gadījumā: pneimokoki, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*.**  
Nozokomiālās infekcijas, piemēram, ar ventilāciju asociētu bronhītu visbiežāk izraisa kāda no piecām baktērijām: *S. aureus* (aptuveni 25 %), *P. aeruginosa* (aptuveni 20 %), *Klebsiella*, *Enterobacter* un *E. coli*.
4. **Citas slimības** (garais klepus, masalas, bruceloze, tīfs).
5. **Sēnītes** (piemēram, *C. albicans*).
6. **Kairinošas daļiņas** (gāzes, putekļi).

**Inficēšanās** Ar mazām pilienu daļiņām jeb aerosolu veidā un kontakta pārnesanas mehānisms.

**Inkubācijas periods** Vīrusiem 2–6 dienas (rinovīrusiem 1–4 dienas).

**Klīniskā aina Akūta respiratorā infekcija (ARI)** – saaukstēšanās slimība (*common cold*). ARI jauniem cilvēkiem norisinās viegli. Vecāka gadagājuma cilvēkiem un cilvēkiem ar hroniskām (sirds, plaušu, imūnsistēmas) slimībām norise var būt smagāka ar iespējamām komplikācijām (piemēram, bronhopneimonija).

### 1. Akūta bronhīta simptomi:

- sauss klepus, retrosternālas sāpes klepojot;
- reti grūti atdalāmas krēpas (strutainas krēpas bakteriālas superinfekcijas gadījumā);
- drudzis, galvassāpes, iespējamās muskuļu un ekstremitāšu sāpes.

**Auskultatīvi:** sausi trokšņi obstruktīva bronhīta gadījumā (sēkšana), peribronhītisku infiltrātu gadījumā – sīki krepitējoši trokšņi.

**Laboratoriskā atrade:** nekomplīcēta vīrusa izraisīta bronhīta gadījumā leikocīti N vai pazemināts, CRO parasti normāls.

2. Iespējami citi ARI simptomi: iesnas, šķaudīšana, dedzināšana kaklā, rīšanas grūtības.

3. **Mialģijas un artralģijas** – tipiski vīrusinfekciju gadījumā.

### Komplikācijas Virālam bronhītam:

- **bronhopneimonija;**
- **sekundāra bakteriāla infekcija** (paaugstināts CRO, leukocitoze);
- **pastāvošas sirds mazspējas vai elpošanas mazspējas pasliktināšanās. Hiperreaktīvi bronhi** ar izteiktu sausu klepu un iespējamu **spastisku bronhītu**.

### Diferenciāldiagnoze

- HOPS uzliesmojums.
- Bronhiolīts (zīdaiņiem) (bronhiolas < 1mm diametrā) ar draudošu **bronhiolu oklūziju** (*bronchiolitis obliterans*).

**Izplatība** RSV infekcijas visbiežāk zīdaiņiem.

**Klīniskā aina** Drudzis ar augstu temperatūru, tahipnoja, dispnoja u. c.

**Piezīme.** Toksisks bronhiolīts arī pēc kairinošu gāzu inhalācijas (piemēram, fosgēna gāze).

- Garais klepus (*pertussis*).

**Diagnostika** Anamnēze; klīniskā aina; ierosinātāja noteikšana (uzsējums, polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR), antigēna noteikšana), antivielu noteikšana.

### Terapija

#### • Virāls bronhīts

- **Ekspektoranti:** pietiekama šķidruma uzņemšana krēpu šķīdināšanai. Pagaidām nav pierādīta ne sekretolītiķu, ne mukolītiķu efektivitāte.
- Iespējams, pretklepus līdzekļi: tikai mokoša klepus gadījumā, kas traucē miegu. Piemēram, kodeīns.
- Blakusefekti: elpošanas nomākšana, aizcietējumi.

**Atceries!** Pretklepus līdzekļi lietojami tikai mokoša, sausa (neproduktīva) klepus gadījumā, jo klepus reflekss ir vitāli nepieciešams krēpu izvadīšanai, pietiekama šķidruma uzņemšana ir svarīgākais sekretolīzes veicināšanai.

- Bronhu hiperreaktivitātes izraisīta nepārtraukta sausa, kairinoša klepus gadījumā īslaicīga inhalējamo glikokortikoīdu un spazmolītiķu lietošana (sk. apakšnodaļu “Bronhiālā astma”).
  - Dzīvību apdraudošu vīrusa infekciju un imūndeficīta gadījumā – intravenoza imūnglobulīnu lietošana.
- #### • Bakteriāls bronhīts
- **Indikācijas antibiotiku lietošanai:** pastāvoša plaušu slimība, stacionēti pacienti, aizdomas par **superinfekciju** (paaugstināts CRP un prokalcitonīns), bronhopneimonijas draudi (īpaši vecākiem un imūndeficīta pacientiem).
  - **Antibiotiku alternatīvas:** makrolīdi (piemēram, klaritromicīns, cefalosporīni, aminopenicilīns un bēta laktamāzes inhibitori (piemēram, amoksicilīns un klavulānskābe vai ampicilīns un sulbaktāms); rezerves līdzekļi: fluorhinoloni (sk. nodaļu “Pneimonijas”).

#### • Bronhiolīts

Tūska samazinoši deguna pilieni, hipoksijas gadījumā skābekļa pievade, nepieciešamības gadījumā bronhospazmolītiska terapija, izteiktas simptomātikas gadījumā – terapija stacionārā.

#### • Kairinošu gāzu inhalācija

Arī neliela kairinājuma gadījumā pacients ir 24 h jānovēro stacionārā, jo pēc bezsimptomu perioda var attīstīties plaušu tūska. **Profilaktiska inhalējamo glikokortikoīdu lietošana** ir kontroversāla; piemēram, beklometazons, sākotnēji katras 10 minūtes pāris pūtienu, iespējama papildu intravenoza steroīdu lietošana.

Terapija un klīniskā aina sēnīšu infekciju gadījumā: sk. apakšnodaļu “Sistēmiskas mikozes”.

# HRONISKA OBSTRUKTĪVA PLAUŠU SLIMĪBA (HOPS) [J44.99] UN HRONISKS BRONHĪTS [J42]

Internetavoti <https://goldcopd.org/>

## Definīcija

- **Hroniska obstruktīva plaušu slimība – HOPS.** Novērojama slimība ar ārpusplaušu izpausmēm, kas var ietekmēt slimības smaguma pakāpi. Plaušu komponentu raksturo gaisa plūsmas ierobežojums, kas nav pilnīgi atgriezenisks. Gaisa plūsmas ierobežojums parasti ir progresējošs un ir saistīts ar patoloģisku iekaisuma reakciju plaušās, ko izraisa kairinošu gāzu vai daļiņu ieelpošana.
- **Hronisks bronhīts** (pēc PVO): klepus ar krēpām (produktīva klepus) pastāvēšana lielākajā daļā dienu vismaz trīs mēnešus divus gadus pēc kārtas.

**Epidemioloģija** HOPS izplatība Vācijā: aptuveni 13 %, vīriešiem biežāk nekā sievietēm. Pasaulē HOPS ir trešais biežākais nāves cēlonis (uzreiz pēc koronāras sirds slimības un insulta). HOPS ir biežākā hroniskā elpceļu slimība un biežākais plaušu sirds (*cor pulmonale*) un elpošanas mazspējas iemesls.

**Etioloģija** multifaktoriāla.

## • Eksogēni faktori

1. **Biežākais HOPS attīstības cēlonis 90 % gadījumu ir smēķēšana (cigarettes, cigāri, pasīvā smēķēšana).** Sakarā ar poligēnētisku predispozīciju tikai aptuveni 20 % no smēķētājiem attīstās HOPS.
2. **Gaisa piesārņojums** (piemēram, SO<sub>2</sub>, putekļi): industrializācija un ceļu satiksme, kalnrūpniecība. Trešās pasaules valstīs dzīvojamās telpas apkure un ēstgatavošana uz atklātas liesmas ir tikpat biežs HOPS iemesls kā smēķēšana.
3. **Recidivējošas bronhopulmonālas infekcijas** bieži izraisa HOPS uzliesmojumu un paātrina HOPS progresēšanu.
4. Visi faktori, kas grūtniecības vai bērnības laikā var inhibēt plaušu attīstību (zems dzimšanas svars, recidivējošas infekcijas u. c.), palielina HOPS attīstības risku dzīves laikā.

- **Endogēni faktori:** antivielu deficīta sindroms (piemēram, IgA deficīts), alfa1 antitripsīna deficīts, primāra ciliāra diskīnēzija u. c.

**Nem vērā!** HOPS pacientiem, kas jaunāki par 50 gadiem, būtu jānosaka alfa1 antitripsīna līmenis!

**Patogēnēze** HOPS ir multifaktoriāla slimība. Galvenā nozīme ir **inhalējamo kaitīgo daļiņu izraisītam mazo elpceļu hroniskam iekaisumam**. Elpceļu un gļotu sekrēcijas procesa remodelācija noved līdz strukturālai un funkcionālai obstrukcijai. Patogēnēzē **būtiska nozīme ir arī proteāžu un antiproteāžu disbalansam, kas izraisa plaušu parenhīmas destrukciju** ar sekojošu emfizēmas attīstīšanos. Slimības gaitā attīstās arī sistēmisks iekaisums ar secīgām sistēmiskās izpausmēm (piemēram, miopātijas izraisīta samazināta fiziskā izturība).

Elpceļu obstrukcijas attīstībā nozīme ir vairākiem mehānismiem: remodelācija (aktivēto fibroblastu izraisīta fibroze), parenhīmas zudums un bronhiāla nestabilitāte (pastiprināta



proteāžu aktivitāte), mukociliāra disfunkcija (hipersekrēcija, ciliāra disfunkcija), nespecifiska bronhiāla hiperreaktivitāte.

Tipiski attīstās fiksēta obstrukcija (bronhospazmolītiķi nenovērš obstrukcijas smagumu) bronhiolāru kolapsu forsētas izelpas laikā. Tas rezultējas ar plaušu pārmērīgu uzpūšanos (hiperinflāciju) ar progresējošu fiziskās slodzes tolerances samazināšanos, kā arī pulmonālas hipertensijas un plaušu sirds attīstību.

**Klīniskā aina** HOPS parasti sākas kā vairākus gadus noritošs hronisks (neobstruktīvs) bronhīts – vienkāršs hronisks bronhīts ar klepu un krēpām (atgriezenisks process). Pārsvarā no rītiem pacientiem ir produktīvs klepus ar krēpām, kas bakteriālu infekciju gadījumā kļūst strutainas. (Ja no rītiem ir izteikta krēpu atkrēpošana, jādodomā par bronhektāzēm.)

• **Galvenie HOPS simptomi:**

1. **klepus un krēpas;**
2. **elpas trūkums fiziskas slodzes laikā** (progresējoši samazināts pacienta fiziskā varēšana).

**Nem vērā!** Smēķētājiem, kas vecāki par 40 gadiem, mērķtiecīgi jautāt par: elpas trūkumu, klepu, krēpām. Ja pacients uz visiem šiem trim jautājumiem atbild apstiprinoši, pastāv 50 % iespējamība, ka viņam ir HOPS.

- **HOPS novērtējuma tests** (CAT – *COPD assessment test*) pacienta simptomu un slimības ietekmes uz ikdienu novērtēšana. ([www.catestonline.org](http://www.catestonline.org))

Tajā ir astoņi jautājumi par klepu, krēpām, spiediena sajūtu krūtīs, elpas trūkumu fiziskas slodzes laikā, ikdienas aktivitāšu ierobežojumu, par bailēm pamest mājas, miegu un enerģijas daudzumu. Atbilžu skalā ir sešas iespējas, un tā informē ārstu par pacienta sūdzībām un vispārīgo stāvokli.

- **mMRC (Modified Medical Research Council Scale) elpas trūkuma novērtēšanai**

- 0 Elpas trūkums tikai izteiktas fiziskas slodzes laikā.
- 1 Elpas trūkums, tikai kāpjot pa kāpnēm, augstā kalnā.
- 2 Elpas trūkuma dēļ jāiet lēnāk nekā citiem cilvēkiem atbilstošā vecumā vai, ejot savā ritmā, elpas trūkuma dēļ ir jāapstājas.
- 3 Elpas trūkuma dēļ pacientam jāapstājas pēc 100 m.
- 4 Elpas trūkums ģērbjoties, pacients tā dēļ nespēj pamest mājas.

**Komplikācijas**

1. **Recidivējoši uzliesmojumi:** ikdienā ierasto simptomu sloga palielināšanās (un tie pastāv vairāk nekā 24 h), kad nepieciešama terapijas intensificēšana.
2. **Blakus slimības:** kardiovaskulāras slimības, metabolais sindroms, osteoporoze, depresija, muskulatūras vājums, bronhu karcinoma.
3. **Vēlīnas komplikācijas:** elpošanas mazspēja un plaušu sirds jeb *cor pulmonale* (ar tālāku fiziskās tolerances samazināšanos), bronhektāzes.

**HOPS uzliesmojuma pamatsimptomi:**

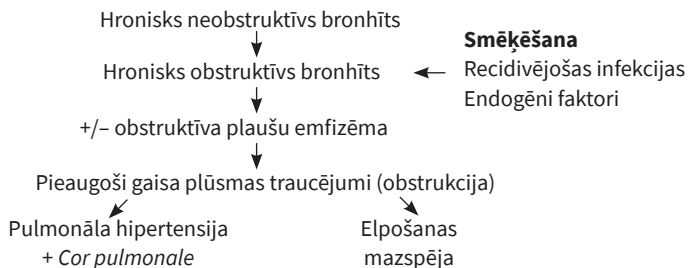
- pastiprināts elpas trūkums (kas tikai nedaudz atbild uz sākotnēju neatliekamo terapiju);
- pastiprināts klepus;
- pieaugošs krēpu daudzums;

- krēpas dzeltenīgi zaļā krāsā;
- smaguma sajūta krūtīs (diferenciāldiagnoze: KSS).

### Smaga HOPS uzliesmojuma pazīmes:

- tahipnoja;
- centrāla cianoze;
- elpošanas palīgmuskulatūras iesaistīšanās;
- perifēras tūskas;
- aptumšota apziņa līdz pat komai.

Simptomi pastiprinās ziemas un rudens laikā. Katrs HOPS uzliesmojums rada draudus pacienta dzīvībai, jo ierobežotā plaušu funkcija pieaugošas hipoksiju un elpošanas muskulatūras noguruma dēļ īsā laikā var dekompensēties.



**Diagnostika Anamnēze** (smēķēšana / pasīvā smēķēšana), **klīniskā aina** (klepus / krēpas, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā) un **plaušu funkcionālā izmeklēšana**.

**Auskultatīvi** Plaušu pārmērīgas uzpūšanās (hiperinflācijas) gadījumā bieži novājināta elpošana (*silent lung*), sēkšana / spastiski trokšņi izelpā un reti mitra krepitācija (pie liela krēpu daudzuma, pneimonijas gadījumā).

**HOPS smaguma pakāpe** Par obstrukciju liecina **internacionāli pieņemtais fiksētais rādītājs  $FEV_1/FVC < 0,7$  (70 %)** (Tifno indekss), tomēr jāņem vērā, ka šis rādītājs ir vecuma un dzimuma atkarīgs un vecumā pēc 40 gadiem tas var būt viltus pozitīvs.

GOLD klasifikācijā tiek izmantoti un klasificēti pēc trim parametriem:

- gaisa plūsmas ierobežojums ( $FEV_1$  no paredzētā);
- simptomātika (CAT skala vai mMRC);
- uzliesmojumi un stacionēšanas pēdējā gada laikā.

Tādējādi pēc GOLD klasifikācijas HOPS pacientus iedala četrās grupās (no A līdz D):

Pacientu grupa	Raksturojums	Uzliesmojumi gadā	mMRC	CAT
<b>A</b>	Zems risks, maz simptomu	Neviens vai viens uzliesmojums bez stacionēšanas	0–1	< 10
<b>B</b>	Zems risks, izteikti simptomi	Neviens vai viens uzliesmojums bez stacionēšanas	≥ 2	≥ 10
<b>C</b>	Augsts risks, maz simptomu	≥ 2 vidēji smagi vai ≥ 1 uzliesmojums ar stacionēšanu	0–1	< 10
<b>D</b>	Augsts risks, izteikti simptomi	≥ 2 vidēji smagi vai ≥ 1 uzliesmojums ar stacionēšanu	≥ 2	≥ 10

Elpceļu obstrukcijas smaguma pakāpe	GOLD pakāpe	FEV <sub>1</sub> % no paredzamā pēc bronhodilatācijas
Viegla	GOLD-1	≥ 80
Vidēji smaga	GOLD-2	50–79
Smaga	GOLD-3	30–49
Ļoti smaga	GOLD-4	< 30

### Plaušu funkcionālajos testos

- **Bronhodilatācijas testā** iespējams novērot nelielu reversibilitāti, bet FEV<sub>1</sub> (pēc BD, piemēram, salbutamola 4 × 0,1 mg inhalācijas) pieaugums < 200 ml un < 12 % (15 %). MEF 25–75 samazināšanās, kas norāda par obstrukcijas attīstību perifērajās, mazajās elpceļos (*small airway disease*): agrīna atrade smēķētājiem.
- **CO noteikšana izelpotajā gaisā smēķētājiem:** nesmēķētājiem lielums ir < 5 ppm, bet smēķētājiem atkarībā no cigarešu patēriņa lielumi pat vairāk par 50 ppm.
- **Asins gāzu analīze ar HbCO noteikšanu** (smēķētājiem tas ir paaugstināts).
- **Difūzijas kapacitātes noteikšana:** samazināts pārneses koeficients (DLCO/VA<sub>v</sub>) norāda uz emfizēmu, un bieži tā lielums korelē ar emfizēmas smaguma pakāpi / apjomu.
- **Arteriālo / kapilāro asins gāzu analīze:**  
Parciālas respiratorās nepietiekamības gadījumā pO<sub>2</sub> pazemināts.  
Globālas respiratorās nepietiekamības gadījumā pazemināts pO<sub>2</sub> un pCO<sub>2</sub> paaugstināts.
- **Pulsa oksimetrija** ļauj ātri un neinvazīvi novērtēt skābekļa piesātinājumu un ir tūlītējas terapijas kontroles metode akūtās situācijās.

### Krēpu uzņēmums un antibakteriālās jutības noteikšana

**Indikācijas:** smags HOPS uzliesmojums, terapijas neefektivitāte.

**Materiāla iegūšana pirms antibakteriālās terapijas sākšanas:** rīta krēpas, kārtīgi pirms tam ar ūdeni izskalojot mutes dobumu, vislabāk ir endobronhiāla sekreta iegūšana (piemēram, bronhoskopijas laikā). Materiāls ir ātri jāapstrādā vai jāsusina aukstā konteinerā.

#### HOPS uzliesmojuma izraisītāji:

- **Baktērijas:** *Haemophilus influenzae* (40 %), *Streptococcus pneumoniae* – pneimokoki (15 %); *Moraxella catarrhalis* (15 %); retāk mikoplazmas, *St. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* u. c. Ierosinātāju spektrs mainās smagu un progresējošu slimību gadījumos (*Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* u. c.).
- **Vīrusi:** (piemēram, *Rhinovirus*, *Influenza vīrusi*, RSV, *Coronavirus*, *Adenovirus*).

**Nem vērā!** Tikai 80 % uzliesmojumu ir infekciozas dabas. Bieži vīrusi izraisa bakteriālas superinfekcijas.

**Laboratoriski** Jānoliedz antivielu deficīta sindromi (kvantitatīvi – imūnglobulīni), alfa-1 antitripsīna deficīts, iekaisuma marķieri uzliesmojuma gadījumā (CRO, p.a.a); ja aizdomas par PATE – d-dimēri.

**Rentģenoloģiski** RTG *thoracis* (PA un LL projekcijā) akūta bronhīta gadījumā bez patoloģiskas atrades, nelieli aizēnojumi svītru veidā liecina par iespējamu iekaisīgu

infiltrāciju vai nepietiekamu ventilāciju (distālas atelektāzes); pneimonijas, venoza sastrēguma plaušās, pneimotoraksa, tumora pazīmju noliegšanai. Iespējami bronhoskopija ar bakterioloģisku, citoloģisku un histoloģisku (biopsija) izmeklēšanu.

### Diferenciāldiagnoze

1. **Bronhiālā astma.** Anamnēze: lēkmjveidīgs elpas trūkums ar vai bez klepus (iespējami pēc saskares ar alergēnu). Arī HOPS gadījumā ir iespējams novērot zināmu obstrukcijas reversibilitāti, tomēr bronhiālās astmas gadījumā tā ir daudz izteiktāka un dienas laikā un atkarībā no medikamentu lietošanas tās intensitāte var variēt. Astmas gadījumā novēro bezsimptomu periodus, savukārt HOPS gadījumā simptomi ir pastāvīgi ar pasliktināšanos akūtu uzliesmojumu laikā.

Raksturlielums	HOPS	Astma
Vecums diagnosticēšanas brīdī	Lielākoties > 40 g. v.	Bērnībā; jaunībā
Anamnēze	Smēķēšana	Atopija
Sākums	Pakāpenisks	Bieži pēkšņs
Elpas trūkums	Fiziskas slodzes laikā	Lēkmju veidā
Alerģijas	Reti	Bieži
Obstrukcijas atgriezeniskums	Neatgriezenisks	Atgriezenisks
Norise	Progresējošs	Variabla, epizodiska
Pamatterapija	Bronhodilatācija	Pretiekaisuma

2. **Astmas un HOPS pārklāšanās sindroms** (ACOS – *asthma-COPD-overlap-syndrome*)  
Bronhiālās astmas pacienti, kam smēķēšanas dēļ attīstās arī HOPS. Slimības var pastāvēt arī viena otrai līdzās, to simptomātikai pārklājoties.

### 3. Citas plaušu slimības:

- **tuberkuloze** (ierosinātāja bakterioloģiska noteikšana);
- **bronhektāzes** (trīsšļāņainas krēpas, DT);
- **aizdegunes tecēšanas sindroms** (*Post nasal drip syndrome*) – sinobronhiāls sindroms – hronisks sinusīts ar gļotu uzkrāšanos aizdegunē un tecēšanu rīklē, kas izraisa hronisku klepu → ORL konsultācija (sonogrāfija, endoskopija, DT/MRI);
- **svešķermeņa aspirācija** → bronhoskopija.

### 4. Plaušu vēzis

**Nem vērā!** Hronisks bronhīts ir izslēgšanas diagnoze, ir jāpārlicinās, ka aiz klepus un krēpu simptomiem neslēpjas kāda cita to izraisoša slimība! Tas īpaši attiecas uz plaušu vēzi, kura gadījumā viena no visbiežāk nepareizi noteiktajām diagnozēm ir hronisks bronhīts. Līdz ar to diagnozes noteikšanai / noliegšanai ir nepieciešams veikt krūškurvja RTG; nepieciešamības gadījumā arī DT un bronhoskopiju.

5. Plaušu artēriju trombembolija (īpaši, ja uzliesmojums bez elpceļu infekcijas).
6. Sirds mazspēja ar “kardiālu astmu”.
7. Gastroezofageālā refluksa slimība (neskaidra, persistējoša klepus gadījumā).

## Terapija

### A. Nemedikamentoza terapija

#### Pastāvīga un ilgtermiņa. Stabila HOPS pamatterapija:

- **Kairinātāju izskaušana: smēķēšanas atmešana – vissvarīgākā rīcība.**  
Izvairīties no kairinošiem faktoriem arī darbā.
- **Pneimokoku un pretgripas vakcīna.**
- **Pacientu izglītošana / rehabilitācijas pasākumi.**
- **Elpošanas vingrinājumi,** ķermeņa un elpošanas muskulatūras nostiprināšana.
- **Osteoporozes profilakse** (kalcijs un D vitamīns).
- **Hronisku infekcijas perēkļu sanācija** (hronisks sinusīts).
- **Blakuslīmību diagnostika un ārstēšana,** jo to slogs ietekmē mirstību un hospitalizāciju biežumu.

### B. Stabila HOPS medikamentozā terapija

Samazina uzliesmojumu biežumu un smagumu, uzlabo dzīves kvalitāti un fizisko varēšanu.

Grupa	Pirmā izvēle	Otrā izvēle
<b>A</b>	SAMA prn vai SABA prn	LAMA vai LABA vai SABA+SAMA
<b>B</b>	LAMA Vai LABA	LAMA + LABA
<b>C</b>	IGS + LABA vai LAMA	LAMA+LABA
<b>D</b>	LAMA vai LABA+LAMA* vai IGK + LABA**	IGS + LABA + LAMA Vai IGS+LABA+ PDE-4i*** Vai LAMA+LABA

\*Apsver, ja pacients izteikti simptomātisks (CAT > 20)

\*\*Apsver, ja eozinofilie  $\geq 300$  šūnām/ $\mu$ L

\*\*\* PDE-4i – Roflumilasts, pacientiem ar uzliesmojumiem, FEV<sub>1</sub> zem 50 % un hronisku bronhītu

SAMA – *short-acting beta2 agonist* – īsas darbības bēta agonists

SAMA – *short acting muscarin agonist* – īsas darbības antiholīnērgīki

LABA – *long-acting beta2 agonist* – ilgas darbības bēta agonists

LAMA – *long-acting muscarin antagonist* – ilgas darbības antiholīnērgīki

IGS – *inhaled corticosteroids* – inhalējamie kortikosteroīdi

PDE-4i – fosfodiesterāzes-4 inhibitori

Prn – *pro re nata* – pēc nepieciešamības

- B1. **Bronhodilatatori:** galvenā nozīme pamatterapijā un lietošanai pēc nepieciešamības.
- B1.1. **Bēta2 simpatomimētiķi: inhalējamie: īsas darbības (SABA) vai ilgas darbības (LABA); ar ātru vai lēnu darbības sākumu,** piemēram,
- salbutamols, fenoterols (ātras un īsas darbības)
  - formoterols\*, indakaterols, olodaterols, vilanterols (ātras un ilgas darbības – 24 h, \*12 h)
  - salmeterols (lēnas un ilgas darbības – 12 h).
- B1.2. **Parasimpatolītiķi (antiholīnērgiski medikamenti** ar muskarīna receptoru inhibīciju)
- **SAMA (short acting muscarinic antagonist) – īsas darbības:** ipratropija bromīds (Atrovent): 1–2 inhalācijas trīs reizes / dienā.
  - **LAMA (long acting muscarinic antagonist): ilgas darbības:**
  - tiotropija bromīds (Spiriva): divas inhalācijas dienā vai viena inhalācijas kapsula dienā.
  - glikopironija bromīds (Seebri Breezhaler): vienreiz dienā.
  - aklinīdija bromīds (Bretaris Genuair, Eklira Genuair): divreiz dienā.
  - umeklinīdija bromīds (Incruse): vienreiz dienā.
- Piezīme.** Parasimpatolītiķi astmas gadījumā darbojas vājāk par bēta2 simpatomimētiķiem, turpretī HOPS gadījumā tiem piemīt labs efekts.
- Blaknes: sausums mutē, reti urīna aizture, glaukomas gadījumā – palielinās spiediens acī.
- B1.3. **Kombinētie preparāti LABA + LAMA**  
Indakaterols / glikopironijs, vilanterols / umeklinīdijs, formoterols / aklinīdijs.
- B1.4. Kombinētie preparāti IGS + LABA  
FlutikasonsP / salmeterols, flutikazons / vilanterols, budenozijs / formoterols, beklometazons / formoterols
- Ņem vērā!** HOPS gadījumā IGS lietojami tikai kombinācijā ar LABA, indicēts pacientiem C un D grupā pēc GOLD (kā arī biežu uzliesmojumu gadījumā).
- Kombinētiem bronhodilatatoriem ir pastiprināts kopējais bronhodilatējošais efekts salīdzinājumā ar to darbību katram atsevišķi.
- B2. **Roflumilast** (Daxas, Daliresp)
- Darbība: selektīvs PDE-4 inhibitors ar pretiekaisuma darbību.
- Indikācijas: smagas pakāpes HOPS (GOLD 3 un 4) ar izteiktu bronhītisku komponenti un biežiem uzliesmojumiem → samazina uzliesmojumu biežumu un sekundāri uzlabo plaušu funkciju.
- Blaknes: relatīvi bieži novēro gastrointestinālas sūdzības, miega traucējumi, reti neiroloģiskas / psihiskas blaknes.
- Deva: 500 µg/d (viena tablete).
- Teofilīns (orāli) – piemīt zema efektivitāte, šaurs terapeitiskais darbības spektrs un nozīmīga medikamentu mijiedarbība.

## Komplikāciju ārstēšana

### HOPS uzliesmojums:

- **Indikācijas terapijai stacionārā:**

Izteikts elpas trūkums / tahipnoja, strauja pasliktināšanās, liels vecums, blakusslimības, iepriekš noteikts  $FEV_1 < 30 \%$ , neefektīva ambulatorā terapija.

- **Ieteikumi empīriskai antibakteriālai (AB) terapijai akūtu (infekciozu) uzliesmojumu gadījumā:**

**Viegls uzliesmojums (ambulatori):** AB tikai strutainu krēpu gadījumā, AB nelieto, ja prokalcitonīns  $< 0,1$  ng/ml. Aminopenicilīni; alternatīvas: doksiciklīns, makrolīdi.

**Vidēji smags / smags uzliesmojums (stacionārā):** aminopenicilīni ar βēta laktamāzes inhibitoru vai parenterāls otrās vai trešās paaudzes cefalosporīns. Alternatīva: fluorhinoloni ar darbību pret pneimokokiem.

- **Ieteikumi empīriskai sākuma terapijai, ja pastāv *P. aeruginosa* riska faktori vai pacientiem intensīvās terapijas nodaļā:**

- piperacilīns / tazobaktāms;
- pretseptidomonu karbapenēmi (imipenēms, meropenēms);
- pretseptidomonu cefalosporīni (ceftazidīms\*, cefepīms);
- pretseptidomonu fluorhinoloni (ciprofloksacīns\*, levofloksacīns).

\* kombinācijā ar pretņeimokoku AB

- **Īslaicīga inhalējamo bronhodilatatoru intensificēšana**, papildus sistēmiski glikokortikoīdi perorāli vai intravenozi (prednizolons 40 mg piecas dienas ilgi).

- **Biezu krēpu gadījumā pietiekama šķidruma uzņemšana, inhalācijas caur nebulaizeru.** Pretklepus līdzekļi produktīva klepus gadījumā ir kontraindicēti. Sekretolītiskus nelieto. Tomēr GOLD vadlīnijās tiek pieminēta karbocisteīna lietošana.

- **Fizioloģiskā šķidruma un βēta2 simpatomimētiķu inhalācijas caur nebulaizeru.**

- **Masāžas** sekrēta izvadišanas veicināšana, kā arī **oscilējošās ierīces** biezu krēpu vieglākai izvadišanai (piemēram, RC-Cornet; GeloMuc).

- **Pacientiem ar smagu HOPS uzliesmojumu un terapiju stacionārā:**

- Papildu skābekļa pievade: asins gāzu analizē  $pO_2$  būtu jābūt  $\geq 60$  mmHg. Neliels  $pCO_2$  pieaugums bez apziņas traucējumiem parasti nav bīstams. Regulāra asins gāzu kontrole.

- Ventilācija: tā indicēta smagu uzliesmojumu gadījumā ar izteiktu elpošanas mazspēju ( $pO_2 < 60$  mmHg +  $pCO_2 > 45$  mmHg) un  $pH < 7,35$ . Izvērtējot kontraindikācijas, ja  $pH$  ir diapazonā starp 7,30–7,35, lielākoties var sākt neinvazīvu plaušu ventilāciju (NIV). Tā ir uzsākama agrīni. Terapijas efektivitāte ir stingri jāuzrauga. NIV lietošana samazina intubāciju skaitu, stacionēšanas ilgumu un letalitāti. Terapijas neefektivitātes gadījumā vai, ja  $pH < 7,30$ , bieži vien ir indicēta un nepieciešama invazīva ventilācija. Attiecīgu indikāciju gadījumā terapija ir sākama laikus.

- **NIV priekšrocības salīdzinājumā ar intubāciju un invazīvu ventilāciju:**

- īsāks laiks, lai atradinātos no ventilācijas;
- īsāka atrašanās intensīvās terapijas nodaļā;
- zemāka nozokomiālo pneimoniju izplatība;

- labāka nākamo 60 dienu prognoze.
- **Invazīva plaušu ventilācija** – progresējoša elpošanas mazspēja, neskatoties uz konservatīvu terapiju.
- **Kontrolēta ilgstoša skābekļa terapija hroniskas hipoksijas gadījumā** (sk. elpošanas mazspējas un plaušu sirds (*cor pulmonale*) nodaļu).

**Prognoze** Nozīmīga ir laikus notikusi diagnostika un terapijas uzsākšana pēc vadlīnijām. GOLD 1 un 2 pacientiem visstraujāk tiek novērota plaušu funkcijas pasliktināšanās un fiziskās slodzes tolerances samazināšanās. Taču aptuveni 30 % HOPS pacientu diagnoze tiek noteikta jau GOLD 3. vai 4. stadijā. Tad jau prognoze un dzīvildze ir izteikti samazināta. Ilgstošai skābekļa terapijai elpošanas mazspējas gadījumā un smēķēšanas atmešanai ir pierādīta loma dzīvildzes pagarināšanā. Smaga HOPS uzliesmojuma gadījumā stacionāriem pacientiem mirstība ir aptuveni 10 %, intensīvās terapijas nodaļā – 25 %.

#### **Riska faktori negatīvam slimības iznākumam:**

- bieži uzliesmojumi;
- liels vecums;
- hiperkapnija;
- ilgstoša perorāla steroīdu terapija;
- blakusslimības, piemēram, sirds mazspēja vai cukura diabēts.

*BODE-index*: pēc četrus parametru novērtēšanas punktu izteiksmē ir iespējams izvērtēt HOPS pacientu prognozi (0 punkti – zems mirstības risks; 10 punkti – augsts).

Parametrs	Punkti			
	0	1	2	3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	> 21	< 21		
Obstrukcija, FEV <sub>1</sub> %	> 65	50–64	36–49	< 35
Dispnoja (pēc mMRC)	0–1	2	3	4
6 min iešanas tests, m	> 350	250–349	250–249	< 149

**Profilakse Atturēšanās no smēķēšanas** (smēķēšanas atmešanas programmas), izvairīšanās un profilaktiski pasākumi saskarē ar putekļiem (piemēram, kalnrūpniecībā).



## PLAUŠU EMFIZĒMA [J43.9]

**Definīcija** Neatgriezeniska alveolu paplašināšanās distāli no terminālajām bronhiolām alveolu sienu destrukcijas dēļ.

**Epidemioloģija** Aptuveni 10 % obstruktīvu slimību gadījumos tiek noteikta plaušu emfizēma. Aptuveni 2–5 % tas ir galvenais nāves cēlonis.

### Etioloģija

1. HOPS
2. Alfa-1 antitripsīna (AAT) deficīts

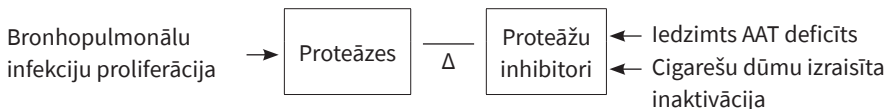
### Patoloģija

**Vispārējās emfizēmas gadījumā:**

1. **Centracināra (centrlobulāra) plaušu emfizēma** (sastopama visbiežāk): lielākā daļa HOPS pacientu. Galvenokārt skar plaušu augšdaivas.
2. **Panacināra (panlobulāra) emfizēma (retāk)**. Pacientiem ar alfa-1 antitripsīna deficītu. Lielākoties apakšdaivās.

Citi emfizēmas tipi – lokalizēta plaušu emfizēma, tomēr tā sastopama reti.

**Patogēnēze AAT deficīta gadījumā: proteāžu / antiproteāžu koncepts:** arī fizioloģiskos apstākļos plaušās no neitrofilu granulocītiem tiek atbrīvotas proteāzes (īpaši elastāze). Šīs proteāzes neitralizē proteāžu inhibitori. **Alfa-1 antitripsīns ir proteāzes inhibitors ar augstāko plazmas koncentrāciju.** Proteāžu un antiproteāžu disbalansa un proteāžu pārsvara dēļ rodas plaušu skeleta enzimatiska destrukcija un tādējādi arī emfizēma.



• **Pastiprinātas proteāžu aktivitātes iemesli** (proteāžu izdalīšanās no granulocītiem). Bronhopulmonālas infekcijas, pneimonija, HOPS, bronhiālā astma.

• **AAT deficīta iemesli:**

AAT gēns lokalizēts 14. hromosomā. Veseliem cilvēkiem ir PiMM fenotips (divas normālas M-alēles). AAT ģenētiskā koda mutācijas gadījumā ir samazināta vai nenotiek enzīma sintēze un izdalīšana aknās.

1. ledzimis AAT deficīts [E88.0] ar autosomāli dominantu pārmantošanu, hetero- un homozigotiski nēsātāji:

a) **Smaga homozigotiska forma:** PiZZ fenotips (vai Pi00, ļoti reti, tad bez AAT sintēzes). Izteikti zems AAT līmenis plazmā < 0,30 g/l. Vairāk nekā 25 % attīstās (bērna vecumā) hepatīts un vēlāk arī aknu ciroze (AAT uzkrāšanās aknu šūnās) ar paugstinātu hepatocelulāras karcinomas attīstības risku. Gandrīz visiem (izpaužas pieaugušo vecumā) attīstās emfizēma. Smaga AAT deficīta sastopamība: 1–2 % no visiem plaušu emfizēmas pacientiem, aptuveni 0,1–0,2 % no populācijas.

**Piezīme.** Smagu AAT deficītu iespējams konstatēt seruma elektroforēzē ar trūkstošu alfa1-globulīnu frakciju (tā tomēr nav apstiprinoša diagnostiska metode!).

Tā kā AAT ir arī akūtās fāzes proteīns, tā līmenis var būt pseidonormāls infekciju gadījumos (kontrolē, vienlaikus nosakot arī CRO).

- b) **Viegla heterozigota forma:** aptuveni 7 % sastopamība populācijā. PiMZ, PiMS (zems risks) vai PiSZ (vidējs risks) fenotipi. AAT līmenis < 0,7 g/l. Par slimības sliekšni ir uzskatāma plazmas koncentrācija < 0,8 g/l. Emfizēmas attīstību veicinošs faktors ir citi kaitīgie faktori (infekcijas, smēķēšana, putekļi). Ja šo kaitīgo faktoru nav, alēles nēsātāju dzīves ilgums var būt kā kopējā populācijā. Savukārt, līdzās pastāvot minētajiem kaitīgajiem faktoriem, dzīves ilgums samazinās par vienu līdz diviem gadu desmitiem priekšlaicīgas plaušu emfizēmas attīstīšanās dēļ.

AAT deficīts	Fenotips	AAT (g/l)
Veseli	PiMM	0,9–1,8
Vidēji smags	PiMZ/PiSS/PiSZ	< 0,7
Smags	PiZZ/PiZ0/Pi00	< 0,3

## 2. Cigarešu dūmu oksidantu izraisītā AAT inaktivācija (biežākais iemesls)

Iedzimta AAT deficīta gadījumā novēro panlobulāru emfizēmu, savukārt smēķētājiem ar normālu AAT seruma līmeni attīstās centrlobulāra emfizēma. Smēķētājam ar vienlaikus pastāvošu homozigotu smagu AAT deficītu agrīni (30–40 gadu vecumā) attīstās smagas emfizematozas izmaiņas ar smagu plaušu funkcijas un darbaspēju ierobežojumu (novēro FEV<sub>1</sub> samazināšanos ik gadu par 100 ml, normā – 20 ml).

**Klīniskā aina** HOPS pacientiem ir novērojama un sastopama emfizēma un elpceļu obstrukcija dažādās smaguma pakāpēs un proporcijās. Agrāk dažāds šo komponentu sadalījums tika raksturots ar apzīmējumiem “kahektisks pacients ar izteiktu elpas trūkumu bez cianozes” (*pink puffer*) un “hronisks bronhīts, adipozs pacients ar cianozi” (*blue bloater*). Mūsdienās šiem apzīmējumiem vairāk ir vēsturiska nozīme, jo bieži vien novēro šo pazīmju sajaukšanos un nav vairs tik viegli iedalāms vienā vai otrā fenotipā.

**Galvenie simptomi** Klepus, krēpas un elpas trūkums.

### Komplikācijas

- **Elpošanas mazspēja.** Samazinās gāzu maiņas virsma (izmainīta plaušu un asinsvadu struktūra). Sasniedzot kritisku robežu, attīstās hipoksēmiska elpošanas mazspēja (hipoksēmija) un alveolāras hipoventilācijas (elpošanas muskulatūras nogurums, adipozitāte u. c.) gadījumā – arī hiperkapniska elpošanas mazspēja (hipoksēmija un hiperkapnija).
- **Pulmonāla hipertensija un plaušu sirds (*cor pulmonale*).**
- Bullozas emfizēmas gadījumā – pneimotorakss.
- **Aknu slimības** ir novērotas tikai nelielam pacientu skaitam ar homozigotisku AAT deficītu (PiZZ) (aknu biopsija / imūnhistoķīmija: AAT depozīti hepatocītos).

### Apskate

- Mucveida krūškurvis.
- Horizontāli novietotas ribas.

- Samazināta atšķirība starp ieelpas un izelpas krūšu apkārtmēru.
- Ekspirators elpošanas ierobežojums, elpošana caur saķļautām lūpām (*pursed lip breathing*).
- Pastiprināta elpošanas palīgmuskulatūras izmantošana.
- Iespējama cianoze, pulksteņstikla nagi, perifēras tūskas.

### Perkusija

- **Zemu stāvoša un samazināta plaušu ekskursija.**
- **Hipersonora** perkusijas skaņa.
- Samazināts vai piepacelts sirds robežu pieslāpējums.
- Tā kā bieži vien ir zemu stāvošs diafragmas kupols, tad arī aknu mala ir palpējama zemāk zem ribu loka (risks neprecīzai hepatomegālijas diagnostikai).

### Auskultācija

- **Viegli pavājināta elpošana**, klusi sirds toņi.
- Iespējami pagarināta izelpa ar ekspiratoru sēkšanu.

### Rentgenoloģiski

- **Plaušas izgaismotākas** ar mazāk izteiktu asinsvadu perifēro zīmējumu.
- **Saplacināti diafragmas kupoli**, zemu stāvoša diafragma.
- **Horizontāls ribu izvietojs.**
- Iespējamās lielas emfizematozas bullas.

AAT deficīta gadījumā emfizematozas izmaiņas lielākoties vērojamas plaušu bazālajās daļās

#### RTG plaušu sirds (*cor pulmonale*) gadījumā:

- Prominents *a. pulmonalis* loks
- Paplašinātas plaušu saknes artērijas
- Sašaurināts kalibrs perifēri
- Labo sirds daļu palielināšanās, kas laterālā projekcijā aizpilda retrosternālo telpu

**Augstas izšķirtspējas DT** (*High resolution computer tomography, HRCT*): jutīgākā plaušu emfizēmas noteikšanas metode.

### Plaušu funkcionālie testi

#### 1. Obstruktīvi ventilācijas traucējumi:

##### Ārpusbronhiāla obstrukcija:

- Samazināta izelpas plaušu elasticitāte ar **izelpas bronhu sašaurināšanos** → palielināta izelpas elpošanas pretestība un izelpas rezerves tilpuma samazināšanās. Plūsmas pretestība var saglabāties normāla, elpojot miera stāvoklī, bet paaugstinās fiziskas slodzes laikā (pieaug elpošanas frekvence un forsēta izelpa) ar padziļinātu elpošanu, līdz ar to (palielinās plaušu uzpūšanās) ātri parādās elpas trūkums.
- Elpceļu sieniņas nestabilitātes dēļ progresējošas emfizēmas gadījumā iespējams **izelpas bronhiolu kolapss.**

##### Endobronhiāla obstrukcija:

Bronhu gļotādas tūska – gļotu sekrēcija – bronhospazms pavadoša hroniska obstruktīva bronhīta ietvaros.

Obstruktīvi ventilācijas traucējumi sekmē emfizēmas attīstību caur plaušu hiperinflāciju un tālāku alveolu destrukciju. Samazinoties plaušu elasticitātei, palielinās distālo

elpceļu nestabilitāte izelpā ar expiratoru bronhiolu kolapsu, tādējādi rodas **gaisa slazda (air trapping) fenomens**.

- **Absolūta un relatīva FEV<sub>1</sub> samazināšanās.** FEV<sub>1</sub> ir praksē visvienkāršāk izmantojamais parametrs emfizēmas norises monitorēšanai.

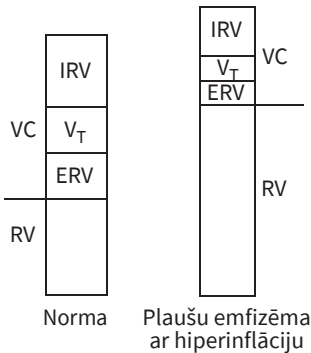
Plaušu novecošanās procesā ik gadu novēro FEV<sub>1</sub> samazināšanos par šādiem vidējiem lielumiem:

Nesmēķētājiem	20 ml	smags AAT deficīts	100–120 ml
Smēķētājiem	40–60 ml	HOPS	60–80 ml

- Izelpas gaisa-plūsmas līknes deformēšanās ar samazinātu maksimālo plūsmu (PEF) un izteiktu izelpas sākuma plūsmas kritumu kā obstrukcijas pazīmi.
- Gaisa plūsmas pretestības palielināšanās.
- Bronhu dilatācijas tests diferencē neatgriezenisku un atgriezenisku obstrukciju.

**2. Plaušu pārlieka uzpūšanās / hiperinflācija – pieaug torakālās gāzes tilpums (TGV), reziduālais tilpums (RV) un totālā plaušu kapacitāte (TLC).**

Hiperinflācija	TLC % no paredzamā	RV/TLC % no paredzamā	RV % no paredzamā
Viegla	< 130	< 140	< 140
Vidēji smaga	130–150	140–170	140–170
Smaga	> 150	> 170	> 170



- VT – elpošanas tilpums
- ERV – izelpas rezerves tilpums
- IRV – ieelpas rezerves tilpums
- RV – reziduālais tilpums
- TLC – plaušu totālā kapacitāte = VC + RV
- VC – vitālā kapacitāte

**3. Difūzijas kapacitāte (pārneses faktors)** pie plaušu emfizēmas ir samazināta (bronhiālās astmas un hroniska bronhīta bez plaušu emfizēmas gadījumā tas ir normāls). Pārneses faktors un koeficients (DLCO/VA) labi korelē ar plaušu audu destrukcijas apjomu (samazinās gāzu maiņai pieejamā virsma).

**4. Arteriālo asins gāzu analīze (mmHg)**

Stadija	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	pH
I. Hiperventilācija	N	↓	↑Respiratorā alkaloze
II. Hipoksiska elpošanas mazspēja	↓	N	N
III. Hiperkapniska elpošanas mazspēja	< 60	> 45	↓Respiratorā acidoze

Skābekļa parciālspiediena (pO<sub>2</sub>) normas vērtība ir atkarīga no vecuma un ir diapazonā starp 70 līdz 100 mmHg.

## Diagnostika

1. Anamnēze (hronisks bronhīts? Bronhiālā astma? Smēķēšana?).
2. **Klīniskā aina** / plaušu funkcija / RTG *thoracis* vai *HRCT*.
3. Ir jānoliedz alfa-1 antitripsīna deficīts šādiem pacientiem:
  - visiem pacientiem ar plaušu emfizēmu;
  - visiem HOPS pacientiem (īpaši – jaunākiem par 50 gadiem);
  - bronhiālās astmas pacientiem ar nepilnīgu obstrukcijas reversibilitāti bronhodilatācijas testā;
  - pacientiem ar bronhektāzēm un neskaidrām plaušu slimībām.

**Nem vērā! Klīniskā aina** un RTG neļauj diagnozi noteikt agrīni; tas iespējams, tikai veicot *HRCT*, gāzu difūziju un ķermeņa pletismogrāfiju. Visiem pacientiem ar hronisku obstruktīvu slimību būtu vismaz reizi dzīvē jānoliedz alfa-1 antitripsīna deficīts.

## Diferenciāldiagnoze

1. Akūtas elpceļu obstrukcijas izraisīta reversibla plaušu pārlieku uzpūšanās / hiperinflācija (*Volumen pulmonum auctum* bronhiālās astmas lēkmes gadījumā).
2. Fibrozes izraisīta alveolu paplašināšanās (bišu šūnas jeb *honeycombing*).

## Terapija

1. **Emfizēmas attīstīšanās un progresijas novēršana**
  - a. **Izvairoties no kaitīgiem faktoriem (cigarešu dūmiem!);** no putekļiem brīva darba vieta.
  - b. **Bronhopulmonālu infekciju ārstēšana.**
  - c. **Gripas un pneimokoku vakcīna.**
  - d. Smaga AAT deficīta gadījumā enzīma substitūcija ar AAT koncentrātu (*Prolastin*) un smēķēšanas atmešana.  
Indikācijas: AAT < 0,8 g/l un FEV<sub>1</sub> 30–60 % robežās. Tiek pārbaudītas arī AAT lietošana inhalāciju veidā. Nākotnes perspektīvas: somatiska gēnu terapija smaga AAT deficīta gadījumā.
2. **Bronhodilatatoru terapija pacientiem ar HOPS pēc GOLD vadlīnijām** (sk. apakšno daļu “HOPS”).
3. **Elpošanas vingrinājumi.** Emfizēmas pacientiem ir jāiemācās elpot caur saspiestām lūpām, tādējādi mēģinot novērst elpceļu kolapsu izelpas laikā. Bez samazinātas elpceļu pretestības, kas uztur pietiekami augstu spiedienu bronhos, lai novērstu elpceļu kolapsu, emfizēmas pacientiem pie nekontrolētas elpošanas attīstās elpas trūkuma krīzes.
4. **Plaušu sirds (*cor pulmonale*) ārstēšana** (sk. attiecīgo sadaļu).
5. **Hipoksijas novēršana:** nozīmīga ir ilgtermiņa skābekļa terapija. Skābekļa pievadi titrē, kontrolējot asins gāzes. Tā kā HOPS pacientiem hipoksija ar hiperkapnisku elpošanas mazspēju ir galvenā elpošanas dziņa, nekontrolēta skābekļa pievade ir kontraindicēta.

## 6. Plaušu ventilācija:

- a. **Neinvasīva ventilācija (NIV). Kontrolēta, lielākoties nakts laikā, ventilācijas terapija** ar spiediena kontrolētu respiratoru caur deguna masku vai deguna-mutes masku. Indikācijas: elpošanas muskulatūras nogurums ar hiperkapnisku elpošanas mazspēju → samazina mirstību akūtās situācijās.  
Uzsākama stacionārā, regulāras kontroles.
- b. **Invasīva plaušu ventilācija.** Indikācijas: smaga respiratorā dekompensācija ar muskulatūras nogurumu, hiperkapnija, somnolence, ja pastāv kontraindikācijas NIV vai neveiksmīga iepriekšēja terapija ar NIV.
- c. **Kontrolēta skābekļa ilgtermiņa terapija → indikācijas: hroniska hipoksija** ( $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ ) **bez hiperkapnijas** (sk. Plaušu sirds (*cor pulmonale*) un elpošanas mazspējas nodaļu).  
Ilgtermiņa skābekļa terapija var pagarināt hipoksisku pacientu dzīvildzi.

**Nem vērā!** Elpošanu nomācoši medikamenti (piemēram, morfijs, diazepāms) ir kontraindicēti elpošanas mazspējas gadījumā! (Izņēmums: paliatīva elpas trūkuma terapija, kad jebkura cita terapija ir bijusi neveiksmīga.)

7. **Plaušu tilpumu samazinoša operācija:** noteiktiem pacientiem, ar lielākoties augšdaivas emfizēmu, emfizematozi izmainīto plaušu audu samazināšana par aptuveni 20 % var uzlabot plaušu funkciju. Bullektomija: atsevišķas emfizematozas bullas izņemšana.
8. **Endoskopiska plaušu tilpuma samazināšana:** ir pieejamas vairākas endoskopiskas metodes plaušu tilpuma samazināšanai (piemēram, vārsti, koili). Nozīmīgākā komplikācija ir pneimotorakss. Tikai reti, īpaši atlasītiem pacientiem ir iespējama šīs metodes izmantošana ar sekojošu simptomātisku uzlabošanos. Katrs gadījums ir atsevišķi izskatāms, lielākoties specializētos centros.
9. **Plaušu transplantācija** (sk. elpošanas mazspējas sadaļu). Atšķirībā no plaušu transplantācijas aknu transplantācijas ir kausāla terapija smaga AAT deficīta gadījumā (→ AAT līmeņa normalizēšanās pēc aknu transplantācijas).

**Prognoze** Izteikti atkarīga no laikus sāktas optimālas terapijas. **Slimības progresēšanu nav iespējams mainīt bez smēķēšanas atmešanas.** Vidējais dzīves ilgums smēķētājiem ir 48 gadi, bet nesmēķētājiem – 67 gadi. Ar  $\text{FEV}_1$  vērtību  $< 1 \text{ L}$ , dzīves ilgums ir izteikti saīsināts. Biežākie nāves iemesli ir elpošanas mazspēja un plaušu sirds (*cor pulmonale*).

## BRONHIĀLĀ ASTMA [J45.9]

**Definīcija** Pēc Globālās iniciatīvas astmas ārstēšanai (*Global Initiative for Asthma, GINA*) 2015. gada definīcijas, astma ir heterogēna slimība, ko raksturo hronisks elpceļu iekaisums. Tai raksturīgi respiratorās sistēmas simptomi – sēkšana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs un klepus, kas laika gaitā mainās. Simptomus pavada variabls izelpas gaisa plūsmas ierobežojums. To var dokumentēt, veicot bronhu dilatācijas testu. Astma parasti tiek asociēta ar bronhiālu hiperreaktivitāti un elpceļu iekaisumu, pat ja dažiem pacientiem tā var nebūt un vienatnē šie simptomi nav pietiekami diagnozes noteikšanai. Izšķir vairākus astmas fenotipus atkarībā no demogrāfiskiem, klīniskiem un/vai patofizioloģiskiem raksturlielumiem.

**Epidemioloģija** Prevalence – aptuveni 5 % pieaugušo un 10 % bērnu populācijā, sievietēm divreiz biežāk nekā vīriešiem. Augstākā sastopamība Skotijā un Nīderlandē; zemākā – Austrumeiropā un Āzijā. Alerģiska astma lielākoties sākas bērnībā, savukārt nealerģiska astma – pusmūžā (pēc 40 g. v.).

### Etioloģija / fenotipi

#### A. Alerģiska astma (*extrinsic asthma*) [J45.0]

1. **Apkārtējā vidē sastopamo alerģisko substanču izraisīta:** putekšņi, mājas putekļu ērcītes, insektu alergēni, dzīvnieku spalva, pelējuma sēnītes (*A. fumigatus*) u. c.
2. Darba vidē sastopamo alerģisko substanču izraisīta: **arodastma** (piemēram, miltu putekļi maizniekiem).

#### B. Nealerģiska astma (*intrinsic asthma*) [J45.1]

1. **Respiratoru infekciju izraisīta astma.**
2. **Analgētiķu astma (Analgētiķu astmas sindroms, AAS):** AAS – un NPL inducēta astma: pseidoalerģiska reakcija.  
Sulfītu astma: pseidoalerģiska reakcija, ko izraisa sulfīti uzturā.
3. **Ķīmisku kairinošu vai toksisku vielu izraisīta astma.**
4. **GERS izraisīts klepus / astma.**

#### C. Jaukta – alerģiskas un nealerģiskas astmas – forma [J45.8]

**D. Vēlinā (*late-onset*) astma:** pirmreizēji izpaužas pieaugušo vecumā, pārsvarā sievietēm. Lielākoties nealerģiska, bieži augstāka inhalējamo steroidu nepieciešamība vai slikti reaģē uz tiem.

**E. Astma ar fiksētu elpceļu obstrukciju:** ilgstošas astmas gadījumā iespējams fiksēts gaisa plūsmas ierobežojums, visticamāk, bronhu sienīgas remodelācijas dēļ.

**F. Astma adipoziem pacientiem:** adipoziem pacientiem ar astmu dažreiz novēro īpaši spilgti izteiktus respiratoros simptomus un mazāk eozinofilu iekaisumu.

**Ģenētiski faktori Atopisku slimību** (bronhiālā astma, alerģisks rinīts un neurodermatīts) izplatība ir vairāk nekā 30 %, un tām ir raksturīga poligēna iedzimtība ar pastiprinātu IgE sintēzi (pirmā tipa reakcija). Tikai daļa no tiem ir atpazīta.

Ja abiem vecākiem ir alerģiska astma, bronhiālās astmas attīstības risks bērnam ir 60–80 % (ja tikai viens no vecākiem ir slims, risks mazinās uz pusi). Aptuveni ceturtdaļai slimnieku ar putekšņu izraisītu rinītu pēc desmit gadiem attīstās arī putekšņu izraisīta astma.

Aptuveni 50 % Tristana da Kuņas salas iedzīvotāju slimo ar astmu radnieciskas iedzimtības dēļ. Iespējams, CC16 gēna mutācijas variantam 38A ir būtiska nozīme astmas attīstībā.

**Patogēnēze** Ģenētiska predispozīcija un eksogēni ierosinātāji (alerģēni, infekcijas) izraisa bronhu iekaisumu. Tādējādi rodas bronhiāla hiperreaktivitāte un eventuāli arī astma. Patmatā ir trīs slimības pazīmes:

1. **Bronhu iekaisums:** astmas patogēnēzē svarīgākā nozīme ir **bronhu gļotādas iekaisuma reakcijai**, ko izraisa alerģēni vai infekciozi patogēni. Iekaisuma procesā centrālās ir **tuklās šūnas, T limfocīti, eozinofīlie granulocīti un iekaisuma mediatori**.
2. **Bronhu hiperreaktivitāte:** visiem bronhiālās astmas pacientiem kā slimības sākumā, tā arī visā tās gaitā novēro **nespecifisku bronhiālo hiperreaktivitāti** – hiperreaktīva bronhu sistēma. Aptuveni 15 % pieaugušo populācijas metaholīna provokācijas testā var novērot palielinātu elpceļu jutīgumu. Taču tikai 5 % šo cilvēku cieš no acīmredzamas bronhiālās astmas.
3. **Endobronhiāla obstrukcija** ar gaisa plūsmas ierobežojumu, ko izraisa:
  - **bronhospazma;**
  - **gļotādas tūska** un iekaisīga gļotādas infiltrācija;
  - **biezu gļotu hipersekrecija;**
  - elpceļu sieniņas remodelācija.
- **Alerģiskas astmas patogēnēze:** galvenā nozīme IgE-mediētai agrīnā tipa reakcijai (pirmā tipa reakcija). IgE mijiedarbība ar specifiskiem alerģēniem izraisa tuklo šūnu degranulāciju un mediatoru, piemēram, histamīna, ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*), leukotriēnu un bradikinīnu izdalīšanu. Šie mediatori ir **endobronhiālas obstrukcijas iemesls**.

Līdzās IgE izraisītajai agrīnā tipa reakcijai pēc alerģēna inhalācijas pēc 6–12 stundām var sekot IgG izraisītā vēlinā tipa reakcija. Dažiem pacientiem novēro abas reakciju formas (duāla reakcija).

Tīri alerģiskas astmas sākumā bieži ir tikai viens izraisošais alerģēns, taču laika gaitā pieaug astmas lēkmju izraisīto alerģēnu spektrs, līdz ar to ir grūti profilaktiski novērst saskari ar alerģēniem.

- **Pseudoalerģiska reakcija (PAR) sakarā ar ASS-/NPL intoleranci (salicilātintolerance):** Pacientiem ar ASS-/NPL izraisītu astmu novēro augstāku leukotriēna C4 sintēzes aktivitāti eozinofilajos granulocītos un tuklajās šūnās, kas varētu izskaidrot leukotriēnu antagonistu efektivitāti. PAR gadījumā tiek aktivizēta tāda pati mediatoru sistēma kā alerģiskas reakcijas gadījumā, bet atšķiras no tās šādos punktos:
  - Pseudoalerģiskās reakcijas nav ierosinātāja specifiskas.
  - Tās sāk izpausties jau pirmajā saskarē ar ierosinātāju (nav sensibilizācija, nav IgE starpniecības).
  - Tās ir ģenētiski determinētas, nevis pārmantotas.ASS-/NPL intolerance ir sastopama aptuveni 10 % nealerģiskas bronhiālās astmas pacientu. Bērniem un alerģiskai astmai ASS/NPL intolerance tiek novērota reti. Bieži pastāv krusteniskā intolerance pret sulfītiem, salicilātiem citrusaugļos, riekstiem, vīnogām u. c. Analģētiķu astmas sindroms var noritēt kopā ar **vazomotoru rinītu, sinusītu un nazālo polipozi** (*Samter syndrome*).



### Akūtas astmas lēkmes ierosinātājfaktori:

- saskare ar antigēnu;
- respiratori vīrusi;
- astmu izraisoši medikamenti (ASS, bēta blokatori, parasimpatomimētiķi);
- fiziskā aktivitāte (bronhu hiperreaktivitātes sekas);
- auksts gaiss;
- neadekvāta terapija.

**Klīniskā aina** Astmas simptomi var parādīties tikai noteiktos gadalaikos (**sezonāla astma** pēc saskares ar sezonāliem alergēniem, piemēram, putekšņiem), bez saistības ar gadalaiku vai vienādi visa gada garumā.

- **Galvenais simptoms ir pēkšņas elpas trūkuma lēkmes ar ekspiratora stridora ainu** (DD: inspirators stridors augšējo elpceļu obstrukcijas gadījumā).
- Hronisks klepus kā astmas ekvivalents (*cough variant asthma*).
- Lēkmes laikā izteiktas elpošanas grūtības ar elpošanas palīgusmuskulūras iesaistīšanos: **pagarināta izelpa**.
- Nogurstot pārmaiņus novēro torakālu un abdominālu elpošanu.
- **Tahikardija; pulsus paradoxus**.
- **Auskultatori:** sausi trokšņi: svilpojoši trokšņi. Smagas bronhu spazmas gadījumā ar plaušu hiperinflāciju vai izteiktu emfizēmu elpošanu var neizklausīt (*silent chest*).
- **Perkutori:** hipersonora skaņa, zemu stāvoša diafragma.
- **Laboratoriski:**
  - asinīs un krēpās: paaugstināti eozinofili (īpaša forma: eozinofilā astma);
  - **alerģiskas astmas gadījumā:** paaugstināts kopējais un specifiskais IgE;
  - **nealerģiskas infekciozas astmas gadījumā** leikocitoze un paaugstināts CRO.
- **Krēpas:** biezas, retas, caurspīdīgas (infekciju gadījumā: zaļgani dzeltenas).
- **EKG:** sinusa tahikardija, vēlāk – **labās sirds puses pārslodze:** *P pulmonale*, sirds ass novirze pa labi, labās kājiņas blokāde,  $S_1Q_{III}$  tips vai  $S_V/S_{IV}/S_{III}$  tips.
- **Krūškurvja rentgens:** “uzpūstas” / hiperinflētas plaušas ar zemu stāvošu diafragmu un nelielu sirds siluetu.
- **Plaušu funkcionālie testi:**
  - Samazināti **FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF un MEF 50**.
  - **Pīķa plūsmas mērīšana (PEF)**, nozīme pašu pacientu mērījumiem un novērtējumam. Dienakts PEF variabilitāte > 20 % ir tipiska bronhiālai astmai, kurai nepieciešama ārstēšana. Elpceļu obstrukcija ir lielāka agrās rīta stundās.
  - **Bronhu dilatācijas tests** ar:
    - inhalējamiem bronhodilatatoriem (piemēram, 400 μg salbutamola);
    - inhalējamie glikokortikoīdi četras nedēļas ilgi.Ja pēc bronhu dilatatora novēro FEV<sub>1</sub> pieaugumu par > 12 % un 200 ml, obstrukcija ir atgriezeniska, un tas tipiski novērojams astmas gadījumā, kam nepieciešama ārstēšana.
  - Smagas obstrukcijas gadījumā ir **samazināta vitālā kapacitāte** sakarā ar “gaisa slazda” izraisītu reziduālā tilpuma palielināšanos.

- Paaugstināta elpceļu pretestība ( $R_{aw}$ ): pie 0,45 kPa/l/s rezistences pacients ar astmu izjūt elpas trūkumu.
- Slodzes izraisītas astmas gadījumā novēro  $FEV_1$  samazināšanos par 15 % ( $\geq 15$  %) un Raw pieaugumu.

**Nem vērā!** Tā kā bronhiālajai astmai ir lēkmjveidīgs raksturs, stabila perioda laikā plaušu funkcionālo testu rezultāti var būt normas robežās. Šādā gadījumā bronhu hiperreaktivitāti var novērot, veicot bronhu provokācijas testu.

- **Izelpas slāpekļa oksīda mērīšana (eNO mērīšana):** eozinofils alergisks iekaisums labi korelē ar eNO mērījuma vērtībām. Mērījuma rezultāts > 35 ppb norāda uz eozinofilu elpceļu iekaisumu. Jāņem vērā, ka rezultātu var ietekmēt arī dažādi faktori (NO paaugstinās akūtu elpceļu infekciju gadījumā, nitrītu saturoša pārtika, alergisks siena drudzis; NO samazina smēķēšana, sašaurināti bronhi u. c. faktori).

### Komplikācijas

1. **Status asthmaticus – bēta2 agonistu rezistentas astmas lēkme** ar dzīvības apdraudējumu.
2. **Obstruktīva plaušu emfizēma.**
3. **Pulmonāla hipertensija ar plaušu sirdi (*cor pulmonale*).**
4. **Respiratorā nepietiekamība.**

### Astmas lēkmes smaguma pakāpes pieaugušajiem

1. **Viegla un vidēji smaga lēkme, kad nepieciešama ārsta konsultācija un terapijas intensificēšana:**
  - $PEF > 50$  % no paredzamās vai labākās vērtības;
  - normāla runa;
  - elpošanas frekvence < 25/min;
  - sirdsdarbības frekvence < 110/min.
2. **Smaga astmas lēkme, kad nepieciešama hospitalizācija:**
  - $PEF < 50$  % no paredzamās vai labākās vērtības;
  - elpas trūkums runājot;
  - elpošanas frekvence  $\geq 25$ /min;
  - sirdsdarbības frekvence  $\geq 110$ /min.
3. **Dzīvību apdraudoša astmas lēkme, nepieciešama intensīva novērošana un terapija:**
  - $PEF < 33$  % no paredzamās vai labākās vērtības vai  $PEF < 100$  l/min;
  - pacients var izteikt tikai atsevišķus vārdus;
  - $SaO_2 < 90$  % ( $PaO_2 < 8$  kPa jeb < 60 mmHg);
  - $PaCO_2$  normāls vai paaugstināts (> 6 kPa jeb 45 mmHg);
  - elpošanas frekvence > 35/min;
  - sirdsdarbības frekvence > 140/min;
  - neauskultē elpošanu (*silent lung*);
  - sekla elpošana;
  - cianoze;
  - bradikardija vai arteriāla hipotensija, ritma traucējumi;
  - nogurums, apjukums, miegainība vai koma.

## Arteriālo asins gāzu analīze (mmHg) astmas lēkmes gadījumā: trīs stadijas

Stadija	PO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	pH
I. Hiperventilācija	N	↓	↑ respiratorā alkaloze
II. Hipoksiska elpošanas mazspēja	↓	N	N
III. Hiperkapniska elpošanas mazspēja	< 60	> 45	↓ respiratorā acidoze (+ metabola acidoze)

### Diferenciāldiagnoze

#### A. Citas slimības:

- **HOPS:** plaušu funkcionālajos testos nenovēro obstrukcijas reversibilitāti vai tā ir daļēja.
- **Kardiālā astma:** elpas trūkums pacientiem ar sirds mazspēju un sastrēgumu plaušās (draudoša plaušu tūska): auskultatīvi mitri trokšņi, RTG: sastrēgums mazajā asinsrites lokā.
- **ACOS (Astmas–HOPS pārklāšanās (*overlap*) sindroms):** astmas pacienti, kuri smēķē un kuriem tādējādi attīstās arī HOPS.
- **Augšējo elpceļu klepus sindroms** – aizdegunes tecēšanas sindroms var izraisīt hronisku klepu.
- **Elpas trūkums PATE gadījumā.**
- **Balssaišu disfunkcija:** paradoksāls, intermitējošs balssaišu spazms ar akūtu, bieži dzīvību apdraudošu elpas trūkumu. Var kombinēties ar jau esošu bronhiālo astmu. Sastopama lielākoties sievietēm un 5 % astmas pacientu.

**Etioloģija** Gastroezofageālais reflukss un laringofaringeālais reflukss, deguna sek-rēta iritācija (aizdegunes tecēšanas sindroms, psihosomatiski faktori).

**Klīniskā aina** Pēkšņs elpas trūkums, bieži inspiratori svilpojoši trokšņi, epizodes lielākoties īsas (30 sek līdz 3 minūtes), nereaģē uz medikamentozu terapiju. Precīza elpas trūkuma anamnēze palīdz noteikt diagnozi. Bieži seko izteiktas bailes, panika. Plaušu funkcionālajos testos bieži normāla vai astmai tipiska atrade, lēkmes laikā plūsmas ierobežojums ieelpā. Laringoskopija (zelta standarts): paradoksāla, pār-svarā inspiratora balssaišu adukcija, bieži tikai ar provokāciju izraisāma; jānošķir jatrogēns laringospazms.

**Terapija** Diagnozes izskaidrošana, speciālas elpošanas tehnikas apmācība (diafrag-māla elpošana – *throat relaxed breathing*) pakāpeniska astmas medikamentu lieto-šanas samazināšana (līdz ir atpazīstama tipiska astma).

**Prognoze** Pēc diagnozes izskaidrošanas un pacienta apmācības – laba.

- **Inspirators stridors augšējo elpceļu obstrukcijas gadījumā,** piemēram, svešķer-meņa aspirācija, *glottis* tūska.
- **Ventiļa pneimotorakss.**
- **Hiperventilācijas sindroms.**
- Bronhiālā astma **karcinoīda sindroma** vai eozinofilās granulomatozes ar poli-angītu gadījumā.

- **Neastmātisks eozinofils bronhīts:** hronisks klepus ar krēpu eozinofiliju bez bronhu hiperreaktivitātes, neskaidras ģenēzes, laba atbilde uz inhalējamiem kortikosteroīdiem.
- **Eksogēns alerģisks alveolīts** (pēc dažādu antigēnu inhalācijas → profesijas anamnēze).
- Alerģiska bronhopulmonālā aspergiloze.

## B. Alerģiskas (*extrinsic*) un nealerģiskas (*intrinsic*) astmas diferencēšana.

	Alerģiska astma	Nealerģiska astma
Atopija ģimenē	Ļoti bieži	
Alerģisks rinīts, konjunktivīts	Ļoti bieži	
Paaugstināta jutība pret analgētiķiem	–	10 %
Paaugstināti specifiskie IgE	Jā	–
Pozitīvi ādas, provokācijas testi	Jā	–
Slimības sākums	Galvenokārt bērnībā	Galvenokārt pieaugušo vecumā

## Diagnostika

### A. Variablas izelpas gaisa plūsmas ierobežojuma diagnostika:

1. **Pīķa plūsmas protokols divu nedēļu laikā** ar vidēji > 10 % ikdienas svārstībām.
2. **FEV<sub>1</sub> variabilitāte ar vismaz vienu FEV<sub>1</sub>/FVC samazinājumu zem 0,75–0,8.**
3. **Pozitīvs bronhu dilatācijas tests: FEV<sub>1</sub> pieaugums par > 12 % un > 200 ml.**
4. **Plaušu funkcijas uzlabojums pēc četru nedēļu ilgas pretiekaisuma terapijas** (FEV<sub>1</sub> > 12 % un > 200 ml).
5. **Metaholīna provokācijas tests:** ja spirometrijā pacientam novēro normālu FEV<sub>1</sub> un elpceļu pretestību, bet klīniski pastāv aizdomas par astmu, tad iespējams veikt provokācijas testu, lai noteiktu variablu elpceļu obstrukciju un bronhu hiperreaktivitāti. Pozitīva provokācijas testa gadījumā pēc bronhus sašaurinošu substāncu (šajā gadījumā metaholīna) ieelpošanas novēro rezistences dubultošanu un FEV<sub>1</sub> samazināšanos par vismaz 20 %.
6. **Pozitīvs slodzes tests: FEV<sub>1</sub> samazināšanās > 10 % un 200 ml fiziskas slodzes laikā.**
7. Plaušu funkcijas variabilitāte starp ārsta vizītēm, FEV<sub>1</sub> > 12 % un 200 ml (neatkarīgi no infekcijām).

### B. Manifestas bronhiālās astmas diagnoze: anamnēze, klīniskā aina un plaušu funkcionālie testi ar bronhu dilatācijas testu.

### C. Alerģiju diagnostika:

1. **Alerģiju anamnēze** (darba / ārpus darba anamnēze).
2. Sūdzību izzušana atvaļinājumā un atjaunošanās, atgriežoties darbā.
3. **Ādas testi: dūriena tests, intrakutānie testi, lai noteikti pirmā tipa jeb IgE noteikto alerģisko reakciju:**
  - **Biežāko alerģēnu skrīnings:**
    - Ja aizdomas par putekšņu alerģiju, galveno putekšņu identificēšana: koku, stiebrzāļu, graudaugu, vībotņu u. c.
    - Mājas putekļu ērcītes, pelējuma sēnīte, dzīvnieku spalva un epitēlijs.

- **Profesionālie alergēni:** milti, cepamprodukti, putekļi no pārtikas un dzīvnieku barības, augu alergēni, koka un korķu putekļi, lateksa alergēni, dzīvnieku, kosmētikas alergēni.
- **Apstiprinoši testi, ja pastāv aizdomas par kādu konkrētu antigēnu.** Ādas testi tiek veikti tikai no simptomiem brīvajā laikā. Orālie kortikosteroīdi, antihistamīni un tuklo šūnu stabilizatori pirms testa ir jāpārtrauc 1–4 nedēļas (atkarībā no darbības ilguma).

**Nem vērā!** Tikai pozitīvs ādas tests vēl nenorāda uz alergēna patoģenētisko dabu, ir jābūt pozitīvam provokācijas testam ar šo antigēnu, lai pierādītu tā lomu alerģijas patoģenēzē.

#### 4. **Imunoloģiska diagnostika:**

- **Kopējā IgE noteikšana:** paaugstinātu kopējo IgE novēro polisensibilizācijas gadījumā, monosensibilizācijas gadījumā vērtība bieži vien ir normas robežās. Tā kā aptuveni trešdaļai nealerģiskas astmas pacientu novēro paaugstinātu kopējo IgE, šai vērtībai nav lielas diagnostiskas nozīmes.
- **Specifisko IgE antivienu noteikšana:** pierādījums, ka konkrētais antigēns ir izraisījis IgE antivienu sintēzi (metode: RAST – radio-alergo-sorbent-tests vai EAST – enzīm-alergo-sorbent-tests).
- **Histamīna atbrīvošanās** no bazofilajiem granulocītiem tests (nav rutīntests): *in vitro* suspekto alergēnu pievieno leukocītu suspensijai un tad mēra histamīna atbrīvošanos.

#### 5. **Inhalējamo alergēnu provokācijas tests:** neskaidros gadījumos suspekto antigēnu pārbaude saskarē ar mērķorgāna gļotādu, pēc kura nosaka, vai var tikt izraisīta un izmērāma obstrukcija.

#### 6. **Arodastmas diagnostika:**

- Elpceļu obstrukcijas pieaugums saskarē ar antigēnu (pīķa plūsmas mērījumi atvaļinājuma un darba laikā).
- Arodanamnēzē jāmēģina noskaidrot iespējamais alergēns (arodārsts), ādas testi un specifisko IgE antivienu noteikšana.
- Pozitīvs provokācijas tests.

#### 7. **Astmas smaguma pakāpe** nosakāma retrospektīvi (izvērtējot simptomus pēdējo četru nedēļu laikā) pēc ārstēšanas soļa (pēc GINA), ar kuru ir panākta astmas kontrole:

Viegla astma: astmas kontrole panākta ar pirmo vai otro soli.

Vidēji smaga astma: astmas kontrole panākta ar trešo soli.

Smaga astma: astmas kontrole panākta ar ceturto un/vai piekto soli vai ar to astma nav kontrolēta.

**Terapija** Terapijas mērķi ir panākt simptomu kontroli un novērst riska faktorus, samazinot nevēlamus astmas notikumus (uzliesmojums, fiksēta obstrukcija, medikamentu blaknes). Astmas simptomu kontroli nosaka, izvērtējot pēdējo četru nedēļu laikā esošos astmas simptomus dienas un nakts laikā, atvieglojošās terapijas lietošanas biežuma

nepieciešamību un fizisko aktivitāti un tā ierobežojumus. Riska faktori uzliesmojumam ir: viens vai vairāki uzliesmojumi pēdējā gada laikā, nekontrolēti astmas simptomi, smēķēšana, zems FEV<sub>1</sub>, aptaukošanās, maza līdzestība un/vai nepareiza inhalācijas tehnika, intubācija astmas dēļ, eozinofīlija perifērajās asinīs. Arī plaušu funkcija ir nozīmīgs riska indikators, un plaušu funkcionālie testi būtu jāatkārto ik 3–6 mēnešus.

### Astmas terapija ietver:

**A. Medikamentus un stratēģijas simptomu kontrolei un riska samazināšanai.**

**B. Pacientu apmācība:** inhalāciju tehnika, līdzestība, rakstisks astmas plāns, pīķa plūsmas mērīšana, regulāra kontrole pie ārsta.

**C. Blakusslimību un speciālu situāciju menedžments.**

Medikamentozā terapija pēc GINA vadlīnijām seko soļu sistēmai un *step-up / step-down* konceptam. Astmas terapiju var mazināt uz zemāku soli (*step-down*), ja astmas simptomi un plaušu funkcija pēdējo trīs mēnešu laikā ir bijusi stabila. Svarīgas blakusslimības: gastroezofageālā refluksa slimība, bailes un depresija, rinosinusīts un deguna polipi.

- **Etioloģiska terapija** ir iespējama tikai daļēji:
    - **Alerģiska astma:** iespēju robežās izvairīties no alergēna vai hiposensibilizācija.
    - **Nealerģiska astma:** novērst un attiecīgi ārstēt elpceļu infekcijas, sinusītu saņēšana, GERS ārstēšana.
    - **Analgētiķu nepanesamības gadījumā** nelietot ASS un NPL.
  - **Simptomātiska medikamentozā terapija** (pēc GINA):
    - **Kontrolējošie (pretiekaisuma) medikamenti** – astmas ikdienas ārstēšanā (*controller*).
    - **Glābjošie medikamenti – bronhodilatatori (*reliever*).**
- Cik vien iespējams, priekšroka ir inhalējamiem medikamentiem.

### Astmas terapijas pieci soļi

	Pirmais solis	Otrais solis	Trešais solis	Ceturtais solis	Piektais solis
<b>Pirmās izvēles kontrolējošā terapija</b>					Papildu terapija (piemēram, tiotropijs, omalizumabs, mepolizumabs)
		Zemas devas IGK	Zemas devas IGK/LABA	Vidējas / augstas devas IGK/LABA	
<b>Alternatīva kontrolējošā terapija</b>	Apsverams zemas devas IGK	LTRA; zemas devas teofilīns	Vidējas / augstas devas IGK Zemas devas IGK + LTRA (vai + teofilīns)	Pievieno tiotropiju Augstas devas IGK + LTRA (vai + teofilīns)	Pievieno zemas devas OGK
<b>Glābjošā terapija</b>	SABA		SABA vai zemas devas IGK / formoterols		

IGK – inhalējamie glikokortikoidi; OGK – orālie glikokortikoidi; LTRA – leukotriēnu receptoru antagonisti, SABA – īsas darbības bēta agonists; LABA – ilgās darbības bēta agonists

**Terapijas mērķis: astmas kontrole.****Kontrolēta:** terapijas deeskalācijas līdz minimāli nepieciešamajam solim.**Daļēji kontrolēta:** jāapsver nākamais terapijas solis.**Nekontrolēta:** nākamais terapijas solis, līdz sasniegta kontrole.**Astmas kontroles definīcija (pēc GINA):****(izvērtē simptomus pēdējo četrus nedēļu laikā)**

Kritērijs	Kontrolēta (visi sekojošie kritēriji)	Daļēji kontrolēta (1–2 kritēriji vienā nedēļā)	Nekontrolēta
Dienas simptomi	Nav ( $\leq 2 \times$ nedēļā)	$> 2 \times$ nedēļā	Jebkuras 3 vai vairāk pazīmes no daļēji kontrolētās astmas vienas nedēļas laikā
Pamošanās naktī astmas simptomu dēļ	nav	Jā	
Glābējinhālatora lietošana	Nav ( $\leq 2 \times$ nedēļā) $> 2 \times$ nedēļā		
Aktivitātes ierobežojums astmas dēļ	Nav	Jā	

Katram pacientam ir nepieciešams **rakstisks terapijas plāns un astmas apmācība.**

Astmas ārstēšanas mērķis ir sasniegt simptomu kontroli ar optimālo kombinācijas terapiju, nevis monoterapijas maksimizēšana. Soļu sistēma noder kā terapijas orientieris. Akūtas pasliktināšanās gadījumā uzreiz ir nepieciešams doties uz nākamo soli, savukārt panāktas simptomu kontroles gadījumā terapijas samazināšana ir lēns un piesardzīgs process.

Pie terapijas optimizēšanas pieder arī **pacientu apmācība** ar patstāvīgu **pīķa plūsmas mērīšanu**.

Mērījuma noteiktais mērķa lielums atbilst pacienta labākajam mērījumam, t. i., augstākajai pīķa plūsmas vērtībai, kas iegūta no simptomiem brīvajā laikā. Visi mērījumu rezultāti tiek skatīti saistībā ar šo pacienta labāko / augstāko mērījumu – luksofora princips:

**Zaļš:** **PEF 80–100 % no mērķa vērtības:** nenovēro simptomus.**Dzeltens:** **PEF 50–80 % no mērķa vērtības:** pieaug simptomu slogs → nepieciešama terapijas soļa pārskatīšana, īsas darbības bēta mimētiķu lietošana.**Sarkans:** **PEF < 50 % no mērķa vērtības:** ārkārtas medikamentu lietošana un nekavējoties ārsta konsultācija (dzīvību apdraudoša situācija).

Četri jautājumi steroloīdu rezistentas astmas gadījumā:

1. Vai pacients lieto medikamentus (līdzestība)?
2. Vai pastāv neatpazīti palaidējfaktori (alerģēni, ASS intolerance, bēta blokatori)?
3. Vai astmas diagnoze ir noteikta pareizi?
4. Vai pacients nereaģē uz steroloīdiem (*steroid nonresponder*)?

**A. Glikokortikosteroīdi (GK):** visspēcīgākā pretiekaisuma darbība (A pierādījumu līmenis) iedarbība:

- Pretiekaisuma, pretalerģiska, imūnsupresīva.
  - GK atjauno bētareceptoru jutīgumu: *status asthmaticus* gadījumā bronhodilatatoru iedarbība īslaicīgi ir samazināta sliktas bētareceptoru reaģētspējas dēļ.
- **Topiska inhalējamo glikokortikoīdu (IGK) lietošana dozētajos aerosola vai pulverveida inhalatoros** (A pierādījumu līmenis). IGK ir labi panesami, un tiem piemīt spēcīga pretiekaisuma darbība, tāpēc tie ir centrālais medikaments astmas terapijā. IGK efekts sāk parādīties tikai pēc nedēļas, līdz ar to tie nav izmantojami akūtas astmas lēkmes gadījumā. Astmas uzliesmojuma gadījumā tiek lietoti sistēmiskie GK (kombinācijā ar bronhodilatatoriem).

**Ekvivalentās IGK devas  $\mu\text{g}$  (1 mg = 1000  $\mu\text{g}$ ) pieaugušajiem (dienas deva)**

Medikaments	Zema deva	Vidēja deva	Augsta deva
Beklometazons (CFC)	200–500	> 500–1000	> 1000
Beklometazons (HFA)	100–200	> 200–400	> 400
Budezonīds (DPI)	200–400	> 400–800	> 800
Ciklezonīds (HFA, <i>Alvesco</i> ®)	80–160	> 160–320	> 320
Flutikazons (DPI)	100–250	> 250–500	> 500
Flutikazons (HFA, <i>Flutide</i> ®)	100–250	> 250–500	> 500
Mometazons ( <i>Asmanex</i> ®)	110–220	> 220–440	> 440
Triamcinolons	400–1000	> 1000–2000	> 2000

CFC: Chlorofluorocarbon-Spray

HFA: Hydrofluoroalkan-Spray

DPI: pulverveida inhalators

**Beklometazons, mometazons un ciklezonīds ir neaktīvā veidā** (*prodrug*), kuru aktivācija notiek enzimatiskā ceļā.

**Blaknes** Mutes kandidoze, reti balss aizsmakums. Sistēmiskas blaknes ar dienas devu < 1 mg ir maz ticamas. Ilgstoši lietojot > 1 mg dienā, ir jārēķinās ar sistēmiskām blaknēm: virsnieru supresija, osteoporoze, kataraktas attīstība; bērniem novēro augšanas aizturi ar devām > 0,5 mg/d.

**Ņem vērā!** Nepietiekami kontrolētas astmas blaknes ir nopietnākas par inhalējamo GK blaknēm (tādā gadījumā augšanas aizture ir izteiktāka, nekā lietojot IGK. Tas attiecas arī uz grūtniecēm).

**Kontrindikācijas** Plaušu tuberkuloze, mikoze, bakteriālas elpceļu infekcijas.

**Inhalāciju lietošanas noteikumi:**

- Ar vienādu kopējo dienas devu inhalāciju veikšana divreiz dienā ir tikpat efektīva kā inhalācijas četreiz dienā.



- Krājtelpu (*spacer*) lietošana uzlabo medikamentu depoziciju bronhos, lietojot dozētos aerosolinhalatorus.
  - Maksimāli tikai aptuveni 30 % no dozētā aerosolinhalatora darbīgās vielas nokļūst elpceļos, pārējais nogulsņējas žāvas rajonā. Sēnīšu infekciju profilaksei pēc inhalācijas nepieciešams skalot muti vai lietot inhalatoru pirms ēdienreizēm.
  - IGK terapija ir ilgstoša, pastāvīga bāzes terapija, tā nedrīkst būt intermitējoša.
  - Spazmu gadījumā sākotnēji ir jāinhalē bēta2 adrenerģiķis un tikai pēc bronhu dilatācijas – IGK.
  - Līdzestību uzlabo kombinēto IGK / LABA inhalatoru lietošana.
- **Sistēmiska GK lietošana** (A pierādījumu līmenis)

#### **Indikācijas īslaicīgai orālai glikokortikoīdu (OGK) terapijai:**

- Palielināts astmas simptomu slogs, lai gan lietotas optimālas bronhodilatatoru un IGK devas.
- Pacients palielina bronhodilatatoru lietošanas biežumu un skaitu.
- Pīķa plūsmas mērījums < 50 % no pacienta mērķa vērtības.
- Astmas simptomi nakts laikā, lai gan terapija ir optimāla.
- Akūts, dzīvību apdraudošs uzliesmojums (*status asthmaticus*).
- Piektajā solī kā ilgstoša terapija, tikai gadījumos, kad individualizēta (piemēram, anti IgE) terapija nav iespējama vai nav indicēta. Par OGK pievienošanu terapijā var domāt arī tikai tad, kad astmas kontrole nav panākta ar augstākajām IGK un LABA devām.

**OGK devas** Sākotnēji 25–50 mg/d prednizolona, atkarībā no smaguma pakāpes. Pēc klīniskas uzlabošanas pakāpeniska devas redukcija, ja terapija > 14 dienā, ja ≤ 14 dienām – var pārtraukt bez devas samazināšanas.

#### **Indikācijas intravenozai GK terapijai:**

*Status asthmaticus* gadījumā ir nepieciešama intravenoza GK ievade.

**Devas** Sākotnēji aptuveni 100 mg prednizolona intravenozi; ja obstrukcija saglabājas, var atkārtoti ievadīt 50 mg ik 4 h. Ja ir klīniska uzlabošanās, turpmāka devas samazināšana un pāreja uz orālu terapiju. Pārsvārā kopējo dienas devu pacientam nozīmē no rītiem. Ja novēro astmas lēkmes naktīs, trešdaļu dienas devas var iedot ap 15.00. Vajadzības gadījumā dienas devu var sadalīt trīs reizēm dienā (piemēram, 7.00, 15.00 un 23.00). Samazinot devu līdz zem 20 mg/d prednizolona, var pievienot IGK. Ar devām zem 10 mg/d prednizolona var pāriet no orālajiem uz inhalējamiem GK.

## **B. Bronhodilatatori**

Bronhiālajā muskulatūrā sastopami četrus veidu receptori: tikai **bēta2 receptoru** stimulācija izraisa **bronhu dilatāciju**, savukārt atlikušo receptoru (alfa receptoru, histamīnerģisko receptoru, holīnerģisko receptoru) stimulācija izraisa bronhu konstrikciju. Bronhu dilatāciju rada arī holīnerģisko muskarīnreceptoru ( $M_1$  un  $M_3$ ) blokāde.

Bronhu muskulatūras kontrakcijas stāvoklis ir atkarīgs no **cAMP/cGMP** attiecības. Jo augstāks koeficients, jo slābānāka bronhu muskulatūra. Bēta2 simpatomimētiķi (adenilātciklāzes stimulatori) paaugstina šo koeficientu.

**Izvēles metode** – inhalāciju veidu (daļiņu izmērs 1–6 μm), to iedarbība sākas pēc aptuveni minūtes. **Dozēto aerosolinhalatoru** lietošana ar krājietelpu uzlabo medikamenta nokļūšanu elpceļos. **Pulverveida inhalatori** ar ieelpas kontrolventili atvieglo ieelpas un devas atbrīvošanās sinhronizāciju.

**Inhalējamo medikamentu devai ir nepieciešami tikai 10 % no orālo preparātu devas.**

1. **Bēta2 simpatomimētiķi (bēta2 adrenergīķi, bēta2 agonisti)** (A pierādījumu līmenis).

**Darbība** Galvenokārt reaģē ar bronhu β2 receptoriem, kardiāli efekti rodas retāk (sirds muskulatūrā pārsvarā ir β1 receptori). β2 simpatomimētiķi ir spēcīgākie bronhodilatatori.

- **SABA** (*short acting β2 agonists*) ir ātras darbības β2 simpatomimētiķi.

**Darbības ilgums** 4–6 h.

**Indikācijas** Astmas lēkmes tūlītēja terapija.

- Fenoterols (*Berotec*®)
- Reproterols
- Salbutamols
- Terbutalīns

- **LABA** (*long acting β2 agonists*) – ilgās darbības β2 simpatomimētiķi.

**Indikācijas** Terapijas trešajā solī; arī kā astmas nakts lēkmju profilakse.

**Nav piemērots monoterapijai! Tikai kombinācijā ar IGK, sākot ar trešo astmas ārstēšanas soli!**

**Salmeterola darbības sākums ir lēns**, tāpēc medikaments nav piemērots glābjošajai terapijai. Formoterols sāk darboties ātri, tāpēc to var lietot lēkmju gadījumā kā glābjošo terapiju. (Abu medikamentu darbības ilgums aptuveni 12 h.)

**Kombinācijas preparāti IGK/LABA:** salmeterols un flutikazons, formoterols un budezonīds (piemēram, Symbicort), formoterols un beklometazons (Foster, Inuvair), formoterols un flutikazons, vilanterols un flutikazons (Relvar Ellipta).

**Blaknes**

- **Kardiālas:** tahikardija, ventrikulāri ritma traucējumi, paaugstināts asinsspiediens, stenokardijas provocēšana KSS gadījumā.
- Trīce, nemiers, miega traucējumi.
- Ar lielām devām hipokalēmija.

SMART pētījumā tika novērota lielāka mirstība, lietojot ilgās darbības bēta mimētiķus, salīdzinājumā ar IGK monoterapiju. LABA ir indicēta, sākot ar trešo ārstēšanas soli. Vieglas astmas gadījumā (pirmais un otrais solis) tiek ieteikta tikai **simptomu orientēta** īsas darbības bēta mimētiķu lietošana.

**Kontrindikācijas** KSS, hipertrofiski obstruktīva kardiomiopātija, tahiaritmijas, hipertireoze.

## Devas

- **Ātras darbības β2 agonisti** izmantojami visos soļos astmas lēkmes gadījumā kā iniciālā terapija. Lēkmes kupēšanai sāk ar 2–4 pūtieniem ātras darbības β2 simpatomimētiķa, nepieciešamības gadījumā var atkārtot pēc 10–15 min.
- **Ilgas darbības β2 agonisti:** 1–2 pūtieni divreiz dienā.

**Nem vērā!** Astmas kontroles pasliktināšanās brīdinājuma simptomi: pīķa plūsmas mērījuma samazināšanās > 20 % no personīgā mērķa vērtības, samazināta izturība, astmas nakts simptomu parādīšanās, nenovēro uzlabošanos pēc diviem SABA pūtieniem → jāpārskata terapijas plāns un iespējami solis augšup.

## 2. Antiholīnerģiķi: tiotropija bromīds (Spiriva); LAMA (long acting muscarin antagonist).

**Indikācija** Ja ar IKG/LABA kombināciju nav pietiekami.

## 3. Teofilīns / tā derivāti (metilksantīni)

**Darbība** tuklo šūnu protekcija, bronhodilatācija, centrāla elpošanas stimulācija un elpošanas muskulatūras stimulācija, pozitīvs inotrops un hronotrops efekts. Pie izteiktas obstrukcijas teofilīna bronhodilatējoša iedarbība ir vājāka nekā β2 adrenerģiskajiem medikamentiem, bet tam varētu būt to darbību potencējošs efekts.

**Indikācijas** Tikai kā rezerves preparāts, jo ir pierādīts, ka tas palielina kardiovaskulāro nāves risku.

**Mijiedarbība** Teofilīna klīrenss jeb plazmas pusizvades laiks ir stipri individuāls. Aptuveni 90 % teofilīna tiek metabolizēts caur aknām. Medikamentu noārdošā citohroma P450 enzīmu sistēmu ietekmē daudzi faktori → pusizvades periods paildzinās pēc 60 gadu vecuma, ar drudzi norītošu infekciju gadījumā, aknu bojājuma, labās sirds puses mazspējas (plaušu sirds (*cor pulmonale*)) gadījumā, kā arī noteiktu medikamentu lietošana (piemēram, cimetidīns, makrolīdu antibiotikas, hinoloni, allopurinols). Minētajos gadījumos ir jāmazina medikamenta deva. Arī kofeīnam piemīt bronhodilatējoša darbība, kas pastiprina kā teofilīna iedarbību, tā arī medikamenta blaknes.

Nemot vērā individuālo teofilīna klīrensu, īpaši lietojot medikamentu, kas to var ietekmēt, teofilīna terapijas laikā nepieciešams kontrolēt tā plazmas koncentrāciju.

### Blaknes

- **CNS:** nemiers, miega traucējumi, galvassāpes, muskulatūras tremors, hiperventilācija.
- **Gastrointestinālas:** dedzināšana, slikta dūša, vemšana, caureja.
- **Kardiālas:** tahikardija, ekstrasistoles, ritma traucējumi ar tahikardiju.
- **Citas:** hipokalēmija, alerģiskas reakcijas.

**Kontrindikācijas** Nesens miokarda infarkts, tahiaritmijas, hipertrofiska obstruktīva kardiomiopātija u. c.

Teofilīnam ir **šauras darbības diapazons**, tas atrodas starp 5–15 mg/l (plazmas koncentrācija). Palielinoties teofilīna plazmas koncentrācijai, pieaug tā blaknes un blakņu smagums līdz pat letālam iznākumam.

## Lietošana

- **Perorāli** – *retard* tabletes.

**Devas** Dienas deva 400–800 mg sadalīta divās devās, cik iespējams, kontrolējot plazmas koncentrāciju.

- **Intravenozi** – tikai slimnīcā, nav paredzēta ambulatorai lietošanai.

## C. Leikotriēnu receptoru antagonistu (LTRA)

LTRA pēc IGK ir otri spēcīgākie iekaisuma inhibitori. Ne visiem pacientiem novēro LTRA efektu.

### Montelukasts (*Singulair*®)

**Indikācijas** Tikai sākot ar otro soli kā alternatīva; nav piemēroti akūtas astmas lēkmes terapijā.

**Kontrindikācijas** Grūtniecība, zīdīšana, alerģiskas reakcijas u. c.

**Devas:** 10 mg/d perorāli uz nakti.

**Darbība** Iekaisuma mediatoru bloķēšana.

**Blaknes** Galvassāpes, gastrointestinālas sūdzības, reti arī citas blaknes.

## D. Monoklonālas antivielas

- **Omalizumabs (*Xolair*®)**

**Indikācijas** Refraktāras alerģiskas astmas terapijā – augstas medikamenta izmaksas.

**Darbība** Monoklonāla IgE antiViela, ko lieto s/c injekcijās.

**Blaknes** Hipersensivitātes reakcija līdz pat anafilaksei; galvassāpes u. c.

**Deva** Viena s/c deva ik 4 nedēļas (devu aprēķina pēc pre-terapijas IgE vērtības un ķermeņa svara).

- **Mepolizumabs (*Nucala*®)**

**Darbība** Monoklonāla IL-5 antiViela.

**Indikācijas** Terapijas refraktāra eozinofila bronhiālā astma.

**E. Bronhiāla termoplastija** (endoskopiski uz bronhu gludo muskulatūru tiek pievadīta kontrolēta karstuma aplikācija), pagaidām trūkst ilgtermiņa datu. Terapija specializētos centros.

## F. Papildu terapijas iespējas

- **Antibiotikas elpceļu infekciju gadījumā:**

Antibiotiku izvēli sk. HOPS nodaļā. Veiksmīgi mēdzējot infekciju, atjaunosies bēta receptoru jutīgums uz bronhodilatatoriem.

- Mukolītiķu lietojumam nav pierādījumu.

**Nem vērā! Labākais mukolītiķis ir pietiekama šķidrums uzņemšana, protams, izvairoties no šķidruma pārslodzes.**

Gaisa mitrināšana var palīdzēt atkrēpoties.

- Pretklepus preparāti, piemēram, kodeīns, nav indicēti (izņemot mokošs klepus naktīs, kas izraisa miega traucējumus).
- Palīgierīces krēpu izvadīšanai, piemēram, VRP-1 *Desitin*, *Shaker Medic* u. c.

- Elpošanas tehnika: izvairīšanās no elpošanas ar vēdera muskulatūru un hiperventilāciju, elpošanai caur sakļautām lūpām → novērš bronhiolu kolapsu izelpā; masāžas un elpošanas tehnikas, kas veicina krēpu izvadīšanu.
- GERS ārstēšana, nesmēķēšana.
- Var būt noderīga psihosomatiska terapija.

### Smagas astmas lēkmes ārstēšana

- **Intensīvās terapijas nodaļa:** kardiovaskulārās un respiratorās sistēmas funkciju, kā arī ūdens un elektrolītu monitorings.
- **Novietošana sēdus pozīcijā.**
- **Sedācija:** pacientu nomierināšana, ko veic ārsts vai medicīnas personāls. Trankvilizatoru (piemēram, diazepāma) lietošana sakarā ar to elpošanas nomācošo ietekmi nav vēlama. Pie CO<sub>2</sub> uzkrāšanas, kā arī ambulatoros apstākļos to lietošana ir absolūti kontrindicēta.
- **Skābekļa pievade:** O<sub>2</sub> pievade caur nazālajām kanilēm (atkarībā no hipoksijas pakāpes 2–4 l/min), kontrolējot pulsa oksimetriju un asins gāzes. Jāpazīst elpošanas nomākuma pazīmes un nepieciešamības gadījumā asistētas / kontrolētas ventilācijas uzsākšana.
- Nepieciešama intravenoza GK ievade: deva: 50–100 mg prednizolona (vai tā ekvivalenta) pievade ik 4–6 h intravenozi.
- **Bronhu dilatējošā terapija**

- Ātras darbības β<sub>2</sub> simpatomimētiķi ir visefektīvākie bronhodilatatori. Iniciālā dozēšana: trīs pūtiņi ik 30 min, tad pagarinot intervālu starp devām līdz 2–4 h.

**Nem vērā!** Jāņem vērā iepriekšēja nekontrolēta paša pacienta β<sub>2</sub> adrenerģisko medikamentu lietošana, ja tā sasniedz augstākās devas, tad atkārtota un tālāka šo medikamentu lietošana ir bīstama (tahikardija ar ritma traucējumiem, hipokalēmija u. c.).

Parenterāla β<sub>2</sub> adrenerģisko medikamentu lietošana tikai pacientiem bez iepriekšējām kardiālām patoloģijām un ar sirdsdarbības frekvenci < 130 x/min, reproterols (piemēram, *Bronschospasmin*<sup>®</sup>) 1 amp = 1 ml = 90 μg ievade intravenozi lēni, tālāka ievade perfuzorā.

- **Teofilīns:** ambulatori blakņu dēļ tā lietošana nav ieteicama. Stacionārā to izmanto tikai kā rezerves medikamentu, kad β<sub>2</sub> simpatomimētiķi netiek tolerēti.
- **Deva** (ja pacients teofilīnu iepriekš nav lietojis): inciāli 2–5 mg/kg īsas infūzijas veidā intravenozi, uzturošā deva 0,5–0,7 mg/kg/h. Iepriekšējas teofilīna lietošanas gadījumā sākotnēji jānosaka tā koncentrācija serumā, tad devas pielāgošana (intoksikācijas risks!!).
- Magnija sulfāts (2000 mg uz 50 ml NaCl 0,9 % lēnas infūzijas veidā).
- Pietiekama intravenoza hidratācija.
- Antibiotiku lietošana, ja aizdomas par bakteriālu infekciju (sk. nodaļu par HOPS).

- **Ja gadījumā ir vērojama visas minētās terapijas neefektivitāte, pirms invazīvās ventilācijas uzsākšanas būtu jāmēģina vispirms lietot neinvazīvu plaušu ventilāciju**, jo tai novēro zemāku komplikāciju un mirstības risku. Diafragmas muskulatūras nogurums ar paradoksālu vēdera ievilkumu ieelpas laikā, kā arī progresējoši apziņas traucējumi ir invazīvas ventilācijas indikācijas.
- Stresa čūlu profilakse ar H<sub>2</sub> blokatoriem vai PSI.

**Nem vērā!** Jebkura astmas lēkme ir jāuztver nopietni, un neatliekamajos gadījumos cilvēks ir jātransportē uz stacionāru ārsta uzraudzībā. Pacienti intensīvi jānovēro. Izvairīties no priekšlaicīgas agresīvas terapijas (intubācija un ventilācija), pirms nav izmēģinātas visas pieejamās ārstēšanas iespējas.

### **Astmas terapijas neefektivitātes gadījumā ir jānoliedz šādi iemesli:**

- zema ārstēšanas līdzestība;
- nepareiza inhalācijas tehnika;
- citas slimības: HOPS? Centrālo elpceļu stenoze? Eozinofilā granulomatoze ar poliangītu? Balssaišu disfunkcija? Trauksme? Recidivējoša plaušu artēriju trombembolija?
- ASS/NPL lietošana to intolerances gadījumā;
- medikamentu lietošana, piemēram, bēta blokatori, kas var pasliktināt astmas gaitu vai izraisīt tās lēkmi.

### **Bronhiālās astmas profilakse**

#### **1. Hiperreaktivitātes kontrole:**

- Izvairīšanās no alergēniem (putekšņi).
- Nesmēķēt!
- Izvairīties no auksta gaisa, putekļiem, miglas, kaitīgiem ieelpojamiem arod faktoriem.
- Infekciju profilakse.
- Gripas un pneimokoku vakcīna.
- Izvairīties no pārlietu lielas fiziskās slodzes.
- Pastāvoša GERS ārstēšana.

#### **2. Aptuveni 50 % no bērniņas astmas var izvairīties ar atopijas profilakses zīdaiņiem palīdzību:** iespējami ilga zīdīšana, izvairīties no mājdzīvniekiem un pasīvās smēķēšanas iespējas.

#### **3. Putekšņu alergijas gadījumā pievērst uzmanību biežākajām krusteniskām reakcijām:** piemēram, starp bērzu putekšņiem un neapstrādātiem kauliņus saturošiem augļiem (īpaši āboliem) un burkāniem; starp vībotnēm un selerijām / garšvielām.

#### **4. Nelietot lēkmes izraisošus medikamentus,** piemēram, NPL, ASS vai bēta blokatorus.

#### **5. Dzīvību apdraudošu alergiju gadījumā nepieciešams līdzī nēsāt neatliekami lietojamus medikamentus (piemēram, adrenalīna šīrce), kā arī gan pacientam, gan piederīgajiem jāiemāca tos lietot.**

#### **6. Specifiskā imūnterapija – alergēnspecifiskā imūnterapija.**

**Sinonīms Hiposensibilizācija.**

**Indikācijas** Par 55 gadiem vecāki pacienti, simptomu ilgums nepārsniedz piecus gadus, iespējama monovalenta alerģija.

**Princips** Hiposensibilizācija no simptomiem brīvajā periodā. Subkutāni (subkutāna imūnterapija) ievada inhalācijas alergēnu subklīniski zemās devās, kas terapijas laikā tiks kāpinātas, līdz tiek sasniegta tolerance pret šo alergēnu. Hiposensibilizācijas ilgums: vismaz trīs gadi.

**Blaknes** 5–15 % gadījumu viegli lokālie simptomi injekcijas vietā. Bronhu spazms, reti anafilaktiska reakcija; vēlīnā reakcija iespējama pēc 4–8 h → tādēļ pacientiem būtu vismaz pusstunda (labāk 2 h) jāpavada ārsta praksē un pacientiem jābūt informētiem par šīm iespējamām vēlīnām reakcijām un kā tādos gadījumos rīkoties.

**Kontrindikācijas** Infekcijas, astmas simptomi, blakusslimības, bēta blokatoru terapija (samazina adrenalīna efektivitāti anafilaktisku reakciju gadījumā), imūnslimības, grūtniecība u. c.

**Veiksmīga iznākuma līmenis** Atkarībā no vecuma līdz 70 % (jaunākiem pacientiem un monovalentu alerģiju gadījumā procents augstāks).

SLIT jeb sublingvālajai imūnterapijai pagaidām ir vērojami atšķirīgi iznākumi.

**Prognoze** Bronhiālā astma bērniem: vairāk nekā 50 % novēro simptomu izzušanu pieaugušo vecumā.

Bronhiālā astma pieaugušajiem: astmas simptomu izzušana aptuveni 20 %, savukārt izteiktu simptomu uzlabojumu panāk 40 % gadījumu. Konsekventa un ilgstoša terapija ar IKG var ievērojami uzlabot prognozi. Vācijā mirstības koeficients astmas dēļ joprojām viens no augstākajiem (pēc Anglijas, Austrālijas un Jaunzēlandes).

# PNEIMONIJAS [J18.9]

**Informācija internetā:** www.capnetz.de

**Definīcija** Akūts vai hronisks plaušu iekaisums, kas skar alveolāro telpu un/vai interstīciju.

**Epidemioloģija** Biežākais nāves cēlonis infekcijas slimību vidū industriālajās valstīs. Pasaulē pneimonijas ieņem ceturto vietu nāves cēloņu statistikā. Sadrživē iegūtas pneimonijas Vācijā ir apmēram 500 000 gadījumu gadā, hospitalizācija ir līdz pat 50 % gadījumu.

## Klasifikācijas principi

**A. Patoloģiski anatomiskais:** maza nozīme diagnostikā un terapijā.

1. Pēc pneimonijas lokalizācijas:
  - alveolāra pneimonija (bieži bakteriāla infekcija);
  - intersticiāla pneimonija (bieži vīrusinfekcija).
2. Pēc pneimonijas izplatības:
  - lobāra pneimonija;
  - lobulāra pneimonija (bronhopneimonija).

## B. Klasifikācija pēc etioloģijas

1. Infekcijas: vīrusi, baktērijas, sēnītes, parazīti.
2. Fizikāla toksiska iedarbība (radiācija, svešķermeņi bronhos).
3. Ķīmiska toksiska iedarbība (piemēram, kairinošās gāzes, kuņģa sulas aspirācija vai eļļas aspirācijas pneimonija → lipoīdu pneimonija).
4. Asinsrites traucējumi (piemēram, infarktpneimonija, sastrēgumpneimonija [J18.2]).

## C. Klīniskā klasifikācija

### 1. Blakus slimību anamnēze:

**Primāra pneimonija:** pneimonija bez kardiopulmonālām slimībām anamnēzē.

**Sekundāra pneimonija:** citas pulmonālas vai kardiālas slimības sekas, piemēram:

- **cirkulācijas traucējumi** (sastrēguma pneimonijas sirds kreisās puses mazspējas dēļ, infarktpneimonija pēc plaušu artērijas trombembolijas, hipostātiska pneimonija gulošam pacientam);
- **izmaiņas bronhos** (plaušu karcinoma, stenozes bronhos, piemēram, svešķermeņu, bronhektāžu dēļ);
- **pēc aspirācijas** (aspirācijas pneimonija);
- **bakteriāla superinfekcija**, piemēram, pēc gripas infekcijas.

### 2. Pēc gaitas:

akūta vai hroniska (diferenciāldiagnoze: tuberkuloze, sēnīšu infekcijas).

## D. Klasifikācija pēc pneimonijas izcelsmes (sk. Etioloģijas sadaļu).

Šī klasifikācija ir ļoti nozīmīga terapijas izvēlē!

**Etioloģija** Infekciozas izcelsmes pneimonijas: lielākoties infekcijas izplatās gaisa pilienu ceļā.



## Noteikta patogēnā izraisītāja incidence ir atkarīga no:

### I. Infekcijas izcelsmes:

- **Ambulatori (mājās, sadzīvē) iegūta pneimonija (*community-acquired pneumonias*, CAP – SIP):**

SIP izplatība	Izraisītājs (CAPNETZ dati Vācijā)
Ļoti bieži (40–50 %)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Reizēm (5–10 %)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Respiratorie vīrusi: RS vīruss, adenovīruss, gripas vīruss
Reti (< 5 %)	<i>Legionella</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
Apmēram 20–25 %	Izraisītājs nezināms

- **Nozokomiālā (slimnīcā) iegūta pneimonija (*hospital-acquired pneumonias*, HAP – HIP):**

Pēc definīcijas attīstās ne agrāk kā 48–72 stundas pēc hospitalizēšanas. Nozokomiālās pneimonijas parasti izraisa orofaringeālā flora (mikrospirācijas). Sākot ar ceturto piekto hospitalizācijas dienu, notiek orofaringeālā kolonizācija ar gramnegatīvām zarnu baktērijām.

**A. HIP bez riska faktoriem** multirezistentu izraisītāju (MRI) infekcijai.

**B. HIP ar riska faktoriem multirezistentu izraisītāju infekcijai:**

- antimikrobiāla terapija;
- hospitalizācija vairāk nekā četras dienas;
- invazīva mākslīgā plaušu ventilācija vairāk nekā četras dienas;
- atrašanās intensīvās terapijas nodaļā;
- malnutrīcija;
- strukturāla plaušu slimība;
- zināma kolonizācija ar multirezistentu izraisītāju;
- pacienta stacionēšana no ilgstošas aprūpes centra, hroniska dialīze, pacients ar traheostomu, atvērta ādas brūce.

#### **Problēma Multirezistentas baktērijas:**

- **Meticilīnrezistents *Staphylococcus aureus* (MRSA)** ir lielākoties multirezistents pret visiem penicilīniem, cefalosporīniem un fluorhinoloniem. Izplatība: Nīderlande, Skandināvija < 2 %, Vācija 20 %, ASV 40 %. Trīs grupas:
  - a) nozokomiāli iegūts (*hospital acquired*) MRSA (īpašais tips: *hospital associated community onset MRSA*, sākas tikai pēc izrakstīšanās no stacionāra);
  - b) sadzīvē iegūts (*community acquired*) MRSA;
  - c) ar mājlopiem saistīts (*livestock associated*) MRSA.
- **Vankomicīnrezistenti enterokoki (VRE).**
- Plaša spektra bēta-laktamāzi producējošas *Enterobacteriaceae*, īpaši *E. coli* un *Klebsiella*.

- Karbapenēmrezistentas enterobaktērijas (CRE) – karbapenemāzi producējošas *E. (CPE)*
- Hinolonrezistentas enterobaktērijas.
- *Stenotrophomonas maltophilia* (multirezistents ārējā vidē sastopams mikrobs pacientiem ar imūndeficītu).
- **Multirezistentas gramnegatīvas baktērijas** (MRGN): 3MRGN un 4MRGN – rezistence pret trim vai attiecīgi četrām antibiotikām: (1. acilureidopenicilīns, 2. 3./4. paaudzes cefalosporīni, 3. karbapenēmi, 4. fluorhinoloni).

**Cēloņi** Nepamatota pārāk bieža antibiotiku nozīmēšana terapijā; higiēnas neievērošana slimnīcās; glikopeptīdantibiotiku pievienošana dzīvnieku barībai u. c.

**legaumē!** Četras darbības, lai samazinātu MRSA infekcijas ([www.rki.de](http://www.rki.de)):

1. MRSA nēsātāju skrīningprogramma (iztriepe no deguna / rīkles) un MRSA nēsātāju ārstēšana (mupirocīna deguna ziede, skalošana ar hlorheksidīnu u. c.).  
**Atceries!** 15–40 % cilvēku ir veseli *S. aureus* nēsātāji, it īpaši deguna / rīkles dobumā.
2. Strikta MRSA infekcijas vai kolonizācijas izolēšana.
3. Ierobežota **antibiotiku lietošana** (stingri noteiktas indikācijas pēc vadlīnijām).
4. Stingra higiēnas prasību ievērošana (it īpaši **roku higiēna**).

MRSA apakštipi	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
Klīniskā manifestācija	Postoperatīvas brūces infekcijas, osteomiēlīts, pneimonijas	Strutojošas ādas infekcijas, abscesi, pneimonijas, fascīts	Brūces infekcijas, ar mākslīgo plaušu ventilāciju saistīta pneimonija
Infekcijas izplatība Vācijā	< 5 % no visām nozokomiālām infekcijām	Nav zināma	< 1 % nozokomiālo MRSA infekciju
Riska faktori	Stacionēšanās slimnīcā, veco ļaužu pansionāta / aprūpes centra iedzīvotājs, katetrs, hroniskas brūces, antibiotiku terapija	Ceļojumi uz riska reģioniem, kontakts ar CA-MRSA inficētu personu	Tiešs kontakts ar fermu dzīvniekiem (piemēram, lauksaimnieki, veterinārārsti, kautuves darbinieki)
Prevencija	Skrīnings pirms vai stacionēšanās laikā slimnīcā, dekolonizācijas pasākumi, higiēnas prasības veselības aprūpes iestādēs (ievērot Roberta Koha institūta ( <i>Robert Koch Institut, RKI</i> ) ieteikumus!)	Ieteicams mazgāt drēbes, gultasveļu, dviļus > 60 °C, ja iespējams – dekolonizācijas pasākumi	Rūpīga higiēnas ievērošana fermās, dekolonizācijas pasākumi
HA-MRSA: <i>health care- / hospital-associated</i> MRSA; CA-MRSA: <i>community-associated</i> MRSA; LA-MRSA: <i>livestock-associated</i> MRSA			

## II. Pacienta imūnstāvokļa:

Pacientam ar **samazinātu imūnstāvokli** (piemēram, terapija ar imūnsupresantiem, citostatīki, maligna limfoma, leukēmijas, AIDS, alkoholisms, cukura diabēts) paplašinās iespējamo izraisītāju spektrs uz nosacīti patogēno izraisītāju skaita rēķina (kas pacientiem ar normālu imūno stāvokli nerada būtiskus veselības traucējumus):

- ***pneumocystis jiroveci***;
- sēnītes;
- **vīrusi** (piemēram, *Citomegalo*, *Herpes simplex*, *Varicella* / Zostervīruss);
- atipiskas mikobaktērijas u. c. reti izraisītāji.

## III. Ceļojumu / darba anamnēze: ja ir aizdomas par legionellozi.

### Patogēnēze

- **Lobāra pneimonija** [J18.1] (piemēram, pneimokoku pneimonija) – **četras stadijas**:
  1. **Sastrēgums** (pirmā diena): tumši sarkana, ar asinīm piepildīta plauša; auskultācija: *Crepitation indux* (tikai atsevišķas alveolas satur gaisu).
  2. **Sarkanā hepatizācija** (otrā trešā diena): ar fibrīnu bagāts eksudāts noved līdz aknām līdzīgai pelēcīgi sarkanai plaušu konsistencei.
  3. **Pelēcīgi dzeltenā hepatizācija** (no ceturtais līdz astotajai diena): leukocītu infiltrācija.
  4. **Atrisinājums (līze)** (pēc astotās dienas): enzimatiska fibrīna šķelšana, leukocītu sabrukšana, purulentu krēpu atklepošana; auskultācija: *Crepitation redux* (alveolas atkal satur gaisu).

Pilnīga fibrozā eksudāta resorbcija ilgst apmēram četras nedēļas. Retos gadījumos fibrīna šķelšana nenotiek, tādēļ tas tiek resorbēts, izejot granulācijas audu stadiju, tādējādi tas noved līdz neatgriezeniskai indurācijai: hroniska karnificējoša pneimonija.

- **Lobulāra pneimonija** [J18.0] (piemēram, *Pneumo-*, *Strepto-*, *Staphylococci*): Biežākā forma ir **bronhopneimonija**: descendējoša bronhu un plaušu infekcija. Sākumā ir atsevišķi alveolāri pneimoniski fokusi, kas vēlāk var saplūst.
- **Akūta intersticiāla pneimonija** (izraisa vīrusi, mikoplazmas, riketsijas, hlamīdijas) – **trīs formas**: septāla, peribronhiolāra, fibrozējoša forma.  
**Anamnēze** Hroniska intersticiāla pneimonija: sk. plaušu fibroze.
- **Miliāra pneimonija**: daudzi mazi infiltrāti, izplatoties izraisītājam hematogēni un imūndeficīta dēļ (miliāra tuberkuloze, histoplazmoze, *Coccidioidomycosis*).

**Klīniskā aina** Atšķirība starp tipisku lobāru pneimoniju un atipisku bronhopneimoniju ir vēsturiska un tiek šeit pieminēta, lai informācijas izklāsts būtu pilnīgs. Diagnostikā un terapijā šai klasifikācijai nav nozīmes.

### A. Tipisku bakteriālu lobārpneimoniju klīniskā aina (piemēram, pneimokoku)

- **Pēkšņs sākums ar drebuļiem un augstu temperatūru** (ilgst apmēram nedēļu ar smagu slimības sajūtu).
- **Klepus, elpas trūkums, elpojot caur degunu**, bieži pavadošā slimība *Herpes labialis*.

- Elpojot iespējamās sāpes krūtīs pavadošā pleirīta dēļ, diafragmālas iesaistes gadījumā sāpju izstarošana uz labo augšējo vēdera kvadrantu, bērniem pat līdz apakšējai vēdera reģionam (diferenciāldiagnoze: akūts vēders, apendicīts).
- **Sarkanbrūnas krēpas** no otrās dienas ar bagātīgu granulocītu saturu.
- **Fizikāla izmeklēšana:** infiltrāta pazīmes (bronhiāla elpošana, pozitīva bronhofonija, izklausāmi trokšņi, pozitīvs *fremitus pectoralis*).
- **Rentgens:** blīvs, relatīvi asi norobežots, plašs aizēnojums (diferenciāldiagnoze: tuberkuloza pneimonija – plaušu karcinoma ar atelektāzi).
- **Laboratoriskā atrade:**
  - Sākumā paaugstināts CRO, vēlāk arī EGĀ.
  - Bakteriālu pneimoniju gadījumā paaugstināts prokalcitonīns.
  - Asinsaina: leukocitoze, novirze pa kreisi, toksiska graudainība, eozinofilo leukocītu un limfopēnija. Septiski noritīvai pneimonijai iespējama leukocitopēnija!

**No septītās līdz devītajai slimības dienai kritisks temperatūras kritums ar iespējamu dzīvību apdraudošu sirds asinsrites pārslodzi!**

Kopš antibiotiku ēras sākuma šāda klasiska norise lobārajai pneimonijai vairs nav raksturīga. Tomēr: lai gan antibiotiku lietošanas dēļ temperatūra ātri mazinās, plaušu morfoloģiskās izmaiņas slimības norises gaitā nesaīsinās. Tādēļ, neraugoties uz subjektīvu pacienta labsajūtu, nedrīkst pārāk agrīni pārslogot organismu, citādi var būt pneimonijas recidīvs vai citas komplikācijas.

**B. Atipisku pneimoniju klīniskā aina:**

Pneimonijas, kuru klīniskā aina atšķiras no tipiskas pneimokoku pneimonijas. **Galvenie izraisītāji:** hlamīdijas, mikoplazmas, legionellas, vīrusi.

**Vecākiem cilvēkiem bieži ir atipiska monosimptomātiska klīniskā aina!**

- Atipiskas pneimonijas galvenokārt sākas pakāpeniski, iespējama saistība **ar cefalģiju, mialģijām, tikai viegls drudzis** (bez drebuļiem).
- **Sauss klepus ar niecīgu krēpu daudzumu**, vai krēpu nav vispār.
- **Disbalanss starp minimālo auskultatīvo atradi un pozitīvo rentgenoloģisko atradi!**
- Normāls (vai samazināts) leukocītu daudzums, iespējama relatīva limfocitoze.

**Iegauvē!** Leikocīti un CRO var neatšķirties virālas un bakteriālas infekcijas gadījumā.

**Komplikācijas**

- Septiska izraisītāja izplatība bakteriālas pneimonijas gadījumā: vidusauss iekaisums (*Otitis media*), meningīts, smadzeņu abscess, endokardīts, septisks šoks.
- Pleirīts.
- Parapneimonisks izvīdums pleirā (PPE) līdz pat 50 % gadījumu un apmēram 10 % komplikētu PPE un empiēma (sk. apakšnodaļu “Pleirīts un šķidrums pleiras telpā”).
- Recidivējoša pneimonija, “migrējoša” pneimonija (imūndeficīta gadījumā), plaušu abscess (anaeroba infekcija!).
- Nenotiek pneimoniska eksudāta resorbcija → hroniska pneimonija.

- Toksiska sirds / asinsrites mazspēja; esošas sirds mazspējas dekompensācija.
- Respiratorā nepietiekamība (pulsoksimetrija, asins gāzu analīze).
- Trombemboliskas komplikācijas (ilgstoša gultas režīma dēļ).
- Iespējama reaktīva aknu un/vai nieru iesaiste (izmaiņas aknu enzīmos / patoloģisks urīna sediments), akūta nieru mazspēja eksikozes dēļ.

## Diferenciāldiagnostika

### 1. Pneimoniju izraisītāju spektrs.

### 2. Citi plaušu infiltrātu iemesli, piemēram:

- Plaušu tuberkuloze (patogēna noteikšana).
- Plaušu mikoze (patogēna, antigēna, antivielu noteikšana, plaušu biopsija).
- Plaušu karcinoma un svešķermeņa aspirācija (bronhoskopija un biopsija).
- Infarktpneimonija pēc plaušu artērijas trombembolijas (plaušu perfūzijas scintigrāfija, DVT diagnostika).
- Sarkoidoze (bihilāra limfadenopātija, BAL, transbronhiāla biopsija).
- Eksogēns alerģisks alveolīts (darba anamnēze, precipitējošu antigēnu noteikšana iespējamajiem alerģēniem).
- Akūta idiopātiska eozinofila pneimonija (akūts sākums ar drudzi, difūzi plaušu infiltrāti rentgenizmeklējumā, eozinofīlija > 25 % BAL, iespējama arī eozinofīlija asins ainā, bieži respiratora mazspēja. Terapija: kortikosteroīdi!).
- Hroniska eozinofila pneimonija (reti, nezināma etioloģija. Terapija: kortikosteroīdi sešus mēnešus).
- Alerģiska pulmonāla aspergiloze (alternējoši infiltrāti, centrālas bronhektāzes, eozinofīlija, augsts kopējais IgE > 1000U/L, IgE un IgG antivielu noteikšana pret *Aspergillus fumigatus*).
- Obliterējošs bronholīts ar organizējošos pneimoniju (BOOP).  
BAL: milzīgs limfocītu skaits. Terapija: kortikosteroīdi!

**Diagnostika** Galvenais kritērijs un divi papildu kritēriji

### Galvenais kritērijs

**No jauna radies infiltrāts krūškurvja RTG divās projekcijās, iespējams, DT:** sensitīvāka diagnostika (galvenais kritērijs pneimonijas diagnostikā):

- **Lobāra pneimonija:** plašs aizēnojums plaušu daivas rajonā ar pozitīvu bronhopneimogrammu ("gaisa bronhogramma") – ar gaisu pildītu bronhu vizualizācija.
- **Bronhopneimonija:** segmentāls aizēnojums bez "gaisa bronhogrammas".
- **Interstiāla pneimonija:** plankumaini tīklveidīgs (retikulārs) aizēnojums.

### Papildu kritēriji

- Drudzis ( $\geq 38,5$  °C) vai hipotermija ( $< 36,5$  °C).
- Strutainas krēpas.
- Leikocitoze ( $> 10\,000/\mu\text{L}$ ) vai leikopēnija ( $< 4000/\mu\text{L}$ ).
- Infiltrāta (pneimonijas) fizikālas pazīmes: sensitivitāte un specifitāte ir relatīvi zema!
  - Bronhiāla elpošana.
  - Pozitīva bronhofonija ("66" čukstēšana).
  - Burbuļojoši trokšņi, kas ir saklausāmi, ja infiltrāts sasniedz krūškurvja sienu.

- Pozitīvs *fremitus pectoralis* (“99” nosaukšana).

**Anamnēze** Perkusija un auskultācija identificē plaušu bojājumu ar izplatību apmēram 5 cm dziļumā. Tā saucamo centrālo pneimoniju nevar auskultēt, bet to redz rentgenattēlā!

- **Pneimonijas infekciozās ģenēzes noteikšana:**

Materiāla iegūšana ir vēlama pirms antibiotiku terapijas ordinēšanas (tomēr tādēļ tā nav jāatliek). **Indikācijas: hospitalizēti pacienti.**

- **Izraisītāja noteikšana (uzsējums, nukleīnskābju / antigēnu noteikšana):**

- **Strutainās krēpās** (kontaminācija ar orofaringeālo bakteriālo floru).
- **Iegūtā bronhoskopiskā materiālā:** optimāla ir iegūšana bronhiālās lavāžas ceļā. Aklu endotraheālo aspirāciju apdraud kontaminācijas problēmas.
- **Plaušu audos** (plaušu transbronhiāla biopsija ir reti indicēta).
- **Asinīs:** visiem hospitalizētiem pacientiem veic asins uzsējumu.
- Iespējams pleiras šķidrums.

Izraisītāja noteikšana normālas klīniskas diagnostikas gadījumā izdodas trešdaļā gadījumu, izsmēlot visas iespējas (ieskaitot plaušu biopsiju) maksimāli divās trešdaļās gadījumu.

- **Seroloģiska diagnostika (antivielu noteikšana):**

**Ierobežojumi:**

- imūnsupresētiem pacientiem neizdodas noteikt antivielas;
- antivielas veidojas vismaz nedēļu.

- **Legionellu antigēna noteikšanas tests urīnā** HIP gadījumā nozokomiālās iegūšanas epidemioloģiskai noteikšanai.

- **Sēnišu diagnostika HIP gadījumā:** tikai definēta imūndeficīta gadījumā. **Aspergillus diagnostika** apsverama arī bez definēta imūndeficīta strukturētu plaušu slimību, reimatoloģiskas pamatslimības, aknu cirozes vai invazīvas aspergillozes verifikācija DT.

### **Tālākā diagnostika**

- **Asins gāzu analīze, pulsoksimetrija.**

- Prokalcitonīns, ja ir aizdomas par pneimogēnu sepsi HIP gadījumā.

- **CRB-65** indekss:

- *confusion* (apjukums);
- *respiratory rate* (elpošanas frekvence)  $\geq 30/\text{min}$ ;
- *blood pressure* (asins spiediens)  $< 90$  mmHg sistoliskais vai  $< 60$  mmHg diastoliskais;
- vecums  $\geq 65$  gadi.

Tika izstrādāts, lai noteiktu mirstības risku SIP gadījumā, un tādējādi tiek izmantots, lai novērtētu nepieciešamību intensificētai antibiotiku terapijai un hospitalizācijai.

## Pneimoniju ārstēšana

Pacientus, kas jaunāki par 65 gadiem, ar sadzīvē iegūtu pneimoniju (SIP) un klīniski labā vispārējā stāvoklī, bez blakusslimībām un bez komplikācijām var ārstēt ambulatori. Pārējos gadījumos – vismaz sākumā ārstēšana stacionārā; to nosaka arī nespēja nodrošināt mājas aprūpi. Ja CRB-65 indekss ir 0, parasti pacientu var ārstēt ambulatori, ja ir  $\geq 1$  punkts, ir nepieciešama terapija stacionārā.

### 1. Vispārīgie principi:

- Miera stāvoklis; drudža gadījumā iespējams gultas režīms un trombembolijas profilakse (heparīns mazākās devās, kompresijas zeķes). Klīniski uzlabojoties stāvoklim, iespējama agrīna mobilizācija.
- Elpošanas vingrinājumi, inhalācijas (NaCl šķīdums).
- Sirds mazspējas terapija, ja nepieciešams.
- Hipoksijas gadījumā – skābeklis caur nazālajām kanilēm; neadekvātas oksigenācijas gadījumā – NIV ar pozitīvu izelpas spiedienu; akūtas plaušu mazspējas (ARDS) attīstības gadījumā – maksimālā plaušu ventilācija.
- Adekvāta šķidrums uzņemšana (ņemot vērā palielinātus zudumus drudža gadījumā).

**Nem vērā!** Adekvāta šķidrums uzņemšana ir priekšnosacījums sekretolīzei!

### 2. Antibakteriālā terapija:

- Nemērķtiecīga / empīriskā tūlītēja terapijas uzsākšana pēc bronhu sekrēta materiāla paņemšanas bakterioloģiskai izmeklēšanai. Asins uzņēmums ir pozitīvs bakteriālu pneimoniju gadījumā 30–50 % gadījumu. Diagnostiskās procedūras nedrīkst būtiski aizkavēt terapijas sākumu!
- Mērķtiecīga (etiotropā) ārstēšana, ņemot vērā antibiotiku jutības noteikšanu.

Pacienta apkārtējā vide (ambulators, nozokomiāls), klīniskais stāvoklis, slimību anamnēze un to ārstēšana, ceļojumu anamnēze ir nozīmīgi faktori antibiotiku izvēles gadījumā.

## Ambulatori (sadzīvē) iegūta pneimonija (SIP, angl. CAP)

Riska adaptēta antibiotiku izvēle (atsaucoties uz S3 SIP vadlīnijām).

**Pacients bez riska faktoriem, kam nav smagu pavadošo slimību.** Nav ārstēts ar antibiotikām pēdējo trīs mēnešu laikā. Stabils klīniskais stāvoklis.

### Pacients ar riska faktoriem:

- antibakteriālās terapija kurss (pēdējo trīs mēnešu laikā) un/vai
- aprūpes centra iedzīvotājs, un/vai
- hroniska iekšējīga vai neiroloģiska pavadošā slimība.

**Terapijas ilgums** Atkarīgs no riska un klīniskās ainas; apmēram astoņas dienas. Ja pēc 48 h drudzis nemazinās un nav klīniska uzlabojuma (paaugstināta elpošanas frekvence, pazemināta skābekļa saturācija), diagnoze un terapija ir jāpārskata no jauna.

NEHOSPITALIZĒTI PACIENTI	
SIP pacienti bez riska faktoriem	SIP pacienti ar riska faktoriem
<b>Izvēles medikaments</b> Aminopenicilīns: amoksicilīns  <b>Alternatīvas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Makrolīdi <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azitromicīns</li> <li>- Klaritromicīns</li> <li>- Roksitromicīns</li> </ul> </li> </ul> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 5px;"> <b>Nem vērā!</b> Pneimokoki apm. 10 % gadījumu ir rezistenti pret makrolīdiem, tomēr makrolīdus var izmantot. </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetraciklīni: doksiciklīns</li> </ul>	<b>Izvēles medikaments</b> Bētalaktāmi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoksicilīns / klavulānskābe</li> <li>• Sultamicilīns</li> </ul> <b>Alternatīvas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorhinoloni 3./4. paauzde <ul style="list-style-type: none"> <li>- Levofloksacīns</li> <li>- Moksifloksacīns</li> </ul> </li> <li>• Ja aizdomas par mikoplazmām, hlamīdijām, legionellām, iespējams kombinēt bētalaktāmu ar makrolīdu</li> </ul>

HOSPITALIZĒTI PACIENTI			
SIP pacienti bez riska <i>P. aeruginosa</i> infekcijai		SIP pacienti ar riska faktoriem <i>P. aeruginosa</i> infekcijai <sup>1)</sup>	
<b>Izvēles medikaments</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoksicilīns / klavulānskābe<sup>2)</sup></li> <li>• Ampicilīns / sulbaktāms</li> <li>• Cefuroksīms vai Ceftriaksons, vai Cefotaksīms</li> </ul>		} ± Makrolīdi <sup>3)</sup>	} ± Fluorhinoloni (levofloksacīns, ciprofloksacīns <sup>4)</sup> )
<b>Alternatīvas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorhinoloni 3./4. paauzde: Levofloksacīns vai moksifloksacīns</li> </ul>			

1) Riska faktori *P. aeruginosa* SIP attīstībai: plaušu blakusslimība, terapija ar kortikosteroīdiem ≥ 4 nedēļām, stacionēšanās slimnīcā pēdējo 30 dienu laikā, antibiotiku terapija u. c.

2) Pacientiem intensīvajā terapijā tiek ieteikts piperacilīns / tazobaktāms un makrolīds.

3) Smagas SIP gadījumā vienmēr kombinēt ar makrolīdiem.

4) Fluorhinolonu alternatīva: makrolīds un aminoglikozīds (trīs dienas).

## Papildinājumi par dažām antibiotikām

### Aminopenicilīni

**Iedarbība** Salīdzinājumā ar benzilpenicilīniem arī penicilināzes labili; tomēr papildu pozitīva aktivitāte pret *Enterococcus faecalis* (ne pret *E. faecium*!), listērijām un lielāko daļu *Haemophilus influenzae* celmu (šobrīd pie mums apm. 5 % penicilināzes veidojošu celmu); salmonellas nevar ietekmēt, jo potenciāla intracelulāra baktēriju deponēšanās.



**Blaknes** Alerģija pret penicilīniem; nealerģiska ampicilīna / amoksicilīna eksantēma vīrusinfekciju gadījumā (piemēram, lietošana bez indikācijām mononukleozes gadījumā = EBV infekcija). Kombinējot aminopenicilīnus ar bēta laktamāzes inhibitoriem, ir iespējami aknu funkcijas traucējumi u. c.

**Indikācijas** Nekomplicēta urīnceļu infekcija; meningīts (kombinējot ar trešās paaudzes cefalosporīniem); listerioze; SIP un orgānu infekcijas ar ampicilīn jutīgiem *Enterobacteriaceae*.

**Kontrindikācijas** Zināma alerģija pret penicilīniem u. c.

**Deva** Ampicilīns, amoksicilīns: vismaz 1 g ik 8 h p. o., i. m. vai i. v. Perorāla ampicilīna lietošanu neiesaka, jo citiem medikamentiem (piemēram, amoksicilīnam) ir labāka uzsūkšanās spēja.

## Makrolīdi

Eritromicīns vai jaunākas paaudzes preparāti ar augstāku biopieejamību: klaritromicīns, azitromicīns, roksitromicīns, telitromicīns.

**Iedarbība** Efektīvs pret lielāko daļu *Haemophilus*, mikoplazmu, hlamīdiju, legionellu celmiem. Apmēram 10 % pneimokoku ir rezistenti.

**Blaknes** Gastrointestināli traucējumi (10 %), alerģiskas reakcijas, aknu funkcijas traucējumi, holestāze; QT intervāla pagarināšanās ar iespējamu ventrikulāru aritmiju, ļoti reti *Torsade de pointes* tahikardija, garšas, smaržas, dzirdes traucējumi, psihozes u. c.

**Mijiedarbība** Citohroma P450 sistēmas CYP3A4 aknu inhibēšana → seruma teofilīna, karbamazepīna, digoksīna līmeņa pieaugums; kumarīna un dihidroergotamīna efekta pieaugums u. c.

**Kontrindikācijas** Zināms pagarināts QT intervāls, paralēla medikamentu, kas var pagarināt QT intervālu, lietošana. Nelietot paralēli terfenadīnu (ventrikulāras aritmijas risks!); zīdīšanas periods, zināma alerģija u. c.

## Deva

- klaritromicīns: 2 × 500 mg/d
- azitromicīns: 1 × 500 mg/d
- roksitromicīns: 1 × 300 mg/d

## Fluorhinolonu trešā vai ceturrtā paaudze

Efektīvi pret pneimokokiem, *Haemophilus influenzae*, legionellām, mikoplazmām, hlamīdijām u. c., piemēram:

- Moksifloksacīns (*Avalox*®) – deva: 400 mg/d. Letālu hepatīta gadījumu dēļ moksifloksacīnu nozīmē tikai tad, kad citas antibiotikas nav piemērotas vai nedarbojas.
- Levofloksacīns (*Tavanic*®) – deva: 500 mg/d.

**Mijiedarbība** Citohroma P450 1A2 inhibēšana ar hinolonu; hinolonu kombinācijas gadījumā ar makrolīdiem iespējams risks pagarinātam QT intervālam.

**Blaknes** Tendinīts un Ahileja cīpslas plīsums, it īpaši vecākiem pacientiem; reti neirotoksiskas blaknes – blaknes (depresija, suicidalitāte); hepatotoksisks, psihotoksisks, reta bulloza ādas reakcija, ventrikulāras aritmijas u. c.

**Kontrindikācijas** Epilepsija, bērni un jaunieši, kas jaunāki par 18 gadiem, aknu slimības, grūtniecība, zīdīšanas periods u. c.

**Nem vērā!** No apgrozījuma smagu kardiālu aritmiju dēļ jau ir izņemti divi jaunākās paaudzes hinoloni, tādēļ iesaka ļoti piesardzīgi izvērtēt indikācijas šai antibiotiku grupai (rezerves medikaments).

**Doksiciklīns / tetraciklīns:** laba efektivitāte pret mikoplazmām, hlamīdijām, *Coxiella burnetii* u. c. Pneimokoku rezistence diezgan reti.

**Mijiedarbība** Piemēram, kumarīna efekta pieaugums.

**Blaknes** Gastrointestināli traucējumi, fotodermatoze, tetraciklīnu deponēšanās kaulos un zobos, ļoti reti alerģiskas reakcijas un asinsainas izmaiņas (leikocitopēnija, trombocitopēnija), intrakraniālā spiediena paaugstināšanās u. c.

**Kontrindikācijas** Alerģija pret tetraciklīniem, grūtniecība, zīdīšanas periods, bērni līdz astoņu gadu vecumam, aknu / nieru mazspēja.

**Deva:** 2 × 100 mg/d pirmajā dienā, tad pietiek ar 100 mg/d.

### Noteikta antimikrobiāla terapija HIP gadījumā (S3 vadlīnijas 2013)

<b>A) Pacienti bez paaugstināta riska multirezistentam izraisītājam – dienas deva:</b>		
Aminopenicilīns / Bētalaktamāzes inhibitori	Ampicilīns / sulbaktāms Amoksicilīns / klavulānskābe	3 × 3 g 3 × 2,2 g
vai		
trešās paaudzes cefalosporīns	Ceftriaksons Cefotaksīms	1 × 2 g 3 × 2 g
vai		
Karbapenēms	Ertapenēms	1 × 1 g
vai		
Fluorhinoloni	Moksifloksacīns Levofloksacīns	1 × 400 mg 2 × 500 mg
<b>B) Pacienti ar paaugstinātu risku multirezistentam izraisītājam – dienas deva:</b>		
Antipseidomonu bētalaktāms:	Piperacilīns/tazobaktāms	3–4 × 4,5 g
Vai trešās paaudzes cefalosporīns	Cefepīms Ceftazidīms	3 × 2 g 3 × 2 g
Vai Karbapenēms	Imipenēms / cilastatīns Meropenēms Doripenēms	3 × 1 g 3 × 1 g 3 × 0,5–1 g
plus		
Fluorhinoloni	Ciprofloksacīns Levofloksacīns	3 × 400 mg 2 × 500 mg
vai		
Aminoglikozīds (gentamicīns vai tobramicīns, vai amikacīns)		

Ja ir aizdomas par meticilīnrezistentu *Staphylococcus aureus* (MRSA – MRE), jālieto: van-komicīns, linezolīds, teikoplanīns, tigecilīns u. c.

Antibiotiku izvēle, balstoties uz riska faktoriem, lokālo izraisītāju spektru un rezistences profilu.

HIP gadījumā bez paaugstinātas riska MRE tiek ieteikta monoterapija astoņas dienas. HIP gadījumā ar paaugstinātu risku MRE, kā arī septiska šoka gadījumā jānozīmē sākotnēji kombinēta terapija, kuru pēc divām trim dienām pēc klīniskās uzlabošanās var deeskalēt līdz monoterapijai. Neveiksmīgas terapijas gadījumā (apmēram 15 %) no jauna jāveic bronhoskopiska diagnostika, lai noteiktu etioloģisko izraisītāju un ordinētu pēc iespējas mērķtiecīgāku terapiju, balstoties uz izraisītāja un antibiotiku jutības atradi.

### **Pneimoniju terapija imūnsupresijas gadījumā**

**Sastopamība** ledzimts vai iegūts imūndeficīts; neitropēnija pēc ķīmijterapijas; terapija ar bioloģiskiem medikamentiem, orgānu transplantācija, HIV infekcija, asplēnija u. c.

Plaša potenciālā izraisītāja spektra dēļ, ieskaitot nosacīti patogēnos izraisītājus un sēnītes, rūpīga diagnostika (DT krūškurvim, bronhoskopija) un infektologa / centra konsīlijs. (Sēnīšinfekcijas, CMV, PCP: sk. attiecīgā sadaļā)

### **Plaušu abscesa gadījumā prevalē jaukta bakteriāla infekcija ar anaerobu klātbūtni**

Bronhoskopija ir būtiska, lai izslēgtu un, ja nepieciešams, arī novērstu bronhiālu obstrukciju. Līdzīgā veidā var veikt rūpīgu bronhiālu skalošanu. Sekrēta drenāža ir būtiska, tā var notikt spontāni ar klepus palīdzību vai veicot bronhoskopisku vai transtorakālu drenāžu.

**Terapija** Aminopenicilīni plus bētalaktamāzes inhibitori vai klindamicīns plus cefalosporīns (cefuroksīms, ceftriaksons, cefotaksīms).

**Prognoze** Pneimoniju prognozi nelabvēlīgi ietekmē šādi faktori:

- vecums: mirstība pieaug līdz ar vecumu, pēc 30 gadu vecuma tā palielinās par 2–3 % par katrēm nodzīvotiem 10 gadiem;
- sirds / plaušu slimības, cukura diabēts, alkohola atkarība;
- samazināta imunitāte, AIDS;
- klīniskā aina (slimības smaguma pakāpe) un komplikācijas;
- nozokomiāla pneimonija: letalitāte > 20 %; biežākā fatālā hospitālā infekcija.

Prognoze ir atkarīga arī no izraisītāja tipa un laikus sāktas uz izraisītāju tēmētas terapijas. Sadzīvē iegūtas pneimonijas prognoze tiek noteikta ar tā saucamo CRB-65 indeksu (sk. iepriekš): ja punktu skaits ir 0, tad mirstības risks ir < 1 %. Ja punktu skaits ir 1, tad risks pieaug par apmēram 2 %, ja 4 – par vairāk nekā 25 %.

### **Prognoze**

- Aktīva imunizācija pret gripu un pneimokokiem (sk. attiecīgi).
- Augstāka pozicionēšana (> 30 °C) samazina risku ar mākslīgo ventilāciju saistītai pneimonijas attīstībai.
- Nozokomiālas pneimonijas: stingra higiēnas prasību ievērošana slimnīcas sektorā (RKI ieteikumi), atbilstoša apmācība un personāla monitorēšana. Kontroles prasību strikta ievērošana MRSA infekcijas gadījumā ([www.rki.de](http://www.rki.de)).

## Ar mākslīgo ventilāciju saistīta pneimonija (VAP) [J18.9]

**Definīcija** VAP (*ventilator-associated pneumonia*) ir nozokomiāla pneimonija (HIP), kas attīstās ventilētiem pacientiem.

**Epidemioloģija** Ap 20 % no visiem ventilējamiem pacientiem attīstās VAP. Tā ir otrā biežākā nozokomiālā infekcija intensīvajā terapijā pēc urīnceļu infekcijas.

Biežākie izraisītāji ir *Pseudomonas aeruginosa* un MRSA – 30 % izraisīto gadījumu katrs. Īpaši apdraudēti ir ilglaicīgi endotraheāli ventilēti pacienti pēc apdeguma, traumas.

**Patogēnēze** Mikroaspirācija, samazināti aizsardzības mehānismi, *oropharynx* kolonizācija ar patogēnām baktērijām, higiēnas neievērošana, pārāk dziļa sedācija, invazīva ventilācija bez indikācijām u. c.

**Klīniskā aina** Sākas galvenokārt pakāpeniski. Purulents trahejas sekrets un drudzis, bieži dispnoja un auskultatīva atrade, kas liecina par pneimoniju.

### Diagnostika

- Klīniska.
- Laboratoriskā atrade: leikocitoze vai leikopēnija, paaugstināts CRO/EGĀ.
- Krūškurvja RTG (no jauna parādījies vai persistējošs infiltrāts).
- Mikrobioloģija (BAL, lai iegūtu izraisītāju pirms antibiotiku terapija sākuma).

**Diferenciāldiagnostika** ARDS, plaušu tūska u. c.

**Terapija** Antibiotiku terapija kā nozokomiālo pneimoniju (HIP) gadījumā (sk. atbilstoši).

**Prognoze** Mirstība ap 30 %. Prognozi nosaka ventilācijas ilgums, laiks līdz antibiotiku terapijas sākumam, imunitāte un blakusslimības.

### Profilakse

- Stingras higiēnas prasības un kontrole (“Nulles tolerances programma”): roku higiēna, pareiza piederumu dezinfekcija u. c.
- Neinvazīva ventilācija ir labāka salīdzinājumā ar nazotraheālu intubāciju.
- Iespējami īsākais intubācijas / ventilācijas laiks.
- Augšējās ķermeņa daļas / galvas augsta pozicionēšana, ja nav kontraindikāciju, mutes higiēna u. c.

## SPECIFISKI PNEIMONIJU IZRAISĪTĀJI

### **Pneimokoku infekcija** [J13]

**Epidemioloģija** Pasaulē divi miljoni nāves gadījumu gadā pneimokoku slimību dēļ; pneimokoki izraisa **lokālas infekcijas** (vidusauss iekaisums (*otitis media*), sinusīts) un **invasīvas pneimokoku slimības (IPS)**: meningītu, pneimoniju, sepsi. Visā pasaulē **pneimokoki ir biežākais sadzīvē iegūtu pneimoniju izraisītājs**, arī biežākais **bakteriāla meningīta** izraisītājs bērniem, jauniešiem un pieaugušajiem un biežākais *otitis media* vai **sinusīta** izraisītājs bērniem.

**Riska faktori** Vecums (bērni līdz 2 gadu vecumam, veci cilvēki), onkoloģiskie pacienti, imūndeficīts, ieskaitot, AIDS, alkohols, hroniska sirds un plaušu slimība (it īpaši hronisks bronhīts), nefrotisks sindroms, **pacienti pēc splenektomijas**, sirpjveida šūnu anēmija u. c. Šiem pacientiem jāsaņem profilaktiska vakcinācija (plānotas splenektomijas gadījumā pirms operācijas).

**Ierosinātājs** *Streptococcus pneumoniae*, vairāk nekā 40 serogrupas (identificē pēc skaitļa) ar kopumā ap 90 dažādiem kapsulas polisaharīdu tipiēm (identificē pēc skaitļa un burta). Polisaharīdu kapsula ir pneimokoku virulences faktors, tā inhibē alveolāro makrofāgu fagocitozes procesu.

Pneimokokus atrod līdz **apmēram 50 % veselu pieaugušo mutes dobumā**, kurā elpošanas trakta aizsargmehānismi novērš slimību. Stresa vai smagas hipotermijas gadījumā notiek īslaicīga nespecifiskās rezistences samazināšanās, kas noved līdz līdzsvara zudumam starp mikro- un makroorganismu un tādējādi izraisa pneimoniju. Līdz ar to **pneimokoku infekcija ir galvenokārt endogēna infekcija**.

**Infekcija** Piliēninfekcija; 15 % gadījumu hematogēna izplatīšanās (→ iespējams meningīts).

#### **Klīniskā aina**

- Pneimonija.
- Meningīts.
- *Otitis media*, sinusīts.
- Konjunktivīts un radzenes čūla (*Ulcus serpens corneae*).
- Agresīva pēcsplenektomijas infekcija (*overwhelming postsplenectomy infection, OPSI*) asplēnijas gadījumā.

**Komplikācijas** Invasīva septiska gaita ar septisku artrītu, osteomielītu, peritonītu, empiēmu.

#### **Diagnostika**

- **izraisītāja noteikšana** asinīs, krēpās, bronhiālā sekrētā;
- **pneimokoku antigēnu** verifikācija asinīs, krēpās, urīnā.

**Terapija** Aminopenicilīns un bēta laktamāzes inhibitori (piemēram, amoksicilīns un klavulānskābe). Penicilīnrezistentu pneimokoku skaits atšķiras reģionos (piemēram, ASV > 50 %, Spānijā, Ungārijā un Francijā līdz 50 %, Vācijā < 10 %). Rezistence pret makrolīdiem ir apmēram 10 % gadījumu! Ja ir aizdomas par rezistenci, mērķtiecīga terapijas kontrole pēc antibiotiku jutības noteikšanas.

Terapijas alternatīva pneimokoku infekcijas gadījumā samazinātas penicilīn jutības gadījumā: trešās paaudzes cefalosporīni (piemēram, cefotaksīms), telitromicīns.

**Prognose** Aktīva imunizācija. Indikācijas:

1. Bērni pēc divu mēnešu vecuma.
2. Standartvakcīna personām  $\geq 60$  gadiem (aizsargiedarbība ap 70 %).
3. Riska pacienti ar imūndeficītu vai hroniskas slimības (sk. iepriekš).

#### **Vakcīnas**

- 23 valenta pneimokoku polisaharīdu vakcīna (*Pneumovax 23*<sup>®</sup>);
- 13 valenta pneimokoku konjugētā vakcīna (*Prevenar 13*<sup>®</sup>).

**Deva:** 1 vakcīnas deva zem ādas (s. c.) vai muskulī (i. m.), revakcinācija ieteicama riska grupām pēc pieciem gadiem ar *Pneumovax 23*<sup>®</sup>, piemēram, imūndeficīts, nefrotisks sindroms ( $\rightarrow$  sk. aktuālos *Standing Committee on Vaccination* (STIKO) ieteikumus).

Pneimokoku polisaharīdu vakcīna bērniem, kas jaunāki par diviem gadiem, nav pietiekami imunogēna. Tādēļ no otrā dzīves mēneša līdz otrajam dzīves gadam izmanto pneimokoku konjugēto vakcīnu, piemēram, *Prevenar 13*<sup>®</sup> (vakcinācijas shēma bērniem: sk. STIKO ieteikumus).

**Kontrindikācijas** smaga pneimokoku infekcija vai pneimokoku vakcīna pēdējo piecu gadu laikā.

**Atceries!** Pneimokoku vakcinācijas dēļ samazinās IPS izplatība vakcīnā iekļauto serotipu dēļ!

## **Haemophilus influenzae b (Hib) infekcija** [A49.2]

**Epidemioloģija** Invazīva Hib infekcija smagi norit pirmajos piecos dzīves gados. Tā izpaužas kā nazofaringīts, epiglotīts; pneimonija maziem bērniem, kā arī pieaugušajiem ar hroniskām plaušu slimībām vai imūndeficītu; 30 % meningītu mazu bērnu vecumā. Vācijā: 2014. gadā ap 460 gadījumu.

**Izraisītājs** *Haemophilus influenzae* b (Hib) ir gramnegatīva kokaīda nūjiņveida baktērija, kas kolonizē aizdegunē (*nasopharynx*). Ir zināmi seši kapsulas tipi (serotipi) (a–f), turklāt ir arī celmi bez kapsulas (netipējami NTHi). Valstīs bez vakcinācijas programmas lielāko daļu infekciju (piemēram, meningīts, pneimonija, sepse un epiglotīts) izraisa *Haemophilus influenzae* b tips (Hib).

**Transmisija** Pilienvēda infekcija.

**Inkubācijas periods** 2–5 dienas.

#### **Diagnostika**

- Izraisītāja noteikšana (piemēram, bronhiālajā sekrētā, asinīs, likvorā): mikroskopiski, uzsējums, antigēna noteikšana.
- Antivielu noteikšana.

#### **Terapija**

- Pieaugušajiem: piemēram, hinoloni.
- Bērniem: piemēram, cefotaksīms.

**Profilakse** Aktīva imunizācija ar (kombinētu) vakcīnu *Haemophilus influenzae* b tipam (Hib) visiem bērniem no trešā dzīves mēneša (četras vakcīnas: trešajā, ceturtajā un piektajā mēnesī, kā arī pēc pirmā gada).

### **Mikoplazmu infekcija** [A49.3]

**Epidemioloģija** Slimības uzliesmojums aukstajā gadalaikā; lielākas epidēmijas ik pa trim līdz sešiem gadiem. Epidēmijas laikā ap 20 % sadzīvē iegūtas pneimonijas izraisa *Mycoplasma pneumoniae*.

**Izraisītājs** *Mycoplasma pneumoniae* – mazākais mikroorganisms bez stabilas šūnas sienas (pleomorfs), kas brīvi vairojas.

**Inkubācijas periods** 10–20 dienu.

**Klīniskā aina** 10–20 % nav klīnisku izpausmju, 80 % traheobronhīts, 5–10 % intersticiāla pneimonija ar atipiskas pneimonijas klīnisko ainu.

**Komplikācijas** Bakteriāla superinfekcija, autoimūna hemolītiska anēmija, ko izraisa aukstie aglutinīni.

**Diagnostika**

- **Izraisītāja noteikšana: *M. pneumoniae* antigēna vai DNS noteikšana** rīkles sekrētā, krēpās, nazofaringeālā sekrētā, bronhiālā lavāžā.
- Antivielu noteikšana (neveiksmīga imūnsupresētiem / novājinātiem pacientiem).

**Terapija** Makrolīdi vai doksiciklīns vismaz divas nedēļas.

### **Legioneloze** [A48.1]

Pacienta reģistrēšana pēc laboratoriskas apstiprināšanas

**Informācija internetā:** <http://ewgli.org>, [www.rki.de](http://www.rki.de)

**Definīcija** Pirmo reizi diagnosticēta 1976. gadā kara veterānu (leģionāru) salidojuma laikā Filadelfijā, ASV, ar drudzi noritoša respiratorā slimība, kas var rasties epidēmiski vai sporādiski. 2001. gadā lielākā epidēmija Spānijā ar vairāk nekā 800 saslimušajiem. Pēdējā epidēmija Vācijā ar 165 saslimušajiem Vāršteinā. Vācijā 2014. gadā apm. 860 gadījumi. Liels neregistrēto gadījumu skaits!

**Epidemioloģija** Svarīga vides apstākļu infekcijas slimība (sk. transmisija). Legionellas pieder pie biežākajiem pneimoniju izraisītājiem. Slimība sastopama gandrīz tikai pieaugušajiem. Riska pacienti ir veci cilvēki, smēķētāji, alkohola lietotāji, pacienti ar cukura diabētu, pacienti ar hroniskām slimībām, imūndeficīts imūnsupresijas vai ķīmijterapijas dēļ, intubēti pacienti. Līdz 5 % no visām pneimonijām ir legionelozes.

- **Sporādiskas slimības** (ar ceļojumu saistītas vai aprūpes iestādē).
- **Epidēmiskas slimības** (piemēram, burbuļvannas, strūklakas u. c. ūdens tilpes).
- **Sadzīvē iegūtas slimības.**
- **Nozokomiāla legionellu pneimonija:** katra legionellu pneimonija, kas rodas pēc inkubācijas perioda 2–10 dienas slimnīcā vai pēc izrakstīšanās no stacionāra.

**Izraisītājs** Legionellas ir gramnegatīvas, intracelulāri augošas aerobas baktērijas. Pastāv 57 legionellu sugas ar 79 serogrupām, no tām mazāk nekā puse ir legionelozes izraisītāji. **Legionella pneumophila, it īpaši pirmā serogrupa**, izraisa 90 % visu slimību. Genotipēšana ir iespējama, lai atklātu transmisijas veidu. Visā pasaulē legionellas atrodas saldūdenī un vairojas amēbās un citos vienšūņos. Legionellas vairojas temperatūras amplitūdā 20–55 °C, it īpaši stāvošā ūdenī. Par 20 °C zemākā temperatūrā legionellas nevirtojas, temperatūrā virs 60 °C tās iet bojā.

**Infekcija** Inhalējot inficētu aerosolu no ūdens tilpēm: dzesēšanas torņi, mitrināšanas iekārtas (klimata kontroles iekārtas), augu laistīšanas sistēmas, dušas galviņa, siltā ūdens iekārtas, burbuļvannas, inhalācijas iekārtas, zobārstniecības nodaļas u. c. Nav inficēšanās riska no cilvēka cilvēkam.

Inkubācijas periods: 1–3 dienas Pontiaka drudža gadījumā; 2–10 dienas legionellu pneimonijas gadījumā.

**Klīniskā aina** Norises formas:

1. Saslimst tikai 1 % veselu, slimībai pakļautu pacientu, **galvenokārt norise asimptomātiska**.
2. **Simptomātiska norise pārsvarā pacientiem ar imūndeficītu, vecākiem cilvēkiem, pārmērīga nikotīna / alkohola lietošana.**
  - **Pontiaka drudzis (apm. 90 % saslimušo)** [A48.2]: viegla slimības norise bez pneimonijas; gripai līdzīgi simptomi.
  - **Legionellu pneimonija** – Leģionāru slimība (**apm. 10 % saslimušo**) [A48.1]: drudzis, drebuļi, galvas un muskuļu sāpes, sauss klepus ar sāpēm krūškurvī, atipiska pneimonija, bieži arī gastrointestinālas sūdzības, it īpaši diareja, bieži hiponatriēmija (Švarca-Bārtera (*Schwartz-Bartter*) sindroms), iespējams apjukums. Komplikācijas: akūta nieru mazspēja.

### **Diagnostika**

Atcerēties (pneimonijas pēc ceļojumiem ar uzturēšanos viesnīcā, uzturēšanās ūdens tilpju tuvumā, iespējama vairāku cilvēku saslimšana).

### **Infekcijas noteikšana:**

- **Legionellas antigēna** noteikšana urīnā jau pirmajā saslimšanas dienā (sensitivitāte 90 %).
- **Izraisītāja noteikšana** (uzsējums, fluorescencesmikroskopija) no respiratorā materiāla.
- **Legionellas DNS** (PĶR) noteikšana no respiratorā trakta sekrēta, plaušu audiem vai šķidrums pleiras telpā.
- Seroloģiska **antivieliu noteikšana** (četrkārtējs titra pieaugums divu nedēļu laikā) → tikai retrospektīva nozīme. **Līdz pat 30 % pacientu antivieliu veidošanās nenotiek!**

**Terapija** Agrīni, jau aizdomu gadījumā! Jebkuru neskaidra cēloņa pneimoniju ārstēt ar antibiotikām tā, lai iekļautu arī legionellas.

Makrolīdi (piemēram, azitromicīns) vai 3./4. paaudzes fluorhinoloni (piemēram, levofloksacīns). Nav skaidra viedokļa, vai smagos gadījumos papildu kombinācijas ar rifampicīnu sniedz labvēlīgu efektu. Terapijas ilgums: trīs nedēļas.



**Prognoze** Legionellu pneimonijas letalitāte pirms tam veselīgiem pacientiem ap 5 %; nozokomiālu slimību gadījumā apmēram 15 %; pacientiem ar imūndeficītu vai iepriekš esošu sirds / plaušu slimību > 50 %.

Pontiaka drudzim ir laba prognoze, nāves gadījumi nav zināmi. Pret legionellu infekciju imunitāte neveidojas.

**Profilakse** Lai novērstu turpmākas slimības, noskaidrot infekcijas transmisijas ceļu (sabiedrības veselības pasākumu uzsākšana).

Regulāra **siltā ūdens iekārtu uzkopšana**, legionellu kontrole; ilgāku laiku nelietotas dušas izskalot ar karstu ūdeni (70 °C), neieelpot aerosolu.

Piesārņotas ūdenssistēmas dezinfekcija:

- sasildot ūdeni līdz 70 °C, ar strūklu vismaz trīs minūtes skalot;
- ūdens hlorēšana (2–6 ppm).

Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) ieteikumus meklēt internetvietnē: <https://spkc.gov.lv/lv/tavai-veselibai/infekcijas-slimibas/apraksti/legioneloze/>\*

## **Chlamydomphila pneumoniae infekcija** [J16.0]

**Epidemioloģija** Līdz 10 % no visām sadzīvē iegūtām pneimonijām – 50 % no visiem pieaugušajiem ir pozitīvas antivielas.

**Izraisītājs** *Chlamydomphila pneumoniae* ir obligāta intracelulāra baktērija. Sastopama visā pasaulē, augsta seropozitivitātes prevalence. Patogēna rezervuārs ir cilvēks.

### ► **Trīs biežākās cilvēkam patogēnās hlamīdiju sugas:**

*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*.

*C. pneumoniae* un *C. psittaci* var ierosināt pneimoniju.

### **C. trachomatis serotipi var izraisīt trīs slimības:**

- **A un C serotips ierosina trahomu**, kas ir tropas plaši sastopama hroniska recidivējoša acs konjunktīvas (ieslēgumu konjunktivīts) un radzenes slimība. Trahoma ir pasaulē biežākā acu slimība un pēc kataraktas otrš biežākais akluma iemesls.
- **D un K serotips ierosina seksuāli transmisīvās uroģenitālas infekcijas** → sk. apakšnodaļu “Uretrīts” (un reizēm arī acs konjunktīvas infekcijas), kā arī perinatāla infekciju transmisija jaundzimušajiem.
- L1, L2 un L3 serotips ierosina *Lymphogranuloma venerum*, seksuāli transmisīva infekcija, kas ir sastopama tropos, bet pieaug arī Eiropā (galvenokārt homoseksuāliem vīriešiem).

### ► **Divas retas hlamīdiju sugas:**

- **C. abortus** (patogēna aītām, reta grūtniecības komplikācija sievietēm, kurām bijis kontakts ar slimām aītām);
- **Simkania negevensis** (pirmo reizi aprakstīts Negeva tuksneša (Izraēlā) iedzīvotājiem; var ierosināt respiratoru infekciju un pneimoniju).

**Inkubācijas periods** 1–4 nedēļas.

\* Tulkotājas piezīme.

**Infekcija** *C. pneumoniae* transmisija notiek aerogēni pilieninfekcijas veidā no cilvēka cilvēkam.

**Klīniskā aina** Lielākā daļa *C. pneumoniae* infekciju norit relatīvi viegli ar faringītu / sinusītu / bronhītu; smaga norise ar pneimoniju ir vecākiem cilvēkiem un/vai esošām slimībām / imūndeficītu.

**Diagnostika** Izraisītāja noteikšana (uzsējums, PQR); seroloģiski (IgM Av paaugstināti, pēc 4–8 nedēļām paaugstinātas IgG antivielas, reinfekcijas gadījumā paaugstinātas IgA antivielas).

**Terapija** Doksaciklīns vai makrolīdi trīs nedēļas recidivēšanas dēļ.

## Ornitoze [A70]

Pacienta reģistrēšana pēc laboratoriskas apstiprināšanas

**Sinonīms** Psitakoze, papagaiļu drudzis.

**Izraisītājs** *Chalmydophila psittaci* (rezervuārs ir putni).

**Epidemioloģija** Vācija: 2014. gadā ziņots par apmēram 10 gadījumiem.

**Infekcija** Aerogēna transmisija ar papagaiļu, pundurpapagaiļu u. c. putnu sugu (arī pīļu un baložu) fēču un spalvu putekļiem. Īpaši apdraudētas personas, kam (darbā) ir biežs kontakts ar putniem. Nav transmisijas no cilvēka cilvēkam.

**Inkubācijas periods:** 1–4 nedēļas.

**Klīniskā aina** Gripai līdzīga vai **pneimoniska**: smaga slimības norise, iespējama ar drebuļiem, augstu temperatūru, norise ir divas nedēļas, galvas un muskuļu sāpes, deguna asiņošana, sauss klepus, atipiska pneimonija; iespējama eksantēma, splenomogālija.

**Komplikācijas:** bakteriāla superinfekcija; endo-/mio-/perikardīts; reti slimības norises forma ar encefalītu.

### Diagnostika

- anamnēze (istabas putni, mājputni), klīniskā aina (drudzis, klepus);
- izraisītāja noteikšana (uzsējums – tikai laboratorijās ar trešo drošības līmeni), PQR;
- antivielu noteikšana ar *C. psittaci* specifisko MIF (mikroimūnfluorescences tests) vai imūnblota palīdzību (titra pieaugums, ņemot divus paraugus, vai vienreiz nozīmīgi paaugstināta vērtība).

**Terapija** Doksaciklīns vai makrolīdi trīs nedēļas (īsākas terapijas gadījumā recidīva risks), sanēt infekcijas perēkli! Izmeklēt aizdomīgus putnus (veterinārārsts).

**Profilakse** Aizsardzības pasākumi un izglītošana putnu tirdzniecībā, kā arī putnu turētājiem un audzētājiem.

## Q drudzis [A78]

Pacienta reģistrēšana pēc laboratoriskas apstiprināšanas

**Epidemioloģija, infekcija** Visā pasaulē izplatīta zoonoze (Vācijā 2014. gadā ap 260 ziņoti gadījumi), kuras izraisītājs ar aitu ērces palīdzību tiek pārnēsāts arī liellopiem, aitām, kazām u. c. mājdzīvniekiem. Dzīvniekiem infekcija norit asimptomātiski. Cilvēks inficējas

**aerogēni** ar putekļu infekciju no inficētiem mājlopiem vai inficēta materiāla (piemēram, siens, vilna). Īpaši apdraudēti ir lauksaimnieki, gani, dzīvnieku ādas pārstrādātāji, kautuves darbinieki, veterinārārsti, vecmātes (inficētas grūtniecības gadījumā) un laboratorijas personāls. Augsta kontagiozitāte!

**Izraisītājs** *Coxiella burnetii* vairojas intracelulāri un var pastāvēt divās formās: sīkšūnu variants (SCV) ar ilgāku dzīvotspējas izturību vidē. No SCV saimniekorganismā rodas lielo šūnu variants (LCV).

**Inkubācijas periods** 2–3 nedēļas.

**Klīniskā aina** **Ap 50 % infekciju norit asimptomātiski** (30–70 % darbā eksponētajiem ir antivielas pret *C. Burnetii* bez slimības anamnēzes). Simptomātiskie gadījumi norit vai nu gripai līdzīgi, vai nu kā smaga slimības aina ar **triādi**:

- **pēkšņs sākums ar augstu drudzi**, iespējams, ar drebuļiem, drudzis var būt 1–3 nedēļas;
- **galvassāpes** (bieži retrobulbāras), iespējamas artralģijas / mialģijas, iespējams, eksantēma;
- **atipiska pneimonija** (ap 50 % simptomātisku pacientu) ar sausu klepu un sāpēm krūtīs.

#### **Komplikācijas**

- Neuroloģiski simptomi (piemēram, dezorientācija, apjukums);
- granulomatozs hepatīts (30 %), kas bieži norit asimptomātiski;
- retāk meningoencefalīts, miokardīts / perikardīts;
- reti (1 %) **persistējoša infekcija ar endokardītu** un hronisku granulomatozu hepatītu (mēneši līdz gadi pēc infekcijas!). Riska pacienti: pacienti ar sirds defektu, ar protezētām sirds vārstulēm;
- infekcija grūtniecības laikā (it īpaši pirmais trimestris), **iespējama augļa intrauterīna nāve**, aborts vai priekšlaicīgas dzemdības;
- hronisks noguruma sindroms (*chronic fatigue syndrome*).

#### **Laboratoriskā atrade**

- parasti nav leukocitozes, bet nozīmīga novirze pa kreisi;
- CRO un EGĀ paaugstināti, iespējams transamināzes paaugstinājums.

**Diferenciāldiagnoze** Citi pneimonijas iemesli.

**Diagnostika** **Darba anamnēze – klīniskā triāde** (sk. iepriekš).

Antivielu noteikšana: akūta infekcija: antivielu titrs II antigēna fāze > I antigēna fāze

Hroniska infekcija: antivielu titrs I antigēna fāze > II antigēna fāze

Četrkārtīgs titra pieaugums un IgM antivielas liecina par akūtu infekciju.

*C. burnetii* DNS noteikšana; izraisītāja izolēšana

**Terapija** Doksaciklīns 2 × 100 mg/d 2–3 nedēļas (kontrolēt aknu proves).

Endokardīta gadījumā doksaciklīns un hinoloni vai rifampicīns un ciprofloksacīns vairākus gadus (ņemt vērā blaknes un kontraindikācijas); konsultācija centros.

**Prognoze** Lielākā daļā gadījumu izveseļošanās. Letalitāte 1–2 %.

#### **Profilakse**

- Infekcijas avota novēršana;
- darba drošības pasākumi (aizsargtērps, maska pret putekļiem), ja pastāv risks inficēties;

- iespējama aktīva imunizācija (*Q-Vax*<sup>®</sup>, Austrālijas vakcīna).
- Riska pacientiem (sirds slimības, ar protezētām sirds vārstulēm) pasargā no endokardīta doksiciklīna kombinācija ar hidroksihlorokvīnu.

## **Sibīrijas mēra (*anthrax*) pneimonija** [A22.1+J17.0]

Aizdomas par slimību, slimība un nāve jāpaziņo!

**Informācija internetā:** www.rki.de

**Epidemioloģija** *Liesas sērga* ir pasaulē plaši izplatīta zoonoze; ļoti reta slimība cilvēkiem. Ļaunprātīga izmantošana kā bioloģiska terorisma ierocis.

**Izraisītājs** *Bacillus anthracis*, veido sporas, sporas ļoti rezistentas. Virulence balstās uz spēju veidot eksotoksīnu un kapsulu.

**Inkubācijas periods:** lielākoties 1–7 dienas (reti līdz 60 dienām, recidīvi ir iespējami).

### **Infekcija / klīniskā aina**

- **Plaušu liesas sērga** – pēc sporu saturošu putekļu vai aerosola ieelpošanas. Infekcija netiek nodota no cilvēka cilvēkam. Dažu dienu laikā bronhopneimonija ar augstu temperatūru; drebuļi, asiņains klepus, hipoksija; neārstēta ir nāvējoša 2–3 dienu laikā.
- **Ādas liesas sērga** – pēc tieša ādas kontakta ar izraisītāju saturošu materiālu; nesāpīga papula → čūla ar sarkanu kreveli. Komplikācijas: Sibīrijas mēra sepse.
- **Zarnu liesas sērga:** ļoti reti; uzņemot ar ēdienu inficēta dzīvnieka termiski neapstrādātu gaļu → asiņaina caureja un peritonīts.
- **Reti injekcijas liesas sērga (*injectional anthrax*)** – intravenoza narkotiku lietošana ar plaši izplatītu ādas / mīksto audu infekciju.

**Diagnostika** Sarežģīta, jo nav specifisku klīnisko izpausmju. Ja ir aizdomas:

- izraisītāja izolēšana (uzsējums) no asinīm vai audu parauga; PQR;
- imūnfluorescences mikroskopija kapsulas noteikšanai.

**Terapija** Neatliekama terapijas uzsākšana, ja ir aizdomas, arī profilaktiska terapija visiem potenciāli eksponētiem ar ciprofloksacīnu 2 × 500 mg/d vai doksiciklīnu 2 × 100 mg/d. Sistēmiskas izplatības gadījumā **parenterāla** antibiotiku ievadīšana, klīniskajos pētījumos ir antitoksīna preparāti.

Ādas un injekcijas Sibīrijas mēra gadījumā antibiotikas un pēc nepieciešamības ķirurģiska brūces revidēšana.

**Profilakse** Vakcīna (ASV, Lielbritānija) ar *Bio Thrax*<sup>®</sup>; aizsargpasākumi pacienta aprūpes personālam.

## **Adenovīrusa infekcija** [B34.0]

Obligāta reģistrācija pēc laboratoriskas noteikšanas no konjunktīvas; gastroenterīta gadījumā skat. infekciozas caurejas slimības.

**Epidemioloģija** Globāla izplatība; reizēm mazas epidēmijas.

**Izraisītājs** Cilvēkam patogēnajam adenovīrusam ir 52 serotipi.

**Infekcija** Izplatīšanās kontakta ceļā / pilieninfekcija; jatrogēna oftalmoloģijā.

### **Klīniskā aina**

- Epidēmisks keratokonjunktivīts (8., 19., 37. tips) – augsti infekcioza slimība!
- Akūta respiratorā slimība, faringīts.
- Faringokonjunktivāls drudzis – 3., 7., 14. tips.
- Folikulārs konjunktivīts – 3., 7., 14. tips.
- Gastroenterīts ar vai bez mezenteriālas limfadenopātijas.
- Pneimonijas (1.–4., 7., 14. tips).

**Diagnostika** Vīrusa izolēšana, nukleīnskābju noteikšana (PQR), antigēna noteikšana, antivielu noteikšana (četrkārtīgs titra pieaugums divu nedēļu laikā).

**Terapija** Simptomātiska; smagu infekciju gadījumā izmēģināt *Cidofovir*.

## **Respiratori sincitiāla vīrusa (RSV) infekcija**

**Izraisītājs** RSV ir RNS vīruss no *Paramyxoviridae* dzimtas.

**Epidemioloģija** Bieža elpceļu infekcija zīdaiņiem un maziem bērniem; līdz otrā dzīves gada beigām lielākā daļa bērnu pārslimo šo infekciju; bieži ziemas mēnešos. Nav ilgtermiņa imunitātes → iespējama reinfekcija pieaugušo vecumā.

**Riska pacienti:** priekšlaicīgi dzimuši, hroniski slimi bērni, imūndeficīts, imūnsupresētie pacienti.

**Infekcija** Piliēninfekcija tiek nodota no cilvēka cilvēkam.

**Inkubācijas periods** 2–8 dienas.

**Klīniskā aina** Plašs izpausmju spektrs no asimptomātiskas infekcijas līdz iesnām, faringītam, traheobronhītam ar garā klepus simptomātiku un pat līdz mehāniski ventilējamai pneimonijai.

**Komplikācijas** Akūts *otitis media*, pneimonija, bronholīts ar obstruktīviem ventilācijas traucējumiem, apnoja priekšlaicīgi dzimušajiem.

**Diagnostika** Izraisītāja noteikšana (PQR, antigēna noteikšana, vīrusa kultūra) no aizdegunes (*nasopharynx*) skalojuma, aspirāta, iztriepes; antivielu noteikšanai akūtas slimības gadījumā ir maza nozīme.

**Terapija** Smagas infekcijas gadījumā ribavirīna inhalācijas (*Virazole*®); pēc nepieciešamības – skābekļa nodrošināšana, iespējams, neinvazīva ventilācija, bronhodilatatori; antibiotikas, tikai ja ir aizdomas par bakteriālu superinfekciju.

**Prognose** Līdz pat 2 % no RSV elpceļu slimībām maziem bērniem beidzas letāli.

**Profilakse** Higiēnas prasību ievērošana ārstu praksēs un klīnikās, inficētu bērnu izolēšana klīnikās (sk. [www.rki.de](http://www.rki.de)).

## Koronavīrusa infekcijas

**Informācija internetā** [www.rki.de](http://www.rki.de), [www.who.int/CST/sars](http://www.who.int/CST/sars)

<https://spkc.gov.lv/lv/tavai-veselibai/infekcijas-slimibas/apraksti/jaunais-koronaviruss-mers-cov>

### 1. Smags akūts respirators sindroms (*Severe acute respiratory syndrome, SARS*)

Obligāta ziņošana, ja ir aizdomas par slimību, nāvi vai laboratorisks pierādījums!

**Izraisītājs** SARS koronavīruss (SARS-CoV), dabīgais rezervuārs, visticamāk, ir dižsīkspārņi. 2003. gadā epidēmija Ķīnā (izcelsmes vieta: Guandunas (*Guangdong*) province) ar vairāk nekā 8000 gadījumu ar gandrīz 10 % letalitāti.

### 2. Tuvo Austrumu respiratorā sindroma koronavīruss (*Middle East respiratory syndrome, MERS*)

Obligāta ziņošana, ja ir aizdomas par slimību, nāvi vai laboratorisks pierādījums!

**Izraisītājs** MERS koronavīruss (MERS-CoV); zoonoze, transmisija ar kamieļiem.

**Epidemioloģija** Kopš 2012. gada vasaras gadījumi galvenokārt Saūda Arābijā (ap 1000 gadījumu), pieaug importēto gadījumu skaits, it īpaši kaimiņvalstīs, bet arī Dienvidkorejā, Vācijā u. c. valstīs. Iespējama transmisija no cilvēka cilvēkam.

Inkubācijas periods: 1–2 nedēļas.

**Klīniskā aina** Sākums kā gripai līdzīga infekcija, iespējama diareja, smaga pneimonija un respirators distresa sindroms, iespējama nieru mazspēja.

**Diferenciāldiagnoze** Citas ģenēzes pneimonijas.

**Diagnostika** Ceļojumu anamnēze (Arābijas pussala) un klīniskā aina, kā arī izraisītāja noteikšana (PĶR).

**Terapija** Simptomātiska / stingrs izolācijas režīms un higiēnas prasību ievērošana.

**Prognoze** Augsta letalitāte (ap 40 %).

**Profilakse** Vakcīna ir klīnisko pētījumu stadijā. Infekcijas reģionos izvairīties no kontakta ar kamieļiem; pievērst uzmanību brīdinājumiem ceļojuma laikā!

### 3. Koronavīrusa slimība 2019 [U07.1]

**Pagaidu dati** (2020. gada jūnija beigas)

**Informācija internetā** [www.rki.de](http://www.rki.de), [www.who.int](http://www.who.int), [virologie-ccm.charite.de](http://virologie-ccm.charite.de), [sciencemediacenter.de](http://sciencemediacenter.de)

**Sinonīmi** Covid-19

**Izraisītājs** SARS-CoV-2 (slimība, par kuru jāziņo atbildīgajām iestādēm)

**Epidemioloģija** Pandēmija, sākums 2019. gada decembrī Uhaņā, Ķīnā. Līdz 2020. gada jūnijam pasaulē vairāk nekā 7 miljonu gadījumu. Vidējais vecums Vācijā ir 50 gadu, 48 % vīrieši, manifestācijas indekss aprūpes namos līdz pat 86 %.

**Pamata reprodukcijas skaitlis R<sub>0</sub>** parāda, cik daudz cilvēku vidēji saslimst no viena inficēta cilvēka, ja neviens no populācijas nav pret slimību imūns. Covid-19 pandēmijas sākumā R<sub>0</sub> tik novērtēts ar 3. Vidēji katrs inficētais aplipināja trīs cilvēkus.

Visu piesardzības pasākumu mērķis ir, lai efektīvais reprodukcijas skaitlis ir zem 1,0, lai infekcijas viļņa pīķi turētu maksimāli lēzenu.

**Infekcijas ceļš** Galvenokārt pilienu / aerosola infekcijas, eventuāli uztriepes infekcija.

**Inkubācijas laiks** 1–14 dienas, vidēji 5–6 dienas.

**Klīniskā aina** 40 % asimptomātiski (tomēr infekciozi!); > 40 % viegla forma ar nespecifiskiem simptomiem: klepus (apmēram 50 %), drudzis (apmēram 40 %), kakla sāpes, iesnas, ožas un/vai garšas izzušana (raksturīgi!), retāk elpas trūkums (pulsoksimetrija: hipoksija?), muskuļu / locītavu sāpes, kakla sāpes, galvassāpes, iespējami gastrointestināli simptomi.

**Slimības gaita**

- **Asimptomātiska vai viegla** (> 80 % – bet infekciozi!).
- **Vidēji smaga:** viegla pneimonija (apmēram 3 %).
- **Smaga:** drudzis un plaušu infiltrāti ar elpošanas frekvenci > 30/min, smags elpas trūkums vai  $SpO_2 < 90\%$  istabas gaisā.
- **Kritiska:** ARDS, hiperinfekcija ar sepsi, septisks šoks ar multiorgānu bojājumu. Līdz pat 40 % saslīmušo ir blakus-/ superinfekcijas (bieži mikoplazmas, *candida*, *aspergillus*, multirezistentas baktērijas).

**Komplikācijas** Bieži trombemboliski notikumi, intensīvās terapijas pacientiem līdz 47 % ir plaušu artēriju trombembolijas (retāk insulti); biežāk akūta nieru mazspēja; retāk ar SARS-CoV2 saistīts meningīts, miokardīts, bērniem PIMS (pediatrisks inflamatorisks multisistēmisks sindroms – līdzīgs Kavasaki sindromam) u. c.

**Diferenciāldiagnoze** “Saaukstēšanās” (piemēram, adeno-, paragripa, respiratori sincitiāls vīruss), gripa, garais klepus, citas izcelsmes pneimonija, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija imūnsupremētiem pacientiem utt.

**Diagnostika**

- **Viroloģija.** Zelta standarts ir reāla laika PQR (deguna / orofaringeāla iztriepe, bronhoalveolārā lavāža, krēpas, traheālais sekrēts, eventuāli iespējama arī fēču PQR) – skrīninga un apstiprinājuma tests.

**Uzmanies!** Slimību nevar pilnīgi noliegt ar negatīvu deguna-/orofaringeālu iztriepi; iespējami viltus negatīvi rezultāti.

Seroloģiskā diagnostika ar SARS-CoV2 specifisko imūnglobulīnu IgM un IgG noteikšanu. **Piemēroti epidemioloģiskajiem pētījumiem (seroprevalence) un individuāla riska novērtēšanai** (imunitāte, piemēram, medicīnas personālam vai riska grupām) → **metode nav piemērota akūtai diagnostikai!**

- **Laboratoriskā atrade.** Bieži limfocitopēnija, trombocitopēnija, CRO / transamināžu / LDH līmeņa paaugstināšanās, prokalcitonīns pie baktēriālām superinfekcijām, tropoņins Covid-19 izraisītas kardiomiopātijas gadījumā, D-dimēri, ja aizdomas par trombemboliju.
- **Attēldiagnostika.** Krūškurvja rentgens / krūškurvja datortomogrāfija: pneimonija (3 %) ar “matēta stikla” veida infiltrātiem, sabiezējumi un intersticiālā zīmējuma pastiprinājums.

## Terapija

- **Vispārīgie pasākumi:**

Restriktīva šķidruma terapija (**Uzmanies!** Ja pasliktināta oksigenācija), konsekventa trombozes profilakse, nepieciešamības gadījumā efektīva antikoagulācija, regulāra laboratorisko parametru monitorēšana, ieskaitot D-dimērus, asins uzsējumu.

**Antibakteriāla terapija bakteriālas superinfekcijas gadījumā. Hipoksijas gadījumā dažādu pakāpju terapija:** O<sub>2</sub> caur nazālo zondi, nazāla *High-Flow* skābekļa terapija, neinvazīva un invazīva ventilācija, *ECMO*. Septiska šoka terapija.

- **Antivirāla terapija: Remdisivir.** Sākotnēji saņēma FDA ārkārtas apstiprinājumu, pēc tam sekoja citas valstis, ieskaitot Eiropas Savienību jūlijā. Tiek pārbaudīti arī citi pretvīrusu līdzekļi → skatīt internetā. **Rekonvalescenta plazma.**

**Prognoze** ≥ 80 % viegla gaita; 20 % pacientu nepieciešama hospitalizācija, 5 % nepieciešama intensīvā terapija. Mirstība Vācijā < 1 %. **Augstāka mirstība riska grupās:** vecāka gadagājuma cilvēki, smēķētāji, adipozi pacienti, hroniskas blakusslimības (īpaši koronārā sirds slimība (KSS), arteriāla hipertensija, hroniskas aknu slimības, astma / HOPS, cukura diabēts, ļaundabīgi audzēji), imūnsupresija. Augstāka mirstība valstīs ar nepietiekamu medicīnisko aprūpi.

**Profilakse** Inficēto pacientu un kontaktpersonu izolācija, karantīnas pasākumi, roku higiēna, distancēšanās (> 1,5 m), sejas maskas, gripas un pneimokoku vakcīna riska grupām, neceļot uz riska valstīm (ievērot ceļošanas ierobežojumus!), aizliegt lielas pulcēšanās, individuālie aizsardzības līdzekļi ar aizsargkostīmu un sejas maskām (vismaz FFP2) medicīnas personālam, vakcīnas tiek pētītas.



# PNEIMONIJAS PACIENTIEM AR SAMAZINĀTU IMUNITĀTI

## PRIMĀRI NEPNEIMOTROPU VĪRUSU PNEIMONIJAS

- Citomegalovīruss (CMV).
- *Herpes simplex* vīruss (HSV).
- *Varizella zoster* vīruss (VZV).

Sīkāk sk. nodaļā "Infekcijas slimības"\*.

**Informācija internetā:** [www.dgho-infektionen.de](http://www.dgho-infektionen.de)

### **Pneimocistu pneimonija (PCP)** [B59+J17.3]

**Izplatība** PCP ir 50 % **biežākā pirmā izpausme** un 85 % biežākā nosacīti patogēnā infekcija **AIDS pacientiem**.

**Izraisītājs** *Pneumocystis jiroveci* (agrāk: *P. carinii*), *Ascomycota*, latentā formā lielākajai daļai cilvēku persistē plaušās.

Celulārās imunitātes traucējumu gadījumā var izraisīt **nosacīti patogēnu infekciju**, kas attēldiagnostikā atgādina **intersticiālu pneimoniju**.

**Patoloģija** Alveolīts ar putojošām PC kolonijām.

**Klīniskā aina** Dispnoja, tahipnoja, sauss klepus, drudzis – auskultācija ir galvenokārt normas robežās un sākotnēji bieži arī krūškurvja pārskata RTG bez patoloģiskas atrades, vēlāk simetriskas retikulonodulāras interstīcija konsolidācijas un iespējams matstikla aizēnojums ar dobumiem plaušu galotnēs un plaušu bazālajās daļās.

Laboratoriski tipiski LDH pieaugums, AIDS pacientiem arī samazināts CD4 šūnu skaits (galvenokārt < 200/μl).

**Plaušu funkcija / asins gāzu analīze:** agrīna vitālās kapacitātes, difūzijas kapacitātes un arteriālā pO<sub>2</sub> samazināšanās.

#### **Slimības gaita**

- lēna slimības gaita, kas ilgst nedēļas un mēnešus;
- hiperakūta slimības gaita ar augstu letalitāti.

**Komplikācijas** ARDS, tendence recidivēt (vairākumam AIDS pacientu recidīvs ir sešu mēnešu laikā).

**Diagnostika** Anamnēze – klīniskā aina – krūškurvja pārskata rentgens divās projekcijās – izraisītāja noteikšana krēpās, BAL, transbronhiālā plaušu biopsija.

**Terapija Pirmās izvēles preparāts:** kotrimoksazols lielās devās 21 dienu, smagos gadījumos intravenozi.

**Rezerves preparāts:** atovakvona suspensija vai pentamidīna infūzija.

**Blaknes** Nefro-, hepato-, mieltoksicitāte; pievērst uzmanību hipoglikēmijai un hipotonijai!

\* Herpesviren; Varizella-Zoster-Virus-Infektionen; Herpes simplex-Virus-Infektionen; Cytomegalie-virus-Infektion. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 847, 848–850, 851–852, 852–853, 854–855.

**Prognoze** Atkarīgs no imūnstatusa, blakusslimībām, agrīnas terapijas uzsākšanas.

**Profilakse Primārā profilakse AIDS pacientiem:** vēlākais, kad T līdzētājšūnu skaits krītas  $\leq 200/\mu\text{l}$ .

**Sekundāra (recidīvu) profilakse AIDS pacientiem** pēc pārslimotas PCP: kotrimoksazols mazās devās (480 mg/d; pasargā no *Pneumocystis* un toksoplazmozes).

Otrās izvēles preparāts: pentamidīna inhalācijas (300 mg reizi četrās nedēļās).

## KUŅĀGAS SULKAS ASPIRĀCIJA [T17.9] – MENDELSONA SINDROMS [J95.4]

**Veicinošie faktori** Neatliekama operācija, bezsamaņa, smags slimības stāvoklis ar augsti stāvošu diafragmu, rīšanas traucējumi, barības vada slimības, grūtniecība un dzemdības u. c.

**Klīniskā aina** Simptomu parādīšanās pēc **latentā perioda** 2–12 h:

- **bronhospazms;**
- **bronhiāla hipersekrēcija;**
- **iespējams balsenes spazms** ar inspiratoru stridoru;
- **dispnoja, cianoze;**
- tahikardija, asinsspiediena samazināšanās;
- subfebrila temperatūra.

**Komplikācijas Aspirācijas pneimonija (90 % anaerobi mikroorganismi; papildus gramnegatīvas baktērijas),** plaušu abscess, plaušu tūska, ARDS.

**Nem vērā!** Aspirācijas pneimonijas, plaušu abscesa, pleiras empiēmas, smakojošu krēpu gadījumā vienmēr jādomā par anaerobu infekciju un tad tā jāmeklē!

Krūškurvja pārskata RTG: sākumā, iespējams, normas robežās, vēlāk infiltrācija un iespējama atelektāze skartajā pusē.

**Asins gāzu analīze:**

Sākumā  $p\text{O}_2 \downarrow$ ,  $p\text{CO}_2 \downarrow$

Vēlāk  $p\text{O}_2 \downarrow$ ,  $p\text{CO}_2 \uparrow$  un acidoze

**Terapija**

- Aspirācija, galvai atrodoties zemāk par ķermeni, labāk bronhoskopijas kontrolē (neveikt bronhiālo skalošanu).
- **Bronhiolītiķi** (bēta2 adrenerģiskie medikamenti, teofilīns, iespējams, kortikosteroīdi).
- **Skābeklis ar nazālām kanilēm.**
- **Plaša spektra antibiotikas** pret anaerobām un gramnegatīvām baktērijām: klindamīcīns un cefalosporīni parenterāli.
- Smagos gadījumos intubācija un mākslīgā plaušu ventilācija ar pozitīvu beigu izelpas spiedienu (PEEP).

## **Lipīdpneimonija** [J69.1]

**Definīcija** Reta pneimonijas forma, izraisa endogēni cēloņi (piemēram, vēža šūnu sabrukšana, bronhiāla obstrukcija ar audzēju) vai eksogēni cēloņi (tauku, eļļas u. c. aspirācija).

**Klīniskā aina** Viegli gadījumi, iespējams, asimptomātiski, pretējā gadījumā klepus, dispnoja, subfebrila temperatūra u. c.

**Diagnostika** DT plaušām (labāk nekā RTG) un bronhoskopija ar citoloģiju / histoloģiju (ar lipīdiem piepildīti makrofāgi).

**Terapija** Svarīgākā ir cēloņa ārstēšana; pretējā gadījumā simptomātiska.

## **SISTĒMISKĀS MIKOZES** [B49]

**Eiropā** ir sastopamas šādas sistēmiskās mikoze:

- rauga sēnītes (*Candida*, *Cryptococcus*, *Geotrichum* (*Saprochaete*), *Trichosporon*);
- pelējumsēnītes (*Aspergillus*, ne-*Aspergillus* [*Mucorales*, *Fusarium*, *Scedosporium*]).

Ārpus Eiropas ir jāreķinās ar trim citām sistēmiskām mikožēm (ceļojumu anamnēze): blastomikoze, histoplazmoze, kokcidiodomikoze.

### **Epidemioloģija**

**Fakultatīvi patogēnās sēnītes** (rauga un pelējumsēnītes) izraisa tā saucamās **nosacīti patogēnās infekcijas** pacientiem ar imūnsupresiju (piemēram, AIDS, leikēmija, limfoma, terapija ar kortikosteroīdiem, citostatīki, imūnsupresīvā terapija u. c., bet arī intensīvās terapijas pacientiem).

**Obligāti patogēnās** (kriptokoze, blastomikoze, histoplazmoze, kokcidiodomikoze) var izraisīt slimību arī pacientiem bez imūnsupresijas.

## **Kandidiāze (kandidoze)** [B37.9]

**Izraisītājs** *Candida albicans* (80 %) un ne *Albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* u. c.).

**Epidemioloģija** *Candida* mazā koncentrācijā daļai veselas populācijas ir atrodama fēcēs (> 50 %), rīkles mutes daļā (*oropharynx*) (30 %), vagīnā (25 %), retāk atrodas uz ādas bez slimības manifestācijas (**kolonizācija**). Pacientiem ar imūndeficītu (sk. iepriekš) var attīstīties klīniski relevanta *Candida* **infekcija**.

1. **Mukokutāna kandidoze.**
2. **Invazīva (sistēmiska) kandidoze.**

**Klīniskā aina** Kandidoze (*soor*) **mutēs gļotādā** (noņemams balts aplikums) vai barības vadā (iespējama disfāģija) ir bieža pirmā AIDS manifestācijas forma. Pacientiem ar papildu riska faktoriem (granulocitopēnija, ilgstoša antibiotiku terapija) var attīstīties **kandidēmija** un diseminēta viscerāla kandidoze: invāzija aknās, liesā, nierēs, acs dibenā (*fundus oculi*) ar vates veida perēkļiem, endokardīts, osteomiēlīts.

### **Diagnostika**

- Mikroskopija.
- Uzsējums.

- Bēta-D-glikāna noteikšana serumā (noliegšana, jo augsta negatīvā prediktīvā vērtība).
- **Candida antigēna un antivielu noteikšana** (rezultāts nav ticams, nozīme kopumā ir apstrīdama): piemēram, hemaglutinācijas tests, imūnfluorescences tests, enzīmu imunoloģiskā analīze (*Immunoassay*), precipitācijas tests – tādēļ nevar atšķirt muko-  
kutāno no sistēmiskās infekcijas.
- Molekulārbioloģiski PĶR.

**Terapija** Mukokutāna kandidoze: flukanazols 50–100 mg/d.

Invazīva kandidoze: ehinokandīns (sk. tālāk), kamēr pacients ir stabilā stāvoklī, flukanazola jutīgiem izraisītājiem nomainīt uz flukanozolu 400 mg/d.

## **Aspergiloze** [B44.9]

**Izraisītājs** Galvenokārt *Aspergillus fumigatus* (septētas hifas, D 2–4 μm), inficēšanās, ieelpojot sporas. Galvenais rezervuārs ir uzglabāti augu izcelsmes materiāli (piemēram, siens, graudaugi, komposts, organiskie atkritumi). *Aspergillus* ir visur, piemēram, puķu-  
podu augsnē (→ risks inficēties no puķupodiem slimnīcas palātās tomēr nav pierādīts).

**Epidemioloģija** Invazīva 5–20 % pacientiem ar leikēmiju, 15 % pacientiem ar cistisko fibrozi (ABPA).

### **Manifestācijas formas**

#### 1. **Alerģiska bronhopulmonāla aspergiloze (ABPA).**

- **Agrīna forma:** drudzis, krēpu (recekļu) atklepošana, eozinofilija asins ainā, eozinofili infiltrāti plaušās vai atelektāzes.
- **Hroniska forma:** bronhiālā astma, eozinofilija asins ainā, infiltrāti plaušās un bronhektāžu veidošanās.

**Diagnostika** Bronhiālā astma, infiltrāti plaušās; paaugstināts IgE, *A. fumigatus* antivielu titrs paaugstināti (IgG vai IgE); pozitīvs ādas tests, eozinofilija.

#### 2. **Aspergiloma** (“Sēnišu bumba”, kas veidojas jau pastāvošā kavernā).

**Diagnostika** RTG, DT, antivielu noteikšana, bronhoskopija (*Aspergillus* noteikšana bronhiālā sekrētā).

#### 3. **Invazīva pulmonāla aspergiloze un *Aspergillus* pneimonija.**

**Izplatība** Pacienti ar imūndeficītu (piemēram, neitropēnija, cilmes šūnu vai orgānu transplantācija, AIDS).

**Diagnostika** Bronhoskopija (*Aspergillus* BAL, galaktomannāna noteikšana serumā un BAL, plaušu biopsija ar uzņēmumu un histoloģisku izmeklēšanu).

#### 4. **Ekstrapulmonāla aspergiloze:**

otomikoze, sinusīts, keratīts, CNS, endokardīts (pacientiem ar mākslīgu sirds vārstuli).

#### 5. **Alerģiska astma no *A. fumigatus*:** var būt sastopama neatkarīgi no ABPA un ir IgE mediēta. **Klīniskā aina** kā bronhiālajai astmai.

**Diferenciāldiagnoze** Eozinofilā pneimonija (parazīti, alerģija uz medikamentiem), Čērdža-Štrausas sindroms (*Churg-Strauss*), nokardioze u. c.

### **Diagnostika**

- ***Aspergillus* / galaktomannāna Ag noteikšana asinīs**, bronhiālajā sekrētā, likvorā.
- Histoloģiska izraisītāja noteikšana biopsijas materiālā.

- Antivielu noteikšana (tikai ABPA un *aspergilomas* gadījumā).

### Terapija

- **Invazīva aspergiloze:** pirmās izvēles terapija: vorikonazols.  
Alternatīva: liposomāls amfotericīns B, ehinokandīns.

**Uzmanies!** 3 % *A. fumigatus* ir azolrezistenti; *A. terreus* ir amfotericīna B rezistents.

- **ABPA akūts paasinājums:** sistēmiska kortikosteroīdu terapija, bronhodilatatori kā bronhiālās astmas gadījumā un ilgstoša terapija ar itraconazolu recidīvu profilaksei.
- **Aspergiloma:** operatīva ekscīzija.

**Profilakse** Stipri apdraudētiem pacientiem (piemēram, leikēmija) profilakse ar posakonazolu.

### Kriptokokoze [B45.9]

**Izraisītājs** *Cryptococcus neoformans*, rauga sēnīte augsnē un putnu fēcēs; reti *C. gattii* (īpaši Vankūveras salā), arī koku mizā.

**Izplatība** 4 % AIDS pacientu Āfrikā (Vācijā retāk), AIDS definējoša slimība.

**Inficēšanās** Sēnīšu sporu ieelpošana (augšnes putekļi).

**Incubācijas periods** Līdz pat vairākiem mēnešiem.

**Klīniskā aina** Invāzija plaušās: pneimonija vai audzējam līdzīga invāzija plaušās (kriptokokoma).

Invāzija CNS: meningīts, encefalīts (bez terapijas vienmēr letāls iznākums), iespējama smadzeņu kriptokokoma.

**Diagnostika** Izraisītāja noteikšana (uzsējums, kapsulas antigēns) likvorā, asinīs, bronhiālajā sekretā, urīnā, biopsijā.

**Terapija** Antimikotiskie medikamenti (sk. tālāk).

## CITAS SISTĒMISKĀS MIKOZES

### Mukormikozes (cīgomikozes – *zygomycosis*) [B46.5]

**Izraisītājs** Pelējuma sēnīte; no visiem patogēns cilvēkiem *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus* (*R. oryzae*), *Lichtheimia* (*L. corimbifera*).

**Epidemioloģija** Sastopama visur, augsnē, puvušā materiālā, izplatās pa gaisu ar putekļiem.

**Inficēšanās** Ieelpošana, norīšana, ādas kontakts, netīra brūce.

**Izplatība** Apmēram 2 % pacientu ar riska faktoriem, izplatība pieaug.

**Riska faktori:** imūnsupresija (leikēmija, cilmes šūnu vai orgānu transplantācija, AIDS), cukura diabēts (CD), neitropēnija, ilgstoša terapija ar steroīdiem, intravenoza narkotiku lietošana, malnutrīcija u. c.

**Klīniskā aina** **Manifestācijas formas:**

- **Rino-orbito-cerebrāla:** biežākā forma CD gadījumā, arī neitropēnijas gadījumā sastopama; iespējamie simptomi ir sinusīts ar sejas un galvas sāpēm, drudzi, eritēmu, izčūlošanu, pietūkumu; periorbitāla tūska, endoftalmīts, pēkšņs redzes zudums; smadzeņu nervu iesaistes gadījumā: ptoze, midriāze, *sinus cavernosus* tromboze, cerebrāls abscess.

- **Plaušu:** strauji progresējoša pneimonija ar drudzi, dispnoju, klepu, plaušu audu nekrozi, hemoptīzi.
- **Ādas:** traumatiska inokulācija; eritēma, sāpes, nekrozes.
- **Gastrointestināla:** norīšana; sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, drudzis, hematohezijs, nekrotiska čūlošana ar perforāciju un iespējams peritonīts.
- **CNS:** galvenokārt sekundāra, izraisītājam izplatoties hematogēni vai *per continuitatem* (no rinoorbitālās infekcijas); konvulsīvi krampji, neiroloģisks deficīts, bezsamaņa.

**Komplikācijas** Asiņošanas angioinvāzijas gadījumā ar hemorāģisku šoku, diseminācija ar septisku norisi, strauja progresēšana.

**Diferenciāldiagnoze** Citas sistēmiskas mikozes.

**Diagnostika Ātra noteikšana nosaka prognozi:**

- Histoloģija un mikroskopija (platas, neseptētas hifas, D 6–25 μm).
- Uzsējums (parasti sterils).
- PKR.
- Augstas izšķirtspējas DT vai daudzslāņu DT plaušām (apaļi fokusi, invertētas halo pazīmes, izsvīdums pleirā).
- Perkutāna plaušu biopsija DT kontrolē, endoskopiska biopsija.

**Terapija**

**Uzmanies!** Primāra rezistence pret vorikonazolu!

- Tūlītēja terapija ar liposomālu amfotericīnu B; alternatīva: posakonazols.
- Radikāla ķirurģiska sanēšana.
- Predisponējošo faktoru ārstēšana / novēršana.

**Anamnēze** Iespējams ieguvums no *Deferasirox*.

**Prognoze** Slikta prognoze ar augstu letalitāti, rinoorbitālu infekciju gadījumā 60 %, izolētas plaušu formas gadījumā līdz 80 %, cerebrālas un diseminētas formas gadījumā 90 %.

### **Fusarioze, *scedosporium* infekcijas**

**Izraisītājs** Pelējuma sēnišu infekcijas imūnsupresētiem pacientiem ar tendenci angioinvāzijai ar hemorāģisku infarktu, išēmiju un audu nekrozēm, tipiski fuzārijām: multiplas ādas nekrozes ar sarkanu halo; sastopams visā pasaulē.

**Klīniskā aina**

- Lokalizēta manifestācija: āda, acis, locītavas, osteomiēlīts, elpošanas trakts, CNS.
- Vispārēja manifestācija: drudzis, mialģija, ādas un plaušu iesaiste, fungēmija.

**Diagnostika** Sēnišu sugas noteikšana asins uzsējumā vai biopsija ar rezistences noteikšanu.

**Terapija**

- **Fusarioze:** vorikonazols, alternatīva: liposomāls amfotericīns B. Kombinēta terapija līdz jutības iegūšanai; ehinokandīns neefektīvs!
- ***Scedosporium*:** agrīna terapijas uzsākšana ar vorikonazolu, ķirurģiska sanēšana.
- Pamatslimības terapija / predisponējošie faktori.

## SISTĒMISKO MIKOŽU TERAPIJA

### A. Pamatslimība (piemēram, AIDS), rezistences pieaugums (piemēram, GCSF).

### B. Antimikotiskā terapija:

- Poliēni: poru veidošana sēnīšu membrānā, savienojoties ar ergosterolu; nav metabolītu.

Amfotericīns B: liposomāls amfotericīns B (*AmBisome*®), plašs darbības spektrs; tikai intravenozi.

**Indikācijas** Izvēles medikaments dzīvību apdraudošu sēnīšu infekciju gadījumā.

**Blaknes** Intravenozas ievades gadījumā infūzijas atkarīgas reakcijas, kā drebuļi, hipotensija (lēns sākums), nefrotoksicitāte, hipokalēmija u. c. (devu sk. ražotāja instrukcijā).

- **Flucitozīns** (*Ancotil*®).

**Iedarbība** Antimetabolīts, inhibē DNS sintēzi.

Kombinētā terapija ar liposomālu amfotericīnu B kriptokoku meningīta gadījumā (pirmās izvēles terapija). Endokardīts un endoftalmīts (ar ķirurģisku sanāšanos)!

**Uzmanies!** Neizmantot monoterapijā, jo ātri attīstās rezistence.

- **Triazola antimikotīki:** ergosterola sintēzes inhibēšana sēnīšu membrānā; CYP450 metabolisms, piemēram,

- **flukonazols:** nekomplicētas *Candida* infekcijas terapija; orāli vai intravenozi;
- **itronazols** (ģenēriķi perorāli, *Sempera*® intravenozi): aizdomas par lokālu infekciju (onihomikoze, vulvovaginīts), mikozes ārpus Eiropas (piemēram, blastomikoze, histoplazmoze), kā arī alternatīva izvēle kandidiāzes un aspergilozes gadījumā;

**Uzmanies!** Medikamenta koncentrācijas monitorēšana dažādas biopieejamības dēļ; orāli vai intravenozi.

- **vorikonazols** (*Vfend*®): pirmās izvēles terapija invazīvas aspergilozes gadījumā; perorāli vai intravenozi;
- **posakonazols** (*Noxafil*®): plašākais darbības spektrs starp azoliem; tikai perorāli; izmanto arī profilaksē augsta riska pacientiem (neitropēnija leikēmijas terapijas gadījumā, GvHD).

**Blaknes** Gastrointestināli traucējumi; neiroloģiski traucējumi vorikonazola dēļ (laba medikamenta koncentrācija CNS), itronazola izraisīta sirds mazspēja u. c. Mijiedarbība ir jāņem vērā ar dažādiem medikamentiem visiem azola antimikotīkiem (mijiedarbība citohroma P450)!

- **Ehinokandīns:** sēnīšu sienas sintēzes inhibēšana.

- **Kasporfungīns** (*Cancidas*®), mikafungīns (*Mycamine*®), anidulafungīns (*Ecalt*®) – visi ar līdzīgu darbības spektru, bet dažāda farmakokinētika; tikai intravenozi; kandidēmijas, citu *Candida* infekciju gadījumā nestabiliem pacientiem un alternatīva izvēle invazīvas aspergilozes gadījumā. Kasporfungīns: devas samazināšana aknu mazspējas gadījumā.
- **Anidulafungīns:** nav devas adaptācija samazinātas nieru un aknu funkcijas gadījumā.

- **Mikafungīns:** arī *Candida* profilaksei cilmes šūnu transplantācijas vai neitropēnijas gadījumā; rezerves medikaments.

Detalizētāka informācija par devām mijiedarbību, blaknēm, kontrindikācijām: sk. ražotāja instrukcijās.

## INTERSTICIĀLĀS PLAUŠU SLIMĪBAS (IPS) (*INTERSTITIAL LUNG DISEASE, ILD*) [J84.9]

**Sinonīms** Difūzas plaušu parenhīmas slimības (DPPS)

**Definīcija** Intersticiālas plaušu slimības ir plaušu slimību grupa, kuru gadījumā primārs bojājums rodas plaušu interstīcijā, kam atkarībā no slimības formas pievienojas arī alveolārā epitēlija, elpceļu, kā arī plaušu asinsvadu un limfvadu iesaiste.

**Epidemioloģija** Izplatība: 10–25 uz 100 000 gadā.

### Etioloģija

#### A. Zināmi cēloņi (50 %)

1. **Infekcijas** (piemēram, *Pneumocystis jirovecii*, vīrusi).
2. **Kaitīgie inhalējamie faktori:**
  - neorganiskie putekļi: pneimokoniozes (silikoze, azbestoze, berillioze u. c.);
  - organiskie putekļi: eksogēns alerģisks alveolīts (EAA);
  - smēķēšana (*Smoking related ILD*);
  - gāzes, dūmi, matu laka, dažādu aerosolu kaitīgās vielas.
3. **Citi kaitīgie faktori:**
  - farmakoloģiskās vielas (bleomicīns, busulfāns, amiodarons);
  - herbicīdi (parakvāts);
  - jonizējošais starojums (starojumpneimons).
4. **Ar cirkulāciju saistīti plaušu bojājumi**, piemēram:
  - hronisks sastrēgums mazajā asinsrites lokā pie hroniskas sirds mazspējas;
  - Plaušu tūska hroniskas nieru slimības gadījumā);
  - akūts respiratorā distresa sindroms.
5. **Sistēmiskas slimības**, piemēram:
  - sarkoidoze;
  - reimatiskās slimības: reimatoīdais artrīts, kolagenozes, vaskulīti;
  - uzkrāšanās slimības: amiloidoze, Gošē slimība.
6. **Aspirācijas pneimonija.**
7. **Gastrointestinālā trakta un aknu slimības:**
  - Krona slimība, čūlainais kolīts;
  - primāra biliāra ciroze, hronisks aktīvs hepatīts.
8. **Plaušu hemorāģiskie sindromi:** Gudpāšēra sindroms, idioātiska plaušu sideroze u. c.
9. **Iedzimtas slimības:** neirofibromatoze, Nīmaņa-Pika (*Niemann-Pick*) slimība, tuberozā skleroze.
10. **Transplantāta atgrūšanas** (*graft versus host*) reakcija.



## B. Nezināmi cēloņi (50 %)

### Idiopātiskas intersticiālas pneimonijas (IIP)

**Izplatība** Aptuveni 70–80 uz 100 000.

### IIP klasifikācija (ATS/ERS 2013)

#### 1. Galvenās idiopātisku intersticiālu pneimoniju formas (*major IIPs*):

- Hroniskas fibrozējošas IIP
  - idiopātiska pulmonālā fibroze (IPF, 55 %);
  - nespecifiska intersticiāla pneimonija (*non-specific interstitial pneumonia, NSIP*, 25 %).
- Ar smēķēšanu saistītās IIP (25 %):
  - respiratorā bronhiolīta intersticiāla plaušu slimība (RB-ILD);
  - deskvamātīva intersticiāla pneimonija (DIP);
  - plaušu Langerhansa šūnu histiocitoze (PLCH).
- Akūtas / subakūtas IIP:
  - kriptogēna organizējusies pneimonija (COP, 3 %);
  - akūta intersticiāla pneimonija (AIP, 1 %).

#### 2. Retās idiopātiskas intersticiālas pneimonijas (*rare IIPs*):

- limfocitāra intersticiāla pneimonija (LIP, < 1 %);
- pleioparenhimāla fibroelastoze (PPFE).

#### 3. Neklasificējamas idiopātiskas intersticiālas pneimonijas (*unclassifiable IIPs*)

Nozīmīgāko IPS klīniskā aina					
Klīniskā diagnoze	IPF	NSIP	Sarkoidoze	EAA	Silikoze
Patoloģiskais modelis	UIP	NSIP	Granulomas ( <i>non-ceasing</i> )	Granulomas ( <i>non-ceasing</i> )	Silikozes mezgliņi
Nikotīna nozīme	Jā	Nē	Nē	Nē	Jā
Vidējais vecums	60	50	20–40	57	50
Sākums	Pakāpenisks	Pakāpenisks līdz akūts	Akūts vai pakāpenisks	Akūts vai pakāpenisks	Pakāpenisks
Vidējā letalitāte	70 %	> 10 %	Fibrozes gadījumā 16 %	Fibrozes gadījumā 25 %	?
Reakcija uz steroidiem	Nē	Laba	Ļoti laba	Laba	Nē
Pilnīgas remisijas iespēja	Nē	Jā	Jā	Jā	Nē
Bronhoalveolāra lavāža (BAL)					
Kopējais šūnu skaits	+	+	+	++	+
Neitrofili	++	++	n+	n+	n
Limfocīti	n+	++	++	+++	+
Eozinofili	n+	+	n	n	n
Alveolārie makrofāgi	+++	-	++	+	+++

Krūškurvja DT atrade					
Lokalizācija	Perifēri bazāli subpleirāli	Perifēri bazāli subpleirāli	Apikāli/centrāli	Apikāli/vidus	Apikāli
Retikulārs zīmējums	Jā	Jā	Jā	Jā	Tikai nedaudz
Nodulārs zīmējums	Nē	Nē	Interlobāri, interlobulāri, peribronhiāli, subpleirāli, asi norobežoti	Centrilobulāri neasi norobežots	Centrilobulāri, subpleirāli, asi norobežots
Matstikla izmaiņas	Tikai nedaudz	Jā	Jā	Centrilobulāri	Tikai akūti
Konsolidācijas	Nē	Jā	Jā	Jā	Tikai akūti
Trakcijas bronhektāzes	Jā	Jā	Jā	Jā	Nē

n – normāls

### Klīniskā aina

- **Progresējošs elpas trūkums slodzes laikā, vēlāk arī miera laikā, tahipnoja.**
- **Sauss, kairinošs klepus.**
- **Nogurums, svara zudums.**
- COP gadījumā arī drudzis (bieži kļūdaini nosaka pneimonijas diagnozi).
- Vēlīnās stadijās: cianoze, bungvāļišu pirksti, pulksteņstikla nagī, plaušu sirds (*cor pulmonale*).
- Plaušu fibrozes gadījumā elpošana ir sekla, ātra un var novērot “*Door-stop* fenomenu”: pie dziļas ieelpas pēkšņi apstājas elpošana.
- **Auskultatīvi:** vēlīnā ieelpā krepitācija – *Velcro* tipa krepitācija.
- **Progresējošas plaušu fibrozes gadījumā** augstu novietotas plaušu robežas.
- **Pavadošo slimību simptomi,** piemēram, locītavu sāpes kolagenožu gadījumā utt.

**Komplikācijas** Pulmonāla hipertensija, plaušu sirds (*cor pulmonale*), elpošanas mazspēja, plaušu Ca.

**Diferenciāldiagnoze** Jānoliedz zināmi cēloņi (sk. etioloģiju).

**Diagnostika** Multidisciplināra pulmonologu, radiologu un patologu komanda.

#### • Anamnēze

- Slimību un medikamentu lietošanas anamnēze.
- Arodanamnēze un hobiji, iespējama saskare ar kaitīgiem faktoriem.
- Smēķēšanas anamnēze: smēķēšana ir riska faktors dažādām IPS.
- Parazītu / infekciju anamnēze, ceļošanas anamnēze, HIV riska faktori.
- Ģimenes anamnēze.
- **Laboratoriski:** pilna asinsaina, CRO, ANA (kolagenozes), RF, anti-GBM-antivielas, ANCA (vaskulīti), ACE (sarkoidoze), LDH, precipitējošās antivielas (EAA).

- **Krūškurvja rentgenogramma:** ģpaši retikulāri aizēnojumi. Var novērot arī nodulāras un retikulonodulāras izmaiņas.

**Uzmanies!** 10 % gadījumu rentgenogramma bez izmaiņām.

- **HRCT:** zelta standarts. Atļauj agrīnāk un precīzāk noteikt dažādu IPS diagnozi salīdzinot ar RTG.
- **Plaušu funkcionālie testi:** restriktīva tipa izmaiņas (samazināts TLC, VLC, FEV<sub>1/VC</sub> pagustināts).
- **Difūzijas kapacitāte (DLCO):** bieži samazināta; nespecifiskas izmaiņas. Nekorelē ar slimības smagumu.
- **Stresa testi:** sešu minūšu iešanas tests: noietais attālums un deoksigenācija ir labi IPS prognozes faktori un korelē ar slimības stadiju.
- **Bronhoalveolāra lavāža (BAL):** veic visu IPS ar asinsspaušanu, akūtas vai straujas progresijas un sarkoidozes aizdomu gadījumā, EAA, Langerhansa šūnu histiocitoze, infekcijas un tumori.
- **Plaušu biopsija:** transbronhiālas biopsijas, endobronhiāla ultrasonoskopija ar tievās adatas aspirācijas biopsiju un mediastinālu limfadenopātiju (EBUS-TBNA), videoasistētā torakoskopija (VATS) vai atvārtā plaušu biopsija. Procedūras veida izvēle ir atkarīga no iespējamās IPS.

### Terapija

- **Zināmu cēloņu gadījumā etioloģiska terapija,** piemēram:
  - antibiotikas infekciju gadījumā;
  - smēķēšanas atmešana vai izvairīšanās no alergēna zināmu kairinošu faktoru gadījumā;
  - pamatslimības ārstēšana kolagenožu, vaskulītu, sarkoidozes u. c. slimību gadījumā.
- **Glikokortikoidi:** EAA, sarkoidozes, eozinofilās pneimonijas, COP, saistaudu slimību, akūtu pneimokoniožu, akūta starojuma pneimonīta, medikamentu izraisītu IPS gadījumā: 0,5–1 mg/kg ķermeņa svara dienā 4–12 nedēļas, kad slimība stabila, tad 0,25–0,5 mg/kg ķermeņa svara vēl 4–12 nedēļas.
- **Ciklofosfamīds, azatioprīns, mikofenolāta mofetils** (±prednizolons) 8–12 nedēļas.
- **Otrās izvēles preparāti:** metotreksāts un ciklosporīns.
- **Nemedikamentoza terapija:** parciālas elpošanas mazspējas gadījumā ilgtermiņa skābekļa terapija, pulmonāla rehabilitācija, elpošanas mazspējas gadījumā neinvazīva ventilācija, smēķēšanas pārtraukšana.
- **Pēdējā iespēja:** plaušu vai sirds un plaušu transplantācija.

### Idiopātiska plaušu fibroze (IPF) [J84.1]

**Definīcija** Nezināmas etioloģijas hroniska, progresējoša, fibrozējoša intersticiāla pneimonija, kura skar vienīgi plaušas un radioloģiski un/vai histoloģiski tā pieder pie parastās intersticiālas pneimonijas (*usual interstitial pneumonia, UIP*) grupas.

**Epidemioloģija** Primāri sastop pieaugušajiem, kas vecāki par 50 gadiem, izplatība: 10 uz 100 000.

**Riska faktori** Smēķēšana, GERS, apkārtējās vides faktori, iespējams, hroniskas vīrusinfekcijas.

**Klīniskā aina** Elpas trūkums slodzes laikā, vēlāk arī mierā, persistējošs klepus, bungvālišu pirksti, abpusēji bazāli Velkro tipa krepitācija.

**Diagnostika** IPF diagnostiskie kritēriji (pēc ATS un ERS).

- Noliegtas citas zināmu iemeslu IPS.
- Pacientiem bez ķirurģiskas biopsijas: UIP patrons *HRCT*.
- Pacientiem ar ķirurģisku biopsiju: UIP patrons *HRCT* un biopsijas materiālā.

**Komplikācijas** Akūti uzliesmojumi (mirstība > 50 %).

**Terapija**

- **Pirfenidon** (*Esbriet*<sup>®</sup>) viegla līdz vidēji smaga IPF gadījumā.  
Devas: devas kāpināšana līdz 2400 mg/d; blakne: fotosensibilitāte.
- **Nintedanib** (*Ove*<sup>®</sup>): visās IPF stadijās.  
Devas: nav nepieciešama devas kāpināšana: kapsulās 150 mg divreiz dienā; blaknes: diareja un slikta dūša.  
Visiem pacientiem ar IPF vajadzētu saņemt H<sub>2</sub> antagonistus vai skābju blokatorus. Ilgtermiņa skābekļa terapija. Pulmonāla rehabilitācija.
- **Pēdējā iespēja:** plaušu transplantācija.

**Prognoze** Piecu gadu dzīvildze 20–40 %.

## Plaušu Langerhansa šūnu histiocitoze (PLCH) [C96.6]

**Sinonīms** Agrāk zināma kā plaušu histiocitoze X.

**Definīcija** Reta slimība, kas bērniem noris diseminēti, bet pieaugušajiem (gandrīz tikai smēķētājiem) parasti skar tikai plaušas; plaušu fibrozes attīstība un plaušu cistu veidošanās. Etioloģija nav zināma.

**Patoloģija** Plaušu interstīcija granulomatozs iekaisums; granulomas sastāv no histiocītiem, eozinofiliem leukocītiem, limfocītiem, plazmatiskajām šūnām un centrāli novietotām Langerhansa šūnām.

**Klīniskā aina** Elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, vēlāk arī miera stāvoklī.

RTG/DT: nodulāri sabiezējumi un cistas.

**Komplikācijas** Spontāns pneimotorakss (cistu plīsums); elpošanas mazspēja; iespējama arī osteolīze.

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina, *HRCT*-BAL [> 5 % CD1 pozitīvu limfocītu (histiocīti)] un histoloģija.

**Terapija** Smēķēšanas pārtraukšana, glikokortikosteroīdi, iespējams, arī imūnsupresīvi medikamenti; skābekļa terapijas hipoksēmijas gadījumā; plaušu transplantācija.

## Pneimokoniozes [J64]

**Definīcija** Pneimokoniozes ir plaušu slimības, kuras izraisa neorganisku putekļu ieelpošana. Definīcijas izpratnē pie pneimokoniozēm netiek pieskaitītas slimības, kas rodas pēc organisku putekļu ieelpošanas.

**Sastopamība** Biežākās invaliditāti izraisošās plaušu arodslimības.

1. **Aktīvas pneimokoniozes**, ko izraisa kvarca (silikoze), azbesta (azbestoze), berilija (berilioze), alumīnija (aluminoze) putekļi.
2. **Inertas pneimokoniozes** (bez būtiskas slimības vērtības), piemēram, ko izraisa dzelzs putekļu ieelpošana.

## **Silikoze** [J62.8]

Par slimību jāziņo!

**Sinonīms** Kvarca putekļu izraisīta plaušu slimība, kalnu strādnieku pneimokonioze, *coal worker's pneumoconiosis (CWP)*.

**Sastopamība** Biežākā pneimokonioze: metāla apstrāde un velmētavas, karjeri, stikla / porcelāna / keramikas rūpniecība, tekstilapstrādes (džinsu ražošana). Biežāk par "tīru" kvarca putekļu silikozi novērojama jauktu putekļu pneimokonioze ogļ-/kalnu raktuvju strādniekiem: ogļraču pneimokoniozes.

**Patoloģija** Silikozi izraisa tikai **kristalizētais kvarcs** kā  $\text{SiO}_2$  modificēts kristobalīts un trimīts ar graudu izmēru  $< 7 \mu\text{m}$ .  $\text{SiO}_2$  daļiņas uztver alveolārie makrofāgi, kas tādējādi iet bojā un atbrīvo  $\text{SiO}_2$ ; jauni makrofāgi mēģina tālāk šīs daļiņas iznīcināt. Šis **makrofāgu sabrukums** izraisa fibroblastisku kairinājumu: plaušu interstīcijā rodas jauni kolagēna un retikulāro saistaudu mezgliņi (tie sastāv no ar putekļiem pildītiem histiocītiem / makrofāgiem, bezkodola šūnām un kolagēna šķiedru apvalkiem). Tipiska ir **silikozes mezgliņu saraušanās** ar perifokālas emfizēmas rašanos. Šie mezgliņi mēdz saplūst, tādējādi progresējoši deformējot plaušu audus.

**Klīniskā aina** Vieglas silikozes gadījumā simptomu var nebūt. Īpaši novērojama izteikta neatbilstība starp minimālu auskultatoru atradi un plašām izmaiņām rentgenoloģiski. Agrīns simptoms ir elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, progresējošas slimības gadījumā novēro arī pelēku krēpu rašanos.

### **Komplikācijas**

1. **Paaugstināta uzņēmība pret infekcijām** ar biežāk plaušu infekcijām un 10 % plaušu tuberkulozi (silikotuberkuloze): recidīvi, ilgstoša terapija.
2. **Hronisks obstruktīvs bronhīts, plaušu emfizēma, plaušu sirds** (*cor pulmonale*).
3. Dubults **plaušu vēža risks** salīdzinājumā ar populāciju bez silikozes.
4. Paaugstināts progresējošas sistēmiskas sklerozes attīstības risks.

**Nem vērā!** Obstruktīvi ventilācijas traucējumi nosaka simptomu un sūdzību apmēru, fiziskas slodzes toleranci un prognozi.

### **Īpašās formas Kaplāna sindroms** [M05.1]

#### **Silikozes un RA kombinācija (silikoartrīts)**

**Rentgenoloģiski** Rentgenoloģiska atrade un klasifikācija putekļu izraisītu plaušu slimību gadījumā tiek veikta pēc *International Labour Organization-ILO*. Sākotnēji novēro

stiegrainu plaušu zīmējuma pastiprināšanos, kas izriet no nelieliem apļveida aizēnoju-  
miem. Šīs izmaiņas iedala pēc to diametra: P (līdz 1,5 mm), Q (līdz 3 mm) un R (līdz 10 mm).  
Radioloģisko izmaiņu apjomu vai izplatību iedala trīs galvenajās pakāpēs, kur katrai vēl ir  
trīs apakšpakāpes, tādējādi kopā eksistē deviņas pakāpes: 0/1, 1/0, 1/1; 1/2, 2/1, 2/2; 2/3,  
3/2, 3/3. Pakāpe 1/0 tiek uzskatīta par aizdomām par silikozī, bet 1/1 ir drošs rādītājs, kas  
liecina par silikozes sākotnējām izmaiņām.

Izteiktākas izmaiņas klasificē pēc to apjoma:

A (0–5 cm), B (starp A un C), C (lielāks nekā labās plaušas augšlauks).

Ja slimība iesaista arī saknes limfmezglus ar to malu pārkaļķošanas, var novērot tā sauk-  
to “olas čaumalas” plaušu sakni.

**Plaušu funkcionālie testi** Bieži vien nenovēro noteiktas attiecības starp rentgenoloģis-  
kām izmaiņām un plaušu funkciju ierobežojumu. Lai arī silikozē pieder pie plaušu fibro-  
zējošo slimību grupas, kam tiek sagaidīti raksturīgie restriktīva tipa ventilācijas traucēju-  
mi, komplikēti obstruktīvi ventilācijas traucējumi nosaka plaušu disfunkcijas pakāpi.

**Diagnostika** Arodanamnēze, klīniskā aina, rentgenoloģiska atrade (svarīgs izmeklējums  
dinamikā) un *HRCT*.

**Terapija** Atbilstoša terapija infekciju (antibiotikas) un komplikētu obstrukciju (bronho-  
dilatori, IKG) gadījumā: sk. HOPS un BA terapijas nodaļu.

**Prognoze** Agrīna silikozes izpausme pie masīvas kvarca putekļu ekspozīcijas ir iespēja-  
ma, bet reta. Lielākoties slimība noris latentī 10–15 gadu, līdz parādās klīniskas silikozes  
izpausmes. Slimība var attīstīties pat pēc ekspozīcijām. Obstruktīvu ventilācijas traucēju-  
mu adekvāta ārstēšana var uzlabot slimības prognozi.

**Profilakse** Aizsardzība pret putekļiem (mitrā urbsāna, putekļu nosūkšana, tuneļu venti-  
lācija), maskas ar pretputekļu filtriem, regulāra arodkomisijas pārbaude.

## Azbesta izraisītas pleiras un plaušu slimības

**Epidemioloģija** Azbesta ražošanas un pārstrādes rūpniecība: azbestcements, azbest-  
tekstils, azbestizolācijas rūpniecība u. c.

Vācijā aptuveni 500 000 darbinieku ir reģistrēti azbesta iedarbībai pakļauto cilvēku vidū,  
jāņem vērā, ka aptuveni tikpat daudz ir neregistrētu, līdz ar to neapzinātu cilvēku. Ņemot  
vērā mezoteliomas vai plaušu vēža attīstības latento periodu 15–50 gadus, tiek sagaidīts,  
ka šo slimību skaits ievērojami pieaugs līdz 2020. gadam. Azbesta izraisīta malignitāte ir  
biežākais arodizraisītais vēzis Vācijā.

**Patoloģija** Azbests ir kopīgs termins, kas aptver šķiedrveida kristalizētus silikāta mine-  
rālus. Aptuveni 95 % visa azbesta ir tā sauktais baltais azbests jeb krizotils. Par kritiskiem  
kancerogēnai iedarbībai uzskata ieelpoto azbesta šķiedru izmēri garumā > 15 μm un dia-  
metrā < 3 μm (g : d > 3 : 1).

Ieelpotās azbesta šķiedras, kas ir garākas par 15 μm (alveolāra makrofāga diametrs), or-  
ganisms nevar vairs eliminēt ne mukociliārā klīrensa, ne alveolāro makrofāgu fagocitozes  
ceļā. Azbesta šķiedras var bagātīgi deponēties plaušu audos gareniskās fibrillās. Alveolāri

deponētājām azbesta šķiedrām piemīt pleirotropija, t. i., tās pārvietojas pleiras virzienā un akumulējas subpleirāli. Tipiski azbestozei ir patoloģiska azbesta ķermenīšu vai azbesta šķiedru noteikšana plaušu audos.

Vēža riska noteikšanai izmanto konceptu “šķiedras gads”, kas ņem vērā šķiedru koncentrāciju ieelpojamā gaisā un ekspozīcijas ilgumu gados:

1 šķiedru gads =  $1 \cdot 10^6$  šķiedru/ $m^3 \cdot 1$  gadā. Vēža risks dubultošanas **aptuveni 25 šķiedru gadu gadījumā**, bet mezoteliomas attīstība novērojama pat pie daudz zemākas saskares ar azbestu.

### **Patoģenēze**

#### **1. Fibrogēna ietekme (saistaudu veidošanās)**

- **Azbestoze** [J61]: azbesta inducēta plaušu fibroze ar fibrozējošu alveolītu, alveolāro makrofāgu proliferācija un fibroblastu aktivizēšanās.

#### **Četras smaguma pakāpes:**

- I. Minimālazbestoze: var diagnosticēt tikai mikroskopiski (fibrozējošais plaušaudu pārmaiņas un azbesta ķermenīši).
- II. Alveolāro kanālu fibroze.
- III. Saplūstoša fibroze.
- IV. Progresējoša plaušu fibroze, bišu šūnu dobumi.

- **Depozīti pleirā bez azbesta** [J92.9]
- **Difūza pleirāla fibroze** (fibrotoraks) [J94.1]



Makrofāgs ar azbesta šķiedru

#### **2. Karcinogēna ietekme:**

- **Plaušu karcinoma un mezotelioma** [C45.9] (pārsvārā pleiras, retāk peritoneja, pavisam reti perikarda).
- **Balsenes karcinoma:** arī azbesta ekspozīcija ir balsenes karcinomas riska faktors līdzās smēķēšanai un alkoholam.

Fibrogēnai ietekmei atšķirībā no karcinogēnas ietekmes novēro devas efekta attiecību.

**Nem vērā!** Kombinējoties smēķēšanai ar saskari ar azbestu, plaušu karcinomas risks ir lielāks nekā abu atsevišķu faktoru summa. Latentais laiks starp saskari ar azbestu un tumoru attīstību ir aptuveni 15–50 gadu. **Mezoteliomas** sastopamība populācijā bez saskares ar azbestu anamnēzē ir tik ļoti reta, ka katra mezotelioma ir jāuztver kā azbesta inducēta, līdz nav pierādīts pretējais.

### **Klīniskā aina**

#### **1. Azbestoze**

Attīstītas azbestozes gadījumā novēro simptomu triādi: **dispnoja, sprakšķoši trokšņi, rentgenoloģiski – fibroze**. Pārmaiņas plaušās pārsvārā novērojamas apakšējās daivās, kam rentgenoloģiski raksturīgi nelieli svītrveidīgi sabiezējumi.

**Plaušu funkcija:** restriktīvi ventilācijas traucējumi.

**Komplikācijas:** plaušu vēzis, mezotelioma, balsenes vēzis, elpošanas mazspēja un plaušu sirds (*cor pulmonale*).

#### **2. Depozīti pleirā, difūza pleiras fibroze un azbestpleirīts**

**Depozīti pleirā** ir pazīme, ka bijusi saskare ar azbestu, bet tas nav pirmsvēža stāvoklis. Depozīti pleirā var pārkalķoties, tie visbiežāk ir bilaterāli, var skart laterālo un diafragmālo pleiru, kā arī palielināties apmērā gadu gaitā. Tiem nav simptomu.

Jutīgākais izmeklējums: **HRCT**.

**Azbestpleirīts** (depozīti pleirā ar azbestu) [J92.0] ir biežākā pleirālā azbesta izraisītā komplikācija pirmajos 20 gados pēc saskares ar to un mēdz izpausties kā recidivējošs neliels pleirāls izvīdums, bet bez tālākiem citiem simptomiem.

3. **Plaušu karcinoma.**

4. **Azbesta izraisīta ļaundabīga mezotelioma** (līdz 50 % no visiem arrodizraisītiem nāves gadījumiem).

Visbiežāk skar pleiru, retāk peritoneju, pavisam reti perikardu.

- Pleiras mezotelioma: sāpes krūtīs, elpas trūkums, klepus, šķidrums pleiras telpā u. c.
- Periotenāla mezotelioma: neskaidras abdominālas sūdzības, ascīts u. c.

5. **Balsenes karcinoma:** agrīns simptoms, piemēram, balss aizsmakums.

**Diagnostika**

- Arodanamnēze un klīniskā aina.
- Krūškurvja rentgenogramma, DT.
- Bronhoalveolāra lavāža (BAL) ar azbesta šķiedru noteikšanu un alveolīta pazīmēm.
- Pleiras punktāta citoloģija.
- Bronhoskopija, torakoskopija vai laparoskopija ar biopsiju vai histoloģiju.

**Terapija** Komplikāciju gadījumā, piemēram, **mezotelioma:** multimodāla terapija specializētos centros, iespējama radikāla ķirurģiska iejaukšanās ar totālu pleirektomiju un ķīmijterapiju (piemēram, cisplatīns un pemetrekseds), iespējama arī hipertermiska intratorakāla hemoperfūzija (HITHOC) un staru terapija. Paliatīva terapija: transarteriāla hemoperfūzija (TACP) specializētos centros.

**Prognoze** Mezoteliomas gadījumā: slikta; ārstnieciska terapija praktiski nav iespējama; vidēja dzīvildze aptuveni gads.

**Profilakse Primāra:** aizliegt azbestu saturošus darba materiālus (Vācijā kopš 1993. gada, Eiropas Savienībā – 2005. gada).

**Sekundāra:** nenovēršamas saskares gadījumā: cīņa ar putekļiem, darba aizsargapģērbs un putekļu filtri, arodveselības pārbaudes.



## Eksogēns alerģisks alveolīts (EAA) [J67.9]

**Sinonīms** Hipersensitīvs pneimonīts.

**Definīcija** Ģenētiski predisponētiem pacientiem pēc dažādu organisku antigēnu ieelpošanas var rasties hipersensitīva reakcija plaušās (alveolās, interstīcijā).

**Etioloģija** Visbiežāk saskarē ar dažādiem noteiktiem antigēniem darba vidē. No vairāk nekā 300 aprakstītiem antigēniem šeit minēti visbiežākie.

Slimība	Antigēns	Antigēna avots
<b>1. Dzīvnieku proteīni</b>		
Putnu turētāji / putnu audzētāji (biežākā)	Dažādi putnu proteīni (IgA, ekskrementu mucīni)	Kanārijputni, baloži, papagaiļi, vistas, tītari
“Dzīvnieku turētāju” plaušas	Dažādi dzīvnieku proteīni (piemēram, urīna proteīni)	Žurkas, tuksnešu smilšu peles
“Laborantu” plaušas	Dažādi dzīvnieku proteīni (piemēram, urīna proteīni)	Dažādi laboratorijas dzīvnieki
<b>2. Mikroorganismi</b>		
Fermera plaušas (otra biežākā)	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Absidia corymbifera</i> <i>Eurotium amstelodami</i>	Sapelējis siens Sapelējusi skābarība
Gaisa kondicionētāju un mitrinātāju izraisītās plaušu slimības	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Thermoactinomyces sacchari</i> <i>Thermoactinomyces candidus</i>	Kontaminēti gaisa mitrinātāji, ūdens rezervuāri, dekoratīvās strūklakas
Siera skalotāju plaušas	<i>Penicillium casei</i>	Sapelējis siers
Sēņu audzētāju plaušas	<i>Thermoactinomyces sacchari</i>	Sapelējis komposts
Saunas plaušas	<i>Aureobasidium oullulans</i>	Kontaminētas saunas ūdens mucas
Karsto cauruļu plauša ( <i>Hot-tub-lung</i> )	<i>Mycobacterium avium</i>	Burbuļvannas
Metālapstrādātāja plaušas	<i>Mycobacterium immunogenum</i>	Metāla dzesēšanas ūdens
<b>3. Ķīmiskas vielas</b>		
Plaušu slimības, darbiniekiem strādājot ar ķīmiskām vielām	Izocianāts Anhidrīts	Poliuretāna putu ražošana Krāsu aerosoli
Epoksīda sveķu plaušas	Ftalskābes anhidrīts	Sakarsēti epoksīda sveķi

Izocianāts var izraisīt kā alerģisku bronhiālo astmu (biežāk), tā arī eksogēnu alerģisku alveolītu (retāk).

**Patogēnēze** Kombinēta imūno kompleksu (III tipa) un šūnu mediēta (IV tipa) hipersensitivitātes reakcijas ar precipitējošu IgG antivielu veidošanos. Ģenētiskai predispozīcijai ir būtiska nozīme EAA attīstībā, jo tikai  $\geq 15\%$  no visiem ekspozīcijai pakļautajiem cilvēkiem attīstās EAA. Pēc ilgstošas saskares ar antigēnu var attīstīties arī plaušu fibroze. Smēķēšana paaugstina EAA attīstības risku.

### Klīniskā aina Norises formas

- 1. Akūta forma:** akūts slimības sākums (4–8 h pēc saskares ar antigēnu) **ar klepu, elpas trūkumu, drudzi, iespējamas arī ekstremitāšu un galvassāpes, drebuļi.** Sūdzības parasti norimst 24 h laikā, ja vien neturpinās antigēna iedarbība.

2. **Subakūta un hroniska forma:** pakāpenisks sākums ar progresējošu klepu, elpas trūkumu, iespējams arī nogurums, svara zudums.

**Komplikācijas** Plaušu fibroze, plaušu sirds (*cor pulmonale*).

**Auskultatīvi** Inspiratora krepitācija virs apakšdaivām.

**Krūškurvja rentgens un HRCT:** akūtās un subakūtās stadijās var būt bez patoloģiskas atrades vai traipaini infiltratīvas izmaiņas, hroniskās stadijās: retikulonodulāri infiltrāti.

**Plaušu funkcionālie testi** Restriktīvi ventilācijas traucējumi ar vitālās kapacitātes, totālās kapacitātes, pretestības un difūzijas kapacitātes samazināšanos, hipoksēmija fiziskas slodzes laikā. 40 % kombinējas ar obstruktīvem ventilācijas traucējumiem.

**Laboratoriski** Leikocitoze, paaugstināts EĢĀ. Precipitējošo IgG antivienu noteikšana pret aizdomīgo antigēnu. Jāņem vērā, ka šīs antivielas var būt pozitīvas arī pacientiem bez simptomiem (veseliem), kas ir tikai sastapušies ar šo antigēnu (norāda uz nesenu ekspozīciju).

**Bronhoalveolārā lavāža (BAL)** Sensitīva diagnostiska metode. Akūtos posmos – lielos apjomos neitrofilie granulocīti, bet hroniskās stadijās > 50 % no visām šūnām ir limfocīti (CD8 limfocīti). CD4/CD8 < 1,0 (normā aptuveni 2,0). Normāla BAL atrade parasti noliedz EAA varbūtību.

**Provokācijas testi** Parasti nav nepieciešami un droši.

**Plaušu biopsija** Nepieciešama tikai neskaidros gadījumos. Hroniskam EAA novēro triādi: intersticiāla limfoplazmocitāra infiltrācija, nekazeozas epitēlijšūnu granulomas ar milzu šūnām un bronhiolās izvīrīti saistaudu polipi.

#### Diferenciāldiagnoze

- **Akūtu formu gadījumā:** elpceļu infekcijas, “neskaidras” pneimonijas, bronhiālā astma, metāla tvaiku drudzis, toksiska plaušu tūska, organisko putekļu toksiskais sindroms (*organic dust toxic syndrome (ODTS)*).
- **Hronisku formu gadījumā** citas etioloģijas plaušu fibroze.

Diferenciācija	Alerģiska bronhiālā astma	Alerģisks alveolīts
– Atopija ģimenē	Bieži	–
– Alerģisks rinīts, konjunktivīts anamnēzē	Bieži	–
– Lokalizācija	<b>Bronhiolas</b> un mazie bronhi (tūska un biezas krēpas)	Alveolas un interstīcijs (celulāra infiltrācija, granulomas)
– Klīnisko pazīmju sākums	Lēkmjveidīgs, pēc saskares ar antigēnu	Elpas trūkums, klepus, drudzis (akūtas formas)
– Auskultatīvi	Sausi trokšņi	Mitri trokšņi
– Rentgenoloģiski	Bez patoloģiskas atrades, iespējama hiperinflācija	Retikulonodulāri aizēnojumi
– Plaušu funkcija	<b>Obstrukcija</b>	<b>Restriktīcija</b> , samazināta difūzijas kapacitāte
– Antivienu noteikšana	Specifiskas IgE tipa antivielas	IgG tipa precipitējošas antivielas

**Diagnostika** Arodanamnēzē saskare ar noteiktu antigēnu un klīniskā aina (lēkmjveidīgi respiratori simptomi 4–8 h pēc saskares), antivielu noteikšana un BAL.

**Terapija Izvairoties no antigēna**, sūdzības parasti izzūd (darba maiņa?). Akūtos gadījumos izmanto steroīdus. Ilgtermiņa steroīdu lietošana (arī IGK) pagaidām nav īpaši pētīta, bet praktiski bieži tiek izmantota.

**Prognoze** Akūtos gadījumos – laba; hronisku formu gadījumā atkarībā no plaušu fibrozes izteiktības pakāpes.

**Profilakse** Novērst pelējuma veidošanos, aizsargmasku lietošana, arodveselības pārbau- des.

## PLAUŠU VĒZIS [C34.9]

**Epidemioloģija** Izplatība Eiropā 52 uz 100 000 gadā. Vīriešiem trīsreiz biežāk nekā sievietēm (izņemot adenokarcinomu → vīrieši : sievietes = 1 : 6). **Biežākais onkoloģiskais nāves cēlonis vīriešiem** (sastop 25 % vīriešu, 12 % sieviešu kārtas vēža pacientiem). Sievietēm – otrs biežākais nāves cēlonis pēc krūts vēža. Augstākā prevalence 55–60 g. v. grupā, 5 % no pacientiem ir jaunāki par 40 gadiem.

### Etioloģija

#### 1. Karcinogēni

- **Cigarešu dūmi** – 85 % gadījumu ir plaušu vēža izraisītājfaktors. Smēķēšanas ilgums un daudzums ietekmē plaušu vēža risku. Vēža risks ir atkarīgs no paciņu gadiem (ikdienā izsmēķēto paciņu daudzums · smēķēšanas ilgums gados) = paciņu gadi (*pack years, py*); 40 pg = desmitkārtīgs vēža risks. Vēža risku sekmē smēķēšanas **kombinēšanās** ar kaitīgiem darba faktoriem. Arī pasīvā smēķēšana paaugstina vēža risku 1,3–2,0 reizes.
- Aptuveni 5 % vēža gadījumu cēlonis ir arodfaktori, vairāk nekā 90 % izraisītājs ir azbests (citi faktori – četrvērtīga hroma savienojumi, arsēna savienojumu, haloēteris, jonizētais starojums, azbests, niķelis u. c.).
- **Apkārtējās vides kancerogēni**: radons dzīvokļos, pasīvā smēķēšana, industriālās un autotransporta izplūdes gāzes, dīzeldegvielas izplūdes gāze.

2. **Citi riska faktori**: plaušu rētaudi; nezināmi faktori (adenoCa).

3. **Ģenētiska predispozīcija**: divas līdz trīs reizes augstāks risks ir cilvēkiem, kuru vecākiem ir bijis plaušu vēzis. Noteikti 14. hromosomas ģenētiskie varianti paaugstina smēķēšanas izraisītu vēža risku.

**Patogēnēze** Plaušu vēža attīstība ir daudzpakāpju process:

1. Saskare ar karcinogēnām vielām.
2. Kancerogēnu radīts ģenētisks bojājums. } aptuveni 30 gadu ilgš latents periods
3. Epitēlija displāzija → *carcinoma in situ*.

**Patoloģija Makroskopiskas formas atkarībā no novietojuma un izplatības:**

1. **Centrāls plaušu vēzis** (70 %); visbiežāk sīkšūnu vai plakanā epitēlija karcinoma.

2. **Perifērs plaušu vēzis** (25 %) rentgenoloģiski parasti redzams kā apļveida veidojums / aizēnojums.
3. **Difūzi augoša karcinoma** (3 %), piemēram, **alveolārs vēzis**.

**Histoloģija** Tā kā katram trešajam vēzim histoloģiski vienā un tajā pašā materiālā var atrast dažādas šūnas, to procentuālais sadalījums un sastopamība literatūras datos atšķiras. Arvien vairāk samazinās sīkšūnu vēžu skaits un pieaug perifēru vēžu daudzums.

1. **Sīkšūnu plaušu vēzis** (*small cell lung cancer, SCLC*) (15 %): pārsvarā lokalizēts centrāli, slikta prognoze, 80 % diagnozes noteikšanas brīdī novēro metastazēšanos. Vēža divkāršošanās laiks tikai 10–50 dienu (agrīnas diagnostikas problēmas). Šūnas bieži vien atgādina auzu pārslas (*oat cell carcinoma*) un var sekretēt hormonus (piemēram, AKTH, kalcitonīnu) → paraneoplastiskas endokrinopātijas.
2. **Nesīkšūnu plaušu vēzis** (*non small cell lung cancer, NSCLC*) (85 %).
  - **Plakanšūnu vēzis** (aptuveni 40 %), galvenokārt centrāli novietots; audzēja dubultošanās laiks aptuveni 300 dienu.
  - **Adenokarcinoma** (aptuveni 30 %; sastopamība pieaug), bieži perifēri lokalizēts – biežākā vēža forma nesmēķētājiem, bet to sastop arī smēķētājiem. Sievietēm biežāk nekā vīriešiem audzēja dubultošanās laiks aptuveni 180 dienu. Adenokarcinomu raksturo pastiprināta gļotu veidošanās vai acināra augšana, papildāra diferenciācija vai tās izplatīšanās pa alveolārām septām un bronhiolām raksturīga bronhoalveolārai karcinomai.
  - **Lielo šūnu karcinoma** (10 %).
  - Adenoskvamoza karcinoma.
  - Sarkomatoza karcinoma.
  - Karcinoīds tumors.

**Diferenciācijas pakāpes** G<sub>1</sub> (labi); G<sub>2</sub> (vidēji); G<sub>3</sub> (slikti diferencēta); G<sub>4</sub> (nediferencēta). G<sub>1</sub> līdz G<sub>3</sub> izmanto plakanšūnu karcinomas, adenokarcinomas un adenoskvamozas karcinomas gadījumā. Sīkšūnu un lielo šūnu karcinoma parasti tiek klasificētas kā nediferencētas.

**Imūnfenotips** Ar papildu imūnhistoķīmiskiem izmeklējumiem tipi var tikt precīzāk nodalīti, un tie palīdz vieglāk atšķirt primārus plaušu vēžus no citu orgānu sistēmu metastāzēm plaušās.

**Molekulārpatoloģija** Vēža šūnu un to virsmas mutāciju analīze piedāvā precīzāku mērķterapiju.

#### **Metastāzes**

- **Reģionālie limfmezgli:** parādās agrīni.
- **Attālas metastāzes** bieži sīkšūnu vēža gadījumā sastopamas diagnozes noteikšanas brīdī. Četras biežākās lokalizācijas: **aknas, smadzenes, virsnieres, skelets** (īpaši skriemeļi).

**Audzēja, limfmezglu un metastāžu (Tumor, Nodes, Metastasis, TNM) klasifikācija (Union for International Cancer Control, UICC 2010), saīsinātais variants**

T <sub>x</sub>	Primāru audzēju nevar novērtēt vai malignu šūnu konstatācija krēpās vai bronhoalveolārā skalojumā, tomēr audzējs nav ne radioloģiski, ne bronhoskopiski redzams
T <sub>is</sub>	<i>Carcinoma in situ</i>
T <sub>1a</sub>	≤ 2 cm
T <sub>1b</sub>	> 2–3 cm
T <sub>2</sub>	Skar galveno bronhu ≥ 2 cm no karīnas, viscerālās pleiras invadēšana, parciāla atelektāze
T <sub>2a</sub>	> 3–5 cm
T <sub>2b</sub>	> 5–7 cm
T <sub>3</sub>	> 7 cm, skar krūškurvja sienu, diaphragmu, perikardu, mediastinālo pleiru, galveno bronhu < 2 cm no karīnas, totāla atelektāze, mts tajā pašā daivā
T <sub>4</sub>	Skar videni, sirdi, lielos asinsvadus, karīnu, traheju, barības vadu, skriemeļus, tumora mts citās daivās
N <sub>0</sub>	Nav reģionālo limfmezglu metastāžu
N <sub>1</sub>	Ipsilaterāli peribronhiālie / hilārie limfmezgli
N <sub>2</sub>	Ipsilaterāli videnes / subkarinālie limfmezgli
N <sub>3</sub>	Kontrlaterāli videnes, hilāri, ipis- vai kontrlaterāli supraklavikulārie limfmezgli
M <sub>0</sub>	Nav attālu metastāžu
M <sub>1a</sub>	Metastāzes kontrlaterālā daivā, pleirā, maligns pleirīts vai perikardīts
M <sub>1b</sub>	Attālas metastāzes

Plaušu vēža stadijas			
Apslēpta karcinoma	Tx	N0	M0
0. stadija	Tis	N0	M0
IA stadija	T1a, T1b	N0	M0
IB stadija	T2a	N0	M0
IIA stadija	T2b	N0	M0
IIB stadija	T1a, T1b, T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
IIIA stadija	T3	N0	M0
	T1a, b, T2a, b	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB stadija	T4	N2	M0
	Jebkurš T	N3	M0
IV stadija	Jebkurš T	Jebkurš N	M1

**Klīniskā aina** Agrīnās stadijās parasti simptomus nenovēro. Bieži vien plaušu vēzi diagnosticē vēlīni (vai par vēlu). Klepus, elpas trūkums un sāpes krūtīs ir nespecifiski simptomi; vēlāk var pievienoties arī asinsspļaušana.

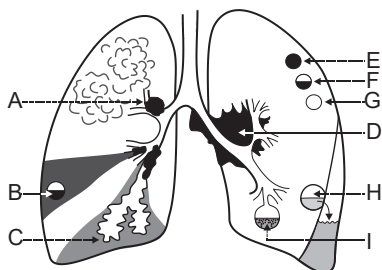
**Nem vērā!** Recidivējošas pneimonijas, terapijas rezistentas saaukstēšanās par 40 gadiem vecākam pacientam var liecināt par onkoloģisku procesu!

**N. recurrens parēze, n. phrenicus paralīze, izsvīdums pleiras telpā** (īpaši, ja asiņains) ir vēža vēlīni simptomi, kas bieži vien norāda uz **neoperējamu procesu**.

- **Pankosta sindroms** [C34.1]: perifērs plaušu vēzis, kas skar plaušu galotnes un erodē pleiru un krūškurvja sienu, tādējādi bojājot cervikālās nervu saknītes:
  - pirmās ribas kaula vai pirmā krūšu skriemeļa destrukcija;
  - *Plexus* neiralģija (sāpes rokās), starpribu neiralģija;
  - Hornera triāde (*miosis, ptosis, enophthalmus*);
  - rokas tūska (limfas un venozās atceses traucējumi).
- **Bronhoalveolāra adenokarcinoma** (reti):
  - rentgenogrammā atgādina hronisku pneimoniju;
  - kairinošs klepus ar gļotaini ūdeņainām krēpām;
  - pārsvarā neoperējams, jo difūzi lokalizēts.
- **Paraneoplastisks sindroms** (lielākoties sīkšūnu karcinomas gadījumā):
  - **Paraneoplastiskas endokrinopātijas**, piemēram:
    - **Kušinga sindroms** ektopiska AKTH sintēze;
    - neadekvātas antiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms (SIADH);
    - hiperkalcēmija – ektopiska parathormonam līdzīga peptīda sintēze (PTHrP);
    - hipoglikēmija – insulīnas līdzīgā augšanas faktora sintēze (IGF-1).
  - **Paraneoplastiskas neiropātijas un miopātijas**, piemēram:
    - **Lamberta-Ītona** (*Lambert-Eaton*) **sindroms** ar miastēnijai līdzīgu proksimālo ekstremitātes muskuļu vājumu (grūtības kāpt pa kāpnēm) un iespējama arī redzes dubultošanās (Ptosis); laboratoriski antivielas pret VGCC (*voltage gated calcium channel*), terapija – pamatslimības ārstēšana, iespējams, prednizolona vai imūnglobulīnu intravenoza lietošana.
    - **Paraneoplastiska smadzeņu deģenerācija** (var noteikt anti-Yo antivielas).
    - **Polimiozīts un dermatomiozīts**.
  - Trombocitoze un tromboze
  - Reti **hipertrofiska pulmonāla osteoartropātija** (Pjēra Marī-Bambergera sindroms (*Pierre-Marie-Bamberger syndrome*)) ar bungvāļišu pirkstiem, pulksteņstikla nagiem, sāpēm potīšu, ceļu un plaukstu locītavās. Tomēr šis sindroms bieži attīstās hroniskas hipoksijas gadījumā.
  - **CUP sindroms** (*cancer of unknown primary site*). Plaušu vēža pirmreizēja manifestācija metastāžu izraisītu simptomu dēļ bez zināmas primāras lokalizācijas.

**Rtg/DT** Nav tādu rentgenoloģisku aizēnojumus, zem kuriem nevarētu slēpties plaušu vēzis.

**Iespējamais vēža rentgenoloģisks izskats:**



- obstrukcijas emfizēma;
- atelektāze ar abscedēšanos;
- atelektāze ar bronhektāzēm;
- centrāls plaušu vēzis ar iespējamu poststenotisku pneimoniju;
- solitārs apļveida veidojums;
- apļveida aizēnojums ar šķidruma līmeni;
- gredzenveida aizēnojums;
- nekrotisks apļveida aizēnojums ar savienojumu uz pleiras telpu;
- nekrotisks apļveida aizēnojums, kas savienojas ar bronhu un ar sekundāru infekciju.

## Solitāra apļveida aizēnojuma plaušās diferenciāldiagnoze:

- Maligna:
  - **plaušu vēzis** (40 %);
  - izolēta metastāze (10 %).
- Benigna:
  - tuberkuloma (25 %);
  - hondroma, neirinoma, fibroma, citi reti iemesli.

## Riska faktori, ka **apļveida aizēnojums plaušās var būt vēzis**:

- smēķēšanas anamnēze;
- vecums vairāk par 40 gadu;
- nav sakaļojuma;
- nelīdzenas, spīkulveida aizēnojuma robežas;
- palielināšanās izmērā salīdzinājumā ar iepriekšējiem radioloģiskiem izmeklējumiem.

**Nem vērā!** Apļveida aizēnojums par 40 gadiem vecākiem pacientiem ir jāuzskata par vēzi, kamēr nav pierādīts pretējais. Pareizas diagnozes noteikšana laikus (torakoskopija, VATS, torakotomija).

**Laboratoriski** Tumora marķieriem plaušu vēža gadījumā nav būtiskas nozīmes (ne diagnostiskas, nedz terapeitiskas).

**Diferenciāldiagnoze** Citas etioloģijas klepus, sāpes krūtīs.

**Nem vērā!** Smēķētājiem, kas vecāki par 40 gadiem, klepus gadījumā vienmēr jādomā par iespējamu plaušu vēzi, īpaši, ja klepus nesēn sācies vai mainījies tā raksturs, kā arī ja tas nereaģē uz 3–4 nedēļu ilgu terapiju.

**Skrīnings** Pagaidām nav pierādījumu mērķtiecīgai konkrētas populācijas rutīnas skrīningizmeklēšanai (ne rtg, ne DT *thoracis*). Zemas devas DT izmeklējums ierobežotai pacientu grupai vecumā no 55 līdz 74 gadiem ar vismaz 30 paku gadu smēķēšanas stāžu 2011. gada pētījumā parādīja augstāku dzīvildzi.

## Diagnostika

### 1. Lokalizācija

- **Krūškurvja rentgens** divās projekcijās.
- **DT, HRCT, DT ar 3D rekonstrukciju un virtuālo bronhoskopiju** (neizstāj bronhoskopiju!).
- **PET-DT:** visjutīgākā metode iepriekš nezināma primāra tumora un metastāžu noteikšanai.
- **EBUS – endobronhiāla ultrasonogrāfija.**

### 2. Histoloģiska diagnostika (biopsija)

- **Bronhoskopija**, ar iespējamu elektromagnētisku navigācijas bronhoskopiju. Bronhoskopiski audzēja izmainītus audus var labāk vizualizēt ar autofluorescenci (*LIFE – lung imaging fluorescence endoscopy*).
- Tievās adatas videnes limfmezglu biopsija endoskopiskās ultrasonogrāfijas kontrolē.
- Videoasistēta torakoskopija un mediastinoskopija.
- Diagnostiska torakotomija.

3. **Diagnosticiskie izmeklējumi iespējamo attālo metastāžu konstatēšanai** (piemēram, aknu US, galvas smadzeņu MRI vai DT, kaulu scintigrāfija, PET u. c.).
4. **Preoperatīvi plaušu funkcionālie testi:** plaušu funkcija ietekmē iespējamo operatīvo iejaukšanos, piemēram, ar tās izteiktu redukciju nav iespējama plaušas daļas rezekcija. Pneimonektomijas tiek veiktas, ja  $FEV_1 > 2,0$  L (80 %) un  $DLCO > 60$  %; lobektomija –  $FEV_1 > 1,5$  L un  $DLCO > 60$  %. Ja zema plaušu funkcija, papildus asins gāzu analīze, spiroergometrija.  
**Spiroergometrija:** zems operatīvais risks, ja  $VO_2 > 20$  ml/kg/min; vidējs risks, ja  $VO_2 16-20$  ml/kg/min, augsts risks  $10-15$  ml/kg/min; ja  $VO_2 < 10$  ml/kg/min, nedrīkst veikt pat lobektomiju.
5. **Riska grupu izmeklēšana** (piemēram, ja bijusi saskare ar azbestu, tie, kas strādājuši urāna ieguves rūpniecībā): **krēpu citoloģija ar DNA citometriju**, zemas devas spirālveida CT (0,2–1,0 mSV).

### **Terapija S3 Vācu respiratorās asociācijas vadlīnijas (2010)**

1. **Sīkšūnu plaušu vēzis (SCLC) (15 %):** primāri staru / ķīmijterapija. Tā kā sīkšūnu plaušu vēzi lielākoties diagnosticē jau diseminētās stadijās, sākotnēji ir nepieciešama sistēmiska terapija.
  - Operācija nav standartārstēšanas metode.
  - I (iespējams arī II) stadijā ir apsverama operatīva terapija, bet trūkst randomizētu pētījumu. Preoperatīva ķīmij- vai staru terapija var samazināt audzēja apjomu.
  - A. Reta slimība (25 %)
    - Rezekcija ārstnieciskos nolūkos un bimodāla terapija: poliķīmijterapija un staru terapija (līdz T2N0M0).
    - Poliķīmijterapija: PE shēma (cisplatīns un etopozīds) 4–6 cikli ik pa trim nedēļām (augsti remisijas rādītāji, īss laiks).
    - Staru terapija: videne, 40 pg, vienlaikus ar pirmo ķīmijterapijas ciklu.
    - Profilaktiska galvaskausa apstarošana pēc remisijas sasniegšanas → uzlabo prognozi.
  - B. Izplatīta slimība (75 %): paliatīva un unimodāla terapija:
    - Poliķīmijterapija, piemēram, ACO- vai CEV- vai PE-shēma (ACO – adriamīcīns / ciklofosfamīds / vinkristīns, CEV – karboplatīns / etopozīds / vinkristīns, PE – cisplatīns / etopozīds, etopozīdu var aizvietot ar irinotekānu, topotekānu vai epirubicīnu).
    - Staru terapija skeleta metastāžu vai *v. cava superior* sindroma gadījumā.
    - Reaģējot uz ķīmijterapiju, profilaktiski galvaskausa apstarošana.
2. **Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSCLC) (85 %):** primāri ķirurģiska ārstēšana.
  - I/II/IIIA stadija (T3N1M0)
    - Radikāla operācija ar limfmezglu rezekciju.
    - Funkcionālas inoperabilitātes gadījumā var veikt parehīmu saglabājošo operāciju vai staru terapiju.
    - Pie krūškurvja infiltrācijas papildus postoperatīva lokāla staru terapija.
    - Adjuvanta ķīmijterapija II/IIIA1/IIIA2 stadijā.



- **Pankosta tumori II-III B stadija:** neoadjuvanta ķīmij- vai staru terapija ar sekojošu operāciju.
- **IIIA stadija ar N<sub>2</sub> limfmezgliem (IIIA1); IIIA2 stadija:** malignas šūnas noteiktas tikai operācijas preparātā: operācija ar adjuvantu ķīmijterapiju un sekojošu videnes apstarošanu.
- **IIIA3 stadija (N<sub>2</sub> metastāžu noteikšana preoperatīvi):** neoadjuvanta staru terapija ar sekojošu operāciju vai staru- / ķīmijterapija.
- **IIIA4 stadija, IIIB (ne T4N0/1M0):** staru- / ķīmijterapija.
- **IIIB, IV stadija:** kombinēta 4–6 ciklus ilga ķīmijterapija ar cisplatīna kā bāzes kombināciju. Neplakanšūnu karcinomām papildus iespējams lietot bevacizumabu.
- **Personalizēta ķīmijterapija:** 4 EGFR-TKIs: gefitinibs, erlotinibs, afatinibs, osimertinibs (aktivētas EGFR-TK mutācijas gadījumā); 2 ALK-inhibitori: krizotinibs un ceritinibs (ja ALK pozitīvs). Nivolumabs (saistās ar T šūnu PD-1 receptoriem un stimulē imūnsistēmu).

**Paliatīvā terapija** Pretsāpju terapija pēc PVO soļu shēmas, bifosfonāti kaulu metastāžu gadījumā, ķīmijterapija (piemēram, gemcitabīns), staru terapija, bronhoskopiskas metodes (stenti, lāzertterapija, iespējama arī fotodinamiskā terapija), termoablācija. SIADH gadījumā tolvaptāna lietošana (selektīvs arginīn vazopresīna receptora-2 antagonists).

**Prognoze** Slikta: 5 gadu dzīvildze pirmreizēji diagnosticēta plaušu vēža gadījumā ir 15 %.

**Gandrīz divas trešdaļas pirmreizēji stacionēto pacientu nav operējami. Atlikušajā trešdaļā gadījumu daļa operācijas laikā tikai kļūst skaidri neoperējami. Līdz ar to plaušu vēža prognozi ietekmē agrīna diagnostika.**

**Prognostiski faktori:**

1. Histoloģiskais tips.
2. Audzēja stadija (izplatība).
3. Vispārīgais pacienta stāvoklis, vecums un dzimums (sievietēm novēro augstāku piecu gadu dzīvildzi).
4. Imūnhistokīmija.

**NSCLC:** 5 gadu dzīvildze:

IA stadija (T1,N0,M0): ap 50 %

IB stadija (T2,N0,M0): ap 40 %

II stadija (T1/T2,N1,M0): ap 25 %

**SCLC:** sīkšūnu karcinomas neizplatītas slimības stadijā novēro augstus remisijas skaitļus pēc ķīmijterapijas, taču tā ir visbiežāk īslaicīga. Kombinācijā ar staru terapiju aptuveni 5 % gadījumu novēro izārstēšanu (taču šo abu modalitāšu kombinācija ir ļoti toksiska!).

**Profilakse** Izvairieties no smēķēšanas, piedāvāt smēķēšanas atmešanas programmas. Atmetot smēķēšanu, plaušu vēža risks pakāpeniski samazinās un pēc aptuveni 15 gadiem sasniedz nesmēķētāju līmeni. Darba aizsardzība, strādājot ar karcinogēniem. Ilgstoša ASS lietošana sievietēm samazina plaušu vēža risku.

**Nem vērā!** Aptuveni 30 % visu vēža gadījumu un vairāki miljoni nāves gadījumu ik gadu ir smēķēšanas izraisīti. Var tikai iedomāties tā radītās ciešanas un izmaksas. Samazinot cigarešu patēriņu, samazinās arī plaušu vēža izplatība.

## **CUP sindroms** [C80.0]

**Definīcija** Ļaundabīga slimība (*CUP – cancer of unknown primary site syndrome*), kuras gadījumā dati par primāru diagnozi tiek noteikti, tikai pamatojoties uz metastāzēm, bet netiek atrasts primārs audzējs. Arī autopsijā primāra audzēja lokalizācija tiek noteikta tikai 70 % gadījumu. Primāro audzēju lokalizāciju biežums: plaušu vēzis (35 %), aknu vai žultsceļu vēzis (līdz 15 %), nieru šūnu vēzis (5 %), zarnu vēzis (5 %).

**Sastopamība** Aptuveni 3–5 % visu audzēju gadījumu.

### **Klīniskā aina**

- Īsa anamnēze ar nespecifiskām sūdzībām, iespējams, paraneoplastisks sindroms.
- Diagnozes noteikšanas brīdī bieži jau plašs metastātisks process.

### **Diagnostika**

- Anamnēze / klīniskā aina.
- Ginekoloģiski (sievietēm) un uroloģiski (vīriešiem) izmeklējumi.
- DT: kakls, krūškurvis, vēders, mugura; iespējams, PET.
- Laboratorisks skrīnings: PSA vīriešiem > 40 g. v., AFP, hCG.
- Metastāžu histoloģija / imūnhistokīmija: adenokarcinoma (80 %), plakanšūnu vēzis (15 %).
- Iespējama citoloģija (ascīts, pleiras punktāts).

**Terapija** Nav pierādījumu kādai terapijai; polikēmijterapija, pētīti tiek EGFR inhibitori (erlotinībs) un VEGF-antivielas (bevacizumabs).

**Prognoze** Dzīvildze parasti mazāk par 12 mēnešiem.

## **Citi epiteliāli plaušu audzēji**

### **1. Bronhu adenoma** [D38.1].

Visbiežāk cilvēkiem 30–40 gadu vecumā; bieži centrālas lokalizācijas, aug lēnām bronhu sienīņā ar šādām iespējamām pazīmēm:

- bronhu obstrukcija, atelektāze, recidivējošas pneimonijas;
- bronhektāžu veidošanās, iespējama arī plaušu asiņošana.

Iespējama ļaundabīga pārveidošanās.

### **2. Karcinoīdi:** attīstās no bronhiālā epitēlija gaišajām šūnām, un, tāpat kā gremošanas trakta karcinoīdi, tie tiek pieskaitīti neuroendokrīniem tumoriem (NET).

### **3. Adenocistiska karcinoma** (cilindrroma):

Histoloģiski līdzīga adenocistiskās siekalu dziedzeru karcinomām.

Metastazēšanās ar perineirālu izplatību → slikta prognoze.

## **Mezenhimāli plaušu audzēji**

1. Labdabīgi: visbiežāk **hondromas** (labdabīgas hondromas). Attālāk: osteomas, lipomas, fibromas u. c.
2. Malignas: sarkomas (reti).

## Metastātiski (sekundāri) plaušu audzēji

1. **Karcinomatozs limfangoīts** [C79.88] – limfātiska metastazēšanās (īpaši kuņģa un krūts audzēja gadījumā).
2. **Hematogēnas plaušu metastāzes** [C78.0] (dažādu audzēju gadījumā). Atsevišķa (viena) plaušu metastāze var tikt operatīvi evakuēta vai iznīcināta minimāli invazīvā ceļā, piemēram, mikroviļņu ablācija vai lāzerterapija.

## PULMONĀLĀS CIRKULĀCIJAS TRAUCĒJUMI

### Plaušu tūska [J81]

**Definīcija** Intensīva šķidrums pāreja no plaušu kapilāriem uz interstīciju un alveolāro telpu.

#### Etioloģija

##### A. Kardiāla plaušu tūska (visbiežāk)

**Kreisās sirds puses mazspēja** ar spiediena paaugstināšanos mazajā asinsrites lokā: miokarda infarkts, miokardīts, hipertensīva krīze, sirds ritma traucējumi, dekompenšētas vārstuļu problēmas u. c.

**Piezīme.** Mitrālās stenozes gadījumā: vieglas mitrālās stenozes gadījumā biežāk nekā smagas slimības gadījumā mēdz attīstīties plaušu tūska, jo ilgstošas un smagas mitrālās stenozes gadījumā novēro plaušu asinsvadu sienīņas sabiezēšanos (pulmonālā skleroze), tādējādi tiek tolerēti spiedieni līdz pat 40 mmHg.

##### B. Nekardiāla plaušu tūska

- **Pazemināts onkotiskais spiediens:** plaušu tūska oligo/anūrijas gadījumā (nieru mazspēja), albumīns < 25 g/l (intensīvās terapijas pacientiem).
- **Samazināts alveolārais spiediens:**
  - Pēcizplešanās tūska: pārāk strauja pleirālas telpas šķidrums punkcija (dienakts aspirētā šķidrums daudzumam nevajadzētu pārsniegt 1,5 l).
  - Kalnu slimība (*acute mountain sickness, AMS*) slimības attīstības risks augstumā virs 1500–2000 m sakarā ar plašām individuālām un ģeogrāfiskām / klimatiskām svārstībām.

**Patogēnēze:** samazināts alveolārais spiediens un skābekļa trūkums ar pulmonālu vazokonstrikciju (Eilera-Liljestranda reflekss (*Euler-Liljestrand Reflex*)).

Galvenais simptoms ir galvassāpes un viens papildsimptoms (slikta dūša, nogurums, vājums, reibonis, miega traucējumi).

Virs 4000 m augstuma 7 % kalnos kāpēju attīstās augstkalnu plaušu tūska (*high altitude pulmonary edema, HAPE*), īpaši pārāk straujas augstuma maiņas gadījumā.

Smagāka kalnu slimības forma ir augstkalnu galvas smadzeņu tūska (*high altitude cerebral edema, HACE*).

Galvenie simptomi: ataksija, samaņas traucējumi, stipras galvassāpes, vemšana, halucinācijas, redzes traucējumi u. c.

- **Paaugstināta plaušu kapilāru permeabilitāte:**
  - **Alerģiska** (anafilaktisks šoks).
  - **Toksiska** (kairinošas gāzes, alkilfosfātēteris, kuņģa skābes aspirācija, saindēšanās ar heroīnu). Toksiskas plaušu tūskas iemesli ir tādi paši kā toksiskam ARDS.
- Citi iemesli: plaušu artēriju trombembolija, galvas smadzeņu trauma u. c.

**Patofizioloģija** Reabsorbcija < filtrācija.

**Patoģenēze** Plaušu tūskas izraisīta elpošanas mazspēja: samazināta vitālā kapacitāte un plaušu compliance; paaugstināta elpceļu pretestība un difūzijas attālums.

**Plaušu tūskas četras stadijas:**

1. **Intersticiāla plaušu tūska: plaušu audu tūska.**
2. **Alveolāra plaušu tūska: serozu šķidrums eksudācija un transudācija** alveolās un bronhiolās.
3. **Putu veidošanās** ar sākotnējā šķidruma daudzuma pieaugumu.
4. Asfiksija.

**Klīniskā aina**

- **Intersticiāla plaušu tūska:** tahipnoja, pastiprinātas elpošanas skaņas, iespējama sēkšana, dispnoja, ortopnoja, klepus (kardiālā astma).

**Nem vērā! Intersticiāla plaušu tūska** (piemēram, plaušu tūska nieru mazspējas gadījumā) **ir nosakāma tikai radioloģiski** (simetriski, tauriņveida aizēnojums perihilāri un apakšējos plaušu laukos), kamēr auskultatīvi bez sausiem trokšņiem nekas cits nav dzirdams. Tikai kad attīstās alveolārā tūska, ir dzirdami mitri trokšņi, kas smagos gadījumos ir izklausāmi pat bez stetoskopa.

- **Alveolārā plaušu tūska:**
  - **Smaga dispnoja**, bailes, cianoze vai bāla ādas krāsa.
  - **Mitri trokšņi**, kas smagos gadījumos dzirdami pat bez stetoskopa.
  - **Putveidīgas krēpas.**
- Asinsspiediens var atšķirties – hipertensīvās krīzes gadījumā tas ir paaugstināts, bet šoka gadījumā – samazināts.
- **Rentģenoloģiski:** parahilāri tauriņveida aizēnojumi, sirds mazspējas gadījumā – kardiomegālija, Kērlja (*Kerley*) B līnijas intersticiālas plaušu tūskas gadījumā (horizontālas svītrīņas abpusēji laterobazāli *Recessus costodiaphragmaticus* rajonā); matēta stikla aizēnojums alveolāras tūskas gadījumā.

**Diferenciāldiagnoze**

- **Kardiāla plaušu tūska:** kreisā sirds kambara mazspējas pazīmes (klīniskā aina, ehokardiogrāfija). Pulmonālo kapilāru spiediens > 18 mmHg.
- **Nekardiāla plaušu tūska un ARDS:** nav kreisā sirds kambara mazspējas pazīmju (klīniskā aina, ehokardiogrāfija). Pulmonālo kapilāru spiediens < 18 mmHg.
- **Pneimonija** (drudzis, bieži vienpusēji aizēnojumi, auskultatīvi krepitācija).
- Bronhiālā astma

Kardiāla plaušu tūska	Bronhiālā astma
<b>Anamnēzē</b> sirds slimības Visbiežāk <b>mitra</b> āda	Anamnēzē respiratoras sūdzības / slimības
<b>Mitri trokšņi bazāli</b>	<b>Sausa</b> āda Sausi trokšņi

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina un krūškurvja RTG / ehokardiogrāfija.

## **Terapija**

### **A. Tūlītēji pasākumi**

1. **Pacienta novietošana sēdus pozīcijā** ar uz leju vērstām kājām (samazina hidros-tatisko spiedienu plaušu asinsvados).
2. **Sedācija:** morfijs vai diazepāms: 5 mg intravenozi lēni, kontraindicēts elpošanas no-mākuma un hipotensijas gadījumā → morfija antidots – naloksons.
3. **O<sub>2</sub> caur nazālajām kanilēm un sekretu atsūkšana.**
4. Sirds priekšslozdes samazināšana:
  - **Nitroglicerīns:** sublingvāli kā sprejs vai infūzijas veidā. Uzmanīgi hipotensijas gadījumā (iespējams nitroglicerīnu lietot zemās devās kombinācijā ar dopa-mīnu).
  - Furosemīds: sākotnēji 20–40 mg intravenozi (kontraindicēts policitēmijas gadīju-mā) → asins nolaišana.
5. Alerģiskas / toksiskas plaušu tūskas gadījumā inhalējamie glikokortikoīdi: Joprojām strīdīgs ir jautājums, vai profilaktiska glikokortikoīdu inhalāciju (sākot-nēji katras 10 min 5 pūtienu) lietošana var novērst toksiskas plaušu tūskas attīstīša-nos pēc kairinošu gāzu ieelpošanas. Pēc kairinošu gāzu inhalācijas plaušu tūskas var attīstīties pēkšņi pēc **latenta > 12 h perioda** → pacienti vismaz 24 h jānovēro stacionārā.
6. Iespējama **atbalstoša CPAP ventilācija**. Ja nepieciešams – intubācija ar spiediena ventilāciju ar PEEP un 100 % skābekli.  
Smagas toksiskas plaušu tūskas gadījumā, kas nereaģē uz konservatīvu terapiju, jāsāk ekstrakorporāla membrānu oksigenācija (ECMO).

### **B. Etioloģiska terapija, piemēram:**

1. **Sirds pēcslodzes samazināšana hipertensīvas krīzes gadījumā**, piemēram, nitroglicerīns (sk. hipertensīvās krīzes nodaļu\*).
2. **Akūtas kreisā kambara mazspējas terapija** (sk. "Miokarda infarkts"\*\*\*).
3. **Sirds ritma traucējumu terapija.**
4. **Dialīze nieru mazspējas ar šķidruma pārslodzi gadījumā.**
5. **Hipoalbuminēmija:** proteīnu disbalansa izlīdzināšana ar pārtiku vai albumīna substitūciju.
6. **Kalnu slimības** pazīmju gadījumā: skābekļa pievade un tūlītēja augstuma samazi-nāšana (simptomātiska terapija: kalcija kanāla antagonisti, piemēram, nifedipīns, HACE gadījumā deksametazons u. c.).

\* Hipertensīvā krīze un neatliekami kupējama hipertensīvā krīze. Gerds Herolds un līdzautori. *Iekšķī-gās slimības. Kardioloģija*. Roberts Feders (tulk.). Rīga: Jāņa Rozes apgāds, 2017, 349.–350. lpp.

\*\* Miokarda infarkts. Gerds Herolds un līdzautori. *Iekšķīgās slimības. Kardioloģija*. Roberts Feders (tulk.). Rīga: Jāņa Rozes apgāds, 2017, 224.–245. lpp.

## Plaušu sirds (*COR pulmonale*) [I27.9]

**Definīcija** Labā sirds kambara hipertrofija un/vai dilatācija pulmonālās hipertensijas dēļ, kas rodas no plaušu strukturālām, funkcionālām vai cirkulatorām pārmaiņām.

Sakarā ar primāru pretestības paaugstināšanos mazajā asinsrites lokā attīstās sirds labās puses spiediena pārslodze. (Iedzimtu sirdskaišu vai šuntu dēļ rodas sekundārs postkapilārs spiediena pieaugums mazajā asinsrites lokā, ko nepieskaita pie plaušu sirds (*cor pulmonale*), kaut arī tie var izraisīt labās sirds puses pārslodzi.)

### Atšķirības

- **Akūta** plaušu sirds (*cor pulmonale*) [I26.0]: visbiežāk PATE; arī akūtas bronhiālās astmas lēkme.
- **Hroniskas** plaušu sirds (*cor pulmonale*) [I27.9]: sk. nākamo nodaļu.

## Pulmonālā hipertensija (PH) [I27.28] un hroniska plaušu sirds (*COR pulmonale, CPC*) [I27.0]

### Definīcija

- **Pulmonālā hipertensija:** hroniski palielināts pulmonālās artērijas spiediens miera stāvoklī:  
Labās sirds katetrizācijas laikā: vidējais PAP > 25 mmHg (normā < 20 mmHg).  
Eho: sistolisks PAP > 50 mmHg.  
Tā kā arī veselīgiem cilvēkiem fiziskas slodzes laikā vidējā PAP vērtība var būt > 30 mmHg, spiediena vērtības pie fiziskas slodzes vairs netiek ietvertas PH definīcijā.
- **Plaušu sirds** (*cor pulmonale*): sk. iepriekšējo nodaļu.
- **Pulmonālā vaskulārā pretestība** (*pulmonary vascular resistance, PVR*) =  $f$   
mPAP – vidējais pulmonālo artēriju spiediens;  
PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) – pulmonālo kapilāru iekļīšanās spiediens;  
SI – sirds izviede;  
F – faktors (atkarīgs no izvēlētajām vienībām).

Normāli: < 10 Pa ml<sup>-1</sup> vai < 100 dyn cm<sup>-5</sup> vai < 1,25 Vuda vienības = mmHg/(l/min)

### Etioloģija Pulmonālās hipertensijas klasifikācija (pēc Nicas konferences 2013).

1. **Pulmonāla arteriāla hipertensija** (PAH)
  - 1.1. Idiopātiska PAH (IPAH): izplatība 1 uz 100 000 gadā, biežāk jaunām sievietēm.
  - 1.2. Hereditāra PAH (HPAH; gēnu mutācijas: BMPR-2, ALK-1, ENG < SMAD9, CAV1, KCNK3).
  - 1.3. Medikamentu, narkotisku vielu vai toksīnu inducēta PAH.
  - 1.4. PAH saistīta ar:
    - saistaudu slimībām;
    - HIV infekciju;
    - portālo hipertensiju;
    - iedzimtām sirdskaitēm;
    - šistosomatozi.

- 1.5. Pulmonāla venookluzīva slimība un/vai pulmonālo kapilāru hemangiomas.
- 1.6. Persistējoša jaundzimušo PH.
2. **Kreisās sirds puses patoloģijas izraisīta PH:**
  - 2.1. sistoliska disfunkcija;
  - 2.2. diastoliska disfunkcija;
  - 2.3. vārstuļu slimības;
  - 2.4. iedzimtas kardiomiopātijas un iedzimta / pārmantota kreisās sirds izplūdes trakta obstrukcija.
3. **Plaušu slimību un/vai hipoksēmijas izraisīta PH:**
  - 3.1. HOPS;
  - 3.2. intersticiālās plaušu slimības;
  - 3.3. citas plaušu slimības ar jauktu plaušu ventilācijas mazspēju;
  - 3.4. ar miegu saistītie elpošanas traucējumi;
  - 3.5. alveolārās hipoventilācijas sindroms;
  - 3.6. ilgstoša atrašanās augstkalnē;
  - 3.7. attīstības traucējumi.
4. **Hroniska trombemboliska pulmonālā hipertensija (CTEPH) (2 %):**  
Trombu organizēšanās pēc PATE; sastop aptuveni 4 % PATE; **trīs tipi:**
  - 4.1. pirmais tips (20 %): trombs galvenajā stumbrā; sabiezēta intima ar tīklveidīgām pārmaiņām;
  - 4.2. otrais tips (70 %): skar daivu artērijas; sabiezēta intima ar tīklveidīgām pārmaiņām, kas neskar galvenos artēriju stumbrus;
  - 4.3. trešais un ceturtais tips (10 %): vairāk distālas pārmaiņas plaušu artērijās.
5. **PH ar neskaidru vai multifaktoriālu etioloģiju (reti):**
  - 5.1. hematoloģiskas slimības: hroniska hemolītiska anēmija, mieloproliferatīvas slimības, splenektomija;
  - 5.2. sistēmiskas slimības: sarkoidoze, Langerhansa šūnu histiocitoze, limfangioleiomatomatoze;
  - 5.3. metaboliskas slimības: glikogēna uzkrāšanās slimības, Gošē slimība, vairogdziedzera slimības;
  - 5.4. citas slimības: audzēja izraisīta obstrukcija, fibrozējošais mediastinīts, hroniska nieru mazspēja ar hemodialīzi, segmentāla PH.

### **Patogēnēze**

Patogēnētiska **triāde**, kas izraisa plaušu asinsvadu pretestību:

- **vazokonstrikcija;**
  - **tromboze;**
  - remodelācija: intimas slāņa fibroze, endotēlija šūnu proliferācija, obliterācija.
- Pulmonālas hipertensijas patogēnētisko triādi veicina disbalanss starp protektīviem un agresīviem faktoriem:
- protektīvie: prostaciklīns, NO sistēma, ANP sistēma;
  - agresīvie: tromboksāns (↑), endotelīns (↑).

PH īpaši veicina prostaciklīna (↓) un tromboksāna (↑) disbalanss.

**Klīniskā aina Sākotnēji neizteikta.** Tikai 20 % gadījumu novēro visus tipiskos simptomus:

- **izteikts nogurums, samazināta fiziskā kapacitāte;**
- **viegls elpas trūkums fiziskas slodzes laikā;**
- **sinusa tahikardija, iespējami arī ritma traucējumi;**
- **reibonis** (iespējamas sinkopes fiziskas slodzes vai klepus laikā);
- neizteikta cianoze;
- **sāpes krūtīs** (plaša DD!);
- **dekompensētas plaušu sirds** (*cor pulmonale*) **gadījumā:** labās sirds mazspējas pazīmes (pildītas kakla vēnas, tūsкас, sastrēgums aknās, paaugstināts BNP (*Brain natriuretic peptide*)).

**Klīniskās smaguma pakāpes** Ņujorkas Sirds biedrības (*New York Heart Association, NYHA*) funkcionālās klases sk. Kardioloģijas daļā.\*

**Auskultācija** Skaļāks otrais sirds tonis virs pulmonālās vārstules, iespējama fiksēta (ar elpošanu nesaistīta) toņa šķelšanās. Labā sirds kambara dilatācijas gadījumā iespējams diastolisks Greiema Stīla (*Graham Steel*) troksnis virs pulmonālās vārstules (relatīva PV nepietiekamība) un sistolisks troksnis virs trikuspidālās vārstules (relatīva TV nepietiekamība).

**EKG** Pārmaiņas EKG nav agrīns simptoms, un tās nav novērojamas aptuveni 50 % pacientiem ar manifestu PH (jāsālīdzina pieejamās iepriekšējās EKG!).

- **Augsti specifiski kritēriji:**
  - **Labā kambara hipertrofijas pazīmes:**  
 $V_1: R > 0,7 \text{ mV}, R/S > 1$   
 $V_{5,6}: S \geq 0,7 \text{ mV}$   
Labā kambara hipertrofijas **Sokolova indekss:**  $RV_1 + SV_{5 \text{ vai } 6} \geq 1,05 \text{ mV}$
  - **Labā kambara repolarizācijas traucējumi:**  
ST depresija, negatīvi  $T_{V_{1-3}}$
- **Kritēriji ar zemu specifiskumu:**
  - $P\text{-Pulmonale} = P\text{dextroatriale}$  (P II novadījumā  $\geq 0,25 \text{ mV}$ )
  - Sirds elektriskās ass novirze pa labi vai sirds ass novietojums sagitāli ( $S_I/Q_{III}$  vai  $S_I/S_{II}/S_{III}$ -Tīps).
- **Nespecifiskas pazīmes:** labās kājiņas blokāde, tahikardija, ritma traucējumi.

### **Attēldiagnotika**

- **Doplerehokardiogrāfija:** svarīgs izmeklējums! Emfizēmas gadījumā ehovizualizācija varētu būt apgrūtināta → tad jāveic sirds MRI.
  - Labā kambara hipertrofija un dilatācija.
  - Paaugstināts trikuspidālās regurgitācijas plūsmas ātrums.
  - Palēnināta plūsma labā kambara izplūdes traktā.
  - Pulmonālo artēriju sistoliskā spiediena novērtējums (PASS): PH diagnoze ehokardiogrāfiski ir maz ticama, ja plūsmas ātrums caur trikuspidālo vārstuli

\* Sirds mazspēja. Gerdas Herolds un līdzautori. *Iekšējās slimības. Kardioloģija*. Roberts Feders (tulks.). Rīga: Jāņa Rozes apgāds, 2017, 143.–144. lpp.



(trikuspidālās regurgitācijas plūsmas ātrums, TRPĀ) ir  $\leq 2,8$  m/sek, PASS  $\leq 36$  mmHg un nav citu ehokardiogrāfisku PH norāžu. Diagnoze ir iespējama, ja TRPĀ  $> 3,4$  m/sek un PASS  $> 50$  mmHg.

- **Krūškurvja RTG:** sākotnēji mazinformatīvs, vēlāk:
  - prominents pulmonālais loks;
  - paplašināta centrālās plaušu artērija (labās A. *pulmonalis pars descendens* intermediārā bronha augstumā  $> 18$  mm);
  - trūkst perifērā plaušu zīmējuma “gaišā plauša”;
  - labā kambara palielināšanās, kas laterālā projekcijā aizpilda retrosternālo telpu.
- **Perfūzijas / ventilācijas scintigrāfija:** segmentāri perfūzijas defekti ar normālu ventilācijas scintigrāfiju norāda uz PATE.
- **HRCT:** intersticiālu plaušu slimību pierādīšanai / noliegšanai.
- **Angio-DT vai pulmonālā angiogrāfija:** PATE noliegšanai.

**Labās sirds puses katetrizācija** Tās veikšana ir nepieciešama diagnozes apstiprināšanai, smaguma pakāpes noteikšanai, specifiskas terapijas uzsākšanai un terapijas efektivitātes izvērtēšanai vai klīniskās pasliktināšanās noteikšanai.

#### Hemodinamiskās PH definīcijas (Nica, 2013)

Definīcija	Raksturojums	Klīniskās grupas
Pulmonālā hipertensija (PH)	mPAP $\geq 25$ mmHg	
Prekapilāra PH	mPAP $\geq 25$ mmHg PCWP $\leq 15$ mmHg PVR $> 3$ Vuda vienības SI normāla vai samazināta	1, 3, 4, 5: PAH, PH plaušu slimību dēļ, CTEPH un citas etioloģijas
Postkapilāra PH	mPAP $\geq 25$ mmHg PCWP $> 15$ mmHg SI normāla vai samazināta	2. Nicas grupa: PH kreisās sirds puses patoloģijas dēļ
Izolēta postkapilāra PH	PCWP $> 15$ mmHg dPAP – PCWP $< 7$ mmHg	
Kombinēta postkapilāra un prekapilāra PH	PCWP $> 15$ mmHg dPAP – PCWP $\geq 7$ mmHg	

Visi mērījumi veikti miera stāvoklī.

mPAP (*mean pulmonary arterial pressure*) – vidējais pulmonālo artēriju spiediens, PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*) – pulmonālais ieķīlēšanās spiediens (tas palīdz atšķirt pre- no postkapilāras PH), PVR (*pulmonary vascular resistance*) – pulmonālā vaskulārā rezistence, SI: sirds izviede, dPAP (*diastolic pulmonary artery pressure*) – diastoliskais pulmonālo artēriju spiediens.

**Terapija iespējama PH centros. Vispārīgi pasākumi:** kontracepcija (augsts risks grūtniecības un dzemdību laikā), gripas un pneimokoku vakcīna, cik iespējams, fiziskā aktivitāte. Operatīvas iejaukšanās nepieciešamības gadījumā priekšroku dod epidurālai, nevis pilnai anestēzijai.

Izvairīties no: diurētiķiem, fiziskas pārslodzes, digoksīna.

## 1. Etioloģiska:

- **Antikoagulācija ar kumarīna preparātiem 1.1 (IPAH) un 4 (CTEPH) gadījumā.**
- **Adekvāta HOPS un citu plaušu, kā arī sistēmisku un kardiālu slimību ārstēšana.**
- **Pulmonāla endarterektomija CTEPH gadījumā**, indikācijas: (OP letalitāte apt. 5 % un vairāk)
  - NYHA III un IV
  - mPAP > 40 mmHg
  - PVR > 300 dyn sec cm<sup>-5</sup> (jeb > 30 Pa ml<sup>-1</sup> · s).

## 2. Simptomātiska:

- **Pulmonālas hipertensijas ārstēšana:**
  - ▶ **Pastāvīga skābekļa terapija plaušu sirds (*cor pulmonale*) un HOPS gadījumā.**

Indikācijas:

- Hroniska hipoksija, lai gan pamatslimība ārstēta adekvāti:
  - PaO<sub>2</sub> mierā trijos mērījumos ≤ 55 mmHg;
  - PaO<sub>2</sub> mierā ≤ 60 mmHg ar plaušu sirdi (*cor pulmonale*) vai policitēmiju.
- PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg ar O<sub>2</sub> pievadi.
- Izslēgts draudošs CO<sub>2</sub> pieaugums ar O<sub>2</sub> pievadi.
- Skābekļa pievade vismaz 16 h/dnn (svarīga pacienta līdzestība un sapratne). Terapijas uzsākšana un kontrole klīnikā, ambulatora novērošana. Uzlabot dzīvildzi un var samazināt pulmonālo spiedienu.

### ▶ **Medikamentoza spiediena samazināšana:**

- **Augstas devas kalcija antagonisti** samazina mPAP tikai 10 % pacientu (C pierādījumu līmenis). Indicēti, tikai ja pierādīta to efektivitāte (labās sirds puses katetrizācija).

Tālāk minētajiem medikamentiem vienatnē pierādīta lietošana (A un B pierādījumu līmenis) PAH (pirmā grupa pēc Nicas klasifikācijas) gadījumā. Pietiekama spiediena samazināšanai nepieciešama kombinēta terapija (piemēram, ERA un PDE5 inhibitori).

- **Prostaciklīna derivāti darbojas kā vazodilatatori:**

- **Parenterāli lietojami preparāti:** treprostinils subkutāni (*Remodulin*®), epoprostenols intravenozi (*Rotexmed*®).  
Blaknes: sāpīga eritēma injekcijas vietā.
- **Inhalējami preparāti:** iloprosts (*Ventavis*®), treprostinils (*Tyvaso*®): lētāki, pietiekama spiediena samazināšana.

- **Endotelīna receptoru antagonisti** (ET1 antagonisti, ETA): bloķē endotelīna vazokonstriktīvo darbību:

Bosentāns (*Tracleer*®), abrisentāns (*Volibris*®), macitentans (*Psumit*®): orāli lietojami, laba spiediena samazināšana.

- **Fosfodiesterāzes** (PDE5) inhibitori paildzina endogēnā NO vazodilatējošo darbību → tādējādi samazina mPAP.

Sildenafilis un tadalafilis ir lietojami šai indikācijai.

Deva: 3 × 20 mg/dnn sildenafilam vai 40 mg/dnn tildenafilam.

Nemt vērā blaknes un kontraindikācijas.

- **Riociguats** (*Adempas*<sup>®</sup>): orāls guanilātciklāzes stimulators. Vienīgais medikaments, ko bez PAH var lietot arī CTEPH (4. grupa) pacientiem.

Darbība: stimulē cGMP sintēzi un paplašina asinsvadus.

**Piebilde.** PH sakarā ar kreisās sirds patoloģiju spiediena pazeminoša terapija pagaidām netiek ieteikta.

Pacientiem ar PH sakarā ar hroniskās plaušu slimībām pārsvarā novēro daudz zemāku spiediena paaugstināšanos. Pie augstiem spiediena skaitļiem ir jādiferencē, vai nav kāda cita PH grupa (piemēra, PAH). Smagu norises formu gadījumā iepriekš minētos medikamentu var izmantot šādās situācijās:

- HOPS/IPF/kombinēta fibroze un emfizēma ar PH: mPAP  $\geq$  25 mmHg;
- HOPS/IPF/kombinēta fibroze un emfizēma ar smagu PH: mPAP  $\geq$  35 mmHg vai mPAP  $\geq$  25 mmHg ar SI  $<$  2l/min/m<sup>2</sup>.

- **Sirds mazspējas ārstēšana.**

### 3. Intervencionāla un ķirurģiska ārstēšana:

**Indikācijas** Konservatīvi nekontrolējama slimības norise.

- Balontriostostomija (terapeitiska no labās uz kreiso šunta izveidošana priekškambaru līmenī) atslago labo kambari, bet tās letalitāte ir aptuveni 10 %.
- **Sirds un plaušu transplantācija** (*HLTX*) pacientiem, kas vecāki par 50–55 gadiem. Piecu gadu dzīvildze aptuveni 50 %.

**Prognoze** Atkarīga no:

- mPAP pakāpes. IPAH gadījumā jo augstāki spiedieni, jo sliktāka prognoze:
  - mPAP  $>$  30 mmHg: 5 gadu dzīvildze aptuveni 30 %
  - mPAP  $>$  50 mmHg: 5 gadu dzīvildze aptuveni 10 %
- alveolārās **hipoksēmijas** pakāpes un bronhiālās **obstrukcijas** smaguma.
- Labā kambara kompensācijas iespējām: labā kambara dekompensācija pasliktina prognozi. Sirds ritma traucējumu dēļ var būt pēkšņa nāve.

Vidējā dzīvildze pēc diagnozes noteikšanas mazāk par trim gadiem (bez terapijas).

Grūtniecība pacientēm ar CP paaugstina kā mātes, tā bērna mirstības risku.

## TUBERKULOZE [A15.0–A19.9]

**Epidemioloģija** Pasaulē aptuveni trešdaļa cilvēku ir inficēti ar tuberkulozes baktērijām (TB), un aptuveni 5–10 % dzīves laikā attīstās aktīva tuberkuloze. 95 % saslimšanas un nāves gadījumu novērojami nabadzīgās valstīs. Galvenais iemesls tam ir ne tikai zema līmeņa veselības aprūpe, bet arī HIV epidēmija. Tā sauktajās jaunattīstības valstīs tuberkuloze ar aptuveni 9,6 miljoniem jaunu saslimšanas gadījumu un 1,5 miljoniem nāves gadījumu gadā ir biežākā infekcijas slimība. Pēdējos gados attīstītajās valstīs mirstība un saslimtība pakāpeniski samazinās.

Problemātiska kļūst arī multirezistentās tuberkulozes (*multidrug resistand tuberculosis*, MDR) sastopamības palielināšanās, īpaši pret izoniazīdu un rifampicīnu (INH + RMP). Tiek lēsts, ka 2014. gadā aptuveni 480 000 pacientu ir MDR-TB. Izteikti augsta rezistence

ir sastopama Austrumeiropas valstīs ar visaugstākajiem rādītājiem Uzbekistānā – 38 % iepriekš neārstētu un 56 % ārstētu pacientu.

Šobrīd vismaz 100 valstīs, īpaši tajās, kur sastopama multirezistenta tuberkuloze, novēroti arī augsti rezistenti celmi (*extensively drug-resistant tuberculosis, XDR*). Šajos gadījumos bez tipiskās multirezistences novēro arī nejutību pret otrās līnijas medikamentiem (vismaz pret kādu no fluorhinoloniem vai citiem otrās līnijas preparātiem – amikacīnu, kanamicīnu, kapreomicīnu).

**Vidējā izplatība** (uz 100 000 iedzīvotāju gadā): Rietumeiropā aptuveni 10; Centrāleiropā – 30, Austrumeiropā 40–150, Āfrikas un Āzijas valstīs 100–300, Dienvidāfrikā – 850; vīriešiem biežāk nekā sievietēm.

**Riska grupas / faktori** Kontakts ar tuberkulozes slimnieku, HIV infekcija (TB ir viens no biežākajiem nāves cēloņiem AIDS slimniekiem) un cita veida imūnsupresija, narkotiku atkarība, alkoholiķi, bezpajumtnieki un malnutricija, migranti no valstīm ar augstu slimības sastopamību, cietumnieki, veci cilvēki, cilvēki ar cukura diabētu, nieru mazspēju, malģinitātēm, smēķētāji.

**Patogēns** Tuberkulozes baktērijas (TB, *Mycobacterium tuberculosis complex*) ir nekustīgas nūjiņveida baktērijas, ko 1882. gadā atklāja Roberts Kohs. Sakarā ar to intracelulāru pastāvēšanu mononukleārajos fagocītos TB var izvairīties no humorālās aizsardzības mehānismiem. Šūnu sienas glikolipīdi un vasks (“vaska bruņas”) rada baktērijas rezistenci pret skābu vidi, lēnu proliferāciju un rezistenci pret kaitīgiem faktoriem. Kompleksie imūnmehānismi rezultējas ar granulomu veidošanos, kas bieži vien ir organisma mēģinājums ierobežot infekcijas izplatīšanos.

Pie *M. tuberculosis* kompleksa pieder šādas sugas:

- *M. tuberculosis* (> 95 %; cilvēki ir rezervuārs);
- *M. bovis* (visbiežākais rezervuārs ir liellopi un brieži), *M. africanum* (rezervuārs – cilvēks); *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. orygis* un *M. bovis* BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*).

**Inkubācijas laiks** Parasti no inficēšanās līdz pozitīvam tuberkulīna vai gamma-interferona (IGRA) testam (no negatīva uz pozitīvu) jāpaiet astoņām nedēļām. To sastop aptuveni 5–10 % imūnkompetentu cilvēku, un lielākoties slimība attīstās pirmo divu gadu laikā pēc infekcijas.

**Inficēšanās** Parasti aerosolu veidā no cilvēka cilvēkam. Galvenie ieejas vārti ir elpceļi (tikai retos gadījumos gremošanas trakts vai pēc kontakta ar infekciozu materiālu ādas bojājuma gadījumā).

- **Primāra infekcija:** pirmreizēja infekcija ar mikobaktērijām.
- **Superinfekcija:** inficēšanās ar kādu citu mikobaktēriju sugu pie pastāvošas un ārstēšanas TB – relatīvi reti.
- **Eksogēna reinfekcija:** atkārtota inficēšanās ar *M. tuberculosis* pacientiem, kas jau iepriekš ir veiksmīgi izārstējušies.
- **Endogēna reaktivācija:** pretestības spēju samazināšanās gadījumā var notikt TB reaktivācija, kas saglabājušās pārkaļķotās rētās. Vācijā lielākoties sastopama tieši endogēnas reaktivācijas TB.

## Patoloģija

1. **Eksudatīva tuberkuloza iekaisuma forma.** Pazīmes: eksudāts un nekroze (kazeoza nekroze). Sekundāras izmaiņas: kavernu veidošanās (savienojoties ar pievadošo bronhu).
2. **Produktīva tuberkuloza iekaisuma forma.** Pazīmes: **tuberkuli** – tuberkulozi, mezgļveida granulācijas audi.
  - Iekšēji: epiteloīdo šūnu līnija ar Langerhansa milzu šūnām (norobežo centrālo nekrozi).
  - Ārēji: limfocītu šūnu līnijas.**Diferenciāldiagnoze:** histoloģiski līdzīgi uzbūvētas granulomas sastopamas sarkoidozes gadījumā, bet bez centrālas nekrozes (kazeozas nekrozes).
3. **Sekundāras izmaiņas:** rētu un kalcinātu veidošanās.  
**Pirmreizējs kontakts ar mikobaktērijām izraisa eksudatīvu atbildes reakciju primārā kompleksa veidā.** Tālākajā tuberkulozes gaitā visas trīs audu reakcijas var izausties dažādās pakāpēs.

**Patogēnēze** TB infekcija izraisa saslimšanu, kad ir pietiekams **TB skaits un virulence**, inficēto **aizsardzības mehānismi** ir ierobežoti.

- **Dabiskie aizsardzības mehānismi:** individuāli atšķirīgi, ģenētiski noteikti.
- **Iegūti mehānismi:** specifiska T limfocītu imūnatbilde (celulāra imunitāte).

T palīgšūnas sintezē interleikīnus (piemēram, interferonu gamma → diagnostiska nozīme), kas aktivē makrofāgu aizsardzības mehānismus. Citotoksiskie T limfocīti lizē inficētos makrofāgus, tādējādi no tiem atbrīvojot TB.

### Aizsardzības mehānismu faktori, kas paaugstina tuberkulozes risku:

- **Malnutricija**, stress, veci vai jauni cilvēki, smēķēšana.
- Ilgtermiņa kortikoidu terapija (> 15 mg/dnn prednizolona vai tā ekvivalenta).
- Imūnsupresīvie (piemēram, antiTNF $\alpha$ ), citostatiskie medikamenti.
- **Cukura diabēts.**
- **Alkoholisms.**
- **Narkomānija.**
- **HIV infekcija, AIDS** (HIV/TBC koinfekcijas sastopamība Vācijā ir 4,5 %, tāpēc jāveic HIV testēšana) un citi imūnsupresīvi stāvokļi.
- Silikoze (siliko-tbc).
- Hodžkina, Nehodžkina limfoma, leukēmija, cita tipa audzēji.

**Nem vērā!** Intaktas imūnsistēmas gadījumā saslimst tikai 5–10 % ar TB inficēto, bērniem, kas jaunāki par pieciem gadiem, ir augstāks risks (līdz pat 40 %!), neārstētiem AIDS pacientiem ikgada TB risks ir 10 %.

### Tuberkulozes stadijas

1. **Latentā tuberkulozes infekcija** (LTBI). Persona ir inficēta ar *Mycobacterium tuberculosis* baktēriju, bet nav attīstījusies mikobaktērijas izraisītā tuberkulozes slimība.
2. **Primāra tuberkuloze.** Visas slimības izpausmes pēc pirmo slimības simptomu parādīšanās no jebkuras orgānu sistēmas.

3. **Postprimāra tuberkuloze:** orgānu tuberkuloze pēc sākotnējās infekcijas vai primārās tuberkulozes pēc latentā perioda (līdz pat gadu desmitiem), aptuveni 80 % plaušu tbc, 20 % ārpusplaušu tbc.

**Aktīva / neaktīva tuberkuloze** Lai, pastāvot aizdomām par tuberkulozi, noteiktu tās aktivitāti, nepieciešama rentģenoloģiska kontrole. **Tuberkulozes aktivitātes pazīmes:**

- kavernas ar savienotājbronhu;
- aizēnojums (perēklis), iespējami ar pavadošu pleirītu;
- iepriekš esoša perēkļa palielināšanās dinamikā;
- patogēnu pierādīšana.

### **Latentā tuberkulozes infekcija (LTBI)** [A16.9] un **primārā tuberkuloze** [A16.7]

Pozitīvs tuberkulīna ādas tests un gamma-interferona tests rodas sakarā ar T limfocītu sensibilizāciju aptuveni astoņu nedēļu latentā perioda pēc pirmā kontakta ar *M. tuberculosis*. Bez tipiskas radioloģiskas vai klīniskas slimības izpausmes šāds stāvoklis tiek uzskatīts par latentu tuberkulozes infekciju (LTBI). Savukārt, ja radioloģiski vizualizē primāro kompleksu (specifisku intrapulmonālu perēkli (Gona perēkli) ar lokālu limfmezglu reakciju) vai citas patoloģiskas izmaiņas (infiltrāti), tad tā jau būs primāra tuberkuloze. Šādi gadījumi bieži ir asimptomātiski, bet šādos gadījumos var būt arī B simptomātika (sk. tālāk). Viduseiropā primārais komplekss reti, bet ir sastopams ārpus plaušām (mandeles, gremošanas trakts).

Daļā gadījumu jau primārās infekcijas gadījumā pa asinsvadu gaitu var izsekot nelielus, diskrētus perēkļus mikrobojājumus (*minimal lesions*). Vēlāk tie reaktivācijas gadījumā var būt izejas punkts postprimārai orgānu tuberkulozei (arī ārpusplaušu). Mikrobojājumi var veidoties jebkurā orgānā, tomēr lielākoties tos sastop plaušu galotnēs (bieži vizualizējami tikai DT).

Fakultatīvi primāras tuberkulozes simptomi

B simptomātika:

- subfebrila temperatūra, neskaidras etioloģijas klepus, svīšana naktī, apetītes zudums, nogurums;
- mezglainā eritēma (*erythema nodosum*) (reti).

Retāk: *keratoconjunctivitis phlyctaenulosa*.

**Primārās tuberkulozes komplikācijas un citas izpausmes:**

1. INTRATORAKĀLO LIMFMEZGLU TBC.
2. TUBERKULOZS PLEIRĪTS.
3. TUBERKULOZES MENINGĪTS.
4. MILIĀRA TBC.
5. KAZEŪZA PNEIMONIJA (slikta prognoze bez terapijas).
6. LANDOŽĪ (*Landouzy*) SEPSE (*SEPSIS TUBERCULOSA ACUTISSIMA*). Reta komplikācija imūndeficīta, AIDS gadījumos, bieži vien letāls iznākums pāris dienu laikā.

## 1. Intratorakālo limfmezglu tuberkuloze [A15.4, A16.3]

Primāras tuberkulozes gadījumā var palielināties ne tikai hilārie, bet arī paratraheālie limfmezgli.

### Diferenciāldiagnoze

- **Sarkoidoze** (rtg: policikliski norobežota simetriska plaušu saknes paplašināšanās).
- **Plaušu vēzis**, metastāzes.
- **Hodžkina, Nehodžkina limfoma.**

### Komplikācijas

- Reti hematogēna vai bronhogēna izplatība.
- **Atektāze** sakarā ar tuberkulozi izmainītu limfmezglu izraisītu bronha kompresiju (klasiski bērniem). Ja šādos gadījumos tiek skarta vidusdaiva, attīstās **Vidusdaivas sindroms** [J98.0]: rtg tipiski (PA projekcijā): labās sirds robežas izzušana, laterālā projekcijā: ķīļveida aizēnojums ventrāli; DD: plaušu vēzis.

## 2. Tuberkulozs pleirīts [A15.6, A16.5]

**Sastopamība** Primārs tuberkulozs pleirīts parasti attīstās vienlaikus vai ļoti ciešā saistībā ar primāru plaušu tuberkulozi. Postprimārs tuberkulozs pleirīts visbiežāk attīstās sakarā ar tiešu subpleirāla vai pleirai blakus esoša perēkļa izplatību, retāk hematogēna (arī bilaterāli) izplatība.

**Klīniskā aina** Dažreiz sākotnēji var būt “sausss” pleirīts (*pleuritis sicca*) ar sāpēm krūškurvī elpojot, auskultatori dzird tipisko pleiras berzes troksni. Biežāk tomēr tas manifestējas kā eksudatīvs pleirīts ar šķidrums pleiras telpā.

Ja pleirīts pavada postprimāru plaušu tuberkulozi, pleiras punktātā tiešā preparātā nevar noteikt izraisītāju, jo baktēriju skaits ir niecīgs. Bakterioloģiskā uzņēmumā aptuveni 20 % izdodas izdalīt ierosinātāju. Pleiras punktāts parasti ir dzintara nokrāsas eksudāts ar limfocitāru pārsvaru un zemu glikozes līmeni. Torakoskopiski ņemtu biopsiju gadījumā aptuveni 90 % histoloģiski vēro granulomatozi epiteloīdas pleiras pārmaiņas.

## 3. Miliāra tuberkuloze [A19.0–A19.9]

Hematogēna izplatība lielākoties šajos orgānos: plaušās, smadzeņu apvalkos, aknās, liesā, nierēs, virsnierēs.

Tādējādi izšķir šādas norises formas:

- **Plaušu forma** (visbiežāk): rtg: sīkgraudaini, labi norobežoti difūzi aizēnojumi (“Sniega vētra”).
- **Meningeāla forma – tuberkulozs meningīts** (Vācijā reti, īpaši bērniem, bet tik un tā svarīga DD): drudzis, galvassāpes, sprandas stīvums u. c. meningīta simptomi; miliāri tuberkuļi acu mugurējā sienā, bazāls meningīts, LP.
- **Tifoīda forma**: tīfam līdzīga simptomātika.

**Piezīme.** Urīnpūšļa vēža gadījumā terapijas nolūkos ievadot *M. bovis BCG* urīnpūslī, var rasties hematogēna diseminācija; prettuberkulozes terapija.

## **Postprimāra tuberkuloze** [A15.0–A19.9]

### **Rašanās varianti**

1. Bieži **endogēnu perēkļu** ar dzīvotspējīgām TB vai LTBI **reaktivācijas gadījumā**.
2. Retāk – eksogēna reinfekcija.

Postprimāra tuberkuloze visbiežāk skar plaušas, taču var manifestēties citos orgānos, ja tajos radušies mikrobojājumi (*minimal lesions*).

- Plaušu tbc: aptuveni 80 % gadījumu.
- Ārpusplaušu tbc: aptuveni 20 % gadījumu:
  1. ekstratorakālie limfmezgli;
  2. pleira;
  3. uroģenitālais trakts;
  4. kauli / locītavas;
  5. retāk citi orgāni (gremošanas trakts, āda, smadzeņu apvalki, CNS).

## **Agrīns infiltrāts un kavernoza plaušu tuberkuloze** [A15.0-3; A16.0-2]

Reaktivējoties vecam apikālam perēklim, attīstās tā sauktais **agrīnais (Assmann) infiltrāts**, kas galvenokārt lokalizējas **infra- vai retroklavikulāri**. **Klīniskā aina** nav klasiska: iespējama subfebrila temperatūra, apetītes zudums, klepus, svīšana naktīs. Saņemot specifisku terapiju, šāda agrīna infiltrāta prognoze ir laba. Ja tas nesadzīst, var veidoties agrīna kaverna (nejaukt ar primāru kavernu primāras tuberkulozes gadījumā). Tai savienojoties ar bronhu, veidojas “atvērtā” plaušu tuberkuloze ar izraisītāja noteikšanu krēpās.

Ja pacientam rentģenoloģiskā monitorēšanā konstatē strauju sākotnēji nelielas kavernas palielināšanos, jādomā par **balonveida kavernu** (vārsta slēgšanās drenējošā bronhā). Tai tipiski – ir baktēriju daudzuma izteikta samazināšanās krēpās, lai arī kaverna palielinās izmērā.

### **Hroniska kaverna var sadzīt:**

1. Atstājot zvaigžņveida formas rētu.
2. Ar piepildītas kavernas izskatu – iekapsulēts kazeozs fokuss.
3. Atvērta tipa kavernas dzišana – cistiska kavernas dzišana.

### **Diferenciāldiagnoze apļveida aizēnojumam rentģenā:**

1. Tuberkuloza kaverna.
2. Emfizematoza bulla.
3. Bronhektāzes.
4. Plaušu cista.
5. Destruēts tumors.
6. Plaušu abscess.
7. Ehinokoka cista.
8. Normāla svītrveida zīmējuma summācija.

### **Tuberkulozas kavernas rentģenoloģiskās pazīmes:**

1. Izgaismojums.
2. Apļveida aizēnojums.
3. Drenējošais bronhs (DT).



### **Kavernozas plaušu tuberkulozes komplikācijas:**

1. **Infekciozs apkārtējiem.**
2. **Diseminācijas risks:** iespējama bronhiāla tbc, kazeoza pneimonija, miliāra tbc, sepse.
3. **Plaušu asiņošana.**
4. **Spontāns pneimotorakss.**
5. **Kavernas sienīņas vēzis.**
6. Elpošanas mazspēja un plaušu sirds (*cor pulmonale*).
7. Amiloidoze.
8. Aspergiloma.

### **Tuberkuloma** [A16.9]

Izteikta imūndeficīta gadījumā var attīstīties tuberkuloma (fibrotiski organizēts cirkulārs fokuss). Nav simptomu, nav riska pacientiem vai apkārtējiem (kamēr nav slimības aktivitātes pazīmju), taču to plaušās ir grūti diagnosticēt, ja nav izveidojies sakaļķojums. Cerebrāla tuberkuloma ar vai pēc tuberkuloza meningīta var radīt intrakraniāla veidojuma simptomātiku.

### **Īpašas klīniskas izpausmes hiv pozitīviem tuberkulozes pacientiem** [B20]

- Bieži negatīvs tuberkulīna ādas tests; pie samazināta CD4 skaita reducēta IGRA jutība.
- Biežākā lokalizācija: plaušu apakš- vai viduslauki.
- Bieži radioloģiski neizteikta atrade.
- Parasti neveidojas kavernas.
- Biežāk limfmezglu un CNS manifestācijas.
- Bieži negatīva krēpu mikroskopija.
- Miliāra norise.
- Samazinoties T šūnu skaitam < 100/μl, biežākas kļūst diseminētas formas līdz pat Landozī sepsei.
- Saistībā ar antiretrovirālās terapijas uzsākšanu parasti pirmo nedēļu laikā pēc tb terapijas sākšanas var attīstīties imūnrekonstitūcijas sindroms (IRIS).
- DD: slimības, ko izraisa vides mikobaktērijas, piemēram, *M. avium* (diferencē, veicot PKR un uzsējumus).

### **Tuberkulozes diferenciāldiagnoze**

Bakterioloģiski nosakot ierosinātāju (pozitīvs uzsējums, pozitīva mikroskopija ar pozitīvu nukleāro skābju amplifikācijas testu), diagnoze nav apšaubāma. Ja patogēna noteikšana nav bijusi veiksmīga, jāpatur prātā visas iespējamās diferenciāldiagnozes, arī plaušu vēzis! Savukārt plaušu vēzis ir visbiežākā diagnoze tuberkulozes gadījumiem, kas noteikti tikai autopsijā.

## Tuberkulozes diagnostika

**Tuberkulozes gadījumā ir nespecifiski simptomi**, bieži sastopama kļūdaina diagnoze, tāpēc ir svarīgi domāt par **tuberkulozes iespējamību**. Aptuveni 15 % gadījumu nenovēro simptomus (tā ir gadījuma atrade, veicot medicīniskas pārbaudes).

### 1. Anamnēze

- Tuberkulozes gadījumi ģimenē vai apkārtējo vidē?
- Tuberkuloze paša anamnēzē?
- Pretestību mazinoši faktori / slimības?
- Dzīvo valstī ar augstu tuberkulozes saslimstību, iespējams tuvs kontakts ar šīs slimības riska grupām?

### 2. Klīniskā aina

- Iespējama asimptomātiska norise vai:
- **vispārīgi simptomi**: subfebrila temperatūra, svara zudums, svīšana naktīs, vājums;
- **respiratori simptomi**: klepus, krēpas, elpas trūkums, sāpes krūtīs, asinsspļaušana.
- Laboratoriski: iespējams, nespecifiski iekaisīgie rādītāji, piemēram, paaugstināts EĢA.

### 3. Rentģenoloģiski

rtg PA un LL projekcijā. Nelielus retroklavikulārus aizēnojumus rtg var dažreiz arī neredzēt → diagnosticē ar DT. Ja ir aizdomas par nesenu infekciju, **rtg kontrole**, agrākais, pēc trim mēnešiem.

### 4. Bakterioloģiska izmeklēšana

Materiāls: krēpas (2–3 reizes divas vai trīs dienas pēc kārtas, nepieciešamības gadījumā provocējot), kuņģa skābe (2–3 reizes bērniem vai, pastāvot kontraindikācijām, veikt bronhoskopiju), bronhoskopiski iegūts sekrēts vai BAL, urīns un fēces (3 reizes, ja aizdomas par urīģenitālu vai abdominālu tuberkulozi), priekšroka dodama endoskopiskiem biopātiem, likvors (aizdomas par tuberkulozu meningītu), iztriepes (āda, gļotādas), punkcijas (piemēram, limfmezgls), histoloģisks materiāls (bronhoskopiski, torakoskopiski, biopsiju veidā vai operatīvā veidā iegūts), menstruālās asinis, ja aizdomas par uroģenitālo tuberkulozi, vai histoloģiska un bakterioloģiska placentas izmeklēšana.

**Uzmanies!** Nedrīkst fiksēt formalinā!

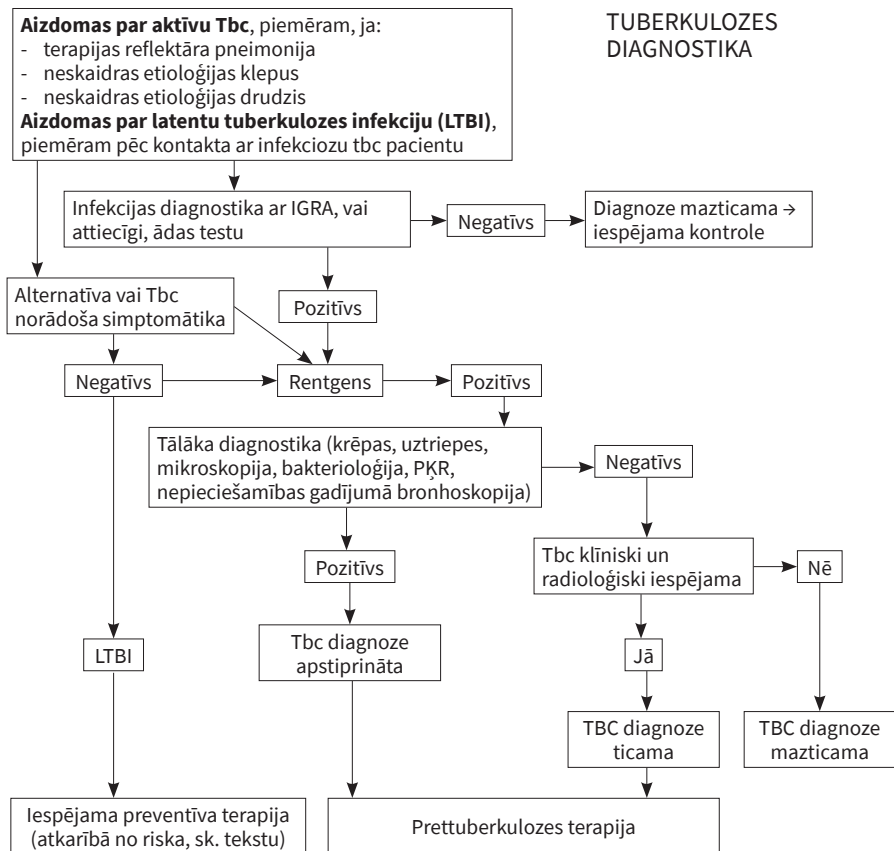
- **Mikroskopiski** (Cīla-Nēlsena (*Ziehl-Neelsen*) vai fluorescējošs krāsojums). Negatīva atrade nenozīmē, ka nav aktīva tuberkuloze, jo mikroskopiski tā ir pozitīva, ja ir  $10^4$  baktēriju/ml. Neievērojot sterilitāti, pozitīvs rezultāts arī 100 % nenorāda uz tbc, jo iespējama kontaminācija ar apkārtējās vides mikobaktērijām, kas arī ir acidorezistentas.
- Bakterioloģija: pozitīvs uzsējums pierāda aktīvu tbc, savukārt negatīvs to pilnībā nenoliedz.

#### Metodes:

- Uzsējuma uz cietajām barotnēm atbilde sagaidāma pēc 3–4 nedēļām, bet iespējams gaidīšanas laiks pat līdz 12 nedēļām.
- Uzsējuma uz šķidrājām barotnēm (BACTEC) – atbilde pēc 1–2 nedēļām.

- **Nukleīnskābju amplifikācijas tehnika (NAT):** piemēram, PQR ilgst 1–2 dienas, kontrolei nepieciešams ar otro paraugu pierādīt pozitivitāti, pēc iepriekš pārslimotas tuberkulozes tests vismaz gadu un pat ilgāk var būt pozitīvs.
  - **Uz PQR balstīts rezistences eksprestests** (piemēram, automātiska reālā laika PQR) ļauj tieši uz mikroskopiski pozitīva (vai bakterioloģiski pozitīva) izmeklējamā materiāla noteikt jutību pret vismaz rifampicīnu un atkarībā no testa izoniazīdu, kā arī iespējams pret citiem, piemēram, otrās līnijas medikamentiem un tiek bieži izmantota īpaši MDR tbc aizdomu gadījumā.
  - Jaunākās iespējas, piemēram, DNS pirkstu nospiedumu, MIRU VNTR tipēšana; pilna genoma sekvencēšana / nākamās paaudzes sekvencēšana u. c.
5. **Gamma-interferona tests** (*interferon  $\gamma$  release assay, IGRA*): gamma-interferona produktu, ko izdala jutīgās T šūnas, noteikšana. *In-vitro* testēšanas metode, lai noteiktu infekciju, ko neietekmē BCG vakcīna vai lielākā daļa apkārtējās vides mikobaktēriju. Jutība (> 80 %) augstāka par tuberkulīna ādas testu, specifitāte (> 90 %) izteikti labāka. Testu var izmantot kā primāru vai papildtestu ar tuberkulīna ādas testu (bērniem) tuberkulozes infekcijas diagnostikai, piemēram, arī kā apstiprinošo testu pozitīva vai neskaidra tuberkulīna ādas testa gadījumā, īpaši pirms preventīvas terapijas, diferencēšanai no apkārtējās vides mikobaktērijām. Noteiktām cilvēku grupām (maziem bērniem, imūnsupresētiem) pieejamie dati vēl ir ierobežoti. Tāpat kā tuberkulīna ādas tests tas nediferencē latentu tuberkulozi no aktīvas slimības, kā arī vecu no svaigas infekcijas, līdz ar to, ja ir aizdomas par aktīvu tuberkulozi, testa rezultāts ir jāskatās kopējā kontekstā. Pieejami QuantiFERON-TB un arī T-SPOT TB testi.
6. **Tuberkulīna ādas tests** Intrakutāns Mantū (*Mantoux*) tests. Biežāk izmanto bērniem. Tiek izmantots PVO references ieteiktais tuberkulīns PPD RT23. Intrakutānu injekciju veic apakšdelma ventrālajā virsmā ar divām tuberkulīna vienībām PPD RT23 0,1 ml. Pēc 48 (72 h) nosaka indurācijas (nevis apsārtuma!) lielumu. Interpretāciju orientē uz konkrētā pacienta risku. Pēc kontakta ar infekciozu tuberkulozes pacientu par 5 mm lielāka indurāciju uzskata par pozitīvu, lielāku par 15 mm – par stipru reakciju. Tests kļūst pozitīvs aptuveni astoņas nedēļas pēc infekcijas sākuma. Viltus pozitīvs rezultāts var veidoties pēc BCG vakcīnas vai krusteniskās reakcijas ar apkārtējās vides mikobaktēriju infekciju dēļ. Tāpēc pozitīvs tests būtu jāprecizē ar specifisko IGRA. Negatīvs tests pieaugušajiem (jutība aptuveni 70 %) nenoliedz tuberkulozes esamību. Iemesli viltus negatīvam rezultātam ir ļoti akūta tuberkuloze (piemēram, miliāra tbc, tuberkulozs meningīts); iedzimti, jatrogēni vai iegūti imūndeficīti (piemēram, AIDS); sarkoidoze, Hodžkina un Nehodžkina limfoma, jauni vai veci pacienti, stāvoklis pēc vīrusinfekcijām (masalas, cūciņas, vējbakas, gripa), kā arī aptuveni sešas nedēļas pēc dzīvās vakcīnas saņemšanas. Vispiemērotāk tuberkulīna ādas tests lietojams augstas infekcijas prevalences laikā, tāpēc tas mērķtiecīgi izmantojams augsta infekcijas riska gadījumā, nevis kā skrīninga metode.

## 7. Tuberkulozes granulomas histoloģiska noteikšana



## Terapija

Jebkura aktīva tuberkuloze ir jāārstē. Aktīva tuberkuloze, ar ARB izdalīšanu, **ir jāizolē**. Smagos vai komplikētos tuberkulozes gadījumos, ja ir diagnostikas vai ārstēšanas problēmas, pacienta aprūpe stacionārā, īpaši, ja aprūpi nevar adekvāti nodrošināt mājās apstākļos.

### 1. Vispārīgie principi:

- **Blakusslimību uzraudzība.**
- **Smēķēšanas atmešana un atturēšanās no alkohola lietošanas.**
- **Simptomātiska terapija:**
  - Kairinoša klepus gadījumā – pretklepus preparāti.
  - Iespējamās obstrukcijas ārstēšana.
  - Šķidrums pleiras telpā aspirēšana u. c.

## 2. Prettuberkulozes medikamenti:

Pirmās rindas vai standartmedikamenti, pie kuriem mūsdienās vairs netiek pieskaitīts streptomīcīns.

**Uzmanies!** Bērniem cita dozēšanas sistēma, ņemot vērā vecumu, svaru vai ķermeņa virsmas laukumu.

- **Izoniazīds (H)** (5 mg/kg; dienas deva 200–300 mg).  
**Blaknes** Bieži transamināžu paaugstināšanās, retāk hepatīts, polineuropātija, epilepsijas gadījumā – krampju lēkmes u. c.  
**Profilakse** Piridoksīns – B<sub>6</sub> vitamīns (40–80 mg dnn).  
**Kontrindikācijas** Aknu bojājumi, polineuropātijas, epilepsija u. c.
- **Rifampicīns (R)** (10 mg/kg; dienas deva 450–600 mg).  
**Blaknes** Bieži transamināžu paaugstināšanās, holestāze; reti hepatīts, anafilaktiska reakcija, trombocitopēnija, gripas-sindroms pie intermitējošas terapijas (druzdīs, drebuļi, muskuļu / locītavu sāpes, iespējamās ādas reakcijas, astmas lēkmes, imūna trombocitopēnija, hemolītiska anēmija).  
**Mijedarbība** Ar daudziem preparātiem, piemēram, ar proteīnāžu inhibitoriem un NNRTI HIV infekciju gadījumā; spēcīgs enzīmu induktors, piemēram, samazinās hormonālo kontracepcijas un pretkrampju medikamentu efektivitāte.  
**Kontrindikācijas** Aknu slimības u. c.
- **Pirazinamīds (Z)** (25 mg/kg, dienas deva 1500–2500 mg).  
**Blaknes** Bieži transamināžu paaugstināšanās, hepatīts, slikta dūša, *flush*, miopātijas, artralģijas, hiperurikēmija u. c. → nieru funkcijas, transamināžu, urīnskābes kontrole.  
**Kontrindikācijas** Nieru mazspēja, aknu slimības, podagra.
- **Etambutols (E)** (dienas deva 800–1600 mg).  
**Blaknes** Reti retrobulbārs neirīts: kontrole pie oftalmologa; ja pasliktinās nieru funkcija – devas samazināšana.  
**Kontrindikācijas** Redzes traucējumi, nieru mazspēja.

Lai samazinātu sekundāras rezistences attīstīšanos, vienlaikus kombinē vairākus prettuberkulozes medikamentus: ja nav datu par rezistenci, sākotnējā terapijas iniciālajā fāzē veido četru medikamentu kombinācija. Slimības stabilā fāzē kombinē izoniazīdu un rifampicīnu. Standartterapijas ilgums vismaz seši mēneši, komplikētas tuberkulozes gadījumā – 9–12 mēneši: piemēram, imūnsupresētiem pacientiem (piemēram, AIDS), recidīvu vai komplikāciju, tuberkuloze meningīta gadījumā.

**Nekomplicētas tuberkulozes standartterapija pieaugušajiem:** terapijas ilgums seši mēneši.

Izoniazīds	} 2 mēneši	Izoniazīds	} 4 mēneši
Rifampicīns			
Pirazinamīds			
Etambutols			

Pēc terapijas beigām atkarībā no recidīva riska pacients tiek regulāti kontrolēts līdz pat diviem gadiem (reizēm arī ilgāk).

Ja ir šaubas par pacienta līdzestību, medikamentu uzņemšana ir jāuzrauga (*directly observed treatment, DOT*). Medikamentu kombinācijas līdzestību uzlabo.

**Rezistence** Ir sastopami dabiskas izcelsmes *M. tuberculosis* celmi, kas ir rezistenti pret prettuberkulozes medikamentiem (**primāra rezistence**). Taču, ja kombinācijterapija ir adekvāta, tie neizraisa problēmas. Neadekvātas tuberkulozes terapijas gadījumā notiek rezistentu mutantu selekcija (sekundāra rezistence). PVO izšķir rezistenci iepriekš ārstētiem un neārstētiem pacientiem.

**Vienkāršā vai monorezistence** (*single drug resistance, SDR*): Vācijā aptuveni 13 %.

**Īpaša forma ir multirezistence** (*multidrug resistance, MDR*): ierosinātāji ir rezistenti vismaz pret H+R. Vācijā vidēji 3 %, taču pacientiem no valstīm ar šo rezistences problēmu prevalence ir augstāka (īpaši pacientiem no bijušajām Padomju Savienības valstīm). Augsti rezistenti tuberkulozes celmi (XDR celmi) ir rezistenti arī pret noteiktiem otrās rindas preparātiem.

### **Rezerves jeb otrās izvēles medikamenti**

Tiem ir vājāka iedarbība un/vai izteiktākas blaknes.

**Indikācijas** Aizdomas vai pierādīta rezistence; kontraindikācijas vai pirmās izvēles medikamentu nepanesamība.

- Injicējami medikamenti – amikacīns, kanamicīns un kapreomicīns.
- Orālie jaunās paaudzes fluorhinoloni – levo- un moksifloksacīns.
- Orāli bakteriostatiski preparāti – etionamīda / protionamīds, cikloserīns / terizidons, paraaminosalicilskābe, rifabutīns un rifapentīns.
- Medikamenti ar neskaidru darbību – klofazimīns, linezolid, amoksicilīns / klavulānskābe, tiocetazons, klaritromicīns, imipenēms un augstas devas izoniazīdi (*H vai INH*).

Multirezistentas tuberkulozes gadījumā ārstēšanas kurss ir krietni ilgāks (18–24 mēneši). Lietošanai pieejami kļūst arī jauni prettuberkulozes preparāti delamanīds un bedakvilīns, kas gan pagaidām lielākoties rezervēti MDR/XDR-TB ārstēšanai. Multirezistentas tuberkulozes ārstēšana jāsāk pēc saskaņošanas ar ekspertiem pēc pašreizējām ārstēšanas rekomendācijām.

### **Nem vērā!**

- Jebkurā gadījumā censties noteikt / izolēt ierosinātāju (rezistences noteikšana!). Ja ir aizdomas par MDR-TB, jāizmanto ātrie rezistences noteikšanas testi.
- Ārstēšanā neizmantojot tikai vienu medikamentu (monoterapijas tālākas rezistences risks un indukcija).
- Pastāvīgi kontrolēt orgānu sistēmu funkciju, kuri pakļauti medikamentu blakusparādībām: aknu funkcija pie H, R, Z; oftalmoloģiska kontrole, lietojot E, nieru funkcija un audiogrammas kontrole, ja lieto aminoglikozīdus u. c.
- Tieši uzraudzīt medikamentu lietošanu.

### **Tuberkulozes terapijas īpatnības HIV pozitīviem tuberkulozes pacientiem:**

Atšķirīgas antiretrovirālās terapijas mijiedarbības un paaugstināta imūnās rekonstitūcijas sindromu (TB IRIS) dēļ tuberkulozes terapija HIV pozitīviem pacientiem būtu jāsāk

pieredzējušiem speciālistiem. Saņemot prettuberkulozes terapiju, HIV pozitīviem pacientiem biežāk nekā HIV negatīviem pacientiem novēro nevēlamas medikamentu blaknes un mijiedarbības. Malabsorbcijas vai diarejas gadījumā var būt nepieciešama seruma prettuberkulozes medikamentu līmeņa noteikšana. Pēc kontakta ar infekciozu tuberkulozes pacientu HIV pozitīvām kontaktpersonām ir jāsaņem profilaktiska terapija.

### 3. Iespējamās indikācijas papildus inciālai terapijai ar kortikosteroīdiem

Tuberkulozes meningīts, perikardīts, peritonīts un virsniņu mazspēja.

### 4. Ķirurģiska ārstēšana

Neveiksmīgas prettuberkulozes terapijas gadījumā (piemēram, milzīgas kavernas, MDR) ir iespējama arī ķirurģiska rezekcija.

**Prognoze** Laikus sākot adekvātu terapiju, ņemot vērā rezistences iespējamību, tuberkuloze ir izārstējama. Prognoze pasliktinās, ja ir zema līdzestība, multirezistence un smagas blakusslimības, kā arī liels pacienta vecums.

### Tuberkulozes profilakse

- **Pacientu ar atvērtu plaušu tuberkulozi** izolēšana → tās pārtraukšanai jāņem vērā individuāli faktori (baktēriju daudzums krēpās, rezistence, atbilde uz terapiju, pacienta sadarbība): nekomplētas tuberkulozes gadījumā līdz trīs mikroskopiski krēpu izmeklējumi ir negatīvi (pēc tuberkulozes terapijas uzsākšanas parasti aptuveni pēc 2–3 nedēļām). Tikai ar pozitīvu uzņēmumu pierādīta plaušu tuberkuloze ir mazāk infekcioza nekā jau mikroskopiski pozitīva (ierosinātāju daudzums krēpās ir lielāks).

**Nem vērā!** Adekvāta pacienta (klepus higiēna) un personāla, t. i., kontaktpersonu, (uzturēties pietiekamā attālumā, personīgie aizsarglīdzekļi, piemēram, respirators u. c.) izturēšanās un uzvedība.

- **Higiēnas, dezinfekcijas, sterilizēšanas pasākumi.**
- **Veselības aizsardzības iestāžu darbība un vides uzraudzība:** jaunu infekciozu / sliktu pacientu apzināšana. Jānovērš tālāka slimības izplatīšanās.
- Medikamentoza profilakse ar H 9 mēnešus:

**Deva** Pieaugušajiem 5 mg/kg dienā (maksimālā dienas deva 300 mg).

**Priekšnosacījumi** H panesamība, nav kontrindikāciju (aknu slimības, psihozes), pieņemta ierosinātāja jutība uz medikamentu, noliegta orgānu tuberkuloze.

**Indikācijas** Pacienti ar pozitīvu gamma-interferona testu un/vai pozitīvu tuberkulīna ādas testu vai pierādītu testa konversiju no negatīva uz pozitīvu, īpaši:

- HIV inficētiem, vai pacienti ar citas ģenēzes organisma pretestības traucējumiem vai imūnsupresijas gadījumā (orgānu transplantācijas, pacienti, kas saņem antiTNF-alfa terapiju).
- Bērniem (svarīgi: H deva 200 mg/m<sup>2</sup>).
- Pacientiem ar citiem riska faktoriem, kas veicina tuberkulozes attīstību.

Alternatīva profilaktiska terapija ar H+R (dozēšana analoga to monoterapijai) 3–4 mēnešus vai R (10 mg/kg dienā pieaugušajiem, maksimālā dienas deva 600 mg) 4 mēnešus. Daudzsoļošs ir arī īslaicīgs kurss ar H un rifapentīna lietošanu vienreiz nedēļā augstākās vienreizējās devās un 12 nedēļas ilgi; rifapentīns Vācijā gan pagaidām

nav pieejams. Noteiktos apstākļos veseliem cilvēkiem ir pieļaujama nogaidoša un uzraugoša terapija ar rentgenoloģisku kontroli pēc tās. To rekomendē arī cilvēkiem, kas vecāki par 50 gadiem, paaugstināta H-inducēta hepatītu riska dēļ.

- Tuberkulozes medikamentoza profilakse  
Kontaktpersonām medikamentoza profilakse ar H vēl negatīva IGRA vai attiecīgi tuberkulīna ādas testa gadījumā latentas tuberkulozes infekcijas (LTBI) novēršanai ir nepieciešama tikai dažos gadījumos (piemēram, bērniem, HIV inficētiem cilvēkiem izteikti augstāka saslimstības riska dēļ). Ja tuberkulīna ādas tests jeb attiecīgi IGRA saglabājas negatīvs arī pēc trijiem mēnešiem, terapiju var pārtraukt. Savukārt, ja novēro pozitīvu reakciju un radioloģiski tuberkulozi noliež, kas pieprasa ārstēšanu, medikamentu profilaksi turpina vēl 6 mēnešus.

**Piezīme.** Aktīva vakcinācija ar *M. bovis BCG* (*Bacillus Calmette-Guerin*), kas ir novājināta dzīvā vakcīna, Vācijā pēc vakcinācijas komisijas lēmuma kopš 1998. gada vairs netiek ieteikta → iemesli: 1) nav efektīva visos gadījumos, 2) blaknes, 3) zema TB izplatība Vācijā.

- **Globāls plāns TB apturēšanai** (informācija internetā: [www.who.int/tb/strategy/en/](http://www.who.int/tb/strategy/en/)).

## Netuberkulozas mikobaktērijas [A31.9]

**Sinonīmi** Apkārtējās vides mikobaktērijas, nosacīti patogēnās mikobaktērijas, atipiskas mikobaktērijas.

**Epidemioloģija** Netuberkulozās mikobaktērijas (NTM) ir sastopamas augsnē un ūdenī visā pasaulē dažādā sadalījumā un izplatībā un noteiktos apstākļos ir patogēnas cilvēkiem.

**Ierosinātājs Ernesta Ranaiona (Runyon) NMT iedalījums** (1959) (pēc pigmentācijas un augšanas ātruma bakteriālajās kultūrās):

### 1. Lēni augošas NTM:

- ftochromogēnas: piemēram, *Mycobacterium kansasii*, *M. marinum*;
- sktochromogēnas: piemēram, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. goodii*;
- nehromogēnas: piemēram, *M. avium* ar 28 serovariantiem, kas savā starpā ir ļoti līdzīgi un rutīnas izmeklējamās nav atšķirami, un *M. intracellulare*, *M. ulcerans*, *M. malmoense*, *M. xenopi*.

### 2. Ātri augošas: piemēram, *M. fortuitum* / *peregrinum*, *M. chelonae* / *abscessus*.

Tā kā NTM jaunatklāto sugu skaits pastāvīgi pieaug (2016. gadā jau aprakstītas ap tuveni 170 apstiprinātas sugas), pēc Amerikas Torakālo slimību biedrības (*American Thoracic Society, ATS*) ieteikuma, tās iedala pēc klīniskās ainas (plaušu slimības, limfadenīts, ādas / saistaudu / mīksto audu skaršana, diseminēta slimība – sk. tālāk).

## Inficēšanās ceļš un infekcijas pārnešana

**Inficējas lielākoties no piesārņota ūdens** (dabiskie ūdeņi, dzeramais ūdens) un augsnes (zeme, netīrumi), bet iespējams arī no biofilmām (filtri, caurules), pa gaisu (putekļi) un ierīcēm (piemēram, katetri, bronhoskopi). **Pārnešana no cilvēka cilvēkam nav dokumentēta. Netuberkulozas mikobakteriozes riska faktori ir imūnsistēmas novājināšanās**



(īpaši HIV, kaula smadzeņu pārstādīšana, smēķēšana, alkoholisms), plaušu slimības (piemēram, HOPS, iepriekšējās mikobakteriālas slimības, pneimokoniozes, bronhektāzes, plaušu karcinoma, emfizēma, cistiska fibroze, krūškurvja deformācijas), kā arī ģenētiski noteikta paaugstināta uzņēmība (ģenētiski defekti IFN gamma/IL-2 asī). Ir saistība starp bronhektāzēm un fokālu plaušu NTM infekciju īpaši sievietēm postmenopauzē ar noteiktām pazīmēm (piemēram, skolioze, piltuvveida krūškurvis, mitrālās vārstules prolaps, Lēdijas Vindermīras (*Lady Windermere*) sindroms).

**Klīniskā aina** Atkarībā no inficētā cilvēka imūnsistēmas stāvokļa un mikobaktērijas sugas ir iespējama diezgan atšķirīga klīniskā aina:

1. **Tuberkulozei līdzīga plaušu slimība**, īpaši, ko izraisa *M. kansasii* un *M. avium* / *M. intracellulare*, retāk *M. xenopi* ar variablu klīnisku un radioloģisku manifestāciju (kavernas, infiltrāti) un atšķirīgu progresijas tendenci. *M. chelonae* / *abscessus* plaušu infekcija bērniem ar cistisko fibrozi, kas jaunāki par 15 gadiem (3–5 %). Pieaugušajiem ar cistisko fibrozi parasti sastopama tikai *M. avium* infekcija (5 %). Līdz ar to mukoviscidozes pacientiem tiek ieteikts ikgadējs NTM skrīnings. Reta forma ir hipersensitivitātes pneimoniīts (izraisa *M. avium*; “karsto cauruļu plauša”, ja bieži mazgājas vannā, ar subakūtu slimības sākumu: elpas trūkumu, klepu, drudzi). Radioloģiski difūzas infiltratīvas izmaiņas ar mezgliņiem visos plaušu laukos.
2. **Cervikāla limfadenopātija**, bieži bērnu vecumā, ko izraisa *M. avium* / *M. intracellulare* un *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. kansasii* u. c. Lielākoties vienpusēja nesāpīga limfmezglu palielināšanās, kas var saplūst un veidot fistulas.
3. Mīksto audu, kaulu un ādas infekcijas, piemēram:
  - ***M. marinum***: granulomas, lielākoties uz rokām, elkoņiem vai ceļgaliem cilvēkiem, kas strādā zivju pārstrādē, peldētājiem, akvāriju turētājiem (“peldbaseina granuloma” A31.1).
  - ***M. ulcerans***: Buruli čūla (Austrālijā, Āfrikā, Centrālamerikā).
  - ***M. fortuitum* un *M. chelonae***: rets nozokomiālu brūču infekciju un injekcijas vietu abscesu ierosinātājs.
  - ***M. abscessus* un *M. fortuitum***: piemēram, krūšu kaula osteomielīts pēc atvērtās sirds operācijas.

#### 4. **Diseminēta infekcija, īpaši AIDS pacientiem:**

Lielākoties (> 90 %) *M. avium* / *M. intracellulare*.

*M. avium* / *M. intracellulare* izraisītu diseminētu infekciju visbiežāk novēro, ja T limfocītu skaits mazāks par 50/μL. Lielai daļai AIDS pacientu slimības agrīnās stadijās respiratorajā traktā var noteikt ierosinātāju. Izraisītāja rezervuārs ir gastrointestinālais trakts. Ņemot vērā slimību un iespējamās citas pavadošas infekcijas, grūti izšķirt, vai ir tikai mikobaktēriju kolonizācija, t. i., infekcija bez klīniskas nozīmes, vai slimība, ko nepieciešams ārstēt. Konstatējot ierosinātāju asinīs vai orgānu biopsiju materiālā, slimība ir jāārstē.

AIDS pacientiem ar izteiktu imūnsupresiju bieži vien attīstās diseminēta slimība daudzos orgānos, piemēram, aknās, liesā, tievajā zarnā, plaušās, limfmezglos un kaula smadzenēs.

**Klīniskā aina** Drudzis, svīšana naktīs, hroniska diareja ar sāpēm vēderā un svara zudumu. Rentgenoloģiskas izmaiņas plaušās ir mazāk izteiktas nekā tuberkulozes gadījumā, bet var būt tai līdzīgas. *M. avium* / *M. intracellulare* izraisīta diseminēta infekcija HIV negatīvām personām (piemēram, hematoloģiskiem pacientiem) parasti klīniski izpaužas kā neskaidras ģenēzes drudzis. *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus* un *M. heamophilum* diseminēta slimība parasti manifestējas ar multipliem subkutāniem mezgliņiem vai abscesiem, kuri var spontāni nodrenēties.

**Laboratoriski** Nespecifiskas pārmaiņas kā infekcijas izraisīta anēmija ar paaugstinātu feritīna līmeni, paaugstināts SF (30 %).

**Sono/DT** Iespējami palielināti mezenterālie un retroperitoneālie limfmezgli, hepatosplenomegālija.

### Diferenciāldiagnoze

- Pulmonālas manifestācijas gadījumā: tuberkuloze, dažādas etioloģijas pneimonijas, sarkoidoze u. c.
- Limfadenopātijas gadījumā: virālas infekcijas, limfoma, tuberkuloze u. c.
- Ādas infekcija: granulomas un citas etioloģijas ādas infekcijas.
- AIDS gadījumā: ļoti daudzas citas nozokomiālas infekcijas.

**Diagnostika** Anamnēze – klīniskā aina – ierosinātāja noteikšana (atkarībā no klīniskās ainas: krēpās – jāizmeklē vismaz trīs paraugi – urīnā, asinīs, fēcēs, biopsijas materiāls, ekscidēti limfmezgli cervikālās limfadenopātijas gadījumā, iespējama kaula smadzeņu punkcija). *M. avium* / *M. intracellulare* infekcijas bieži iespējams noteikt asins uzņēmumos. Radioloģiska diagnostika plaušu slimības gadījumā (RTG/DT *thorax*). Sugas identificēšana, izmantojot molekulāri bioloģiskās metodes (DNS sekvenču analīzes).

**Pēc Amerikas Torakālo slimību biedrības 2007. gada vadlīnijām, NTM izraisītas slimības diagnostikai ir nepieciešami šādi kritēriji**, kas visbiežāk sastopami, ja ierosinātāji ir *M. avium* / *M. intracellulare*, *M. kansasii* un *M. abscessus*.

### Klīniskā aina

1. **Pulmonālie simptomi** (klepus, krēpas, nogurums, drudzis, svara zudums, asinsspaušana).
2. **Radioloģiskās atrades:**
  - RTG *thorax*: infiltrāti ar nodulāru vai kavernožu struktūru un/vai
  - augstas izšķirtspējas DT: multifokālas bronhektāzes ar multipliem nelieliem nodulāriem perēkļiem.
3. **Noliegtas citas slimības** (piemēram, tuberkuloze – lielākoties pozitīvas ādas tests pie negatīvas IGRA, malignitāte).

**Mikrobioloģiski:** pamatā kā šķidrās, tā cietās barotnes.

**Uzmanies!** Inficēšanās ar piesārņotu krāna ūdeni!

1. Pozitīvs uzņēmums no vismaz diviem dažādiem krēpu paraugiem vai
2. pozitīvs uzņēmums no vismaz viena BAL parauga, vai
3. transbronhiāla vai cita plaušu biopsija (natīvs preparāts, bez fiksēšanas) ar attiecīgu histopatoloģisku atradi (granulomatozs iekaisums vai acidorezistentu nūjiņu noteikšana) un pozitīvs uzņēmums uz NTM vai vismaz viens pozitīvs krēpu uzņēmums vai BAL.

NTM aizdomu gadījumā, kad minētie kritēriji nav raksturīgi: kontrole dinamiskā, līdz ir drošs slimības pierādījums vai tā tiek noliegta.

**Terapija** NTM izraisītas slimības diagnoze nenozīmē, ka tūlīt nepieciešams arī sākt terapiju. Terapijas uzsākšana lemjama un tiek pamatota pēc individuālā ieguvuma / riska izvērtēšanas. Parasti terapiju veido trīs- vai četru medikamentu kombinācijas 24 mēnešus ilgi, taču atkarībā no NTM sugas var būt 6–12 mēneši ilgi. Internacionālo apvienību terapijas ieteikumi nav līdz galam vienoti un bieži ļoti kompleksi. Atšķirībā no tuberkulozes rezistences noteikšanas lietojums *in vitro* terapijas izvēlei nav pietiekami validēts, līdz ar to rezistences pārbaude pirms terapijas uzsākšanas tiek ieteikta tikai pie noteiktām sugām un tikai daļai no pieejamajiem medikamentiem (piemēram, makrolīdiem). Labs iemesls rezistences pārbaudei ir terapijas neefektivitāte un grūti ārstējamas NTM sugas (*M. valium* u. c.). Kopumā jāseko katra centra vai slimnīcas ieteikumiem.

### **Terapijā izmantojamie medikamenti:**

- Klasiskiem prettuberkulozes: rifampicīns (un tikai pieaugušajiem lietojamais rifabutīns), etambutols, streptomīns, izoniazīds.
- Makrolīdi (piemēram, klaritromicīns, azitromicīns).
- Hinoloni (moksifloksacīns, levofloksacīns, ciprofloksacīns).
- Protionamīds, amikazīcs, linezolid.
- Tetraciklīni un imipenēms (ātri augošu mikobaktēriju sugu gadījumā).
- Sulfonamīds, trimetoprimis / sulfametaksazols.
- Tigeciklīns darbojas, piemēram, pret *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*.

Var būt indicēta arī ķirurģiska ārstēšana (kombinācijā ar medikamentozu); cervikālas limfadenopātijas gadījumā ārstē tikai ķirurģiski.

Būtnībā atveseļošanās procesu var pozitīvi ietekmēt arī kopēja sistēmiskā un lokālā imūnā statusa uzlabošanās.

### **Terapijas problēmas**

- Ļoti plaša dažu mikobaktēriju sugu multirezistence.
- Neskaidra *in vitro* efektivitātes izmantojamība (taču papildinoši un sinerģistiski efekti kombinācijās).
- Monoterapijas gadījumā strauja rezistences attīstība.
- Lokāli difūzijas traucējumi jau bojātajos plaušu audos.
- Izmantoto substanču blaknes.
- Smagas blakusslimības.
- Mijiedarbība ar lietotajiem medikamentiem (piemēram, HIV: rifampicīns mijiedarbība ar PI).
- Bieži hroniska slimības gaita.
- Terapijas ilgums (lielākoties 1–2 gadi).
- Augsti recidīvu rādītāji.

**Profilakse** AIDS pacientiem ar T līdzētājšūnu skaitu < 50/μl, īpaši jau esošu nosacīti patogēnu slimību gadījumā, profilaktiska terapija (piemēram, azitromicīns un rifabutīns).

## **Sarkoidoze** [D86.9]

**Sinonīms** Benjē-Beka-Šaumaņa (*Besnier-Boeck-Schaumann*) slimība.

**Definīcija** Neskaidras ģenēzes multisistēmiska slimība, kurai raksturīga epiteloīdo šūnu granulomu veidošanās ar milzu šūnām bez centrālas nekrozes, kas visbiežāk skar plaušas, bet iespējama bojājuma veidošanās arī jebkurā citā orgānā.

**Epidemioloģija** Rietumeiropā prevalence 40 uz 100 000 iedzīvotāju, sastopamība 10 uz 100 000 gadā. Augstākie saslimstības rādītāji vērojami ASV melnādaino populācijā, kā arī Zviedrijā un Islandē. Visaugstākā slimības sastopamība 20–40 gadu vecumā; reti sastopama agrīnā, ģimenes forma.

### **Etioloģija**

- Nezināma.
- Ģenētiska predispozīcija (biežāk sastopama, ja ir kādam ģimenes loceklim, biežāk pie HLADQB1). Olbaltumvielas BTNL2 gēna mutācija (sestā hromosoma) paaugstina saslimstības risku. NOD2 (CARD-15) gēna mutācija 16p12-q21 hromosomā predispoņē ģimenes formai (Blaua (*Blau*) sindroms) vai spontānai agrīnas sarkoidozes formai (*early onset sarcoidosis*).

**Patogēnēze** Tipiskas ir **nekazeozas, epiteloīdas** granulomas ar Langhansa milzu šūnām un nelielu limfocītu infiltrāciju; vairākus kodolus saturošās milzu šūnas satur tā sauktos lamināros kalcija-proteīna ķermenīšus (Šaumaņa ķermenīši) un zvaigžņveidīgus ieslēgumus (asteroīdķermenīši). Histoloģiskā aina nav sarkoidozei specifiska → diferenciāldiagnostika: sarkoidozei līdzīgi bojājumi HIV infekcijas gadījumā u. c. (Diferenciāldiagnostika: tuberkuloze, tuberkulozās granulomās var redzēt centrālu nekrozi – kazeozi).

### **Patofizioloģija**

- T šūnu funkcijas traucējumi (celulāra imunitāte).
  - Negatīvs tuberkulīna ādas tests.
  - Samazināta limfocītu transformācija par imunoblastiem fitohemaglutinīna *in vitro* testā.
- Paaugstināta B šūnu aktivitāte (humorālā imunitāte): hipergammaglobulinēmija (50 %).

### **Kliniskā aina**

**A. Akūta sarkoidoze (Lēvgrēna sindroms [D86.8]):** aptuveni 10 % gadījumu.

Biežāk jaunām sievietēm.

#### **Tipiska triāde:**

- **(ceļgala locītavas) artrīts;**
- **mezglainā eritēma** (*erythema nodosum*);
- **bilaterāla hilāra limfadenopātija.**

Retāk: **drudzis**, klepus, EGĀ paaugstināšanās.

**B. Hroniska sarkoidoze:** 90 % gadījumu.

- Sākotnēji bieži **bez simptomiem**, iespējams nogurums.
- Bieži gadījuma atrade, veicot krūškurvja rentgenogrammu.
- Vēlāk iespējams sauss klepus, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā.

- Tipiski neatbilstība starp relatīvi labo subjektīvo stāvokli un izteiktu objektīvo atradi (krūškurvja rentgenogramma).  
95 % gadījumu tiek skartas plaušas.

### **Starptautiskais plaušu sarkoidozes iedalījums pēc krūškurvja rentgenogrammas atrades:**

0 tips: normāla atrade pie reti izolētas ārpusplaušu orgānu sarkoidozes vai tipiska BAL atrade bez atrades rentgenoloģiski.

I tips: bihilāra limfadenopātija: policikliski norobežots plaušu saknes paplašinājums (atgriezeniska stadija). Lai gan pārsvarā runā par plaušu saknes slimību, tas nenozīmē, ka nevar būt skarti arī citi orgāni.

II tips: bihilāra limfadenopātija ar atradi plaušās (retikulonodulārs plaušu zīmējums).

III tips: skartas plaušas bez limfadenopātijas.

IV tips: plaušu fibroze ar neatgriezenisku plaušu funkcijas ierobežojumu.

### **C. Agrīna sarkoidoze (*early onset sarcoidosis*, *EOS*)**

Pirms piecu gadu vecuma agrīna sarkoidoze manifestējas tipiski kā artrīta, uveīta un eksantēmas kombinācija. Citi simptomi nogurums, anoreksija, drudzis un hepatosplenomegālija. Agrīna sarkoidoze var būt izolēta vai kā ģimenes forma (Blaua sindroms).

### **Ārpusplaušu izpausmes**

1. Izpausmes uz ādas (aptuveni 15 %):

- **Nelieli diseminēti mezgliņi** līdz pat lielu mezglu formai: dažāda izmēra sarkanīgi brūnganas papulas.
- **Lupus pernio**: plašs deguna un vaigu iekaisums (→ allopurinola terapija).
- **Rētu sarkoidoze**: dzeltenīgi brūngani iekaisīgi plankumi pastāvošu rētu apvidū.
- **Mezglainā eritēma** (*erythema nodosum* [L51]): subkutāni sarkanīgi zilgani mezgliņi apakšstilba sānos, pie palpācijas un spiediena ļoti sāpīgi (kā hipersensitivitātes reakcijas).

**Etioloģija**: infekcijas (piemēram, A streptokoki, salmonellas, šigellas, jersīnijas, mikobaktērijas), medikamenti (piemēram, kontracepcija), sarkoidoze (Lēvgrēna sindroms), hroniski iekaisīgas zarnu slimības; grūtniecība (pirmais trimestris), retāk malignitāte, idiopātiska.

2. **Acis (15 %)**: iridociklīts, uveīts, kaļķa nogulsnešanās konjunktīvā un radzenē, asaru dziedzeru skaršana, sausais keratokonjunktivīts.
3. **Parotīts** (kombinējoties ar uveītu un sejas nerva parēzi – Hērforda (*Heerfordt*) sindroms) [D86.8].
4. **Kauli**: cistiskas pirkstu falangu izmaiņas (*ostitis multiplex cystoides* – Jinglinga (*Jüngling*) sindroms) [D86.8].
5. **Nervu sistēma** (aptuveni 10 %): sejas nerva (*n. facialis*) paralīze, *diabetes insipidus*, hipopituitārisms, granulomatozs meningīts; 10 % gadījumu tiek skarts mielīns, attiecīgi perifērā nervu sistēma, iespējami psihiatriski simptomi.

6. **Sirds sarkoidoze:** autopsijās līdz 25 %. Fakultatīvie simptomi: ritma traucējumi ar paaugstinātu risku pēkšņai sirds apstāšanās, AV bloks, kreisās sirds puses mazspēja, šķidrums perikarda dobumā u. c.
7. **Nieru sarkoidoze:** biežāk granulomatoza intersticiāla nefrīta formā, arī glomerulopātijas. Laboratoriski: iespējama viegla proteinūrija, mikrohematūrija.
8. **Citi orgāni:** limfmezgli, aknas, liesa, miokards, skeleta muskulatūra u. c.

**Komplikācijas** Bronhektāzes, elpošanas mazspēja, plaušu sirds (*cor pulmonale*).

#### **Laboratoriski**

- Ja akūta norise, paaugstināts EGĀ.
- Paaugstināti gamma globulīni un IgG (> 50 % gadījumu).
- Hiperkalciēmija (aptuveni 15 %), hiperkalciūrija (līdz 50 %) – iemesls: paaugstināta 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> vitamīna produkcija epitēlija šūnās.
- Iespējama leukopēnija un limfopēnija, eozinofilija.
- Tuberkulīna ādas tests un citi celulāras imūnreakcijas ādas testi divās trešdaļās gadījumu negatīvi.
- **Aktivitātes parametri:** AKE (angiotenzīna konvertējošais enzīms), S-IL2R – šķīstošais interleikīna-2 receptors (60 % gadījumu), neoptērīns. Veiksmīgas ārstēšanas vai spontānas remisijas gadījumā šie aktivitātes rādītāji normalizējas.

#### **Attēlagnostika**

- Krūškurvja rentgens, DT un augstas izšķirtspējas DT: bilaterāla hilāra limfadenopātija, difūzi retikulonodulāri sabiezējumi kā pērļu virtenes veidā novietoti mezgliņi.
- Slimības aktivitātes noteikšanai piemērota Gallija<sup>67</sup> scintigrāfija un pozitronu emisijas tomogrāfija. Ņemot vērā starojuma daudzumu un izmaksas, nav ierasta metode.

#### **Diferenciāldiagnoze**

##### **• Plaušu sarkoidoze**

Tā var imitēt daudzas citas slimības

- |              |   |   |
|--------------|---|---|
| I tips:      | - hilāro limfmezglu tuberkuloze<br>- plaušu vēzis<br>- leukēmija        | - Berilioze<br>- Hodžkina limfoma<br>- benigna mediastinālā limfoma           |
| II/III tips: | - silikoze, azbestoze, berilioze<br>- miliārā tuberkuloze<br>- ornitoze | - alerģisks alveolīts<br>- karcinomatozs limfangoīts<br>- alveolārā karcinoma |
| IV tips:     | - citas etioloģijas plaušu fibroze                                      |   |

##### **• Akūta sarkoidoze: citas ģenēzes artrīti**

Diferenciāldiagnoze	Sarkoidoze	Tuberkuloze
Hilāro limfmezglu palielināšanās	Lielākoties abpusēji	Vienpusēji, iespējami kavernas, pārkaļķošanās
AKE	Paaugstināti	Normāls (miliārās tuberkulozes gadījumā, iespējams, paaugstināti)
Tuberkulīna ādas tests	Negatīvs divās trešdaļās gadījumumu	Pozitīvs
Mikobaktērijas	Negatīvs	Pozitīvs

## Diagnostika

1. Plaušu un attiecīgi ārpusplaušu manifestācijas noteikšana (Rtg, HRCT).
2. Nekazeozu epiteloīdo granulomu histoloģiska noteikšana. Noteikšana ir veiksmīga, veicot bronhu glotādas biopsiju (50 % gadījumu) un endbronhiālas ultrasonogrāfijas ar plaušu biopsiju gadījumā (līdz pat 95 %); papildus ar dažādu procentuālo precizitāti arī biopsijas no citiem orgāniem: aknas (60–70 %), preskaleniskie limfmezgli (60–70 %) u. c.
3. Bronhoalveolārā lavāža (BAL) ar citoloģiju (diagnostiski nozīmīga, bet ne pierādoša): limfocitārs alveolīts ar T līdzētājšūnu / T supresoru šūnu attiecības novirzi par labu T līdzētājšūnām. Normāla CD4/CD8 attiecība ir 2, aktīvas sarkoidozes gadījumā > 5. Limfocitārs alveolīts labi korelē ar intersticiālām plaušu izmaiņām.
4. Infekciozas etioloģijas noliegšana (bakterioloģija, mikoloģija un tuberkulozes diagnostika).

**Papildu diagnostika** EKG, ehoKG (sirds iesaiste?), acu izmeklējumi (acu iesaiste?); plaušu funkcija: agrīni samazinās O<sub>2</sub> difūzijas kapacitāte un statiskā compliance. Neirosarkoidozes gadījumā MRI un likvora izmeklēšana: limfocitoze, paaugstināts proteīns (80 %), AKE paaugstināti.

**Aktivitātes novērtēšana** Slimības norises klīniskā aina un laboratoriska novērošana, īpaši nosakot AKE, BAL un plaušu funkciju (difūzijas kapacitāte ir jutīgs parametrs).

**Terapija** Ņemot vērā augstos spontānās remisijas rādītājus un relatīvi biežās ilgtermiņa kortikosteroīdu blaknes, I tipa gadījumā atturas no terapijas uzsākšanas, bet pacientus kontrolē dinamikā.

- Kortikosteroīdu efektivitāte ir strīdīga. Pacientiem, kam pēc trīs mēnešu ilgās steroīdu terapijas nevēro uzlabojumu, tālāka terapija, visticamāk, arī nebūs efektīva. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir tuberkuloze vai pastāv posttuberkulozas rētas vai pārkaļķojumi krūškurvja rentgenogrammā, vajadzētu vienlaikus uzsākt profilaktisku terapiju ar izoniazīdu.

Visām terapijas indikācijām ir diezgan zemi pierādījumu līmeņi ([www.stopsarcoidosis.org](http://www.stopsarcoidosis.org)).

### Indikācijas kortikosteroīdu terapijai:

- Sākot ar II tipu, pasliktinoties plaušu funkcijai.
- Hiperkalciēmija un hiperkalciūrija.
- Iesaistoties acīm, aknām, CNS, miokarda, nierēm un ādai.
- Pie paaugstinātas slimības aktivitātes un smagiem vispārīgiem simptomiem, smags artrīts (Lēvgrēna sindroms).

**Devas:** 20–40 mg prednizolona dienā aptuveni četras nedēļas, pakāpeniska devas samazināšana, līdz iespējami 7,5 mg/dienā. Terapiju atcelt var mēģināt pēc 6–12 mēnešiem.

- Prednizolona un imūnsupresīvo medikamentu (piemēram, MTX vai azatioprīns) kombinācija, iespējama arī antiTNF $\alpha$  terapija (piemēram, infliksimabs, ārpus indikācijām) stingri uzraugot blaknes un kontraindikācijas.

**Indikācija:** nepietiekama kortikosterīdu efektivitāte vai steroīdu nepanesība vai blaknes.

- Lokāla steroīdterapija: papildus sistēmiskajiem kortikosteroīdiem: uveīta un ādas bojājumu gadījumā.
- Artrītiskām sāpēm: NPL.
- Plaušu transplantācija: pēdējā iespēja beigu stadijās.

**Prognoze Akūtas sarkoidozes gadījumā** spontānu izveseļošanos novēro vairāk nekā 95 % gadījumu divu gadu laikā.

I tipa **hroniskai sarkoidozei** novēro spontānu izveseļošanos līdz 80 % gadījumu 1–3 gadu laikā; II tipa – 50 %, III tipa – līdz 20 % gadījumu.

20 % pacientu novēro pastāvīgu plaušu funkcijas samazināšanos.

**Riska faktori progresējošai vai hroniskai norisei:** vecums vairāk par 40 gadiem, hiperkalciēmija, lupus pernio, hronisks uveīts, neirosarkoidoze, kardiāla iesaiste, simptomu ilgums vairāk nekā seši mēneši, III tipa plaušu sarkoidoze.

Slimības letalitāte: aptuveni 5 %.

## PLEIRAS SLIMĪBAS

### **Pneimotorakss** [J93.9]

**Definīcija** Gaisa uzkrāšanās pleiras telpā.

- **Slēgts pneimotorakss:** bez savienojuma ar apkārtējo gaisu.
- **Atvērts pneimotorakss:** savienojums ar apkārtējo gaisu:
  - ārējs atvērts pneimotorakss sakarā ar atveri krūškurvja sienā;
  - iekšējs atvērts pneimotorakss ar savienojumu ar bronhiālo sistēmu.

**Epidemioloģija** Spontāna pneimotoraksa izplatība: aptuveni 9 uz 100 000 gadā. Spontāna pneimotoraksa recidīva rādītāji: aptuveni 30 % (bez torakoskopiskas terapijas).

### **Etioloģija**

#### 1. **Spontāns pneimotorakss** [J93.1]

- **Idiopātisks** (primārs) (visbiežāk): biežāk jauniem, astēniskiem vīriešiem, piemēram, subpleirāli novietotu bullu plīšanas dēļ; riska faktors – smēķēšana.
- **Sekundārs:** ja slimo ar plaušu slimībām.

2. **Traumatiskis** [S27.0]: penetrējošs krūškurvja ievainojums, ribu lūzumi u. c.

3. **Jatrogēns:** pēc pleiras punkcijas, centrālās vēnas punkcijas, krūškurvja operācijas, ventilācija ar lieliem spiedieniem u. c.

### **Patogēnēze**

- **Pneimotorakss:** atvērums pleiras telpā → gaisa ieplūšana pleiras telpā → fizioloģiskā negatīvā spiediena samazināšanās pleiras telpā → plaušas kolapss sakarā ar plaušu elastīgo spēku stiepes ietekmi.
- **Ventilpneimotorakss** [J93.0]: sakarā ar radušos ventiļa mehānismu, ielpas laikā gaiss iekļūst pleiras telpā, bet izelpas laikā tas nespēj izkļūt ārā → spiediena pieaugums



pleiras telpā → videnes nobīde uz veselo pusi ar veselās plaušas kompresiju un venozās atces traucējumiem → paaugstināts centrālais venozais spiediens, pazemināts sirds minūtes tilpums.

### **Klīniskā aina**

- Durošas sāpes skartajā krūškurvja pusē.
- Elpas trūkums, iespējams, tahipnoja, kairinošs klepus.
- Asimetriskas krūškurvja kustības elpojot.
- Posttraumatiska vai jatrogēna pneimotoraksa gadījumā iespējama zemādas emfizēmas bojājuma apvidū.

### **Komplikācijas**

- **Ventilpneimotorakss** (3 % – bieži posttraumatiska pneimotoraksa gadījumā): pieaugošs elpas trūkums, cianoze, tahikardija, elpošanas mazspēja, šoks.
- Sero-/hemotorakss, empiēma.
- Pneimomediastīns – mediastināla emfizēma.
- **Infekcija.**
- Primāra spontāna pneimotoraksa gadījumā – recidīvs.

**Diferenciāldiagnoze** Spontāna pneimotoraksa gadījumā: pleirīts, PATE, miokarda infarkts, perikardīts.

### **Diagnostika**

- **Anamnēze** (iespējami anamnēzē pneimotorakss, krūškurvja trauma, ārstnieciskas manipulācijas u. c.).
- **Perkusija / auskultācija:** hipersonora perkutora skaņa / auskultatīvi novājināta elpošana skartajā pusē (salīdzinošā auskultācija!).
- **Sono / neatliekama diagnostika:** pacients guļus pozīcijā, pneimotoraksa gadījumā neredz pleiru “slidēšanu”, nav jūras krasta (*seashore*) pazīmes M-režīmā.

**Uzmanies!** Bieži pneimotoraksu “nedzird”, taču redz radioloģiskajos izmeklējumos. Līdz ar to aizdomu gadījumā vienmēr krūškurvja rentgens! – auskultatīvā atrade nenoliedz diagnozi!

- Krūškurvja RTG ielpā un izelpā (neliels pneimotorakss izelpā uzskatāmāks).
- DT *thoracis*: laba metode.

**Nem vērā!** Manipulācijās, piemēram, pleiras punkcijas, centrālās vēnas punkcijas u. c., kuru komplikācija var būt pneimotorakss, ir jāveic postprocedūras rentgenoloģiska kontrole pneimotoraksa nolīgšanai.

### **Terapija**

- **Pleiras telpas drenāža:** pleiras punkcijas otrajā ribstarpā pa *linea medioclavicularis* (vai ceturtajā ribstarpā pa *linea axillaris posterior*) pa ribas augšējo malu (pa ribas apakšējo malu iet starpribu asinsvadi): pēc iniciālas aspirācijas ilgāka drenāža ar aptuveni 10 cm H<sub>2</sub>O spiedienu (pie spēcīgākas drenāžas augstāks pēcizplešanās plaušu tūskas attīstības risks). Drenas novietošana apikālā virzienā.
- **Torakoskopiska ārstēšana:** labi rezultāti.

- Ventilpneimotoraksa gadījumā neatliekama punkcija ar liela lūmena kanili otrajā ribstarpā pa *linea medioclavicularis*, kanīlei jābūt ventilim, kas ļauj gaisa izplūst, bet ne ieplūst.

**Piezīme.** Pie niecīga spontāna primāra pneimotoraksa asimptomātiskiem pacientiem var izmantot novērošanas taktiku: klīniska un rentgena kontrole (spontāna gaisa uzsūkšanās).

**Profilakse** Recidīva: nenodarboties ar niršanas sportu, nesmēķēt; lidošana – bīstama tikai lielu emfizematozu bullu gadījumā.

## Pleiras tumori

### 1. Primāri tumori (3 %)

Pleiras mezotelioma [C45.0]: divas formas:

- a) reti lokalizēta pleiras mezotelioma;
- b) difūza maligna pleiras mezotelioma pēc saskares ar azbestu.

### 2. Sekundāri tumori (97 %)

**Pleirāla karcinoze un pleiras karcinomatozs limfangoīts** [C79.88].

Visbiežāk pie plaušu, krūšu audzējiem; retāk – kuņģa un zarnu trakta, aizkuņģa dziedzera, aknu, nieru, endokrīno orgānu audzēji, sarkoma un melanoma.

## PLEIRĪTS UN ŠĶIDRUMS PLEIRAS TELPĀ

### Definīcija

- **Pleirīts:** pleiras iekaisums, kas var noritēt bez šķidruma uzkrāšanās pleiras telpā (*pleuritis sicca*), bet tam bieži vien seko šķidruma uzkrāšanās (*pleuritis exsudativa*).
- Šķidrums pleiras telpā: šķidruma uzkrāšanās starp pleiras lapiņām, kas var būt iekaisīga rakstura (pleirīts), kā arī citu slimību izraisīts.

## Pleirīts [R09.1]

### Etioloģija

- Pneimonija.
- *Coxsackie B* vīrusinfekcija.
- Tuberkuloze.
- Malignitāte.
- Sistēmiskas slimības (urēmija, kolagenozes).
- Pleirīts abdominālu slimību, plaušu embolijas u. c. gadījumā.

### Klīniskā aina

- **Pleuritis sicca** (bieži vien priekštecis eksudatīvai formai): spēcīgas, ar elpošanu saistītas sāpes, kairinošs klepus bez krēpām, velkoša sajūta skartajā pusē.
- **Pleuritis exsudativa:** nav raksturīgas sāpes, bet no šķidruma daudzuma atkarīgs elpas trūkums, iespējams drudzis.

## Diagnostika

1. **Pleuritis sicca:** klīniskā aina un auskultācija: pleiras berzes troksnis.
2. **Pleirāla šķidrums noteikšana** (sk. tālāk).
3. **Etioloģijas noskaidrošana.**

## Terapija

1. Pamatslimības ārstēšana.
2. Simptomātiska terapija: sk. tālāk, nepieciešamības gadījumā – pretsāpju terapija.

## Šķidrums pleiras telpā [J90]

### Etioloģija

1. **Maligns pleirīts – pieci biežākie iemesli:**
  - plaušu vēzis (40 %);
  - krūts vēža metastāzes (25 %);
  - maligna limfoma (10 %);
  - olnīcu vēzis (5 %);
  - gastrointestiāli tumori (5 %);
  - retāk citas izcelsmes audzēji, piemēram, mezotelioma.
2. **Infekciозs eksudāts:**
  - **tuberkuloze;**
  - **bronhopulmonālas infekcijas, pneimonija;**
  - jātrogēni pēc pleiras punkcijas / drenēšanas.
3. **Dekompensēta sirds mazspēja, plaušu embolija.**
4. **Citi iemesli:**
  - **Posttraumatisk.**
  - **Subfrēniska abscesa,** pankreatīta u. c. abdominālu slimību gadījumā.
  - **Reimatisks slimības:** reimatoīdais artrīts, sistēmiska sarkanā vilkēde.
  - Postmiokarda infarkta sindroms (Dreslera sindroms) un postkardiotomijas sindroms.
  - **Transudāts sakarā ar samazinātu plazmas onkotisko spiedienu:**
    - distrofija;
    - nefrotisks sindroms, urēmija;
    - aknu ciroze (hepātisks hidrotorakss);
    - eksudatīva enteropātija.
  - Meigsa sindroms: olnīcu fibroma ar ascītu un/vai šķidrumu pleiras dobumā (eksudāts vai transudāts).

**Nem vērā!** Trīs biežākie transudāta iemesli ir sirds mazspējas dekompensācija, plaušu embolija un aknu ciroze. Trīs biežākie eksudāta iemesli ir pneimonija, malignitāte un plaušu embolija (plaušu embolijas gadījumā var veidoties kā eksudāts, tā transudāts). Biežākais šķidrums pleiras telpā iemesls pacientiem, kas vecāki par 40 gadiem, ir tuberkuloze.

**Klīniskā aina** Ja liels šķidrums daudzums – elpas trūkums.

**Apskate Skartās krūškurvja puses “sargāšana”** un nepiedalīšanās elpošanā, iespējama starpribu audu izspiešanās.

**Perkutori Absolūts pieslāpējums.** Ja šķidrums daudzums < 300 ml – tas nav perkutori nosakāms.

**Auskultatīvi Novājināta elpošana** skartajā pusē, virs šķidrums bieži t. s. kompresijas elpošana (līnijveidīga zona ar bronhiālo elpošanu).

**Attēldiagnostika** Sk. tālāk.

### Laboratoriski

Parametrs	Transudāts	Eksudāts
Kopējais olbaltums	< 30 g/l	> 30 g/l
OBV pleiras punktātā / OBV seerumā	< 0,5	> 0,5
Īpatnējais svars	< 1,016	> 1,016
LDH	< 200 U/l	> 200 U/l
LDH pleiras punktātā /LDH serumā	< 0,6	> 0,6 (malignitātes gadījumā bieži > 1

**Piebilde.** Atsevišķos gadījumos sirds mazspējas gadījumā pēc diurētiskās terapijas saņemšanas OBV pleiras punktātā var būt augstāks par 30 g/l. Neprecīza skrīninga metode ir Rivalta prove: pleiras punktātam pievienojot pilienu etiķskābes, pie paaugstināta OBV daudzuma pleiras punktātā veidosies nogulsnes. **Pankreatīta gadījumā** novēro **α-amilāzes un lipāzes paaugstināšanos** pleiras punktātā. Augsts triglicerīdu līmenis (> 110 mg/dl) ar hilomikronu noteikšanu sastopams **hiloraksa gadījumā** [I89.8], kam raksturīgs duļķaina piena izskats (*d. thoracicus* posttraumatiskais vai maligns bojājums).

**Nem vērā!** Sangvinozs pleiras šķidrums tiek uzskatīts par malignu, kamēr nav pierādīts pretējais (citoloģija, RTG, DT, pleiras biopsija, torakoskopija).

**Komplikācijas** pleiras empiēma, pleirāli saaugumi.

### Parapneimonisku pleirītu (PPP) un pleiras empiēmas klasifikācija

	Nekomplīcēts PPP	Komplīcēts PPP	Pleiras empiēma
Pleiras morfoloģija	Plāna, caurlaidīga	Fibrīna izgulsnēšanās, septu veidošanās	Sabiezēta, granulācijas audi, septas un kameras
Pleiras punktāts	Dzidrs	Duļķains	Strutains
pH	> 7,3	7,1–7,2 (7,3)	< 7,1
LDH U/l	< 500	> 1000	> 1000
Glikoze mg/dl	> 60	< 40	< 40
Citoloģija	PMN+	PMN++	PMN+++
Uzsējums	Sterils punktāts	Reizēm pozitīvs	Bieži pozitīvs

PMN – polimorfonukleārie neitrofili

## Diferenciāldiagnostika

	Šķidrums pleiras telpā	Pleirāli saaugumi [J94.1]
Starprību telpa	Piepacelt	levilkta, samazināta
Fremitus	Pie izteiktiem šķidrumiem – samazināts	Novājināts
Perkusija	Absolūts pieslāpējums	Viegls pieslāpējums

## Diagnostika

### 1. Anamnēze, klīniskā aina, laboratoriskā atrade.

### 2. Attēldiagnostika:

- **Sonogrāfija: jutīga metode, var vizualizēt šķidrumus, sākot ar 20 ml;** pleirālu saaugumu vai audzēja atpazīšana.
- **Krūškurvja rentgens divās projekcijās:** PA projekcijā šķidrumus vizualizē no aptuveni 200 ml.
- DT.

### 3. Pleiras punkcijas ar šķidruma izmeklēšanu:

Parasti aptuveni četri stobriņi:

- **Mikrobioloģija:** uzņēmumi, krāsojums pēc Grama un Tbc aizdomu gadījumā – pēc Cīla Nīlsena un mikobaktēriju uzņēmums.
- **Klīnika un bioķīmija:** šūnu skaits, glikoze, kopējais OBV, pH vērtība, LDH.
- **Patoloģija:** citoloģiska iztriepe, audzēja šūnu noteikšana.
- **Papildu stobriņš,** ja nepieciešams.

### 4. VATS ar makroskopisku novērtēšanu, mērķtiecīgu biopsiju un histoloģiju, iespējami bakteriāli izmeklējumi.

## Terapija

**A. Etioloģiska terapija,** piemēram, sirds mazspējas, pneimonijas vai tuberkulozes gadījumā.

### B. Simptomātiska

- **Torakocentēze:** punkcija pa ribas augšējo malu sterilos apstākļos, vienā reizē nedrīkst aspirēt vairāk par 1500 ml sakarā ar pēcizplešanās plaušu tūskas risku, sekojoša rentgenoloģiska kontrole pneimotoraksa noliegšanai.
- **Recidivējošu šķidrumu** gadījumā – iespējama ilgtermiņa katetra (tunelkatetra) ievietošana.
- **Antibakteriālā terapija** infekciju gadījumā (ņemot vērā jutību un rezistenci).
- **Prettuberkulozes terapija** tuberkuloza pleirīta gadījumā.
- **Pleirodēze maligna pleirīta gadījumā,** instilējot talka pulveri vai tetraciklīnu.
- **Pleiras mezoteliomas ārstēšana.**  
PPP / pleiras empiēmas ārstēšana.
- Mērķtiecīga antibakteriālā terapija.
- Pleiras telpas drenāža un regulāra skalošana, iespējama intrapleirāla fibrinolīze ar urokināzi.
- VATS.

**Prognoze** Atkarīga no etioloģijas.

# NEFROLOĢIJA

## Diagnostikas pieeja

### A. Anamnēze:

#### 1. Diurēzes un mikcijas traucējumi

- Poliūrija: > 2000 ml urīna/24 h.
- Oligūrija: < 500 ml urīna/24 h.
- Anūrija: < 100 ml urīna/24 h.
- Polaksiūrija: bieža nepieciešamība urinēt, bieži cistīta gadījumā.
- Algūrija: sāpīga urinācija cistīta un uretrīta gadījumā.
- Strangūrija: krampjveida sāpes urinēšanas laikā cistīta un uretrīta gadījumā.
- Disūrija: apgrūtināta urinēšana / vāja urīna strūkļa urīnpūšļa iztukšošanas traucējumu gadījumā (piemēram, labdabīga prostatas hiperplāzija, LPH).

#### 2. Sāpes nieru rajonā:

- Ar akūtu sākumu kolikveida (tipiski sāpes izstaro ģenitālajā rajonā un tās pavaida nepieciešamība urinēt un hematūrija), piemēram, urīnvadu akmeņi.
- Pastāvīgas trulas sāpes nieru rajonā un/vai sāpēm saglabājoties apklauvējot nieres, piemēram, pielonefrīta gadījumā.

#### 3. Tūska (glomerulonefrīts, nefrotiskais sindroms, nieru mazspēja).

#### 4. Galvassāpes (piemēram, hipertensijas, pielonefrīta, nieru mazspējas gadījumā).

#### 5. Drudzis (piemēram, akūta pielonefrīta gadījumā).

#### 6. Citas slimības anamnēzē.

### B. Objektīvās izmeklēšanas atrade

1. Ādas bālums (piemēram, **renālas anēmijas gadījumā**), *Café-au-lait* krāsa (urēmiskas anēmijas gadījumā).
2. Urēmiska smaka (*fotor*)?
3. **Paaugstināts asinsspiediens?** Tūskas?
4. Paraumbilikāls stenotisks troksnis (piemēram, nieru artēriju stenozes gadījumā).
5. Perikarda berzes troksnis (piemēram, urēmijas gadījumā).
6. Noklusināti sirds toņi un pildītas kakla vēnas (piemēram, urēmiska perikardīta gadījumā).
7. Tahipnoja un mitri trokšņi (piemēram, kā alveolāra plaušu tūskas pazīme nieru mazspējas gadījumā ar hiperhidratāciju).

## C. Laboratoriskā atrade

### I. Urīna izmeklēšana

#### ► Pārbaude

Urīna krāsu noteicošais urohroma saturs urīnā ir pretēji saistīts ar urīna daudzumu un proporcionāli saistīts ar urīna īpatnējo svaru.

- Pēc slāpēm: urīna krāsa ir tumša, dzintara krāsas un palielināts urīna īpatnējais svars (maksimāli līdz 1,035 g/l), atbilstoši ar palielinātu urīna osmolaritāti (līdz 1200 mosm/kg).
- Pēc ūdens slodzes: bezkrāsains urīns ar zemu urīna īpatnējo svaru (līdz 1,001 g/l) atbilstoši ar zemu urīna osmolaritāti (līdz 50 mosm/kg).

**Klasisks izņēmums:** bezcukura diabēts: izteikta diurēze un gaišs / bezkrāsains urīns, bet relatīvi augsts urīna īpatnējais svars, kuru nosaka glikozūrija. Līdzīgi arī proteinūrijas gadījumā, kad urīna īpatnējais svars ir palielināts.

- **Medikamentu izraisītas urīna krāsas izmaiņas:** piemēram, amitriptilīna, triamterēna (urīns var būt no zaļa līdz zilam), levodopas, metildopas, metamizola (sarkanīgs) lietošanas gadījumā.

Urīna pH vide:

Urīna pH vērtība ir atkarīga no uzņemtās pārtikas, tā svārstās no 4,6–8,0.

- **Skāba urīna vide:** uzturā lietojot daudz gaļas produktu, acidozes gadījumā u. c.
- **Sārmaina urīna vide:** veģetāra uztura gadījumā, sekundāri amonjaka veidojošu baktēriju (*Proteus*) ierosinātas UCI gadījumā, kad urīna paraugs ilgstoši glabāts, kā arī pie alkalozes.

#### ► Proteinūrija [R80]

Veselu nieru ultrafiltrātā tiek izdalītas tikai zemas molekulmasas olbaltumvielas, no kurām 90 % tiek reabsorbēti nieru proksimālajos kanāliņos. Proteinūrija tiek definēta kā olbaltumvielu izdale, kura ir > 150 mg/24 h vai arī fizioloģiski neatbilstošu olbaltumvielu izdale. Albumīna izdale urīnā, kura ir 30–300 mg (albumīna) / g (kreatinīna) liela, tiek dēvēta par **mikroalbuminūriju**. Mikroalbuminūrija ir agrīna diabētiskās vai hipertensīvās nefropātijas pazīme. Sievietēm reizēm vērojama neliela viltus proteinūrija, kuras cēlonis ir uroģenitālie izdalījumi. Albuminūrijas noteikšanai var izmantot urīna izdalītā kreatinīna aprēķinu: **albumīna-kreatinīna attiecība** (AKA, kuru izsaka mg albumīna / g kreatinīna (normā < 30 mg/g).

**Funkcionāla proteinūrija:** pārejoša neliela proteinūrija, piemēram, drudža gadījumā.

Gadījumos, kad vērojama neliela proteinūrija (< 1 g/d) tikai dienas laikā, bet nakts urīna proteīna ekskrecija netiek novērota, tiek dēvēta par **ortostātisko** proteinūriju [N39.2] (parasti tā ir nenozīmīga atrade, kas biežāk vērojama vīriešiem, kuriem ir lielāka fiziska noslodze).

## Proteinūrijas cēloņi

Proteinūrija	Proteīna veids	Klīniskie piemēri
30–300 mg/24 h 20–200 mg/l	Mikroalbuminūrija	Agrīna diabētiska un hipertensīva nefropātija
Līdz 1,5 g/24	Mazas molekulmasas olbaltumvielas	Tubulopātijas. Lielas molekulmasas olbaltumvielas – vieglākas glomerulopātijas
1,5–3,0 g/24 h	Mazas un lielas molekulmasas olbaltumvielas	Hroniskas glomerulopātijas, nieres transplantāts, nefroskleroze
> 3,0 g/24 h	Lielas molekulmasas olbaltumvielas	<b>Nefrotiskais sindroms</b>

### 1. Kopējā olbaltumvielu noteikšana

- **Teststrēmeles** nosaka tikai albumīnu; citi proteīni, piemēram, **Bensa-Džonsa (Bence-Jones) proteīns (globulīnu vieglās ķēdes) netiek noteiktas!** Mikroalbuminūriju var noteikt, piemēram, izmantojot seroloģiskos eksprestestus. Izmantojot standarta teststrēmeles, var noteikt tikai makroalbuminūriju (> 200 mg/l).
- **Biureta un trihloretiķskābes metode** spēj noteikt plašāku olbaltumvielu spektru.

### 2. Elektroforētiska proteinūrijas noteikšana

Molekulmasas noteikta urīna proteīna atdalīšana, izmantojot Mikro-nātrija dodecilsulfāta-poliakrīlamīda-elektroferēzi (Mikro-SDS-PAGE; Disku-elektorferēze). Šādā veidā nosaka šādas olbaltumvielas:

#### 2.1. Lielas molekulmasas glomerulāra proteinūrija

- **Selektīva glomerulāra proteinūrija (ar izteiktu selektivitāti):** pārsvarā albumīna (galvenā olbaltumviela glomerulāras proteinūrijas gadījumā) un transferīna izdale.

Vērojama vieglu glomerulāru bojājumu gadījumā, piemēram, minimālu pārmaiņu glomerulonefrita gadījumā.

- **Neselektīva glomerulāra proteinūrija (bez izteiktas selektivitātes):** IgG, albumīna izdale.

Vērojama smagu glomerulāru bojājumu gadījumā.

#### 2.2. Mazas molekulmasas tubulāra proteinūrija

- **$\beta 2$  mikroglobulīns** (mazas molekulmasas olbaltumviela), kura tiek izfiltrēta cauri glomerulam un pēc tam reabsorbēta nieru tubuļos. Tubulāru bojājumu gadījumā vērojams tās palielināts līmenis urīnā.

#### 2.3. Glomerulāri tubulāra jeb jaukta proteinūrija

- Glomerulopātiju gadījumā, kur vērojams arī tubulārs bojājums.

#### 2.4. Preenāla proteinūrija (“pārplūdes” proteinūrija):

Vērojama gadījumos, kad pārmērīgi rodas globulīnu vieglās ķēdes, mioglobulīns vai hemoglobīns, kas pārsniedz tubulāro reabsorbēcijas spēju, tad notiek šo proteīnu izdale urīnā.



- **Bensa-Džonsa proteīnūrija** – vieglo ķēžu izdale monoklonālās gammopātijas gadījumā. Apstiprināšanai nepieciešama imūnfiksācijas elektroforēze.
- **Mioglobulinūrija** (pēc muskuļu bojājuma) – vērojams brūngani sārts urīns.
- **Hemoglobīnūrija** (hemolītiskas krīzes gadījumā) – vērojams brūngani sārts urīns.

2.5. **Postrenāla proteīnūrija** ar pierādītu tubulāri izdalītu olbaltumvielu (piemēram, Tamma-Horsfola (*Tamm-Horsfall*) olbaltumviela).

### 3. Kvantitatīva galvenās olbaltumvielas noteikšana urīnā dažādu proteīnūriju gadījumā.

Svarīgāko olbaltumvielu iedalījums pēc molekulāra svara:				
IgG	transferīns	albumīns	$\alpha_1$ -mikroglobulīns	$\beta_2$ -mikroglobulīns
20	8,0	6,9	3,0	$1,17 \cdot 10^4$ daltoni

#### ► Glikozūrija [R81]

Normāls glikozes līmenis urīnā tukšā dūšā < 15 mg/dl; pēc ēšanas < 30 mg/dl. Normāls **nieru glikozes sliekšnis** ir 160–180 mg/dl (8,9–10,0 mmol/l). Šis sliekšnis tiek pārsniegts cukura diabēta rosinātas hiperglikēmijas gadījumā. Par renālu glikozūriju dēvē patoloģiski samazinātu nieru glikozes sliekšni (glikozūrija normoglikēmijas gadījumā), kura rodas noteiktu tubulāru slimību gadījumā. Arī grūtniecības laikā var novērot fizioloģiski pazeminātu nieru glikozes sliekšni.

#### ► Urīna sediments

##### 1. Hematūrija [R31]: > 5 eritrocīti / $\mu$ l

References intervāls: līdz 5 eritrocīti /  $\mu$ l (teststrēmeļu jutības robeža).

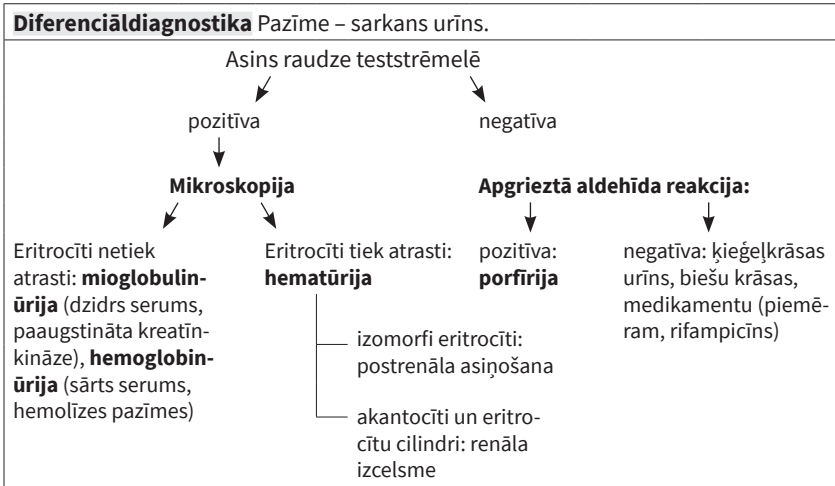
**Nem vērā!** Ar teststrēmelmēm tiek noteikts hemoglobīns un mioglobīns, izmantojot peroksidāzes reakciju. Teststrēmeļu tests neļauj diferencēt hematūriju, hemoglobīnūriju, mioglobīnūriju! Tāpēc pozitīva teststrēmeles rezultāta gadījumā jāveic urīna sedimenta mikroskopija.

- **Mikrohematūrija** [R31]: > 5 eritrocīti /  $\mu$ l, bet vizuāli urīnam nav sārtas krāsas.
- **Makrohematūrija** [R31]: vizuāli vērojams sārts urīns, kuru nosaka eritrocītu esamība tajā.

##### - **Kontrastfāzu mikroskopija:**

**Dismorfiski** (morfoloģiski izmainīti) eritrocīti – renālas izcelsmes pazīme (glomerulāra patoloģija): akantocīti – gredzenveida ar izspēlējumiem (“miki-peles ausis”).

**Izomorfi vai eimorfi** (morfoloģiski neizmainīti) eritrocīti – postrenālas izcelsmes.



### Pozitīvas asins raudzes cēloņi eksprestestā:

#### ► Hematūrija:

- Sievietēm: asins piejaukums mēnešreižu laikā.
- **Prerenāla:** hemorāģiskās diatēzes, antikoagulanti.
- **Renāla:** glomerulonefrīts, pielonefrīts, hipernefroma, papillāra nekroze, nieru infarkts, nieru tuberkuloze, trauma; ģimenes benignā hematūrija (plāno bazālo membrānu nefropātija; autosomāli dominants iedzimšanas tips).
- **Postrenāla:** urolitiāze, audzēji, cistīts, trauma, skrējēju urīnpūslis (*runner's bladder*), ilgstoši vai lēni skrienot.

Aptuveni 15 % gadījumu mikrohematūrijas cēlonis netiek atrasts.

Vizuāli redzama iesārta urīna krāsa (makrohematūrija) liecina par vismaz 0,2 ml asins piejaukumu 500 ml urīna.

Pēc ilgstošākas parauga glabāšanas zemā pH rodas skābais hematīns – urīns iegūst kafijas krāsu.

**Trīs trauku prove:** urīna paņemšana trīs traukos: mikcijas sākumā, vidū un beigās.

**Iniciāla un termināla makrohematūrija** (sarkanīgs urīns mikcijas sākumā un beigās) liecina par asiņošanu no urīnizvadkanāla, turpretim, ja urīns ir vienādi asiņains visās mikcijas fāzēs, jādomā par asiņošanas cēloni urīnpūslī vai proksimālāk. Garenveida / tārpveida asins recekļi un krampjveida sāpes liecina par asiņošanas izcelsmi pirms urīnpūšļa – šaubu gadījumā var palīdzēt urīna parauga iegūšana, veicot urīnpūšļa punkciju, kas ļauj precizēt vai asiņošanas iemesls atrodas pirms urīnizvadkanāla.

**Atceries!** Makrohematūrijas uroloģiska cēloņa noskaidrošana jāveic asiņošanas fāzes laikā! (Ultrasonogrāfija, datortomogrāfija (DT), infūzijas urogrāfija, cistoskopija – lai noskaidrotu renālās asiņošanas lokalizāciju / pusi (labā, kreisā)!)

**Glomerulāras mikrohematūrijas** (piemēram, glomerulonefrīts) gadījumā atrod:

- **akantocītus kontrastfāzu mikroskopijā;**
- pavadoši atrodami eritrocītu cilindri;
- pavadoši atrodama lielas molekulmasas proteinūrija.

► **Hemoglobīnūrija** [R82.3]

Sekas intravaskulārai hemolīzei (pēc neatbilstošas asins transfūzijas, hemolītiska krīze hemolītiskas anēmijas gadījumā, ziepju inducēts aborts, marša hematūrija pēc ilgstošas soļošanas / skriešanas un citi).

► **Mioglobulinūrija:** [R82.1] muskuļu bojājuma gadījumā.

2. **Leikocitūrija** [R82.8]: > 10 leikocīti /  $\mu$ l.

References intervāls: līdz 10 leikocītu /  $\mu$ l – leikocitūrija > 10 leikocīti /  $\mu$ l.

Teststrēmeļu jutības robeža ir aptuveni 20 leikocīti /  $\mu$ l. Teststrēmeļu tests sievietēm bieži (40 %) ir viltus pozitīvs, cēlonis ir izdalījumi no uroģenitālā trakta (sievietēm šim testam ir zemāks specifiskums).

- Liels leikocītu daudzums urīnā, kas urīna krāsu dara dzeltenīgi duļķainu, tiek dēvēts par **piūriju**.
- **Leikocitūrija parasti atrodama urīnceļu infekcijas gadījumā.** Leikocītu cilindri norāda uz leikocītu renāli ģenēzi, bieži **pielonefrīta** gadījumā.
- **Leikocitūrija sterilā urīnā tiek vērota:** grūtniecības laikā, pēc ārstētas urīnceļu infekcijas, gonorejas, negonorejas un postgonorejas uretrīta, uroģenitālas tuberkulozes, Reitera sindroma, analģētiķu nefropātijas un citos gadījumos.

3. **Epitēlijs**

Poligonālas šūnas: bieži renālas izcelsmes.

Plakanšūnu epitēlijs un cilindrepitēlijs: no pievadošiem urīnceļiem (nenožīmīgi).

4. **Cilindri**

Tie veidojas nieru kanāliņos un tādējādi liecina par renālu izcelsmi.

• **Hialīnie cilindri**

Hialīno cilindru atradei urīnā ir tāda pati nozīme kā proteinūrijai, tāpēc tos iespējams noteikt arī veseliem cilvēkiem (piemēram, pēc fiziskas slodzes).

• **Eritrocīti cilindri**

Patognomisks rādītājs glomerulonefrīta gadījumā.

• **Leikocītu cilindri**

Tiek atrasti hroniska pielonefrīta gadījumā > 80 % gadījumos.

- **Epitēlija cilindri**

Tie veidojas, atdaloties un sakoncentrējoties tubuļu epitēlijam, vēlāk tie kļūst par **granulāriem un vaska cilindriem**. Šo cilindru atrade nav specifiska kādai konkrētai nieru slimībai.

Atradne vērojama, piemēram, pēc akūtas anūrijas, sarukušu nieru gadījumā, nefrotiskā sindroma gadījumā.

5. **Urīna kristāli** (salīdzinoši maznozīmīgi).

► **Bakterūrija** [N39.0]

**Urīna parauga iegūšana:** orientējoši tiek ņemts vidējās strūklas urīns. Sākotnēji periuretrālo apvidu apmazgā ar ūdeni, pēc tam **mikcijas vidū** (skalošanas efekts) tiek iegūts urīna paraugs stobriņā.

**Negatīvie aspekti:** bieži kontaminēts.

**Pozitīvie aspekti:** skrīningtests, sterila urīna gadījumā ticams rezultāts.

Pastāvot aizdomām, ka pacientam ir urīnceļu infekcija, otrs diagnozes apstiprinājums ir baktēriju esamība vidējās strūklas urīna paraugā, kas  $> 10^5$  KVV/ml (**nozīmīga bakterūrija**). Šādai atradei nepieciešama tālāka izmeklēšana, izmantojot specifiskas urīna savākšanas barotnes, precizējot mikrobioloģiskā laboratorijā (jānosaka antimikrobiālā jutība). Parauga nogādāšana laboratorijā jāveic pēc iespējas ātrāk, atdzesētā (aukstā) temperatūrā! Neskaidras vidējās strūklas urīna bakterioloģiskās atrades gadījumā jāveic suprapubiska urīnpūšļa punkcija.

**Jebkāda veida pozitīva atrade suprapubiskā punktāta urīnā uzskatāma par patoloģisku** (neatkarīgi no mikroorganismu skaita).

Diagnostiska urīna parauga iegūšana, izmantojot urīnpūšļa katetrizāciju (katetra urīns), veicama tikai gadījumā, kad suprapubiska punkcija nav iespējama (strikti ievērojot aseptikas principus!). Ņemot vērā, ka urīnizvadkanāla distālās daļas gļotādā bieži atrodami mikroorganismi, tad arī bieži “sterilais” urīna katetrizācijas laikā iegūtais paraugs nav sterils. 2 % gadījumu pēc vienreizējas urīnpūšļa katetrizācijas attīstās urīnceļu infekcija. Lai mazinātu infekcijas risku, izmanto tā saucamo invaginācijas katetru.

## II. No urīna izdales atkarīgas vielas

- **Kreatinīns**

**Noteikšana:**

1. Nespecifiska krāsu reakcija (Jafes reakcija): šīs reakcijas gadījumā var tikt iegūtas viltus izteikti paaugstinātas vērtības, ja pacientiem ir hiperglikēmija un ketoacidoze (diabētiska koma) un hemolīze.
2. Specifiskas enzimatiskas metodes

Kreatinīns rodas muskuļos, metabolizējoties kreatīnfosfātam. Cilvēkam ar veselām nierēm kreatinīns gandrīz pilnīgi filtrējas cauri glomeruliem. Uzturā atsakoties no liela daudzuma gaļas produktu, seruma kreatinīna līmenis nemainās un korelē ar glomerulu filtrācijas ātrumu (hiperboliskā funkcija – sk. līkni).

**Nem vērā!** Seruma kreatinīna līmenis virs augšējās references (1,1 mg/dl = 97 μmol/l) pieaug tikai tad, kad **glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ)** jau ir samazinājies vairāk nekā par pusi! Kreatinīna līmenis ir zemāks cilvēkiem ar mazāku muskuļu masu (bērni, sievietes, gados vecāki kalsni cilvēki). Ņemot to vērā, gados vecākiem cilvēkiem GFĀ var būt samazināts, lai gan kreatinīna līmenis ir normas robežās.

Muskuļu bojājumu gadījumā un akromegālijas gadījumā (ar palielinātu muskuļu masu) var novērot nedaudz paaugstinātu kreatinīna līmeni, lai gan GFĀ ir normas robežās. Pat viegli paaugstināts kreatinīna līmenis ir saistīts ar 70 % lielāku priekšlaicīgas nāves risku (*Cardiovascular Health Study*).

- **Urīnviela**

**Noteikšana:** krāsvielu vai enzimatiskas (ureāzes metode) reakcijas.

Urīnviela ir olbaltumvielu vielmaiņas galaprodukts. Urīnvielas līmenis serumā ir atkarīgs no vairākiem faktoriem:

- Renālie: glomerulu filtrācijas apjoms un urīnvielas atpakaļdifūzija, kura var svārstīties no 40 % (diurēzes gadījumā) līdz 70 % (samazinātas diurēzes gadījumā).
- Ekstrarenālie: palielināta olbaltumvielu uzņemšana un katabolisms (drudzis, apdegumi, kaheksija) palielina urīnvielas līmeni.  
Urīnvielas līmenis pārsniedz augšējo references līmeni (50 mg/dl = 8,3 mmol/l) tikai tad, kad GFĀ samazinās par 25 %.
- **Cistatīns C:** rodas no kodolsaturošām šūnām. Cistatīna C koncentrācija asinīs korelē ar GFĀ (netiek izmantots kā rutīnas tests). Cistatīna C līmenis pakāpeniski pieaug pēc 50 gadiem un ir vecuma atkarīgs, tādējādi korelē arī ar GFĀ kritumu, pieaugot vecumam. Cistatīns C ne vienmēr var būt uzticams rādītājs. Smēķētājiem, pacientiem ar hipertireozi un glikokortikoīdu terapiju cistatīns C tiek ražots vairāk, bet pacientiem ar hipotireozi ražots mazāk.

### III. Klirensa metodes

**Klirens:** plazmas tilpums, kurš no kāda konkrētas vielas noteiktā laika posmā tiek atīrīts urīna izveides procesā.

Glomerulārās filtrācijas noteikšanā ir piemērotas tādas vielas, kuras tiek izfiltrētas caur glomeruliem, bet netiek būtiski izdalītas vai reabsorbētas nieru tubuļos (inulīns, kreatinīns). Paraaminohipurskābe (PAH) tiek vienā reizē izvadīta caur nierēm, 90 % no tās plazmas apjoma izdalās ar glomerulāru filtrāciju un tubulāru sekrēciju, līdz ar to tā ir atbilstoša nieru plazmas plūsmas noteikšanai. Klirensa noteikšana nepalīdz nieru bojājuma cēloņa verificēšanā. Nieru klirens ir nozīmīgs nieru funkcionālā stāvokļa rādītājs. Nelielas funkcionālo rādītāju izmaiņas vērojamas jau agrīnās nieru slimību stadijās, kad vēl citi izmeklējumi ir normas robežās.

► **Glomerulārās filtrācijas mērīšana:**

- **Inulīna klirens:** salīdzinoši dārgs izmeklējums (tiek ievadīta testējamā viela).
- <sup>51</sup>Hrom-EDTA klirens: atbilst inulīna klirensam, bet tam ir – 6 % novirze. References intervāls: 100–150 ml/min.

- **Kreatinīna klīrenss (K):**

Priekšrocības: salīdzinoši vienkārši veicams izmeklējums (nav nepieciešama testējamās vielas ievade). Nieru bojājuma gadījumā aprēķinātais kreatinīna klīrenss var jau agrīni atspoguļot izmainītu lielumu, tajā pašā laikā kreatinīna līmenis asinīs vēl ir normas robežā.

**Izmeklējuma norise:** tiek savākts 24 h urīns, asinīs un sakrātajā urīnā tiek noteikta kreatinīna koncentrācija – aprēķina klīrensu:

$$K \text{ (ml/min)} = \frac{U \cdot UV}{S \cdot t}$$

U – kreatinīna koncentrācija urīnā

S – kreatinīna koncentrācija serumā

UV – urīna daudzums 24 h

t – urīna krāšanas ilgums minūtēs

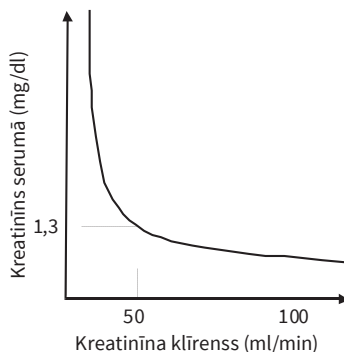
(24 · 60 = 1440).

Pieaugot vecumam, glomerulārā filtrācija fizioloģiski samazinās.

References intervāls: vīriešiem

110 ml/min; sievietēm 95 ml/min. Norādītās vērtības derīgas **līdz 30 gadu vecumam, pēc tam** – 10 ml/min par katriem

10 gadiem ([www.nierenrechner.de](http://www.nierenrechner.de)).



► **Kreatinīna klīrensa aprēķināšana, izmantojot Kokrofta-Golta formulu:**

Kreatinīna klīrenss:  $\frac{(140 - \text{vecums}) \cdot \text{ķermeņa svars (kg)}}{\text{koeficients} \cdot \text{kreatinīns serumā}}$

Koeficients = 72, ja kreatinīns izteikts mg/dl

Koeficients = 0,82, ja kreatinīns izteikts μmol/l

Sievietēm iegūtais rezultāts jāreizina ar 0,85.

► **Glomerulārās filtrācijas ātruma aprēķināšana (e = estimated), izmantojot MDRD formulu**

(nav piemērots izmantošanai bērniem, pacientiem ar anoreksiju, adipozitāti):

(Kalkulators internetā: <http://nephron.com/mdrd/default.html>)

**Šī formula atspoguļo uzticamus rezultātus gadījumos, kad**

**GFĀ < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**. Virs šī rādītāja formulas precizitāte izteikti samazinās.

**eGFR** (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) = seruma kreatinīns<sup>-1,154</sup> · vecums<sup>-0,23</sup> · koeficients<sup>2</sup>)

<sup>2</sup>) Izmantojot konvencionālās vērtības (mg/dl), koeficients ir 186, bet SI vērtības (μmol/l) 32,788.

Sievietēm iegūtais rezultāts jāreizina ar 0,742, melnādainajiem cilvēkiem ar 1,21.

► **EPI-CKD-algoritms** izmanto tos pašus rādītājus, kurus MDRD formulas gadījumā, tomēr precīzāk nosaka GFĀ, ja tas ir lielāks, jo tiek ņemtas vērā atšķirīgas kreatinīna normas (formula pieejama internetā).

► **GFĀ aprēķināšana, izmantojot kreatinīnu un cistatīnu C** (sk. internetā):

Gadījumos, kad GFĀ < 60 ml/min, var atspoguļot precīzāku rezultātu.

#### IV. Imunoloģiskie izmeklējumi, piemēram:

- ADB- un ASL-titru noteikšana poststreptokoku glomerulonefrītu aizdomu gadījumā.
- C<sub>3</sub> samazināts līmenis, tiek vērots dažādu glomerulonefrītu gadījumā.
- Anti-ds-DNS antivielas – sistēmiskas sarkanās vilkēdes gadījumā.
- Antibazālās membrānas antivielas (anti-GBM-AV) Gudpāščera (*Goodpasture*) sindroma gadījumā.
- cANCA (anti proteināzes 3 AV) granulomatožu gadījumā ar poliangītu.
- pANCA (anti mieloperoksidāzes AV) mikroskopiska poliangīta gadījumā.
- Anti-C<sub>3</sub>-konvertāzes-AV membranoproliferatīva glomerulonefrīta (II tips) gadījumā.
- Monoklonālo Ig noteikšana multiplās mielomas gadījumā.

#### D. Radioloģiskā izmeklēšana

##### ► Ultrasonogrāfija (krāsu doplerogrāfija):

- Nieru novietojuma un izmēra noteikšanai (normāls nieru garums pieaugušajiem: 9–13 cm).
- Cistu, akmeņu, jaunveidojumu noteikšana.
- Nieru blādiņas dilatācijas noteikšana urīna retences gadījumā.
- Biežai dinamiskai izvērtēšanai (ierobežots starojuma daudzums).
- Arteriālās un venozās plūsmas izvērtēšanai (krāsu doplerogrāfija).
- Nieru punkciju lokalizācijas noteikšanai.

##### ► Rentgena izmeklējumi:

- **Pārskata rentgenogramma (ar slāņošanas):** rentgenpozitīvi akmeņi?
- **Intravenoza urogrāfija tiek veikta, izmantojot DT (mazāk blakusparādību, labāki rezultāti):**
  - Nieru izmērs, kontūra.
  - Anatomiskas anomālijas.
  - Nieru blādiņu un kaliču deformāciju pielonefrīta gadījumā.
  - Papillas defekti analģētiku nefropātijas gadījumā, nieru blādiņas-kaliču sistēmas paplašināšanās jaunveidojumu gadījumā.
  - Obstrukcija, akmeņi?, tumors?, abscess?
  - Abu nieru vienmērīga kontrastvielas izdale (agrīnā un vēlīnā fāzē).
- **Mikcijas cistourethrogrāfija** (vesiko-uretero-renāls reflukss, atlieku urīns?).

##### **Kontrindikācijas joda saturošas k/v ievadei:**

1. Joda alerģija (sk. sadaļu “Anafilaktiskā šoka terapija”\*)
2. Hipertireoze.
3. IgM paraproteinoze (nieru mazspējas risks).
4. Aknu un nieru mazspēja (ja kreatinīna līmenis ir > 3–4 mg/dl, tad kontrastvielas sasniedzamība ir zema!).

\* Anafilaktiskā šoka terapija. Gerdas Herolds un līdzautori. *Iekšējīgās slimības. Kardioloģija*. Roberts Feders (tulks.). Rīga: Jāņa Rozes apgāds, 2017, 372.–373. lpp.

**legaumē!** Lai samazinātu kontrastvielas, ierosinātu nieru bojājumu pacientam jābūt labi hidratētam! Acetilcisteīna orāla došana pacientiem ar ierobežotu nieru funkciju ir ar tādu pašu profilaktisku nozīmi.

- MR vai DT angiogrāfija, digitāla intravenoza subtrakcijas angiogrāfija (DSA), arteriogrāfija: nieru artēriju stenoze, tumora vaskularizācija, nieru vēnu tromboze.
- MR un MR urogrāfija rentgena kontrastvielas kontrindikāciju gadījumā.

► **Nukleārmedicīniskā nieru izmeklēšana:**

**Dinamiskā nieru funkcijas scintigrāfija** ar <sup>99mTc</sup>tehnēciju-MAG3, retāk <sup>123I</sup>joda-hipurānu.

**Indikācijas:** ektopisku nieru audu izvērtēšanai, rentgena kontrastvielas alerģijas gadījumā, katras nieres funkcijas noteikšanā atsevišķi, atceses traucējumu precizēšanai *ren mobilis* gadījumā (izmeklējums sēdus un guļus pozīcijā), caurasīņošanas traucējumu diagnostikā anūriskās, transplantētās nierēs.

Vienlaikus ievadot AKEI, var noteikt precīzāku ārstēšanas izvēli nieru artēriju stenozes gadījumā. Vielas uzkrāšanās urīnpūslī var tikt izmantota refluksa diagnostikā.

## E. Nieru biopsija

Galvenokārt tiek izmantota glomerulāru patoloģiju un nieru transplantāta atgrūšanas precizēšanai.

Kontrindikācijas: vienīgā niere, asiņošanu risks, maligna hipertensija u. c.

## Glomerulonefrīts (GN) [N05.9]

**Definīcija** Termins “glomerulonefrīts” ietver imūnmediētu slimību grupu, kuras gadījumā vērojams intraglomerulārs iekaisums un šūnu (celulāra) proliferācija.

- **Primārs GN:** slimība, kuras norise notiek glomerulā bez sistēmas slimības pazīmēm.
- **Sekundārs GN:** sistēmas slimības ar nieru iesaisti: piemēram, kolagenozes, vaskulīti, subakūts endokardīts (*endocarditis lenta*). Sīkāk sk. pie konkrētās patoloģijas.

Patologs nespēj verificēt, vai GN ir primārs vai sekundārs. Šādu secinājumu var izdarīt, izvērtējot seroloģiskos marķierus, histoloģisko un klīnisko ainu kopumā.

No glomerulonefrītiem atsevišķi tiek nodalītas **neiekaisīgas glomerulopātijas**, piemēram, amiloidoze, cukura diabēts (diabētiska glomeruloskleroze), eklampsija.

**Epidemioloģija** Lielākajai daļai pacientu ar glomerulonefrītu attīstās hroniska nieru slimība ar priekšlaicīgu kardiovaskulāru slimību un progresējošu nieru mazspēju. Glomerulonefrīts ir otrs biežākais iemesls (15 %) terminālai nieru mazspējai, pirmajā vietā ir diabētiska nefropātija (35 %). Liela daļa glomerulonefrītu noris ar mērenu, asimptomātisku gaitu, kuru pacienti neievēro, un līdz ar to slimība netiek diagnosticēta.

**Patogēnēze** Glomerulu iekaisuma patogēnēzē nozīme ir kā humorāliem, tā arī celulāriem imūnajiem mehānismiem.



1. **Anti-GBM-AV rosināta GN** gadījumā vērojama lineāra IgG izgulsnēšanās pret Gudpāščera antigēnu bazālajā membrānā. Šis autoantigēns ir IV tipa kolagēna parasta sastāvdaļa, kur tas atrodas alfa 3 ķēdes kolagēna nesaturētajā daļā.
2. **Imūnkompleksu mediēto GN** gadījumā tie atrodas viscaur kapilāru sienā, kā piemēram, lupus nefrīta vai postinfekcioza GN gadījumos.
3. Antineitrofilo citoplazmatisko antivielu (**ANCA**) asociētu GN gadījumā glomerulāro bojājumu rosina neitrofilo granulū iedarbība.
4. Arī šūnu inducēts imūnais process var rosināt glomerulāro bojājumu. Cilvēkiem ar proliferatīvu un neproliferatīvu GN var tikt atrastas T šūnas.

Pēc tam, kad ir sācies glomerulārais bojājums, tiek aktivizēta liela daudzuma proinflatōro mediatoru izdāle kā infiltrējošās, tā arī glomerulās šūnās: komplementa sistēmas aktivācija, cirkulējošo leikocītu piesaiste, citokīnu sintēze, proteolītisko enzīmu atbrīvošana, asinsreces sistēmas aktivācija un proinflatōro lipīdu mediatoru produkcija. Proliferatīvo glomerulopātiju gadījumā notiek šūnu skaita pieaugums glomerulā un arī pašu glomerulāro šūnu pieaugumus kā atbildes reakcija augšanas faktoru izdālei (epidermālais augšanas faktors EGF (*Platelet-derived Growth Factor, PDGF*)). Proliferējošās šūnas ir mezangija un endotēlija šūnas.

**Klīniskā aina** Klīniskās izpausmes GN gadījumā:

#### 1. **Asimptomātiska gaita ar izmaiņām urīna analīzē**

**Asimptomātiska mikrohematūrija** ar normālu GFĀ un bez sistēmas slimības esamības ar nieru iesaisti. Nozīmīga proteinūrija, kura parasti ir < 1,5 g/dnn, tomēr var arī nebūt pacientiem ar asimptomātisku hematūriju. Hipertensiju parasti nenovēro.

#### **Iemesli:**

- IgA nefropātija (Beržē slimība s. *Morbus Berger*).
  - Plāno bazālo membrānu sindroms.
  - Olporta sindroms (*Alport Syndrom*).
  - Pārplūdes proteinūrija (vieglās ķēdes) multiplās mielomas gadījumā.
  - Funkcionāla proteinūrija drudzā, sirds mazspējas, lielas fiziskas slodzes un citu iemeslu dēļ.
  - **Ortostātiskā proteinūrija** (< 1 g/dnn) bērniem un jauniem pieaugušajiem (proteinūriju nevēro rīta urīna porcijā!).
2. **Makro- vai mikrohematūrija:** piemēram, interkurentu infekciju, IgA nefropātijas gadījumā.
  3. **Nefrītisks sindroms:** piemēram, akūts postinfekcijs GN.
  4. **Ātri progresējošs glomerulonefrīts** (ĀPGN, sk. atbilstošo apakšnodaļu).
  5. **Hronisks GN:** pastāvot nelielām subjektīvām sūdzībām, tiek atrasta hematūrija, proteinūrija, arī nefrotiskais sindroms un parasti arī hipertensija, kas saistāma ar pakāpenisku nieru mazspējas progresēšanu. Sonogrāfiski nieres ir mazāka izmēra. Ņemot vērā ierobežotās terapijas iespējas šajā stadijā, nieru punkcijas biopsija nav indicēta.

**Diagnostika** Nepieciešamos pamata izmeklējumus (asins analīzes, klīniskā atrade) var veikt ambulatori. Labākā metode galējai un precīzai atbilstošā glomerulonefrīta



- 2. Vidējs risks:** proteinūrija (0,5–1,0 g/dnn) ar vai bez samazināta GFĀ ar vai bez hipertensijas. Ilgtermiņa terapija (3–6 mēnešus ilgi) ar ACEI vai ARB (mērķa TA < 130/80 mmHg). Imūnsupresīvai terapijai vidēja riska grupā nav ieguvumu (STOP-IgAN-Trial).
- 3. Augsts risks:** akūts vai straujš GFĀ kritums. Turpināma atbalsta terapija un imūnsupresīva terapija ar glikokortikoidiem un ciklofosfamīdu.  
Papildus iespējama terapija ar zivju eļļu (omega 3 taukskābes), budesonīds.

**Prognoze** Prognozes izvērtēšanai izmantojami vairāki parametri (MEST klasifikācija): proteinūrija, GFĀ un citi. Prognozes noteikšanai būtiska nozīme ir proteinūrijas apjomam: pacientiem ar proteinūriju > 3 g/dnn vērojams nieru funkcijas kritums par 9 ml/min gadā, kamēr pacientiem ar proteinūriju 1–3 g/dnn GFĀ kritums ir 6–7 ml/min gadā. Aptuveni 10 % pacientu vērojama spontāna remisija. Aptuveni 25 % pacientu 20 gadu pēc diagnozes noteikšanas attīstās termināla nieru mazspēja. Pēc nieru transplantācijas recidīvs vērojams 40 % gadījumā.

### **Plāno bazālo membrānu sindroms (benigna hematūrija)** [N02.9]

**Epidemioloģija** Pacientiem ar asimptomātisku hematūriju tikpat bieži kā IgA nefropātija, aptuveni 1 % no populācijas.

**Etioloģija** Iedzimts vai sporādisks. Heterozigoti ar COL4/A3 un COL4/A4 mutācijām. Iedzimtai formai vērojama autosomāli dominanta iedzimtība ar defektu kolagēna IV tipa alfa 3 vai alfa 4 ķēdē.

**Klīniskā aina** Pastāvīga hematūrija, reti arī intermitējoša mikrohematūrija. Uzliesmojumi vērojami augšējo elpceļu infekciju gadījumā. Reti ekstrarenāli simptomi (iekšējās auss vārdzirdība, acu iesaiste).

**Diagnostika** Ģimenes anamnēze, hematūrija. Ja diagnosticēta arī proteinūrija, nepieciešama nieru biopsija: gaismas un imūnfluorescējošā mikroskopijā nierēs bez patoloģiskas atrades. Izmeklējot ar nieru biopsiju, elektronmikroskopiski vērojama izteikti plāna glomerulu bazālā membrāna (pieaugušajiem parasti < 256 nm).

**Terapija** Specifiskas terapijas nav.

**Prognoze** Lielākajā daļā gadījumu prognoze ir laba, nelielai daļai pacientu var attīstīties hipertensija un nieru mazspēja. Šādiem pacientiem nepieciešama terapija ar ACEI.

### **Olporta sindroms (iedzimts nefrīts)** [Q87.8]

**Definīcija** Iedzimta progresējoša glomerulu bazālās membrānas slimība ar iekšējās auss vārdzirdību un acu patoloģiskām izmaiņām, kas saistītas ar mutācijām IV tipa kolagēna struktūrā.

**Epidemioloģija** Izplatība ar X hromosomu saistītam dominantam Olporta sindromam 1 no 5000 līdz 1 no 10 000. Olporta sindroms ir otrs biežākais iedzimtais terminālas nieru mazspējas cēlonis pēc nieru policistozes. Ar X hromosomu saistītam recesīvam Olporta sindromam izplatība ir 1 no 50 000.

**Etioloģija** Līdz 85 % gadījumu ar X hromosomu asociēta iedzimta COL4/A5 gēna mutācija, kura kodē IV tipa kolagēna alfa 5 ķēdi.

10–15 % gadījumu autosomāli recesīva iedzimtība ar mutācijām COL4/A3 un COL4/A4 gēnos, kuri kodē IV tipa kolagēna alfa 3 un alfa 4 ķēdes.

**Klīniskā aina** Vīriešiem ar X hromosomas iedzimtu Olporta sindromu un abiem dzimumiem ar homozigotisku autosomāli recesīvu iedzimšanu vērojama pilna slimības izpausme:

- mikrohematūrija un proteinūrija jau agrīnā bērna vecumā;
- termināla nieru mazspēja jaunībā vai agrīnā pieaugušo vecumā;
- iekšējās auss vādzirdība (vidējo un augsto toņu diapazonā) un acu patoloģiskas izmaiņas (katarakta, *lentikonus*, *retinitis pigmentosa*).

**Diferenciāldiagnoze** IgA nefropātija, ģimenes benigna hematūrija (plāno bazālo membrānu sindroms).

#### **Diagnostika**

- Ģimenes anamnēze.
- Nieres biopsija ar sekojošu elektronmikroskopiju (sabiezēta bazālā membrāna ar fragmentētām tīklveida / grozveida *lamina densa* struktūras pārmaiņām).
- Audiometrija un acu ārsta apskate.
- Ģimenes izmeklēšana.
- Ģenētiskā izmeklēšana mutācijas noteikšanai.

**Terapija** Etiotropa terapija nav pieejama. ACEI vai ARB, kas nodrošina proteinūrijas samazināšanu un aizkavē nieru mazspējas progresiju, īpaši pacientiem ar hipertensiju. Šāda terapija būtiski paildzina laiku līdz dialīzes uzsākšanas nepieciešamībai.

**Prognoze** Aptuveni 3 % pacientu pēc nieres transplantācijas attīstās Anti-GBM sindroms, kas noved pie ātra nieru transplantāta zuduma.

Heterozigotiem ar X hromosomu asociētiem Olporta sindroma gēna nēsātājiem vērojama liela slimības norises dažādība. 18 % no tiem attīstās termināla nieru mazspēja (60 % pirms 40 gadu vecuma).

### **Akūts postinfekcijs (infekciju izraisīts) glomerulonefrīts [N00.9]**

**Epidemioloģija** Attīstītājās valstīs reti, biežāk nabadzīgās valstīs.

**Etioloģija** Imūno kompleksu nefrīts pēc dažādām infekcijām: agrāk īpaši bieži pēc A grupas bēta hemolītiskā streptokoka (**akūts poststreptokoku glomerulonefrīts**), mūsdienās arvien biežāk pēc citu ierosinātāju slimībām: stafilokoki, gramnegatīvi mikroorganismi, kā arī asociēti ar bakteriālu endokardītu vai arī pēc ventriko-arteriāla vai ventriko-jugulāra šunta infekcijas.

**Patofizioloģija** **Difūzs endokapilārs proliferatīvs un eksudatīvs GN:** mezangija un endotēlija šūnu tūska un skaita palielinājums, endotēlija atdalīšanās no bazālās membrānas; izteikti kapilāru lūmena sašaurinājumu, vietām atrodami Ag-AV kompleksi un C<sub>3</sub> komplementa depoziiti kā “kamieļa kupri” (*humps*) ārējās bazālās membrānas pusē. Vērojama leukocītu un monocītu infiltrācija.

**Patoģenēze** Imūno kompleksu nefrīts.

**Klīniskā aina** Pēkšņa slimības izpausme **pēc pārslimotas streptokoku infekcijas (faringīts, tonsilīts, impetigo)**: pēc 1–2 nedēļām pēc izveseļošanās no tonsilīta, faringīta vai 4–6 nedēļām pēc impetigo. Pacients atkārtoti jūtas slims. 50 % gadījumos ir **asimptomātiska gaita**, kura netiek diagnosticēta vai atrade ir nejauša.

#### **Būtiskākie simptomi**

- **Obligātie:** mikrohematūrija un proteinūrija (< 3 g/24 h).
- **Iespējamie:** tūska (īpaši periorbitāla), hipertensija.  
**Simptomu triāde:** hematūrija, hipertensija, tūska.
- **Citi iespējamie simptomi:**
  - makrohematūrija (sarkanīgi brūnas nokrāsas urīns);
  - sejas tūskainība, galvassāpes, sāpes ekstremitātēs, reizēm drudzis;
  - sāpes jostas rajonā (nieru kapsulas iestiepums);
  - epileptiskas lēkmes, miegainība (smadzeņu tūska);
  - hipertensīva krīze ar dispnoju un plaušu tūska.

#### **Laboratoriskā atrade**

- Urīna analizē: **eritrocitūrija, eritrocītu cilindri, proteinūrija** (< 3 g/24 h), neselektīva, tiek izdalītas lielmolekulārās olbaltumvielas.  
*Piezīme.* Skarlatīnas un citu infekciju gadījumā esoša hematūrija (**intrainfekcioza hematūrija**), kura spontāni pāriet, ir relatīvi labdabīga. Turpretī **postinfekcioza hematūrija**, kura attīstās pēc streptokoku infekcijas, ir būtiska GN izpausme!  
Eritrocitūrija vērojama bieži, GN apstiprina **eritrocītu cilindru** esamību urīnā.
- **50 % gadījumu ir paaugstināts ASL titrs.**
- 90 % gadījumu ir paaugstināts **Anti-DNAse-B – ADB** titrs, kurš norāda uz streptokoku ādas infekciju.
- Pirmajā slimības nedēļā **C<sub>3</sub>** līmenis ir pazemināts.
- Var nedaudz palielināties **urīnvielas un kreatinīna** līmenis.

**Sonogrāfiski** Salīdzinoši lielas, tūskainas nieras.

**Diferenciāldiagnoze** Ātri progresējošs GN (paaugstināti nieru rādītāji), IgA nefropātija (makrohematūrija).

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina un laboratoriskā atrade, apsverama nieres biopsija (indikācija: pieaugoši nieru rādītāji – lai noliegtu ātri progresējošu GN).

#### **Terapija**

##### **Akūts GN**

1. Cik iespējams, gultas režīms, samazināta slodze, sāli un olbaltumvielas ierobežojoša diēta, **regulāra svara un laboratoriskā kontrole.**

**Atceries!** Kreatinīna līmenis jākontrolē vismaz divreiz nedēļā, ja kreatinīna līmenis pieaug virs augšējās normas, jāveic nieres biopsija, lai noliegtu ātri progresējošu GN.

2. **Streptokoku infekcijas ārstēšana ar penicilīnu:** 3 milj. IU/dienā 10 dienas ilgi. Penicilīna alerģijas gadījumā izvēle makrolīdi. Infekcijas fokusa (piemēram, tonsilektomijas) likvidēšanai (paralēli lietojot penicilīnu) no infekcijas brīvā intervālā nav pamato-tu pierādījumu.

### 3. **Komplikāciju ārstēšana stacionārā**

Parādoties pazīmēm, kuras liecina par šķīduma retenci (svara pieaugums, tūska, palielināts centrālais *v. jugularis* spiediens, sastrēgums mazajā asinsrites lokā, smadzeņu tūska, hipertensija, oligūrija): **nātrija un ūdens samazināšana** (alimentāri un ar cīlpa diurētiķiem, piemēram, furosemīdu), hipertensijas ārstēšana, piemēram, AKEL.

4. Pacientu novērošana dinamikā vairāku gadu garumā (lai konstatētu slimības iespējamu hronisku norisi).

### **Prognoze**

1. **Izvešošānās:** bērniem vērojama 90 % gadījumu, pieaugušajiem, veicot ilgtermiņa izmeklējumus, tikai 50 %, imūnkompromitētiem pacientiem < 50 %.
2. **Urīna izmaiņu saglabāšanās (piemēram, mikrohematūrija, proteinūrija):** nepieciešama pacientu ilgtermiņa novērošana, lai izvērtētu, vai pastāv risks, ka **pasliktnās nieru funkcija** (slimības hroniskas stadijas attīstība) vai ka vērojamas slimības atlieku pazīmes bez nieru funkcijas traucējumiem.
3. Reti vērojams letāls iznākums no akūtām komplikācijām (piemēram, hipertensijas rosināta kreisās puses sirds mazspēja un sekojoša plaušu tūska).

## **Ātri progresējošs GN (ĀPGN)** [N01.9]

**Sinonīms** Strauji progresējošs GN.

**Definīcija** Salīdzinoši rets GN ar strauju nieru funkcijas pasliktnāšanos. Neārstētos gadījumos nieru funkcijas zudums par 50 % vērojams trīs mēnešu laikā, termināla nieru mazspēja sešu mēnešu laikā.

**Epidemioloģija** Mazāk nekā 1 uz 10 000 gadā.

### **Etioloģija**

1. **Sekundārs ĀPGN:** nieru iesaiste vaskulīta gadījumā (piemēram, GPA).
2. **Primārs (idiopātisks) ĀPGN.**

**Patofizioloģija** Ekstrakapilārs proliferējošs GN ar pusemēnešu veidošanos glomerulos (> 50 % glomerulu), reizēm arī nekrotizējošs vaskulīts.

### **Iedalījums**

- **I tips (aptuveni 10 %): antibazālās membrānas ĀPGN:** seroloģiski pozitīvas antivielas pret glomerulu bazālo membrānu (Anti-GBM AV). Histoloģiski vērojama (ar imūnfluorescences metodi) **lineāra IgG un C<sub>3</sub> izgulsnēšanās** glomerulu bazālajā membrānā (lineāra imūnfluorescence).
  - **Bez plaušu iesaistes (35 %).**
  - **Ar plaušu iesaisti – Gudpāšēra sindroms** [M31.0]. Ņemot vērā antigēnu līdzību starp alveolāro un glomerulāro bazālo membrānu (IV tipa kolagēna alfa 3 ķēdes NC1 domēna C termināle), veidojas slimības kombinācija ar ĀPGN un plaušu asiņošanu (asins spļaušana, mitri trokšņi, rentgenoloģiski aizēnojumi plaušās), ļoti reta slimība, biežāk vīriešiem, kas jaunāki par 40 gadiem.

- **II tips (aptuveni 40 %) imūno kompleksu ĀPGN: granulāra imūno kompleksu izgulsnēšanās** glomerulu bazālajā membrānā, daļēji arī kamieļu kupru (*humps*) veidā (granulāra imūnofluorescence).

**Asociēts:** bieži postinfekciозs, *SLE* (anti-DNS-AV; sk. pie lupus nefrīts), Hēnoha-Šēnleina (*Henock-Schönlein*) purpura.

- **III tips (aptuveni 50 %): ANCA asociēti vaskulīti** (bez Ig un komplementa faktoru izgulsnēšanās).

- **Mikroskopiskā poliangīta (mpa) renāla norise**

**Laboratoriskā atrade** Ar pozitīvām perinukleārām antineitrofilām citoplazmatiskām antivielām (imūnfluorescencē) (p-ANCA) bieži mērķa antigēns ir mieloperoksidāze: antimieloperoksidāzes antivielas (MPO-ANCA). Papildus h-LAMP-2 AV (pret lizosomu asociēto membranoproteīnu 2).

- **Renāla norise granulomatozei ar poliangītu (GPA).**

**Laboratoriskā atrade** Ar pozitīvām antineitrofilām citoplazmatiskām antivielām (imūnfluorescencē) (c-ANCA) – antiproteināzes 3 antivielas (PR3-ANCA). Papildus h-LAMP-2 AV.

### Klīniskā aina

- Vispārēji simptomi – nogurums, vājums, svara zudums, hematūrija, mērena līdz izteikta proteīnūrija, hipertensija (parasti vēlīnās stadijās).
- Strauji progresējoša nieru mazspēja sonogrāfiski normāla izmēra nierēm.
- Pavadoša plaušu asiņošana Gudpāščera sindroma gadījumā.
- Pozitīvas cirkulējošās anti-GBM AV (30 %) gadījumu (I tips), cirkulējoši imūnie kompleksi (II tips), cANCA vai pANCA (III tips), paaugstināts CRO un EGĀ.

### Diferenciāldiagnoze

- Akūta nieru mazspēja (anamnēze ar strauju slimības attīstību).
- Akūts abakteriāls intersticiāls nefrīts (medikamentu anamnēze).

### Diagnostika

- **Klīniskā aina** ar strauji pieaugošiem nieru rādītājiem, imunoloģiskie parametri.
- Nieru biopsija ar sekojošu histoloģisko izvērtējumu (**absolūta nieru biopsijas indikācija**).

**Terapija** Straušā GFĀ kritums jāvērtē kā medicīniski neatliekama situācija, lai pēc iespējas ātrāk varētu veikt nieru biopsiju. Agrīnai imūnsupresīvai terapijai ir būtiska nozīme tālākā slimības progresijā.

### I tips: anti-GBM ĀPGN

Intensificējoša **plazmaferēze** katru dienu (8–10 reizes), lai strauji samazinātu anti-GBM daudzumu. Kā alternatīvu var izvēlēties imūnabsorbciju.

Papildus nepieciešama terapija ar metilprednizolonu, sākotnēji 250–500 mg/d/ intravenozi trīs dienas ilgi, pēc tam jāturpina terapija ar prednizolonu perorāli 1,5 mg/kg ķermeņa svara ar pakāpenisku devas samazināšanu. Papildu terapija ar ciklofosfamīdu perorāli 2–3 mg/kg ķermeņa svara. Ciklofosfamīda nepanesības gadījumā kā alternatīva rituksimabs. Ņemot vērā, ka šī slimība recidivē ļoti reti, imūnsupresīva terapiju var pārtraukt, ja trīs mēnešus pēc slimības sākuma serumā vairs nav nosakāmas anti-GBM AV.

## Terapiju nepieciešams sākt uzreiz. Ja pastāv aizdomas par šo slimību, uzreiz jāuzsāk pulsa glikokortikoīdu ievade, pat pirms diagnozes apstiprināšanas.

Ja pacients diagnozes noteikšanas brīdī ir dialīzes atkarīgs un nav vērojama plaušu iesaiste, tad plazmaferēze un imūnsupresīva terapija nav indicēta.

Nieru transplantāciju var veikt tikai gadījumā, ja vidēji sešus mēnešu ilgi anti-GBM AV nav nosakāmas.

### II tips: imūno kompleksu ĀPGN

Metilprednizolons 1 g/d trīs dienas ilgi intravenozi ar devas samazināšanu un pāreju uz perorālu steroīdu ievadi. Papildus jāievada ciklofosfamīds – pulsa terapija ar 500 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa laukuma (pirmajā dienā un atkārtoti ik pēc 28 dienām sešus mēnešus ilgi). Pēc tam rebiopsija, lai vērtētu tālāku terapijas izvēli.

### III tips: ANCA asociēts ĀPGN

	Seruma kreatinīns (mg/dl)	Vitālo orgānu apdraudējums	Remisijas indukcija	Remisijas uzturēšana
Norobežots	< 1,4	Nē	GK un/vai MTX	GK un/vai MTX
Agrīns vispārējs	> 1,4	Nē	GK + MTX vai GK + CIK	GK + AZA vai GK + MTX
Aktīvs vispārējs	< 6,0	Jā	GK + CIK vai R	GK + AZA
Smags	> 6,0	Jā	GK + PP + CIK(R)	GK + AZA

GK – glikokortikosteroīdi; MTX – metotreksāts; CIK – ciklofosfamīds; AZA – azatioprīns; PP – plazmaferēze; R – rituksimabs kā līdzvērtīga ciklofosfamīda alternatīva.

**Piezīme.** Plazmaferēze jāveic arī plaušu asiņošanas un pārklāšanās sindroma (*overlap*) ANCA vaskulīts un anti-GBM ĀPGN gadījumos.

**Prognose Agrīnas** terapijas uzsākšanas gadījumā (ar saglabātu nieru funkciju) nieru funkcijas uzlabojums vērojams vairāk nekā 60 % gadījumos!

I tipa/antibazālās membrānas ĀPGN ir pašlimitējošs un netiek novēroti recidīvi. II un III tipa ĀPGN var recidivēt, tāpēc jāārstē ilgstoši.

## **Nefrotiskais sindroms (vispārējā daļa)** [N04.9]

### Definīcija

- Masīva proteīnūrija, bieži > 3,5 g/dnn
- Hipoalbuminēmija < 3,5 g/dl
- Hipoalbuminēmiskas tūskas
- Hiperholesterinēmija
- Lipidūrija (netiek minēta visās definīcijās)

**Patoģenēze** Tiek skaidrota ar diviem konceptiem:

1. **Daļēja pildījuma hipotēze:** proteīnūrija → hipoalbuminēmija → renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivācija → nātrija un ūdens aizture → tūska.
2. **Pārplūdes hipotēze:** primārs tubulārs defekts ar nātrija un ūdens aizturi → tūska.



Nozīme arī albumīna sintēzes daudzumam. Hipoalbuminēmijas lielumu nosaka līdzsvars starp sintezēto albumīnu un proteīnūrijas apjomu.

### **Etioloģija**

#### **1. Glomerulonefrīti ar nefrotisko sindromu**

- Minimāls glomerulārs bojājums – minimālo pārmaiņu glomerulopātija (slimība) – *MCD* [N05.0].
- Fokāla segmentāla glomeruloskleroze [N05.1].
- Membranozs GN [N05.2].
- Membranoproliferatīvs GN (MPGN) I tips.
- Blīvo depoziņu slimība (*DDD*).
- Krioglobulinēmisks MPGN.

#### **2. Diabētiska nefropātija** (sk. pie konkrētās slimības).

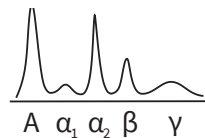
#### **3. Reti cēloņi:** multiplā mieloma, amiloidoze, nieru vēnu tromboze un citi.

### **Klīniskā aina**

- Nefrotiskā sindroma raksturojošās klīniskās izpausmes (sk. iepriekš).
- Pamatslimības simptomi.
- Iespējams iedzimts IgG deficīts ar biežām infekcijām masīvas proteīnūrijas gadījumā.
- Vēlīnās stadijās nieru mazspējas simptomi, iespējama hipertensija.
- Palielināts trombembolisku komplikāciju risks (**cēloņi:** asinsreces faktoru izmaiņas saistībā ar proteīnu renālu zudumu, traucēta trombocītu funkcija un citi).

### **Laboratoriskā atrade**

- **Seruma elektroferēze:** pazemināts albumīns un gamma globulīns, relatīvs alfa1 un bēta globulīnu pieaugums.
- Autoantivielu diagnostika (piemēram, anti-PLA2R-AV idiopātiska membranoza GN gadījumā).
- Nieru mazspējas gadījumā: palielināts urīnvielas, kreatinīna līmenis, samazināts kreatinīna klīrenss.
- Iespējams, pazemināts IgG un antitrombīna (AT).
- **Urīna izmeklēšana:** palielinātais olbaltumvielu daudzums urīnā paaugstina urīna īpatnējo svaru. Dažādu olbaltumvielu glomerulārā filtrācija var tikt izmantota, lai noteiktu tā saucamo diferenciālo proteīnu klīrensu. Salīdzinoši **maza molekulārā svara proteīnūrija** tiek dēvēta par **selektīvu proteīnūriju**, turpretī **liela molekulārā svara proteīnūrija** (iekļaujot proteīnu līdz pat bēta lipoproteīniem, kuri ir  $25 \cdot 10^5$  daltonus lieli) par **neselektīvu proteīnūriju**. Pacienti ar neselektīvu proteīnūriju un pastiprinātu bēta lipoproteīnu un alfa2 makroglobulīnu izdali slikti reaģē uz glikokortikosteroīdu terapiju. Šiem pacientiem jau gaismas mikroskopijā vērojami būtiski glomerulu bazālās membrānas bojājumi.
- Urīnā vērojama lipidūrija ar tauku cilindriem un tauku pilieniņiem šūnās.



### **Diagnostika**

- **Klīniskā aina / laboratoriskā atrade.**
- **Nieru sonogrāfija.**

- **Nieres biopsija:** tā nepieciešama precīzai diagnostikai, terapijai un prognozes izvērtēšanai. Izņēmums: *MCD* bērniem (ļoti veiksmīga terapija ar glikokortikosteroīdiem).

## Terapija

**A. Pamatslimības ārstēšana,** attiecīgi toksisku iemeslu noliegšana, C hepatīta antivirāla terapija.

## B. Simptomātiska terapija

### ► Vispārēji:

- Ierobežotas fiziskas aktivitātes.
- **Diēta: ierobežots olbaltumvielu daudzums (0,8 g/kg ķermeņa svara dienā) un ierobežots sāls daudzums** (aptuveni 3 g NaCl/d).
- **Diurētiku terapija:** kāliju saudzējošu diurētiku kombinācija ar tiazīdiem. Maziņoties tiazīdu efektam un pieturoties tūskām: cilpas diurētiķi. **Elektrolītu līmeņa kontrole** (īpaši  $K^+$  un  $Na^+$ ), kā arī šķidruma bilances kontrole.

**Nem vērā!** Nepārdomāta lielu devu diurētiku nozīmēšana rada hipovolēmiju, hiponatriēmiju un sekundāru hiperaldosteronismu, kas mazina diurētiku efektu. Turklāt pastāv arī AT deficīts, kas paaugstina trombožu risku → nepieciešama piesardzīga tūsķu mazināšana un trombožu profilakse, izmantojot MMH un kompresijas zeķes. Ja seruma albumīna līmenis < 2 g/dl vai ir trombembolisku komplikāciju pazīmes, nepieciešama orālā antikoagulantu terapija.

- Smagu dzīvību apdraudošu tūsķu gadījumā veicama īslaicīga koloīdosmotiskā spiediena paaugstināšana, izmantojot hiperosmolāru cilvēkalbumīnu, kurš satur mazu NaCl daudzumu.
  - **Bakteriālu infekciju gadījumā** antibakteriāla terapija un imūnglobulīnu substitūcija. Vakcinācija pret pneimokokiem un gripas vīrusu.
  - **Hiperholesterinēmijas ārstēšana** (izmantojot statīnus).
  - **Ilgtermiņa hipertensijas ārstēšana,** jo pastāv lielāks nieru bojājuma risks. Mērķa asinsspiediens (DHL vadlīnijas 2011): nieru mazspējas gadījumā < 130/80 mmHg; ja pastāv proteīnūrija  $\geq 1$  g/l,  $\leq 125/75$  mmHg (ieteicamā terapija ar -prilīem vai -sartāniem).
  - Regulāra proteīnūrijas, nieru funkcijas un asinsspiediena kontrole.
- **Specifiska glomerulonefrītu ārstēšana:** sk. turpmāk tekstā.

## Glomerulonefrīti ar nefrotisko sindromu (speciālā daļa)

### 1. Minimāls glomerulārs bojājums – minimālo pārmaiņu glomerulopātija – MCD [N05.0]:

**Epidemioloģija** Biežākais nefrotiskā sindroma cēlonis bērniem. Pieaugušajiem vērojams aptuveni 10 % nefrotiskā sindroma gadījumu.

#### **Etioloģija**

- Idiopātisks.
- Sekundārs: hematoloģiskas neoplāzijas, NPL lietošana, zelts, penicilamīns, litijs, dzīvsudrabs, pēc bišu kodumiem un citi.

**Patofizioloģija** Gaismas mikroskopijā: norma; elektronmikroskopija: podocītu kājiņu tūska, bez komplementa izgulsnēšanās.

**Kliniskā aina** Nefrotisks sindroms ar proteinūriju līdz 20 g/d, bieži recidīvi, nevēro hipertensiju, termināla nieru mazspēja attīstās reti, paaugstināts infekciju un trombožu risks. Būtiskākais prognozes rādītājs: steroidu terapijas sākotnēja efektivitāte.

**Diagnostika** Nefrotisks sindroms ar selektīvu proteinūriju, tas nozīmē, ka, veicot urīna elektroferēzi, vērojama izolēta albuminūrija.

Bērniem tiek uzsākta kortikosteroīdu terapija *ex juvantibus* bez nieru biopsijas.

Pieaugušajiem bieži ir neselektīva proteinūrija, tāpēc nepieciešama nieru biopsija.

#### **Terapija**

**A. Vispārēja nefrotiskā sindroma terapija** (sk. vispārējās terapijas principus).

#### **B. Specifiska terapija:**

- Kortikosteroīdi (terapijas efektivitāte aptuveni 90 %, īpaši bērniem). Pēc terapijas pārtraukšanas aptuveni 50 % gadījumu 6–12 mēnešu laikā vērojams slimības recidīvs → jāatsāk steroidu terapija. Steroīdu rezistentas formas gadījumā jāpārskata diagnoze (jāapsver rebiopsija).
- Biežu recidīvu gadījumā un/vai kortikosteroīdu nepanesības gadījumā: terapijas ar ciklofosfamīdu vai kalcineīrīninh inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu A.  
Rezerves medikamenti: takrolīms, mikofenalāta mofetils, **rituksimabs**.

**Prognoze** Minimālu pārmaiņu nefropātijas gadījumā iespējama arī spontāna izārstēšanās un parasti tā nenoved pie terminālas nieru mazspējas.

### 2. Fokāla segmentāla glomeruloskleroze (FSGS) [N05.1]

**Definīcija** FSGS ir histoloģiska diagnoze. Notiek podocītu kājiņu bojājums no glomerulu bazālās membrānas puses un rodas proteinūrija (podocītu slimība).

**Epidemioloģija** Eiropā 12 % gadījumu nefrotisko sindromu ierosina FSGS (ASV 35 %).

#### **Etioloģija**

- Primāra idiopātiska forma.**

## 2. Ģimenes vai ģenētiski pārmantota forma

Slimība	Lokuss	Iedzimšanas tips	Gēns	Proteīns
Iedzimts nefrotiskais sindroms	19q13	Recesīvs	NPHS 1	Nefrīns
Steroīdu rezistents nefrotiskais sindroms	1q25-31	Recesīvs	NPHS 2	Podocīns
Ģimenes FSGS	19q13	Dominants	ACTN4	Alfa aktinīns 4
Ģimenes FSGS		Dominants	TRPC6	Katjonu kanāls
Iedzimts nefrotiskais sindroms			CD2AP	CD2 asociētais proteīns
Šarko-Mari-Tūta ( <i>Charcot-Marie-Tooth</i> ) slimība		Dominants	INF2	Formīns 2
Steroīdu rezistents nefrotiskais sindroms	15q21	Recesīvs	MYO1E	Miozīns 1E
Steroīdu rezistents nefrotiskais sindroms		Recesīvs	NEIL 1	DNA-reparācijas-enzīms
Afroamerikāņu FSGS			APOL1	Apolipoproteīns L1
ADCK4 – asociēta glomerulopātija		Recesīvs	ADCK4	Koenzīms Q10

## 3. Citi iemesli:

- Saistīti ar vīrusu slimībām (HIV, Parvovīruss B19, CMV, EBV, VHC).
- Medikamentu inducēts (piemēram, interferons, litijs, pamidronskābe, NPL, anabolīki).
- Narkotikas: heroīns.
- Papildus: visu hronisku nefropātiju gadījumā, ja bojā gājuši > 70 % nefronu.
- Nespecifisks FSGS: histoloģiski citu glomerulāru slimību gadījumā.
- Limfomu gadījumā.

**Patofizioloģija** Fokāli un segmentāli sklerotizējošas izmaiņas glomerulos ar kolabējošiem kapilāriem un adhēzijām starp kapilāru cilpām un Boumena kapsulu, podocītu kājiņu tūska. Īpaša forma: kolabējošs FSGS (*collapsing FSGS*) ar kolabētiem un sklerotiskiem glomerulu kapilāriem un podocītu hipertrofiju. TIP-bojājums ar adhēzijām un segmentālu sklerozi tubulārajā glomerulu polā.

### Klīniskā aina

- **Primāra forma:** strauji attīstās nefrotiskais sindroms ar lielu OBV zudumu (> 10 g/d) un progresējošu nieru mazspēju, bieži ir hipertensija.
- **Sekundāra forma: mērena proteinūrija** (1–2 g/d), nevēro nefrotisko sindromu, nieru funkcija bieži saglabājas stabilā līmenī, ir hipertensija.

**Diagnostika** Laboratoriski vērojams nefrotiskais sindroms, nieres biopsija.

## Terapija

**A. Vispārēja nefrotiskā sindroma** terapija (sk. vispārējās terapijas principus).

### **B. Specifiska terapija:**

Ar imūnsupresīvu terapiju būtu jāārstē tikai pacienti ar idiopātisku un nefrotisku FSGS formu.

Prednizolons 1 mg/kg ķermeņa svara / dienā (maks. 80 mg/d) vai 2 mg/kg ķermeņa svara pārdienās, 16 nedēļas ilgi. Sasniedzot pilnīgu slimības remisiju, nepieciešama piesardzīga un pakāpeniska steroīdu terapijas mazināšana.

- **Steroīdu rezistentā forma** ir tad, ja pēc 16 nedēļu ilgas terapijas nevēro proteīnūrijas samazināšanos → terapijas ar kalcineīna inhibitoriem (takrolims, ciklosporīns A).
- Pacientiem, kuriem **kortikosteroīdu terapija ir kontraindicēta vai ir to nepanesība**, iespējama steroīdu devas redukcija, pievienojot klāt ciklosporīnu A vai miko-fenalāta mofetilu.
- Pacientiem ar **slimības recidīvu** jāatkārto otrs prednizolona kurss vai jālieto ciklosporīns A vai mikofenalāta mofetils un citi.

**Prognoze** Pacientiem, kuriem neizdodas panākt slimības remisiju, 60 % gadījumu vērojama termināla nieru mazspēja 10 gadu laikā, bet pacientiem ar remisiju tikai 10 % gadījumu. Prognostisks slimības rādītājs ir nieru funkcijas līmenis, proteīnūrijas apjoms, diagnozes noteikšanas laikā, kā arī kortikosteroīdu efektivitāte un histoloģiskā slimības klase. Vissliktākā prognoze vērojama kolabējošam variantam, turpretim "TIP" veida bojājuma variantam vērojama laba atbildes reakcija uz terapiju, līdz ar to arī labāka prognoze. Primāra FSGS atkārtota izpausme transplantātā vērojama 50 % gadījumu. Terapijā nepieciešams izmantot plazmas apmaiņu un rituksimabu.

## **3. Membranozs GN [N05.2]**

**Izplatība** Visbiežākais nefrotiskā sindroma cēlonis pieaugušajiem (30 % no visiem gadījumiem).

### **Etioloģija**

- a) Idiopātisks (75 %).
- b) Sekundārs (25 %): infekciju gadījumā (VHB, VHC, HIV, sifiliss, malārija), autoimūnas slimības (piemēram, SLE), malignitāte, medikamenti (piemēram, terapija, izmantojot zelta preparātus vai penicilamīnu) un citi.

**Patogēnēze** 70 % idiopātiska membranoza GN gadījumā ir sastopamas cirkulējošas anti- vielas pret fosfolipāzes A2 receptora olbaltumvielu 1 (PLA2R1), kuras ekspresija vērojama podocītos. Aptuveni 10 % gadījumu ir sastopamas PLA2R1 negatīvas formas, bet atrod pozitīvas antivielas pret THSD7A. Sekundāru membranozu GN gadījumā netiek atrastas autoantivielas (nepieciešams onkoloģisko slimību skrīnings).

**Histoloģija** Vērojama glomerulu bazālās membrānas sabiezēšana, jo tajā izgulsnējas imūnie kompleksi un komplementa faktori. Izgulsnēšanās vērojama bazālās membrānas ārējā pusē, veidojas tapveidīgi (*spikes*) izaugumi starp imūno kompleksu precipitogēniem un bazālo membrānu. Vērojamas četras stadijas, IV stadijā imūnie kompleksi ir

pilnībā norobežoti no bazālās membrānas matricēs. Imūnhistoloģiski viscaur kapilāru cilpām atrod granulāru IgG<sub>4</sub> (iekļaujot Anti PLA2R AV) un komplementa C<sub>3</sub> un C<sub>5b-9</sub> frakciju depoziētus.

**Klīniskā aina** Nefrotisks sindroms (aptuveni 65 %), proetinūrija (< 3,5 g/d, aptuveni 35 %), mikrohematūrija (aptuveni 35 %), hipertensija (aptuveni 15 %), normāls GFĀ (80 %).

### Trīs riska grupas

- **Zema riska:** normāls kreatinīna klīrenss, proteinūrija < 4 g/24 h un stabila nieru funkcija sešus mēnešus ilgi.
- **Vidējs risks:** normāls kreatinīna klīrenss, proteinūrija > 4 g/24 h un < 8 g/24 h un stabila nieru funkcija sešus mēnešus ilgi. (55 % risks, ka attīstīsies hronisks nieru bojājums piecu gadu laikā.)
- **Augsts risks:** proteinūrija > 8 g/24 h vismaz trīs mēnešus ilgi un/vai samazināta nieru funkcija. (75 % risks, ka attīstīsies hronisks nieru bojājums piecu gadu laikā.)

**Atceries!** Nefrotiskā sindroma gadījumā palielināts trombožu risks!

**Diagnostika** Nieru biopsija ar imūnhistoloģiju (jāizvērtē PLA2R1 vai THSD7A formas).

**Atceries!** Diferenciālai diagnozei ir svarīga nozīme tālākas diagnostikas (onkoloģisko procesu izmeklēšana), terapijas un prognozes izvērtēšanai!

### Terapija

**A. Vispārēja nefrotiskā sindroma** terapija (sk. vispārējās terapijas principus).

#### B. Specifiska terapija:

► **Sekundāra forma:** etioloģiska terapija, piemēram, VHB un VHC terapija ar nukleozīdu analogiem un interferonu (sk. konkrētā sadaļā).

► **Idiopātiska forma:**

- **Zems risks: Vispārēja nefrotiskā sindroma terapija** (sk. vispārējās terapijas principus).

- **Mērens risks:**

#### Imūnsupresīva terapija – indikācijas:

1. Gadījumos, kad pēc sešu mēnešu ilgas vispārējas nefrotiskā sindroma terapijas proteinūrija saglabājas virs 50 % no sākotnējās vērtības, attiecīgi nav vērojams būtisks tās kritums, kā arī, ja vērojams kreatinīna pieaugums par 30 %.
2. Smagu nefrotiskā sindroma asociētu komplikāciju gadījumā. Imūnsupresīva terapiju neuzsāk, ja seruma kreatinīns > 3,5 mg/dl (GFĀ < 30 ml/min) un sonogrāfiski vērojamas samazinātas nierēs.

#### Terapijas shēma

Pirmais mēnesis: metilprednizolons 1 g/d, trīs dienas ilgi, pēc tam prednizolons 0,5 mg/kg ķermeņa svara dienā 27 dienas ilgi.

Otrais mēnesis: ciklofosfamīds 2–2,5 mg/kg/ ķermeņa svara dienā.

Trešais un piektais mēnesis: tāpat kā pirmajā mēnesī.

Ceturtais un sestais mēnesis: tāpat kā otrajā mēnesī.

Pirmsciklofosfamīda terapija: nepieciešama rakstiska piekrišana, kurā izskaidrotas blakusparādības, jāapsver spermas un ovocītu iesaldēšana kriobankā. Osteoporozes profilakse, izmantojot D vitamīnu un kalciju, čūlas profilakse ar protona sūkņu inhibitoriem, PCP (*Pneumocystis jirovecii* pneimonijas) profilakse ar kotrimoksazolu.

- **Augsts risks:**

Arī augsta riska pacientu grupai iespējams sākotnēji sešus mēnešus nogaidīt pirms imūnsupresīvas terapija uzsākšanas, jo iespējama spontāna remisija. Pasliktinoties nieru funkcijai, pacientiem nepieciešama tūlītēja imūnsupresīva terapija. Terapijas režīms ir tieši tāds pats kā mērena riska pacientiem.

**Iespējama alternatīva terapija** ar rituksimabu.

**Prognoze** 30 % spontāna remisija, 35 % daļēja remisija ar stabilu nieru funkciju vairāku gadu garumā, 25 % progresē nieru mazspēja, 10 % mirst no ekstrarenāliem cēloņiem. Idiopātiska membranoza GN remisija vērojama vienlaikus ar Anti-PLA2R-AV samazināšanos vai izzušanu.

### **Slimības recurence pēc transplantācijas**

Trešdaļai pacientu raksturīga transplantāta funkcijas pasliktināšanās: piecu gadu transplantāta dzīvildze ir 40 %.

## **4. Membranoproliferatīvs GN – MPGN – mesangiokapilārs glomerulonefrīts** [N05.5]

**Epidemioloģija** Salīdzinoši reta bērnu un jaunu cilvēku slimība.

### **Etioloģija**

- **Idiopātisks MPGN (noliegšanas diagnoze)**

- **Sekundārs MPGN:**

- a) **Ar jaukta tipa krieglobulinēmiju** (2. un 3. tips): VHC vai VHB infekcijas, citas infekcijas, kolagenozes, hroniska limfocitāze un Nehodžkina limfoma, citi iemesli.
- b) **Bez krieglobulinēmijas:** daļēji tie paši iemesli, kas minēti a punktā.

**Patofizioloģija** Difūza kapilāru cilpu sabiezēšana, kuras pamatā subendoteliāla izgulsnēšanās un mezangija šūnu proliferācija.

- **Pirmais tips (80 %)** ir imūno kompleksu GN ar to subendoteliālu un mezangiālu izgulsnēšanos (IgG, IgM, C<sub>3</sub>).
- **Otrais tips blīvo depoziņu slimība (DDD – dense deposit disease):** blīvu depoziņu izgulsnēšanās mezangijā un bazālajā membrānā. DDD ir C<sub>3</sub> glomerulopātijas.
- **Trešais tips:** pirmā tipa variants.

**Klīniskā aina** Bieži nefrotisks sindroms, hipertensija, patoloģisks urīna sediments un progresējoša nieru mazspēja.

**Diagnostika** Laboratoriski (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> un CH50 bieži pazemināti) un nieru biopsija.

### **Terapija**

**A. Vispārējā nefrotiskā sindroma** terapija (sk. vispārējās terapijas principus).

## B. Specifiska terapija:

- **Sekundārs MPGN:** pamatslimības terapija (piemēram, VHC infekcija). Pastāvot nefrotiskam sindromam vai progresējot nieru mazspējai, plazmas apmaiņa un kortikosteroīdi (sākotnēji trīs dienas pulsa terapija).
- **Idiopātisks MPGN:** Pastāvot nefrotiskam sindromam un/vai progresējot nieru mazspējai: imūnsupresīva terapija, piemēram, ciklofosfamīds (vai mikofenolāta mofetils) un zemas devas kortikosteroīdi, apsverama plazmaferēze. Alternatīva terapija ar rituksimabu.
- MPGN otrā tipa ārstēšanā var mēģināt izmantot komplementa inhibitorus (ekulizumabu).

**Prognoze** Kopumā nelabvēlīga, idiopātiska MPGN gadījumā 10 gadu laikā aptuveni 50 % pacienti ir atkarīgi no dialīzes.

## 5. C<sub>3</sub> glomerulopātija

**Definīcija** Glomerulāras slimības, kuras raksturo komplementa C<sub>3</sub> uzkrāšanās (imūnhistoloģiski pozitīvs C<sub>3</sub>, bez imūnhistoloģiski pozitīviem imūnglobulīniem un klasiskā komplementa aktivācijas ceļa komponentiem).

- 5.1. **Blīvo depoziņu slimība (DDD):** C<sub>3</sub> glomerulopātijas veids, kuram raksturīgas intensīvas osmofilas (krāsojumā ar osmijotetroksīdu) bazālās membrānas izmaiņas elektronmikroskopiski.
- 5.2. **C<sub>3</sub> glomerulonefrīts (C<sub>3</sub>GN):** C<sub>3</sub> glomerulopātija bez DDD pazīmēm.

**Etioloģija** Nav zināma.

**Patofizioloģija** Alternatīvā komplementa aktivācijas ceļa regulācijas traucējumi.

**Klīniskā aina** Nefrotiskais sindroms (30 %), mikrohematūrija (60 %), hipertensija (30 %), bieži progresējoša nieru mazspēja.

**Diagnostika** Zems C<sub>3</sub> līmenis 80 % gadījumu pacientiem ar DDD un līdz 50 % gadījumu pacientiem ar C<sub>3</sub>GN. Pozitīvs C<sub>3</sub>NeF (nefrītiskais faktors) gandrīz visiem pacientiem ar DDD un mazāk par 50 % pacientu ar C<sub>3</sub>GN. Anti-CFH-autoantivielas pozitīvas pacientiem ar C<sub>3</sub>GN, kuriem ir zems C<sub>3</sub> līmenis un negatīvs C<sub>3</sub>NeF.

**Terapija** Nieru mazspējai progresējot, perorāli ciklofosfamīds vai mikofenolāta mofetils (MMF) un mazas devas kortikosteroīdi. Atsevišķos gadījumos vērojama klīniska uzlabošanās, izmantojot ekulizumabu.

## Ar HIV infekciju saistīta nefropātija [B22]

**Definīcija** ANM un HNS HIV infekcijas kontekstā. HIV asociētas nieru slimības ietver vairākas patoloģijas, kuras:

- ir tieši saistītas ar HIV infekciju;
- ir saistītas ar HIV asociētu sistēmisku imūno atbildi;
- ir asociētas ar superinfekcijām;
- ir saistītas ar medikamentiem, kurus izmanto HIV ārstēšanā.

**Diagnostika** Precīza diagnostika bieži ir iespējama, tikai veicot nieres punkcijas biopsiju.



### 1. **HIV asociēta nefropātija**

Izplatība izteikti mazinās kopš aktīvas antiretrovirālās terapijas lietošanas. Iesaistīti ir kā glomeruli, tā arī tubuļi un interstīcijs. Tipiska izpausme ir kolabējoša FSGS, kurai raksturīga dažāda apjoma proteinūrija un progresējoša nieru mazspēja. Zināma ģenētiska predispozīcija melnādainajiem, kuru kodē APOL1 gēns.

**Terapija** Antiretrovirāla terapija: AKEI un ARB.

### 2. **HIV asociēta imūnmediēta nefropātija**

Visbiežākais histoloģiskais variants, pieaugoša izplatība (HIV asociēta IgA nefropātija, postinfekcijs GN, lupus līdzīgs GN, MPGN, MPN). Cēloņi: imūnās sistēmas pārmaiņas, kuras rodas antiretrovirālās terapijas ietekmē, notiek imūno kompleksu izgulsnēšanās glomerulu kapilāros.

**Klīniskā aina** Proteinūrija, eritrocitūrija, samazināts GFĀ, hipokomplementēmija.

**Terapija** Tiek turpināta antiretrovirālā terapija HIV infekcijas ārstēšanā, imūnsupresīvas terapijas izmantošana ir strīdīga.

### 3. **Trombotiskā mikroangiopātija** (sk. konkrētā sadaļā).

### 4. **Cita veida HNS pacientiem ar HIV infekciju**

Ilgstoša antiretrovirālās terapijas lietošana ir saistīta ar metaboliskā sindroma, cukura diabēta un arteriālās hipertensijas attīstību, kas var būt HNS cēloņi.

### 5. **Medikamenta ierosināta tubulointerstiāla nieru slimība**

Reizēm antiretrovirālā terapijā izmantotie medikamenti (indinavirs, atazanvirs) var izraisīt kristālu nefropātiju, savukārt tenofavirs var radīt tubulāru disfunkciju ar Fankoni sindromu, nefrogēnu CD un akūtu tubulāru nekrozi.

## **Hronisks glomerulonefrīts** [N03.9]

**Definīcija** Dažādu glomerulopātiju hroniskas stadijas. Lielākajā daļā gadījumu anamnēzē nav bijis akūts GN.

### **Klīniskā aina**

- Nemanāms slimības sākums.
- **Eritrocitūrija, proteinūrija.**
- Iespējams nefrotiskais sindroms.
- **Hipertensija.**
- Lēni progresējošas **nieru mazspējas** simptomi.

**Diagnostika** Anamnēze / klīniskā aina. Ņemot vērā ierobežotās terapijas iespējas, nieru biopsija vairs nav mērķtiecīga un netiek indicēta.

**Terapija** Hroniski progresējošam GN nav pieejama etioloģiska terapija, tāpēc nav arī mērķtiecīga specifiska medikamentozā terapija (steroīdi, pretiekaisuma līdzekļi, imūnsupresīva terapija). Svarīgākā **nozīme ir simptomātiskai terapijai, visbūtiskākā ir ilgtermiņā sekmīgi ārstēta hipertensija** (sk. sadaļu par hronisku nieru slimību).

**Prognoze** Izārstēšanās nav iespējama, pakāpeniska HNS progresija.

## Urīnceļu infekcija [N39.0] un pielonefrīts [N12]

### Definīcija

- **Simptomātiska urīnceļu infekcija (UCI):** mikroorganismu klātesamība urīnceļos pacientiem ar simptomiem. No augšējo urīnizvadkanālu infekcijas atsevišķi tiek nodalīta izolēta urīnizvadkanāla infekcija, kas atrodas, sākot no **sphincter urethrae internus** (uretrīts). Patiesai UCI nepieciešama precīza diferencēšana no bakteriālas urīna kontaminācijas, kuras galvenais cēlonis ir nepareiza urīna parauga iegūšana.
- **Recidivējoša UCI:**  $\geq 2$  UCI / sešu mēnešu laikā vai  $\geq 3$  UCI / gada laikā.
- **Nekomplīcēta UCI:** definējama tad, ja pacientam urīnceļos netiek konstatēts funkcionālas vai strukturālas anomālijas kā slimības cēlonis. Nav vērojams nieru funkcijas traucējums vai nav slimību veicinošas blakusslimības (piemēram, cukura diabēts).
- **Komplīcēta UCI:** definējama tad, ja ir zināmi slimības smagas norises veicinoši riska faktori (sk. 1.–4. punktu sadaļā par etioloģiju), vai arī ir ilgtermiņa sekas. Par komplīcētu UCI uzskata arī jebkādu UCI vīriešiem, bērniem un grūtniecēm.
- **Cistīts:** Akūts un simptomātisks urīnceļu iekaisums, kurš lokalizējas apakšējā urīnizvadsistēmas daļā: disūrija, pēkšņa tieksme urinēt, polaksiūrija, sāpes virs simfizes.
- **Pielonefrīts:** UCI gadījumā radies tubulointerstiāls nefrīts ar šādiem simptomiem: sāpes sānos, apklauvējot sāpīgs nieru rajons un/vai drudzis ( $> 38,0$  °C).
- **Asimptomātiska bakterūrija:** asimptomātiska baktēriju kolonizācija urīnceļos.

**Epidemioloģija** Aptuveni 5 % sieviešu premenopauzē ir **asimptomātiska bakterūrija** (vecākām sievietēm līdz 19 %, sievietēm ar CD līdz 27 %). 30 % grūtnieču ar neārstētu asimptomātisku bakterūriju grūtniecības laikā attīstās akūts pielonefrīts. **60 % sieviešu** vismaz vienreiz dzīves laikā saslimst ar simptomātisku UCI (biežākais darba nespējas cēlonis sievietēm). **UCI ir visbiežākā nozokomiālā infekcija.** Pēc tās seko pneimonija un brūču infekcijas.

UCI biežums sievietēm skaidrojams ar anatomiskām atšķirībām: īss urīnizvadkanāls, kurš atrodas ļoti tuvu anālajam reģionam; nozīme arī nepareizai starpenes higiēnai, mazgāšanai (pareiza mazgāšana no priekšas uz aizmuguri).

Pirmais slimības riska vecums ir **zīdaiņu un mazu bērnu vecums**, bieži tā cēlonis ir urīna reflukss (vienmēr jāizsver pielonefrīta iespējamība, ja ir neskaidrs drudzis, neskaidra anēmija maza bērna vecumā).

Sievietēm pieaugušo vecumā būtiski pieaug UCI risks **grūtniecības un postpartālā periodā** (arī medusmēneša laikā → “medusmēneša cistīts”).

**Sievietēm**, palielinoties vecumam, pieaug UCI izplatība.

**Vīriešiem** UCI parasti vērojams vecumdienās, un tā galvenais cēlonis ir obstrukcija (piemēram, prostatas slimības).

### Etioloģija

#### A. Predisponējošie faktori:

##### 1. Urīna plūsmas traucējumi:

- Nieru un urīnizvadsistēmas **anatomiskas anomālijas.**
- **Obstrukcija** (akmeņi, audzēji, LPH, urīnizvadkanāla striktūras, vārstule).

- **Urīnpūšļa funkcijas traucējumi** (paraplēģija un citi neirogēni traucējumi).
- **Veziko-uretero-renāls reflukss (VUR):** [N13.7]

**Definīcija** Normas gadījumā urīnpūšļa spiediena rezultātā tiek slēgta urīnvada atvere ar tā zemgļotādas palīdzību. VUR gadījumā pastāv saīsināts zemgļotādas urīnvada tunelis, kurš novietojas atveres laterālā pozīcijā. Sekas tam ir nepilnvērtīgs slēgšanās jeb ventiļa mehānisms. Bērniem, kuriem ir UCI un drudzis, VUR sastopams vairāk nekā 30 % gadījumu.

Tiek izšķirtas piecas pakāpes: I un II pakāpe bez urīnvada dilatācijas; III–V pakāpe: pieaugoša urīnvadu, nieru blodiņas un kaliču (piltuvju) dilatācija.

- Primārs (iedzimts VUR): 40 % gadījumu bērniem ar recidivējošu UCI (sievietēm četrreiz biežāk nekā vīriešiem).
- Sekundārs (iegūts): infravezikāla obstrukcija vai urīnpūšļa inervācijas traucējumi.

## 2. Instrumentāla iejaukšanās urīnceļos un ar urīnpūšļa katetrizāciju asociēta UCI:

Nozokomiālas (slimnīcā iegūtas) UCI iegūšanas risks ir aptuveni 4 % dienā, kas saistīts ar transuretrālu urīnpūšļa katetrizāciju.

### 3. Imūndeficīts, imūnsupresīva terapija.

### 4. Grūtniecība.

### 5. Analģētiku lietošana.

### 6. Vielmaiņas traucējumi (cukura diabēts, podagra, hiperkalcēmija, hipokalēmija).

### 7. Nieru mazspēja.

### 8. Citi ierosinoši faktori:

- Nosalšana (arī aukstas pēdas), izmirkšana.
- Seksuāli paradumi (medusmēneša cistīts sievietēm).
- Samazināta urīna izveide gadījumā, kad tiek uzņemts nepietiekams daudzums šķidruma un/vai šķidrumu zudumi.

## B. UCI ierosinātāju spektrs:

Lielākoties **akūta pielonefrīta** gadījumā vērojama **E. coli monoinfekcija**, kamēr **hroniska pielonefrīta un nozokomiālas UCI** gadījumā, kā arī pēc instrumentālām urīnceļu manipulācijām sastopama **jaukta flora**.

Baktēriju biežums procentuāli:

### 1. Akūta nekomplīcēta UCI (bez predisponējošiem riska faktoriem (ARESC pētījums):

80 % *E. coli*.

Enterokoki, stafilokoki, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* mazāk par 5 %.

### 2. Komplīcēta UCI (ar predisponējošiem riska faktoriem; faktoros sk. iepriekš):

Enterokoki ~ 30 % *P. mirabilis* ~ 5 %

*E. coli* ~ 20 % *Klebsiella* spp. ~ 5 %

Stafilokoki ~ 20 % Citas baktērijas ~ 5 %

*P. aeruginosa* ~ 10 %

**Nozokomiālas UCI** gadījumā tiek atrasti “problēmierosinātāji” kā enterokoki, *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. un *Citrobacter* spp. Pusei pacientu, kuriem ievietots urīnpūšļa ilgkatetrs, pēc nedēļas ir UCI, pēc mēneša gandrīz visiem, bieži jauktas floras infekcija. *Candida* spp. tiek atrasta 20 % gadījumu pacientiem ar ilgstošu urīnpūšļa katetra nēsāšanu, parasti tā ir asimptomātiska.

### **Patogēnēze Infekcijas ceļš:**

1. **Lielākoties ascendējoša infekcija** (caur urīnceļiem – līdz 90 %): parasti ierosinātāji nāk no zarnu floras.
2. Descendējoša infekcija bakterēmijas gadījumā (piemēram, stafilokoku).
3. Retāk nepārtrauktas infekcijas (piemēram, fistulas).

Lai gan urīnizvadsistēmas distālajā daļā var atrast mikroorganismus, urīnpūslis ir bez baktērijām. Iepriekš minēti predisponējošie faktori var traucēt urīnpūšļa sfinktera sa-raušanās funkcijai. Koliformām baktērijām ir spēja piesaistīties pie gļotādām.

### **Patofizioloģija** Pielonefrīts [N12]:

1. **Akūts bakteriāls abscedējošs pielonefrīts:** vienpusēju vai abpusēji nieru parenhīmā starp papillu un serdi tiek atrastas ķīļveida abscesu līnijas (līnijveida granulocītu infiltrācija). Process var komplikēties ar abscesa formēšanos un pionofozi (strutu sako-pojumiem nieru bļodiņā).
2. **Hronisks lokāls destruējošs pielonefrīts:** ķīļveida rētošanās ar ievilkumiem nieru augšējā daļā, nieru kaliču deformāciju, iespē-jami ar papillas nekrozi. Histoloģiski: lokāls hronisks destruējošs iekaisums nieru tu-buļu rajonā.

**Klīniskā aina** UCI ir iespējama dažāda klīniskā aina:

#### **A. Asimptomātiska bakterūrija:**

Nejauša atrade, kuras gadījumā urīna sediments ir normas robežas un pacientam nav simptomu.

#### **B. Simptomātiska UCI:**

1. **Nekomplīcēta:** nav zināmu riska faktoru, parasti *E. coli*.
2. **Komplīcēta:** zināmi riska faktori (sk. iepriekš); visbiežāk ierosinātāji enterokoki, *E. coli* un stafilokoki.

#### **Trīs smaguma pakāpes:**

- I – bez nieru iesaistes;
- II – ar nieru iesaisti (morfoloģiski nieru pārmaiņas sonogrāfiski vai rentgenoloģiski, iespējama ierobežota nieru funkcija);
- III – nenovēršama obstrukcija, pacientiem ar urīnpūšļa ilgkatetru vai suprapubisku urīna izvadi. Nav iespējama ilgstoša UCI sanācija.

### **Akūts cistīts** [N30.0]

Sāpīgs urīnpūšļa iekaisums

#### **Etioloģija**

- Bakteriāla UCI (50 % gadījumu), lielākoties seksuāli aktīvām sievietēm (medusmēneša cistīts) vai pastāvot citiem riska faktoriem.
- Retāk citas infekcijas (trihomonas, *Candida* spp. un citas).

#### **Klīniskā aina**

- Disūrija (apgrūtināta urinācija), algūrija (sāpīga urinācija).
- Polaksiūrija (bieža urinēšana ar samazinātu urīna apjomu), iespējama niktūrija. (**Diferenciāldiagnoze:** sirds mazspēja, labdabīga prostatas hiperplāzija, LPH)
- Suprapubiskas sāpes, iespējami tenesmi (sāpīgi, spastiska vēlme strauji urinēt) – **nav sāpju nieru rajonā!**

#### **Komplikācijas**

- Hemorāģisks cistīts ar makrohematūriju.
- Ascendējoša infekcija ar sekojošu pielonefrītu.
- Recidivējoši cistīti.

#### **Diferenciāldiagnoze**

- (**Hronisks**) **intersticiāls cistīts:** lielākoties sievietēm, hroniska polaksiūrija, suprapubiskas sāpes (algūrija). **Diagnoze:** cistoskopija (gļotādas asiņošanas pēc hidrodistencijas) histoloģija (tuklo šūnu infiltrācija). **Etioloģija:** nav zināma. **Terapija:** nav zināma etiotropā terapija.
- Tuberkulozes cistīts.
- Parazitārs cistīts – *Schistosoma haematobium* infekcija.
- Staru cistīts (pēc staru terapijas).
- Medikamentu inducēts cistīts: piemēram, pēc NPL, ciklofosfamīda vai izofamīda (bieži hemorāģisks cistīts).
- Citas urīnpūšļa slimības (audzēji, akmeņi, svešķermeņi un citi).
- Adneksīts, prostatīts, zarnu slimības un citi.

### **Akūts pielonefrīts** [N10]

**Augšējo urīnceļu infekcijas gadījumā** rodas akūts intersticiāls nefrīts, kam raksturīga klīniskā triāde:

- drudzis (iespējami arī drebuļi), vispārējs vājums;
- disūriskas sūdzības un
- sāpes nieru rajonā (īpaši apklauvējot), sāpes sānos.

#### **Atipiska aina:**

- neskaidrs drudzis (īpaši jāpievērš uzmanība bērniem un gados vecākiem cilvēkiem);
- gastrointestinālas sūdzības (slikta dūša un vemšana, vēdersāpes, parciāls ileuss);
- galvassāpes.

**Atceries!** Gados vecākiem vīriešiem un pacientiem ar urīnpūšļa katetru vienmēr jāaizdomājas par urīna aizturi (pārpildīts urīnpūslis?).

### Maldinošas diagnozes:

- Lumbaļģija.
- Abdominālas slimības.

### Hronisks pielonefrīts [N11.9]

Hronisks intersticiāls nefrīts, kura pamatā ir obstruktīva rakstura izmaiņas urīnceļos vai urīna reflukss, kas noved pie sekundāras UCI. Lielākā daļa gadījumu **sākas agrā bērna vecumā**, parasti pamatā ir vezikouretrāls reflukss.

**legaumē!** Hronisks pielonefrīts attīstās tikai tad, ja ir **zināmi predisponējoši riska faktori**, kuri traucē urīna plūsmu.

**Klīniskā aina** Akūta pielonefrīta un hroniska pielonefrīta uzliesmojuma diferenciāšana nav iespējama, ja nav zināma pacienta anamnēze.

Dažreiz simptomi var būt **nespecifiski**:

- galvassāpes;
- nogurums;
- slikta dūša;
- svara zudums;
- trulas sāpes mugurā.

### Atipiska aina:

- neskaidra febrilitāte
- neskaidra anēmija
- paaugstināts EGĀ bez zināma cēloņa
- neskaidra hipertensija

### Komplikācijas pielonefrīta gadījumā

1. **Strutains nefrīts ar karbunkuliem nierēs** (multipli saplūstoši abscesi nieru garozā).
2. **Urosepe:** 65 % gadījumu pēc instrumentālas iejaukšanās urīnceļos. Dzīvību apdraudoša komplikācija! (Sk. nodaļā “Sepse”\*)
3. **Paranefrītisks abscess** (var izveidoties jau pirmajā reizē): sāpes sānos, drudzis; RTG: *m. psoas* aizēnojums, skriemeļu ieliekšanās uz slimo pusi. Sonogrāfija, urogrāfija: nieres nav pārvietojamas, nekustas ieelpas laikā.
4. Pastāvot urīnceļu obstrukcijai, var izveidoties **hidronefroze un pionofoze**, un pielonefrītiski sarukušas nieres.
5. **Hroniska pielonefrīta gadījumā var attīstīties nieru mazspēja**, īpaši, ja riska faktori netiek novērsti (urīnvielas un kreatinīna pieaugums, kreatinīna klīrensa kritums).
6. **Daļēja tubuļu disfunkcija:**
  - Urīna koncentrēšanas spēju zudums ar sekojošu poliūriju un polidipsiju.
  - Sālszudes niere.
  - Kālija zudes niere, renāla tubulāra acidoze.

\* Sepsis. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 323–327.  
Sepse. Gerds Herolds un līdzautori. *Iekšējīgās slimības. Kardioloģija*. Roberts Feders (tulks.). Rīga: Jāņa Rozes apgāds, 2017, 373.–379. lpp.

7. 30–50 % hroniska pielonefrīta gadījumos attīstās hipertensija, kurai saglabājoties vērojamas komplikācijas.
8. Attīstības traucējumi maziem bērniem.

### **Diagnostika Diagnostikai nepieciešams:**

- **Asimptomātiskas bakterūrijas izvērtēšana:** tikai grūtniecēm.
  - **Izmeklējumi pacientiem ar aizdomām par cistītu:** urīna uzsējums (izņemot veselām sievietēm (bez grūtniecības) premenopauzē). Grūtniecēm arī pēc empīriskas antibakteriālas terapijas nepieciešama baktērijas verificēšana, ņemot vērā urīna uzsējumu.
  - **Izmeklējumi pacientiem ar aizdomām par pielonefrītu:** urīna uzsējums un USG.
  - **Izmeklējumi vīriešiem ar aizdomām par UCI:** urīna uzsējums, USG, prostatas izmeklēšana.
  - **Izmeklējumi pacientiem ar recidivējošām UCI:** urīna uzsējums un USG; pacientiem ar persistējošu hematūriju vai saglabājoties citiem izraisītājiem (ne *E. coli*), nepieciešama cistoskopija un tālāki radioloģiski izmeklējumi.
- I. Anamnēze:** piemēram, disūrija, polaksiūrija, pēkšņa vēlme urinēt, inkontinence (urīna nesaturēšana), makrohematūrija, suprapubiskas sāpes, sāpes sānos, drudzis, nepatīkama urīna smaka un nokrāsa, sievietēm pastiprināti vagināli izdalījumi, complicētas UCI riska faktori.

## **II. Laboratoriskā atrade**

### **1. Urīna izmeklējumi:**

- **Leikocitūrija, iespējami arī leikocītu cilindri – pielonefrīta pazīme**, iespējama arī eritrocitūrija.  
Leikocitūrijas cēloņi sterila urīna gadījumos (“sterilā leikocitūrija”):
  - Vaginālo sekrētu piejaukums.
  - Pēc UCI a/b terapijas (pierāda ar teststrēmeli).
  - **Gonoreja** (svaiga urīnizvadkanāla iztriepe, nepieciešama speciāla transporta barotne).
  - Hlamīdiju vai mikoplazmu uretrīts.
  - Uroģenitāla tuberkuloze.
  - Reitera sindroms (triāde: uretrīts, konjunktivīts, artrīts).
  - Analģētiķu nefropātija.

**Anamnēze Nitritu noteikšana urīnā** (teststrēmeles): pozitīvs tests var apstiprināt infekciju ar nitritu producējošām baktērijām, negatīvs rezultāts nenoliedz UCI!

- **Bakterūrija:** precīzai urīna bakterioloģiskai izvērtēšanai būtiska **pareiza urīna parauga paņemšana** (sievietēm nepieciešama kaunumu lūpu pavēršana, rūpīga urīnizvadkanāla noskalošana, vīriešiem dzimumlocekļa galviņas noskalošana, pēc vidējās strūklas urīna parauga iegūšana (sk. apakšnodaļā “Bakterūrija”) un **tūlītēja parauga apstrāde vai nogādāšana laboratorijā atbilstošā temperatūrā vai izmantojot speciālas barotnes:** nepareiza diagnostika un nepamatota terapija ir bieži sastopama, ja netiek ievēroti minētie principi. Svarīgi urīna

uzsējumu veikt **pirms** antibakteriālas terapijas uzsākšanas! Urīna uzsējumu nedrīkst ņemt no urīnpūšļa katetra maisa!

- **Nozīmīga bakterūrija**

Pēc Kāsa kritērijiem par patiesu bakterūriju uzskata tādu, kur svaigā vidējās strūklas urīnā atrod vairāk par  $10^5$  baktērijām/ml urīna (precīzai diagnostikai jāizvērtē divas reizes). Kontaminācijas gadījumā atrodams mazāks baktēriju skaits urīnā. Pacientiem ar klīniskām UCI izpausmēm vai arī pacientiem, kuri antibakteriālu terapiju saņēmuši pirms parauga paņemšanas, arī mazāks baktēriju skaits ( $< 10^3$  līdz  $10^4$ /ml urīna) var tikt uzskatīts par patoloģisku atradi.

- Jebkāda daudzuma baktēriju atrašana urīnā (izmantojot urīnpūšļa punkciju) uzskatāma par patiesu, t. i., noliedz kontaminācijas risku.
- Gadījumos, kad vidējās strūklas urīna baktēriju skaits  $> 10^5$  baktērijām/ml urīnā, vai arī baktērijas tiek atrastas, veicot urīnpūšļa punkciju, nepieciešama baktēriju identifikācija un antibakteriālās jutības noteikšana.
- UCI terapija nepieciešama gadījumā, ja ir pozitīva pareizi iegūta bakterioloģiskā atrade (sk. iepriekš) pacientiem ar UCI klīnisko ainu. **Recidivējošas** UCI gadījumā, kad vidējās strūklas urīna uzsējumā aug enterokoki vai jaukta flora, iesakāma urīnpūšļa punkcija, jo bieži vērojama kontaminācija.
- Reizēm vērojama **asimptomātiska** pārejoša bakterūrija, īpaši sievietēm, kura bez ārstēšanas pāriet pati no sevis un nerada apdraudējumu veselībai. Turpretim grūtniecēm un bērniem asimptomātiska bakterūrija ir jāārstē vienmēr!

## 2. Asins analīzes pacientiem ar aizdomām par pielonefrītu:

- **Paaugstināts EGĀ / CRO** un prokalcitonīns.
- Nieru rādītāju (kreatinīna un urīnvielas) un kreatinīna klīrensa noteikšana.
- Asinsaina: leukocitoze pielonefrīta gadījumā, īpaši strutojošu komplikāciju gadījumā. Anēmija vērojama hroniska pielonefrīta un nieru mazspējas gadījumā.
- Aizdomu gadījumā par urosepsi jāveic asins uzsējums.

## III. Radioloģiskie izmeklējumi:

### 1. **USG:** obligāta pacientiem ar aizdomām par pielonefrītu:

- nieru novietojums, lielums, forma;
- hidronefrozes un urostāzes izvērtēšana;
- akmeņu izvērtēšana;
- parenhīmas ievilkumu izvērtēšana pielonefrītiski sarukušu nieru gadījumā.

### 2. **DT ar intravenozu kontrastvielu:** indicēta, ja sonogrāfiski ir neskaidra atrade:

- anatomisku anomāliju izvērtēšanai;
- obstrukcijas un akmeņu izvērtēšanai (iespējami kalcināti natīvā izmeklējumā);
- radioloģiskās hroniska pielonefrīta pazīmes: nieru kaliču deformācija un sabiezējums, parenhīmas saraušanās un citas.

### 3. **MR:** alternatīva gadījumos, kad ir kontrindicēta DT vai jodu saturošas kontrastvielas ievade.



4. **DMSA** (<sup>99m</sup>Tc-dimerkaptosukskābes scintigrāfija): pazīmes, kuras liecina par svaigām parenhīmas izmaiņām (nav rutīnas tests!).

**IV. Mikcijas urosonogrāfija vai mikcijas cistouretrogrāfija:** aizdomu gadījumā par VUR.

**1. Veziko-uretro-renāla refluksa diagnostika (VUR):**

- Mikcijas sonogrāfija ar krāsu doplerogrāfiju.
- Mikcijas cistouretrogrāfija (MCUG): piecas smaguma pakāpes (sk. internetā / uroloģija).

**2. Akūta UCI diagnostika:**

- Anamnēze, klīniskā aina.
- Bakterūrija, leukocitūrija.

**3. Hroniska pielonefrīta diagnostika:**

- Anamnēze, klīniskā aina.
- Bakterūrija, leukocitūrija.
- Nieru funkcijas traucējumi.
- Morfoloģiski izmainītas nieres (attēldiagnostika).
- Riska faktoru esamība.

**Terapija Akūta UCI:**

**a) Kausāla terapija:**

- Urīna atces traucējumu noliegšana.
- Iespējamo riska faktoru noliegšana un ārstēšana.

**Ieteikumi primāra VUR gadījumā (sk. vadlīnijas):**

- I un II pakāpe: ilgstoša medikamentoza ārstēšana un nogaidīšana (spontāna izārstēšanās (nobriešana) vērojama aptuveni 60 % gadījumu piecu gadu laikā).
- Smagākas pakāpes: antirefluksa plastika.

**b) Simptomātiska terapija:**

Vispārīgi principi:

- Saudzējošs režīms pielonefrīta gadījumā.
- Atbilstoša hidrācija, regulāra urinēšana.
- Regulāras vēdera izejas nodrošināšana.
- Pēc vajadzības lietojami spazmolītiķi.
- Atturēšanās no nefrotoksiskiem analgētiķiem!

**Antibakteriāla terapija (S3 vadlīnijas 2017)**

■ **Nekomplicēts sadzīvē iegūts cistīts:**

Lai gan fluorhinoloni ir ļoti efektīvi, to nozīmēšana nekomplicēta cistīta gadījumā netiek ieteikta, lai izvairītos no multirezistentu celmu attīstības. Tiek ieteikta šāda terapija:

**Fosfomicīns** 1 × 3,0 g vienreizēji.

**Blakusparādības:** gastrointestinālas sūdzības, zāļu nepanesība.

**Kontrindikācijas:** bērni, kas jaunāki par 12 gadiem; kreatinīna klīrenss < 20 ml/min.

**Nitrofurantoīna retardētā forma** divas reizes 100 mg/d piecas dienas ilgi.

**Blakusparādības:** apetītes zudums, ataksija, nistagms, polineuropātija, plaušu un aknu bojājums, alerģiskas reakcijas un citas. Nitrofurantoīni nespēj penetrēt audus (tāpēc nevar tikt izmantoti pielonefrīta gadījumā!).

**Citas alternatīvas:** nitroksolīns, pivmecilīns.

#### ■ **Nekomplīcēts akūts pielonefrīts:**

**Otrās un trešās paaudzes fluorohipoloni:**

Ciprofloksacīns (otrā paaudze) 2 × 500 mg/d 7–10 dienas ilgi

Levofloksacīns (trešās paaudzes) 1 × 500 mg/d 7–10 dienas ilgi

**Alternatīvas:** trešās paaudzes cefalosporīni (orāli cefpodoksīms vai ceftibutēns; parenterāli stacionārā ceftriaksons).

#### ■ **Antibakteriāla terapija grūtniecēm:**

Terapija jāpielāgo antibakteriālai jutībai (arī asimptomātiskas bakterūrijas gadījumā), piemēram, otrās un trešās paaudzes cefalosporīni.

#### ■ **Asimptomātiskas bakterūrijas terapijas principi:**

Terapija indicēta grūtniecēm, pacientiem pēc transplantācijas vai imūnsuprimētiem, pacientiem ar urīna attecības traucējumiem, kā arī pacientiem neilgi pēc prostatas rezekcijas.

Papildu informācija par fluorhipoloniem.

15 % gadījumu *E. coli* ierosinātās UCI gadījumā vērojama rezistence, nozokomiālas UCI 25 % gadījumu. Recidivējošas, komplikētas vai nozokomiālas UCI un grūtniecēm nepieciešama antibiogramma.

**Blakusparādības** Gastrointestinālas sūdzības, alerģiskas reakcijas, **centrālās un perifērās nervu sistēmas darbības traucējumi**, depresija, apjukums, halucinācijas, izmaiņas asinsainā, aknu provju paaugstināšanās, QT intervāla pagarināšanās ar sekojošiem sirds ritma traucējumiem, tendināts un cīpslu plīsumi (īpaši vienlaikus terapijā ar kortikosteroīdiem) un citas.

**Mijiedarbība** Teofilīna un kumarīna līmeņa paaugstināšanās.

**Kontraindikācijas** Bērni / jaunieši pirms augšanas fāzes beigām (skrimšļaudu augšanas traucējumi), grūtniecēm, sievietēm krūts barošanas laikā, īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem ar epilepsiju un gados vecākiem pacientiem.

#### **Nem vērā!**

- Precīza **alerģiju anamnēze**.
- **Blakusparādības un zāļu mijiedarbība**.
- Devu pielāgošana bērniem (sk. ražotāja instrukcijas).
- Devas samazināšana nieru mazspējas gadījumā.

#### **Veiksmīgas terapijas kritēriji**

Pēc 24 stundām vērojama klīniska labošanās ar iespējamu drudža izbeigšanos, un pēc trim dienām urīnam jābūt sterilam. Ja pēc trim dienām saglabājas drudzis, jādomā par komplikāciju attīstību (piemēram, paranefrītisks abscess → DT!), jāvērtē antibiogramma.

**Recidivējoša UCI gadījumā:** var mēģināt terapiju, izmantojot imūnprofilaktiskus līdzekļus, piemēram, *E. coli* lizātu OM89 (*Urovaxum*®) perorāli trīs mēnešus ilgi. Citādi ilgstoša antibakteriāla terapija (3–6 mēneši).

## Hroniska pielonefrīta ārstēšana

- Vēlams sagaidīt uzņēmuma un antibakteriālās jutības rezultātus.
- Aptuveni nedēļu ilga antibakteriāla terapija, ņemot vērā antibiotiku jutību.
- Atkārtotu neveiksmīgu ambulatoru ārstēšanu gadījumā nepieciešama pacienta stacionēšana un zāļu parenterāla ievade.
- Saglabājoties **asimptomātiskai bakterūrijai**, neatkarīgi no minētajiem principiem terapiju neturpina. Tikai slimības akūtu uzliesmojumu gadījumā (pastāvot klīniskiem simptomiem) indicēta antibakteriāla terapija, kura jāpielāgo svaigai antibiogrammai.
- Komplikāciju ārstēšana: renālas hipertensijas, nieru mazspējas un citu.

## Prognoze

- **Akūta UCI:** saņemot antibakteriālu terapiju, laba.
- **Recidivējoša UCI:** iespēja, ka slimība pāriet hroniskā pielonefrītā, ir salīdzinoši maza, ja nepastāv predisponējošie riska faktori (piemēram, obstrukcija, VUR).
- **Hronisks pielonefrīts:** izārstēšanās nav iespējama.

**Prognoze** Precīza indikāciju izvērtēšana, pareiza roku mazgāšana un strikta aseptikas principu ievērošana, veicot urīnpūšļa katetrizāciju. Šie faktori ir būtiskākie nozokomiālas UCI attīstībā.

## Uretrīts [N34.2]

**Definīcija** Izolēta *pars anterior urethrae* daļas distāli no *m. sphincter urethrae internus* urīnceļu infekcija (UCI) tiek izdalīta etioloģisku, klīnisku un prognostisku iemeslu dēļ no augstāk lokalizētām UCI.

**Epidemioloģija** Liels skaits neziņotu gadījumu; asimptomātiski hlamīdiju nēsātāji: Vācijā apmēram 5 % sieviešu un 10 % vīriešu. Visu seksuāli transmisīvu infekciju (STI) gadījumā ir jāapsver vairākas iespējamās infekcijas un jāpiedāvā veikt gonorejas, sifilisa un HIV infekcijas diagnostiku!

## Etioloģija

### 1. Nagonorejas uretrīts (NGU):

- *Chlamydia trachomatis*, D–K serotips (40–80 %); **inkubācijas periods:** 1–3 nedēļas.
- ***Ureaplasma urealyticum*** (20 %);
- *Mycoplasma genitalium*;
- *Trichomonas vaginalis* (4 %);
- Herpes vīrusi (HSV) II tips (retāk I tips); reti adenovīrusus;
- *E. coli* u. c. baktērijas, kas sastopamas UCI.

### 2. Gonokoku uretrīts (GU) (sīkāk sk. apakšnodaļā “Gonoreja”\*)

\* Gonorrhö. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 889.

## Klīniskā aina

- Uroģenitāla hlamīdiju infekcija 50 % vīriešu un 80 % sieviešu norit asimptomātiski!
- Iespējami izdalījumi no urīnizvadkanāla, var būt tikai no rīta "Bonjour pilītes" GU gadījumā.
- Iespējama nieze, dedzināšana vai sāpes urīnizvadkanālā urinācijas laikā.

## Komplikācijas

Vīriešiem prostatas un sēklas pūslīšu iekaisums. Sievietēm iegurņa iekaisuma slimības: dzemdes, olvadu, olnīcu infekcija; perihepatīts pēc gonokoku vai hlamīdiju infekcijas – Fica-Hjū-Kērtisa (*Fitz-Hugh-Curtis*) sindroms; pēc hlamīdiju infekcijas iespējama grūtniecība olvadā (ārpusdzemdes grūtniecība). Kopīgās komplikācijas: sterilitāte (20 % pēc hlamīdiju infekcijas), reaktīvs artrīts un Reitera sindroms (triāde: artrīts, konjunktivīts, uretrīts).

## Diagnostika

Vīriešiem prostatas izmeklēšana.

### • Iespējama leukocitūrija rīta urīnā.

- Patogēna organisma noteikšana: uzsējums no svaigas urīnizvadkanāla vai dzemdes kakla iztriepes; iespējama speciālu transportbarotņu izmantošana; hlamīdiju, gonokoku un HSV visjutīgākā diagnostikas metode ir nukleīnskābju amplifikācijas tests (NAT): pirmais rīta urīns vai iztriepe no urīnizvadkanāla vīriešiem; iztriepe no dzemdes kakla sievietēm. Antigēnu noteikšana ir neprecīza.

## Terapija

### ► Vispārējie ārstēšanas principi:

Daudz dzert un bieža urinēšana (skalošanas efekts) – diagnostika un terapija partnerim – īslaicīga atturēšanās no seksuālām attiecībām.

### ► Antibakteriālā terapija:

- *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* un mikoplazmas: makrolīdi (piemēram, azitromicīns). *Chlamydia trachomatis* gadījumā ir efektīvs arī doksaciklīns; terapijas ilgums viena nedēļa. Tā kā hlamīdijas var pastāvēt intracelulāri inaktivētā elementārķermenīšu formā, hronisku infekciju gadījumā tiek ieteikta ilgstoša un atkārtota terapija (trīs nedēļas līdz trīs mēneši).
- Trihomonas: piemēram, metronidazols (vienreizēja deva 2 g vai 2 × 400 mg sešas dienas).
- Gonorejas terapija: sk. atbilstošā sadaļā.
- HSV: sk. atbilstošā sadaļā.

## Profilakse

Izvairoties no biežas partneru maiņas, prezervatīvu lietošana; hlamīdiju infekcijas skrīnings visām seksuāli aktīvām sievietēm un grūtniecēm u. c.

Seksuālā higiēna; urinēšana pēc dzimumakta; pareiza intīmā higiēna (no priekšpusē uz mugurpusi); izvairīšanās no intīmsprejiem un ziepēm ģenitāliju reģionā; nelietot intravaginālus spermicīdus; nenēsāt slapju peldkostīmu; turēt kājas siltumā; paskābinošas augļu sulas (jāņogu, dzērveņu sula).

## Hantavīrusa infekcijas

Obligāta reģistrācija pēc laboratoriskas diagnozes apstiprināšanas, kā arī aizdomu / slimības / nāves gadījumā hemorāģiskas slimības gaitas dēļ.

**Sinonīms** Hantavīrusa slimība (Hantana – upe Dienvidkorejā).

**Epidemioloģija** Pasaulē plaši sastopama zoonoze; pirmo reizi novērota 1951. gadā Korejas kara laikā; Vācijā ap 250–500 ziņoti gadījumi gadā.

**Izraisītājs** Hanta vīruss (RNS vīruss no *Bunyaviridae* dzimtas) ar dažādiem serotipiem. Tula vīruss ir vāji patogēns un tabulā netiks pieminēts.

Serotips	Slimības gaita	Galvenais rezervuārs	Izplatības reģions
Hanta vīruss (HTNV) Seulas vīruss (SEOV) Dobruvas-Belgradas vīruss (DOBV)	Hemorāģisks drudzis ar renālu sindromu ( <b>HFRS</b> [A98.5+N08.0*])	Peles Žurkas Peles	Ķīna, Koreja, Austrumkrievija Visā pasaulē Kā Pūmalas ( <i>Puumala</i> ) vīruss
Pūmalas vīruss (PUUV)	Galvenokārt <b>epidēmiska nefropātija</b> ar labu prognozi	Rūsganā mežstrupaste	Balkāni, Eiropa, Rietumkrievija, Vācija: > 90 %
“Jaunās pasaules” Hantavīruss (SNV, NYV, BCCV, BAYV) Andu vīruss (ANDV)	Hantavīrusa kardiopulmonāls sindroms (HCPS) = Hantavīrusa pulmonāls sindroms (HPS [B33.4+J17.1*])	Peles Žurkas	ASV, Kanāda Dienvidamerika

**Inficēšanās veids** Izraisītāja rezervuārs ir peles un žurkas, infekcija izplatās, ieelpojot vīrusu saturošus šo dzīvnieku izdalījumus / aerosolu, īpaši apdraudēti ir zemkopji, mežkopji, mednieki, karavīri, bēgļi. Pārnese no cilvēka cilvēkam nav. Tikai Andu vīrusa gadījumā ir aizdomas par pārnesi no cilvēka cilvēkam.

**Inkubācijas periods** 2–4 nedēļas (izņēmuma gadījumos 5–60 dienas).

**Klīniskā aina** Daļa infekciju norit asimptomātiski vai viegli. Klīniskās gaitas veidu un smagumu nosaka Hantavīrusa tips.

**I. HFRS klīniskā aina** – trīs fāzes:

1. Pēkšņs sākums ar augstu temperatūru, drebuļiem, cefalģiju, mialģijām, iespējams konjunktivīts, sejas eritēma.
2. Lumbaļģija, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja.
3. Intersticiāls nefrīts ar smagu proteinūriju, mikrohematūriju, oligūriju, retences vielu vērtību pieaugums.

**II. HPS klīniskā aina:**

Drudzis, mialģijas, slikta dūša, sāpes vēderā, sauss klepus, intersticiāla plaušu tūska, hemorāģiska pneimonija.

**Laboratoriska triāde:** leukocitoze ar novirzi pa kreisi, atipiski limfocīti un trombocitopēnija.

**Komplikācijas** HFRS norit smagāk nekā epidēmiskā nefropātija ar biežām komplikācijām: trombocitopēnija, petehijas, iespējama asiņošana, šoks, plaušu tūska, akūta nieru mazspēja (līdz 10 %). ARDS HPS gadījumā.

**Diferenciāldiagnoze** Respiratoras infekcijas, leptospiroze, citas ģenēzes nieru slimības.

### **Diagnostika**

- (Profesijas) anamnēze un klīniskā aina (drudzis, lumbaļģija, kreatinīna pieaugums, trombocitopēnija).
- Seroloģiska diagnostika (paaugstinātas IgM-Av), vīrusa noteikšana asinīs (PQR) ir iespējama tikai pirmajās slimības dienās.

**Terapija** Ārpusindikāciju terapija ar ribavīrinu; simptomātiska terapija komplikāciju gadījumā: piemēram, akūtas nieru mazspējas gadījumā hemodialīze; terapija ARDS gadījumā (sk. atbilstošajā sadaļā).

**Prognoze** Laba prognoze vieglas slimības gaitas epidēmiskas nefropātijas gadījumā. Mirstība: PUUV infekcija < 1 %, DOBV infekcija 1–10 %, HPS līdz 40 %.

**Profilakse** Ekspozīcijas profilakse; peļu kontrole apdzīvotās vietās; vakcinācija vēl nav pieejama.

## **Tubulointerstiālas nieru slimības (TIN)**

**Definīcija** Heterogēna nieru slimību grupa, kam raksturīgs akūts vai hronisks primārs tubulārās sistēmas un interstīcija bojājums. Pēc klīniskās gaitas izšķir akūtu un hronisku formu.

Tubulointerstiālas nefropātijas attīstās primāri tubulointerstiāla bojājuma dēļ vai sekundāri glomerulopātijas rezultātā, vai renovaskulārās slimības dēļ. Hroniska interstiāla fibroze ir neatgriezeniska visu nieru slimību gala stadija neatkarīgi no nieru pamatslimības.

### **1. Akūts tubulointerstiāls nefrīts (ATN)**

Etioloģija:

1) **Medikamentu izraisīts ATN** (70 %):

**Patoģenēze** T šūnu mediēta hipersensitivitātes reakcija (IV tips) uz medikamentiem.

- **Antibiotikas** (penicilīns, cefalosporīni, rifampicīns u. c.).
- **NPL** (izņemot ASS); protonu sūkņu inhibitori (PSI).
- **Pretvīrusa medikamenti** (piemēram, aciklovirs), diurētiķi u. c.

Individuālos gadījumos par izraisītāju var būt daudzi citi medikamenti.

2) **Ar infekcijām saistīts ATN** (apmēram 20 %): piemēram, streptokokiem.

3) **Ar autoimūnām slimībām saistīts ATN**: Šēgrēna (*Sjögren*) sindroms, *SLE*, sarkoidoze u. c.

4) Reti idiopātisks ATN: īpašas formas: **TINU sindroms** (tubulointerstiāls nefrīts un uveīts), īpaši raksturīgs jauniešiem, cēlonis nezināms, laba prognoze.

## Klīniskā aina

- Mikrohematūrija, leikocitūrija un leikocītu cilindri, proteinūrija < 1 g / d.
- Medikamentu izraisīts ATN 30 % gadījumu izpaužas ar alerģiskiem simptomiem: drudzis, eksantēma, eozinofīlija, eozinofilūrija (reti visas atrades). NPL un PSI gadījumā nav sistēmisku simptomu.

**Komplikācijas** Akūta nieru mazspēja (ANM).

### Diferenciāldiagnoze Medikamentu izraisīts nieru bojājums:

- 1) **akūts toksisks** (devas atkarīgs), piemēram, aminoglikozīdi, cefalosporīni, hinoloni;
- 2) **hronisks toksisks** (devas atkarīgs), piemēram, fenacetīns vai paracetamols;
- 3) **hipersensitivitātes reakcija** (devas neatkarīgs): ATN;
- 4) medikamentu izraisīta akūta nieru mazspēja → sk. sadaļu ANM.

**Diagnostika** Medikamentu anamnēze un klīniskā aina / atrade urīnā; iespējams, nieru biopsija: limfoplazmacelulāra infiltrācija interstīcijā nierēs garozā.

Nieru biopsijas indikācijas: ja nieru funkcija neatjaunojas 3–5 dienu laikā.

**Terapija** Provocējošā medikamenta atcelšana, TINU sindroma gadījumā kortikosteroīdi; dialīze ANM gadījumā u. c.

**Prognoze** Pēc provocējošā medikamenta atcelšanas nieru funkcija atjaunojas 70 % gadījumā.

## 2. Hronisks tubulointerstiālais nefrīts (CTN)

**Etioloģija** Piemēri CTN:

- infekciju izraisīts: hronisks pielonefrīts; vezikouretrāls reflukss (VUR);
- toksisks: pretsāpju līdzekļu (analgētiķu) nefropātija, litija nefropātija, smago metālu nefropātija (piemēram, kadmijs);
- imūnmediēts: sarkoidoze, Šēgrēna sindroms, SLE, amiloidoze, IgG4 asociēts CTN;
- hematoloģisks – neoplastisks: multiplā mieloma, vieglo ķēžu slimība, sirpjveida šūnu anēmija;
- metabols: hipokalēmiska un hiperkalcēmiska nefropātija, urātnefropātija;
- pārmantoti vielmaiņas traucējumi: cistinoze, primāra hiperoksalūrija;
- fizikāls: staru terapijas izraisīta nefropātija (pēc apstarošanas devas  $\geq 23$  Gy);
- sekundārs: glomerulārs, vaskulārs un cistiskas nieru slimības.

**Reta īpaša CTN forma:** IgM pozitīvs plazmas šūnu CTN (meklēt internetā).

**Klīniskā aina** Sākums asimptomātisks, vēlāk iespējama hroniskas nieru slimības klīniskā aina.

### Terapija

- 1) Cēloņu: atcelt nefrotoksīnus, VUR, podagras u. c. pamatslimību terapija.
- 2) Hroniskas nieru slimības terapija.

## IgG4 nefropātija

**Definīcija** IgG4 asociētā autoimūnā slimība pirmo reizi tika aprakstīta 2001. gadā, un tās izpausmes var būt dažādos orgānos (aizkuņģa dziedzeris: IgG4 autoimūns pankreatīts (sk. sadaļā); nieris: IgG4 nefropātija; žultsceļi: IgG4 holangīts; siekalu un asaru dziedzeri (Mikuliča (*Mikulicz*) sindroms); vairogdziedzeris (→ Rīdela (*Riedel*) struma) u. c.).

**Epidemioloģija / Etioloģija** Nav zināma.

**Klīniskā aina** Proteinūrija, iespējama nieru mazspēja.

Trīs diagnostiskie kritēriji IgG4 slimībām (2011):

1. Klīniskā aina: difūza / lokalizēta tūska (pseudotumors) vienā vai vairākos orgānos.
2. Laboratoriski: paaugstināta seruma IgG4 koncentrācija.
3. Tipiska histoloģija:
  - a) limfoplazmacelulāra infiltrācija un fibroze;
  - b) IgG4 pozitīvu plazmas šūnu infiltrācija.

**Terapija** Labs terapeitisks efekts no kortikosteroīdiem.

## Analģētisku vielu izraisīta nefropātija [N14.0]

**Definīcija** Lēni progresējoša hroniska tubulointerstiāla nefropātija, kuru izraisa kombinēto preparātu lietošana vairāku gadu garumā katru dienu. Šajos preparātos vismaz diviem jābūt analģētiķiem (piemēram, ASS, paracetamols, pirazolons, fenacetīns) un kofeīns, kodeīns un/vai barbiturāts, kas izraisa psihisku atkarību un noved līdz ļaunprātīgai medikamentu lietošanai.

**Epidemioloģija** Veiktās autopsijās Bāzelē 1980. gadā ap 3 %, 2000. gadā tikai 0,2 % no tirgus izņemto kombinēto analģētiķu dēļ. Sievietēm septiņreiz biežāk nekā vīriešiem.

**Patogēnēze** Fenacetīns (Vācijā vairs nav pārdošanā) tiek metabolizēts paracetamolā (80 %) un p-fenitidīnā, un tālāk p-aminofenolā, kas ir tiešs nefrotoksisks aģents. Gan no paracetamola, gan arī no p-aminofenola organisms var izveidot atpakaļ fenacetīnu, kas no jauna nonāk asinsritē. P-fenitidīnam ir COX-2 inhibitoru vazokonstriktīva darbība → rodas papillārā nekroze.

**Klīniskā aina Agrīnā stadijā bieži nav simptomu;** iespējamas galvassāpes, nogurums, netīra, pelēcīgi brūna ādas krāsa un **anēmija** (cēlonis: gastrointestināls asins zudums, hemolīze, met- un sulfhemoglobīna veidošanās; tikai vēlāk renāla anēmija).

### Komplikācijas

- **Papillārā nekroze:** sāpes sānos, hematūrija, bieži drudzis, iespējams, var identificēt papillas audus urīnā un papillu defektus urogrammā.
- **Tubuļu bojājums ar samazinātu koncentrācijas spēju;** tubulāra acidoze.
- **Lipofuscīnam līdzīgais pigments** izgulsnējas nieru piramidās un aknā.
- Iespējama bakteriāla UCI.
- **Vēlīnās komplikācijas:** nieru mazspēja; paaugstināts risks **uroteliālai karcinomai** (10 %) → regulāras kontroles (urīncitolģija, sonogrāfija).



**Urīns** Leikocitūrija bez bakteriūrijas (komplicētas UCI gadījumā ar bakteriūriju), iespējama eritrocitūrija, iespējama minimāla tubulāras izcelsmes proteinūrija.

**Sonogrāfija un DT** Papillu kalcifikācija un papillāra nekroze; rētainas pārmaiņas nierēs garozā virs nieru piramidām, nieru sarukums ar neregulāru nieru kontūru.

#### **Diferenciāldiagnozes**

- Citas ģenēzes hroniska tubulointerstiāla nefropātija (sk. iepriekš).
- **Citas ģenēzes papillāra nekroze:** 1. Diabētiska nefropātija, 2. Obstruktīva nefropātija, 3. Uroģenitāla TBC, 4. Sirpjveida šūnu anēmija.

**Diagnostika Klīniskā aina** un medikamentu anamnēze: diagnoze ir iespējama, ja pēdējā gada laikā lietots  $\geq 1000$  g fenacetīna vai paracetamola kumulatīvi.

Analgētiku metabolītu noteikšana urīnā.

**Sonogrāfija un DT** bez kontrastvielas: sk. iepriekš.

**Terapija** Atcelt provocējošo faktoru, nieru mazspējas terapija.

**Prognoze** Ja analgētisko līdzekļu lietošana tiek pārtraukta pirms terminālas nieru mazspējas iestāšanās (seruma kreatinīns  $< 3$  mg/dl), tiek apturēta slimības turpmāka progresija.

## **Aristolohīnskābes nefropātijas**

### **1. Endēmiska Balkānu nefropātija [N15.0]**

**Definīcija** Hroniska tubulointerstiāla nieru slimība.

**Epidemioloģija** Endēmiska šādu valstu teritorijās: Bosnija un Hercegovina, Bulgārija, Horvātija, Rumānija un Serbija. Slimība ir sastopama Donavas pieteku reģionos.

**Etioloģija** Hroniska intoksikācija ar aristolohīnskābi saturošiem miltiem. Miltus piesārņo mežvītenų aristolohijas sēklas.

**Klīniskā aina** Sākums pusaudžu gados ar asimptomātisku proteinūriju, lēni progresējoša slimības gaita 20–30 gadu vecumā, 5–10 % termināla nieru mazspēja. Paaugstināts risks uroteliālai karcinomai.

**Terapija** Simptomātiska.

### **2. Ķīnas garšaugu nefropātija [N15.8]**

**Sinonīms** Ķīnas augu nefropātija.

Cēlonis ir specifisks Ķīnas garšaugš, kas satur nefrotoksisku aristolohīnskābi. To izraisa mežvītenų aristolohijas augs, ar kuru tiek piesārņoti garšaugi. 50 % gadījumu var novest līdz neatgriezeniskai nieru mazspējai. Vēlīnā komplikācija: urotelioma.

**Terapija** Simptomātiska.

## **Orellanus sindroms**

Rets cēlonis akūtai nieru mazspējai, kuru izraisa indes orellāna uzņemšana ar pārtiku, piemēram, to satur sēne dzeltensarkanā tīmeklene (*Cortinarius orellanus*), kas ir sastopama daudzu Eiropas valstu reģionos.

**Patofizioloģija** Tubulointerstiālais nefrīts ar tubulārā epitēlija bojājumu.

**Klīniskā aina** Akūta nieru mazspēja, kas, iespējams, var novest līdz terminālai nieru slimībai.

**Terapija** Tikai simptomātiska terapija.

### Melamīna nieru bojājums

Melamīns ir aromātisks triaminoazīns, kas kriminālos nolūkos tiek iemaisīts bērnu pārtikas maisījumos, lai imitētu palielinātu proteīnu saturu.

Melamīns noved pie nierakmeņu veidošanās, hroniska intersticiāla nefrīta ar sekojošu nieru mazspēju, kā arī pie urīnpūšļa vēža. 2008. gadā Ķīnā saslimuši ap 300 000 bērnu.

### Litija nefropātija [N14.1]

1. Hroniska tubulointersticiāla nefropātija pēc ilglaicīgas vairāku gadu garumā litija sāļu lietošanas (bipolāru traucējumu gadījumā). GFĀ samazinājums ir apmēram 50 % pacientu, kas lieto litiju 20 gadu → regulāra litija koncentrācijas un nieru funkcijas kontrole.
2. Litija inducēts nefrogēns *Diabetes insipidus*.
3. Akūta nieru mazspēja litija intoksikācijas dēļ ir reta (ASV > 6000 gadījumi gadā).

**Atceries!** Litijam ir šaurs terapeitiskais intervāls → koncentrācijas noteikšana!

**Terapija** Atcelt litija preparātus, ar Na<sup>+</sup> nabadzīga diēta, iesp. HCT (hidrohloriazīds).

### Paraproteinēmijas izraisītas nieru slimības

(Sk. nodaļas “Multiplā mieloma” un “Amiloidozes”)

**Definīcija** Nieru slimību grupa, kam raksturīga intakta imūnglobulīna un imūnglobulīnu fragmentu (smagās ķēdes un vieglās ķēdes) izgulsnēšanās. Mielomas niere (cilindru nefropātija), AL amiloidoze (amiloīds, kas sastāv no vieglām ķēdēm), AH amiloidoze (amiloīds, kas sastāv no smagām ķēdēm), vieglo ķēžu slimība, fibrilārā imunitaktoidu glomerulopātija un glomerulonefrīts, kuram ir saistība ar pirmā tipa krioglobulīna izgulsnēšanos.

#### ► Mielomas niere (cilindru nefropātija) [proteīnu cilindri]

**Epidemioloģija** Ap 30 % pacientu ar multiplo mielomu attīstās mielomas niere.

**Patogēnēze** Šīs slimības gadījumā katru dienu tiek sintezētas ap 85 g monoklonālu vieglo ķēžu, salīdzinājumā veselam cilvēkam – 0,9 g poliklonālu vieglo ķēžu dienā. Multiplās mielomas gadījumā vieglās ķēdes uzkrājas lizosomās, un tās nevar sašķelt ar proteāžu palīdzību. Tā rezultātā proksimālo tubulu šūnu atrofija ir būtiskākais faktors nieru mazspējai. Neabsorbētās vieglās ķēdes nonāk distālajā tubulī un savācējkanāļos, kur vieglo

ķēžu precipitāti ar Tamma-Horsfola proteīnu veido urīncilindrus, kas galu galā noved līdz tubuļu obstrukcijai.

**Klīniskā aina** Nieru mazspēja ar normāla lieluma nierēm un neaktīvs urīna sediments. Proteinūrija < 3 g/24 h, galvenokārt tiek pierādīts ar Bensa-Džonsa proteīnu urīnā un zemu albumīna daudzumu.

### **Diagnostika**

1. Multiplās mielomas diagnoze.
2. Nieres biopsija.

**Terapija** Sk. nodaļā “Multiplā mieloma”.

### ► **AL amiloidoze**

**Definīcija** Fibrilārā amiloīda izgulsnēšanās, kas sastāv no vieglām ķēdēm.

**Epidemioloģija** Lai gan mielomas niere sastopama tikai multiplās mielomas gadījumā, AL amiloidoze var attīstīties arī nenoteiktas nozīmes monoklonālas gammopātijas (MGUS) gadījumā. Ap 30 % pacientu ar AL amiloidozi ir multiplā mieloma, un 15 % pacientu ar multiplo mielomu attīstās AL amiloidoze.

**Klīniskā aina** Nieru iesaiste ir 50 % pacientu, 30 % gadījumu tiek diagnosticēta restriktīva kardiomiopātija.

### **Renālas izpausmes:**

Smags nefrotisks sindroms

- 50 % pacientu par diagnozi liecina samazināts glomerulu filtrācijas ātrums.
- Hipertensija ir sastopama 25 % pacientu.
- Nieres parasti ir normāla lieluma vai nedaudz palielinātas.

**Diagnostika** Taisnās zarnas (*rectum*) biopsija un subkutāna paraumbilikāla taukaidu biopsija ap 70 % pacientu uzrāda amiloīda izgulsnēšanos un var aizstāt nieres biopsijas veikšanu. Nieres biopsijai ir ļoti augsta precizitāte, ja klīniskā aina norāda uz nieru iesaisti.

**Prognoze** Pacientiem ar AL amiloidozi ir slikta ar vidējo dzīves ilgumu 18 mēneši. Nāves cēlonis 40 % gadījumu ir sirds bojājuma dēļ.

**Terapija** Tikai ar lenalidomīdu, pomalidomīdu, bortezomību, iksazomību vai kombinācijā ar deksametazonu un ciklofosfamīdu var sasniegt pilnīgu vai daļēju remisiju 50–60 % gadījumu. Pētījumu stadijā ir monoklonāla antiViela NEOD001, kas var izšķīdināt AL izgulsnējumus.

### ► **Vieglo ķēžu slimība**

**Definīcija** Nefibrilārā monoklonālo vieglo ķēžu vai to fragmentu izgulsnēšanās dažādos orgānos.

**Epidemioloģija** Šīs slimības gadījumā parasti dominē renālas izpausmes. Divām trešdaļām pacientu ir multiplā mieloma, bet trešdaļa neatbilst multiplās mielomas kritērijiem, un 6 % pacientu monoklonālos proteīnus urīnā vai serumā nevar pierādīt ar standartmetodēm.

### **Klīniskā aina**

- Diagnozes noteikšanas brīdī lielākai daļai pacientu ir smaga nieru mazspēja.
- Nefrotiskais sindroms (40 %), mikrohematūrija (30 %).

- Mazai pacientu daļai ir tubulointerstiāla nefropātija bez glomerulāras proteinūrijas.
- Simptomātiska sirds un aknu iesaiste apmēram 30 % gadījumu.

**Terapija** Alkilējošas vielas, it īpaši melfalāns / prednizons, tiek izmantotas ar ļoti niecīgu ieguvumu. Gados jauniem pacientiem augstu devu ķīmijterapija ar autologo cilmes šūnu transplantāciju ir daudzsoļīga.

**Prognose** Liela variabilitāte dzīves ilgumam – no mazāk nekā gada līdz 10 gadiem.

### ► **Imunotaktoīda glomerulopātija un fibrillārs glomerulonefrīts**

**Epidemioloģija** 1 % no visām diagnozēm nieru biopsijās.

**Etioloģija** Nezināma; imunotaktoīda glomerulopātija ir apmēram 30 % gadījumu saistīta ar B šūnu limfomu vai CLL.

#### **Patofizioloģija**

- **Imunotaktoīda glomerulopātija:** gaismas mikroskopija: membranozs GN vai lobulārs MPGN: PAS pozitīvas vielas kapilāra un mezangiāla izgulsnēšanās, endokapilāra hipercelularitāte. Imūnhistoloģiski: IgG un C3 mezangijā un gar glomerulu bazālo membrānu. Elektronmikroskopiski: gandrīz paralēli sakārtoti mikrotubuļi (> 30 nm diametrā).
- **Fibrillārs glomerulonefrīts:** gaismas mikroskopija: mezengiāla proliferācija un MPGN elementi, 30 % gadījumu glomerulāri pusemēneši, imūnfluorescences mikroskopijā mezengijāli IgG4 izgulsnējumi. Elektronmikroskopiski: fibrillu diametrs 12–22 nm, mazākas nekā imunotaktoīdas glomerulopātijas gadījumā. DNAJB9 proteīna pierādīšana glomerulos.

#### **Klīniskā aina**

- Proteinūrija gandrīz visiem pacientiem, vairāk nekā 50 % pacientu ir nefrotisks sindroms.
- Hematūrija, hipertensija un nieru mazspēja lielākajai daļai pacientu.

**Terapija** Iespējamās hematoloģiskās slimības ārstēšana. Simptomātiska terapija; iespējams, rituksimabs; terminālas nieru slimības gadījumā dialīze vai nieres transplantācija.

**Prognose** 50 % pacientu 1–10 gadu laikā attīstās termināla nieru mazspēja.

### ► **Fibronektīnglomerulopātija**

**Definīcija** Reta autosomāli dominantā pārmantota slimība ar plašu glomerulāru fibronektīna izgulsnēšanos.

**Patofizioloģija** Gaismas mikroskopija: PAS pozitīva mezengiāla matricsa proliferācija bez hipercelularitātes.

Imūnhistoloģiski: no granulāra līdz fibrillāra izskata mezengiāla fibronektīna izgulsnēšanās.

**Terapija** Simptomātiska; terminālas nieru slimības gadījumā dialīze vai nieres transplantācija.

**Prognose** 30–40 gadu vecumā parādās nefrotiska proteinūrija ar lēnu progresiju terminālā nieru mazspējā.

## Daļēji nieru tubulāro funkciju traucējumi

1. **Primārs:** galvenokārt iedzimts.
2. **Sekundārs:** sekas nieru slimībai, it īpaši intersticiāli nefrīti.

### A. Aminoskābju transporta traucējumi:

**Cistinūrija:** autosomāli recisīvs iedzimts aminoskābju reabsorbcijas traucējums proksimālajā tubulī. Divas mutācijas: SLC3A1 un SLC7A9 → rezultāts: cistīna nierakmeņi jau bērnu vecumā; tipiski heksagonāli kristāli urīnā.

Citas slimības: *Dramonda (Drummond) sindroms* – ģimenes hiperkalcēmija ar nefrokalcionozi un indikānūriju (*Blue Diaper Syndrome*) (intestināls triptofāna transporta traucējums → parādās indigo zilā krāsa baktēriju samazināšanās dēļ), homocistinūrija, cistationinūrija, glicinūrija u. c.

### B. Glikozes reabsorbcijas traucējumi (mellitūrija): piemēram,

**Renāla glikozūrija:** SLC5A2-gēna mutācija nātrija-glikozes-kotransporterim SGLT2. Benīgi iedzimti proksimālā tubuļa glikozes reabsorbcijas traucējumi → glikozūrija normoglikēmijas gadījumā (**Diferenciāldiagnoze:** *Diabetes mellitus*); ļoti reti.

### C. Ūdens un elektrolītu transporta traucējumi.

- **Fosfātdiabēts:** iedzimts fosfāttransporta defekts: hiperfosfatūrija, hipofosfatēmija, D vitamīna rezistents rahīts bērniem.
- **Samazināta nieru koncentrācijas spēja ar poliūriju.**
- **Nefrogēns (renāls) *Diabetes insipidus (NDI)*:** sk. nodaļu “*Diabetes insipidus*”\*.
- **Sālszudes niere:** progresējoša nieru mazspēja izraisa nātrija zudes sindromu, ar nātriju nabadzīga diēta var pasliktināt nieru funkciju (uzlabojas pēc vārāmā sāls uzņemšanas). Tādēļ nātrija uzņemšana jāpielāgo sālszudei (urīna bilance!).
- **Kālija zudums nierēs,** galvenokārt kombinējas ar sekundāru hiperaldosteronismu.
- **Renāla tubulāra acidoze (RTA)** – raksturīgākās pazīmes: metabola acidoze ar normālu anjonu spraugu un urīns atbilstoši nekļūst skābāks (urīna pH > 5,5).
  - **RTA I tips** – distāla RTA. Tubulāra slimība ar savācējkānāliņu defektu, kas noved līdz neatbilstošai protonu, amonija un titrējamo skābju ekskrēcijai.

#### Etioloģija

1. Mutācijas trīs dažādos transportproteīnos, hlorīda-bikarbonāta kanāls vai divu protonu sūkņu subvienībās.
2. Medikamentu, Šēgrēna sindroma, krioglobulinēmijas izraisītas formas.

**Klīniskā aina** Hiperhlorēmiska metabola acidoze zaudētās nieru funkcijas dēļ, urīna pH samazinās zem 6; hipokalēmija, hiperkalciūrija, hiperfosfatūrija, nefrokalcinoze, nefrolitiāze (apatītakmeņi); iespējama nieru mazspēja.

**Terapija** Nātrija un kalcija citrāta kombinācija.

\* *Diabetes insipidus.* Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold, 2017, S. 798–799.

- **RTA II tips** – proksimāla RTA

#### **Etioloģija**

1. Fankoni sindroma daļējs simptoms.
2. Medikamentu u. c. cēloņu izraisīta forma.

Bikarbonāta reabsorbcijas traucējumi (acidoze bikarbonāta ekskrēcijas dēļ). Klīniski mazāk nopietns nekā I tips (nav sastopama nefrokalcinoze).

**Terapija** Orāla bikarbonāta vai citrāta substitūcija.

- **III tips un IV RTA tips** ir reti sastopami. III tipa cēlonis ir citoplazmatiskās anhidrāzes CAII mutācija. IV tips tiek novērots pseidohipoaldosteronisma gadījumā un kā vienīgā RTA var izraisīt hiperkalēmiju.

#### **D. Sindromāli tubulu funkcijas traucējumi, piemēram, Debrē-Toni-Fankoni (Debré-Toni-Fanconi) sindroms.**

- Iedzimta vai iegūta (proksimāla) tubulopātija ar hiperaminoacidūriju, gliozūriju, hiperfosfatūriju, bieži ar hronisku acidozi un hipokalēmiju.
- Sekundāra forma u. c. cistinozes, multiplās mielomas, intersticiāla nefrīta gadījumā.

Ģenētiska Fankoni sindroma gadījumā enzīma EHHADH mutācija (p.E3K) mitohondriju taukskābju metabolismā.

## **Iedzimtas nefropātijas**

### **Klasifikācija**

#### **1. Cistiskas nefropātijas [Q61.9]:**

1.1. **Displastiskas nieru slimības** ar variablu cistu veidošanos:

- **multicistiska displāzija;**
- **nieru displāzija ar cistām.**

Jādiferencē no īstām policistiskām nieru slimībām. Nozīmīgs kritērijs, lai izšķirtos par diagnozi, ir galvenokārt neskaidra pārmantošanas anamnēze, jo displāzijām, kā likums, nav skaidras pārmantošanas, bet tās sastopamas ģimenē.

**Nieru cistas** ir solitāras, multiplas vienpusējas vai abpusējas. Galvenokārt ir asimptomātiska gadījuma atrade bez sekojošas terapijas.

#### **Komplikācijas**

- Lielu cistu gadījumā iespējamās sāpes mugurā vai vēderā.
- Iespējams, policitēmija.
- Iespējams, hipertensija.
- Reti malignizācija.

#### **Diferenciāldiagnoze**

- Sekundāras nieru cistas hroniskas nieru slimības gadījumā, īpaši dialīzes gadījumā.
- Kaliču cistiska dilatācija.
- Hematoma.
- Cistiska malignoma!

- Cistiska nieru slimība ar klasisku pārmantošanu (sk. tālāk).
- Ehinokoku cista.
- Abscess.
- Tuberkulozes kaverna.
- Dermoīdcista.

### Diagnostika

- Sonogrāfija.
- Aizdomu gadījumā par malignitāti jāveic DT ar kontrastvielu vai magnētiskās rezonanses tomogrāfija (MRT), citoloģija un endoskopija.

### Terapija

- Asimptomātisku cistu gadījumā terapija nav nepieciešama.
- Lielu cistu gadījumā ar komplikācijām iespējama aspirācija (ar citoloģiju) un skle-roterapija; ja ir aizdomas par malignomu, tad cistas rezekcija.

**Prognose** Nav nieres funkciju zaudējuma riska, laba prognoze, ja nav komplikāciju.

## 1.2. Cistiskas nieru slimības ar klasisku pārmantošanu.

**Atceries!** Cistisku nieru slimību gadījumā vienmēr meklēt ekstrarenālu slimības izpausmi!

### 1.2.1. Autosomāli dominanta policistiska nefropātija (ADPKD) [Q61.2]

**Izplatība** Biežākā autosomāli dominantā slimība, izplatība dialīzes pacientiem līdz 10 %: gēna frekvence 1 no 400 līdz 1 no 2000; apmēram 30 % bez atrades ģimenes anamnēzē!

**ADPKD1** (85 %): PKD1 gēns 16p13.3: *Polycystic breakpoint gene* (gēns kodē: policistīns 1)

**ADPKD2** (15 %): PKD2 gēns 4q21-q23 (gēns kodē: TRPP2)

Slimība izpaužas pēc 20 gadu vecuma, termināla nieru mazspēja 40–50 gadu vecumā, ADPKD2 gadījumā bieži pirmā izpausme 60–70 gadu vecumā.

#### Klīniskā aina

- Galvenokārt abpusējas cistas līdz vairākiem cm diametrā. Bieži arī paralēli ir atrodamas aknu cistas (> 90 %); klīniskā aina ir variabla no asimptomātiskām līdz cistām pārāk lielu cistu izmēru dēļ; smadzeņu pamatnes artēriju aneirismas (ap 10 %) ar risku aneirismas plīsumam (it īpaši hipertensijas gadījumā), aizkuņģa dziedzera cistas 10 %.
- Iespējamās sāpes sānos, iespējama makrohematūrija.
- Patoloģisks urīna sediments (90 %): proteinūrija, eritrocitūrija.

#### Komplikācijas

- UCI, iespējams ar cistas inficēšanos (→ nieres abscess).
- Renāla hipertensija (50 %, hroniskas nieru slimības gadījumā 100 %).
- Nierakmeņi (20 %).
- Termināla nieru mazspēja (ADPKD2 gadījumā apmēram 20 gadu vēlāk nekā ADPKD1 gadījumā).

**Divi biežākie nāves cēloņi** ir: hroniska nieru slimība un aneirismas plīsums.

## Diagnostika

1. Sonogrāfija parasti ir izvēles metode.

### Diagnostiskie kritēriji pacientiem ar pozitīvu ģimenes anamnēzi

Pacientu vecums	Sonogrāfijas atrade
< 40 gadu	≥ trīs cistas (unilaterālas vai bilaterālas)
40–60 gadu	≥ divas cistas katrā nierē
> 60 gadu	≥ četras cistas katrā nierē

2. **DT vai MRT** kopējā nieru tilpuma noteikšanai (*total kidney volume, TKV*) – **TKV ir cistu augšanas tempa mērs un nosaka nieru prognozi** → divas klasifikācijas sistēmas: Maio klīniskā klasifikācija un *PRO-PKD-Score* (sk. internetā).

1.2.2. **Autosomāli recesīva policistiska nefropātija (ARPKD)** [Q61.1]: mutācija PKHD1 gēnā

**Izplatība** 1 no 20 000.

Gēna atrašanās vieta: PKHD1 gēns 6p21.1-p12 (gēns kodē: fibrocistīns).

**Klīniskā aina** Vienmēr abpusēji un kombinējas ar iedzimtu aknu fibrozi. 50 % bērnu ar ARPKD nomirst neonatālā periodā respiratoru komplikāciju dēļ (plaušu hipoplāzija, elpas trūkuma sindroms).

1.2.3. **Nefronoftīze** (ieskaitot Žubēras (*Joubert*) sindroms, Senjora-Lēkena (*Senior-Løken*) sindroms u. c.)

Reta ģenētiski determinētu tubulointerstiālo nefropātiju grupa, kas tiek pārmantotas autosomāli recesīvā ceļā. Izšķir infantilo, juvenilo un pusaudžu norises formu. Līdz šim ir zināmi septiņi dažādi gēni. Lielākajā daļā gadījumu tiek uzskaitīta NPHP1 gēna delēcija hromosomā 2q12-q13 (juvenilā forma).

**Klīniskā aina** Ilgu laiku simptomi ir maz izteikti, poliūrija un polidipsija, eritrocitūrija un tubulāra proteinūrija. Biežākā ģenētiskā forma, kas noved līdz terminālai nieru mazspējai pirmajās trijās dzīves desmitgadēs. 10–15 % gadījumu citu orgānu iesaiste, it īpaši acis un CNS. Specifiskas terapijas nav, hroniskas nieru slimības terapija.

1.2.4. **Autosomāli dominanta tubulointerstiāla nieru slimība (ADTKD)**

Apzīmējums	Izmainītais proteīns	Īpašas pazīmes (nav obligāti)
ADTKD-UMOD	Uromodulīns (Tamma-Horsfola olbaltumviela)	Agrīnāka hiperurikēmijas un podagras attīstība, dažkārt nieru cistas
ADTKD-MUC1	Mucīns 1	Dažkārt nieru cistas
ADTKD-REN	Renīns	Hipotensija, paaugstināts risks ANM, anēmija bērnībā, hiperkalēmija
ADTKD-HNF1B	Hepatocītu kodolu faktors 1β	Bilaterālās nieru cistas, elektrolītu disbalanss, uroģenitālas malformācijas, MODY5



**Klīniskā aina** Pakāpeniska, bieži asimptomātiska gaita ar bieži normālu urīna sedimentu un normālu asinsspiedienu. Nieru mazspēja 30–50 gados.

### 1.2.5. Medulāra sūkļveida niere

Iedzimta nieru anomālija ar terminālo savācējkanāliņu malformāciju nierēs piramīdās un papillās un medulāro cistu veidošanos. Sastopamība ir ap 1 no 5000. 75 % gadījumu izmaiņas ir abpusējas. Slimības dominējošās izpausmes ir hiperkalciūrija, nefrolitiāze ar nierakmeņu spontānu izvadīšanos un nieru koliku un/vai nefrokalciноzi (50 %). Nieru mazspēja var attīstīties nefrokalciноzes dēļ.

Diagnostika: anamnēze, klīniskā aina, rentgens (kalcija izgulsnēšanās papildu galotnēs).

### 1.3. Policistiskas nieru slimības ar sindromālu fenotipu (reti)

- Bardē-Biedla (*Bardet-Biedl*) sindroms (BBS)
  - Mekela-Grūbera (*Meckel-Gruber*) sindroms (MGS)
  - Žena (*Jeune*) sindroms
- } Sk. internetā

**Terapija** Tikai simptomātiska, piem.

- **Hipertensijas ārstēšana** (kas pasliktina nieru funkciju)! Mērķis:  $\leq 120/80$  mmHg (eGFR < 30 ml/min mērķis ir  $\leq 140/90$  mmHg). Terapijā jābūt iekļautiem AKE-inhibitoriem vai ARB.
- Simptomātiska: UCI, HNS ārstēšana.
- Tolvaptāns (vazopresīna receptoru antagonists) pacientiem ar augstu attīstības risku un saglabātu nieru funkciju – indikāciju kritēriju nosaka Eiropas Nefrologu biedrība; sk. internetā.

Kontrindikācijas, mijiedarbība un blakusparādības (piemēram, aknu enzīmu un urīnskābes pieaugums; poliūrija un polidipsija).

Riska pacientiem smadzeņu pamatnes artēriju aneirismas skrīnings.

Ģenētiķa konsultācija.

## 2. Glomerulāras slimības

2.1. Olporta (*Alport*) sindroms (OS): sk. apakšnodaļu “Olporta sindroms”.

2.2. Ģimenes labdabīga hematūrija (plānas bazālās membrānas sindroms): sk. atbilstīgo apakšnodaļu.

2.3. **Nagu ceļa kaula sindroms** (NPS, iedzimta onihoosteodisplāzija).

**Definīcija** Autosomāli dominanti pārmantota slimība ar izmaiņām nagos, kaulos un nierēs.

**Etioloģija** LMX1B gēna mutācija, kas kodē NPS proteīnu, transkripcijas faktors, kas ir iesaistīts ekstremitāšu diferenciacijā un acu un nieru attīstībā.

**Klīniskā aina / diagnostika**

- Nagu displāzija vai hipoplāzija.
- Ceļa kaula hipoplāzija vai aplāzija.
- Elkoņu un iegurņa kaulu displāzija.

- Rentgenoloģiskas pazīmes: iegurņa kaula iliakāli ragi (apmēram 50 %).
- Nieru iesaiste (apmēram 40 %): proteinūrija un hematūrija, termināla nieru mazspēja (apmēram 15 %).
- Nieru biopsija: glomerulu bazālās membrānas sabiezēšanās koloģēna fibrillu dēļ.

**Terapija** Tikai simptomātiska.

#### 2.4. Iedzimts un infantils nefrotiskais sindroms

Nefrotiskā sindroma sastopamība uzreiz pēc dzimšanas un pirmajos trīs mēnešos tiek definēta kā iedzimts nefrotisks sindroms; ja to atklāj pēc trešā dzīves mēneša, to sauc par infantilu nefrotisko sindromu. Termins “somu tipa iedzimts nefrotiskais sindroms” ietver NPHS 1 gēna mutācijas (sk. Fokāla segmentāla glomerulokleroze – FSGS).

### 3. Metabolas hereditāras nefropātijas

3.1. **Fābri slimība:** sk. atbilstošo apakšnodaļu.

#### 3.2. Cistinoze

**Sinonīms** Cistīnu uzkrājošā slimība.

**Definīcija** Autosomāli recesīva pārmantojama vielmaiņas slimība, kuras gadījumā gandrīz visas ķermeņa šūnas tiek skartas cistīna uzkrāšanās dēļ lizosomās.

**Sastopamība** 1 no 100 000 uz dzīvi dzimušajiem.

**Etioloģija** CTNS gēna mutācija, kas kodē lizosomālo cistīna transporterproteīnu cistinozīnu.

#### Klīniskā aina

- **Infantilā cistinoze:**
  - Fankoni sindroms.
  - Smags šķidrums un elektrolītu zudums.
  - Osteomalācija renāla fosfāta zuduma dēļ.
  - Augšanas aizture.
  - Termināla nieru mazspēja, kā likums, desmitajā dzīves gadā.
  - Cistīnkristālu izgulsnēšanās radzenē (fotofobija, redzes pasliktināšanās).
  - Hepatosplenomegālija.
  - Cukura diabēts, hipotireoze, hipogonādisms.
  - Miopātija un nervu sistēmas iesaiste.
- **Pārejas forma:**
  - Pirmie simptomi pēc astotā dzīves gada.
  - Termināla nieru mazspēja pēc 15 gadu vecuma.
- **Pieaugušo forma:**
  - Pacienti bieži asimptomātiski.
  - Cistīnkristāli radzenē kā gadījuma atrade.

**Diagnostika** Svarīga ir agrīna diagnostika un terapija! Prenatāla DNS diagnostika no horija bārkstiņām vai amnija šķidrums. Cistīna saturs noteikšana perifēros

limfocītos vai fibroblastos; spraugas lampa: cistīnkristāli radzenē; gēnu diagnostika (CTNS gēns).

**Terapija** Terapija ar cisteamīnu visa mūža garumā (cistīnkristālu gadījumā radzenē arī acu pilieni) un simptomātiska terapija.

**Prognose** Atkarīga no ekstrarenālām komplikācijām, agrīna cisteamīna terapija uzlabo prognozi.

### 3.3. Primāra hiperoksalūrija

**Definīcija / Etioloģija** I tips (80 %) – oksalātu uzkrāšanās aknu specifiska peroksisomāla alanīn-glikozilāt-aminotransferāzes (AGT) defekta dēļ; II tips – oksalāts uzkrājas glioksilātreduktāzes / hidroksipiruvātreduktāzes (GRHPR) deficīta dēļ. Pacientiem ar III tipu neattīstās termināla nieru mazspēja. Autosomāli recesīva pārmantota slimība.

**Klīniskā aina** Recidivējoša urolitiāze (kalcija akmeņi un oksalātkristāli).

#### Diagnostika

- Nefrokalcinoze, hiperoksalūrija (24 h urīns).
- AGT deficīta noteikšana aknu audos (aknu biopsija); mutācijas analīze.

**Atceries!** Kalcija oksalātakmeņu gadījumā izslēgt primāru hiperoksalūriju!

**Terapija** Simptomātiska: daudz dzert, ar oksalātiem nabadzīga diēta, piridoksīns (B<sub>6</sub> vitamīns) augstās devās, kalcija citrāts, ortofosfāts, tiazīdi.

Nieres transplantācija; I tipa gadījumā kombinēta nieru un aknu transplantācija (enzīma defekta terapija).

**Prognose** I tipa gadījumā slikta prognoze; sistēmiska oksaloze (sirds, asinsvadi, aknas, negatīva iedarbība uz skeletālo sistēmu), nieru mazspēja.

### 3.4. Lipoproteīnu glomerulopātija

**Definīcija** Iedzimta glomerulopātija ar anormālu lipoproteīnu izgulsnēšanos, ko veido ApoE-defektīvas formas glomerulos.

**Klīniskā aina** Hiperlipoproteinēmija III tips, proteinūrija, iespējams nefrotisks sindroms.

**Terapija** Fibrāti u. c.

## 4. Fakomatozes

4.1. **Hipela-Lindava (Von-Hippel-Lindau) slimība** (VHL): sk. atbilstošajā nodaļā.

### 4.2. Tuberozā skleroze

**Definīcija** Iedzimta autosomāli dominanta slimība ar multiplām, benignām nei-roektodermālām malformācijām (hemartromas ādā, smadzenēs, nierēs, plaušās, sirdī un tīklenē).

**Etioloģija** TSC1 (hemartīna) vai TSC2 (tuberīna) gēna mutācijas; apmēram 50 % jaunas mutācijas.

**Klīniskā aina** Epilepsija, garīga atpalcība un *Adenoma sebaceum* (*Morbus Pringle*), multilokulāras angiomiolipomas nierēs, cistiskas izmaiņas nierēs līdz pat policistiskās nieres aintai lielas delēcijas gadījumā, kas blakus TSC2 gēnam

iekļauj arī PKD1 gēnu. Tuberoza smadzeņu skleroze, subependimāla gigantšūnu astrocitoma, periungāli *Koenen* audzēji, tīklenes angiomatoze, reņinatkarīgas hipertensijas attīstība un termināla nieru mazspēja psmūžā.

### Terapija

- Simptomātiska, regulāra nieru angiomiolipomu sonogrāfiska kontrole, ja palielinās izmērs vairāk par 4 cm – operācija.
- Subependimāla gigantšūnu astrocitoma: neiroķirurģiska rezekcija vai mTOR inhibitori (Everolimus).

## 5. Nieru tubulārās funkcijas traucējumi

### 5.1. Bārtera (*Bartter*) sindroms

**Definīcija** Autosomāli recesīvi pārmantota nieru tubuļu funkcijas traucējumu grupa (Henles cilpas resnā augšupējā daļā) ar hipokalēmisku alkalozī, sālszudi un hipotensiju, kas kombinējas ar hiperkalciūriju un pirmā un otrā tipa gadījumā normomagnezēmiju.

#### – Bārtera sindroma pirmais tips

Izpaužas agrā bērnībā. Visi pacienti ir priekšlaicīgi dzimuši sievietēm ar poli-hidramniju, un pirmajos dzīves mēnešos viņiem attīstās smaga dehidratācija. Cēlonis: SLC12A1/15q15-q21 gēna mutācija, kas kodē nātrija-kālija-2-hlorīda-kotransporterī (NKCC2) Henles cilpas resnā augšupējā daļā. Sekas: samazināta nātrija un hlora reabsorbciija Henles cilpas resnā augšupējā daļā ar sālszudi un hipotensiju. Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivācijas dēļ rodas hipokalēmiska alkaloze. Kalcija reabsorbciijas atkarība no nātrija-kālija-2-hlorīda-kotransportera aktivitātes Henles cilpas resnā augšupējā daļā izskaidro hiperkalciūriju Bārtera sindroma gadījumā.

#### – Bārtera sindroma otrais tips

Fenotipiski nav atšķirības no pirmā tipa pacientiem. Cēlonis: KCNJ1/11q24-q25 gēna mutācija, kas kodē apikālo ATP atkarīgo kālija kanālu (ROMK).

#### – Bārtera sindroma trešais tips

Sinonīms: klasiskais Bārtera sindroms.

Pacienti ar Bārtera sindroma trešo tipu fenotipiski atšķiras no abiem pirmajiem tipiem, jo šiem pacientiem netiek novērota nefrokalciinoze. 30 % pacientu ir hipomagnezēmija.

Cēlonis: Hlorīdu kanālu CLCNKB/1p36 gēna mutācija, kas nodrošina hlorīdu reabsorbciiju gar tubuļu šūnu bazolaterālo membrānu Henles cilpas augšupējā daļā.

#### – Bārtera sindroma ceturtais tips

BSND/1p31-32 gēna mutācija (gēna produkts BART: *Barttin* proteīns).

Triāde: Bārtera sindroms, nieru mazspēja, kurlums.

#### – Bārtera sindroma piektais tips

CASR/3q13-21 gēna mutācija (gēns kodē: FHH/CaSR: Ca<sup>2+</sup> sensitīvs receptors).

Izraisa hipokalciēmiju pie zema PTH.

## 5.2. Gitelmana (*Gitelman*) sindroms

**Definīcija** Autosomāli recesīvi pārmantota slimība, kam raksturīga hipokalēmiska alkalozē, sālszude, hipotensija, hipomagnezēmija un hipokalciūrija un kas manifestējas agrīni pieaugušajiem cilvēkiem.

**Epidemioloģija** Biežākā iedzimtā sālszudes slimība; izplatība 1 no 40 000.

**Etioloģija** > 100 inaktivētas gēnu mutācijas, kuras kodē nātrija-kālija-kotransporteru nefronu distālā tubuļa rajonā (SLC12A3-Gen/16q13)

**Terapija Bārtera un Gitelmana sindroma gadījumā:**

Kālija substitūcija, prostaglandīnu sintēzes inhibitoriem (NSAR) ir tikai īslaicīgs efekts; papildus spironolaktons vai triamterēns (bez tiazīdiem). Hipomagnezēmijas gadījumā magnija substitūcija.

## 5.3. EAST sindroms

**Definīcija** EAST sindroms (epilepsija, ataksija, kurlums, tubulopātija): renāla sālszude līdzīgi kā Gitelmana sindroma gadījumā, agrā bērnībā parādās krampji, vēlāk ataksija un sensoneirāls kurlums.

**Etioloģija** Kālija kanāla KCNJ10 recesīva mutācija, kas atrodas nierēs (distāli nefronā), smadzenēs un iekšējā ausī (*Stria vascularis*).

**Terapija** Kālija un magnija substitūcija, antiepileptiķi.

## 5.4. HNF1B nefropātija

**Definīcija** HNF1B gēna heterozigota mutācija. Šī mutācija pirmo reizi tika aprakstīta reta MODY5 diabēta gadījumā.

Renālais tips ir ļoti variabls; 50 % gadījumu hipomagnezēmija un hipokalcēmija.

## **Pseudobārtera sindroms** [E26.8]

**Diagnosticē** Parasti jaunām sievietēm, kas strādā veselības aprūpē, iespējama *Anorexia nervosa*.

**Etioloģija**

- laksatīvu pārdozēšana;
- diurētiku pārdozēšana.

**Klīniskā aina** Kā Bārtera sindroma gadījumā.

**Diagnostika** Anamnēze un klīniskā aina, iespējams, diurētiku pazīmes urīnā.

**Terapija** Psihosomatiska palīdzība, provocējošo medikamentu atcelšana.

## Kontrastvielas inducēta nefropātija [N14.2]

**Definīcija** Kontrastvielas nefrotoksicitāte ir, ja trīs dienu laikā pēc kontrastvielas ievadīšanas seruma kreatinīns pieaug  $> 0,5$  mg/dl vai  $> 25$  % no sākuma vērtības.

**Epidemioloģija** Sastopama ap 1 %, ja pirms tās ir nieru mazspēja – 15 %. Dialīzes atkarīgai nieru mazspējai (*acute kidney injury, AKI*) biežums ir ap 0,5 %.

Kontrastvielas nefropātija, kā likums, ir pārejoša, maksimālais seruma kreatinīna pieaugums ir trīs dienas pēc kontrastvielas ievadīšanas; pēc 10 dienām vairāk par 70 % gadījumu nieru funkcijas rādītāji atgriežas pie sākotnējām vērtībām. Pārējos gadījumos iespējami paliekoši nieru funkcijas traucējumi.

### Riska faktori

- Iepriekš pastāvoša hroniska nieru slimība, it īpaši cukura diabēta un multiplās mieloomas gadījumā.
- Anēmija, sirds mazspēja, dehidratācija.
- NPL lietošana.
- Augsta osmolaritātes kontrastviela (1,200 mosmol/l – vismazāk toksiska ir 300 mosmol/l izosmolārs Iodixanol) un kontrastvielas tilpums  $> 250$  ml (koronogrāfija u. c.).

**Patogēnēze** Kontrastviela izraisa vazokonstrikciju un tādējādi samazina nieru perfūziju, un tai piemīt toksisks efekts uz tubulu šūnām.

### Prognoze

1. Piesardzīga indikāciju noteikšana riska pacientiem rentgenizmeklējumam ar kontrastvielas ievadi.
2. Izvairīšanās ievadīt atkārtoti kontrastvielu īsā laika posmā (24–72 stundas).
3. Ordinēt pēc iespējas mazāku izo- vai zemas osmolaritātes kontrastvielas daudzumu. Augsta riska pacientiem (progresējoša hroniska nieru slimība un cukura diabēts) jālieto jonus nesaturoša kontrastviela, ieteicams izosmolāra.
4. Atcelt NPL, ieteicams arī diurētiķi (ja klīniskā aina pieļauj). Atcelt metformīnu izmeklējuma dienā (rīks retai komplikācijai – laktācidozei) un ordinēt tikai tad, kad nieru funkcija stabilizējas.
5. Adevkāta pacienta hidratācija pirms un pēc izmeklējuma: infūzija ar vismaz 1000 ml 0,9 % NaCl sešu stundu laikā pirms izmeklējuma līdz 12 h pēc ekspozīcijas ar kontrastvielu (1 ml/kg KG/h).
6. Seruma kreatinīna kontroles.

**Piezīme.** Nav ieteicama profilaktiska hemodialīze vai hemofiltrācija pirms kontrastvielas izvades (nav pierādīts labums).

Riskam ANM pēc koronogrāfijas jābūt mazākam, ja tiek izmantota transradiāla pieeja un profilaktiski ordinēti statīni.

## Akūta nieru mazspēja (ANM) [N17.99]

**Epidemioloģija** Aptuveni 5 % pacientu intensīvajā terapijā.

**Definīcija** Akūta nieru funkcijas samazināšanās, kas ilgst vairākas dienas un kas, pilnīgi attīstoties, var beigties ar nieru mazspēju, bet parasti ir atgriezeniska.

Sekas: ar urīnu izdalīto vielu uzkrāšanās;

šķidruma, elektrolītu un skābju un bāzu līdzsvara traucējumi.

Galvenais simptoms ir samazināts urīna daudzums ar **oligūriju** / **anūriju** un seruma kreatinīna pieaugums vairāk par 50 % no pamatvērtības.

Oligūrija: < 500 ml urīna / dn

Anūrija: < 100 ml urīna / dn

Līdz 30 % ANM norit ar normo- vai poliūriju, tādēļ galvenais simptoms ir seruma kreatinīna pieaugums.

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcome*) definīcija:

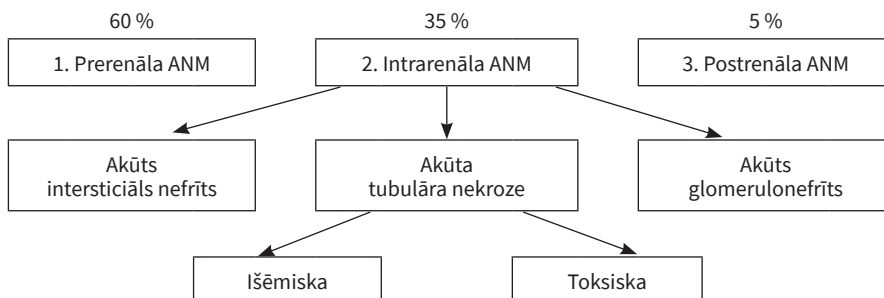
- seruma kreatinīna pieaugums  $\geq 0,3$  mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l) 48 h laikā vai
- seruma kreatinīna pieaugums  $\geq 1,5$  reizes no pamatvērtības pēdējo septiņu dienu laikā, vai
- urīna daudzums < 0,5 ml/kg/h sešu stundu laikā.

**Anamnēze:** Citas definīcijas ANM, kā RIFLE un AKIN: sk. internetā.

### ANM trīs pakāpes pēc KDIGO

	Seruma kreatinīns	Urīna daudzums
1.	1,5–1,9 × no pamatvērtības vai pieaugums $\geq 0,3$ mg/dl	< 0,5 ml/kg/h 6–12 h laikā
2.	2,0–2,9 × no pamatvērtības	< 0,5 ml/kg/h $\geq 12$ h laikā
3.	3,0 × no pamatvērtības vai pieaugums $\geq 4,0$ mg/dl, vai uzsākta nieru aizstājterapija, vai pacientam < 18 gadiem eGFR kritums < 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/h $\geq 24$ h laikā vai anūrija $\geq 12$ h laikā

### Etioloģija / Patogēnēze



## I. Prerenāla ANM (60 %)

**Patofizioloģija** Prerenālas nieru mazspējas gadījumā nieru tubulārās un glomerulārās struktūras ir sākotnēji pilnīgi neskartas. **Nieru funkcijas krituma cēlonis ir samazināta perfūzija.** Faktiskā asins tilpuma samazinājums izraisa reaktīvu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivāciju, kā arī kateholamīnu un ADH sekrēciju. Šī hormonālā pretregulācija izraisa nātrijurēzes samazinājumu un urīnosmolalitātes pieaugumu. Pacientiem ar sirds mazspēju, aknu cirozi un daļēji nefrotisko sindromu bieži ir ne tikai prerenāla nieru mazspēja ar intravazālās telpas saraušanos, bet arī klīniskas hiperhidratācijas pazīmes. Ja šajā gadījumā tiek nozīmēti diurētiķi, faktiskais asinstilpums turpinās samazināties ar risku pārejai renālā nieru mazspējā. Ja provocējošais iemesls tiek novērsts, prerenāla nieru mazspēja ir atgriezeniska.

### Iemesli / Riska faktori:

1. Cirkulējošā asins tilpuma samazināšanās, dehidratācija.
2. Sirds izviedes un vidējā arteriālā spiediena kritums, dažādas ģenēzes asinsrites šoks, masīva operatīva iejaukšanās, apdegumi u. c.
3. Sistēmiska vazodilatācija (piemēram, sepse).
4. Citokīnu mediēta renāla vazokonstrikcija.
5. Renāla vazokonstrikcija hepatorenāla sindroma dēļ.

## II. Renāla ANM (35 %)

**Patofizioloģija** Morfoloģiski akūta tubulāra nekroze ir tubuļu obstrukcija ar no bazālās membrānas atdalītu epitēliju. Tubulārās nekrozes iemesls ir skābekļa trūkums samazinātas nieru perfūzijas un traucētas nieru asinsvadu autoregulācijas dēļ. **Glomerulārā filtrācija tiek kontrolēta ar tubuloglomerulārās atgriezeniskās saites mehānismu.** Nepietiekama nātrija resorbcija caur bojātām tubuļšūnām inducē *Macula densa* signālu, kas izraisa *Vas afferens* konstrikciju. Šis un citi faktori samazina glomerulāro filtrāciju. Nefrotoksiskas vielas var pastiprināt išēmiskas izmaiņas nierē. Pilnīga tubuļu epitēlija reģenerācija parasti ilgst 3–4 nedēļas.

ANM cēloņi:

1. **Akūta tubulāra nekroze** (tubulotoksiska ANM):
  - išēmiska;
  - medikamentozī toksiska;
  - rentgenkontrastviela: sk. apakšnodaļu “Kontrastvielas inducēta nefropātija”.

**Atceries!** Pacientiem ar samazinātu nieru funkciju jāievēro stingri noteiktas indikācijas rentgenkontrastvielas ievadīšanai. Lietot alternatīvas attēl diagnostikas metodes; lietot jonus nesaturošas, izosmolāras kontrastvielas, kā arī profilaktiski pasākumi (adekvāta hidratācija, atcelt potenciālus nefrotoksiskus medikamentus).

- Pigmentnefropātija hemolīzes dēļ (transfūzijas reakcija) vai rābdomialīze: trauma (saspieduma sindroms), medikamentu pārdozēšana, alkohola izraisīts delīrijs, pārmērīga slodze ķermenim, lipīdus samazinoši medikamenti (statīni, fibrāti) utt.



- Tubulāra aizsprostošanās: ar vieglām ķēdēm (mielomas slimība), ar urātiem (hiperurikēmija), oksalāti (piemēram, saindēšanās ar glikolu).
  - Sepse (galvenokārt multiorgānu bojājuma dēļ).
  - Hepatorenāls sindroms.
2. **Makrovaskulāras slimības:**
    - vaskulīts;
    - ateroembolijas;
    - trombembolijas.
  3. **Mikrovaskulāras slimības:**
    - ātri progresējošs glomerulonefrīts;
    - IgA nefropātija;
    - hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS).
  4. Akūts tubulointerstiāls nefrīts (ATN):

**legaumē!** Pastāv divi dažādi mehānismi, kā medikamenti var izraisīt ANM: toksiski izraisot akūtu tubulāru nekrozi vai inducējot akūtu tubulointerstiālu nefritu (ATN).

Bieži vienlaikus ir citi ANM veicinoši faktori – eksikoze, sirds mazspēja; jau zināma hroniska nieru slimība (“akūta uz hroniskas fona” nieru mazspēja).

### III. Postrenāla ANM – urīna retence (5 %) → Cēloņi:

1. Iedzimtas malformācijas nieru, urīnvadu, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla apvidū.
2. Iegūtas plūsmas obstrukcija nieru bļodiņu, urīnvadu, urīnpūšļa vai urīnizvadkanāla rajonā.
3. Maligni audzēji.
4. Ginekoloģiskas slimības un postoperatīvas komplikācijas.
5. Nepareizi ievietots vai nosprostots urīnpūšļa katetrs.
6. Medikamentozi inducēta (antiholīnerģiski līdzekļi, neiroleptiķi) ar iepriekš pastāvošu plūsmas obstrukciju (piemēram, labdabīga prostatas hiperplāzija, LPH).

**Klīniskā aina** ANM klīniskā aina ir nespecifiska. Parasti dominē pamatslimību simptomi, kas izraisa ANM. Daudzos gadījumos var nebūt galvenā simptoma – oligūrijas. Tas ir atkarīgs no slimības, kas predisponē ANM. Tādēļ tās gadījumā ir rūpīgi jāmonitorē nieru funkcija! (Šķīdruma balance, retences vielas, urīna izmeklējums)

#### **ANM trīs fāzes:**

##### - **Sākumfāze**

Sākumfāze ir asimptomātiska vai tiek raksturota ar pamatslimības simptomiem.

##### - **Nieru mazspējas manifestācijas fāze**

Raksturīgs persistējošs glomerulārās filtrācijas samazinājums ar progresējošu retences vielu pieaugumu. Balstoties uz diurēzi, tiek noteikta prognoze starp oligūriku un neoligūrisku slimības gaitu.

Galvenie riski: hiperhidratācija, sirds kreisās puses mazspēja un plaušu tūska, smadzeņu tūska. Hiperkalēmija, metabola acidoze, urēmija.

## – Diurētiska vai poliūrijas fāze

Galvenie riski: ūdens, nātrijs un kālija zudums.

### Komplikācijas

#### 1. Plaušas:

- plaušu tūska (šķidrums plaušās), izsvīdums pleiras telpā;
- pneimonija (piemēram, mākslīgās elpināšanas gadījumā);
- šoka plauša (ARDS) multiorgānu bojājuma gadījumā.

#### 2. Kardiovaskulārā sistēma:

- perikardīts;
- ritma traucējumi elektrolītu disbalansa dēļ;
- hipertensija.

#### 3. Gastrointestinālā sistēma:

- hemorāģisks gastrīts, čūla;
- gastrointestināla asiņošana.

#### 4. Centrālā nervu sistēma:

- encefalopātija ar *asterixis* (*flapping tremors*);
- krampju lēkmes, somnolence, dezorientācija, koma.

#### 5. Hematoloģiskā sistēma:

- ātra anēmijas attīstība;
- urēmijas izraisītas hemorāģiskās diatēzes.

#### 6. Infekcijas:

- nozokomiālas infekcijas;
- sepse (brūču infekcijas, katetrsepse, urīnceļu infekcija).

### Diferenciāldiagnostika Oligoanūrija

#### 1. Funkcionāla oligūrija (piemēram, pēc ilgstošām slāpēm).

Gan funkcionālas oligūrijas, gan ANM gadījumā urīnviela serumā ir paaugstināta (funkcionālas oligūrijas gadījumā kreatinīns ir mazāk paaugstināts).

Urīna analīze	Funkcionāla oligūrija	ANM
Īpatnējais svars (g/l)	> 1,025	< 1,015
Osmolalitātes (mosm/kg)	> 1,000	< 600

**Nem vērā!** Funkcionāla oligūrija netiek ārstēta ar šķidruma aizstājterapiju, var progresēt ANM.

#### 2. Prerenāla ANM

Anamnēze(!): Šoks? Narkoze (narkozes protokols)? Neadekvāta šķidrums aizstājterapija drudža gadījumā, stipra svīšana, diareja utt.?

#### 3. Renāla ANM

Nieru slimību anamnēze? Medikamentu lietošanas anamnēze; rentgenkontrastvielas ievadīšanas anamnēze? Infekciju anamnēze? Sistēmiskas slimības? Transfūzijas? Hemolīze (pazīmes)? Rabdomialīze?

Oligūrija un hemoptīze – jādome par Gudpāšcera sindromu!

Izslēgt Hantavīrusa infekciju, nosakot antivielas (paaugstināts IgM).

#### 4. Postrenāla ANM:

Mehāniska urīna plūsmas obstrukcija nierēs vai urīnpūslī uroloģiskas, ginekoonkoloģiskas slimības dēļ, operācijas urīnpūšļa tuvumā. **Palpēt urīnpūsli!**

**Sonogrāfija: ar šķidrumu pildītas nieru bļodiņas**, “saus” urīnpūslis ar nobīdītiem urīnvadiem, pilns urīnpūslis ar distāli no urīnpūšļa lokalizētu obstrukciju (urīnizvadkanāls, prostata). Urīnpūšļa pildījuma noteikšana ar perkusiju / palpāciju.

#### 5. Hroniska nieru slimība:

Nieru slimības anamnēzē? Nieru anēmija? Gadiem ilgstoša hipertensija? (Sonogrāfiski: mazas sarukušas nieres – ANM: lielas nieres).

#### Diagnostika

1. Anamnēze, klīniskā aina un diurēzes apjoms.

2. Laboratoriskie izmeklējumi:

- Urīns: urīna analīze un urīna sediments, akantocīti.
- Asinis: kreatinīns, urīnviela, iespējams, endogēns kreatinīna klīrenss, nātrijs, kālijs, kalcijs, asins gāzes, asinsaina, kreatinīnkināze, LDH, lipāze, elektroforēze, asins uzņēmums.

Renālas nieru mazspējas gadījumā, ja ir aizdomas par mikrovaskulāru slimību, ir nepieciešama antiviēlu noteikšana (sk. tālāk).

**Frakcionētā nātrija ekskrecija** ir palīginstruments, diferencējot prerenālu no renālas ANM. Frakcionētā nātrija ekskrecija ir vienāda ar nātrija klīrensu pret kreatinīna klīrensu:

$$\text{Frakcionēta Na ekskrecija} = \frac{(\text{Na urīnā} \cdot \text{seruma kreatinīns})}{(\text{seruma Na} \cdot \text{kreatinīns urīnā})} \cdot 100$$

	Na urīnā (mmol/l)	Urīna / plazmas osmolalitāte (mosm/kg)	Urīna / plazmas kreatinīns	Frakcionētā Na ekskrecija (%)
Prerenāla ANM	< 10	> 1,1	> 15	< 1
Renāla ANM	30–90	0,9–1,05	< 15	> 1

Formula tiek balstīta uz pieņēmumu, ka prerenālas azotēmijas gadījumā, neskatoties uz glomerulārās filtrācijas samazinājumu, tubuļi ir funkcionētspējīgi. Tādēļ prerenālas azotēmijas gadījumā tiek ekskretēts diezgan koncentrēts urīns ar zemu nātrija saturu; akūtas tubulāras nekrozes gadījumā urīns ir atšķaidīts ar augstu nātrija saturu nepietiekamas ūdens un nātrija reabsorbcijas dēļ.

#### 3. Attēldiagnostika:

##### – Sonogrāfija:

ANM: lielas nieres.

Hroniska nieru slimība: mazas, ehodensas nieres.

Postrenāla ANM: sastrēgums nieru bļodiņās, pildījuma pakāpe urīnpūslī.

- **Krāsu duplekssonogrāfija:** arteriālās un venozās perfūzijas traucējumu diagnostika.

- **MRT angiogrāfija**, ja ir aizdomas par nieru asinsvadu trombozi.

**Uzmanies!** Gadolīnija inducēta nefrogēna sistēmiska fibroze (NSF; sk. tālāk) un iespējama deponēšanās galvas smadzenēs!

- **DT angiogrāfija**, nosakot plūsmas obstrukcijas (postrenāla ANM).

**Uzmanies!** Rentgenkontrastviela vairogdziedzera patoloģijas gadījumā!

4. **Perkutāna nieru biopsija.** Indikācijas: aizdomas par ātri progresējošu glomerulonefrītu.

## Terapija

### 1. ANM pamatslimības ārstēšana, piemēram:

- Optimāla šoka terapija un tilpuma aizvietošana ar kristaloīdiem.
- Akūta intersticiāla nefrīta gadījumā atcelt iespējamus provocējošos medikamentus.
- Revaskularizācijas pasākumi renovaskulāru obstrukcijas slimību gadījumā.
- Uroloģiska terapija postrenālas ANM gadījumā (piemēram, transuretrāla vai suprapubikāla urīna drenāža). Pēc tās attīstās masīva diurēze ar iespējamu hipokalēmiju.

### 2. Simptomātiska terapija renālas / prerenālas ANM gadījumā:

- Šķidruma un elektrolītu bilances nodrošināšana, noteikt katru dienu;
- Šķidruma ievadi noteikt atbilstoši šķidruma zudumam:
  - a) *Perspiratio insensibilis* (~ 1 l / dienā, drudža gadījumā vairāk, par katru 1 °C virs 37 °C: 500 ml papildus);
  - b) renāla ekskrecija;
  - c) ekstrarenāls zudums (vemšana, caureja, svišana, zudums caur kuņģa zondi, brūces utt.).

Šķidruma ievadīšanu anūrijas gadījumā aprēķina pēc ekstrarenāliem zudumiem + 600 ml (~1 l *Perspiratio insensibilis* mīnus 400 ml oksidācijas ūdens un endogēni izdalīts ūdens). Dienas svara zudums par 200–300 g (katabolisms) ir ekvivalents ar labi sabalansētu bilanci.

- Kaloriju nodrošināšana: jebkurā ANM stadijā jānodrošina kalorāža 20–30 kcal/kg/ dienā. Cukura līmenis asinīs jākontrolē regulāri, uzturot normas robežās (insulīns, ja nepieciešams).
- Olbaltumvielu uzņemšana: ierobežot olbaltumu uzņemšanu ar mērķi izvairīties vai attālināt nieru aizstājterapijas uzsākšanu. Nekatabolam ANM pacientam bez nieru aizstājterapijas proteīnu uzņemšanai jābūt 0,8–1 g/kg/ dienā, pacientam ar intermitējošu hemodialīzi proteīnu uzņemšanai jābūt 1–1,5 g/kg/ dienā, un pacientam ar hiperkatabolu stāvokli maksimāli ir 1,7 g/kg/ dienā. Priekšroka tiek dota enterālai barošanai.
- Diurētiķi nav jānozīmē, lai novērstu vai ārstētu ANM.

Izņēmums: neatliekamās palīdzības laikā var izmantot, pirms tiek uzsākta dialīze.

- Ordinējot medikamentus, kuriem ir renāla ekskrecija, ir jāsamazina uzturošā deva. Terapijas kontrolei medikamenta koncentrācijas noteikšana serumā ([www.dosing.de](http://www.dosing.de)). Neordinēt nefrotoksiskus medikamentus.

### 3. Nieru aizstājterapija ANM gadījumā:

Mērķis ekstrakorporālai ANM ārstēšanai ir azotēmijas terapija, nodrošināt elektrolītu un šķidruma bilanci un koriģēt metabolu acidozi.

Indikācijas agrīnai nieru aizstājterapijai ANM gadījumā: dzīvību apdraudošas komplikācijas multiorgānu mazspējas dēļ, kā arī hiperkalēmija, smaga acidoze, diurētiku rezistentā hiperhidratācija un persistējoša oligūrija.

Intermitējoša hemodialīze (vismaz trīs reizes / ned.) vai nepārtraukta venovenozā hemofiltrācija (ar apmaiņas tilpumu 2025 ml/kg/h) ir ekvivalentas terapijas metodes. Detaļas: sk. "Nieru aizstājterapija".

**Prognose** Lai gan intensīvā terapija progresējusi daudzās jomās, mirstība pacientiem ar ANM intensīvajā terapijā pēdējo gadu laikā ir nemainīgi augsta. Pirmkārt, to nosaka smaga pamatslimība, it īpaši ar multiorgānu mazspēju. Neatkarīgi no pamatslimības ANM pati par sevi nelabvēlīgi ietekmē komplikācijas un prognozi. ANM negatīvie efekti uz slimības gaitu un prognozi ir tādēļ, ka ANM izraisa ne tikai tādas tiešas komplikācijas kā šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumi, bet arī negatīvi ietekmē visus bioloģiskos procesus un pārslogo orgānu funkcijas.

**Profilakse** Riska noteikšana: visiem pacientiem, kam pastāv risks attīstīties ANM (sk. iepriekš), jāoptimizē hemodinamika un šķidruma balance, jāizvairās no nieru išēmijas; stingras indikācijas rentgenkontrastvielas un nefrotoksisku medikamentu ievadei.

## PIELIKUMS

### **Rabdomialīze** [M62.89/T79.6]

**Definīcija** Skeleta vai sirds šķērsvitrotās muskulatūras nekroze, atbrīvojot intracelulāros muskuļu komponentus, ar sekojošiem elektrolītu un nieru funkcijas traucējumiem.

#### **Etioloģija**

- **Mehāniska:** kompresija (pozicionāls saspiedums, kontūzija), saspieduma sindroms (*Compartment syndrome*).
- **Hiperkinētiska:** krampju lēkme, *delirium tremens*, maligna hipertermija, maligns neiroleptisks sindroms, pārmērīga ķermeņa slodze.
- **Medikamenti** (piemēram, statīni, fibrāti, kolhicīns), sēņu indes (piemēram, parastā smiltene), čūsku indes.
- **Elektrolītu disbalanss:** īpaši hipokalēmija, hipofosfatēmija.
- **Infekcijas:** īpaši vīrusi (*Coxsackie*, EBV), mikoplazmas, gāzes gangrēna u. c.
- **Metabolas miopātijas:** piemēram, CPT2 defekts, Makārdla simptoms (*M. McArdle*).
- **Citi cēloņi:** sirpjveida šūnu anēmijas krīzes, intratekāla baklofēna strauja atcelšana.

**Klīniskā aina** Mialģijas, muskuļu vājums, mioglobīnūrija (sarkans līdz brūns urīns).

**Komplikācijas** Elektrolītu disbalanss (hiperkalēmija, hiperfosfatēmija, hipokalcēmija), hiperurikēmija, nieru mazspēja, DIK; saspieduma sindroms.

**Diagnostika** Klīniskā aina, muskuļšūnas (parasti kreatinīnkināze > 10 000 U/l, parasti CK-MB < 6 %), mioglobīns urīnā.

#### **Terapija**

- Cēlonis: novērst veicinošos faktorus.
- Simptomātiski: elektrolītu disbalansa korekcija, forsēta diurēze, urīna alkalizēšana, iespējams, nieru aizstājterapija, saspieduma sindroma atbrīvojoša terapija u. c.

## Hroniska nieru slimība (HNS) [N18.9] un urēmisks sindroms [N19]

**Informācija internetā** [www.kdigo.org](http://www.kdigo.org)

Starptautiskās vadlīnijās termins “hroniska nieru mazspēja” vairs nepastāv, tas ir aizstāts ar terminu “hroniska nieru slimība” (*chronic kidney disease, CKD*).

**Definīcija** Ilgāk par trim mēnešiem tiek konstatēts:

eGFR samazinājums < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> un/vai nieru bojājuma pazīmes (patoloģiskas izmaiņas serumā un/vai urīnā, vai attēldiagnostikā, vai histoloģiskajā izmeklēšanā). Albuminūrija ir svarīgākais riska faktors kardiovaskulāram riskam un HNS progresēšanai.

### Hroniskas nieru slimības piecas stadijas (pēc KDIGO)

Stadija	Apraksts	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Darbības / terapija
1.	Nieru bojājums ar normālu nieru funkciju	≥ 90	Diagnostika un blakusslimību terapija, progresēšanas un kardiovaskulāro risku samazināšana
2.	Nieru bojājums ar nedaudz samazinātu eGFR	60–89	Tādas pašas
3.a	Vidēji smags eGFR samazinājums	45–59	Papildu diagnostika un terapija komplikācijām
3.b		30–44	
4.	Smags eGFR kritums	15–29	Gatavošanās nieru aizstājterapijai
5.	Nieru mazspēja	< 15	Nieru aizstājterapija

HNS stadijas tiek papildinātas ar albuminūriju: albuminūrija (mg 24 h)

A1: < 30 – A2: 30–300 – A3: > 300

Tādējādi var izveidot riska tabulu: jo zemāks eGFR un jo augstāka albuminūrija, jo augstāka kardiovaskulārā un kopējā mirstība.

**Epidemioloģija** Pašlaik Vācijā ir ap 80 000 pacientu ar HNS, kurus ārstē ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi. Ap 23 000 pacientu saņem ārstēšanu pēc nieru transplantācijas.

Rietumeiropā izplatība ir 10 no 100 000 gadā (ASV: 60 no 100 000 gadā).

Izplatība eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>–2,3 % populācijā, izplatība pieaug ar vecumu. Daudzi pacienti ar HNS nezina par savu slimību. Pacienti ar samazinātu eGFR ir palielināta kopējā mirstība.

Albuminūrija ≥ 30 mg/l ir apmēram 11,5 % cilvēku.

**Etioloģija** Visbiežāk HNS izraisa šādas nieru slimības (GCKD 2015):

1. vaskulāra hipertensīva nefropātija (23 %);
2. primārs glomerulonefrīts (19 %);
3. diabētiska nefropātija (15 %);
4. sistēmiskas slimības (8 %); interstiāla nefropātija (4 %); iedzimtas nieru slimības u. c.
5. nezināmi cēloņi (20 %).

**Patofizioloģija** Neatkarīgi no pamatslimības etioloģijas hroniska nieru slimība gadu gaitā progresē līdz terminālai HNS. Tādējādi atlikušajos veselajos glomerulos, lai uzturētu

niēru funkciju, notiek spiediena paaugstināšanās ar hiperfiltrāciju, kas jau uz esošās arteriālās hipertensijas fona tiek pastiprināta vēl vairāk. Angiotenzīns II ir nozīmīgs faktors glomerulārā hiperfiltrācijā, un tas, izraisot citokīnu un augšanas faktoru pārprodukciju, noved līdz glomerulārai hipertrofijai un hiperplāzijai. Angiotenzīns II izraisa palielinātu glomerulāro caurlaidību, tādējādi zūd filtrācijas funkcija. Rezultāts ir proteinūrija, kas šajā gadījumā kā tiešs nefrotoksīns izraisa progresējošu glomerulosklerozi un sekojošu niēru sarūkuma attīstību.

## **HNS sekas**

1. Izjaukta niēru sekretorā funkcija.
2. Šķidrums, elektrolītu un skābju sārnu līdzsvara traucējumi.
3. Samazināta iekšējās sekrēcijas niēru funkcija:  
samazināta eritropoētīna, renīna, aktivētā D vitamīna un prostaglandīnu sekrēcija.
4. Toksisks orgānu bojājums, ko rada ar urīnu ekskrētēto vielu retence.

### **1. Izjaukta niēru sekretorā funkcija.**

Retences vielu pieaugums serumā ir tikai tad, kad bojā aizgājuši vairāk nekā 60 % no funkcionētspējīgiem niēru audiem (glomerulu filtrācija < 50 ml/min). Šādā gadījumā pieaug ķermeņa un ievadīto vielu (piemēram, medikamentu) plazmas koncentrācija. Šo vielu pieaugums plazmas koncentrācijā vienlaikus izraisa šo vielu koncentrācijas pieaugumu pirmurīnā. Šādā gadījumā veidojas jauns līdzsvars starp uzkrātām un ekskrētētām vielām. Glomerulu filtrāciju vislabāk atspoguļo kreatinīna koncentrācija serumā jeb endogēnais kreatinīna klīrenss. Agrīni mazinās maksimālā niēru koncentrācijas spēja. Sarukušais nefronu skaits veicina atlikušajos nefronos lielāku šķīstošo vielu (piemēram, urīnvielas) pievadi, kā rezultātā rodas osmotiskā diurēze ar niktūriju, poliūriju un polidipsiju. Veselu niēru gadījumā osmotiski aktīvās vielas ap 900 mosmol / dienā var tikt izvadītas ar maksimālo koncentrāciju ar apmēram 750 ml urīna, HNS gadījumā izostenūrijas dēļ (specifiskais urīna blīvums apmēram 1,010 g/l fiksēti) ir nepieciešams apmēram 3 l urīna. Diurēze vairāk nekā 3 l dienā neizraisa būtisku urīnvielas ekskrecijas pieaugumu.

### **2. Šķidrums, elektrolītu un skābju sārnu līdzsvara traucējumi.**

#### **► Nātrija bilance**

Frakcionētā nātrija ekskrecija (nātrija ekskrecija no viena nefrona) pieaug eksponenciāli, mazinoties glomerulārās filtrācijas ātrumam. Glomerulārās filtrācijas ātrumam samazinoties zem 10–20 ml/min, slimu niēru adaptēšanās spējas ir izsmeltas, tādējādi rodas sāls un šķidrums retence ar progresējošu ekstracelulārā šķidrums pieaugumu, kas ir palaidēj mehānisms hipertensijas attīstībai urēmiskam pacientam. Šī iemesla dēļ diurētīki ir vitāli svarīga sastāvdaļa progresējošas HNS gadījumā jebkuras antihipertensīvās terapijas kombinētā shēmā. Tādēļ daudzos gadījumos (tubulointerstiāla nefropātija) agrīni ir tubulāro funkciju traucējums, kam pamatā ir sālszude nierē. Šādiem pacientiem strikti ierobežota vārāmā sāls uzņemšana rada pieaugošu vārāmā



sāls deficītu, kuru kompensējot NaCl deficīts tiek uzlabots. Vispārīga strikta vāramā sāls ierobežojoša diēta tādēļ visos gadījumos nav indicēta.

- Labi sabalansētu **kālija bilanci** var novērot progresējošas HNS gadījumā, kad distālajā tubulītī pieaug kālija sekrēcija uz vienu nefronu un palielinās intestināla kālija sekrēcija. Turklāt akūtā kālija pieauguma gadījumā notiek tā pārvietošana no ekstracelulārās telpas intracelulāri. Terminālas HNS gadījumā jārēķinās ar hiperkalēmiju, ja ir pārmērīgā kālija uzņemšana ar uzturu un/vai sekrēcijas kapacitātes acidoze ir pārniegta, ja ir oligūrija ar diurēzi 500 ml dienā un ja nātrija trūkuma dēļ distālā tubulītī nepietiek nātrija, lai to apmainītu pret kāliju. Ar hiperkalēmiju jārēķinās, lietojot kāliju aizturošos diurētiskus (kontrindicēti HNS gadījumā) un parādoties hiporeninēmiskam hipoaldosteronismam (piemēram, diabētiskas nefropātijas gadījumā).

### **Skābju-sārnu līdzsvars**

Samazinoties glomerulārās filtrācijas ātrumam < 30 ml/min, bieži attīstās metabola acidoze. Nieres nav spējīgas izvadīt dienas proteīnapmaiņas rezultātu 60–100 mmol/l H-jonu, jo tām vairs nav kapacitātes tubulārai amonija jonu veidošanai.

### **Persistējošas metabolās acidozes sekas:**

1. Pieaugoša kalcija atbrīvošanās no kauliem.
2. Pastiprinās gastrointestinālas sūdzības (slikta dūša, vemšana, apetītes zudums).
3. Tendence uz hiperkalēmiju.
4. Subjektīva elpas trūkuma sajūta.
5. Olbaltuma katabolisma pieaugums.

### **3. Samazināta iekšējās sekrēcijas nieru funkcija.**

Progresējošas HNS gadījumā attīstās iekšējās sekrēcijas traucējumi, kas ietekmē nieru hemodinamiku (renīns un prostaglandīni) un rada renālu osteopātiju (aktīvais D vitamīns) un renālu anēmiju (eritropoetīns).

### **4. Toksisks orgānu bojājums, ko rada ar urīnu ekskrētēto vielu retence.**

Urēmiskajam sindromam raksturīga azotēmijas ietekme uz visiem orgāniem, it īpaši uz sirds asinsvadu sistēmu, uz centrālo un perifēro nervu sistēmu, uz asinīm un asins komponentiem, kā arī uz ādu. Būtisku kardiovaskulārā riska pieaugumu rada pat neliels eGFR samazinājums! Nieru funkcijai samazinoties, proporcionāli pieaug kardiovaskulārs risks. Aterogēnēzes kontekstā pacientiem ar HNS II tiek atrasti pārkaļķošanās kompleksi:

1. *Tunica media* kalcifikācija ir iemesls palielinātam artēriju stīvumam. Cēlonis: palielināts kalcija-fosfora-produkts, kā arī elastīna degradācija.
2. Intīma kalcifikācija, visticamāk, iekaisuma ģenēzes. Saistība ar holesterīna depoziem, var izraisīt asinsvadu oklūziju.

### **Klīniskā aina**

- **Anamnēze** → jautāt par:

pārslimotām infekcijām, cukura diabētu, sistēmiskām slimībām, pretsāpju medikamentu lietošanas daudzumu, augstu asinsspiedienu, iedzimtām nieru slimībām (piemēram, policistozī).

► **Agrīnie simptomi:**

- Vāji krāsota, gaiša urīna pārmērīga ekskrecija (poliūrija) (koncentrācijas defekts ar izostenūriju).
- Paaugstināts asinsspiediens.
- Tūska uz apakšējām ekstremitātēm un plakstiņiem.
- Sāpes nieru rajonā un dizūriskas sūdzības ar drudzi (pielonefrīts).

► **Vēlīnie simptomi:**

- Nogurums, samazinātas darbaspējas, bālums (anēmija).
- Galvassāpes, redzes traucējumi.
- Apetītes zudums, slikta dūša (urēmiska gastroenteropātija).
- Nieze.
- Muskuļu krampji.

► **Terminālās stadijas simptomi**

- Vemšana, svara zudums.
- Elpas trūkums.
- Samazināts urīna daudzums.
- Urēmiska encefalopātija (reibonis, miegainība, krampji, koma).
- Paaugstināta asiņošanas tendence (trombocitopātija, iespējams, trombocitopēnija).

► **Klīniskā atrade**

- Ādas un gļotādu bālums (anēmija).
- *Café-au-lait* ādas krāsa (urēmija).
- Urēmiska smaka.
- Tūska.
- Parestēzijas (urēmiska polineuropātija).
- Muskuļu fibrilācijas (miopātija).
- Hipertensija.
- Sastrēgums plaušās (šķidrums plaušās nātrija un ūdens retences dēļ).
- Perikarda berze vai izsvīdums perikardā (urēmisks perikardīts), pleirīts.
- Sarukušas nieres (hronisks glomerulonefrīts) vai nefromegālija (policistozē).
- Renāla osteopātija.

► **Laboratoriskā atrade**

- Retences vielu (kreatinīns, urīnviela; kreatinīna noteikšana laika gaitā ļauj izvērtēt HNS progresēšanu) pieaugums un cistatīns C.
- Kreatinīna klīrensa samazināšanās (detālas: sk. tālāk).
- Renāla anēmija (hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita samazinājums).
- Hiperfosfatēmija, tendence uz hiperkalēmiju; kalcijs serumā: variabla atrade.
- Iespējama hiponatriēmija (hiperhidratācija vai terapija ar diurētiķiem).
- 25-hidroksi-D vitamīna trūkums (transkalciferīna un D vitamīna metabolītu zudums urīnā).

- 1,25(OH)2-D vitamīna trūkums, samazinoties renālas 1 $\alpha$ -hidroksilāzes aktivitātei.
- Paaugstināta parathormona koncentrācija.
- Metabola acidoze.
- Hipoproteinēmija un hypoalbuminēmija nefrotiska sindroma gadījumā.
- Albuminūrija / proteinūrija.
- Eritrocitūrija (glomerulonefrīta gadījumā dismorfiski eritrocīti un eritrocītu cilindri).
- Leikocitūrija un bakteriūrija urīnceļu infekcijas gadījumā.
- Urīna īpatnējais svars terminālas HNS gadījumā ir fiksēts 1,010 g/l (izostenūrija) un osmolalitāte < 600 mosmol/kg – ja vien nav proteinūrijas vai glikozūrijas pieaugums.
- Sonogrāfija / doplerogrāfija.
- Hroniska glomerulonefrīta vai pielonefrīta gadījumā ir sarukušas nierēs ar nelīdzenu virsmu, sašaurinātu parenhīmu, iespējama policistozes atrade, sastrēgums nieru bļodiņās eferento urīnceļu obstrukcijas dēļ u. c.
- Pēc nepieciešamības turpmāka attēldiagnostiska izmeklēšana:
- DT angiogrāfija (**Uzmanies!** Rentgenkontrastviela ir risks nieru mazspējai.).
- MRT angiogrāfija (**Uzmanies!** Gadolīnijs ir risks nefrogēnai sistēmiskai fibrozei, NSF).

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina, laboratoriskā atrade un attēldiagnostikas metodes. Pirmreizēji paaugstināta seruma kreatinīna atrades gadījumā jāveic visas diagnostiskas un terapeitiskas manipulācijas, lai sasniegtu mērķi – meklēt un ārstēt novērstamu cēloni nieru funkcijas samazinājumam vai ārstējamai pamatslimībai. Vispirms ir jānoskaidro kreatinīna paaugstināšanās cēlonis – akūta nieru mazspēja (ANM) vai HNS.

**Terapija** Ja diagnosticēta HNS ar paaugstinātu kreatinīna līmeni, ir jādara viss iespējams, lai aizkavētu HNS progresēšanu. Pacients ir laikus jānosūta pie nefrologa!

### **HNS progresēšanas faktori**

1. Nefroloģiska pamatslimība ar progresējošu nefronu zudumu un intersticiālu fibrozi.
2. Sistēmiska hipertensija.
3. Proteinūrija.
4. Palielināta olbaltumvielu uzņemšana ar uzturu.
5. Samazināts 25-hidroksi-D vitamīna līmenis serumā.
6. Cukura diabēts un laba glikozes kontrole serumā (HbA1c).
7. Hiperlipidēmija.
8. Hiperurikēmija.
9. Smēķēšana.
10. Anēmija.
11. Pārmērīga adipozitāte.
12. Ģenētiski faktori.

### **A. Konservatīva terapija: sākt agrīni!**

1. Ārstēt nieru pamatslimību.
2. Medikamentoza terapija progresējošas HNS gadījumā (eGFR samazinājums).

Izvairoties no nefrotoksiskām vielām: piemēram, aminoglikozīdiem, pretsāpju līdzekļiem, NPL un selektīviem COX-2 inhibitoriem; izvairīties vai stingras indikācijas rentgenkontrastvielas ievadei. Kontrastvielas toksicitātes mazināšanai kā preventīvu līdzekli izmanto adekvātu pacienta hidratāciju pirms izmeklējuma (sk. apakšnodaļu “Kontrastvielas inducēta nefropātija”).

- Pievērst uzmanību kontrindikācijām HNS gadījumā: piemēram, pentidīns (→ konvulsijas); litījs (→ nefro-, neitoksicitāte); metformīns (→ risks laktatidozei); sulfonilurīnviela (→ risks hipoglikēmijai); metotreksāts (→ mielotoksicitāte); spiro-nolaktons un eplerenons (→ hiperkalēmija); gadolīnijs (→ nefrogēna sistēmiska fibroze); enoksiparīns (→ paaugstināts risks asiņošanai); cefepīms (→ CNS darbības traucējumi) u. c.
- Ņemt vērā izmainītu farmakokinētiku medikamentiem ar renālu elimināciju: terapiju uzsākt ar normālu sākumdevu/pirmo devu, bet uzturošo devu samazināt atbilstoši pagarinātam pusizvades laikam HNS gadījumā (T1/2 pieaug, samazinoties kreatinīna klīrensam). Priekšroka tiek dota medikamentiem, kuru devas nav jāpielāgo, neskatoties uz HNS. Aizdomu gadījumā jānosaka medikamenta koncentrācija asinīs. (Sirds glikozīdi HNS gadījumā: sk. nodaļu “Sirds mazspēja”\*)  
Īpaši svarīga ir devas pielāgošana, ja:
  - kreatinīna klīrenss < 60 ml/min un
  - Q0 vērtība (ekstrarenāla eliminācijas frakcija normālas nieru funkcijas gadījumā) medikamentam ir < 0,5. ([www.dosing.de](http://www.dosing.de); [www.uni-ulm.de/nephrologie](http://www.uni-ulm.de/nephrologie))

### 3. Ārstēt kardiovaskulārus riska faktoros.

**Ņem vērā!** Samazināts GFR un albuminūrija ir nozīmīgi neatkarīgi kardiovaskulāra riska faktori, un tie ietekmē hroniskas nieru slimības prognozi. Visiem pacientiem ar HNS ir jāsaņem statīni. ZBLH mērķa vērtība ir < 100 mg/dl primāras prevencijas gadījumā. Hipertensijas ārstēšana, jo tā rada papildu nieru bojājumu un palielina kardiovaskulāro risku.

Arteriālās hipertensijas medikamentoza kontrole ir vitāli svarīga HNS progresēšanas skatījumā.

Mērķa asinsspiediens HNS gadījumā bez dialīzes (KDIGO 2012):

- Pacientiem bez albuminūrijas: ≤ 140/90 mmHg
- Pacientiem ar albuminūriju: ≤ 130/80 mmHg

Bieži ir nepieciešama kombinētā terapija ar vairākiem antihipertensīviem medikamentiem, kurā obligāti jāiekļauj AKE inhibitori vai angiotenzīna receptora blokatori (nekādā gadījumā abi kopā).

Dialīzes pacientiem ar hipertensiju ir svarīgi sekot līdzi normovolēmijai (kontrolējot nātrija koncentrāciju dializātā un papildu ultrafiltrāciju). Bēta blokatoriem piemīt kardioaizsargājošs efekts hemodialīzes pacientiem.

\* Herzinsuffizienz. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 208–221. Sirds mazspēja. Gerd Herolds un līdzautori. *Iekšējās slimības. Kardioloģija*. Roberts Feders (tulk.). Rīga: Jāņa Rozes apgāds, 2017, 133.–166. lpp.

#### 4. Diētas ieteikumi:

Mērena olbaltumvielu uzņemšana (Vidusjūras diēta) samazina hiperfiltrāciju atlikušos nefronos (hiperfiltrācijas teorija), kā arī samazina proteinūriju.

Pašreiz pētījumos nav rekomendāciju olbaltumvielu ierobežošanai pacientiem ar HNS. Olbaltumvielu ierobežošana < 0,8 g uz 1 kg ķermeņa svara ir pieņemama progresējošas HNS gadījumā (seruma kreatinīns > 2,5 mg/dl), izvērtējot riskus un ieguvumus.

- Diētai jāgarantē pietiekams kaloriju daudzums (> 2000 kcal).
- Diētai nav jābūt strikti bez vārāmā sāls uzņemšanas, sālszuduma sindroma gadījumā vārāmā sāls uzņemšana ir nepieciešama (sk. iepriekš)!
- Sāli ierobežojoša diēta, ja ir hipertensija vai tūskas nātrija retences dēļ.

#### 5. Hroniskas nieru slimības gadījumā šķidruma daudzuma ievades palielināšanai nav terapeitiskas nozīmes un tā nav jāveic (pretēji iepriekš pastāvošām doktrīnām).

Noteiktu pamatslimību gadījumā (piemēram, sālszudums nierēs, nefrolitiāze, nieru policistoze) ir jācenšas uzņemt lielāku šķidruma daudzumu; pilnīgi pretēji ir nefrotiskas tūskas vai sirds mazspējas gadījumā, kad ir jāierobežo šķidruma uzņemšana.

Arī individuāla šķidruma uzņemšanas kontrole.

#### 6. Kontrolēt ūdens, elektrolītu, skābju un sārmu līdzsvaru un koriģēt izmaiņas: regulāra elektrolītu kontrole (serumā un urīnā, bilance), urīna tilpums un īpatnējais svars. Vārāmā sāls trūkums ir biežākais iemesls samazinātai diurēzei! **Ikdienas NaCl uzņemšana atbilst tās zudumam urīnā.**

- Hiperkalēmijas profilakse un ārstēšana  
Novērst cēloni (piemēram, ar kāliju bagāta diēta? katabolisms?), ārstēt acidozi, jonu apmaiņas nodrošināšana (atkarībā no Na+ vai Ca+ bāzes): kāliju aizturošie diurētiķi ir kontraindicēti! ACE inhibitori un kotrimoksazols var veicināt hiperkalēmiju.

- Acidozes korekcija

Bikarbonāta ordinēšana (ar relatīvi augstu nātrija pievadi), kas var samazināt asinsspiediena paaugstināšanos. Alternatīva: alkalizējoša diēta.

Preparāti: piemēram, *Nephrotrans*<sup>®</sup>: 1–3 g/d. Jānovērš metabola alkaloze. Ir jāveic renālas acidozes medikamentozā korekcija, kad seruma bikarbonāts ir < 22 mosm/l. Šīs rekomendācijas balstās uz faktu, ka hroniska metabola acidoze kāpina kaulu resorbciju. Optimāli koriģēta acidoze kavē sekundāras hiperparatiroides progresēšanu pacientiem ar augstas aprites (*high-turnover*) osteopātiju, stimulē kaulu apriti pacientiem ar zemas aprites (*low-turnover*) osteopātiju un kavē HNS attīstību.

#### 7. Renālas osteopātijas profilakse un ārstēšana: sk. pielikuma sadaļā.

#### 8. Renālas anēmijas ārstēšana: eritropoetīna ordinēšana. Hb mērķis: 11–12 g/dl (sk. nodaļu "Renāla anēmija").

#### 9. Urēmiskas niezes terapija (25 % gadījumu no visiem hemodialīzes pacientiem): UVB fototerapija, ādas kopšana. Pēc nieru transplantācijas izzūd nieze.

10. Hiperurikēmija: allopurinols un ksantīnoksidāzes inhibitors febuksostats kavē eGFR kritumu pacientiem ar HNS. Turklāt allopurinolam ir pozitīvs efekts uz sistolisko un diastolisko spiedienu.
11. Vakcinācijas statusa pārbaude un revakcinācija (pēc STIKO).

## B. Nieru aizstājterapija

**Mērķis** Ūdens un ar urīnu izvadāmo vielu eliminācija (kreatinīns, urīnviela, urēmiskie toksīni), elektrolītu un skābju un sārmu līdzsvara traucējumu korekcija; HNS komplikāciju profilakse.

### Metodes

**B1. Hemodialīze (HD)** ir visbiežāk (65 % Vācijā) lietotā dialīzes metode. Mērķis ir atjaunot intra- un ekstracelulāro šķidrums līdzsvaru kā normālas nieru funkcijas gadījumā. Caur puscaurlaidīgu membrānu, kas laiž cauri vielas ar molekulmasu apmēram 25 000 daltoni, difundē ar urīnu izvadāmās vielas koncentrācijas gradienta virzienā no asinīm uz izotonisku / izojonisku dialīzes šķīdumu. Tiek automātiski uzturēta koncentrācijas starpība starp asinīm un dializātu. Turklāt pastāv osmotisks vai fizikāls spiediena gradients no asinīm uz dializātu, tādēļ asins (un ķermeņa) ūdens var tikt izvadīts (ultrafiltrācija).

Lai iegūtu vienkāršu un atkārtoti izmantojamu punktējamo asinsvadu piekļuvi, pacientiem ar hroniski nepieciešamu intermitējošu dialīzi jāizveido arteriovenoza fistula (piemēram, Šimino-Breskijas (*Cimino-Brescia*) šunts starp *a. radialis* un apakšdelma vēnu). Pirms šunta izveides šajā apakšdelmā nedrīkst ņemt asins analīzes.

Hroniski intermitējošu hemodialīzi (HD) veic trīsreiz nedēļā dialīzes centrā vai retāk mājās (mājas dialīze) 4–8 stundas (atkarīgs no reziduālās nieru funkcijas un ķermeņa lieluma).

### Efektīvas hemodialīzes terapijas novērtēšana

1. **Klīniskie dati:** vispārējais stāvoklis, svara kontrole, barojums, asinsspiediens, anēmijas pakāpe, kalcija-fosfāta-produkts, parathormons, asinsvadu pieejas stāvoklis (dialīzes šunts).
2. **Kt/V noteikšana:** dializatora urīnvielas klīrenss (K) tiek reizināts ar dialīzes laiku (t) un dalīts ar urīnvielas izplatības tilpumu (V).  $Kt/V$  jābūt  $> 1,2$ , veicot HD. Šis parametrs ir svarīgs dialīzes devas regulēšanai.
3. **Olbaltumvielu katabolisma noteikšana** (*protein catabolic rate*, PCR) vai vidējā nedēļas urīnvielas koncentrācijas (*time average concentration*, TAC).

$Kt/V$  un PCR ir jānosaka periodiski ik pēc trim mēnešiem vai jāaprēķina, mainot terapiju.

**B2. Peritoneālā dialīze (PD)**, tāpat kā hemodialīze, ir adekvāta nieru aizstājterapija. Tā ir ekvivalenta un pat pirmajos divos terapijas gados saistāma ar zemāku mirstību. Ilgākā laikā tomēr PD pacientiem pieaug mirstība salīdzinājumā ar HD pacientiem. Pēdējā laikā attīstīto konceptu par “integrēto aprūpi” (primāri sākt ar PD, vēlāk nomainīt uz HD) atbalsta daudz pētījumu. Priekšrocības PD kā sākotnējai dialīzes metodei, it īpaši diabēta pacientiem, ir labāka nieru reziduālās funkcijas uzturēšana,

rokas asinsvadu saudzēšana vēlākai šunta vietai un izvairīšanās no kardiālas pārslozdes šunta dēļ. Pasaulē PD pacientu proporcija tomēr ir tikai 10 %.

**Kontraindikācijas** Hroniska IZS; slimības ar paaugstinātu peritonīta risku, trūces, HOPS, olbaltumvielu trūkums, psihozes u. c.

Peritoneālās dialīzes gadījumā peritonejs kalpo kā daļēji caurlaidīga membrāna (ar apmaiņas laukumu apmēram 1 m<sup>2</sup>), peritoneja dobums kā dializāta rezervuārs, kas tiek instilēts ar Tenhofa (*Tenckhoff*) katetru. Par dializātu izmanto elektrolītu līmenim serumā pielāgotu glikozes šķīdumu bez kālija. Glikozes degradācijas produkti (GDP) ir, protams, iemesls hroniskam peritoneja bojājumam → lietot GDP maz vai nesaturušu dializātu.

#### **Peritoneālās dialīzes veidi:**

1. PD bez mehāniska atbalsta: CAPD (nepārtrauktā ambulatorā PD).
2. Mehāniski atbalstīta PD → varianti:
  - APD (automatizētā PD);
  - CCPD (nepārtraukta cikliska PD);
  - NIPD (nakts intermitējoša PD).

NIPD gadījumā pacienti dienas laikā ir mobilāki un ir mazāks kosmētiskais defekts. Peritoneālā dialīze ir ieteicama bērniem, strādājošiem cilvēkiem un vecākiem pacientiem ar ģimeni. Bieži ceļojot, piemērotāka būs PD.

#### **Efektīvas PD terapijas novērtēšana**

Kritēriji kā hemodialīzes gadījumā, papildus veic modificēto peritoneālās ekvibrācijas testu (PET) ar 3,86 % glikozes šķīdumu: tiek izvērtēta individuālā membrānas kapacitātes vērtība koncentrācijas līdzsvara sasniegšanai mazmolekulārām vielām, kā urīnviela un kreatinīns, starp plazmu un dializātu, kā arī absorbcijas regulācija osmotiski aktīvai vielai glikozei no dializāta. Tiek veikta četras nedēļas pēc PD uzsākšanas un parasti ik 12 mēnešus vai klīnisko problēmu gadījumā. Mērķa Kt/V PD gadījumā jābūt 1,7.

### **B3. Hemofiltrācija (HF) / ultrafiltrācija**

Hemofiltrācijas (HF) princips atšķiras no hemodialīzes (HD) ar to, ka dialīzes šķīdums netiek ievadīts dializatorā, bet gan intravenozi tiek ievadīts hemofiltrācijas šķīdums, kas savukārt hemofiltrā ultrafiltrācijas rezultātā tiek izvadīts. Konvekcija palīdz ar ultrafiltrēto ūdeni no asinīm izvadīt ar urīnu ekskrētētās vielas. Metodes priekšrocības ir arī lielāku molekulu izvadīšana, kas ar tradicionālo hemodialīzi tik efektīvi netiek izvadītas. Hemofiltrācijas metode ir līdzvērtīga dialīzei, un tās priekšrocības ir samazināta slodze uz asinsrites sistēmu. Parasti to veic trīsreiz nedēļā, apmainot 14–18 l.

#### **Divi varianti:**

- Nepārtrauktā arteriovenozā hemofiltrācija (CAVH):  
Tiek veikta, izmantojot fizioloģisku spiediena gradientu starp artērijām un vēnām.
- Nepārtrauktā venovenozā hemofiltrācija (CVVH):  
Tiek veikta, ieslēdzot pumpi.

## B4. Hemodiafiltrācija

Šī metode ir hemodialīzes (labā mazmolekulāro vielu izvadīšana) un hemofiltrācijas (labā vidēja lieluma molekulāro vielu izvadīšana) kombinācija. Terminālas HNS gadījumā veic trīs seansus nedēļā 3,5–5 h ilgi → samazina kopējo mirstību.

### Indikācijas

#### 1. Ilgtermiņa dialīze terminālas HNS gadījumā.

##### Indikācijas dialīzes uzsākšanai:

- **urēmiskie simptomi** (slikta dūša, vemšana, samazinātas darbaspējas, izjaukts miega un nomoda ritms, nieze, urēmisks perikardīts, urēmiskā encefalopātija);
- rezistenta hipertensija;
- hiperhidratācija / tūskas;
- hiperkalēmija (kālijs serumā > 6,5 mmol/l: neatliekama indikācija);
- renāla acidoze, pH < 7,2; bāzu ekscess > –10 mmol/l;
- renāla anēmija, Hb < 8,5 g/dl, neskatoties uz adekvātu substitūciju ar dzelzi / eritropoētina preparātiem;
- **glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) samazinājums:** GFĀ tiek noteikts absolūti (ml/min) vai relatīvi (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) → indikācijas dialīzei: GFĀ < 7 ml/min bez urēmiskiem simptomiem un rūpīga nefrologa uzraudzība (IDEAL-pētījums). Agrīnāka dialīzes uzsākšana pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē vai malnutrīciju.

#### 2. Akūta nieru mazspēja (ANM).

- Anūrija > 12 h konservatīvas terapijas fonā.
- Seruma kreatinīna pieaugums > 1 mg/dl 24 h laikā.
- Hiperkalēmija, azotēmija, acidoze, hiperhidratācija, urēmijas simptomi (sk. iepriekš).
- Hiperurikēmija > 12 mg/dl (piemēram, vēža sabrukšanas sindroms).

#### 3. Intoksikācija ar dializējamām vai ultrafiltrējamām indēm.

#### 4. Kardiālas ģenēzes hiperhidratācija.

### Komplikācijas

#### ► PD komplikācijas

##### • Izejas atveres (exit site) infekcija un tunelīnfekcija:

Sastopāmība ir 0,1–1 epizode gadā. Izejas atveres infekcija norit ar strutainiem izdalījumiem ar vai bez apsārtuma. Tunelīnfekcija norit ar katetra aptverošo audu infekciju vēdera sienā.

**Agrīna diagnoze** Sonogrāfija: zema ehosignāla apvidus ap katetru un/vai dobums. Uzsējums uz bakteriālo floru un antibiotiku jutības noteikšana.

**Terapija** Antibiotiku terapija. Slimības gaitas kontrolei piemērota sonogrāfija.

##### • PD asociēts peritonīts

**Patogēnēze** Pretēji ķirurģiskam vai spontānam bakteriālam peritonītam predominē grampozitīvo patogēnu skaits (biežākais izraisītājs: stafilokoks).

Infekcijas izplatīšanās ceļš varētu būt: kontaminācija (intralumināla), saistīta ar katetru (perilumināla), gastrointestināla.



**Diagnostika** Kritēriji PD peritonīta diagnozei ir: sāpes vēderā, duļķains dializāts, vairāk nekā 100 leikocītu /  $\mu$ l dializātā (> 50 % granulocīti), pozitīvs dializāta uzņēmums.

**Terapija** Plaša spektra antibiotikas pēc antibiotiku jutības noteikšanas (nosēdot grampozitīvos un gramnegatīvos patogēnus). Priekšroka dodama intraperitoneāli, nevis intravenozi ievadītām antibiotikām. Nosakot antibiotiku devu, jāņem vērā nieru reziduālā funkcija. Terapijas ilgums grampozitīvo (izņemot *S. aureus*) un negatīva uzņēmuma peritonītu gadījumā ir vismaz 14 dienas; *S. aureus*, enterokoku vai gramnegatīva peritonīta gadījumā vismaz trīs nedēļas.

Intraperitoneālā heparīna ievadīšana mazina katetrobstrukcijas risku, kā arī adhēziju veidošanos.

#### ► HD komplikācijas:

- **Šunts:** stenozes, trombozes, asiņošanas, infekcijas, sepse, apzagšanas sindroms (ar sāpēm pirkstos), aneirismas, sirds mazspēja.
- **Hipotensija** augsta ultrafiltrācijas ātruma dēļ (intermitējoša hemodialīze).
- Krampji muskuļos.
- **Disekvilibrācijas sindroms**, ātri izvadot urīnvielu → iespējama smadzeņu tūska: galvassāpes, slikta dūša, vemšana, redzes traucējumi; smagos gadījumos dezorientācija līdz pat komai, krampju lēkme. **Profilakse:** saudzīga dialīze, īpaši uzskatot akūtas nieru mazspējas gadījumā.
- Reti **hipersensitivitātes reakcija**, piemēram, pret membrānmateriālu.
- **Hiperhidratācija un hipertensija**, nekontrolēti uzņemot šķidrumu (svērties katru dienu!).
- **Dzīvību apdraudoša hiperkalēmija**, nekontrolēti uzņemot kāliju.
- **B hepatīts** (aktīva vakcinācija) un C hepatīts.
- **HIT II** antikoagulācijas ar heparīnu dēļ (→ trombocītu kontrole).
- Alumīnija depoziiti smadzenēs (dialīzes demence) un kaulos (**Uzmanies!** Alumīniju saturošs fosfātsaistītājs).
- **Malnutricija katabolisma dēļ.**
- Polineuropātija.
- Reti  $\beta$ 2-mikroglobulīnu amiloidoze ar karpālā kanāla sindromu un amiloīdārtropātiju.
- **Psihiskas problēmas.**

**Prognoze dialīzes gadījumā:** 10 gadu dzīvildze hemodialīzes gadījumā ir ap 55 %, bet līdz ar vecumu tā samazinās.

### C. Nieru transplantācija (NTX)

**Informācija internetā** [www.kdigo.org](http://www.kdigo.org)

**Epidemioloģija** Vācijā: ap 2500 NTX/gadā (no tām 30 % dzīvie donori).

**Indikācijas** NTX ir izvēles ārstēšanas metode pacientiem ar terminālu HNS. Arī optimāla dialīze nav tik laba kā transplantētas nieres funkcija. NTX ir *quoad vitam* labāka nekā dialīze!

Nosacījumi un kontraindikācijas: sk. pielikumu "Orgānu ziedošana".

**Kontrindikācijas** Absolūtas: metastazējošs audzējs, aktīva sistēmiska infekcija, paredzama dzīves ilgums mazāk nekā divi gadi; relatīvas: progresējoša arterioskleroze, līdžestības trūkums u. c.

**Augsti imunizētiem pacientiem ar HLA antivielām, kas ir iekļauti “Acceptable-Mismatch” programmā, pielāgo šādus asinsgrupu likumus:**

Donora asinsgrupa	Recipienta asinsgrupa
0	→ 0, A, B, AB
A	→ A, AB
B	→ B, AB
AB	→ AB

Pastāv iespēja ABO nesaderīgai dzīva nieres donora transplantācijai: recipienta imūntoleranci inducē, ordinējot rituksamību un imūnglobulīnus, kā arī pirms transplantācijas veicot imūnadsorbciju.

Pacientiem ar noteiktām antivielām pret donora HLA antigēniem (imunizēts, piemēram, iepriekšējās transplantācijās, asins pārliešanas vai grūtniecības dēļ) pastāv lielāks tremes risks. Gaidīšanas laikā noteikto antivielu esamība tiks izmeklēta (paneļa reaktivitātes noteikšana) ik trīs mēnešus. Pacientiem ar HLA antivielām, kuriem tiek atrasts piemērots donors, imunoloģisko barjeru var pārvarēt, veicot desensibilizācijas procedūras (plazmaferēze, imūnadsorbcija, augstu devu imūnglobulīnu ievade, kā arī rituksamība ievade u. c.).

Tieši pirms transplantācijas līdz šim neatklātas antivielas tiek izslēgtas ar limfocītu krusteniskā testa (*Crossmatch test*) palīdzību. Pozitīvs *Crossmatch* tests ir kontraindikācija plānotai transplantācijai.

Miruša donora orgāna transplantācija: gaidīšanas laiks: apmēram 5–6 gadi.

Visi pacienti tiek reģistrēti uzraugošā transplantācijas centrā *Eurotransplant Leiden*. *Eurotransplant* veido kopīgu gaidīšanas sarakstu dalībvalstīm (Beniluksa valstis, Austrija, Slovēnija, Horvātija, Ungārija, Vācija) un darbojas kā ziedoto orgānu starpniekorganizācija. Reģionos ārpus *Eurotransplant* darbojas *Balttransplant*, *Scandiatransplant* un *UK-Transplant*. Sadale tiek nodrošināta pēc punktu sistēmas (ETKAS), prioritātes, HLA saderības (audu saderība), gaidīšanas laika, attāluma līdz eksplantācijas vietai u. c.

Pirmais siltais išēmijas laiks nozīmē laiku no cirkulācijas apturēšanas līdz orgāna atdzesēšanai līdz 4 grādiem Celsija (dažas min). Aukstais išēmijas laiks ir laika periods starp atdzesēšanu un anastomozes veidošanas sākumu (līdz 36 h). Otrais siltas išēmijas laiks ir laiks starp anastomozes izveides sākumu un netraucētu apasiņošanu.

**Operācija** Niere parasti tiek transplantēta ekstraperitoneāli *fossa iliaca*.

**Anamnēze** Apmēram 50 % miruša nieres donora transplantācijas gadījumā ir aizkavēta implantētās nieres funkcija (dialīzes nepieciešamība septiņas dienas pēc transplantācijas) ar samazinātu ilglaicīgu funkciju. Labāki rezultāti ir smadzeņu nāves donoram ar vieglu hipotermiju.

Dzīva nieres donora transplantācija: apmēram 30 % visu nieru transplantāciju Vācijā. Ziedot var tuvam radniekam vai personai ar tuvām personiskām attiecībām.

**Prognose** Ņemot vērā nieru funkciju, neskatoties uz HLA nesaderību, ir labāka dzīva donora gadījumā salīdzinājumā ar mirušu donoru (īsāks išēmijas laiks, iespējams, labāka postoperatīva atbilstība).

Nieres transplantācija no dzīva donora lielākoties nesamazina donora dzīvildzi. Risks terminālai HNS nieres donoram parasti nav palielināts, vienā pētījumā nieru mazspēja attīstījās 1 % donoru (augstāks risks afroamerikāņu izcelsmes donoriem). Preeklampsijas un gestācijas hipertensijas risks ir nedaudz paaugstināts.

Vakcinācijas pirms transplantācijas.

Standartvakcinācijas (polio, difterija, stingumkrampji), B hepatīts, pneimokoki, gripa.

Postoperatīva infekciju profilakse:

Pret *Pneumocystis jirovecii*: kotrimoksazols 480 mg katru dienu vai 960 mg katru otro trešo dienu vismaz četrus mēnešus. Kotrimoksazola nepanesības gadījumā: pentamidīna inhalācijas 300 mg vienu divas reizes mēnesī.

Pret CMV (pozitīvs donors un negatīvs recipiens): piemēram, valganciklovirs 3–4 mēneši (devas pielāgošana atkarībā no nieres funkcijas).

Imūnsupresija visa mūža garumā pēc transplantācijas:

**Vadlīniju noteikta kombinētā terapija** Piemēram, kalcineirīna inhibitori (takrolīms vai ciklosporīns A) + interleikīna 2 (IL-2) receptorantagonisti (baziliksīmabs) + mikofenolāts + kortikosteroīdi (transplantācijas centru atšķirīgi protokoli), laika gaitā, ja iespējams, samazina līdz divu medikamentu kombinācijai, pakāpeniski mazinot steroīdu devas. Laba pieredze tiek atzīmēta arī ar belataceptu.

Vakcinācijas pēc transplantācijas: pirmajos sešos mēnešos pēc transplantācijas ir jāizvairās no vakcinācijas (izņēmums: gripas vakcīna). Tad var ievadīt inaktivētas (nedzīvas) vakcīnas (nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas).

## Komplikācijas pēc transplantācijas

### 1. Postoperatīvas komplikācijas:

Nieru asinsvadu asiņošana vai tromboze, limfocēle, noplūde no urīnvadiem, transplantētās nieres akūta nieru mazspēja u. c.

### 2. Atgrūšanas (tremes) reakcija (transplantāta patohistoloģiskā izmeklēšana pēc Benfas (*Banff*) klasifikācijas):

- normāla;
- antivielu mediēta atgrūšana.

Hroniski aktīva forma ir nozīmīgs cēlonis transplantāta mazspējai. Pierāda ar donorspecifiskām antivielām (DAS). Histomorfoloģiski endotēlija bojājums un mikrocirkulācijas traucējumi, C4d pozitīvs.

- robežpārmaiņas;
- T-šūnu mediēta atgrūšana;
- intersticiāla fibroze un tubulāra atrofija, nav specifiska iemesla; agrāk: hroniska allotransplantāta nefropātija (CAN).
- Akūtas vai hroniskas izmaiņas bez pierādījuma par atgrūšanas reakciju.

Svarīgi ir agrīna atgrūšanas reakcijas atpazīšana. Augsti imunizētiem pacientiem jāveic antivielu skrīnings. Pārējiem pacientiem, ja ir kreatinīna pieaugums vai *de novo* proteinūrijas, vispirms var veikt transplantāta biopsiju. C4d pozitīviem pacientiem vai mikrocirkulācijas traucējumu gadījumā jāveic pakāpeniska diagnostika ar antivielu noteikšanu un, ja nepieciešams, DAS subdiferenciācija.

Akūtu atgrūšanas reakciju parasti var efektīvi ārstēt ar kortikoīdpulsterapiju vai intensificētu imūnsupresiju (takrolīma ordinēšana ciklosporīna A vietā). Steroīdrezistentu atgrūšanu ārstē ar antitimocītoglobulīnu (ATG) vai ar monoklonālo antivielu OKT3. IL-2 receptoru antivielas (baziliksīmabu, daklizumabu) tiek ordinētas preoperatīvi akūtas atgrūšanas profilaksei.

### 3. Imūnsupresīvās terapijas efekti:

- Infekcijas slimību sastopamība hronoloģiskā secībā pēc transplantācijas:
  - mazāk nekā mēnesis pēc transplantācijas: katetra / brūces infekcija (arī ar MRSA, sēnīšu), sepse;
  - 1–6 mēneši pēc transplantācijas: *Pneumocystis jirovecii* (→ sešus mēnešus pēc transplantācijas ordinē kotrimoksazolu, tādējādi arī urīnceļu infekcijas profilakse) un CMV (→ profilakse un terapija ar ganciklovīru vai valganciklovīru). HSV un VZV infekcijas: terapija ar aciklovīru u. c. antivirāliem līdzekļiem (sk. iepriekš). VZV negatīvi pacienti pēc ekspozīcijas tiek pasargāti ar intravenozi ievadītiem imūnglobulīniem.
- EBV slimība un PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disorder* – posttransplantācijas limfoproliferatīva slimība): samazināt imūnsupresīvos medikamentus, ja nepieciešams – atcelt.
- Polioma BK vīruss: līdz pat 80 % pacientu ar polioma BK vīrusa nefropātiju zaudē transplantāta funkciju. Diagnoze: maldinātājšūnas (*decoy cells*) urīnsedimentā (epitēlijšūnas ar palielinātiem kodoliem un intranukleāriem vīrusieslēgumiem), PĶR (vīrusa DNS), iespējams, nieres biopsija. Terapija: samazināt imūnsupresiju BK vīrusa nefropātijas gadījumā, kā arī augstas slodzes BK virēmijas gadījumā. Līdz šim nav atrasta efektīva antivirāla terapija.
- Vairāk nekā seši mēneši pēc transplantācijas: urīnceļu infekcija, sadzīvē iegūta pneimonija (SIP), herpesvīrusa infekcija, sēnīšu infekcijas u. c.
- Malignomu attīstība: ādas vēzis, īpaši plakanšūnu karcinoma (→ izvairīties no saules iedarbības, aizsarglīdzekļi pret sauli, ikgadēja preventatīva izmeklēšana pie dermatologa; kalcineirīna inhibitoru aizvietošana ar sirolīmu); posttransplantācijas limfoproliferatīva slimība (PTLD) – ar EBV saistīta B šūnu limfoma (profilakse ar EBV antivielu preparātiem?).
- Toksicitāte / medikamentu blaknes: smaganu hiperplāzija (CyA), leikopēnija, trombocitopēnija, nefrotoksicitāte (CyA), brūču dzišanas traucējumi (sirolīmu), pneimonīts (sirolīmu), arteriāla hipertensija (kortikosteroīdi, kalcineirīna inhibitori), steroīdinducēta osteoporozē (sk. iepriekš), hiperholesterinēmija, kortikosteroīdu un kalcineirīna inhibitoru diabētogēnas blaknes → regulāri skrīningtesti cukura diabētam (“New Onset Diabetes After Transplantation, NODAT”).

Lai izvairītos no kalcineirīna inhibitoru blaknēm, tiek izmēģināts no kalcineirīna inhibitoriem brīvs terapijas protokols (piemēram, ar belataceptu).

#### 4. **Pamatslimības recidīvs transplantātā** (piemēram, glomerulonefrīts).

Ja transplantāta nieres biopsijā redz minimālo pārmaiņu nefropātiju vai fokālas segmentālas glomerulosklerozes recidīvu, tad jāveic plazmaferēze.

ANCA asociēta vaskulīta vai anti-GBM slimības recidīvu transplantātā tiek rekomendēts ārstēt ar lielu devu kortikosteroīdterapiju un ciklofosfamīdu.

Rekurenta glomerulonefrīta un proteinūrijas gadījumā jānozīmē arī AKE inhibitori vai angiotenzīna-II blokatori.

**Prognose** Transplantāta dzīvildze no miruša donora ir 77 % pēc pieciem gadiem (85 % no dzīva donora). Salīdzinājumā ar dialīzes terapiju dzīvildze nieres transplantācijas gadījumā pagarinās par 17 gadiem (vecuma grupā 20–40 gadu). Vidējā transplantāta dzīvildze ir ap 14 gadu (no dzīva donora ilgāk).

Trīs biežākie nāves cēloņi pēc nieres transplantācijas:

- kardiovaskulāras komplikācijas (ap 50 %)!
- infekcijas (ap 20 %)
- malignomas (ap 6 %): ādas vēzis (plakanšūnu karcinoma, bazalioma), dzemdes kakla vēzis; B šūnu limfoma u. c.

Svarīgi aspekti nieres funkcijas prognozei pēc transplantācijas: optimāla asinsspiediena korekcija ( $\leq 140/90$  mmHg, proteinūrijas gadījumā  $\leq 130/80$  mmHg), kā arī hiperlipidēmijas un proteinūrijas ārstēšana; svara normalizēšana un smēķēšanas atmešana.

Sīkāka informācija par recipienta aprūpi ar nieres transplantātu: sk. KDIGO vadlīnijas (sk. internetā).

## PIELIKUMS

### Orgānu ziedošana

1997. gadā vācu transplantācijas likumā tika noteikts, ka orgānu ziedošana ir transplantācijas centru un reģionālo slimnīcu sabiedriskais uzdevums. Visām slimnīcām Vācijā obligāti jāsniedz iespējamajam orgānu donoram informācija par nacionālo atbildīgo koordinācijas centru.

#### Prasības orgānu donoram:

1. Smadzeņu nāves pierādījums / neatgriezenisks smadzeņu funkcijas zudums.  
Diagnosticēts, pilnīgs un neatgriezenisks visu smadzeņu funkciju zaudējums ar smadzeņu cirkulācijas apstāšanos (DT angiogrāfija) raksturo drošas iekšējas cilvēka nāves pazīmes. Pierādīšanu veic divi transplantācijas komandas neatkarīgi ārsti ar vairāku gadu pieredzi intensīvajā terapijā pacientiem ar smagu smadzeņu bojājumu. Eksaminētājiem jābūt neatkarīgiem vienam no otra un nedrīkst būt iesaistīti orgāna ekstirpācijā vai orgāna transplantācijā.  
Smadzeņu nāves tiek noteikta pēc Vācijas Medicīnas asociācijas Smadzeņu nāves noteikšanas vadlīnijām.
2. Piekrišanas dokuments.  
Ja mirušais iepriekš nav aizpildījis nedz rakstisku orgānu transplantācijas pasi, nedz izteicis mutiski savu lēmumu, tad piederīgiem lūdz pieņemt lēmumu par orgānu transplantāciju. Viņiem tādējādi ir jāņem vērā mirušā iespējamā griba.
3. Nav medicīnisku kontraindikāciju.  
Pašlaik kontraindikācijas orgānu transplantācijai ir: HIV infekcija, intravezona narkotiku atkarība konkrētajā brīdī, aktīva tuberkuloze, dokumentēta multirezistenta mikroorganisma sepse un neārstēta malignoma (ar izņēmumu smadzeņu audzējs).  
Vecuma limits orgānu transplantācijai neeksistē. Nozīmīgas ir aktuālās orgānu funkcijas.
4. Citi priekšnosacījumi:
  - AB0 – asinsgrupas saderība starp donoru un recipientu (izņēmumi: sk. nodaļu “Nieru transplantācija”).
  - Citotoksiko antiviēlu neesamība pret donorlimfocītiem recipienta serumā (negatīvs limfocītu *Crossmatch* (krusteniskais) tests).
  - Auguma ( $\pm 10\%$ ) un svara ( $\pm 25\%$ ) līdzība starp donoru un recipientu.

Vācu orgānu transplantācijas fonds (*die Deutsche Stiftung Organtransplantation* (DSO)) ir visu Vācijas aptveroša koordinācijas vieta orgānu transplantācijai. Tā ir pastāvīgi sasniedzama, izmantojot organizācijas centrālās pārvaldes, un tā deleģē līdzstrādniekus (koordinatorus) slimnīcās, kas uz vietas atbalsta slimnīcas personālu un risina orgānu donēšanas prasības un procesu. Donora dati tiek anonimizēti internacionālā aģentūrā *Eurtransplant* Leidenē, Nīderlandē, reģistrēti.

Koordinatori konsultē slimnīcas personālu arī visa orgāndonēšanas procesa laikā visos medicīniskos un loģistiskos jautājumos.

Kad *Eurotransplant* tiek definēts ziedotā orgāna recipients, DSO organizē orgāna ekstrakciju ar specializētu ķirurgu komandu palīdzību un orgāna transportēšanu uz noteiktu transplantācijas centru, kurā notiks transplantācija.

**Informācija internetā** [www.dso.de](http://www.dso.de); [www.eurotransplant.nl](http://www.eurotransplant.nl); [www.bundesaerztekammer.de](http://www.bundesaerztekammer.de)

# KAULU UN MINERĀLVIELMAIŅAS TRAUČĒJUMI

(CKD-MBD – *chronic kidney disease – mineral bone disorder*)

## Renāla osteopātija [N25.0]

**Definīcija** Progresējot HNS, attīstās sekundāra hiperparatireoze, tiek izjaukta kaulu vielmaiņa un pieaug asinsvadu kalcifikācija, kas norit paralēli palielinātam kardiovaskulārajam riskam. Pieminētās pārmaiņas ir cieši saistītas cita ar citu, un angļu valodā, par tām runājot, lieto terminu HNS-MBD (*mineral bone disorder – hroniska nieru slimība – minerāl- un kaulmaiņas traucējumi*).

### HNS izraisa dažādas kaulu pārmaiņas:

1. **Hiperparatireoīda osteopātija** (*high-turnover* osteopātija).  
HNS ceturtajā stadijā palielinās parathormona līmenis. 30 % pacientu attīstās jau pie seruma kreatinīna pieauguma līdz 2 mg/dl sekundāras hiperparatireozes pazīmes. Ar kreatinīna kāpumu līdz apmēram 5 mg/dl 80 % pacientu parādās sekundāras hiperparatireozes pazīmes.
2. **Jaukts kaulu bojājums** (*high-turnover* (augstas kaulu aprites bojājums) ar mineralizācijas traucējumiem).
3. **Osteomalācija** (*low-turnover* osteopātija).
4. **Adinamiska kaulu slimība** (*low-turnover* (zemas kaulu aprites bojājums) osteopātija).

Citas formas:

- amiloīda depoziiti kaulos;
- alumīnija inducēta kaulu slimība.

### Patofizioloģija

1. **Hiperfosfatēmija** attīstās HNS piektajā stadijā. Tā ir fundamentāli svarīga kopējās un kardiovaskulārās mirstības skatījumā. Progresējoša asinsvadu kalcifikācija pacientiem ar HNS tiek intensificēta ar fosfātu palīdzību. Lai kavētu agrīnu hiperfosfatēmiju, organisms sintezē pārmērīgu fosfatūrisku hormonu FGF-23 (*fibroblast growth factor*) no osteocītiem.

FGF-23 efekti:

- fosfatūrija (inhibējot renālu fosfattransporteri NaPi-2a un -2c);
- samazināta kalцитriola sintēze (inhibējot renālu 1-alfa-hidroksilāzes aktivitāti);
- paaugstināta PTH sekrēcija (sekundāra hiperparatireoze).

FGF-23 efekti nierēs un epitēlijķermenīšos tiek nodrošināti ar dimēriskiem receptoriem, kas sastāv no oriģināla FGF-receptora un ko-receptora klotho. Pieaugot eGFR kritumam, tiek samazināta klotho sintēze, kas, iespējams, daļēji tiek kompensēta nepārtraukti pieaugušas FGF-23-seruma koncentrācijas dēļ. FGF-23 ir nozīmīgs riska prognozes rādītājs mirstībai un kardiovaskulāriem notikumiem pacientiem ar HNS, un ar lielu varbūtību tas ir atbildīgs par kreisā kambara hipertrofiju (KKH) pacientiem ar HNS.

## 2. **Adinamiska kaulu slimība** (*low-turnover* osteopātija):

50 % dialīzes pacientu ir šis osteopātijas tips. Tiek atrasta nozīmīgi samazināta kaulu celulārā aktivitāte kopā ar samazinātu remodelāciju un traucētu bufersistēmas kapacitāti. Pēdējais ir saistīts ar hiperkalcēmijas risku, uzņemot eksogēnu kalciju, kā arī ar mīksto audu un asinsvadu kalcifikāciju. Attīstoties adinamiskai kaulu slimībai, ar to tiek asociēti šādi klīniskie faktori: augsta kalcija slodze (dializāts, orālie fosfātsaistītāji, diēta), relatīva hiperparatireoze, aktīvā D vitamīna terapijas pārdozēšana, liels vecums, peritoneālā dialīze u. c.

**Klīniskā aina** Lai gan radioloģiskas izmaiņas var pierādīt 30–40 % pacientu un renālas osteopātijas histoloģiskas pazīmes gandrīz visiem pacientiem ar progresējošu HNS, tikai 5–10 % pacientu sūdzas par skeletālām sāpēm.

Par renālu osteopātiju liecina trīs galvenie simptomi:

- Bieži slikti lokalizētas kaulu sāpes aksiālā skeleta, ribu, gūžas, ceļu un potīšu locītavu rajonā.
- Spontānu lūzumu parādīšanās ribu, skriemeļu ķermeņu un gūžas locītavas rajonā.
- Muskuļu vājums, īpaši proksimālā kāju muskulatūra (iespējama pīles gaita).

### **Diagnostika**

- Laboratoriskie izmeklējumi: vienlaikus noteikt intakto parathormonu (PTH) un kaulu specifisko sārmaino fosfatāzi (ostāze): PTH un ostāze diferencē pacientus ar *high-turnover* osteopātiju (paaugstināti PTH un ostāze) no *low-turnover* osteopātijas (PTH un ostāze pazemināti).
- Kaulu biopsija ar histoloģiju: zelta standarts *high-turnover* osteopātijas novērtēšanai.
- Rentgenpazīmes renālai osteopātijai ir vēlīnās pazīmes:

Īpaši uz rokām, mugurkauls: subperiostāla resorbīcija, kortikālā kaula samazinājums, mugurkaula vertikāls svītrojums.

### **Terapija**

#### ► **Hiperfosfatēmijas terapija un seruma kalcija kontrole:**

- Fosfātu ierobežošana ar uzturu: 0,1–1 g/d: samazināt piena produktus, vārītu desu, dzīvnieku iekšējos orgānus, olas dzeltenumu, pākšaugus; samazināt uztura produktus ar fosfātu piedevu (pievērst uzmanību E numuriem).
- Kalcija uzņemšana maksimāli 2 g/d.
- Perorāla terapija ar fosfātsaistošiem medikamentiem samazina dialīzes pacientu mirstību.
- Kalciju saturoši fosfātsaistoši medikamenti: kalcija acetāts, kalcija karbonāts.

**Blaknes** Hiperkalcēmijas risks, it īpaši vienlaikus terapijā saņemot D vitamīna preparātus un *low-turnover* osteopātijas gadījumā. Palielināta kalcija-fosfātu-produktu, kā arī pozitīva kalcija bilance provocē metastātisku kalcifikāciju, it īpaši kardiālu kalcifikāciju ar vārstuļu kalcifikāciju un nozīmīgu koronāro asinsvadu kalcifikāciju, kas būtiski palielina kardiovaskulāro risku terminālās nieru mazspējas pacientiem.

Papildu blaknes kalcija karbonātam: regurgitācija, aizcietējumi vai diareja.

Deva: piemēram, kalcija karbonāts 2–3 g/d ēdienreižu laikā.

Kalcija karbonāts neitralizē arī acidozi.



Kalcija un fosfāta kontrole serumā.

Apmēram 15 % pacientu hiperkalcēmijas dēļ tiek samazinātas devas.

- Kalciju nesaturošie fosfātsaistītāji:
  - Sevelamer (*Renagel*<sup>®</sup>, *Renvela*<sup>®</sup>)
  - Colestilan (*BindRen*<sup>®</sup>)
  - Lantānkarbonāts (*Fosrenol*<sup>®</sup>)
  - Dzelzs citrāta komplekss (*Fexeric*<sup>®</sup>)
  - Dzelzs (III) oksihidroksīds (*Sucoferric oxyhydroxide*) (*Velphoro*<sup>®</sup>)

**legaumē!** Atteikties no alumīniju saturošiem fosfātsaistītājiem, jo tie var izraisīt alumīnija intoksikāciju ar encefalopātiju, anēmiju un osteopātiju! (Diagnoze: paaugstināts alumīnija līmenis asinīs)

### ► Terapija ar D vitamīnu un D vitamīna derivātiem

HNS 3.–5. stadijā ir samazināta gan 25-hidroksi-D-vitamīna uzkrāšanās formas, gan arī aktīvā D vitamīna formas (1,25-(OH)<sub>2</sub>D-vitamīns – kalcitriols) koncentrācija. 25-hidroksi-D-vitamīna koncentrācija serumā ir apgriezti proporcionāla HNS progresēšanas riskam, kardiovaskulāriem notikumiem un kopējai letalitātei.

Ja 25-hidroksi-D-vitamīna koncentrācija serumā ir mazāk par 30 ng/ml (75 nmol/l), D vitamīns ir jākompensē.

Deva: 500 līdz 1000 DV D<sub>3</sub> vitamīna – holekalciferola dienā (piemēram, *Vigantoletten*<sup>®</sup>) vai 20 000 DV holekalciferola ik 2–4 nedēļas (piemēram, *Dikristol*<sup>®</sup> 20 000). Iespējams ir arī kalcitriola intravenoza ievadīšana nedēļā (deva: sk. ražotāja lietošanas pamācībā). Mērķa diapazons D vitamīna koncentrācijai: 30–50 ng/ml. Aktīvie D vitamīna preparāti (kalcitriols, alfacalcidols un parikalciols) tiek ordinēti tad, kad, neskatoties uz pietiekami augstu 25-hidroksi-D-vitamīnu, intaktais parathormons plazmā atkarībā no nieru mazspējas stadijas ir virs mērķa diapazona (sk. tabulu). D vitamīna analogi parikalciols un dokserkalciferols (Vācijā nav tirgū) darbojas mazāk kalcēmiski nekā kalcitriols.

Kalcitriola perorālā sākotnējā deva ir 0,25 μg vai nu katru dienu, vai trīsreiz nedēļā.

### Mērķa vērtības kalcija-fosfāta-metabolismam atkarībā no HNS stadijas

HNS stadija	iPTH [pg/ml]	Seruma kalcijs [mmol/l]	Seruma fosfāts [mmol/l]	Ca · PO <sub>4</sub> [mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]
trešā	35–70	2,2–2,6	0,87–1,49	< 4,5
ceturtdā	70–110	2,2–2,6	0,87–1,49	< 4,5
piektā	150–300	2,1–2,37	1,13–1,78	< 4,5

iPTH – intaktais parathormons serumā

### Monitorings

Kalcijs un fosfāts serumā sākotnēji jākontrolē reizi divās nedēļās, tad reizi trijos mēnešos. Trīs mēnešus pēc medikamentozas terapijas sākuma ar aktīvu D vitamīna preparātu, izmantojot intaktā parathormona noteikšanu plazmā, tiek novērtēts terapijas rezultāts.

### Nem vērā!

1. Ja D vitamīna terapijas laikā būtiski pieaug kalcija un fosfāta koncentrācija, D vitamīna deva ir jāsamazina.
2. Pārāk masīva PTH sekrēcijas inhibēšana → risks *low-turnover* osteopātijai.

#### ► **Kalcija mimētiķi: cinakalcets (*Mimpara*<sup>®</sup>)**

ledarbība: Kalcija sensitīvo receptoru aktivēšana epitēlijkermenīšu šūnās → tādējādi paaugstinās sensitivitāte pret ekstracelulāro kalciju → PTH sekrēcija un kalcija-fosfāta produkti samazinās. Cinakalcetam nav efekta uz (kardiovaskulāro) letalitāti (EVOLVE-pētījums). Paratireoīdektomiju skaits samazinās.

**Indikācijas** Nekontrolēta hiperkalcēmija sekundāras vai terciāras hiperparatireozes gadījumā, kontraindikācijas D vitamīna analogiem hiperkalcēmijas dēļ vai ja paratireoīdektomija nav iespējama.

#### ► **Paratireoīdektomija (specializētos centros):**

##### **Indikācijas**

- Nekontrolējama hiperparatireoze uz D vitamīna un cinakalceta fona (intaktais parathormons serumā – iPTH > 800 pg/ml).
- Progresējoša ekstraosāla kalcifikācija kopā ar hiperfosfatēmiju.
- Smaga miopātija.
- Izteikta urēmiska nieze.
- Kalcifilakse.

Veiksmīga paratireoīdektomija samazina kopējo un kardiovaskulāro letalitāti.

#### ► **Terapija un prevencija *low-turnover* osteopātijas gadījumā:**

1. Izvairīšanās no alumīniju saturošiem fosfātsaistītājiem vai alumīniju saturoša dializāta.
2. Alumīnija inducētas osteopātijas ārstēšana ar deferoksamīnu (*Desferal*<sup>®</sup>).
3. Izvairīšanās no izteiktas PTH supresijas.

## **Kalcifilakse** [E83.50]

**Informācija internetā** [www.calciphylaxis.de](http://www.calciphylaxis.de)

**Definīcija** Ļoti rets, dzīvību apdraudošs sindroms ar kalcifikāciju un dzelzs izgulsnēšanos mazo un vidējo arteriālo asinsvadu *tunica media* ādā un sekojošu išēmijas izraisītu sāpīgu ādas ulcerāciju. Kalcifilakse parasti ir sastopama dialīzes pacientiem un pacientiem pēc nieru transplantācijas.

**Etioloģija** Neskaidra; disbalanss starp kalcifikācijas inhibitoriem (matrikss-GLA-proteīns [MGP], fetuīns A) un kalcifikācijas veicinātājiem (osteopontīns).

Riska faktori: progresējoša HNS ar hiperfosfatēmiju; paaugstināts kalcija-fosfātprodukts sekundāras un terciāras hiperparatireozes dēļ un kombinēta aktīvā D vitamīna uzņemšana, un augsta kalciju saturoša fosfātsaistītāja deva, K vitamīna antagonisti.

**Klīniskā aina** Sākums ar dolorozu *Livedo reticularis*, tad veidojas subkutāni indurēti perēkļi, biežāk kāju ādā un uz gurniem, bet arī uz vēdera un distālām ķermeņa daļām.

**Terapija** Vissvarīgākais ir kalcija-fosfāta-produktu samazināšana (atcelt kalciju saturošus medikamentus un D vitamīna (-analogus)); paratireoīdektomija sekundāras un terciāras hiperparatireozes gadījumā, antibiotikas čūlošanas un iekaisuma pazīmju gadījumā. Pārtraukt terapiju ar K vitamīna antagonistiem (pāriešana uz heparīnu).

Klīniskā izpētē: K vitamīna piedevas, nātrija tiosulfāts.

**Prognose** 80 % mirstība, it īpaši ādas bojājumu superinfekcijas gadījumā ar sepses attīstības risku.

## PIELIKUMS

### Kardiorenāls sindroms (KRS)

**Definīcija** Sirds funkcijas traucējumi var nelabvēlīgi ietekmēt un mainīt nieru funkciju.

**Klasifikācija pēc Klaudio Ronko (Ronco, 2008):**

#### **Pirmais tips: akūts kardiorenāls sindroms:**

Akūta sirds mazspēja provocē akūtu nieru mazspēju:

- hipertensīva plaušu tūska;
- akūta dekompensēta sirds mazspēja;
- kardiogēns šoks;
- akūta sirds labās puses mazspēja.

Ja kardiālas dekompensācijas stāvoklis ir tikai neilgu laiku, nieru funkcija var atjaunoties relatīvi ātri. Pretēji norit KRS otrā tipa gadījumā ar pastāvīgu nieru funkcijas zudumu.

#### **Otrais tips: hronisks kardiorenāls sindroms:**

Hroniski samazināta sirds funkcija inducē hronisku nieru slimību:

- Samazināta perifērā perfūzija, samazinātas izviedes išēmija.
- Makro- un mikrovaskulopātija.

Terapeitiski otrā tipa gadījumā pastāv grūtības nodrošināt sabalansētu šķidruma bilanci. Intensificēta terapija ar diurētiķiem ir biežs tālākas nieru funkcijas pasliktināšanās iemesls. No otras puses, šķidruma pārslodze var negatīvi ietekmēt nieru funkciju, palielinoties venozam sastrēgumam līdz pat nieru venozai sistēmai.

#### **Trešais tips: akūts renokardiāls sindroms:**

Akūta nieru mazspēja (ANM) izraisa kardiālu disfunkciju:

- Hiperhidratācija – plaušu tūska.
- Elektrolītu disbalanss (hiperkalēmija) – aritmija, sirdsdarbības apstāšanās.
- Urēmija – perikardīts, samazināta miokarda kontraktilitāte.

Ļoti rets iemesls KRS trešajam tipam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai nieru artērijas stenoze vienīgās nieres gadījumā.

### **Ceturtais tips: hronisks renokardiāls sindroms:**

HNS pasliktina kardiālu funkciju:

- Kreisā kambara hipertrofija un disfunkcija.
- Paātrināta ateroskleroze.
- Lielāks kardiovaskulāru notikumu risks.

### **Piektais tips: sekundārs kardiorenāls sindroms:**

Sistēmas slimības noved līdz paralēlam, neatkarīgam sirds un nieru bojājumam.

- Sepse, septisks šoks.
- Autoimūnslimības.
- Cukura diabēts.

## **Nieru audzēji**

PVO nieru audzēju klasifikācija: sk. internetā.

### **Labdabīgi nieru audzēji**

- **Papillāra nieres adenoma**

Mazi audzēji ar papillāru vai tubulāru uzbūvi un diametrā mazāki par 5 mm, bieži fokāla kalcifikācija, gadījuma atrade, veicot nieres biopsiju.

- **Onkocitoma**

Labdabīga epiteliāla neoplāzija, ap 5 % nieru audzēju. Svarīgi ir nošķirt no hromofobas nieru šūnu karcinomas.

- **Angiomiolipoma**

Tā ir bieži saistīta ar tuberozo sklerozi, un tā var lokāli agresīvi izplatīties.

### **Nieru šūnu karcinoma (NŠK) [C64]**

**Sinonīms** Grāvica (*Grawitz*) audzējs; senāks nosaukums: hipernefroma.

**Epidemioloģija** Sastopamība 10 no 100 000 gadā; vīriešiem divreiz biežāk nekā sievietēm; visbiežāk sastopama pēc 50 gadu vecuma; galvenokārt ir sporādiska NŠK; 1 % gadījumu bilaterāla manifestācija.

Hipela-Lindava (I un IIb tips) slimības gadījumā tiek novērots apmēram 30 % NŠK. Tā ir iedzimta multisistēmiska slimība, kas asociējas ar dažādām mutācijām VHL-tumorsupresijas gēnos. Autosomāli dominants pārmantošanas tips. Bieži sastopama arī CNS hemanģioblastoma, *angiomasia retinae* u. c. audzēji.

**Etioloģija** Nezināma; riska faktori ir smēķēšana, analģētiku nefropātija, gadiem ilga NPL lietošana (izņemot ASS), iegūtas nieru cistas dialīzes pacientiem, piesārņojums darbavietā (piemēram, kadmijs, trihloretilēns). Papillāras NŠK gadījumā gēnu mutācija (MET, 7q13).

## **Patogēnēze** Histoloģija (PVO klasifikācija)

- **Gaišo šūnu NŠK.**

Biežākā NŠK ar 75 %, ap 5 % gaišo šūnu NŠK ir sarkomatoīdas izmaiņas, un tām ir ļoti slikta prognoze.

- **Papillāra NŠK**

Līdz 15 % NŠK. Pirmais tips: papillas ir noklātas ar sīku šūnu slāni ar trūcīgu citoplazmas slāni, maz atipijas; prognoze laba. Otrais tips: papillas ir noklātas ar šūnām ar lielu šūnas ķermeni un bagātīgu eozinofilo citoplazmu, audzēja šūnas pleomorfas.

- **Hromofoba NŠK**

Apmēram 5 % NŠK, histoloģiski atšķirt no onkocitomas bieži ir grūti, tādēļ bieži ir nepieciešama papildu imūnhistoloģiska un molekulāra izmeklēšana. Ir arī audzēji ar abu audzēju pazīmēm – tā saucamie hibrīdtumori.

- **Ductus Bellini karcinoma** – savācējkānāliņu karcinoma.

Ap 1 % no visām NŠK, bieži metastāzes limfmezglos un infiltrējoša ieaugšana perirenālās taukaudos; ļoti slikta prognoze.

- **Renāla medulāra NŠK**

Zemu diferencēta NŠK tikai pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju; ļoti slikta prognoze.

- **Neklasificētas NŠK (5 %)**

- Xp11.2-translokācijas-/TFE3-fūzijas audzējs.

Rets, sastopams īpaši bērniem un jauniem pieaugušajiem.

- **Mucinoza tubulāra un plakanšūnu (*Spindle cell*) karcinoma**

Labi diferencēts nieru audzējs ar mucinozu, tubulāru un plakanšūnu epitēlija diferencēšanos.

- **NŠK, kas ir saistīta ar iegūtu cistisku nieru slimību** terminālas nieru mazspējas pacientiem.

## **TNM klasifikācija (UICC (Union for International Cancer Control), 2010):**

T0 Nav noteikts primārs audzējs

T1 Audzējs līdz 7 cm, norobežots nierē (T1a: < 4 cm, T1b: 4–7 cm)

T2a Audzējs 7–10 cm

T2b Audzējs > 10 cm

T3a Invāzija nieres vēnās vai perirenāla infiltrācija

T3b Invāzija dobajā vēnā (*v. cava*) zem diafragmas

T3c Invāzija dobajā vēnā virs diafragmas

T4 Gerota fascijas penetrācija

---

N0 Nav metastāžu limfmezglos

N1 Metastāze vienā reģionālā limfmezglā

N2 Metastāzes vairāk nekā vienā limfmezglā

---

M0 Nav attālu metastāžu

M1 Dati par attālām metastāzēm

## Grupēšana stadijās (UICC, 2010)

I stadija	T1N0M0
II stadija	T2N0M0
III stadija	T3N0 vai T1-3N1M0
IV stadija	T4N0 vai jebkurš T N2M0 vai jebkurš T jebkurš N M1

**Klīniskā aina** Līdz pat 70 % NŠK patlaban ir asimptomātiska ultrasonogrāfiska gadījuma atrade.

NŠK gadījumā nav tipisku agrīnu simptomu. Turpmāk nosauktie simptomi attīstās fakultatīvi un var jau būt vēlīns simptoms!

- NŠK ir tendence agrīni penetrēt nieres bļodiņu → **galvenais simptoms: hematūrija** (60 %).

**legaumē!** Kopīga pazīme visiem nieru un augšējā urīntrakta audzējiem ir urīnceļu asiņošana! Tādēļ katra hematūrijas epizode ir nopietns simptoms. Makrohematūrijas gadījumā asiņošanas laikā jāveic cistoskopija, lai noskaidrotu lokalizācijas pusi (asiņošanas gadījumā virs urīnpūšļa).

- Sāpes sānos (40 %).
- NŠK ir tendence agrīni ieaukt *v. renalis*, un tādēļ hematogēna metastazēšanās plaušās, kaulos, aknās un smadzenēs (25 % gadījumu ir hematogēnas attālas metastāzes diagnosticēšanas brīdī).
- Neskaidrs drudzis, paaugstināts EGĀ, anēmija.
- Kreisā sēklinieka varikocēle audzēja ieaušanas kreisā *v. renalis* dēļ.
- Palpējams audzējs parasti nav operējams.
- Reizēm audzēja hormonprodukcijas dēļ var novērot paraneoplastisku sindromu: hiperkalcēmiju (parathormonam līdzīgs hormons – PTHrP), hipertensiju (renīns), poliglobuliju (eritropoētīns), Staufera (*Stauffer*) sindroms (aknu funkcijas traucējumi ar paaugstinātu SF).

## Diferenciāldiagnostika

- Hematūrija, it īpaši nefrolitiāze: arī NŠK gadījumā var būt kolika, kad asins receklis pasāžas laikā iesprūst urīnvadā.
- Sāpes sānos.
- Sonogrāfiski nieres audzējs (reti labdabīgs audzējs, piemēram, angiomiolipoma).

## Diagnostika

- Nieru diagnostika  
(Krāsu doplera-) sonogrāfija un angio-DT ir abas izvēles diagnostikas metodes, iespējams, papildus arteriogrāfija: palielināta audzēja vaskularizācija; iespējama audzēja ieaušanas apstiprināšana *v. renalis* un *v. cava inferior*.
- Metastāžu meklēšana: krūškurvja rentgens (mezgli plaušās, skeleta scintigrāfija, sonogrāfija, DT aknām un smadzenēm).

## Terapija

- Orgānā norobežotas NŠK < 7 cm (I st.) gadījumā daļēja nieres rezekcija (EAU vadlīnijas; S3 vadlīnijas).

- Sākot ar otro stadiju, radikāla nefrektomija (niere ar Gerota fasciju un ipsilaterāla virsniere) tā saucamā *notouch* tehnika, tas ir, ligatūras uz pievadošiem un aizvadošiem asinsvadiem pirms manipulācijas ar nierī: En-bloc-ekscīzija audzējam un nieri ar perirēnālu tauku kapsulu, virsnierei, urīnvadam un sēklinieku vai olnīcas asinsvadiem; visu parakavālo / paraaortālo limfmezglu izņemšana un, iespējams, audzēja izņemšana no *v. cava*.
- Operatīva ekscīzija vai minimāli invazīva solitāras attālas metastāzes destrukcija (aknās vai plaušās).
- Operācijas kontraindikāciju gadījumā lokāla ablācijas terapijas procedūra (piemēram, radiofrekvences vai krio- ablācija).
- Paliatīva terapija multiplu metastāžu gadījumā.  
Lietojot šos medikamentus, ziņots par dažādu remisijas sasniegšanas ātrumu:
  - angioģenēzes inhibitori: bevacizumabs kombinācijā ar alfa interferonu;
  - tirozīnkināzes inhibitori (VEGF-inhibitori): sorafenibs, sunitinibs, pazopanibs, aksitinibs, karbozantinibs, lenvantinibs;
  - m-TOR-inhibitori: temsirolims (*Torisel*®), everolims (*Certican*®);
  - PD-1 inhibitori: nivolumabs.
- Lokāla radioterapija un bifosfonāti kaulu metastāžu gadījumā.

**Prognose** Piecu gadu dzīvildze:

Pirmā un otrā stadija: līdz 90 %.

Trešā stadija: bez metastāzēm limfmezglos līdz 60 %, ar metastāzēm limfmezglos līdz 30 %.

Ceturta stadija: solitāras metastāzes ekscīzijas gadījumā ap 30 %, citādi mazāk par 5 %.

## **Nfroblastoma** [C64]

**Sinonīms** Vilmsa (*Wilms*) audzējs.

**Sastopamība** 7,5 % visu neoplāziju bērna vecumā, visbiežāk sastop trešajā ceturtajā dzīves gadā; sievietēm vairāk nekā vīriešiem; daļēji iedzimts autosomāli dominants nieres vēzis, iespējams, citas iedzīmtas abnormalitātes; 5 % gadījumu bilaterāli nieres audzēji.

**Ģenētika** Ir zināmi trīs Vilmsa tumora (*WT*) gēni:

WT 1 gēna lokusā (genort) 11p13 kodē “Zinc finger” proteīnu, transkripcijas regulators

WT 2 gēna lokusā (genort) 11p15.5

WT 3 gēna lokusā (genort) 16q

**Etioloģija** Nav zināma.

**Patogēnēze** Disontogēnētisks audzējs, kas veidojas no metanefrogēnas blastēmas piecu stadiju nediferencētām šūnām: sk. vadlīnijas.

**Klīniskā aina** Palpējams vēdera audzējs, sāpes vēderā, apetītes zudums, vemšana, iespējams drudzis, hematūrija.

**Diagnostika** Sonogrāfija, DT, KMR (kodolmagnētiskā rezonanse), angiogrāfija.

**Terapija** Terapiju nosaka stadija, interdisciplināra stratēģija: operācija (paplašināta nefrektomija), ķīmijterapija, radioterapija; solitāru metastāžu rezekcija.

**Prognose** Piecu gadu dzīvildze visus gadījumos apmēram 90 %.

## **Urolitiāze** [N20.0]

**Definīcija** Nierakmeņi var lokalizēties nierēs (nefrolitiāze), urīnvedos (ureterolitiāze ar nieru koliku), urīnpūslī (cistolitiāze) un reti urīnizvadkanālā (uretralityāze). Nierakmeņus veido matrikss (uromukoīds) un urīna kristalizācija.

### **Nierakmeņu veidi:**

1. Kalcija oksalāts (70–80 %)
2. Urīnskābes akmeņi (10–15 %)
3. “Infekciozie akmeņi” (5–10 %): struvīti (magnija-amonija-fosfāts)
4. Kalcija fosfāts, karbonātpatīti (5 %)
5. Reti akmeņu veidi (< 1 %): cistinakmeņi cistinūrijas gadījumā, ksantīnakmeņi ksantīnūrijas gadījumā; 2,8-dihidroksiadenīn(DHA)-akmeņi ļoti reta autosomāli recisīva pārmantota adenīnfosforibosiltransferāzes (APRT) defekta gadījumā; medikamenti: aciklovirs, indinavirs, triamterēns.

**Epidemioloģija** Izplatība: 5 % (Vācijā), līdz 15 % (ASV un valstīs ar karstu / sausu klimatu: “nierakmeņu zona” pasaulē), vīrieši : sievietes = 1,3 : 1; visbiežāk sastopama 30–40 gadu vecumā; **kopumā izplatība pieaug!**

Labklājības gados ar olbaltumvielām bagātas diētas dēļ pieaug urīnskābes, oksalātu un kalcija ekskrecija urīnā, un tādēļ arī pieaug slimības biežums (nabadzīgās valstīs, piemēram, Indijā, Pakistānā ir reti).

Gaita 75 % gadījumu ir nekomplicēta (pirmā kolika pieaugušo vecumā, normāla anatomija, nav urīnceļu infekcijas). Komplicētas slimības norises gadījumā pirmā kolika ir bērna vai pusaudžu gados; predisponē anatomiskas izmaiņas, urīnceļu infekcijas, metaboli traucējumi.

**Etioloģija** Multifaktoriāla slimība ar litogēnu vielu pārmērīga ekskreciju urīnā.

### ► **Metabolisma faktori:**

- Palielināta litogēno vielu ekskrecija urīnā:
  - Hiperkalciūrija hiperkalcēmijas gadījumā (primāra hiperparatireoze, D vitamīna pārdozēšana, imobilizācija u. c.), hroniska metabola ar uzturu saistīta acidoze.
  - Idiopātiska hiperkalciūrija – hiperkalciūrija normokalcēmijas gadījumā.
  - Hiperoksalūrija: ar kalciju nabadzīga / oksalātiem bagāta diēta, ģenētiska hiperoksalūrija.
  - Hiperfosfatūrija.
  - Hiperurikosūrija hiperurikēmijas gadījumā.
  - Cistinūrija (> 0,08 mmol/d) traucētas reabsorbcijas dēļ proksimālā tubulī.
- Samazināta antilītogēno vielu (inhibitoru trūkums) ekskrecija urīnā:
  - Hipomagnēzūrija.
  - Hipocitrātūrija hroniskas metabolas / renālas tubulāras acidozes dēļ, IZS u. c.
- Kritisks urīna pH (< 6,0 un > 7,0).
- Koncentrēts urīns (īpatnējais svars  $\geq 1,010$  g/l).



### ► Veicinošie faktori:

- urīna retence (anatomisku vai funkcionālu izmaiņu dēļ);
- urīnceļu infekcijas (UCI);
- imobilizācija;
- olbaltumvielām bagāta diēta, slāpes, svara zaudēšana.

**Nem vērā!** Nefrolitiāze un UCI veicina viena otru (gramnegatīvas baktērijas, izņemot *E. coli*, šķelj urīnvielu ar ureāzes palīdzību par  $\text{NH}_3$  un  $\text{CO}_2$ ; tādēļ urīns kļūst alkāliskāks un jonu šķīstamība mainās).

**Kliniskā aina** Nierakmenim kustoties un kairinot urīnvadu, parādās galvenie simptomi:

- **Nieres kolika** [N23]: kontrakcijām līdzīgas ļoti stipras sāpes ar motorisku nemieru. Balstoties uz akmens lokalizācijas vietu, kolikveida sāpes lokalizējas mugurā (kostovertebrālais leņķis) un/vai laterāli apakšējos vēdera kvadrantos, dziļi novietotu urīnvadakmeņu gadījumā sāpes izstāro līdz pat sēklinieka maisiņam vai līdz kaunuma lūpām. Pavadošas veģetatīvas reakcijas ir slikta dūša vai vemšana, aizcietējumi un me teorisms (reflektors preileuss). Kolikas laikā izdalās maz urīna, vienlaikus ir urīnpūšļa tenesmi.
- **Hematūrija** (mikrohematūrija 90 % gadījumu, makrohematūrija nosakāma trešdaļā gadījumu).

**Komplikācijas** Biežākā un nozīmīgākā komplikācija ir UCI, kas izplatoties var novest līdz urosepsi. Neatliekama situācija: *fornix* ruptūra urīna retences dēļ vai UCI ar ureterstenozī → stents, nefrostoma.

### Laboratoriskie izmeklējumi

- Nekomplicētas slimības gaitas (75 %) gadījumā plaša metabola diagnostika nav nepieciešama; novērtēt recidīvu risku → ja nepieciešams, metafīlakse (sk. vadlīnijas).
- Urīna eksprestests ar stripu: pH, īpatnējais svars, eritrocīti (90 % gadījumu), olbaltumvielas, glikoze, nitrīti, cistīns (piemēram, *Urocytin*<sup>®</sup>); baktērijas un/vai leukocīti → infekcijas pazīmju gadījumā urīna uzsējums.
- Urīna balance (24 h urīna krāšana): urīnskābe (paaugstināta urātakmeņu gadījumā), kalcijs (paaugstināts primāras hiperparatireozes gadījumā → PTH noteikšana), oksalāts, fosfāts, cistīns (bērniem arī dehidroaskorbīnskābe).
- Asinis: nepilna asinsaina, CRO, kreatinīns, elektrolīti, urīnskābe.
- Akmens izmeklēšana izvadītam vai izņemtam akmenim (infrasarkanā spektroskopija, polarizācijas mikroskopija, rentgendifrakcijas analīze): recidīvu profilakses nepieciešamība.

### Attēlagnostika

- Sonogrāfija: mazs akmens sonogrāfiski bieži nav atrodams, bet iespējams sastrēgums nierēs blodiņās ar nieres kaliču ektāziju.
- Mazas devas DT (bez kontrastvielas): specifitāte un jutība gandrīz 99 %.
- Urogrāfija ar vēdera pārskata RTG tiek izmantota, ja sonogrāfija vai DT nav pieejama vai bērniem.

## Diferenciāldiagnostika

### 1. Citas nieru slimības:

- Nieru un eferentā urīntrakta audzēji, kā arī uretrālas obstrukcijas (piemēram, asins receklī, striktūras) → nieru sonogrāfija.
- Nieres infarkts (visbiežāk embolijas dēļ ātriju fibrilācijas gadījumā): proteinūrija, hematūrija, ļoti augsts LDH ar tikai minimāli izmainītu ALAT un SF, iespējama asinsspiediena paaugstināšanās pēc dažām dienām; krāsu doplersonogrāfija.
- Papillu nekroze, piemēram, analgētiķu nefropātija (papilla defekts urogrammā).
- Nieru vēnu tromboze (proteinūrija, kreisās puses trombozes gadījumā venozs sastrēgums kreisajā sēkliniekā vīriešiem) → krāsu doplersonogrāfija.

### 2. Ekstrarenālas slimības:

- Apendicīts (daudz pakāpeniskāks sākums, pēkšņas kolikas, spiediena sāpes Makbērnija (*McBurney*) simptoms u. c.).
- Olnīcas cistas sagriešanās, ārpusdzemdes grūtniecība, adneksīts (ginekoloģisks konsiljijs, sonogrāfija, grūtniecības tests).
- Īleuss (paralītisks: anamnēze; mehānisks: trūces vārti, auskultācija, sonogrāfija, rentgens).
- Pankreatīts (amilāze, lipāze).
- Biliārā kolika (sāpju iradiācija uz labo plecu, sonogrāfija).
- Divertikulīts (anamnēze, palpācija u. c.).
- Lumbālo skriemeļu sindroms (iespējama sāpju izstarpšana uz kājām, Lasega iestiepuma sāpes).
- Lumbārs *herpes zoster*.
- Sēklinieku torsija (krāsu doplers; diagnoze jānosaka 6 h laikā, citādi sēklinieku neatgriezenisks bojājums!).
- Vēdera aortas aneirismas ruptūra.

**Diagnostika** Triāde: kolikveida sāpes sānos, sonogrāfija (nieres kaliču ektāzija), mikrohematūrija!

**Anamnēze** Nekomplicētas urolitiāzes diagnostikai var būt noderīga *STONE* skala (*Sex, Timing, Origin, Nausea, Erythrocyturia*) → sk. internetā.

### Terapija

#### 1. Konservatīva terapija akūtas urīnvalu kolikas gadījumā:

Analgētiķi: NPL (piemēram, diklofenaks 75 mg perorāli / intramuskulāri); opioīdi (petidīns 50 mg intravenozi).

**Anamnēze** ASS ir kontraindicēta ieplānotas ekstrakorporālas triecienviļņu litotripsijas (*ESWL*) gadījumā (nieres hematomas risks, veicot *ESWL*). NPL ir tikpat labs analgētisks efekts kā opioīdiem ar mazāku skaitu nevēlamo blakņu!

Metamizols (novaminsulfon) ir pietiekami efektīvs, tomēr agranulocitozes (sastopamības biežums: 1 no 1000 līdz 1 no miljona) riska dēļ dažās valstīs (ASV, Kanāda, Zviedrija, Austrālija) vairs netiek izmantots.

## 2. Urīna atces nodrošināšana

**Indikācijas** Medikamentozi nekontrolējamas kolikas, augstas pakāpes obstrukcija ar secīgu hidronefrozi un/vai pieaugošas retences vielu vērtības (postrenāla nieru mazspēja).

Urīna atces nodrošināšana inficētai hidronefrozei (ar draudošu sepsi vai sepsi), retrogrādi ievadot uretrālo stentu (Dubult-J vai DJ-uretera stents), vai perkutāna nefrostoma (abas procedūras ir ekvivalentas).

## 3. Endouroloģiska procedūra (intervence) akmens izņemšanai:

Pirms aktīvas terapijas uzsākšanas:

- Akūtas urīnceļu infekcijas (UCI) izslēgšana vai antibakteriālās terapijas uzsākšana, balstoties uz mikrobu jutību, verificētas UCI gadījumā.
- Antikoagulantu atcelšana.
- ASS terapiju, iespējams, var turpināt pēc rūpīgas indikāciju izvērtēšanas.

### 3.1. Ureterakmeņi

Var mēģināt konservatīvi izvadīt akmeni, ja mērot akmens diametrs ir mazāks par 5 mm un nav infekcijas pazīmju. Par 5 mm mazāks akmens ap 90 % gadījumu iziet spontāni (iespējams, alfablokatori, daudz dzert, siltuma aplikācijas, kustēšanās u. c.). Tādēļ urīna un temperatūras kontrole (draudoša UCI un iespējams urosepse!). Drudža un/vai anūrijas gadījumā tūlītēja stacionēšana!  
(Drenāža un antibiotikas)!

#### **Indikācijas aktīvai akmens izvadīšanai:**

- Obstrukcija ar febrilu urīnceļu infekciju.
- Obstrukcija ar anūriju.
- Vienīgās nierēs obstrukcija vai pēc nierēs transplantācijas, vai bilaterāla obstrukcija.
- Nekontrolējamas sāpes.
- Maz ticama akmens pasāža (akmens diametrs  $\geq 5$  mm).

#### – **ekstrakorporāla triecienviļņu litotripsija**

**Indikācijas** Pielona kaliču akmeņi diametrā 5–20 mm; ureterakmeņi diametrā  $\geq 5$  mm.

**Komplikācijas** Ādas hematomas, subkapsulāra nierēs hamatoma, kolikas un stāze palikušo fragmentu dēļ.

- **Ureteroendoskopija (URS):** parasti diametrs  $\geq 10$  mm.

Tādēļ ir pieejama lāzer-, ultraskaņas, pneimatiskā vai elektrohidrauliskā litotripsija. Izvadīt akmeni palīdz mehāniskie palīg līdzekļi – stangas vai groziņi.

### 3.2. Nierēs blādiņas akmeņi

Novērojoša nogaidīšana, balstoties uz nierēs blādiņas (kaliču) akmens novietojumu un lielumu (piemēram, mazu kaliču akmeņu gadījumā). PCNL (perkutāna nefrolitotomija) akmeņiem, kas diametrā pārsniedz 20 mm, ir izvēles metode salīdzinājumā ar ESWL un URS.

– **Ekstrakorporālā triecienviļņu litotripsija**

Konkrementi tiek sonogrāfiski vai rentgenoloģiski lokalizēti, un, uz konkrēntu fokusējot šoka viļņus, tiek veikta bezkontakta skaldīšana.

**Nosacījumi** Konkrementu ir jāspēj lokalizēt, un pacientam nedrīkst būt urīna obstrukcijas pazīmju. Iekšējā ureterstenta ievietošana pirms *ESWL* garantē nesāpīgu akmeņu fragmentu pasāžu pa ureteru un urīna drenāžu. Veiksmīga manipulācija: 90 %.

– **Perkutāna nefrolitolapeksija (PNL vai PCNL)**

Perkutāna sonogrāfiski kontrolēta nieru blādiņu endoskopija.

Vizuālā kontrolē akmeņi saskalda ar ultraskaņas vai lāzera palīdzību vai pneimatiski. Fragmentus nepārtraukti izskalo ar sūkšanas pumpi vai ekstrahē ar stangām vai groziņu. Pēc endoskopiskas un radioloģiskas kontroles, pārliecinoties par akmeņu pilnīgu izvadišanu, uz pāris dienām ievada nefrostomas katetru drenāžas nodrošināšanai. Atlikušos akmeņu fragmentus, kas nav sasniedzami, var eliminēt ar *ESWL* palīdzību.

**Indikācijas** Lielā akmeņi nieru blādiņā ( $D \geq 10$  mm).

**Blaknes** Reti sekundāra asiņošana, nieru zudums, sepse, urīna noplūde un obstrukcija ar atlikušiem konkrēntu fragmentiem, blakusorgānu perforācija; letalitāte < 1 %. Veiksmīga manipulācija: 90 %.

**Prognoze** Līdz 90 % ureterakmeņu, kas diametrā mazāki par 5 mm, iziet spontāni viena mēneša laikā. Lielāki ureterakmeņi jāizvada aktīvā ceļā.

**Profilakse Akmeņu profilakse** (metafilakse): sk. vadlīnijas!

**Ja nierakmeņi recidivē, vienmēr jāveic akmeņu profilakse.** Recidivēšana bez profilakses: 50 %, ar mērķtiecīgu profilaksi apmēram 15 %!

Adekvāta hidratācija (urīna tilpums vismaz 2,5 l/d)! Urīna īpatnējais svārs nedrīkst pārsniegt 1,010 g/l → paškontrolē urīna īpatnējam svāram ar teststrēmeli (piemēram, *MD Spezial*<sup>®</sup>); izvairīties no ābolu un greipfrūtu sulas.

Diēta: daudz augļu un dārzeņu, ierobežot olbaltumvielu uzņemšanu (maksimāli 1 g/kg, mazāk gaļas un desu), vāramā sāls nabadzīga (< 5 g/d) un ar kalciju bagāta (1–1,2 g/d) diēta, reducēt oksalātu uzņemšanu (sk. tālāk), svāra normalizēšana, fiziskās aktivitātes / sports.

**Turpmākais darbības plāns pēc akmeņu izmeklēšanas**

– **Kalciju saturoši akmeņi:** hiperparatireozes izslēgšana (arī fosfātakmeņu gadījumā!). Ja hiperkalciūrija ir rezultāts palielinātai enterālai resorbcijai, tad to sauc par absorbētīvu hiperkalciūriju; par resorbētīvu kalcīriju sauc tādu, kur cēlonis ir palielināta kalcija mobilizācija no kauliem.

Medikamentozā kalcija daudzumu urīnā var samazināt ar tiazīdu (piemēram, HCT 12,5–50 mg/d) palīdzību; pacientu līdzestība ir zema.

**Nem vērā!** Arī pacientiem ar kalciju saturošiem akmeņiem no nutrīcijas viedokļa ir jācenšas rekomendēt kalcija uzņemšanu (1–1,2 g/d), it īpaši pacientiem ar

osteoporozes risku. Ar kalciju nabadzīgas diētas gadījumā pieaug urīnakaņņu izplatība (*Nurses Health Study, Curhan-Study*)!

- **Urātakmeņi:** litolīze un recidīvu profilakse: urīna neitralizēšana (veģetāra diēta, K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>-hidrogēncitrāts = *Uraly U*<sup>®</sup>) līdz urīna pH 6,0–6,5 (urīnteststrēmeles); daudz dzert, pazemināta purīna saturs diētā (mazāk pupu, dzīvnieku iekšējo orgānu u. c.), allopurinols (sk. "Podagra").
- **Oksalātakmeņi:** izvairīšanās no ar oksalātiem bagātiem produktiem (spināti, rabarberi, kakao, tumšā šokolāde, rieksti, bietes u. c.) palīdz daļēji, jo oksalātskābe uzkrājas vielmaiņas starpposmā. Konsultēties centros.
- **Fosfātakmeņu** gadījumā vienmēr izslēgt hiperparatireozī!
- **Infekciozie akmeņi:** bieži magnija-amonija-fosfātakmeņi; akmeņi un infekcija ir viena otru veicinošas! Tādēļ inficētu akmeņu gadījumā vienmēr cenšas veikt akmeņu izvadīšanu un mērķtiecīga terapija ar antibiotikām pēc antibiotiku jutības noteikšanas; urīna paskābināšana līdz pH 5,8–6,2: metionīns; ābolu sula, dzērveņu sula.
- **Citi (retāki) akmeņu veidi:** konsultēties centros.

# REIMATOLOĢIJA

**Informācija internetā** [www.rheumanet.org](http://www.rheumanet.org); [www.dgrh.de](http://www.dgrh.de)

Turpmāk minētajām reimatiskām sistēmiskām iekaisīgām slimībām bieži **nav zināma precīza etioloģija**. Ir pieejami klasifikācijas kritēriji, kas palīdz slimības ainas novērtēšanai, bet kas galvenokārt izstrādāti klīniskiem pētījumiem. Izmantojot šos kritērijus, vienmēr jābūt arī klīniskajai diagnozei (piemēram, noteikts artrīts vai vaskulīts)!

**Autoimūnām reakcijām** raksturīga autoreaktīvu B un T šūnu veidošanās. Autoreaktīvu šūnu kloni ir atrodam arī veseliem cilvēkiem, taču, pirmkārt, citas šūnas tās neaktivē un, otrkārt, tās nereaģē specifiski (piemēram, zemas aviditātes autoantivielu produkcija). Lai būtu pietiekama imūnā tolerance pret paša organismu, ir jābūt līdzsvaram starp iekaisuma un regulējošajiem mehānismiem.

Autoimūnu slimību attīstībā nozīme ir gan ģenētiskiem, gan arī vides faktoriem (piemēram, smēķēšana, infekciju slimības, pārtika, saskare ar kaitīgām vielām). Šādos gadījumos iespējams, ir vairāki mehānismi, līdz izpaužas slimība. Var dominēt dažādi T šūnu reakciju modeļi (piemēram, Th1-modelis: dominē celulāra aktivācija reimatoīdā artrīta gadījumā, Th2-modelis: dominē humorālā aktivācija *SLE* gadījumā, tiek diskutēts par dominējošo lomu Th17-šūnām kā efektoršūnām autoimūnos procesos).

**Autoreaktīvo T-līdzētājšūnu aktivitāti** var izraisīt dažādi mehānismi:

1. Specifiskas T šūnas (*NK* šūnas), apejot T supresoršūnas, tādējādi aktivē T līdzētājšūnas.
2. Regulatorām T šūnām (Treg, CD4+, CD25+) var būt palielināta vai samazināta aktivitāte.
3. Autoantigēna ekspresija kopā ar HLA-antigēnu uz monocītiem vai citām antigēnu prezentējošām šūnām (piemēram, dendrītiskām šūnām) var aktivēt T līdzētājšūnas (piemēram, vīrusa infekcijas gadījumā).
4. Membrānu saistīto *Toll-like* receptoru (TLR) aktivācija var izraisīt intracelulāro signālu kaskādi ar iesaistīto šūnu aktivāciju / proliferāciju, citokīnu izdali un autoimūnu reakciju izraisīšanu. Dažādi TLR polimorfismi ir atrodamu daudzu autoimūnu slimību gadījumos.
5. Izmainoties iepriekš pieņemtam auto-antigēnam, tam konjugējoties ar virālu vai bakteriālu antigēnu vai ķīmisku vielu (molekulārā mimikrija, piemēram, tā saucamais artrogēnais peptīds ar HLA B27), var tikt aktivētas T šūnas.
6. Vīrusi var aktivēt B šūnas un citotoksiskās T šūnas bez T līdzētājšūnu iesaistes.

## REIMATOĪDAIS ARTRĪTS (RA) [M06.99]

**Definīcija** Hroniska iekaisīga sistēmiska slimība, kas, veidojoties sinovītam, rada erozīvu artrītu, bursītu un tendovaginītu. Bieži attīstās iekšējo orgānu bojājums. Intermitējoši progresējošā gaita neārstējot noved pie locītavu destrukcijas un invaliditātes.

**Epidemioloģija** Izplatība: < 1 %; vecākiem par 55 gadiem aptuveni 2 %; visbiežāk sastopama 55–75 gadu vecumā. Sievietēm divas trīs reizes biežāk nekā vīriešiem, ģimenes predispozīcija. Aptuveni 70 % RA pacientu ir HLA-antigēns DR4/DRB1 (biežums veselīem aptuveni 25 %).

**Etioloģija** Precīzi nav zināma. Attīstību ietekmē gan ģenētiskie, gan ārējās vides faktori.

**Patogēnēze** Ģenētiski predisponētiem cilvēkiem nezināms palaidējmehānisms (virāls – piemēram, Epšteina-Bāras (*Epstein-Barr*) vīruss (EBV) vai bakteriāli antigēni, piemēram, *porphyromonas gingivalis*) izraisa autoimūnu slimību ar iekaisuma infiltrāciju locītavu sinoviālajā membrānā un autoreaktīvu T līdzētāju limfocītu, B limfocītu, plazmas šūnu un tā saucamo dendrītisko šūnu (kas rodas no monocītiem / makrofāģiem) iesaisti. Imunoloģiskās reakcijas pamatā ir limfocītu un monocītu savstarpēja ietekme, kas izraisa iekaisuma citokīnu produkciju (piemēram, IL-1, IL-6, TNF alfa, IL-15). RA gadījumā veidojas autoantivielas (reimatoīdais faktors (RF)) pret IgG Fc-fragmentu, kā arī Av pret ciklisko citrulinējošo peptīdu (anti-CCP Av), kuras, iespējams, vispirms rodas iekaisīgos apstākļos plaušās, kas izskaidrotu smēķēšanu kā riska faktoru. Citrulinācija ir arginīna atlieku pēctranslācijas modifikācija konkrētā proteīnā. Citrulinācija ir nepieciešama intracelulāro proteīnu degradācijai apoptozes laikā. Bieži anti-CCP Av atrodamas jau vairākus gadus pirms slimības klīniskajām pazīmēm. Pie jau zināmām anti-CCP Av un RF kā atsevišķi neatkarīgi riska faktori agrīnai RA attīstībai ir smēķēšana un aptaukošanās. Slimības gaitā var attīstīties iekšējo orgānu iesaiste, piemēram, imūno kompleksu vaskulīts.

**Atceries!** “Šajā drāmā ļaundaris ir sinovīts.”

### Klīniskā aina

#### 1. Nespecifiski vispārējie simptomi

Nespēks, nakts svīšana, iespējama subfebrila temperatūra, mialģijas.

#### 2. Poliartīts, iespējams, tendovaginīts un bursīts

- Sākumā locītavu bojājums nereti ir oligoartikulārs, asimetrisks. Slimībai attīstoties, veidojas simetriska mazo locītavu iesaiste: metakarpofalangeālo (MKF) un proksimālo interfalangeālo (PIF), kā arī metatarsofalangeālo (MTF) locītavas ar miera sāpēm, rīta stīvumu ilgāk par 30 min, sāpēm kustoties un pietūkumu, kas rada sāpīgu rokaspiedienu (pazīme). Pietūkuma dēļ PIP locītavu ādas viļņveida reljefs nav redzams. Plaukstu locītavu artrīta gadījumā ir sāpes, saliecot plaukstu locītavas. Netiek skartas distālās interfalangeālās II-V (DIF), krūšu un jostas daļas mugurkaula skriemeļu locītavas.

**Atceries!** “Plaukstu ir reimatoīdā artrīta slimnieku vizītkarte.”

- Karpālā kanāla sindroms: “šaurās ejas” sindroms ar *n. medianus* kompresiju, ko izraisa cīpslu maksts sinovīts zem *lig. carpi transversum*; var būt nakts sāpes. Vēlāk

attīstās pirmā līdz ceturtā pirksta nejutīgums. Parestēzijas mazinās, roku izpurinot. Vēlīns simptoms ir muskuļu atrofija īkšķa pamatnes delnas pusē. Sūdzības pastiprinās, plaukstu maksimāli saliecot vai atliecot (Falena (*Phalen*) pazīme) vai apklaivējot karpālo kanālu (Hofmana-Tinela (*Hoffmann-Tinel*) tests). Diagnostika: klīniskā aina un sonogrāfija / magnētiskā rezonanse (MR) un neurogrāfija (samazināts nerva pārvades ātrums pa *n. medianus*).

- *Sulcus-ulnaris* sindroms: *N. ulnaris* kompresija pie elkoņa locītavas artrīta – tiek skarts ceturtais, piektais pirksts. Diagnostika kā pie karpālā kanāla sindroma.
- Beikera cista paces rajonā (mediodorsālās ceļa locītavas kapsulas trūce) – Diagnostika: sonogrāfija! Diferenciāldiagnoze: apakšstilba vēnu tromboze, jo īpaši, ja plīususi Beikera cista!

### 3. Reimatiskie mezgliņi (20 % gadījumu) atrodas cīpslās un subkutāni, īpaši uz atloku virsmām (galvenokārt uz elkoņiem un roku pirkstiem), retāk iekšējos orgānos (plaušās, pleirā).

Histoloģija: fibroblasti, epiteloidās šūnas un mononukleārās šūnas veido nožogojumu ap fibrinoīdo centru.

### 4. Ārpuslocītavu bojājums

**Sirds:** perikardīts un sirds vārstuļu izmaiņas (aptuveni 30 %, lielākoties asimptomātiski), granulomatozs miokardīts (iespējams, ar infarktam līdzīgām EKG izmaiņām).

**Plaušas:** biežāka HOPS attīstība, pleirīts (50 % autopsiju, bieži asimptomātisks), intersticiāla plaušu slimība aptuveni 10 % gadījumu (idiopātiska plaušu fibroze / nespecifiska intersticiāla pneimonija, sk. plaušu fibroze). Diferenciāldiagnoze: metotreksāta vai leflunomīda izraisīts pneimonīts, reimatiskie mezgliņi, bronhiolīts, pulmonāla hipertensija.

**Aknas:** nespecifiska aknu enzīmu paaugstināšanās, reti periportāla fibroze (Diferenciāldiagnoze: metotreksāta vai leflunomīda blaknes!)

**Nieres:** reti: fokāls membranozs glomerulonefrīts, bieži: medikamentu blaknes, īpaši NPL nefropātija!

**Acis:** bieži attīstās sausais keratokonjunktivīts (sekundārs Šēgrēna (*Sjögren*) sindroms). Sklerīts, episklerīts un radzenes čūla ir retas manifestācijas un ir paaugstinātas mirstības pazīmes (vaskulīts).

**Asinsvadi:** reimatoīdais vaskulīts: pirkstu vaskulīts (pirkstu čūlas, gangrēna), asinsizplūdumi ap naga valni, *vasa nervorum* vaskulīts (polineuropātija), agrīna ateroskleroze.

### Citas formas

1. Kaplana (*Caplan*) sindroms: RA un silikoze (raktuvju strādniekiem).
2. Felti (*Felty*) sindroms: smaga RA slimības gaitas forma pieaugušo vecumā (< 1 % gadījumu): hepatosplenomegālija un limfmezglu pietūkums, granulocitopēnija. Tipiski ir granulocītu specifiskas ANA (85 % gadījumu). HLA-DR4 ir līdz 95 % pozitīvs.
3. Vecuma RA (*late onset AR, LORA*): sākums pēc 60 gadu vecuma, trešdaļā gadījumu akūts sākums; bieži agresīva gaita un polimialģisks sākums, kas sākotnēji var radīt diagnostiskas grūtības.



4. RS3PE sindroms (*remitting seronegative symmetric synovitis and pitting edema*): specifiska seronegatīvā RA ar simetrisku artrītu un pastozu tūsku plaukstu mugurējās virsmās. Laba atbilde uz kortikosteroīdiem.
5. Stilla (*Still*) slimība pieaugušo vecumā: ir divas saslimstības virsotnes 16–25 un 36–46 gadu vecumā. Raksturīga triāde: drudzis, artrīts un makulāri vai makulopapulāri izsitumi.

### Komplikācijas

- **Locītavu funkcijas zudums un deformācija:** piemēram, “gulbja kakla deformācija” pirkstos, kam raksturīga PIF locītavu hiperekstensija un DIF locītavu fleksija, tostarp noslīdot cīpslām palmāri; ulnāra pirkstu deviācija, iespējama locītavu ankiloze, atlantoaksiāla subluksācija ar cervikālu mielopātiju un bazilāras impresijas briesmām, piemēram, pie kakla hiperekstensijas intubācijas laikā (diagnostika: MR) u. c.
- **Antireimatisks terapijas blaknes** (bieži): sk. tālāk.
- **AA tipa sekundāra amiloidoze** (ļoti reti) ar nefrotisku sindromu un nieru mazspējas attīstību. Kā riska indikators ir paaugstināti seruma amiloīda A proteīni (SAA).
- Ļoti reti **T-gamma limfoproliferatīvs sindroms** ar limfadenopātiju, limfocitozi (*large granular lymphocytes*) un granulocitopēniju kā specifiska Feltija sindroma forma (sk. iepriekš).
- Augsts audzēju attīstības risks (daļēji slimības dēļ, daļēji imūnsupresijas dēļ).
- **Kardiovaskulāras komplikācijas:** sk. pielikumu.
- **Osteoporoze:** RA kā neatkarīgs riska faktors, mazkustīgums, kortizona inducēta.

### Diferenciāldiagnozes

- **Kolagenozes:** *SLE* (pozitīvas ANA), Šārpa (*Sharp*) sindroms (pozitīvas Anti-RNS).
- **Vaskulīti:** piemēram, mezglainais poliarterīts (biopsija).
- **Hemohromatoze:** iesaistītas MKF II–III, feritīns > 300 ng/ml, paaugstināta dzelzs, transferīna piesātinājums > 50 %, palielināti aknu rādītāji, endokrinoloģiski traucējumi, hiperpigmentācija u. c.
- **Spondiloartropātijas** (sk. attiecīgo nodaļu).
- **Reimatisks drudzis** (iepriekšēja streptokoku infekcija, migrējošais artrīts, palielināts ASLO titrs, atbilst Džonsa (*Jones*) kritērijiem); mūsdienās ļoti reti!
- **Laimas slimības izraisīts artrīts:** asimetrisks artrīts, visbiežāk skar ceļa locītavu, praktiski netiek skartas pirkstu locītavas, nav poliartrīta, anamnēzē ērces kodums un migrējošā eritēma, palielināts antivielu pret *Borrelia Burgdorferi* (IgM un IgG un pēc ELISA testa vai apšaubāmos gadījumos pēc Immunoblot testa) titrs.
- **Infekciозs (septisks) artrīts** (visbiežāk monoartrīts ar infekcijas pazīmēm locītavas punktātā). Visbiežāk stafilokoki vai gonokoki!
- **Artrīti** (artralģijas) vīrusu infekciju gadījumā (B, C hepatīts, HIV, Parvovīruss B19, *Chikungunya* vīruss).
- **Paraneoplastiskas reimatisks sūdzības** audzēju gadījumā (paraneoplastisks artrīts, hipertrofa osteoartropātija, Štifmena (*Stiffman*) sindroms, palmāra fascīta un poliartrīta sindroms, *PPFAS*).

- **Artrīts sarkoidozes gadījumā**, piemēram, Lēvgrēna (*Löfgren*) sindroms: abpusēja plaušu saknes limfadenopātija, intersticiāli infiltrāti, mezglainā eritēma, pēdas locītavas artrīts (Laboratoriskā atrade: paaugstināts angiotenzīna konvertāzes līmenis, paaugstināts šķīstošais IL-2 receptors).
- **Behčeta (*Behçet*) slimība**: vaskulīts ar uveītu, mutes gļotādas un ģenitāliju čūlas, artrīts.
- **Podagriskis artrīts**: (tipiska lēkmjveida slimības attīstība, galvenokārt skar pēdas pirmo MTF locītavu, ceļa, elkoņa locītavu, paaugstināts urīnskābes līmenis, tofi).
- **Hondrokalciņoze** (intraartikulāra kalcija pirofosfāta kristālu izgulsnēšanās). Akūti: pseidopodagra, visbiežāk monoartikulāra. Dilstošā secībā tiek skartas šīs locītavas: ceļa, plaukstas locītava, plecs, potītes locītava, elkonis. Hroniski: pseido-RA (klīniski atgādina RA), visbiežāk pēc 60 gadu vecuma biežāk skar sievietes, saistīts ar arthrozi, hemohromatozi, hiperparatiroīdismu, ohronozi, poliartikulāru izpausmi, var skart arī MKF locītavas. Diferenciāldiagnoze ar RA: kalcija pirofosfāta kristāli punktātā, radioloģiski kalcificēta hialīnā un fibrozā skrimšļa pazīmes; seronegatīvs, mazizteikts iekaisums.
- **Aktīva artroze** jeb osteoartrīts (deģeneratīvs locītavas bojājums).
- **Erozīvas pirkstu locītavu poliartrozes**: daļēji iedzimtas ar vecumu saistītas pārmaiņas, Heberdena mezgliņi uz DIF locītavām un/vai Bušāra (*Bouchard*) mezgliņi uz PIF locītavām.
- **Articulatio carpometacarpalis pollicis artroze**: biežāk attīstās sievietēm; rodas no īkšķa pārslodzes.
- **Pahidermodaktīlija**: iedzimta, neiekaisīga PIF locītavu palielinājums.
- **Fibromialģijas sindroms**: neiekaisīga slimība, raksturīgas difūzas muskuļu un locītavu sāpes, stīvums un nespēks, lielākoties skar sievietes pusmūžā → sk. apakšnodeļu "Fibromialģijas sindroms".
- **Karpālā kanāla sindroms** citām slimībām, piemēram:
  - Hroniska plaukstas locītavas pārslodze, veicot darbības ar izteiktu fleksijas vai ekstensijas pozīciju (darba, brīvā laika anamnēze).
  - Distālā spieķa kaula lūzuma nepareiza sadzišana un citas traumas plaukstas locītavas tuvumā.
  - Endokrīni iemesli: hipotireoze, paaugstināts TSH, akromegālija (paaugstināts STH), grūtniecība, cukura diabēts.
  - Podagra (paaugstināts urīnskābes līmenis).
  - Amiloidoze dialīzes pacientiem.
  - Idiopātisks karpālā kanāla sindroms (> 40 % gadījumu, lielākoties sievietēm).

## Diagnostika

### ► Laboratoriskā diagnostika

- **Nespecifiski iekaisuma rādītāji**, kas nosaka slimības aktivitāti: Paaugstināts EGĀ un CRO, alfa un gamma globulīna, seruma feritīna līmenis, samazināts seruma dzelzs līmenis, normo-/hipohroma iekaisuma radīta viegla anēmija un leukocitoze.

- **Imunoloģiskā atrade:**

- **Reimatoīdais faktors (RF) slimības sākumā pozitīvs ir aptuveni 40 % gadījumu, tālākā slimības gaitā tā paaugstinājums attīstās 80 % gadījumu.** RA ar paaugstinātu RF sauc par seropozitīvu RA, bet ar normālu RF – par seronegatīvu RA. RF nav specifisks rādītājs. RF var būt paaugstināts arī citos gadījumos:
  - Aptuveni 5 % veseliem cilvēkiem (vecumā > 60 g. v. > 10 %), bet parasti RF titrs ir zems.
  - Šēgrēna sindroma (līdz 50 %) u. c. kolagenožu gadījumā dažādā biežumā.
  - Reizēm aknu slimību, C hepatīta (krioglobulīnu veidošanās rezultātā) gadījumā.
  - Hroniskas infekcijas u. c.
- **ACPA:** IgG Av pret citrulinējošo peptīdu, sinonīms anti-CCP Av. Sensitivitāte aptuveni 80 % (salīdzināms ar RF), augsta specifitāte (> 95 %). ACPA nav slimības aktivitātes, bet līdzīgi kā RF – slimības agresivitātes un progresijas rādītājs.

**Uzmanies!** Tikai paaugstinātas anti-CCP Av un RF nav indikācija terapijas uzsākšanai, bet atrade ir jāizvērtē kopumā ar klīnisko ainu.

- Antinukleārās antivielas (ANA) aptuveni 30 % gadījumu, titrs bieži < 1 : 160 (anti-dsDNS negatīvas!).
- Anti-CarP-Av (pret karbamilētiem proteīniem vērstas antivielas) ir nosakāmas 14 % no ACPA-negatīviem pacientiem (vēl nav ierastajā diagnostikā).

- ▶ **Skrimšļu un locītavu pārmaiņu pazīmes**

- **Locītavu ultrasonogrāfija:** var konstatēt sinovītu, tendinītu, tendovaginītu, bursīta pazīmes, Beikera cistu. Izmantojot pulsa viļņa doplerogrāfiju (*PW-Doppler*), redzama sinovija hipoperfūzija, kas liecina par augstu slimības aktivitāti. Izmantojot augstas izšķirtspējas ultrasonogrāfiju, ir iespējams noteikt erozijas agrāk, nekā izmantojot rentģenu, un tikpat agrīni, kā izmantojot MR.
- **Izmantojot MR ar kontrastvielas ievadi,** iespējams noteikt iekaisumu, skrimšļa un kaulu erozijas līdz pat diviem gadiem agrāk, nekā izmantojot parasto rentģena izmeklējumu. Kaulu smadzeņu tūska ir agrīna RA bojājuma pazīme. Izmanto T1 pēc kontrastvielas ievades, STIR un T2 sekvences.
- **Rentģens:** plaukstu locītavas, abu pēdu priekšējā daļa divās plaknēs, kakla daļas skriemeļi divās plaknēs, ieskaitot rentģena attēlus inklinācijas / reklinācijas pozīcijā. Atlantoaksiālās locītavas iesaistes pazīmju gadījumā jādomā par aktīvu slimības gaitu.

**Uzmanies!** Mielokompresijas diagnosticēšanai veicama MR izmeklēšana.

- **Trīs fāzu scintigrāfija ar <sup>99m</sup>Tc-fosfonātu:** ļauj spriest par artrīta izplatību, kā arī palīdz konstatēt nereimatoģiskas kaulu slimības (piemēram, metastāzes kaulos).
- **Rheumascan® – fluorescentoptiska metode,** kas nosaka mikrovaskularizācijas un perfūzijas ainu plaukstu un pirkstu locītavās: jauna, vēl izvērtējama metode agrīnajā diagnostikā un gaitas izvērtēšanā.

- Iespējama sinoviālā šķidrums analizēšana: palielināts šūnu skaits (atkarībā no aktivitātes 4000–50 000 leikocītu/mlkl), var noteikt fagocītus un RF, samazinātu komplekta līmeni, bakterioloģija: sterils.

**Amerikas Reimatoloģijas koledžas un Eiropas Pretreimatisma līgas klasifikācijas kritēriji 2010** (*American College of Rheumatology / European League against Rheumatism, ACR / EULAR*):

Kritēriji	Punktu skaits
<b>A. Locītavu bojājums<sup>1</sup></b>	
Viena lielā locītava <sup>2</sup>	0
2–10 lielās locītavas	1
1–3 mazās locītavas ar vai bez lielo locītavu bojājuma <sup>3</sup>	2
4–10 mazās locītavas ar vai bez lielo locītavu bojājuma	3
Vairāk nekā 10 locītavas (vismaz viena mazā locītava) <sup>4</sup>	5
<b>B. Seroloģija (nepieciešams vismaz viens testa rezultāts)<sup>5</sup></b>	
Negatīvs RF un negatīvs anti-CCP	0
Zemi pozitīvs RF un zemi pozitīvs anti-CCP	2
Augsti pozitīvs RF un augsti pozitīvs anti-CCP	3
<b>C. Akūtās fāzes reaģenti (nepieciešams vismaz viens testa rezultāts)<sup>6</sup></b>	
Normāls CRO un EGR	0
Paaugstināts CRO un EGR	1
<b>D. Simptomu ilgums<sup>7</sup></b>	
Mazāk nekā sešas nedēļas	0
Sešas un vairāk nedēļas	1

<sup>1</sup> Locītavu bojājums ietver izmeklēšanas gaitā konstatētu jebkuras locītavas sāpīgumu vai pietūkumu, kas var būt apstiprināts ar radioloģiski novērotu sinovītu. Netiek izmeklētas DIF, I MKF un I MTF locītavas. Bojāto locītavu kategorija ir klasificēta, balstoties uz bojāto locītavu skaitu un lokalizāciju, augstākajā kategorijā ievietojot tipiskāko locītavu bojājumu.

<sup>2</sup> Plecu, elkoņu, gūžu, ceļu, potīšu locītava.

<sup>3</sup> MKF, PIF, II-V MTF, I interfalangeālās un plaukstu locītavas.

<sup>4</sup> Šajā kategorijā vismaz vienai no bojātām locītavām jābūt mazajai locītavai; var būt jebkura lielo un mazo locītavu kombinācija, ietverot iepriekš neminētas locītavas (piemēram, temporomandibulārā locītava, akromioklavikulārā vai sternoklavikulārā locītava u. c.).

<sup>5</sup> Negatīvs rezultāts nozīmē zem normas augšējās robežas; zemi pozitīvs – palielināts trīs un mazāk reizes virs normas augšējās robežas; augsti pozitīvs – vairāk nekā trīs reizes virs normas augšējās robežas. Ja RF rezultāts ir pieejams kā pozitīvs vai negatīvs, tad pozitīvs rezultāts interpretējams kā zemi pozitīvs. Anti-CCP – anti cikliskā citrulinētā peptīda antivielas.

<sup>6</sup> Normālu vai paaugstinātu rezultātu nosaka attiecīgās laboratorijas normas.

<sup>7</sup> Pacienta norādītais apskates brīdī konstatēto bojāto locītavu sinovīta pazīmju un simptomu ilgums (piemēram, sāpes, pietūkums, jutīgums), lai gan pacients ārstējas.

## Terapija

**Atceries!** Efektīva slimību modificējošās terapijas uzsākšana uzreiz pēc diagnozes apstiprināšanas nosaka turpmāko slimības gaitu, jo nozīmīgs locītavu bojājums veidojas jau sākotnējā RA fāzē (*window of opportunity, hit hard and early*). Ja ir laba atbildes reakcija uz terapiju, tā vēlāk var tikt samazināta (*step down* pieeja). Terapijas mērķis ir simptomu mazināšana, klīniska remisija un radioloģiskās ainas progresijas apturēšana (*treat to target*). Pēc starptautiska nolēmuma kā mērķis ir noteikts – pacientam nav pietūkusi vairāk kā viena locītava un nav sāpīga vairāk kā viena locītava, CRO  $\leq 1$  mg/dl, un pacients vizuālā analogā skalā slimības aktivitāti vērtē  $\leq 1$ .

Ņemot vērā, ka biežāk izmanto stipru un dārgu terapiju (sk. tālāk), rodas jautājums, kad pēc remisijas sasniegšanas terapiju var optimāli samazināt un cik ilgi ir iespējama remisija bez medikamentozas terapijas. Līdz šim ir pieejami pētījumi, taču nav vienota kopējā uzskata, tādēļ medikamenti jāatceļ ļoti uzmanīgi.

Optimālai artrīta pacientu aprūpei nepieciešama reimatologa apskate sešu nedēļu laikā un slimību modificējošās terapijas uzsākšana trīs mēnešu laikā pēc slimības sākšanās! Pirms reimatologa apskates jāveic klīniskā izmeklēšana un iekaisuma marķieru noteikšana (EGĀ, CRO), specifisko antivielu noteikšana, kā arī attēldiagnostikas izmeklējumi skaratai locītavai atbilstoši slimības stadijai.

**A. Fizikālā terapija:** krio-, hidro- un fizioterapija, fizikālās nodarbības, ergoterapija. Akūta locītavas iekaisuma gadījumā nelietot karstas, bet gan aukstas aplikācijas. Sāpes uz vairākām stundām uzreiz mazina visa ķermeņa aukstuma terapija speciālā aukstuma istabā  $-110$  °C temperatūrā.

**Atceries!** Fizikālās procedūras neaizstāj medikamentozo terapiju!

**Ņem vērā!** Pacientam pēc iespējas ātrāk jāatsāk kustēties, citādi veidojas kontraktūras un muskuļu atrofija!

**B. Medikamentoza terapija** (devas pieaugušajiem)

### 1. Glikokortikoīdi

#### Indikācijas

- Aktīva RA gadījumā lietot īslaicīgi, līdz sāk darboties bāzes terapija (*bridging*).
- Augstas aktivitātes RA gadījumā sākt ar glikokortikoīdu pulsa terapiju (intravenozi), tad pāriet uz enterālu ievadi vidējās devās un lietot, līdz sāk iedarboties bāzes terapija, un tad pakāpeniski mazināt.

**Blaknes un kontrindikācijas** Sk. nodaļu “Glikokortikoīdi”\*

**Deva** Piemēram, prednizolons sākotnēji ap 20 mg/d, pakāpeniski samazinot un vēlāk pārtraucot, kad efektīvi darbojas bāzes terapija. **Ilgstoša zemu devu steroidterapija (2,5–5 mg prednizolona/d)** ir efektīva slimību modificējoša un kā **papildterapija** bāzes terapijai. Tā kā nav devas bez blaknēm, terapijai jābūt pēc iespējas īsakai un mazākās devās (ilgstoši lietojot:  $\leq 5$  mg prednizolona / d)!

\* Glukokortikosteroide. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 781–783.

**Osteoporozes profilakse ar kalcija pievienošanu** (1 g/d ar pārtiku – piena produkti, Ca<sup>++</sup> bagāts minerālūdens vai tā aizstāšana) un **D<sub>3</sub> vitamīna** lietošanu (ap 800–2000 IU/d).

Pēc Vācu Osteoloģijas apvienības vadlīnijām, pirms terapijas uzsākšanas ieteicams noteikt kaulu blīvumu (DXA metode) jostas skriemeļiem un augšstilba kaulam.

## 2. Bāzes terapija ar slimību modificējošajiem līdzekļiem – slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti (SMARM).

To efektivitāte attīstās pēc vairākām nedēļām līdz vairākiem mēnešiem. Teratogēnu blakņu dēļ (piemēram, *MTX*, leflunomīds) līdz ar terapijas uzsākšanu jālieto droša kontracepcija.

**Regulāra klīniskā un laboratoriskā kontrole ir obligāta**, lai laikus noteiktu blaknes! Lai mazinātu neatgriezenisku locītavu bojājumu attīstību, bāzes terapija vai tās kombinācijas ir jāuzsāk pēc iespējas agrīni.

### 2.1. Imūnsupresīva terapija

#### • **Metotreksāts (*MTX*):**

Relatīvi labi panesama un darbojošās viela! Var pagarināt dzīvildzi (sevišķi mazinot miokarda infarkta risku).

**Darbība** Folskābes antagonists ar imūnsupresīvu efektu.

**Blaknes** Relatīvi bieži ir gastrointestinālas blaknes, stomatīts un aknu enzīmu paaugstināšanās. Citopēnija (5 % gadā), matu izkrišana; artralģijas / mialģijas 2 h laikā pēc *MTX* uzņemšanas. Retāk bronhiāls kairinājums, intersticiāls pneimonīts, aknu fibroze, reimatiskie mezgliņi u. c. Folskābes nozīmēšana (5–10 mg 24–48 h pēc *MTX* uzņemšanas) mazina iespējamo blakņu attīstību un uzlabo *MTX* efektivitāti. Kontrolēt asinsainu, kreatinīnu un aknu rādītājus reizi mēnesī, terapiju uzsākot, vēlāk reizi 3–6 mēnešos.

**Indikācijas** Pēc *EULAR* (Eiropas Pretreimatisma līgas) vadlīnijām, ir pirmās izvēles medikaments aktīva RA ārstēšanā. Lieto kombinācijā ar citiem sintētiskajiem SMARM un arī bioloģiskajiem SMARM, lai uzlabotu to efektivitāti.

**Kontrindikācijas** Grūtniecība, laktācijas periods, aknu slimības, nieru mazspēja, hematoloģiska slimība, vienlaicīga terapija ar kotrimoksazolu u. c.

**Deva** 7,5–25 mg 1 × nedēļā kā vienreizēja deva orāli vai subkutāni (subkutāni ir efektīvāk un viegli iemācāms pacientiem). *MTX* lietošanas dienā nelietot NPL, jo tie mazina *MTX* izvadi (blakņu risks)!

*MTX* lietošana sievietēm fertīlā vecumā, tikai vienlaikus lietojot kontracepciju (risks embrija anomālijām aptuveni 10 %). *MTX* ir jāpārtrauc lietot vismaz trīs mēnešus pirms plānotās grūtniecības.

- **Leflunomīds ir dihidroorotāt-dehidrogenāzes blokators** ar ilgu pusizvades periodu! Embrijam kaitīgi metabolīti sastopami līdz pat diviem gadiem pēc medikamenta atcelšanas, tamdēļ pirms plānotās grūtniecības metabolīti jāizvada no organisma ar holestiramīnu vai aktivēto ogli.

**Indikācijas** Lieto, ja *MTX* nelīdz vai ir kontraindicēts.

**Blaknes** Caureja, aknu rādītāju pieaugums (aptuveni 5 %), nopietns aknu bojājums un aknu mazspēja, hipertensija, intersticiāla pneimonija u. c.

**Kontrindikācijas** Grūtniecība, sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju, aknu bojājums u. c.

**Deva** 10–20 mg dienā.

**Uzmanies!** Perioperatīvi leflunomīdu dažkārt uz laiku jāpārtrauc lietot un jāizvada ar holestiramīnu! Lai pārbaudītu, vai izvade ir bijusi efektīva, pirms plānotas grūtniecības jāveic medikamenta līmeņa kontrole.

## 2.2. Sulfasalazīns (piemēram, *Azulfidine*® RA):

**Indikācijas** Viegla, neerozīva RA gadījumā vai kombinācijā ar citiem SMARM.

**Blaknes un kontrindikācijas** Sk. nodaļu “Čūlainais kolīts”.

**Deva** 2–3 g/d; sākt ar zemāko devu, to pakāpeniski palielinot līdz efektīvai devai.

## 2.3. Hidroksihlorokvīns (*Quensyl*®):

**Indikācijas** Viegla, neerozīva RA gadījumā vai kombinācijā ar citiem SMARM.

**Blaknes** Retinopātijas riska dēļ divreiz gadā ieteicams veikt pārbaudes pie acu ārsta. Neeksistē universāla kritiskā kumulatīvā deva! Pēc aptuveni pieciem gadiem jāveic intensīva kontrole (krāsu redzes pārbaude, perimetrija, multifokāla elektroretinogramma!), ādas fotosensitivitāte, miopātija.

**Mijiedarbība Uzmanies!** Aritmijas, lietojot QT intervālu pagarinājošus medikamentus!

**Deva** Hidroksihlorokvīns: 200–400 mg/d.

## 2.4. Bioloģiskie medikamenti

**Kopējais:** rekombinanti veidotas antivielas, antivielu fragmenti vai fūzijas proteīni mērķtiecīgai imunoloģisko procesu blokādei. Tā kā citokīniem un šūnu virsmas molekulām ir daudzveidīga darbība, vienmēr ir jāparedz blaknes / iedarbība uz citiem imūniem procesiem. Izmantojot bioloģiskos preparātus, pēdējos gados var novērot terapijas efekta uzlabošanos RA un spondilartropātiju gadījumā. Terapiju ar bioloģiskajiem medikamentiem izvēlas smagas gaitas formām un uzsāk pēc neefektīvas terapijas ar sintētiskajiem SMARM. Bioloģiskos medikamentus jācenšas lietot kombinācijā ar konvencionālo SMARM (parasti *MTX*, sk. arī apstiprinājuma statusu noteiktam preparātam), jo tas uzlabo efektivitāti (izņēmums tocilizumabs)! Ir jāņem vērā, ka, lietojot bioloģiskos SMARM, ir lielāks nopietnu blakņu attīstības risks! Rūpīga pacienta izglītošana un regulāra kontroles izmeklējumu veikšana slimības gaitas vadīšanai ir obligāta. Jāņem vērā arī terapijas augstās izmaksas.

### • Anti-TNF $\alpha$ terapija:

**Darbība** Darbības sākums: ātrs (divu nedēļu laikā), augsts iedarbības līmenis, pretiekaisuma un destrukciju mazinoša darbība: novērš radioloģisko pazīmju progresēšanu un mazina kardiovaskulāro mirstību.

**Blaknes** Biežākas infekcijas (parasti saistaudu infekcijas, pneimonijas, septisks artrīts), tuberkulozes reaktivācija, tamdēļ pirms terapijas uzsākšanas jāveic aktīvas/latentas tuberkulozes noliegšana: krūškurvja rentgens un interferona gamma izdales tests; sirds mazspējas pasliktināšanās un reti *n. opticus* bojājums. Iespējams nedaudz palielināts limfomas un audzēju risks. Ar TNF $\alpha$  blokatoriem var tikt inducēta psoriāzes attīstība. Jāņem vērā arī citas blaknes un kontraindikācijas (sk. medikamenta anotāciju).

**Indikācijas** Pirmās izvēles bioloģiskais medikaments Latvijā, ja neveiksmīga terapija ar konvencionāliem SMARM.

- **Inflisimabs** (*Remicade*<sup>®</sup>, biolīdzinieki: *Remsima*<sup>®</sup>, *Infelctra*<sup>®</sup>): monoklonālās antivielas pret TNF $\alpha$ ; i. v. ievade, pusizvades periods 26 dienas, RA gadījumā tikai kombinācijā ar MTX, spondilartropātiju gadījumā arī kā monoterapija (3–5 mg/kg).
- **Adalimumabs** (*Humira*<sup>®</sup>): monoklonālās cilvēka antivielas pret TNF $\alpha$ ; pusizvades periods: 14 dienas (deva: 40 mg s. c. ik pēc divām nedēļām).
- **Etanerceptis** (piemēram, *Enbrel*<sup>®</sup>, biolīdzinieki: *Benepali*<sup>®</sup>): saplūstoša molekula no šķīstošā TNF-receptora un IgG1-Fc-daļas. Pusizvades periods gandrīz piecas dienas (deva 25 mg  $\times$  2 nedēļā vai 50 mg  $\times$  1 nedēļā s. c.).
- **Certolizumabs pegols** (*Cimzia*<sup>®</sup>): pegilēts Fab fragments pret TNF $\alpha$  (uzturošā deva: 200 mg s. c. ik pēc 2 nedēļām).
- **Golimumabs** (*Simponi*<sup>®</sup>): monoklonālas, cilvēka antivielas ar lielāko afinitāti pret TNF $\alpha$  (50 mg s. c. mēnesī).
- **Tocilizumabs** (*RoActemra*<sup>®</sup>): monoklonālas humanizētas antivielas, bloķē šķīstošo un membrānsaistīto IL-6 receptoru. Laba atbildes reakcija arī pēc neveiksmīgas TNF $\alpha$  terapijas; i. v. vai s. c. ievade. Deva 8 mg/kg reizi 4 nedēļās i. v. vai 162 mg s. c. reizi nedēļā.

**Uzmanies!** Bloķējot IL-6, tiek mazināta CRO produkcija: pacientiem var būt normāls CRO līmenis arī smagas infekcijas gadījumā.

**Blaknes** Leikopēnija, trombocitopēnija, infekcijas, transamināžu kāpums, dislipoproteinēmija, gastrointestināla perforācija (**Uzmanies!** Iepriekš neesoša divertikulīta gadījumā).

- **Anakinra** (*Kineret*<sup>®</sup>): **interleikīna-1 receptoru antagonists (IL-1Ra)**. Paaugstināts infekciju risks, laba iedarbība Stilla slimības gadījumā, mazāks efekts nekā citiem bioloģiskiem medikamentiem RA gadījumā. Deva: 100 mg s. c. katru dienu.
- **Rituksimabs** (*MabThera*<sup>®</sup>) anti-CD20-Av.

**Indikācijas** Otrās izvēles bioloģiskais SMARM – ja neefektīva TNF $\alpha$  blokāde. Terapijas princips: B šūnu aktivitātes mazināšana. Deva 2  $\times$  1000 mg i. v. ar divu nedēļu intervālu, pēc tam atkārtot katrus sešus mēnešus. Ņemt vērā blaknes un kontraindikācijas! Imūnsupresētiem pacientiem ļoti reti var attīstīties progresīva multifokāla leikoencefalopātija. Pirms terapijas veikt vakcināciju un B hepatīta skrīningu! Jāpārtrauc gadu pirms plānotās grūtniecības!



- **Abatacept (Orencia®):** CTL44-Ig-saplūstošs proteīns, T šūnu stimulācijas kavēšana. I. v. vai s. c. ievade devā 10 mg/kg.
- **Biolīdzinieki:** beidzoties patenta darbības laikam, tiek radīti biosimilāri preparāti. Ņemot vērā komplekso molekulu struktūru, biolīdzinieki ar identisku aminoskābju secību kā oriģinālpreparātam var atšķirties pēc proteīnu uzbūves un glikozācijas veida. Pētījumi liecina par biosimilāru līdzvērtību oriģinālpreparātiem arī efektivitātes ziņā. Tomēr pētījumos ar biosimilāriem ir atļauta indikāciju ekstrapolācija, kas neatbilst medikamenta patieso efektivitāti. Tāpat nav pietiekamu pētījumu par biosimilāru savstarpēju maiņu ar oriģinālpreparātiem, kā arī viena medikamenta dažādu biolīdzinieku savstarpēju maiņu.

**2.5. Kombinēta terapija:** bieži netiek sasniegta slimības kontrole, izmantojot vienu SMARM, tādēļ nepieciešama agrīna dažādu konvencionālo SMARM kombinācijas, vēlāk konvencionālo un bioloģisko SMARM kombinēšana (**Uzmanies!** Toksicitāte). Dažādu bioloģisko medikamentu kombinācijas nesniedz efektu, bet gan rada lielāku komplikāciju biežumu, tamdēļ tās nelieto.

**2.6. Izņēmuma gadījumos:** piemēram, azatioprīns, ciklosporīns A (blaknes sk. attiecīgā apakšnodaļā) vai ciklofosfamīds. Šos medikamentus RA terapijā izmanto, ja nav efektivitātes vai ir nepanesība vai kontrindikācijas iepriekš aprakstītiem konvencionāliem un bioloģiskajiem SMARM.

**Blaknes** Sk. nodaļu "Citostatikā". Indikācijas: smaga gaita ar dzīvību apdraudošu orgānu iesaisti, vaskulīta attīstību.

**Uzmanies!** Ar kumulatīvo devu! Kopējā deva  $\geq 30$  g rada izteikti palielinātu risku terapijas inducētām mielodiplastiskam sindromam, palielināts risks urotēlija vēzim, terapijas gadījumā sievietēm, kurām var kļūt aktuāla grūtniecības plānošana: jāaizsargā olnīcas (GnRh analogi), olšūnu saglabāšana pirms terapijas uzsākšanas.

**2.7. JAK-inhibitori** (*Tofacitinib*, *Baricitinib*). Darbība un drošības profils salīdzināms ar bioloģiskiem medikamentiem. **Uzmanies!** *Herpes zoster* infekcijas un trombemboliju draudi.

**Indikācijas** Kā bioloģiskiem medikamentiem, respektīvi pēc MTX un citu konvencionālo SMARM neefektivitātes.

**2.8. Dabisko līdzekļu terapija:** ārstēšanā var izmantot dabiskos līdzekļus. Tie ne daudz atvieglo simptomus, bet nemaina slimības gaitu un progresiju.

**2.9. Klīniskajā izpētē:** anti-GM-CSF Antiviēlas, bispecifiskas antivielas (pret TNF $\alpha$  un IL-17A), sarilumabs un sirukumabs (IL-6 blokāde).

**3. Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL):** simptomātiska terapija, kas neietekmē slimības gaitu, bet mazina simptomus. Gan COX-2 inhibitori, gan tradicionālie NPL rada devu atkarīgu kardio- un cerebrovaskulāro komplikāciju risku (kāpināšana līdz 30–50 %). Iespējams izņēmums naproksēns. Tādēļ šīs vielas būtu jālieto pēc iespējas īslaicīgāk un zemās devās. Koksību priekšrocība ir zemais blakņu risks apakšējā gastrointestinālā traktā. Palielinātais augšējā gremošanas trakta blakņu

risks neselektīviem COX-inhibitoriem var daļēji tikt kompensēts, lietojot protonu sūkņu inhibitorus.

- **Neselektīvie COX 1/2 inhibitori – ciklooksigenāzes inhibitori**

**Darbība** Bloķē ciklooksigenāzi 1 un 2 (COX 1+2) un tādējādi prostaglandīnu sintēzi. Iekaisumu mazinošā darbība rodas, veicot COX-2 kavēšanu. Trombocītu agregācijas apturēšana un kuņģa blaknes ir saistītas ar COX-1 kavēšanu.

**Preparātu piemēri:**

Ibuprofēns: reizes deva 400–800 mg, līdz 2400 mg/d.

Diklofenaks: reizes deva: 50 mg, līdz 150 mg/d.

Naproksēns: (puszivades laiks līdz 15 h); līdz 1000 mg/d.

**Piezīme.** RA terapijā netiek lietota acetilsalicilskābe (pretsāpju deva ir pārāk augsta un bieži izraisa blakusparādības).

- **Selektīvi COX-2 inhibitori** (koksibi): celekoksibs (dienas deva 2 × 200 mg) vai etorikoksibs (dienas deva artrīta gadījumā 60–90–120 mg).

**Blaknes** Gastrointestinālas blaknes (aptuveni 30 %):

Vēdera sāpes, reflukss, kuņģa / divpadsmitpirkstu zarnas čūla, iespējama ar (okultu) asiņošanu vai perforāciju, asiņošanas risks aptuveni 1 no 100 divos gados. Ulcerogēnā darbība ir saistīta ar prostaglandīnu sintēzes kavēšanu, tādējādi tiek traucēta kuņģa gļotu produkcija. Iespējams kolīts ar caureju.

**Riska faktori gastrointestinālām blaknēm:** vienlaikus ar kortikosteroīdu terapiju antikoagulantu vai selektīvu serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru lietošana, augsta NPL deva, vecums vairāk nekā 65 gadi, čūlas slimība vai NPL saistītas komplikācijas anamnēzē.

Šādos gadījumos, lietojot NPL, ir indicēta vienlaicīga profilaktiska protona sūkņu inhibitoru lietošana! Ja ir *Helicobacter pylori* infekcija, ieteicama profilaktiska infekcijas eradikācijas terapija. Lai mazinātu nepanesību, preparāti jālieto pēc ēšanas.

**Nem vērā!** Lietojot tikai glikokortikosteroīdus, čūlas risks ir minimāli paaugstināts, taču tas ir četrreiz lielāks, lietojot NPL; abu kombinācija palielina risku 15 reizi! Tādēļ, ja tas ir iespējams, nekombinēt abus medikamentus. Ja kombinācija ir nepieciešama, obligāti jālieto arī protonu sūkņu inhibitori! Nekad nenozīmēt vairākus NPL vienlaikus!

- **NPL cistīts.**
- **Pseudoalerģiskas reakcijas:** analgētiku nepanesība (ar iespējamu bronhospasmu astmas pacientiem).
- Alerģiskas blaknes (urtikārija, angioneirotiskā tūska, bronhospasms).
- Hematopoēzes traucējumi (visbiežāk leikopēnijas attīstība).
- **CNS traucējumi** (piemēram, galvassāpes, reibonis, apjukums, dzirdes traucējumi).
- Aknu, nieru bojājums: ilgstoša NPL lietošana izraisa analgētiku nefropātiju, kas var radīt pat terminālu nieru mazspēju.
- Nātrija un ūdens aizture, iespējama hipertensija un sirds mazspēja.

**Kontraindikācijas** Aknu / nieru darbības traucējumi, grūtniecība un laktācijas periods, gastrointestināla čūla, izmaiņas asins ainā, analgētiķu nepanesība, sirds mazspēja, koronāra sirds slimība, perifēra artēriju slimība.

**Atceries!** Visi NPL, izņemot naproksēnu, palielina kardiovaskulāro risku.

### Papildinājums

- **Agrīna kardiovaskulāro risku noteikšana un to koriģēšana.** RA ir atsevišķs KVS riska faktors, kas, eksistējot vismaz diviem no minētajiem trim kritērijiem, palielina jau esošo SCORE risku KV notikumiem 1,5 reizes: slimības ilgums  $\geq 10$  gadi, RF/ACPA pozitīvs, ārpuslocītavu izpausmes. Laba slimības aktivitātes kontrole mazina KVS risku. RA pacientiem ir izteikti lielāka postoperatīvā KV mirstība, tādēļ ir nepieciešama īpaša slimības gaitas kontrole.
- **Diēta:** daži pacienti ziņo par sūdzību mazināšanos, samazinot uzturā arahidonskābes daudzumu (izvairīties no gaļas un desām), un dod priekšroku eikosapentēnskābju bagātam uzturam (zivis, zivju eļļa, omega-3 taukskābes). Ievērojamu efektu dod 5,5 g/d (!) zivju eļļas uzņemšana. Izvairīties no vienveidīga ēdiena. **Uzturs neaizstāj efektīvu terapiju ar bāzes medikamentiem!**
- **Smēķēšanas atmešana:** smēķētājiem biežāk nekā nesmēķētājiem attīstās RA, un tas negatīvi ietekmē slimības gaitu!
- **Ādas vēža pārbaude, un izvairīties no intensīvas UV staru ietekmes:** saņemot terapijā tradicionālos SMARM un bioloģiskos medikamentus, ir paaugstināts risks nemelanomas ādas vēzim (RR 1,8 reizes lielāks nekā vispārējā populācijā).
- **Perioperatīvā aprūpe:** saņemot terapiju, pastāv paaugstināts risks perioperatīvajām infekcijām, tādēļ individuāli un atkarībā no paredzētās operācijas jāizlemj, vai terapija perioperatīvi līdz brūces sadzišanai būtu jāaptur (tabulā orientējoši redzams). Tā kā perioperatīva glikokortikoīdu devu palielināšana izraisa palielinātu komplikāciju skaitu, no tās jāizvairās. Plānveida iejaukšanās būtu pirmajos sešos mēnešos pēc terapijas uzsākšanas jāatceļ (it sevišķi lietojot rituksimabu!).

Medikaments	Rīcības plāns pirmsoperācijas periodā
MTX	Pie augstām devām, ja iespējams, samazināt devu; parasti terapiju turpina
Leflunomīds	Pārtraukt uz laiku; ja iespējams, izvadīt, izmantojot holestiramīnu vai aktivēto ogli
Sulfasalazīns	Operācijas dienā nelietot
Hidroksihlorokvīns	Turpina
Azatioprīns	Nelietot divas dienas pirms
Ciklosporīns A	Nelietot divas dienas pirms
Mikofenolāta mofetils	Nelietot divas dienas pirms
Bioloģiskie medikamenti	Divi pusizvades periodi
Rituksimabs	Ja iespējams, plānveida iejaukšanos atlikt

- **Lietojot imūnsupresīvo terapiju, bieži sastopamas infekcijas:** lietojot glikokortikoidus, pastāv devas atkarīgs infekciju risks. Līdz 5 mg prednizolona ekvivalenta parasti nerada paaugstinātu risku. Prednizolona lietošana devā 10 mg un vairāk ilgstošu laiku rada ievērojami palielinātu infekciju attīstības risku. Lietojot konvencionālo SMARM terapiju, infekciju risks palielinās, maksimāli, līdz pusotrai reizei. Hidroksihlorokvīns un sulfasalazīns nerada palielinātu risku. Saņemot bioloģiskos medikamentus, divkārti palielinās risks salīdzinājumā ar konvencionālo SMARM terapiju (ap divas līdz četras smagas infekcijas 100 pacientu gadā, ievērojami augstāks pacientiem ar blakusslimībām). Pirms imūnsupresīvās terapijas uzsākšanas jāveic B/C hepatīta un arī HIV skrīnings. Saņemot imūnsupresīvo terapiju, aprakstīti reaktivācijas gadījumi, sevišķi B hepatīta, tādēļ, balstoties uz seroloģisko atradi vai vīrusa slodzi (PCR), nepieciešams uzsākt profilaktisku antivirālu terapiju (piemēram, ar entekavīru).

### C. Intraartikulāra terapija sterilos apstākļos

- Triamcinolona vai deksametazona injekcijas. Izmanto monoartīta vai oligoartīta gadījumā stāvokļa uzlabošanai, līdz sāk darboties bāzes terapija, vai paasinājuma gadījumā tās lietošanas laikā. Nelietot kā ilglaicīgu terapiju! Vienā locītavā drīkst injicēt līdz trīs reizēm gada laikā.
- **Radiosinoviortēze (RSO):** radiosinoviortēze ir terapija, ko galvenokārt var izmantot, lai mazinātu sāpes un iekaisumu skartajā locītavā, ja sistēmiska terapija ar bāzes medikamentiem sešu mēnešu periodā nav bijusi efektīva. Procedūras laikā, injicējot locītavā radioaktīvu izotopu, tiek ietekmēta skartās locītavas kapsulas iekšējā daļa, mazinot tajā iekaisuma aktivitāti un mazinot iekaisuma šķidrums veidošanos locītavas dobumā. Vairākumā gadījumu šī metode var palielināt medikamentu iedarbību, bet to neaizstāj. Atkarībā no locītavas izmēra izvēlas atbilstošo radioizotopu: lielajām locītavām irīju, vidējām – reniju un mazajām locītavām erbiju.

	<sup>90</sup> Trijs lielajām locītavām	<sup>186</sup> Renijs vidēja lieluma locītavām	<sup>169</sup> Erbijs mazajām locītavām
Pussadales periods	2,7 dienas	3,7 dienas	9,5 dienas
Viļņa garums	11 mm	3,7 mm	1,0 mm

Izvērtēšana: efektīva **papildmetode bāzes terapijai** konkrētā locītavā: nav sistēmisku blakņu (radioaktīvo viļņu garums ir dažī milimetri); apstrādātā locītava ilgstoši nav sāpīga; optimāla darbība 3–6 mēnešus.

**D. Sinovektomija (atrokopiski vai konvencionāli)** – kad tiek izņemta daļa vai pilnībā iekaisušie audi; iespējams kombinēt ar RSO.

**E. Rekonstruktīvā ķirurģija un locītavas protezēšana** (piemēram, plaukstu locītavas artrodēze, Hofmaņa-Tilmaņa (*Hoffmann-Tillmann*) operācija pēdai, gūžas vai ceļa locītavas protezēšana), lai novērstu radušās deformācijas un uzlabotu pacienta funkcionālo stāvokli.

### F. Rehabilitācijas iespējas, pacientu izglītošana un atbalsta grupas

**Prognoze** Riska faktori smagai, erozīvai gaitai:

- skartas vairākas locītavas;

- RF augstos titros, pozitīvas anti-CCP Av, augsts CRO un EGĀ;
- HLA DR4 alēles homozigotas (*shared epitope*);
- smēķēšana;
- reimatiskie mezgliņi;
- zems sociālekonomiskais stāvoklis u. c. (adipozitāte ir saistīta ar zemāku atbildes reakciju uz terapiju).

Senāki dati liecina, ka pēc 10 gadu slimības aptuveni 50 % pacientu ir darbnespējīgi un mirstība palielinās par 50 %. Jaunākie pētījumi liecina, ka agrīna terapija rada pozitīvu ietekmi. Bieži sastopami nāves iemesli ir miokarda infarkts (trīsreiz palielināts risks) un insults. Mirstību ietekmē arī bāzes medikamentu radītās blaknes.

**Imunizācija reimatoloģisko slimību gadījumā / Imunizācija imūnsupresētiem pacientiem:** tā kā agrāk bija bailes par slimības pasliktināšanos pēc vakcinācijas, to reimatiskiem pacientiem neveica (ir aprakstīta pirmreizēja reimatisks slimības manifestācija pēc vakcinācijas). Šobrīd rekomendē veikt visas vakcinācijas ar nedzīvām vakcīnām. Ja tiek saņemta imūnsupresīva terapija, jārēķinās ar samazinātu, bet pietiekamu atbildi uz vakcīnu (izņemot: rituksimabs – pirms terapijas uzsākšanas veikt vakcināciju). Saņemot imūnsupresīvu terapiju, īpaši ar bioloģiskajiem medikamentiem, sevišķi rekomendēta ir gripas vakcīna un pneimokoku vakcīna (secīgi: ar PCV13, pēc tam PPSV23 pēc 6–12 mēnešiem). Dzīvās vakcīnas ir kontrindicētas, ja saņem imūnsupresīvu terapiju.

## **Stilla sindroms pieaugušajiem** [M06.10]

**Epidemioloģija** Reta slimība. Sastopamība aptuveni 5 no 100 000; sievietēm tikpat bieži, cik vīriešiem.

**Etioloģija** Nav zināma.

### **Klīniskā aina**

- Migrējoši, sāki, koši makulopapulozī izsitumi uz ķermeņa un proksimālajām ekstremitātēm.

**Uzmanies!** Bieži pamanāms tikai īslaicīgi un vienlaikus ar drudzi vakaros; jālūdz pacientam nofotografēt izsitumus vai pacientam jārāda attēli no mācību grāmatām, lai viņš atpazītu izsitumus.

- Drudzis > 39 °C, 1–2 reizes dienā ar izteiktu mialģiju un sāpēm locītavās.
- Simetrisks poliartrīts, tipiskā gadījumā ar cistiskām un erozīvām izmaiņām (īpaši kar-pālā zonā).
- Sāpes kaklā, splenomegālija, poliserozīts.

**Komplikācijas** Hemofagocitoze, asinsreces sistēmas aktivācija, daudzu orgānu mazspēja.

### **Laboratoriskā atrade**

- Leikocitoze ar neitrofiliju, paaugstināti EGR, CRO, transamināzes (50 %).
- Negatīvi RF, ANAs, anti-CCP.
- Paaugstināts feritīns (> 10 000 mkg/l).

**Diagnostika** Citu cēloņu noliegšana (infekcijas, neoplāzijas, citās sistēmiskās slimības).

**Klasifikācija pēc Jamaguči (Yamaguchi)\*:**

**Lielie kritēriji:** intermitējošs drudzis > 39 °C vismaz vienu nedēļu, sāpes locītavās vismaz divas nedēļas, tipiskie izsitumi, leikocitoze > 10 000 ar neitrofiliju.

**Mazie kritēriji:** sāpes kaklā, limfadenopātija un/vai splenomegālija, paaugstināti aknu enzīmi, negatīvi RF un ANA.

Diagnoze ir apstiprināta, ja ir pieci kritēriji, to skaitā divi lieli kritēriji.

**Terapija** Steroīdi, *MTX*, citi imūnsupresīvie līdzekļi, IL-1 blokatori (*Canakinumab*, *Anakinra*), toclizumabs, TNF-blokatori, imūnglobulīni intravenozi.

## SPONDILOARTROPĀTIJAS (SpA)

**Epidemioloģija** Izplatība Eiropā aptuveni 1 %.

**Definīcija** Hronisku, iekaisīgu slimību grupa, bieži ietverot aksiālo skeletu (no grieķu valodas *spondylos* 'skriemelis'), asociācija ar HLA-B27 antigēnu (līdz pat 90 % ankilozējošā spondiloartrīta gadījumā) un negatīvu reimatoīdo faktoru (seronegatīvs). SpA pamatā ir entezīta (iekaisums saišu, cīpslu, fasciju un locītavas kapsulas piestiprināšanās vietā pie kaula) attīstība. Visas slimības raksturo sakroileīts, kas var būt vienpusējs vai abpusējs un asimetrisks vai simetrisks. SpA grupai piederošās slimības var pāriet no vienas otrā, pārklāties. Pēc izplatības var attīstīties SpA aksiālā (skarts tikai mugurkauls, plecu un gūžu locītavas) vai perifērā (skartas galvenokārt perifērās locītavas) forma. SpA ir šādi kopīgi simptomi:

- **Iekaisuma muguras sāpes, kas saistītas ar sakroileītu un muguras skriemeļu iesaisti** (spondilīts, spondiloartrīts, sindesmofīti).

Tipiski klīniski kritēriji iekaisuma muguras sāpēm ietver:

- slimības sākums līdz 45 gadu vecumam;
- pakāpeniska simptomu attīstība;
- nakts sāpes mugurā, kas traucē gulēt un modina pacientu nakts otrā pusē;
- stāvokļa uzlabošanās – sāpju mazināšanās kustoties un dienas laikā;
- sāpju pastiprināšanās atpūtas laikā.

Ja pacientam ir vismaz četras no piecām pazīmēm, klīniski var noteikt, ka pacientam ir iekaisuma muguras sāpes. SpA diagnozes apstiprināšanai nepieciešams veikt attēl-diagnostikas testus.

Pārējie tipiskie SpA muguras sāpju simptomi ietver:

- rīta stīvums vismaz stundu;
- sāpju izstarpējums, galvenokārt augšstilba mugurpusē līdz pat ceļa locītavai;

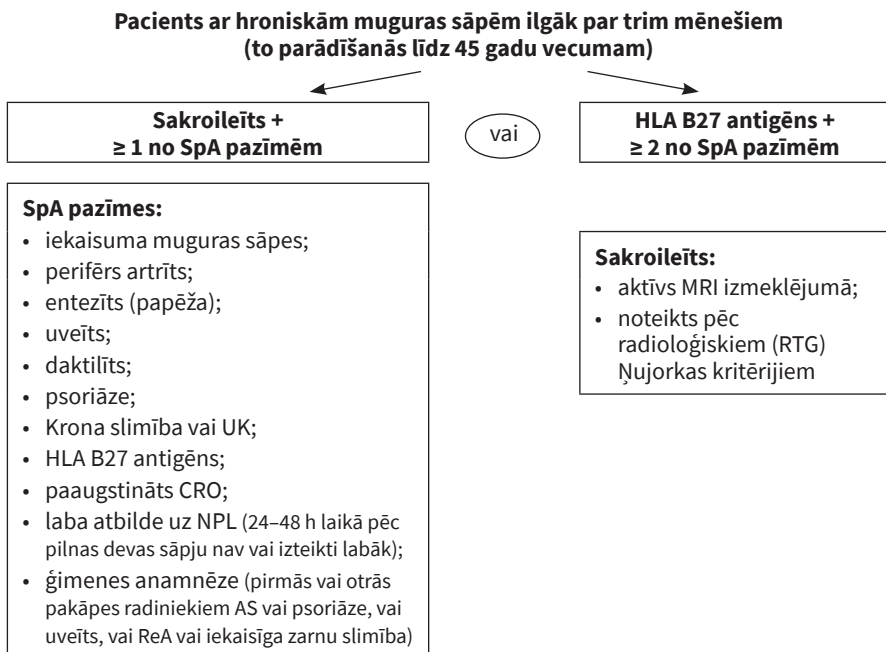
\* Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T., Kasukawa R., Mizushima Y., Kashiwagi H., Kashiwazaki S., Tanimoto K., Matsumoto Y., Ota T., et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *Rheumatol.* 1992 Mar; 19(3): 424–430. PMID: 1578458. (*Tulkotājas piezīme*)

- pēc NPL lietošanas daļēja stāvokļa uzlabošanās 48 h laikā un/vai stāvokļa pasliktināšanās pēc NPL atcelšanas;
- neiroloģisku simptomu trūkums.
- Asimetrisks **oligoartrīts** bieži skar ceļa, pēdu, retāk plaukstu locītavas.
- Daktilīts (fleksoru tenosinovīts) plaukstu un pēdu pirkstos jeb “cisiņveida pirksti”.
- **Entezīta attīstība. Biežākās lokalizācijas ietver: Ahila cīpslu (papēdis), Patella, Tibial tubercle, plantāro fasciju, lielo grozītāju gūžas locītavā, rotatoru manšeti plecu locītavā, ribāja skrimšļaudu daļu. Ar laiku hroniska entezīta lokalizācijās veidojas kaulaudu izaugumi jeb entezofīti.**
- Biežākā ekstraartikulārā manifestācija ir priekšējais uveīts, bet var attīstīties arī **irīts un iridociklīts.**

### Slimības piecas formas

- Ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība).
- Reaktīvs artrīts, to skaitā Reitera (*Reiter*) sindroms.
- Psoriātisks artrīts.
- Enteropātisks artrīts, kas saistīts ar iekaisuma zarnu slimību.
- Nediferencēts spondiloartrīts.

**Starptautiskās spondiloartrīta biedrības vērtējums (Assesment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) – klasifikācijas kritēriji aksiāla spondiloartrīta gadījumā** – pacientiem ar vairāk nekā trīs mēnešus ilgām muguras sāpēm vecumā līdz 45 gadiem.



## ASAS – klasifikācijas kritēriji perifēra spondiloartrīta gadījumā

### Artrīts vai entezīts, vai daktilīts PLUS

#### ≥ 1 SpA pazīmes

- Uveīts
- Psoriāze
- Iekaisuma zarnu slimība
- Iepriekšēja infekcija
- HLA B27 antigēns
- Sakroileīts attēldiagnostikā

vai

#### ≥ 2 SpA pazīmes

- Artrīts
- Entezīts
- Daktilīts
- Iekaisuma muguras sāpes
- SpA ģimenes anamnēzē

Izmantojot ASAS kritērijus, palielinājies sieviešu īpatsvars ar SpA slimības ainu, jo sievietēm retāk un lēnāk attīstās strukturālas izmaiņas, kas ir nosakāmas ar parasto rentgenogrāfiju (Rtg). Riska faktori strukturālu izmaiņu atklāšanai rentgenogrammā ir: vīriešu dzimums, smēķēšana un augsti iekaisuma rādītāji. Neradioloģiska aksiāla SpA (nrax SpA), kad rentgenā nav iespējams noteikt izmaiņas, tiek uzskatīta par ankirozējošā spondilīta sākumu (sākuma stadija) un tāpēc tiek ārstēta identiski. Aptuveni 70 % SpA pacientu attīstās radioloģiski nosakāms sakroileīts. No tiem aptuveni 60 % attīstās mugurkaula skriemeļu izmaiņas. Mazizteiktas iekaisuma pazīmes radioloģiskos izmeklējumos nenozīmē, ka nav slimības, respektīvi, iekaisīgas aktivitātes! Tamdēļ bieži nespecifiskas muguras sāpes nepareizi interpretē, kas joprojām noved pie slimības novēlotas diagnosticēšanas – vīriešiem par 4–6 gadiem, sievietēm ievērojami ilgāk.

## Ankirozējošais spondilīts [M45.09]

**Sinonīmi** *Spondylitis ankylosans*, **Behtereva slimība** (*Morbus Bechterewi*), Marī-Štrimpela (*Marie-Strümpell*) slimība.

**Epidemioloģija** Sastopama līdz 0,1–0,2 %, vīriešiem divas reizes biežāk nekā sievietēm, raksturīga iedzimtība, izpaužas līdz 20–40 gadu vecumam.

**Etioloģija** 90 % pacientu ir pozitīvs HLAB27 antigēns (baltādaino populācijā pozitīvs aptuveni 8 %). Hronisks iekaisuma process neprecizētu etioloģisku faktoru dēļ.

### Klīniskā aina

- **Pamatsimptoms: iekaisuma muguras sāpes** (sk. iepriekš).
- **Sakroileīts: naktī un/vai no rīta sāpes krustu un sēžas rajonā, stīvums**, sāpju mazināšanās kustoties, sāpju izstāšanās pa augšstilbu. **Sāpes sakroileālo locītavu rajonā pie apklauvēšanas un kustībām**. Menela (*Mennell*) tests – pacients atrodas sānu guļā, zemāk esošā kāja maksimālā fleksijā ceļa un gūžas locītavā, otra kāja tiek nostādīta hiperekstensijas pozīcijā. Pozitīva testa gadījumā parādās sāpes krustu rajonā.
- **Spondilīts: sāpes mugurkaula krūšu-jostas daļas pārejas rajonā**.



- **Progresējošs kustīguma samazinājums mugurkaulā un krūškurvī:** Tomajera simptoms – pirkstu attālums no grīdas, noliecoties uz priekšu ar taisnām kājām (normā 0–10 cm).

**Krūškurvja apkārtmēra starpība starp maksimālu ieelpu un maksimālu izelpu** (normā līdz 5 cm, samazinās ar vecumu).

Tragus – sienas distance (normā < 15 cm).

Zoda – sternum distance (normā 0 cm).

- **Šobēra (Schober) tests** – pacientam stāvot, nomēra distanci no piektā jostas skriemeļa 10 cm kraniāli un 5 cm kaudāli. Pacientam noliecoties uz priekšu, normāli attālumam jāpalielinās vismaz par četriem centimetriem.
- **Ota (Ott) tests** – pacientam stāvot, no septītā kakla skriemeļa nomēra attālumu 30 cm kaudāli. Pacientam noliecoties, normāli attālumam jāpalielinās vismaz par 2 cm.
- **Perifēro locītavu artrīts** attīstās trešdaļai pacientu.
- **Sāpes krūšu kaula** sinhondrozes lokalizācijā un simfīzes rajonā – simfīzīts.
- **Entezīts** (sk. iepriekš).
- **Priekšējais uveīts (ko konstatē 25–30 % pacientu visas slimības laikā Šobēra tests akūts un vienpusējs, redzes traucējumi, fotofobija un pastiprināta asarošana),** irīts, iridociklīts.
- Iespējama iekšējo orgānu iesaiste: piemēram, kardiopātija (pirmās pakāpes AV bloks), aortīts, kas var novest pie aortālās vārstules nepietiekamības, IgA nefrīts.

**Komplikācijas** Mugurkaula un krūškurvja stīvums, fiksēta kifoze, osteoporozē (18 %!), ilgstošas slimības gadījumā amiloidozē (1 %), palielināts kardiovaskulāro notikumu atbilstības risks.

**Slimības aktivitātes indekss** *BASDAI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – seši standartizēti jautājumi par nogurumu, sāpju stiprumu un rīta stīvumu) vai *BASFI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) vai *ASDAS* (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) → sk. [www.asas-group.org](http://www.asas-group.org)

**Laboratoriskā atrade** Atkarībā no slimības aktivitātes paaugstināts CRO un EGĀ, **HLA-B27 antigēns pozitīvs (90 %)**, anti-CD74 specifisks pie aksiālām SpA (IgA > IgG), urīna analīzes / sediments (IgA nefrīts!).

**Radioloģiskā izmeklēšana**, lai diagnosticētu izmaiņas mugurkaulā un sakroileītu:

- **MR – zelta standarts.** Iekaisīgu izmaiņu diagnostika. T2, STIR un T1 sekvencē kaula tūska vienā apvidū vairākos MR slaidos vai vairākos sakroileālo locītavu apvidos vienā slaidā.
- **RTG:**
  - **Sakroileīta pazīmes.**
  - **Sindesmofīti:** kaulu spuras, kas savieno blakus esošos skriemeļus (diferenciāldiagnoze – *Spondylitis hyperostotica* – Forestjē slimība (*Morbus Forestier*), osteoproliferatīvas, deģeneratīvas izmaiņas mugurkaulā – spondiloze, osteohondroze).
  - **Spondiloartrīts:** starpskriemeļu locītavu ankiloze jeb pārkaulošanās.
  - **Mugurkaula saišu aparāta pārkaulošanās**, beigu stadijā “bambusa” mugurkauls.
  - Entezofīti ar **osificējošu periostītu**, piemēram, *calcaneus* izcilnis.

## Diferenciāldiagnoze

- Osteoporoze, starpskriemeļu diska protrūzija.
- Tuberkuloze un bakteriālas izcelsmes spondilīts un spondilodiscīts (MR, scintigrāfija, bakterioloģija).
- Onkoloģiskas izcelsmes mugurkaula izmaiņas un tām atbilstošas sūdzības.
- Citas izcelsmes spondiloartrīti (sk. iepriekš).
- Vipla (*Whipple*) slimība. **Uzmanies!** Nekādu imūnsupresiju! Ārstēt infekciju.
- **Sakroileīta diferenciāldiagnoze MR ir *Osteitis condensans illi* (benigna osteoskleroze). Audzēji, bakteriāla infekcija, artroze, stresa lūzumi. Skeleta scintigrāfija sakroileīta diagnostikai nav indicēta!**

## Diagnostika

Anamnēze un klīniskā aina, RTG/MR. Diagnostiskie kritēriji (ASAS kritēriji, HLA-B27 antiģēns, anti-CD74). Ankilozējoša spondilīta diagnozi var noteikt tikai radioloģiski pierādītam sakroileītam (II stadija abpusēji vai III stadija vienpusēji) un ar raksturīgu klīnisko ainu.

### Radioloģiska sakroileīta klasifikācija:

I°. Kaula tūska.

II°. Nelīdzena locītavu virsma, bet nav erozijas, ir subhondrāla skleroze pie saglabātas locītavas spraugas.

III°. Izteiktas erozijas, sklerošanās, locītavas spraugas sašaurināšanās, “ankilozes pum-puri”.

IV°. Ankilozē (locītavu pārkaulošanās).

## Terapija

Fizioterapija ar apmācību patstāvīgi un regulāri vingrot.

### Medikamentoza terapija

- **NPL** pēc vajadzības vai kursu veidā.
- **Kortikosteroīdi** tikai pie iekaisuma aktivitātes mugurkaulā vai perifērās locītavās. Rezistenta sakroileīta gadījumos sterilos apstākļos locītavā injicē steroīdus (DT vai MR kontrolē).
- **Terapijas iespējas perifēra artrīta gadījumā:** NPL, glikokortikoīdi, sulfasalazīns, metotreksāts, TNF- $\alpha$  blokatori, IL-17A blokators. Pie aksiālā skeleta iesaistes: NPL, lokālas paravertebrālas steroīdu injekcijas, TNF- $\alpha$  blokatori un IL-17A blokators.
- TNF- $\alpha$  blokatoru lietošana uzrāda ļoti labu rezultātu un uzlabo dzīves kvalitāti, funkciju, kustīgumu, samazina iekaisuma aktivitāti. TNF- $\alpha$  mazina strukturālo bojājuma progresiju. Arī ilgstoša NPL lietošana nedaudz mazina strukturālo bojājumu. Ja TNF- $\alpha$  terapija nav efektīva: secukinumabs (anti-IL-17A blokators).
- **Operatīva terapija:** locītavas nomaiņa (gūžas, ceļu locītavu EP), mugurkaula deformāciju koriģējoša operācija.

**Prognoze** Paasinājumi mijas ar remisijām, slimības gaita ļoti dažāda; regulāra vingrošana lielākajā daļā gadījumu palīdz izvairīties no invaliditātes. Prognostiski negatīvi faktori ir: vīriešu dzimums, diagnosticēšanas brīdī esoši sindesmoftīti, slimības sākums agrā vecumā, gūžas locītavu iesaiste, izteikti paaugstināts CRO, agri nosakāmas strukturālas izmaiņas konvencionālā RTG.

## Reaktīvs artrīts (ReA) [M02.99]

**Sinonīms** Postinfekcijs artrīts.

**Definīcija** Iekaisīga locītavu slimība, kas bieži parādās kā **sekojoša slimība pēc gastrointestinālām vai uroģenitālām bakteriālām infekcijām**. ReA var izraisīt praktiski jebkurš mikroorganisms.

**Epidemioloģija** Bieži nediagnosticēts, sastopama 40 no 100 000, 2–3 % pacientu ar esošu gastrointestinālu vai uroģenitālu bakteriālu infekciju, vīriešiem tikpat bieži, cik sievietēm, hroniska gaita aptuveni 20 %.

### Etioloģija

1. **Ģenētiska predispozīcija:** 60–80 % HLA-B27 antigēns pozitīvs.
2. **Bakteriālu infekciju izraisīts:**
  - a) **Pēcuroģenitālu infekciju ReA** ar gonorejas vai negonorejas uretrīta (NGU) attīstību, ko izraisa *Chlamidia trachomatis* Serovar D-K un mikoplazmas, visbiežāk *Ureoplasma urealyticum* infekcija.
  - b) **Pēcgastrointestinālu infekciju ReA**, ko rada salmonelu, šigellu, jersīniju, *Campylobacter jejuni* u. c. bakteriālu enterītu izraisītāju infekcijām.

**Patogēnēze** Postinfekcioza ReA gadījumā pie hlamīdiu infekcijas ir intracelulāri persistējošs, inaktivēts infekcijas izraisītājs, kas ģenētiski predisponētiem cilvēkiem var novest pie ReA attīstības autoimūnas reakcijas rezultātā. Artrīts ir aseptisks, kas nozīmē, ka locītavas punktātā bakteriāls izraisītājs nav atrodams. Tomēr daļai pacientu locītavas punktātā var tikt uzrādīta nereklikatīva izraisītāja sastāvdaļa.

**Piezīme.** Starp HLA-B27 antigēnu un dažām slimību izraisītājām baktērijām (piemēram, jersīniju pseidotuberkuloze) pastāv daļēja antigēnu saistība.

**Klīniskā aina 2–6 nedēļu laikā pēc uroģenitālas vai gastrointestinālas infekcijas** atstās pēkšņs, biežāk asimetrisks oligoartrīts, kas skar ceļu un pēdu, retāk roku locītavas. Var attīstīties arī daktilīts plaukstās un/vai pēdās un sakroileīts. Klīniski ReA ar visiem trim četriem pamatsimptomiem sauc par Reitera sindromu, kas ir atrodams trešdaļai pacientu.

Ja attīstās artrīts, konjunktivīts un cervicīts vai uretrīts, to sauc par Reitera sindromu.

### Reitera sindroma pamatsimptomi ir:

- 1) **artrīts;**
- 2) **uretrīts;**
- 3) **konjunktivīts, irīts;**
- 4) **Reitera dermatoze:** ar izteiktām malām psoriātiskas formas eritēma vīrieša ģenitāliju mukozās membrānas rajonā (*Balanitis circinata*); aftozi veidojumi mutes gļotādā; rumbojumam līdzīgas, daļēji pustulozas izmaiņas plaukstu palmārā virsmā un pēdu plantārā virsmā (*Keratoderma blennorrhagicum*); psoriātiskas formas veidojumi uz ķermeņa.

Četru pazīmju kopumu sauc par Reitera tetrādi.

### Iespējami blakussimptomi:

- drudzis,

- sakroileīts, biežāk asimetrisks,
- entezīts,
- reti iekšējo orgānu iesaiste, piemēram, kardiīts, pleirīts.

### **Laboratoriskā atrade**

- Paaugstināts EGĀ un CRO, **pozitīvs HLA-B27 antigēns 60 %**.
- **Gastrointestinālas vai uroģenitālas infekcijas pazīmes pie attiecīgas infekciju anamnēzes:**
  - **Izraisītāja pierādīšana:** tā kā infekcija ReA diagnosticēšanas brīdī lielākoties ir izzudusi spontāni vai ārstēšanas dēļ, reti izdodas noteikt tiešu izraisītāju (pie uretrīta, cervicīta rīta urīnā / uztriepē; izkārnījumos pēc enterīta); iespējama pierādīšana biopsijas materiālā no resnās vai tievās zarnas gļotādas, hlamīdiju noteikšana ar PĶR palīdzību rīta urīnā, uztriepē no urīnizvadkanāla vai locītavas punktātā.
  - **Seroloģiska diagnostika:** ar infekciju pierādošu titru noteikšanu ne vienmēr izdodas pierādīt esošu infekciju (paralēli noteiktas IgA un IgG antivielas liecina par persistējošu infekciju).

**Diferenciāldiagnostika** Citas reimatoloģiskas slimības (sk. apakšodaļu “Reimatoīdais artrīts”).

**Diagnostika** Anamnēze (bijusi uroģenitāla vai gastrointestināla infekcija), klīniskā aina un analīzes (HLA-B27 antigēns, infekcijas pierādīšana).

### **Terapija**

#### **1) Infekcijas sanācija:**

Pie vēl nosakāma ne gonorejas uretrīta ar hlamīdijām vai ureoplazmām: doksiciklīns vai makrolīdi (piemēram, eritromicīns vai klaritromicīns). Jāārstē arī partneris! Patogēna specifiska ārstēšana pie gonorejas. Antibiotiskā terapija indicēta, tikai ja pierādīta aktīva infekcija. Bieži persistē specifiski antivielu titri (piemēram, *Chlamidia trachomatis*-/*Yersinia* – IgA un IgG – seroloģiskā “rēta”), kas pierāda, ka nav nepieciešama tālāka antibakteriālās terapijas turpināšana.

#### **2) ReA simptomātiska ārstēšana:**

- Fizikālā terapija (pie akūta artrīta: krioterapija).
- NPL.
- Iespējama intraartikulāra vai sistēmiska glikokortikoīdu terapija pie ļoti akūtas gaitas un/vai iridociklīta.
- Iespējama sulfasalazīna, retāk metotreksāta vai azatioprīna lietošana, slimībai pārējot hroniskā formā.

**Prognoze** 80 % gadījumu 12 mēnešu laikā slimība regresē. Oligosimptomātiska ReA gaita liecina par labāku prognozi nekā Reitera sindroma gadījumā.

## **Psoriātisks artrīts (PsA)** [L40.5+M07.39\*]

**Epidemioloģija** Aptuveni 30 % psoriāzes pacientu. Psoriāzes izplatība: 3 % Eiropas iedzīvotāju vidū. Psoriāzes attīstības risks ir paaugstināts pacientiem ar aptaukošanos (KMI > 30, relatīvais risks 1,9) un smēķētājiem (relatīvais risks 2,2). PsA biežāk sākas 30–40 gadu vecumā ilgstošas progresējošas psoriāzes pacientiem. Tā attīstās 70 % PsA. 15 % PsA attīstās vienlaikus ar psoriāzi un 15 % – pirms psoriāzes parādīšanās.

### **Klīniskā aina**

#### **Izšķir piecas formas (Molla (*Moll*) un Raita (*Wright*) klasifikācija, 1973):**

1. DIP un PIP iesaiste – līdzīgi kā Heberdena un Bušāra mezgliņi OA gadījumā (5 %).
2. Destruktīvs, kropļojošs poliartrīts – “teleskopa pirksti” (5 %), kas attīstās ilgstoši progresējoša artrīta gadījumā.
3. Simetrisks poliartrīts, kas vizuāli atgādina RA (20 %). Var konstatēt pozitīvu RF.
4. Asimetrisks oligoartrīts – bieži HLA-B27 antigēns pozitīvs (60 %), **daktilīts ar “cīsiņveida pirkstiem”**, spondiloartrīts ar sakroileītu, bieži HLA-B27 antigēns pozitīvs (10 %).
5. Spondilīts – iekaisums skar galvenokārt sakroileālās locītavas.

**Varianti: SAPHO – sindroms** (sinovīts – akne – *Psoriasis pustulosa* – hiperostoze – osteīts). Sāpīga sternoklavikulāra hiperostoze, mugurkaula hiperostoze, perifērs artrīts, sterils, multifokāls osteīts (kaulu scintigrāfija!), *Psoriasis pustulosa palmaris / plantaris*, ja nepieciešams, kaulu biopsija, ja aizdomas par onkoloģisku slimību.

**HIV pacientiem bieži smaga slimības norise** (āda un locītavas).

**Uzmanies!** HIV infekcija var būt kā iespējams slimības palaidējmehānisms!

Salīdzinājumā ar citiem artrītiem PsA iekaisuma norise nav tik izteikta (“sausais iekaisums”). Bieži nav tīrs artrīts, bet gan apkārtējo struktūru iesaiste: daktilīts, entezopātijas, periartīts.

### **Laboratoriskā atrade**

- Asociācija ar HLA-B27 antigēnu (30–50 %), RF lielākoties negatīvs, bet *ACPA* (*anti-citrullinated protein antibodies*) līdz pat 12 % pozitīvs!
- Bieži nav iekaisuma pazīmju!

### **Diagnostika**

Klīniskā triāde:

1. **Eritroskvamozas plāksnes ar sudrabbaltu zvīņošanās** – skar pirmām kārtām elkoņu un ceļu atloku virsmas, sakrālo un anālo apvidu un galvas mataino daļu, iespējamas atsevišķas ādas izmaiņas aiz auss gliemežnīcas un ārējā auss ejā (**izmeklēt tipiskās zonas!**).
2. **Nagu izmaiņas** (30 %)  
Plankumaini nagi → punktveida bedrītes nagos.  
Eļļas plankumu nagi → dzeltenbrūni plankumi naga gultnē.  
Oniholīze → nagu atslāņošanās.  
Drūpoši nagi → sabiezēti, drūpoši nagi.  
Nav ādas pie naga valnīša → psoriātiski perēkļi naga valnītī.

### 3. Artrīts; pie spondiloartrīta / sakroileīta.

### 4. CASPAR – kritēriji pie PsA:

Iekaisīga locītavu, mugurkaula vai entēžu slimība un papildus trīs vai vairāk nosaukto punktu:

- saslimšana ar psoriāzi (2P) vai psoriāze anamnēzē (1P), vai psoriāze pirmās vai otrās pakāpes piederīgajiem (1P);
- psoriātiska nagu distrofija (1P);
- negatīvs RF (1P);
- daktilīts vai dokumentēts daktilīts anamnēzē (1P);
- jukstaartikulāra kaulu jaunveide konvencionālā RTG (ne osteofīti!) (1P).

### Terapija

Ādas un locītavu iesaiste bieži nekorelē.

- **NPL sāpju atvieglošanai.**
- **Sulfasalazīns** – ja viegla līdz mērena locītavu iesaiste (oligoartrīts).
- Imūnsupresanti – piemēram, metotreksāts, leflunomīds, ciklosporīni. **Indikācijas:** smaga, erozīva locītavu iesaiste (līdz 60 % gadījumu).
- **Uzmanies!** Sākot steroīdu lietošanu bez pavadošas imūnsupresīvas terapijas: artrīta simptomu uzlabošanās, bet risks dramatiskai psoriāzes pasliktināšanai (eritrodermija), pat uzmanīgi samazinot devu.
- Bioloģiskie medikamenti, ja ir **rezistence pret sintētisko terapiju:** apremilasts (PDE4 inhibitors), **TNF $\alpha$  blokatori, ustekinumabs** (IL-12/IL-23 blokators) un secukinumabs (IL-17A blokators): augsti atbildes reakcijas rādītāji uz terapiju, augstas izmaksas, vērst uzmanību uz blakusparādībām un kontraindikācijām! (Sk. RA sadaļu – terapija)

**Uzmanies!** Bēta blokatori var pasliktināt psoriāzes gaitu!

**Prognoze** Riska faktori erozīvai PsA gaitai: poliartrīts, augsts iekaisuma līmenis, plaša ādas iesaiste, HLA-DR3. Pacienti ar izteiktu psoriāzi ir paaugstināts kardiovaskulāro notikumu attīstības risks ( $\rightarrow$  profilakse). Arī pie PsA laicīga diagnozes noteikšana un terapijas uzsākšana ir noteicošie slimības gaitas attīstībā.

## Enteropātisks artrīts / sakroileīts

**Sinonīms** Intestināla artropātija.

### Etioloģija

- Pacienti ar iekaisīgu zarnu slimību – čūlainais kolīts un Krona slimība – 25 % gadījumu attīstās artrīts un 15 % sakroileīts.
- Ja ir Vipla slimība (sk. attiecīgo apakšnodaļu), 60 % attīstās artrīts (bieži kā pirmais simptoms!) un 40 % sakroileīts.
- Citas iekaisīgas zarnu slimības.
- “Bypass artrīts” pēc gastrointestinālas anastomozes izveides operācijas ar aklo cilpu: mainīgs poliartrīts, bieži spēcīgas sāpes, terapijā – antibakteriālā terapija.

**Diagnostika** Anamnēze / klīniskā aina, sakroileīta gadījumā RTG / MR.

## Terapija

- Pamatslimības ārstēšana, uzlabojoties iekaisīgai zarnu slimībai, mazinās artrīta simptomi.
- Steroīdu, sulfasalazīna / mesalazīna, azatioprīna, metotreksāta lietošana.

## Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)

**Epidemioloģija** Aptuveni 1 no 1000 bērnu / pusaudžu. Izpaužas agrāk par 16 gadiem.

**ILAR klasifikācija** (*International League of Association for Rheumatology*)

### a) **Sistēmisks juvenils artrīts (juvenils Morbus Still).**

Periodisks augsts drudzis, ātri pārejoša, laša krāsas, makulopapulosa eksantēma, poliserozīts pleirā un perikardā, hepatosplenomegālija, palielināti limfmezgli, leikocitoze, trombocitoze, anēmija, augsta iekaisuma aktivitāte. Locītavu iesaiste lielākoties fonā noritosa (daļai ir sākotnēja locītavu iesaiste). Slimības sākums agrā bērna vecumā, bieži RF un ANA negatīvi. **Komplikācijas:** Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ar nekontrolētu makrofāgu aktivāciju un augstu citokīnu izdali.

Patoģenēzes dēļ Stilla slimību pieskaita pie autoimūnām slimībām.

### b) **Poliartrīts, RF negatīvs** – simetriska manifestācija vairāk nekā četrās lielās un mazās locītavās. Sākums prepubertātes vecumā. Agrīni destruējošs artrīts. ANA 75 % pozitīvs. Meitenēm biežāk nekā zēniem.

### c) **Poliartrīts, RF pozitīvs** – simetriska manifestācija vairāk nekā četrās lielās un mazās locītavās. Sākums prepubertātes vecumā. Agrīni destruējošs. ANA 75 % pozitīvs. Meitenēm biežāk nekā zēniem.

### d) **Oligoartrīts** – asimetriska manifestācija. Stabils (iesaistītas no vienas līdz četrām locītavām ilgstošā laika periodā – vairāk nekā sešus mēnešus) vai progresējošs (iesaistītas vairāk par četrām locītavām ilgstošā laika periodā – ilgāk nekā sešus mēnešus). Sākums agrā bērna vecumā. 50 % iridociklīts ar ļoti smagām slimības norises formām. 80 % ANA pozitīvs. Meitenēm biežāk nekā zēniem.

### e) **Artrīts ar entezītu** – oligoartikulārs sākums; bursīts, entezīts, priekšējs uveīts; skartas lielās locītavas; reti pozitīvas ANA. Meitenēm biežāk nekā zēniem.

### f) **Psoriāze – artrīts** – artrīts un psoriāze vai artrīts un divi no trim kritērijiem: daktilīts, nagu atslāņošanās, psoriāze pirmās pakāpes radniekiem. Pozitīvs RF ir noliegšanas kritērijs.

### g) **Cita veida artrīts** – neatbilst iepriekš nosauktajiem slimības apakštipa kritērijiem vai atbilst vairākiem apakštipa kritērijiem.

40–60 % pacientu, kas saslimuši bērnu un pusaudžu vecumā, arī pieaugušo vecumā ir nepieciešama slimības tālāka ārstēšana. Svarīga ir droša un strukturēta šo pacientu pāreja pie pieaugušo reimatologiem, lai varētu nodrošināt pienācīgu šo pacientu aprūpi. To vajadzētu sākt iespējami ātri. Agrā slimības sākuma un ilgstošās slimības dēļ pacienti sūdzas par vairākām komplikācijām: kavētu augšanu, samazinātu muskuļu masu, acu bojājumu (uveīts, medikamentu iedarbība); ir palielināts kardiovaskulāro notikumu risks pieaugušo vecumā, palielināts malignitātes risks.

## SAISTAUDU SLIMĪBAS JEB KOLAGENOZES

Saistaudu slimības ir slimību grupa, kuru gadījumā primāri tiek skarti saistaudi un tām ir līdzīgas morfoloģiskās izmaiņas. Sistēmisku autoimūnu slimību gadījumā bieži tiek skarti iekšējie orgāni, attīstās Reno (*Raynaud*) fenomens, daļai vēro tipiskas izmaiņas kapilāru mikroskopijā un ir nosakāmas antinukleārās antivielas.

**Saistaudu slimības šaurākā izpratnē** iekļauj:

- sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV);
- polimiozīts un dermatomiozīts;
- sklerodermija;
- Šēgrēna sindroms;
- jaukta saistaudu slimība (Šārpa sindroms).

Visas kolagenozes biežāk sastopamas **sievietēm**. Ir sastopamas nepilnīgas un jauktas formas (neklasificējamās kolagenozes, pārklāšanās sindroms).

**Ģenētiskai predispozīcijai ir noteikta nozīme** visu kolagenožu attīstībā (kombinācijā ar noteiktiem HLA antigēniem). Patogēnētiski šīm slimībām ir autoimūna daba. Etioloģija visbiežāk ir nezināma.

### Sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV) [M32.9]

**Definīcija** Autoimūna sistēmiska slimība, kam raksturīgs ādas un daudzu orgānu asinsvadu saistaudu bojājums ar mazo artēriju un arteriolu **vaskulītu** / perivaskulītu. Tā saistīta ar **imūnkompleksu** izgulsnēšanos, kuri sastāv no DNS, anti-DNS antivielām, komplementa un fibrīna.

**Epidemioloģija** Izplatība: 40 no 100 000, sastopamība 5–10 no 100 000 gadā. SSV biežāk sastopama afroamerikāņiem, nav sastopama Centrālāfrikā. Sievietēm desmitreiz biežāk nekā vīriešiem, skar galvenokārt sievietes reproduktīvā vecumā, biežāk sastop HLA-DR2 un DR3. Sastop vēlīna sākuma SSV, kas izpaužas pēc 55 gadu vecuma (sievietēm divreiz biežāk nekā vīriešiem).

**Etioloģija** Nav zināma, nozīme ģenētiskiem faktoriem (piemēram, TREX1-gēna mutācija).

**Patogēnēze** Samazināts T regulatoro šūnu skaits un to aktivitāte, traucēta autoreaktīvo B un T šūnu eliminācija. Pastiprināta autoreaktīvo šūnu (T un B šūnu) klonu veidošanās.

**Pastiprināta apoptoze ar samazinātu apoptotiskā materiāla izvadi**, kas izraisa imūnreakciju pret DNS. Komplementa aktivācija, daļēji iedzimti komplementa defekti.

#### Klīniskā aina

- ▶ **Vispārējie simptomi** (95 %): **drudzis**, vājums, svara zudums, retāk limfadenopātija.
- ▶ **Muskuļu / locītavu simptomi:**
  - intermitējošs simetrisks vai asimetrisks poliartrīts (80 %) bez erozijām, var attīstīties plaukstu pirkstu subluksācija (Žakū (*Jaccoud*) artropātija). Agrīna pazīme tenosinovīts;
  - mialģijas, miozīts (40 %).



► **Ādas izmaiņas** (85 %): šo izmaiņu dēļ slimībai ir šāds nosaukums (*lupus erythematosus*, tulkojot no latīņu valodas, nozīmē ‘sarkanā vilkēde’).

- Tauriņveida eritēma uz vaigiem un deguna virsmas, neskarot nazolabiālās krokas.
- Diskveida vilkēde: spilgti sarkanās papulas ar zvīņošanos un folikulāru hiperkeratozi.
- Ādas hipersensitivitāte ar izsitumu veidošanos ultravioleto staru ietekmē.
- Mutes un deguna gļotādu čūlas.
- Retāk sekundārs Reno sindroms.
- Galvas ādas iesaiste ar rētainu alopēciju.
- Ādas vaskulīts (*livedo* vaskulīts, leukocitoklastiskais vaskulīts, urtikāriju vaskulīts).

Diagnozes apstiprināšana: ādas biopsija no skartās un neskartās ādas ar imunofluorescences mikroskopiju: granulāri IgG, IgM vai C3 depoziiti gar bazālo membrānu *lupus band*.

**Nem vērā!** SSV gadījumā *lupus band* joslas var atrast makroskopiski normālā ādā, kas nav sarkanās vilkēdes ādas formas gadījumā!

► **Orgānu manifestācijas:**

• **Kardiopulmonālas izmaiņas (60–70 %):**

pleirīts un/vai perikardīts ar izsvīdumu – tipiski abpusējs, biežāk asimptomātisks; koronāro asinsvadu iekaisums, paaugstināts koronārās sirds slimības un miokarda infarkta attīstības risks, iespējams vilkēdes pneimoniīts; Libmana-Saksa endokardīts, miokardīts, pulmonāli infiltrāti; priekšlaicīga artēriju skleroze ar līdz pat 16 reīzu augstāku infarkta attīstības risku.

• **Nieru izmaiņas** (60–70 %): sk. nodaļu “*Lupus nefrīts*” (pēc SSV).

• **Neiroloģiskas izmaiņas** (60 %): prognozi nosaka, skatot kopā ar nieru bojājumu. Var attīstīties gan centrālās (CNS), gan perifērās nervu sistēmas bojājums. CNS bojājuma gadījumā kopumā var attīstīties vismaz 19 dažādi sindromi, sākot ar modrības deficītu un depresiju līdz pat epilepsijai, insultam vai MS līdzīgai gaitai. Nereti arī jauktas formas.

1. **Fokāla forma:** mikrocirkulācijas traucējumi, bieži pozitīvas antifosfolipīdu anti- vielas, konstatē nelielus bojājumus MR, SPECT, EEG ar fokālītāti, simptomi vairāk neiroloģiski.
2. **Difūzā forma:** MR galvenokārt bez patoloģiskas atrades: (iespējama hipokampa atrofija), likvora ar nelielu proteīna palielinājumu, iespējama leukocitoze, anti- neuronālās antivielas, simptomi vairāk psihiatriski.
3. **Perifērā nervu sistēma:** skarta līdz 15 % gadījumu; var attīstīties mono- vai poli- neiropātija, pleksopātija, Gijēna-Barē sindroms.

### **Laboratoriskā atrade**

**1. Nespecifiskas aktivitātes pazīmes:**

Palielināts EGĀ, bet CRO bieži normāls, tomēr tas palielinās, piemēram, infekcio- zu komplikāciju gadījumā, paaugstināts alfa2 globulīns, gammaglobulīns, komple- menta aktivācijas dēļ pazemināts C3 un C4 līmenis, anēmija (hemolītiskas anēmijas

gadījumā: makrocitoze, hiperhromija, palielināts retikulocītu skaits un LDH, samazināts haptoglobīna daudzums).

## 2. Imunoloģiskā atrade:

- **Antinukleārās antivielas** (ANA) augstos titros (> 95 %).

**Uzmanies!** Nepastāv ANA negatīvs SSV! ANA zemos titros ir bieži sastopama arī veseliem cilvēkiem (20–30 %), pat 3 % ir ANA titrs 1 : 320!

- SSV (aptuveni 70 %) tipiskas ir **antivielas pret dubultspirāles DNS** (Anti-dsDNS-av). Titrs korelē ar slimības aktivitāti, pieaug, ja skartas nierēs vai centrālā nervu sistēma.
- **Anti-Sm** (aptuveni 30 %) antiviēlām nav saistības ar konkrētu klīnisko ainu, bet ir specifiskas SSV.
- **Anti-Ro** (SSA) (60 %) un retāk anti-La (SSB) (20 %) novēro subakūtas ādas formas gadījumā.
- Anti-C1q-antivielas korelē ar slimības aktivitāti.
- **Antifosfolipīdu antivielas** (APA) (35 %):
  - antikardiolipīnu antivielas, anti bēta2-glikoproteīna antivielas. Antivielas pret fosfatidilserīnu (respektīvi IgG, IgM);
  - *Lupus* antikoagulanta pagarināts aPTT kā skrīninga tests. Pacientiem ar augstiem APA titriem ir palielināts risks attīstīties **antifosfolipīdu sindromam ar triādi: arteriālas un/vai venozas trombozes, aborti un trombocitopēnija** (tālāk sk. "Antifosfolipīdu sindroms").
- Iespējamās antivielas pret asinsreces faktoriem (piemēram, anti-F VIII antivielas ar iespējamu hemofiliju).
- Palielināts cirkulējošo imūnkompleksu līmenis.

## 3. Bieži autoantivielu inducēta citopēnija:

- pozitīva Kūmsa testa hemolītiska anēmija (diferenciālā diagnoze – anēmija pie hroniska iekaisuma);
  - leikopēnija (< 4000/mkl);
  - limfopēnija (< 1500/mkl);
  - trombocitopēnija (< 100 000/mkl).
4. Iespējama patoloģiska urīna atrade, ja skartas nierēs: dismorfi eritrocīti? Diska elektroforēze, 24 h urīna savākšana (kreatinīna klīrenss, proteinūrija).

## Slimības gaitas veidi

1. **Akūta ādas sarkanā vilkēde:** skar lielākoties tikai ādu; laba prognoze.
2. **Hroniska diskveida sarkanā vilkēde:**
  - lokalizēta forma (90 % skar galvas ādu);
  - diseminēta forma (ķermenis, augšdelmi): sāpīgs plankums, ko veido hiperkeratoze ar sārtu, iekaisīgu apmali un centrālu atrofiju. Prognoze labvēlīga, jo 95 % gadījumu skar tikai ādu.
3. **Subakūta ādas sarkanā vilkēde:** šī forma, ņemot vērā klīnisko ainu un prognozi, ieņem vidējo pozīciju. Raksturīgi:

- vispārējs vājums, artralģijas, mialģijas;
- ādas pārmaiņas;
- iespējams Šēgrēna sindroms.

Nieru bojājums attīstās reti. Vairākumam pacientu ir HLA-DR3 un ANA ar anti-Ro specifitāti (SSA), turpretī lielākoties nav anti-dsDNS antivielas.

4. **Sistēmiska sarkanā vilkēde:** šo formu visbiežāk definē pēc *SLICC* kritērijiem (sk. tālāk). Tā kā bieži tiek skarti iekšējie orgāni, prognoze ir nopietna, un līdz ar citiem faktoriem to galvenokārt nosaka nieru bojājuma pakāpe.

#### Diferenciālā diagnoze

- RA, citas kolagenozes;
- asinsainas izmaiņu gadījumā: hematoloģiskas slimības;
- nieru bojājuma gadījumā citas ģenēzes nieru slimības;
- neiroloģiska bojājuma gadījumā citas ģenēzes neiroloģiskas slimības;
- primārs antifosfolipīdu sindroms bez SSV;
- **medikamentozi ierosināta vilkēde**, piemēram, prokaīnamīds (20 %), hidralazīns (10 %), protonu sūkņa inhibitori (PSI), metildopa, fenitoīns, neiroleptiķi, minociklīns, etanerceptis, infliksimābs. Parasti raksturīgi **poliartrīta un poliserozīta (pleirīta / perikardīta) simptomi**. Visiem pacientiem atrod ANA un galvenokārt arī **antihistonu** antivielas. Anti-dsDNS netiek atrastas!

Idiopātiska SSV	Medikamentozi ierosināta vilkēde
Anti-ds DNS antivielas	Antihistonu antivielas
Bieži HLA-DR2 un DR3	Bieži HLA-DR4
Skar CNS līdz 60 % gadījumu	Reti tiek skarta CNS
Nieres skartas vairāk nekā 60 % gadījumu	Nieres skartas reti. Būtiska ir iepriekš lietoto medikamentu anamnēze! Izzūd, pārtraucot lietot medikamentus

**Anamnēze** Neiroleptiķi un antikonvulsanti arī var izraisīt medikamentu inducētu SSV, tamdēļ šo medikamentu lietošanas gadījumā nepieciešams domāt par šo diferenciāldiagnozi!

**Diagnostika** SLICC klasifikācijas kritēriji SSV (*Systemic Lupus International Collaboration Clinics, SLICC, 2019*):

### Iekļaušanas kritērijs

Antinukleārās antivielas (ANA) ar titru  $\geq 1 : 80$  uz HEp-2 šūnām  
vai līdzvērtīgs pozitīvs tests (jebkad)



Ja tā nav, neklasificēt kā SSV  
Ja tā ir, izmanto papildu kritērijus



### Papildu kritēriji

**Neskaitiet kritērijus, ja ir ticamāks skaidrojums nekā SSV.**

**Pietiek ar kritērija esību vismaz vienā gadījumā.**

**SSV klasifikācijai nepieciešams vismaz viens klīniskais kritērijs  
un summāri  $\geq 10$  punkti.**

**Kritērijiem nav jānoris vienlaikus.**

**Katrā domēnā kopvērtējumā tiek ieskaitīts tikai visaugstākais svērtais kritērijs.**



Klīniskie domēni un kritēriji	Punkti	Imunoloģiskie domēni un kritēriji	Punkti
<b>Konstitucionāls</b> Drudzis	2	<b>Antifosfolipīdu antivielas</b> Antikardioliipīna antivielas VAI $\beta$ 2-glikoproteīna antivielas, VAI Lupus antikoagulants	2
<b>Hematoloģisks</b> Leikopēnija	3	<b>Komplementa proteīni</b> C3 vai C4	3
Trombocitopēnija	3	C3 un C4	4
Autoimūna hemolīze	4		
<b>Āda-ģlotāda</b> Rētas nesaturoša alopēcija	2	<b>SSV specifiskas antivielas</b> Anti-dsDNS antivielas VAI	6
Mutes čūlas	2	Anti-Smita antivielas	
Subakūta ādas VAI diskveida sarkanā vilkēde	4		
Akūta ādas vilkēde	6		
<b>Serozie apvalki</b> Pleiras vai perikarda izvīdums	5		
Akūts perikardīts	6		
<b>Muskuloskeletālā sistēma</b> Locītavu bojājums	6		
<b>Nieres</b> Proteinūrija $> 0,5$ g/24 h	4		
Nieru biopsijā II vai V klases vilkēdes nefrīts	8		
Nieru biopsijā III vai IV klases vilkēdes nefrīts	10		



**Klasificējiet kā SSV ar punktu skaitu 10 vai vairāk, ja ir izpildīts sākuma kritērijs.**

**Terapija Starpdisciplināra terapija** attiecīgi katrai slimības stadijai:

- **Medikamentu izraisītas vilkēdes gadījumā** pārtraukt lietot slimību izraisošo medikamentu.
- **Ādas vilkēdes gadījumā** retinoīdi, UV staru aizsargkrēms, topiskie steroīdi, iespējams, takrolims 0,1 %.
- **SSV gadījumā:**
  - **Aizsardzība pret gaismu** (SPF 60), UV staru ietekme pat caur stiklu var izraisīt uzliesmojumu.
  - **Viegli gadījumi bez viscerālo orgānu iesaistes:** NPL un hidroksihlorokvīns; pasinājuma gadījumā īslaicīgi kortikosteroīdi. Imūnsupresanti, ja steroīdu deva slimības kontrolei ir pārāk liela vai attīstās steroīdu nepanesība. Ikvienam SSV pacientam panesamības gadījumā jālieto hidroksihlorokvīns, jo tam piemīt pretiekaisuma un antitrombotisks efekts (samazina mirstību, slimības aktivitāti un orgānu bojājumu).
  - Belimumabs (*Benlysta*<sup>®</sup>) ir pirmās izvēles bioloģiskais medikaments, ko pievieno standartterapijai SSV pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, bet bez nieru un nervu sistēmas bojājuma. Belimumabs ir monoklonāla antivielas, kas bloķē B limfocītu stimulatoru.

**Uzmanies!** Līdz belimumaba darbības sākumam paiet trīs vai vairāk mēneši, tādēļ tikai noteiktos apstākļos izmantojams akūtai terapijai.

- **Smagi gadījumi ar dzīvībai svarīgu orgānu iesaisti:** lielu devu prednizolona pulsa terapija un/vai imūnsupresīvie medikamenti. Vidēji smagos gadījumos azatioprīns, MTX vai ciklosporīns A, ciklofosfamīda terapija (sk. *lupus* nefrīta terapiju). Mikofenolāta mofetilū izmanto, ja pārējie medikamenti neefektīvi vai ir absolūtas kontrindikācijas to lietošanai. Tāpat smagas gaitas gadījumā kā alternatīva terapija tiek apsvērta rituksimaba uzsākšana. Noris klīniskie pētījumi par *Epratuzumab* (anti-CD-22-Av), *Atacicept* (APRIL/BLyS-blokāde) un *Sifalimumab* (anti-IFNalfa-Av) lietošanu SSV ārstēšanā.
- **Svarīga ir agrīna kardiovaskulāro riska faktoru koriģēšana** (smēķēšana, hipertensija, hiperlipoproteinēmija).
- **Optimāla antihipertensīvo medikamentu terapija** ir svarīga nieru funkcijas saglabāšanai!
- Antifosfolipīdu sindroma terapija: sk. attiecīgo apakšnodaļu.
- **Osteoporozes profilakse** (ar kalciju bagāts uzturs / aizvietošana un D<sub>3</sub> vitamīns).

### **SSV un grūtniecība**

- ▶ Grūtniecība pacientēm ar SSV būtu jāplāno tikai pilnīgas *lupus* nefrīta remisijas gadījumā. Nieru funkcijai un asinsspiedienam jābūt stabiliem. Aktīva SSV pacientei palielina nelabvēlīga grūtniecības iznākuma risku.
- ▶ Nepieciešama cieša ginekologa, reimatologa un nefrologa uzraudzība. Svarīga ir laba hipertensijas kontrole. Preeklampsijas risks ir 15 %, bet *lupus* nefrīta gadījumā – 60 %. Antifosfolipīdu antivielas izteikti paaugstina preeklampsijas un aborta attīstības risku.

Šīm pacientēm iesaka kombināciju ar acetilsalicilskābi un mazmolekulāro heparīnu, monitorējot tā darbību un nosakot anti-Xa-faktoru.

- ▶ Grūtniecēm nebūtu jāuzsāk ciklofosfamīdu, MMF, AKE inhibitoru un ARB lietošana.
- ▶ Terapija ar hidroksihlorokvīnu grūtniecības laikā jāturpina (arī azatioprīns vai ciklosporīns A noteiktu indikāciju gadījumā).
- ▶ Pacientēm ar *lupus* nefrītu, kurām, saņemot MMF, iestājas grūtniecība, būtu jāmaina terapija uz azatioprīnu. (Detalizēti sk. vadlīnijās internetā un [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de))

**Jaundzimušo *lupus* sindroms:** pasīvi iegūta autoimūna slimība jaundzimušajiem, kuru mātēm ir anti-Ro (SSA) vai anti-La (SSB) antivielas asinīs (izraisa placentāra pārvade). Sindromam raksturīgs ādas bojājums, sirds ritma un vadīšanas izmaiņas un aknu bojājums. 2 % veidojas iedzimta AV blokāde, kas var būt nepārejoša, tamdēļ kontrolēt augļa sirdstoņus no 16. grūtniecības nedēļas (bradikardija?).

**Prognoze** Pat ar izteikti dažādu slimības gaitu 10 gadu dzīvildze SSV gadījumā mūsdienās ir virs 90 %. Tomēr mirstība, salīdzinot ar veselajiem, ir 2–4 reizes lielāka. Visbiežākie nāves iemesli: kardiovaskulāras slimības (sevišķi KSS / miokarda infarkts), infekcijas, urēmija, neiroloģiskas komplikācijas, trombembolijas.

## **Lupus nefrīts (LN)** [M32.1+N08.5\*]

- Nozīmīga orgānu manifestācija SSV gadījumā sastopama 40 % pacientu.
- LN būtiski pasliktina slimības gaitu un mirstību. Aptuveni 30 % terapija nav efektīva, daudziem tā ir novēlota!
- Tipiski veidojas imūnkompleksu glomerulonefrīts ar mezangiālu un subendoteliālu imūnkompleksu izgulsnēšanos (sevišķi DNS/anti-DNS-kompleksi).
- Var attīstīties dažādu veidu glomerulārs bojājums.
- Konstatē variablas klīniskās un laboratorisko analīžu pazīmes.
- LN ir saistīts ar anti-ds-DNS antivielām.

### **Atjaunotā Pasaules Veselības organizācijas klasifikācija 2004**

**I klase:** minimāls mezangiāls LN: normāli kamoliņi gaismas mikroskopā, bet imūnfluorescences mikroskopijā – mezangiāli imūnie izgulsnējumi (agrīnākā un vieglākā subforma).

**II klase:** mezangiāls proliferatīvs LN: mezangiāla proliferācija, kas izpaužas kā hiperceļularitāte vai matricas izplešanās; laba prognoze.

**III klase:** fokāls LN: aktīvs vai neaktīvs fokāls, segmentāls vai globāls endo- vai ekstracapilārs glomerulonefrīts, skarti mazāk par 50 % glomerulu, tipiski ar fokāliem subendoteliāliem imūnkiem izgulsnējumiem ar vai bez mezangija pārmaiņām.

- III (A) klase: aktīvs bojājums: fokāls proliferatīvs LN.
- III (A/C) klase: aktīvs un hronisks bojājums: fokāls proliferatīvs un sklerozejošs LN.
- III (C) klase: hronisks inaktīvs bojājums ar glomerulu rētām: fokāls sklerozejošs LN.

**IV klase:** difūzs LN: aktīvs vai neaktīvs difūzs, segmentāls vai globāls endo- vai ekstrakapilārs glomerulonefrīts, kas skar 50 % vai vairāk glomerulu, tipiski ar difūziem subendoteliāliem imūnkompleksiem, ar vai bez mezangiālām pārmaiņām.

**IV klases difūzs segmentāls (IV-S) vai globāls (IV-G) LN:**

(A): aktīvs / proliferatīvs bojājums;

(C): hronisks / neaktīvs bojājums;

(A/C): aktīvs un hronisks bojājums.

**V klase:** membranozs LN: subepiteliāli imūnie izgulsnējumi. V klases LN var būt kombinācijā ar III vai IV klasi un ar izteiktu sklerozi.

**VI klase:** izteikts sklerozējošs *lupus* nefrīts, kad 90 % vai vairāk glomerulu ir globāli sklerozēti bez aktivitātes.

**Klīniskā aina**

- Asimptomātiska proteinūrija un/vai glomerulāra hematūrija: graudainie cilindri un/vai akantocīti urīna sedimentā.
- Akūts nefrītisks sindroms.
- Nefrotisks sindroms.
- Ātri progresējošs glomerulonefrīts.
- Hroniska nieru slimība.
- Renoparenhimatoza hipertensija.

**Diagnostika** Perkutāna nieru biopsija ir indicēta visiem pacientiem ar akantocītiem un/vai eritrocītu cilindriem urīna sedimentā un/vai nozīmīgu proteinūriju ( $\geq 1$  g/24 h).

Pamatojums:

1. Precizēt LN klasi.
2. Noliegt citu slimību esamību, piemēram, trombotisko mikroangiopātiju.
3. Noteikt iekaisuma aktivitāti.

**Terapija**

**Vispārēji:** visiem pacientiem ar LN jāsaņem hlorohīns ( $1 \times 250$  mg/d) vai hidroksihlorokvīns ( $1 \times 200$  mg/d), tādējādi mazinot nieru funkcijas pasliktināšanos un uzlabojot prognozi.

Iesaka šādus papildterapijas paņēmienus: **optimāla antihipertensīvā terapija** (mērķis:  $< 130/80$  mm Hg, AKE inhibitori vai ARB kā pirmās izvēles preparāti), mazināt proteinūriju  $< 500$  mg/d, **kardiovaskulāro risku faktoru mazinoša terapija** (agrīna statīnu nozīmēšana, mērķis LDL  $< 100$  mg/dl; SSV un grūtniecība: sk. attiecīgo sadaļu).

**Minimāls mezangiāls LN (I klase):** kortikosteroīdi un imūnsupresīvā terapija indicēta tikai ekstrarenālo SSV izpausmju gadījumā.

**Mezangiāli proliferatīvs LN (II klase):** medikamentoza terapija ar kortikosteroīdiem un imūnsupresantiem pie proteinūrijas  $< 3$  g/d tikai tad, ja tas nepieciešams ekstrarenālo pamatslimības izpausmes dēļ. Ja proteinūrija  $\geq 3$  g/d, var sākt terapiju ar steroīdiem, iespējams, arī kalcineirīninhibitoriem (takrolims vai ciklosporīns A).

**LN III klase (A vai A/C), IV (A vai A/C) vai V:** intensīva imūnsupresantu kombināciju terapija:

- **Indukcijas terapija** Kaukāza rases pārstāvjiem: glikokortikoīdi un ciklofosfamīds pēc *Euro-Lupus*-protokola (sk. internetā). **Terapijas alternatīva:** zemu devu kombinācija ar takrolimu, MMF un glikokortikoīdiem.
- **Uzturošā terapija:** prednizolons (5–10 mg/d orāli) un azatioprīns (1,0–2,5 mg/kg/d orāli) vai prednizolons un MMF. Azatioprīna vai MMF nepanesības gadījumā var kombinēt prednizolonu ar ciklofosfamīdu vai takrolimu.
- Terapijas rezistents smags proliferatīvs LN: mainīt ciklofosfamīdu uz MMF, pievienojot metilprednizolonu pulsa terapijā vai rituksimabu, gammaglobulīnu intravenozi (sk. internetā).
- Sasniedzot pilnīgu remisiju, trīs līdz četrus gadus nepieciešams turpināt uzturošo imūnsupresīvo terapiju. Lietot pēc iespējas zemāku devu kortikosteroīdu. Pasliktinoties nieru funkcijai un/vai pieaugot proteinūrijai pie samazinātas imūnsupresīvās terapijas, nepieciešams atkal atsākt sākotnējo terapiju, ar kuru LN tika kontrolēts.
- Gadījumā, ja pilnīga remisija pēc 12 mēnešu uzturošās terapijas netiek sasniegta, nepieciešams veikt atkārtotu biopsiju pirms terapijas režīma maiņas.

**Izteikts sklerozējošs LN (VI klase):** nav sagaidāma nieru funkcijas uzlabošanās terapijas rezultātā, tādēļ imūnsupresīvo terapiju uzsākt tikai tad, ja tas nepieciešams ekstrarenālu SSV manifestāciju gadījumā.

### **Prognoze**

- Labvēlīgs prognostiskais rādītājs ir proteinūrijas samazināšanās uz pusi trīs mēnešu laikā.
- **Nelabvēlīgi prognostiskie rādītāji:**
  - seruma kreatinīns sākotnēji paaugstināts;
  - nefrotiskais sindroms;
  - renāla hipertensija;
  - pazemināts komplementa C3 līmenis;
  - III vai IV histoloģiskā klase, augsta aktivitāte.

## **Polimiozīts** [M33.2] un **dermatomiozīts** [M33.1]

**Definīcija Polimiozīts (PM):** iekaisīga sistēmiska slimība, kas skar skeleta muskulatūru, ar limfocitāru infiltrāciju (CD8+), sevišķi intrafascikulāri; nav asinsvadu iesaistes, nav imūnkompleksu izgulsnēšanās.

**Dermatomiozīts (DM):** miozīts ar ādas iesaisti, perifascikulāri infiltrāti, bieži lokalizēti perivaskulāri (B šūnas un CD4+ dendrītiskās šūnas, imūnkompleksu izgulsnēšanās).

**Epidemioloģija** Reta slimība, sievietēm divreiz biežāk nekā vīriešiem, bieži sastop HLA-B8 un HLA-DR3.

**Etioloģija** Nav zināma.



## Klasifikācija

1. **Idiopātisks PM** (30 %):  
galvenais simptoms: ekstremitāšu proksimālās muskulatūras vājums.
2. **Idiopātisks DM** (25 %):  
galvenais simptoms: muskuļu vājums (kā idiopātiska PM) un ādas bojājums.
3. **PM/DM ļaundabīgu audzēju gadījumā** (10 %).
4. **PM/DM ar vaskulītu bērnu vecumā** (5 %).
5. **PM/DM kolagenožu gadījumā** (“pārklāšanās slimība” jeb jaukta saistaudu sistēmas slimība).

## Klīniskā aina

1. **Ekstremitāšu proksimālo muskuļu iekaisums** ar muskuļu vājumu plecu / gūžu rajonā (100 %) un **pēcslodzes muskuļu sāpes** (60 %). Grūtības piecelties stāvus un pacelt rokas virs horizontālā līmeņa! Iespējams drudzis.
2. **Ādas pārmaiņas DM gadījumā**: violeti sarkana, tūskaina sejas eritēma, sevišķi periorbitāli (violeti aplī jeb “DM brilles”), raudulīga sejas izteiksme (“lillā slimība”), ēdes tipa bālganas līdz bāli sarkanas papulas uz pirkstu atliecējvirsmām (Gotrona (*Gottron*) papulas), palpatori sāpīgi nagu valnīšu hiperkeratozes (Keininga (*Keining*) pazīme), plaukstu delnas virsmu un pirkstgalu apsārtums un plaisas (“mehāniķa rokas”).
3. **Iekšējo orgānu iesaiste**:
  - **barības vads**: rīšanas grūtības (30 %), ko palīdz diagnosticēt barības vada manometrija;
  - **sirds**: intersticiāls miokardīts (30 %), iespējami sirds ritma un vadīšanas traucējumi, EKG izmaiņas;
  - **plaušas** (alveolīts, fibroze) aptuveni par 30 % samazināta vitālā kapacitāte, ja skarta diafragma.

Īpaša forma: **anti-Jo 1 sindroms**: miozīts, Reno sindroms, bieži artrīts, fibrozējošs alveolīts, plaušu fibroze.

## Laboratoriskā atrade

- paaugstināti nespecifiskie iekaisuma rādītāji, piemēram, EGĀ, iespējama leukocitoze u. c.
- muskuļu enzīmi (kreatīnkināze (KFK), glutamātoksacetāttransamināze (GOT), laktātdehidrogenāze).
- Autoantivielas: ANA (50 %), antivielas pret histidil-transferāz-RNS-sintetāzi (**anti-Jo 1**) 5 % DM un līdz 30 % PM gadījumā; anti-Mi2 (10 %); anti-PmScl (10 %), U1-RNS (15 %), anti-SRP (5 %, bieži sirds iesaiste), Anti-p155/140-Av pret TIF-1γ ar audzēju saistīta DM gadījumā.

**Secinājums** Tā kā arvien vairāk tiek atklāti specifiski mērķantigēni, ieteicams miozīta diagnostikā veidot speciālu “miozīta bloku”, jo ierastā ANA-/ENA diagnostika rada nespecifisku atradi.

## Diferenciāldiagnostika

- **Medikamentu izraisīta miopātija** (statīni u. c. holesterīnu mazinoši medikamenti, kortikosteroīdi (steroīdu miopātija), antiretrovirālā terapija, hlorokvīns / hidroksihlorokvīns) ar kreatīnkināzes paaugstināšanos.
- **Alkohola miopātija** (līdz 50 % pacientiem ar alkohola atkarību), iespējams, ar KFK paaugstinājumu.
- **Ieslēguma ķermenīšu miozīts** (*Inclusion body myositis*): reti, nesāpīga muskuļu slimība ar vairāk izteiktām distālām parēzēm; tipiski histoloģiskā aina ar neskaidriem ieslēgumiem.
- **Reimatiskā polimialģija**: sāpes un stīvuma sajūta plecu un/vai iegurņa apvidū (sk. nodaļu “Reimatiskā polimialģija”).
- **Muskuļu distrofija** (muskuļu atrofija, ģimenes anamnēze, elektromiogrāfijas (EMG) atrade).
- **Myasthenia gravis**

**Simptomi** Redzes dubultošanās, ptoze, slodzes atkarīgs muskuļu vājums, sevišķi rokās, tīma hiperplāzija (65 % gadījumu), timoma (15 % gadījumu).

**Diagnostika** Atrodamas autoantiviēlas pret postsinaptiskajiem acetilholīnreceptoriem (90 % gadījumu); *Prostigmin*<sup>®</sup> vai *Tensilon*<sup>®</sup> tests: pārejoša simptomu labošanās pēc holīnesterāzes inhibitoru saņemšanas; stimulācijas EMG atrade: amplitūdas samazināšanās.

- **Lamberta-Ītona (Lambert-Eaton) sindroms**: autoantiviēlas pret presinaptiskajiem Ca<sup>2+</sup> kanāliem.

**Sastop** Piemēram, kā paraneoplastisku sindromu sīkšūnu bronhiālas karcinomas gadījumā.

**Simptomi** Miastēnijai līdzīgs vājums ekstremitāšu proksimālajos muskuļos, apgrūtināta kāpšana pa kāpnēm, toties simptomu mazināšanās slodzes laikā.

**Diferenciāldiagnostika** Autoantiviēlas, EMG: amplitūdas pieaugums, noliegt bronhu karcinomu u. c.

- **Infekciozi miozīti** (Koksaki vīruss, trihinelloze, HIV).
- **Retākas diferenciālās diagnozes**: hipotireoze, metaboliskas miopātijas, amiotrofā laterālā skleroze (neiroģēnas izmaiņas EMG!).

## Diagnostika

- Klīniskā aina (muskuļu vājums).
- KFK līmeņa palielinājums.

**Uzmanies!** Bieži miozītu laikus nediagnosticē, bet interpretē kā aknu darbības traucējumus, jo tiek noteiktas tikai transamināzes un ne KFK.

- EMG.
- MR (T2 un STIR sekvenču: skarto muskuļu tūska, tauku deģenerācija T2 sekvenču).
- Muskuļu biopsija ar histoloģisko / imūnhistoloģisko analīzi.
- Audzēja meklēšana.

- Ehokardiogrāfija, krūškurvja rentgenogramma, ja iespējams, augstas izšķirtspējas DT krūškurvim, ja iespējams, fluora dezoksigliokozes pozitronu emisijas tomogrāfija (FDG-PET) audzēja izplatības noteikšanai.

**Terapija** Ar audzēju saistītas formas gadījumā nepieciešama audzēja specifiska terapija. Citos gadījumos steroīdi un, iespējams, imūnsupresanti: piemēram, azatioprīns, MTX vai ciklosporīns A. Otrās izvēles medikamenti: ciklofosfamīds, MMF, intravenozais imūnglobulīns, sirolīms, rituksimabs, ja nepieciešams, augstu devu ķīmijterapija ar autologo cilmes šūnu transplantāciju.

**Prognoze** Idiopātiskas slimības gadījumā pēc piecu gadu terapijas 50 % pilnīga remisija, 30 % daļēja remisija, 20 % progresē. DM biežāk nekā PM saistība ar ļaundabīgām slimībām. 70 % malignomu ir karcinomas: dzemdes kakla, plaušu, olnīcu, aizkuņģa dziedzera, urīnpūšļa, kuņģa adenokarcinoma.

## Progresējoša sistēmiska sklerodermija (PSS) [M34.0]

**Sinonīmi** Sistēmiskā sklerodermija jeb sistēmiskā skleroze (SSC).

**Definīcija** Saistaudu sistēmiska slimība ar kolagēna uzkrāšanos un fibrozes veidošanos ādā un iekšējos orgānos un obliterējošu angiopātiju ar fibrozi un mazo asinsvadu obliterāciju (sīpolu mizu angiopātija ar intimas proliferāciju) ar ādas un orgānu infarktiem.

**Epidemioloģija** Izplatība: 1–25 no 100 000 iedzīvotāju gadā, biežāk sievietēm 20–50 gadu vecumā; limitētā forma ir aptuveni trīsreiz biežāk sastopama nekā difūzā forma; sievietēm piecreiz biežāk nekā vīriešiem.

**Etioloģija** Nav zināma, bieža saistība ar HLA-DR5 difūzas formas gadījumā un HLA-DR1,4,8 limitētu formu gadījumā. Iespējama vides faktoru ietekme. Pētījumos novērota biežāka saistība ar silīcija dioksīda ekspozīciju (elektriķis, būvnieks, ogļraktuvju strādnieki, siltinātāju un sanitāro mezglu ierīkotāji).

**Patogēnēze** Fibroblastu regulācijas traucējumi, kas rada pastiprinātu kolagēna produkciju un obliterējošu angiopātiju. T šūnu nosacīta slimība, pavadoša neurodeģenerācija (traucēta peristaltika, vazospazms). Veidojas antivielas pret PDGF-receptoriem ar antagolistisku aktivitāti (citas funkcionāli aktīvas antivielas ir vērstas pret endotelīnu 1 un angiotenzīnu 2).

**Sastopamas piecas slimības gaitas formas (demonstrē klīnisko spektru):**

1. **Difūza sistēmiska skleroze** (dSSc, ap 33 %): PSS ar ģeneralizētu tūsku un sklerozi un iekšējo orgānu iesaisti: atrod anti-SCL70 (antitopoizomerāze 1) 40 % gadījumū.
2. **Limitēta ādas sklerodermija** (LSSc, ap 45 %) (agrāk nosaukums: *CREST* sindroms (*C* – *calcinosis*, *R* – *Raynaud phenomenon*, *E* – *esophageal dysmotility*, *S* – *sclerodactilia*, *T* – *teleangectasia*)): ādas kalcinoze, Reno sindroms, barības vada bojājums, sklerodaktīlija, teleangiektāzijas, bieži attīstās **pulmonāla hipertensija!**
3. Pārklāšanās sindroms (10 %): pozitīvas U1-RNS vai anti-Pm/Scl antivielas (70 %).
4. Nediferencēta sklerodermija (10 %).
5. Skleroze bez sklerodermijas (< 2 %): izolēta pirkstu tūska bez ādas sklerozes.

## Klīniskā aina

### 1. Ādas izmaiņu (100 %) trīs stadijas:

Tūska (piemēram, pietūkušas, cīšiņveida (*puffy fingers*) rokas), vēlāk indurācija un atrofija. Slimības sākumā galvenokārt skartas plaukstas, vēlāk progresija no perifērijas uz centru (diferenciāldiagnostika ar DM, kad tūska attīstās no centra uz perifēriju).

**Sekundārs Reno indroms** (95 %), kam raksturīgi bāli pirksti asinsvadu kontrakciju dēļ. Novēro tipisku trīs krāsu pāreju: vispirms bāli, tad cianotiski un visbeidzot reaktīvs apsārtums / hiperperfūzija; ar laiku āda kļūst blīva un nostiepta (sklerodaktilija). Mīksto audu, to skaitā cīpslu un saišu, fibroze rada to rigiditāti un nesāpīgas locītavu kontraktūras; reizēm čūlas (līdz 30 %), nekrozes (tā sauktās “žurku kodumu nekrozes”) un rētas pirkstu galos. Vēro rigīdu mīmiku, mutes atvēruma samazināšanos (mikrostomija), radiālu kroku veidošanos ap muti (“tabakdozes mute”); pigmenta izmaiņas, teleangiektāzijas.

**Tibjērža-Weisenbaha (*Thibierge-Weissenbach*) sindroms:** īpaša PSS forma ar mikrokalcinātiem zemādas audos (zemādas kalcinoze).

2. Artralģijas / artrīts (50–70 %), mialģija, iespējams miozīts. Izteikta Reno sindroma gadījumā attīstās pirkstu distālo falangu osteolīze.

### 3. Orgānu bojājuma izpausmes:

#### • Gremošanas trakts (80 %):

Novēro sausumu mutes dobumā, kas veicina kariesa attīstību, mēles saites sklerozešanos, barības vada motilitātes traucējumus ar rīšanas traucējumiem (var konstatēt barības vada rentgenā ar kontrastvielu): ir sieniņas stīvums, barības vada distālo divu trešdaļu paplašinājums ar peristaltikas traucējumiem (diagnostikā izmanto barības vada manometriju), refluksam raksturīgas sūdzības, “arbūza kuņģis”. Apakšējā gremošanas traktā attīstās zarnu pseidoobstrukcija (klīniski sākotnēji aizcietējumi, kam seko caureja), malabsorbcija vai pat kaheksija, reti inkontinence.

• **Fibrizējošs alveolīts un plaušu fibroze** (20–70 %; galvenokārt nespecifiskas intersticiālas pneimonijas tipa izmaiņas) ar restriktīva tipa ventilācijas traucējumiem (agrīna CO difūzijas kapacitāte samazinās). Mirstība saistībā ar pulmonālu hipertensiju / *cor pulmonale*, pneimoniju pievienošanos jau esošam plaušu bojājumam! Ir palielināts bronhokarcinomas attīstības risks.

• **Sirds iesaiste** (aptuveni 20 %): miokardīts, miokarda fibroze (bieži subklīniska) un sirds ritma traucējumi; iespējams perikardīts.

• **Pulmonāla arteriāla hipertensija** (PAH) (15 %); sevišķi LSS gadījumā, samazināta difūzijas kapacitāte pie normālas vitālās kapacitātes (nav restrikcijas!). Tālāka izmeklēšana ar EKG, sešu minūšu iešanas testu, ehokardiogrāfiju, nepieciešamības gadījumā sirds labās puses katetrizāciju.

• **Nieru iesaiste** (20 %) ar multipliem nieru infarktiem, nefrogēnu hipertensiju, mikroangiopātiju ar sklerodermijas nieru krīzes jeb akūtas nieru mazspējas attīstības draudiem (bez iepriekšējām nieru bojājuma pazīmēm). 50 % nāves gadījumu cēlonis ir nieru bojājums. ACE inhibitori uzlabo prognozi!

### Laboratoriskā atrade

- ANA (90 %) bieži ar homogēnu kodolu tipu, bez specifiskuma.
- Anti-SCL 70 atrod 40 % pie dSSc.
- ACA anticentromēru antivielas 70 % CREST sindroma gadījumā, respektīvi, LSSc.
- Anti-RNS-polimerāze (20 %): saistīta ar smagāku ādas un nieru bojājumu.
- Anti-PM-Scl (ap 5 %), Anti-U1-nRNP (ap 5 %), kas saistītas ar PM (pārklāšanās sindroms), fibrillarīna antivielas (ap 5 %), anti-Th (To) (ap 5 %), kas saistītas ar pulmonālu hipertensiju.

### Diferenciāldiagnostika

- **Lokāla sklerodermija jeb morphaea:** norobežota ādas sklerodermija ar violetiem apļiem, nekad neskar plaukstu; neskar iekšējos orgānus; lokāli vēro dispigmentāciju ("piparu un sāls" pazīme).
- **Jauktas kolagenozes** (Šārpa sindroms): anti-U1RNP.
- **Sklerodermijai** raksturīga slimības aina ķīmisku vielu dēļ (piemēram, vinilhlorīds, silīcija dioksīds).
- **Eozinofils fascīts** (Šulmena (*Shulman*) sindroms): proksimālo ekstremitāšu pietūkums (neskar pēdas, plaukstu), eozinofilija asinsainā un eozinofils fascīts dziļajā ādas biopsijā.
- **Hronisks atrofisks akrodermatīts** Laimas boreliozes gadījumā.
- **Reno sindroma** diferenciālā diagnoze (sk. atbilstošo sadaļu).
- **Nefrogēna sistēmiska fibroze** (NSF): attīstās reti. To sastop gandrīz tikai pēc gadolīniju saturošas kontrastvielas gadodiamīda un gadopentētāt-dimeglumīna ievades, ja vienlaikus pastāv smagi nieru funkcijas traucējumi (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Klīniskā aina** Tūska, nieze, sāpes, simetriskas eritematozas vai hiperpigmentētas ādas plātnes uz distālajām ekstremitāšu daļām. Ādas biopsijā: proliferējoši fibrocīti, sabiezētas kolagēna šķiedras epidermā un zemādā.

**Terapija** (eksperimentāli) Imatinibs, nātrija tiosulfāts, obligāti īslaicīga dialīze pēc gadolīnija ekspozīcijas.

**Uzmanies!** Ievērot piesardzību, izmantojot gadolīniju MR riska grupas pacientiem! Konstatēts, ka gadolīnijs neatgriezeniski nosēžas nervu šūnās!

### Diagnostika

- **Klīniskā aina** (Reno sindroms, ādas izmaiņas).
- **Laboratoriski** (ANA, iespējams anti-SCL70, ACA).
- **Kapilaroskopija** (nagu gultnes mikroskopija):
  - "lēna tipa": dilatēti lieli kapilāri, samazināts kapilāru blīvums,
  - "aktīva tipa": avaskulāru laukumu palielināšanās, asinsizplūdumi u. c.
- Iespējams veikt ādas biopsiju (ja neskaidra diagnoze), kas uzrāda tipiskās izmaiņas tikai **pirms** terapijas uzsākšanas.
- **Plaukstu rentgenogramma:** iespējami kalcifikātu izgulsnējumi (ādas kalcinoze) un akroosteolīze.

- **Diagnostika, lai precizētu orgānu iesaisti:** kreatinīna klīrenss, urīna analīze, plaušu funkcionālā diagnostika ar difūzijas kapacitāti, ehokardiogrāfija, ja nepieciešams, labās puses sirds katetrizācija, barības vada diagnostika u. c.

### ACR / EULAR klasifikācijas kritēriji sistēmiskai sklerozei (2012)

Kritēriji	Apakškritēriji	Punkti
Pirkstu ādas sabiezēšanās	Abās plaukstās līdz proksimālajām MKF locītavām	9
Pirkstu ādas sabiezēšanās	Uztūkuši pirksti Viss pirksts, distāli līdz MKF locītavām	2 4
Bojājums pirkstu galos	Pirkstu čūlas Rētu bedrītes	2 3
Teleangiektāzijas	–	2
Nagu vaiņa kapilāru izmaiņas		2
Plaušu bojājums	Pulmonāla hipertensija un/vai intersticiāla plaušu slimība	2
Reno sindroms	–	3
Ar sklerodermiju saistītas antivielas	Anti-centromēru, Anti-topoizomēraze I (anti-Scl-70) vai anti-RNS-polimēraze III	3
<b>Deviņi vai vairāk par deviņiem punktiem kvalificējami kā sistēmiska sklerodermija (sensitivitāte un specifitāte apmēram 90 %)</b>		

### Terapija

- **Simptomātiska terapija:** fizikālas procedūras, lai izvairītos no kontraktūru un čūlu veidošanās, limfodrenāža, siltu eļļu / parafīna un skābekļa vannas un viegla infrasarkanā staru A hipertermija; pie mutes atvēruma samazinājuma katru dienu stiepšanas vingrinājumi un mutes dobuma regulāra kopšana.
  - **Reno sindroms:** vispārēji: nikotīna aizliegšana, izvairīšanās no aukstuma, sildošs apģērbs, nelietot bēta blokatorus, rekomendē nifedipīna grupas kalcija antagonistus, AKE inhibitorus (**Uzmanies!** Hipotensijas draudi!), nitrātus saturošas ziedes lokāli. Iespējams uzlabot perfūziju (akrāli, hepatiski, renāli), izmantojot N-acetilcisteīnu. Smagos gadījumos: PDE (fosfodiesterāzes)-5 inhibitori, iloprosts intravenozi.
- **Pirkstu čūlas:** iloprosts intravenozi (akūti), PDE-5-inhibitori (akūti), bosentāns (profilakse).
  - AKE-inhibitori darbojas nefroprotektīvi un ir nepieciešami nieru krīzes gadījumā, jo mazina nieru bojājuma progresiju!**
- **Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH):** endotēlīna antagonisti, PDE-5-inhibitori, riociguats, epoprostenols intravenozi, iloprosts intravenozi (akūti), nepieciešamības gadījumā arī kombinācijas (sk. nodaļu PAH).
- **Agrīnas tūskas** fāzes gadījumā uzsākt glikokortikoīdu terapiju (maksimums, 15 mg prednizolona dienā); pēc iespējas īslaicīgāk, jo pastāv nieru krīzes attīstības draudi, ja uzsāk augstu devu steroīdu lietošanu!

- **Imūnsupresanti smagas gaitas gadījumā:** piemēram, metoreksāts, ciklofosfamīds (CYC), MMF. Ja izteikts plaušu bojājums (alveolīts / fibroze), uzsākt vai nu ciklofosfamīda bolusterapiju (vispirms 6 ×), vai MMF (2–3 g/d).
- **Izteiktas ādas kalcinozes gadījumā:** iespējams, minociklīns.
- **Gremošanas trakta bojājums:** protona sūkņa inhibitori (reflukss, čūlas); ja attīstās tievo zarnu bakteriāla kolonizācija (disbakterioze), uzlabojumu var sniegt intermitējoša antibakteriāla terapija.
- **Terapija refraktāras slimības gaitas un nelabvēlīgas prognozes gadījumā** (ātra progresija, anti-SCL-70 antivielas, difūzs ādas bojājums, plaušu bojājums, PAH, nieru krīze, pigmentācijas izmaiņas, malabsorbācija) iespējama autologa cilmes šūnu transplantācija specializētos centros. Tas ilgtermiņā rada izteikti augstāku izdzīvošanas iespēju, toties īsākā laika posmā arī nozīmīgu ar terapiju saistītu mirstību (ap 5 %). Smaga plaušu bojājuma gadījumā iespējama plaušu transplantācija.
- Eksperimentāli: rituksimabs, tocilizumabs.

**Prognoze** Dažāda un ir atkarīga no orgānu bojājuma pakāpes (sirds, plaušas, nieres), 10 gadu dzīvildzes rādītāji difūzas formas gadījumā ir aptuveni 70 %. Arī sklerodermijas gadījumā ir palielināts kardiovaskulāro notikumu (relatīvais risks (RR) = 4,0 miokarda infarkta attīstībai) un osteoporozes attīstības risks.

## **Šēgrēna sindroms (ŠS)** [M35.0]

**Definīcija** Hronisks asaru un siekalu dziedzeru iekaisums ar iespējamu citu eksokrīno dziedzeru iesaisti ar **diviem galvenajiem simptomiem:** “sausas acis un sausa mute”.

- Sausais kserokonjunktivīts ar kseroftalmiju (acu sausums).
- Samazināta siekalu dziedzeru sekrēcija ar kserostomiju (mutes sausums).

**Histoloģija** Limfocitāra siekalu un asaru dziedzeru infiltrācija.

### **Etioloģija**

1. **Primāra forma:** cēlonis nav zināms.
2. **Sekundāras formas:** “sausais” sindroms reimatoīdā artrīta vai citu kolagenožu, arī B vai C hepatīta un primāras biliāras cirozes gadījumā.

**Epidemioloģija** Izplatība (Vācijā) 0,2 %, sastopamība: 4 no 100 000 gadā; sievietēm 20 reizi biežāk nekā vīriešiem, nereti saistība ar HLA-DR2 un -DR3.

**Klīniskā aina** “Sausais” sindroms, kas izpaužas ar sūdzībām par **sausumu acīs** (dedzināšana, svešķermeņa sajūta u. c.), mutē un citur gļotādās; izmainītu dziedzeru uzbūvi, progresējošu kariesu (60 %), **pieauss siekalu dziedzeru tūsku** (līdz 50 %), Reno sindromu (40 %), **artrītu** (70 %), limfadenopātiju (20 %), ezofagītu, noslieci uz alerģijām, celiakiju (10 reizi biežāk) un limfomu (līdz 20 reizēm biežāk) un nogurumu.

### **Komplikācijas**

- Radzenes čūlas.
- Iekšējo orgānu iesaiste:
  - plaušas (aptuveni 25 %): intersticiāla plaušu slimība (parasta intersticiāla pneimonijs (PIP) vai limfocītiska intersticiāla pneimonijs (LIP));

- nieres (aptuveni 10 %): 50 % glomerulonefrīts, 35 % tubulointerstiāls nefrīts, iespējama tubulāra acidoze;
- vaskulīts (aptuveni 10 %).
- Malignas limfomas attīstība (MALT-NHL, aptuveni 5 %).
- Neiroloģiski simptomi: perifēra neiropātija (5 %), CNS iesaiste (līdz 25 %), iekšējās auss bojājums un dzirdes traucējumi (aptuveni 25 %).

**Laboratoriskā atrade** Palielināts EGĀ, leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija (fakultatīvi).

#### **Imunoloģiskā atrade:**

- hipergammaglobulinēmija;
- palielināts RF (līdz 50 %);
- SS-B (anti-La)-antivielas (līdz 70 %);
- SS-A (anti-Ro)-antivielas (līdz 70 %);
- Antivielas pret siekalu dziedzeru izvadu epitēlija šūnām vai muskarīna receptoriem (anti-M3), anti-alfa-fodrīna-antivielas.
- Krioglobulīni.

#### **Diferenciālā diagnostika**

- **Citas ģenēzes kserostomija:** vecums (līdz 30 % vecāki par 65 gadiem), samazināts uzņemtā šķidruma daudzums, kaheksija, **siekalu dziedzeru slimības** (iekaisums, audzējs, radiācija), **medikamenti** ar antiholīnērgisku darbību (atropīns, spazmolītiķi, antihistamīni, tricikliskie antidepresanti u. c.); hroniska recipienta-donora slimība u. c.
- **Citas ģenēzes kseroftalmija** (relatīvi bieži): medikamenti (sk. iepriekš), liels vecums, A vitamīna trūkums, sauss gaiss, kondicionētāji u. c.
- Sarkoidoze, C hepatīts, eksoftalms, cukura diabēts, HIV, limfoma, iepriekšēja apstarošana.

#### **Diagnostika**

- **Klīniskā aina (“sausais” sindroms).**
- **Acu ārsta apskate:** izmeklēšana ar spraugas lampu (keratīts) un asaru sekrēcijas pārbaude:
  - **Širmera (Schirmer) tests:** apstiprina samazinātu asaru sekrēciju, ieliekot filtrpapīra strēmeli aiz apakšējā plakstiņa pēc radzenes anestēzijas veikšanas. Tests ir pozitīvs, ja uz strēmeles mitrā daļa pēc 5 min ir < 5 mm.
- **Asaru plēvītes plīšanas laika tests** < 10 sekundēm.
- **Acu krāsošanas tests** (ar lizamīnzaļo vai fluorescīnu).
- **ORL ārsta apskate:**
  - **Saksona (Saxon) tests:** izmēra siekalu produkciju, nosverot vates bumbiņu, kas divas minūtes bijusi mutē.
  - Pieauss siekalu dziedzera un/vai zemžokļa dziedzera sonogrāfija.
  - Iespējama siekalu dziedzeru scintigrāfijas izmeklēšana ar <sup>99m</sup>Tc-pertechnetātu.
  - **Iespējama biopsija** no lūpu iekšējās daļas vai no palielināta siekalu dziedzera (sialadenīts ar limfocītu infiltrāciju).
- **Imunoloģiskā atrade** (sk. “Laboratoriskā atrade”).



## ACR / EULAR primāra Šēgrēna sindroma klasifikācijas kritēriji (2016):

Uz vismaz vienu no šiem jautājumiem jāatbild ar "jā":

1. Vai jums vismaz trīs mēnešus ilgi katru dienu ir bijusi pastāvīga, traucējoša sausuma sajūta acī?
2. Vai jums atkārtoti ir sajūta, ka acī ir smiltis vai svešķermeņi?
3. Vai jūs lietojat mākslīgās asaras vairāk par trim reizēm dienā?
4. Vai jums vismaz trīs mēnešus ir bijusi sajūta, ka mute ir sausa?
5. Vai jūs dzerat biežāk, jo jums ir problēmas norīt sausāku pārtiku?

Kritēriji	Punkti
Lūpu siekalu dziedzeri ar fokālu limfocitāru limfadenītu, fokusa punkti $\geq 1/4$ mm <sup>2</sup>	3
Anti-SSA/Ro pozitīvas	3
Acu krāsošanas testa rezultāts $\geq 5$ vismaz vienā acī	1
Širmera tests $\leq 5$ mm/5 min vismaz vienā acī	1
Nestimulēta siekalu izdala $\leq 0,1$ ml/min	1
<b>Ja ir četri vai vairāk punktu un atbildēts ar "jā" uz vismaz vienu jautājumu, slimība tiek klasificēta kā primārs Šēgrēna sindroms*.</b>	

\* Noliegšanas kritēriji: iepriekšēja galvas un kakla apstarošana, aktīva C hepatīta infekcija, AIDS, sarkoidoze, amiloidoze, donora-recipienta slimība, IgG4 saistīta slimība.

## Terapija

### 1. Sekundāru formu gadījumā ārstēt pamatslimību.

### 2. Simptomātiski:

#### ► Vispārēji paņēmieni (pacientu izglītošana):

- **Kserostomija / sausa mute:** daudz un bieži dzert, veicināt siekalu dziedzeru stimulāciju; piemēram, lietojot bezcukura košļājamo gumiju; mākslīgās siekalas. Rūpīga zobu kopšana, kariesa profilakse, regulāra zobārsta apmeklēšana. Bromheksīns un pilokarpīns (*Salagen*®) var veicināt siekalu un asaru sekrēciju.
- **Kseroftalmija / sausas acis:** mākslīgās asaras, pastiprināta gaisa mitrināšana; pasargāt acis no vēja un sausuma, izmantojot brilles; acis regulāri īslaicīgi aizvērt, nelietot holīnerģiskos preparātus!

Ja ar šiem paņēmieniem nepietiek, tiek ieteikta pretiekaisuma terapija (īslaicīgi kortikoidus saturoši acu pilieni, topiski ciklosporīns, bet ņemt vērā iespējamās blaknes un kontrindikācijas). Iespējams smagas gadījumos uz noteiktu laiku slēgt asaru izvadkanālu.

#### ► Sistēmiska terapija:

- **Hidroksihlorokvīns:** ja artrīts, hipergammaglobulinēmijas redukcijai.
- Imūnsupresīva terapija apsverama tikai tad, ja skarti iekšējie orgāni vai ir vaskulīts (azatioprīns, MTX u. c.).
- Rituksimabs tikai smagas gaitas gadījumā vai pie līdži pastāvošas B-NHL. Ir pieejami pirmie dati, kas norāda uz belimumaba (B limfocītu stimulācijas blokators) efektivitāti.

**Prognoze** Primārs ŠS vairākumā gadījumu ir ar labvēlīgu gaitu. Biežāka mirstība sastopama sakarā ar palielinātu limfomas biežumu (5 %) un viscerālo orgānu iesaisti (četrreiz palielināts mirstības risks, ja skar plaušas). Bieži atklāj lielšūnu difūzu B-NHL, MALT-limfomu vai marginālās zonas limfomu.

### **Šārpa (*Sharp*) sindroms** [M35.1]

**Sinonīms** Jaukta saistaudu sistēmas slimība (*mixed connective tissue disease, MCTD*).

**Epidemioloģija** Sievietēm deviņas reizes biežāk nekā vīriešiem.

Relatīvi labvēlīgi noritoša slimības gaita ar **simptomiem, kas pārklājas ar LED, sklerodermiju, polimiozītu un reimatoīdo artrītu**, tomēr nieru, sirds un CNS iesaiste attīstās reti. Bieži var būt trijzaru nerva (*n. trigeminus*) neiralģija. Tipiski vēro Reno sindromu kopā ar sklerodermijas tipa ādas izmaiņām ar roku pirkstu pietūkumu vai sklerodaktiliju. Diagnostiska ir **ANA** (antinukleāro antivielu) un to apakšklases RNP klātbūtne. Ādas biopsijā bieži atrod IgG-precipitātus uz keratinocītu kodoliem.

**Terapija** Pielāgo atkarībā no iesaistītajiem orgāniem un audiem, un to veic līdzīgi kā LED gadījumā.

# VASKULĪTI

**Informācija internetā:** Eiropas Vaskulītu biedrības vietnē [www.vasculitis.org](http://www.vasculitis.org)

**Definīcija** Imūnreaktīvs asinsvadu sienu iekaisums ar iesaistīto orgānu bojājumu. Klīnisko simptomu spektrs atkarīgs no skarto asinsvadu izmēra un orgānu bojājuma smaguma un lokalizācijas.

**Precizētā Čapelhilas konferences (International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides) definīcija (2012):**

Ne kā diagnostiski vai klasifikācijas kritēriji, tomēr vaskulītu iedalījumam var noderēt:

- **Lielo asinsvadu vaskulīti:**
  - milzu šūnu arterīts;
  - Takajasu (*Takayasu*) arterīts.
- **Vidējo asinsvadu vaskulīti:**
  - mezglainais poliarterīts (*polyarteritis nodosa*);
  - Kavasaki slimība (*morbus Kawasaki*).
- **Sīko asinsvadu vaskulīti:**
  - ANCA asociētie vaskulīti:
    - mikroskopiskais poliangīts;
    - granulomatoze ar poliangītu (*morbus Wegener*);
    - eozinofilā granulomatoze ar poliangītu (Čērdža-Štrausas (*Churg-Strauss*) sindroms).
  - Imūno kompleksu vaskulīts.
  - Anti-GBM-slimība (glomerulu bazālo membrānu).
  - IgA-vaskulīts (Šēnleina-Hēnoka (*Schönlein-Henoch*) purpura).
  - Krioglobulinēmiskais vaskulīts.
  - Hipokomplementārais urtikārais vaskulīts (anti-C1q-vaskulīts).
- **Dažāda izmēra asinsvadu vaskulīti:**
  - Kogana (*Cogan*) sindroms;
  - Behčeta slimība.
- **Orgānu vaskulīti:**

Piemēram, ādas sīko asinsvadu vaskulīts; primārs CNS vaskulīts.
- **Vaskulīti, kas saistīti ar sistēmiskām slimībām:**

Reimatoīdais vaskulīts, LED vaskulīts u. c.
- **Sekundārie vaskulīti** (B hepatīta, C hepatīta, jatroģēns, paraneoplastisks u. c.).

## I. Lielo asinsvadu vaskulīti

Vaskulīti, kas skar galvenokārt lielos asinsvadus – aortu ar tās galvenajiem zariem.

**Milzu šūnu arterīts (MŠA)** [M31.6] un  
**reimatiskā polimialģija (RPM)** [M35.3]

**Sinonīms** MŠA: galvas arterīts (*arteriitis cranialis*); Hortona temporālais arterīts (*arteriitis temporalis Horton*).

**Definīcija** Vidēji lielo un lielo artēriju granulomatozs arterīts, 50 % gadījumu attīstās milzu šūnas.

- **Milzu šūnu arterīts (MŠA) / arteriitis cranialis.** Manifestējas *a. carotis* baseinā (galvenokārt temporālās un acu artērijās, kā arī vertebrālās artērijās). Līdz 40 % gadījumu iesaistīts arī aortas loks, aorta un augšējo, retāk apakšējo ekstremitāšu artērijas.
- **RPM:** sāpes plecu un gurnu apvidus muskuļos, milzu šūnu arterīta abortīva forma ar iekaisuma pazīmēm aortas lokā / ekstremitāšu proksimālajās artērijās bez pārliecinošas sieniņu infiltrācijas. Muskuļu spēks saglabājas. Var kombinēties ar perifēru plauktu un to sīko locītavu tūska.

**Epidemioloģija** Biežākais no vaskulītiem (MŠA); galvenokārt gados vecākām sievietēm (75 %); izplatība uz 100 000 iedzīvotāju: līdz 50 gadu vecumam mazāk par pieci; līdz 60 – vairāk par 10; līdz 70 gadu vecumam – 40; līdz 80 gadu vecumam – līdz 50. RPM sastopamība pēc 50 gadu vecuma – 700!

**Etioloģija** Nav zināma (endogēna predispozīcija un eksogēnie infekciozie (?) palaidējme-hānismi).

**Patogēnēze** RPM gadījumā bieži atrod kombināciju ar vaskulītu, lielo locītavu sinovītu, kā arī bursītu (var atrast aktīvas vaskulāras dendrītiskās šūnas).

### Klīniskā aina

- **MŠA:** (aptuveni 50 % papildus atrod RPM)
  - **Pulsējošas (temporālas) vai jauna, nebijuša tipa vai lokalizācijas galvassāpes, iespējamas sāpes kožot** vai ilgstoši runājot (*m. masseter* sāpes, žokļa “klaudikācijas”, *claudicatio masticatoria*);
  - **Acu iesaiste līdz 40 %:** sāpes acīs, redzes traucējumi, *amaurosis fugax*, augsts redzes zuduma risks! Išēmiska *n. opticus* neiropātija, iespējama redzes dubultošanās (diplopija).
  - **Izmaiņas *a. temporalis*** (sabiezināta, lokāla eritēma, sāpes uzspiežot, iespējams pulsa zudums).
  - Ja skartas ķermeņa un ekstremitāšu lielās artērijas, iespējams aortas loka sindroms, asinsspiediena atšķirība starp abām rokām, klaudikācija rokās (sāpes muskuļos fiziskas slodzes laikā, ko atvieglo atpūta; 3–15 %); *mononeuritis multiplex*, transitora išēmiska lēkme (TIL)/apopleksija, KSS, vai ir stenotiski trokšņi? Ieteicama ekstremitāšu artēriju duplexsonogrāfija.

- **Reimatiskā polimialģija:** (aptuveni 20 % papildus ir *arteritis cranialis*).
  - Simetriskas **stipras sāpes plecos un / vai sprandā / gūžu apvidū un augšstilbos** (īpaši naktīs), spiediena sāpes skartajos muskuļos.
  - Rīta stīvums vairāk nekā stundu.
  - Tipiska RPM pazīme (USG un MRT) ir *subdeltoidea*, respektīvi, subakromeāls abpusējs bursīts.
- **Vispārējie simptomi:** nogurums, iespējams drudzis, apetītes un svara zudums, svīšana naktīs, depresija.

**Laboratoriskā atrade** Stipri paaugstināta EGR (vairāk par 50 mm pirmajā stundā; sāku- ma stadijā var būt normāla EGR). CRO paaugstināts, viegla leukocitoze un anēmija (**KFK ir normas robežās**, negatīvs RF vai autoantivielas).

### Diferenciāldiagnoze

- ▶ **Arteriitis cranialis:** citas ģenēzes galvassāpes, *amaurosis fugax a. carotis* slēguma sli- mības gadījumā.
- ▶ **RPM:** polimiozīts / dermatomiozīts (paaugstināts KFK), RA, īpaši vēlīns RA sākums, pa- raneoplastiska miopātija.

### Diagnostika

- ▶ **Arteritis cranialis – ACR diagnostiskie kritēriji** (jābūt trim vai vairāk no pieciem kri- tērijiem):
  1. Vecāks par 50 gadiem.
  2. Galvassāpes – radušās pēdējā laikā vai jauna veida galvassāpes.
  3. Izmaiņas temporālajā artērijā (sāpes uzspiežot, pavājinātas pulsācijas, pietūkums un lokāls apsārtums).
  4. EGR > 50 mm/h jau pirmajās stundās.
  5. Tipiskas histoloģiskās izmaiņas temporālās artērijas bioptātā.

**Uzmanies!** Pirms biopsijas jāveic krāsu duplexizmeklējums, lai noliegtu *a. carotis interna* augstas pakāpes stenozi ar kolaterālo cirkulāciju pa *a. carotis externa* → kontraindikācijas *a. temporalis* biopsijai. Tā kā vaskulītam ir raksturīgs segmentārs bojājums, bioptātam jābūt vismaz 20 mm garam.

- **Temporālo artēriju krāsu duplexsonogrāfija:** segmentāra smilšu pulksteņa vei- da stenoze un ehonegatīvs halo. Asinsvadu iekaisīgās tūskas (halo) dēļ asinsvadu nav iespējams pilnīgi nospiest. Tipiska halo un atbilstošas klīniskās ainas gadījumā biopsiju var neveikt.
- Ja nepieciešams, aizdomu gadījumā **veikt ekstremitāšu artēriju duplexsono- grāfiju vai skarto artēriju MR**. Aptuveni 50 % pacientu ar iesaistītiem ekstrakra- niāliem asinsvadiem var būt neizteikta temporālās artērijas biopsijas atbilde.
- Ja nepieciešams, **okulista konsultācija**.
- **PET-DT ar <sup>18</sup>F-FDG:** lai pierādītu aortītu.
- Pirmo gadu laikā pēc MŠA vai RPM diagnozes apstiprināšanas ir paaugstināts ļau- ndabīgo tumoru atklāšanas risks, tāpēc, nosakot diagnozi, ieteicama **izmeklēšana uz potenciāliem audzējiem**.

► **Reimatiskā polimialģija: ACR / EULAR klasifikācijas kritēriji (2012):**

**Atbilstīgie kritēriji:  $\geq 50$  gadu vecums, nesen sākušās sāpes abpusēji plecu un gurnu apvidū.**

- Rīta stīvums  $\geq 45$  min 2 punkti
- Negatīvs reimatoīdais faktors / anti-CCP 2 punkti
- Sāpes / stīvums muguras jostas daļā 1 punkts
- Nav skartas citas locītavas 1 punkts

**Plus izmaiņas sonogrāfijā** (bursīts, tenosinovīts, sinovīts):

- Viena pleca locītava\* un viena gūžas locītava\*\* 1 punkts
- abas plecu locītavas 1 punkts

RPM diagnozei  $\geq 5$  punktiem sensitivitāte ir 66 % un specifitāte 81 %.

\* *bursītis subdeloīda*, bicepsa cīpslas sinovīts, tenosinovīts;

\*\* gūžas locītavas sinovīts, trohantera muskuļa bursīts.

**legaumē!** Diagnosticējot RPM, ļoti svarīga ir anamnēze un klīniskā aina.

## Terapija

### Glikokortikosteroīdi:

**MŠA gadījumā sākotnēji prednizolons 1 mg/kg/dn** (*amaurosis fugax* gadījumā kortikosteroīdus lieto lielās devās i/v, 15 mg/kg – 3 dienas). Pēc klīniskas uzlabošanās pakāpeniska devas samazināšana līdz 5 mg/nedēļā; uzturošā deva  $\leq 7,5$  mg/dn vismaz 24 mēnešus, citādi ir recidīvu risks. Efektīva terapija MŠA gadījumā nodrošina pilnīgu simptomu izzušanu un iekaisuma rādītāju (EGĀ/CRO) normalizēšanos. Diagnozes noteikšana nedrīkst aizkavēt terapijas uzsākšanu.

**RPM gadījumā pietiekama sākotnējā deva parasti ir 15–20 mg/dn.** Lielākas devas bez pamatojuma nevajadzētu lietot, jo, no vienas puses, tas var izraisīt recidīvu risku paaugstināšanos (!) un, no otras puses, var tikt maskētas citas slimības (milzu šūnu arterīts, neoplāzijas). Kortikosteroīdu nepanesības gadījumā vai, ja nepieciešams lietot pārāk lielu uzturošo devu, var tikt lietota kombinācija ar imūnsupresīviem līdzekļiem (piemēram, metotreksātu), tādējādi samazinot steroīdu devu. **Mazu devu aspirīns** (100 mg/dn) mazina išēmiskās komplikācijas milzu šūnu arterīta gadījumā. Pret terapiju rezistentos gadījumos: tocilizumabs, iespējama terapija ar ciklofosfamīdu.

**Nem vērā!** Ja liela varbūtība pierādīt MŠA un pacientam ir jebkādi redzes traucējumi, nekavējoties uzsākt terapiju ar steroīdiem (iespējamā redzes zuduma riska dēļ). Potenciālās biopsijas aina pirmo 14 steroīdu terapijas dienu laikā netiks izmainīta. Ja dažu dienu laikā pēc kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas nenovēro būtisku uzlabošanos, diagnoze jāpārskata (audzēji, sepse)!

**Prognoze** Neārstēta MŠA gadījumā 30 % var rasties aklums, ar konsekventu terapiju prognoze relatīvi labvēlīga. Vidējais terapijas ilgums ar prednizolonu RPM gadījumā var būt 2–3 gadi. MŠA recidīvi – līdz 30 %, aptuveni 30 % slimības gaitā var rasties aortas aneirisma.

## **Takajasu (*Takayasu*) arterīts (TA)** [M31.4]

**Definīcija** Aortas un tās galveno zaru granulomatozs iekaisums. Attīstās galvenokārt pacientiem līdz 40 gadu vecumam. Var rasties skarto asinsvadu nosprostojums. Atkarībā no skarto artēriju lokalizācijas izšķir piecus tipus (pēc konferences Singapūrā 1995. gadā): I – aortas loka zari, IIa – augšupejošā aorta, aortas loks un to zari, IIb–IIa reģions plus krūškurvja lejupejošā aorta, III – krūškurvja lejupejošā aorta, vēdera aorta, nieru artērijas vai to kombinācija, IV – vēdera aorta, nieru artērijas vai abi, V – visa aorta un tās zari.

### **Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritēriji (1990):**

Trīs un vairāk kritēriju gadījumā specifitāte 98 %.

- Slimībai sākoties, jaunāks par 40 gadiem.
- Augšējo / apakšējo ekstremitāšu *claudicatio intermitens*.
- *A. brachialis* pulsa pavājināšanās / pulsa zudums (bezpulsa slimība).
- Asinsspiediena atšķirība uz abām rokām (> 10 mmHg).
- Troksnis uz asinsvadiem (piemēram, uz *a. subclavia*, aortas).
- Izmainīta angiogrāfijas atrade bez aterosklerozes vai fibromuskulāras displāzijas pazīmēm.

**Epidemioloģija** Reta slimība, sastopamība Eiropā un Ziemeļamerikā mazāk nekā viens uz 100 000 gadā. Biežāk novēro Ķīnā, Indijā, Japānā, Korejā, Taizemē, Āfrikā un Dienvidamerikā. Sievietēm aptuveni deviņreiz biežāk nekā vīriešiem.

### **Klīniskā aina**

1. **Fāze pirms pulsa izzušanas (preoklūzijas stadija):** pakāpenisks sākums vairāku gadu laikā; drudzis, nogurums, svara zudums, artralģijas, iespējamās galvassāpes.
2. **Pulsa trūkuma fāze (oklūzijas stadija):** pannikulīts, mezglainā eritēma (*Erythema nodosum*), Reno sindroms. *Claudicatio intermittens* veida sāpes (galvenokārt rokās). Ja skartas cerebrālās artērijas, var būt redzes traucējumi, sejas noteiktu reģionu “izkrišana”, koncentrēšanās traucējumi, sinkope, insults, simptomi kā KSS gadījumā un atbilstošo orgānu infarkta gadījumā.

**Laboratoriskā atrade** Būtiski paaugstināta EGR (bieži virs 50 mm/h), anēmija, leikocitoze.

**Diferenciāldiagnoze** Aterosklerotiskās slimības (KSS, PASS (perifēro artēriju slēguma slimība), TIL (transitoras išēmiskas lēkmes); MŠA u. c. vaskulīti.

### **Diagnostika**

- Anamnēze, klīniskā aina, laboratoriskie izmeklējumi (izteikti paaugstināta EGR).
- Krāsu duplekssonogrāfija: artēriju šķērsgrīzumā koncentriski, ehonegatīvi sienu sabiezējumi ar halo (“makaroni fenomēns”).
- DT vai MR asinsvadiem; <sup>18</sup>F-FDG-PET.

### **Terapija**

1. **Imūnsupresija:** glikokortikosteroīdi, MTX; rezerves līdzekļi: ciklofosfamīds, anti-TNF-a inhibitori.
2. **Aspirīns.**
3. **Stenozes likvidēšana (priekšnoteikums: atbilstošajā apvidū nav iekaisuma reakcijas):** PTA, stents, asinsvadu ķirurģija, nekad neveic bez imūnsupresijas! Augsts restenožu risks salīdzinājumā ar aterosklerozes terapijas pasākumiem.

**Prognoze** Ārstētiem labvēlīga (10 gadu mirstība < 10 %). Neārstētiem var attīstīties komplikācijas – KSS, miokarda infarkts, insults, PASS un citas asinsvadu sistēmas komplikācijas.

## II. Vidēja lieluma asinsvadu vaskulīti

Vaskulīti, kas skar galvenokārt vidēja lieluma artērijas, maģistrālās viscerālās artērijas un to zarus (viscerālās artērijas ar to primārajiem zariem). Var skart jebkura izmēra artērijas. Bieži var būt iekaisuma radītas aneirismas un stenozes.

### **Klasisks nodozais poliarterīts (cPAN)** [M30.0]

**Definīcija** Nekrotizējošs vidējo un sīko artēriju arterīts bez glomerulonefrīta vai vaskulīta arteriolās, kapilāros vai venulās. Nav saistības ar ANCA.

**Epidemioloģija** Sastopams: 5 no 100 000 gadā; vīriešiem trīsreiz biežāk nekā sievietēm.

**Etioloģija** B hepatīta infekcija, nav zināms cēlonis.

#### **Klīniskā aina Vispārējie simptomi:**

- drudzis, svara zudums (50 %), svīšana naktīs;
- **sāpes muskuļos un locītavās** (65 %);
- **kuņģa-zarnu trakta simptomi** (50 %): **kolikveida sāpes vēderā**; iespējams zarnu infarkts, asiņošana;
- sāpes sēkliniekos;
- **koronāro artēriju iesaistīšanās** (80 %): stenokardija, miokarda infarkts gados jauniem pacientiem;
- smadzeņu asinsvadu iesaistīšanās: insults gados jauniem pacientiem;
- **polineuropātija** (60 %), *mononeuritis multiplex*, epilepsija, psihoze.

**Nem vērā!** Tā kā slimība var skart daudzus orgānus, **klīniskā aina** ir daudzveidīga, un **diferenciālā diagnostika apgrūtināta**.

**Laboratoriskā atrade Iekaisuma rādītāji:** paaugstināti EGĀ/CRO, leukocitoze, granulocitoze, iespējams, trombocitoze, var būt pazemināts komplekments, ANCA – negatīvs, iespējams, pierādījumi par hepatīta B infekciju (ap 25 % gadījumu).

**Diferenciāldiagnoze** ietver šādu stāvokļu diferenciālo diagnozi:

- neskaidras sāpes vēderā;
- polineuropātija;
- neskaidrs drudzis.

#### **Diagnostika**

- Klīniskā aina / laboratoriskie dati.
- *A. lienalis* un *truncus coeliacus* arteriogrāfija ar norādījumiem par mikroaneirismām.
- Klīniski skartā orgāna biopsija (piemēram, ādas / muskuļu biopsija): par histoloģisko atradi skatīt ACR kritērijus.



**ACR kritēriji** (jābūt trim vai vairāk par trim no 10 kritērijiem)

1. Svara zudums > 4 kg.
2. *Livedo reticularis*.
3. Sāpes sēkliniekos.
4. Sāpes muskuļos, muskuļu vājums, muskuļu sāpes uzspiežot.
5. Mono- vai polineuropātija.
6. Diastoliskais TA > 90 mm/Hg.
7. Paaugstināts kreatinīns.
8. Pozitīvi B hepatīta testi.
9. Izmaiņas angiogrāfijā (aneirismas, stenozes, oklūzijas).
10. Histoloģijā asinsvadu sienīņu infiltrācija ar polimorfokodolainiem neitrofiliem leikocītiem.

### **Terapija**

- **Ar B hepatītu saistīts cPAN:** antivirālā terapija, terapija ar steroidiem un, iespējams, plazmas apmaiņa.
- **cPAN bez B hepatīta:** metotreksāts; progredientas gaitas gadījumā – ciklofosfamīds un kortikosteroīdi.

**Prognoze** Bez terapijas slikta; ar terapiju piecu gadu dzīvildze apt. 90 %.

### **Kawasaki (*Kawasaki*) sindroms** [M30.3]

**Definīcija** Vaskulīts, kas saistīts ar ādas-glotādu un limfmezglu sindromu un tipiski skar vidēja lieluma un sīkos asinsvadus. Bieži skarti koronārie asinsvadi. Var tikt skarta arī aorta un lieli asinsvadi. Parasti sākas bērna vecumā.

**Sastopamība** Biežākais vaskulīts bērna vecumā; 80 % pacientu jaunāki par pieciem gadiem.

**Etioloģija** Nav zināma.

### **Klīniskā aina Seši pamatsimptomi**

1. **Septiska temperatūra** (ilgāk par piecām dienām), kas nereaģē uz antibakteriālu terapiju.
2. Bieži abpusējs **konjunktivīts** ar pastiprinātu asinsvadu pilnasinību.
3. **Stomatīts** ar rīkles sienu apsārtumu un “aveņu mēle”, līdzīgi kā skarlatīnas gadījumā.
4. Plaukstu apsārtums (**palmarā eritēma**) un pēdu apsārtums (**plantāra eritēma**). Otrajā trešajā nedēļā no pirkstu galiem var sākties galvenokārt pusmēness veida ādas lobīšanās.
5. Polimorfa **eksantēma** uz ķermeņa.
6. **Kakla limfadenopātija (lielāka par 1,5 cm, galvenokārt vienpusēji!)** – 50 % gadījumu.

### **Laboratoriskā atrade**

**Aktivitātes rādītāji:** EGĀ, CRO, alfa2 globulīns, paaugstināti leikocīti un trombocīti.

**Antivielas pret endotēlija šūnām** (*anti-endothelial cell antibodies, AECA*).

**Komplikācijas** Aneurismas koronārajos asinssvados (20 %), retāk citās artērijās, koronārijs, miokarda infarkts.

**Diferenciāldiagnoze** Skarlatīna, infekciozā mononukleoze (EBV-infekcija).

**Diagnostika** Laboratoriskie rādītāji, EKG, ehoKG, iespējams, koronarogrāfija. Slimības diagnozes noteikšanai nepieciešami pieci no sešiem pamatsimptomiem vai četri pamatsimptomi un vienlaikus pierādījumi par aneirismām koronāros asinsvados (MRT).

**Terapija** Imūnglobulīns lielās devās intravenozi un acetilsalicilskābe (ASS) perorāli, iespējama intensīvāka antiagregantu lietošana, lai novērstu koronāras trombozes.

**Piezīme.** Kavasaki sindroma gadījumā ASS bērniem izņēmuma kārtā ir indicēta, bet citu ar drudzi norītošu slimību gadījumā ASS bērniem sakarā ar Reja (*Reye*) sindroma risku, nelieto. Kortikosteroīdu lietošana ir apšaubāma. Senākā literatūrā šī terapija netiek ieteikta.

**Prognoze** Letalitāte apt. 1 %, biežākais nāves cēlonis – miokarda infarkts.

### III. Sīko asinsvadu vaskulīts

#### Ar ANCA saistītais sīko asinsvadu vaskulīts

**definīcija** Ar ANCA saistītajam vaskulītam raksturīga antineitrofilo citoplazmatisko anti- vielu (ANCA) veidošanās, kas var būt reaktīvas vai nu pret proteināzi-3 (PR3-ANCA=cANCA ar citoplazmas fluorescenci), vai pret mieloperoksidāzi (MPO-ANCA=pANCA ar perinukleāru fluorescenci). ANCA antigēni ir neitrofilo granulu un monocitāro lizosomu sastāvdaļas. Ar ANCA saistītais vaskulīts ir idiopātiska multisistēmiska slimība, kas izraisa destruktīvu iekaisumu pārsvarā sīkajos asinsvados. Kā palaidējmehānisms (trigeris) var būt infekcijas, piemēram, stafilokoki. Nieres tiek skartas galvenokārt pacientiem ar MPO-ANCA, bet pacientiem ar PR3-ANCA pārsvarā novēro granulomatozu iekaisumu augšējos un vidējos elpceļos ar vai bez nieru iesaistīšanās. Ar ANCA saistītiem vaskulītiem patoģenēze un ārstēšana ir līdzīgi.

#### Granulomatoze ar poliangītu (GPA) [M31.3]

**Sinonīms** Vegenera slimība (*Morbus Wegener*).

**Definīcija** Nekrotizējošs vaskulīts galvenokārt sīkajos līdz vidēji lielos asinsvados ar čūlojošām, “kazeīnu” neveidojošām granulomām elpceļos (var skart degunu un tā blakusdobumus, vidusausis, mutes dobumu, rīkli un plaušas) un nieru iesaistīšanos līdz 70 % gadījumos.

**Epidemioloģija** Izplatība pieci no 100 000, sastop: 0,9 no 100 000 gadā.

**Etioloģija** Nav zināma, daļēji *Staph. aureus* izraisīta.

**Klīniskā aina Klīniskās stadijas (Eiropas Vaskulītu biedrības (EUVAS) definīcija)**

1. **Lokalizētā stadija:** augšējo un/vai apakšējo elpceļu iekaisums bez citas sistēmiskas manifestācijas:

- **Hronisks rinīts / sinusīts (> 90 %)** ar iesnām un asiņaini krevelainiem izdalījumiem, iespējama seglveida deguna deformācija, perforācija deguna starpsienā, **hronisks otīts**, iespējams arī mastoidīts.

- Čūlas mutē un rīklē.
  - **Apalji, fiksēti, nemigrējoši infiltrāti plaušās (60 %), iespējams, ar pseidokaverņu** (dobumu) veidošanos, iespējama zemmēles balsenes vai bronhu stenoze.
2. **Agrīna sistēmisko simptomu stadija:** jebkura manifestācija bez būtiska orgānu bojājuma vai dzīvības apdraudējuma.
  3. **Vispārēju bojājumu stadija:** nieru iesaistīšanās un citi nopietni orgānu bojājumi (kreatinīns serumā < 500 μmol/l [5,6 mg/dl]):
    - alveolāras hemorāģijas ar asins spļaušanu;
    - (ātri progresējošs) glomerulonefrīts, pulmorenālais sindroms;
    - episklerīts, artralģijas, mialģijas, CNS simptomi, perifēra neiropātija (40 %, piemēram, *mononeuritis multiplex*);
    - drudzis, svara zudums, svīšana naktīs.
  4. **Smaga, dzīvībai bīstamu vispārēju simptomu stadija:** nieru vai citu orgānu mazspēja (kreatinīna līmenis serumā > 500 μmol/l [5,6 mg/dl]).
  5. **Refraktāra stadija:** progresējoša slimība, nepadodas ārstēšanai ar steroidiem un ciklofosfamīdu.

#### **Laboratoriskā atrade**

- Bieži EGĀ paaugstināts, eritrocitūrija un paaugstināts kreatinīna līmenis serumā (glomerulonefrīts), iespējama leukocitoze, trombocitoze, anēmija.
- **cANCA:** sākotnēji 50 % gadījumu, vispārējās stadijās – 95 %.
- Eritrocitūrijas gadījumā noteikti jāveic urīna sedimentācija, lai laikus atklātu iespējamo glomerulonefrītu.

#### **Rentgenogramma / DT**

- **Deguna blakusdobumiem un krūškurvim:** aizēnojumi blakusdobumos, infiltrācija, apalji fiksēti infiltrāti, dobumi plaušās.
- **Galvaskausa MRT vai DT:** granulomas deguna blakusdobumos un, iespējams, intracerebrāli bojājumi.
- **MR-/DT angiogrāfija:** mikroaneirismas nieru asinsvados (70 % gadījumu).

#### **Diferenciāldiagnoze**

- Infekciozas ORL orgānu un plaušu slimības (Vegenera granulomatozes gadījumā būs rezistence pret antibiotikām).
- Citi vaskulīti.

#### **Diagnostika**

- **Klīniskā aina** (iekaisums degunā, mutē, plaušu atrade).
- **Laboratoriski:** PR3-ANCA, eritrocitūrija.
- Diagnozes apstiprināšanai pirmreizējas diagnostikas gadījumā vai, ja ir pasliktināšanās pēc remisijas, nepieciešamas veikt **biopsiju** (nazofaringeālu, plaušu, iespējams, nieru → histoloģiska triāde: granuloma, nekrotizējošs vaskulīts, glomerulonefrīts).
- **Deguna blakusdobumu izmeklēšana** ar gļotādas biopsiju (bieži nespecifiskas izmaiņas).

## ACR / EULAR 2017. gada GPA klasifikācijas pagaidu kritēriji

Atrade	Punkti
Iesnas ar asinīm, nazālas ulcerācijas / krozas vai sinonazāls pietūkums	3
Polipi degunā	4
Dzirdes zudums vai pasliktināšanās	1
Skrimšļaudu iesaiste (deguna starpsiena)	2
Acu apsārtums vai sāpes acīs	1
cANCA/PR3-ANCA	5
Mezglīņi, tilpumprocess vai dobumi krūškurvja attēldiagnostikā	2
Granulomas biopātā	3
<b>≥ 5 punktiem – sāko vai vidējo asinsvadu vaskulītu var klasificēt kā GPA (sensitivitāte 91 %, specifitāte 94 %)</b>	

### Terapija

Ārstēšana sadarbībā ar specializētu centru.

#### 1. Dzīvību apdraudošu situāciju vai orgānu smagu bojājumu gadījumā

Sākumterapija ar prednizolonu (1 mg/kg ķM) plus ciklofosfamīds (0,6–0,75 mg/m<sup>2</sup> i/v ik pēc 3–4 nedēļām vismaz sešus mēnešus ilgi) vai rituksimabs (375 mg/ m<sup>2</sup> i/v 1., 8., 15. un 22. dienā). Šī shēma jāievēro arī šādos gadījumos: meningeālo, retroorbitālo, kardiālo vai mezenteriālo asinsvadu iesaistišanās, akūti sācies *mononeuritis multiplex* vai jebkādas formas pulmonāla hemorāģija.

#### 2. Ja nav dzīvībai bīstama orgānu simptomātika vai dzīvību apdraudoša situācijas vai ja CYP vai rituksimabs ir kontrindicēti, vai pēc pacienta vēlēšanās:

Prednizolons un MTX vai MMF (piemēram, ORL orgānu iesaiste bez skrimšļa bojājuma, dzirdes traucējumi vai ožas bojājums, ādas iesaiste bez čūlām, miozīts (skeleta muskulatūras iesaiste), pulmonāli mezgliņi bez dobumu veidošanās, infiltrāti bez asiņu atspļaušanas.

#### 3. Smaga, ātri progresējoša glomerulonefrīta gadījumā (kreatinīns > 5,7 mg/dl) vai smagas difūzas alveolāras hemorāģijas gadījumā: vispirms plazmaferēze.

#### 4. Pret terapiju rezistentas slimības gadījumā: nomaina CYP uz rituksimabs vai otrādi.

**Remisiju uzturoša terapija:** kombinē mazas devas glikokortikosteroīdus ar AZA, RTX, MTX vai MMF. Remisiju uzturošas terapijas ilgums vismaz 24 mēneši no remisijas sākuma.

**Relapsis:** atsāk terapiju kā pirmreizējas diagnostikas gadījumā: glikokortikosteroīdi un CYP vai RTX (500 mg ik sešus mēnešus).

**Vispārēji:** glikokortikosteroīdu samazināšana pirmo 3–5 mēnešu laikā līdz 5–10 mg prednizolona dienā. Imūnglobulīnu noteikšana asins analīzēs pirms katras jaunas RTX lietošanas un pacientiem ar recidivējošām infekcijām. Regulāra kardiovaskulāro risku kontrole. Lietojot ciklofosfamīdu, jāveic *Pneumocystis* profilakse (*Cotrimoxazol* 960 mg 3 × ned.; alternatīvi – *Pentamidine* inhalācijas katru mēnesi), kā arī urīnpūšļa aizsardzība ar mesna (*Uromitexan*<sup>®</sup>).

**Eksperimentāli:** *Deoxyspergualin*, anti-timocītu-globulīns, infliksimabs, adalimumabs, imūnglobulīni intravenozi.

**Prognose** Bez terapijas – slikta (vidējā dzīvildze ap pieci mēn.), optimālas terapijas gadījumā piecu gadu dzīvildze > 85 %, bet orgānu bojājums (īpaši nieru) un imūnsupresijas izraisītās infekcijas prognozi pasliktina. Recidīvi ir bieži. Ciklofosfamīda terapiju jācensas ierobežot, jo ar kāpinošu kumulatīvo devu ir lielāks blakusparādību risks (urīnceļu CA, sekundāra MDS, AML). CYP pulsterapijas toksicitāte mazākas kumulatīvās devas gadījumā ir mazāka!

**Uzmanies!** Ja eritrocitūriju pēc CYP terapijas nav izraisījis glomerulārs bojājums, tad nepieciešams noliegt iespējamo urīnceļu CA!

### **Eozinofilā granulomatoze ar poliangītu** [M30.1]

**Sinonīms** Čērdža-Štrausas (*Churg-Strauss*) sindroms.

**Definīcija** Granulomatoze, nekrotizējošs vaskulīts pārsvarā sīkajos līdz vidēji lielajos elpceļu asinsvados ar eozinofilu infiltrāciju ekstravaskulārajos audos. Saistība ar astmu un eozinofiliju.

**Epidemioloģija** Reta slimība; incidence 0,1 no 100 000 gadā; izpaužas vidējā vecumā.

**Etioloģija** Idiopātiska, par montelukastu kā izraisītāju tiek diskutēts.

#### **Klīniskā aina**

- **Alerģiska astma līdz 90 %**, iespējams arī alerģisks rinīts, polipozs sinusīts.
- **Migrējoši infiltrāti plaušās**, iespējams drudzis.
- **Sirds iesaistīšanās** (aptuveni 30 %! Gk. ANCA negatīvs un paaugstināts eozinofilo skaits, eozinofili granulomatozs miokardīts, koronarīts).
- Mono-/polineuropātija (75 %).
- CNS vaskulīts (15 %).
- Paaugstināts trombemboliju risks.
- Nieru iesaistīšanās (20 %).

**Laboratoriskā atrade** Eozinofilija (asinīs un skartajos orgānos), paaugstināts IgE, pANCA/MPO 40 % gadījumu.

**Diferenciāldiagnoze** Hipereozinofīlais sindroms (sk. attiecīgo apakšnodaļu).

**Diagnostika** ACR kritēriji (jāatbilst četriem vai vairāk no sešiem kritērijiem):

- bronhiālā astma;
- pārejoši infiltrāti plaušās;
- sinusīti;
- eozinofilija >10 %;
- polineuropātija;
- biopsijā: ekstravaskulāra eozinofilija.

#### **Terapija**

Bronhiālas astmas terapija (sk. nodaļu “Bronhiālā astma”).

Ja sirds, nieru, CNS manifestācija – imūnsupresīva terapija kā Vegenera granulomatozes gadījumā.

Klīniskās izpētes stadijā ir IL-5 antagonista mepolizumaba izmantošana.

**Prognoze** Piecu gadu dzīvildze optimālas terapijas gadījumā vairāk nekā 80 %; biežākais nāves cēlonis ir miokarda infarkts, sirds mazspēja.

### **Mikroskopiskais poliangīts (MPA)** [M30.0]

**Definīcija** MPA skar sīkos (“mikroskopiskos”) asinsvadus, tomēr var skart arī lielāka izmēra asinsvadus. Nekrotizējošs vaskulīts bez granulomām.

**Epidemioloģija** Sastop mazāk nekā vienam no 100 000 gadā; vīriešiem aptuveni trīsreiz biežāk nekā sievietēm.

**Etioloģija** Nav zināma.

#### **Klīniskā aina**

- **Nieru iesaistīšanās (70 %): tas būtiski nosaka prognozi:** glomerulonefrīts ar variablu histoloģisko ainu līdz ātri progresējošam GN ar pusmēnešu veidošanos. **Nefrogēna hipertensija** ar iespējamām galvassāpēm un nieru mazspējas veidošanos. Urīnā: mikrohematūrija, proteīnūrija.
- **Pulmonāls vaskulīts (25 %)**, iespējams, ar difūzu alveolāru hemorāģiju un asinīm krēpās.
- Ādas izmaiņas (40 %): subkutāni mezgliņi, palpējama purpura, galvenokārt apakšējās ekstremitātēs, iespējams, ar nekrozi (biopsija!).
- Citi simptomi: polineirīts, sinusīts, episklerīts u. c.

**Piezīme.** Ar poliangīta pārklāšanās sindromu saprot MPA kombināciju ar citiem vaskulītiem.

**Laboratoriskā atrade** pANCA/MPO 60 % gadījumu.

Nespecifiskas ANCA (X-ANCA) atrod arī hronisku iekaisīgu zarnu slimību vai iekaisīgu aknu slimību gadījumā.

#### **Diferenciāldiagnoze**

- Kolagenozes, īpaši LED (šeit ir leikopēnija!).
- Citas ģenēzes vaskulīti.

**Diagnostika** Klīniskā aina, anti-MPO-antivielas, biopsija / histoloģija.

**Terapija** Kā Vegenera granulomatozei.

**Prognoze** Steroīdi un ciklofosfamīds 90 % gadījumu izraisa ilgstošu remisiju.

### **Ar ANCA nesaistīti sīko asinsvadu vaskulīti**

**definīcija** Vaskulīti, kas galvenokārt skar sīkos asinsvadus – sīkās intraparenhimālās artērijas, arteriolas, kapilārus un venulas. Var skart arī vidēja izmēra artērijas un vēnas.

#### **Patogēnēze**

- **Imūno kompleksu vaskulīts** [D69.0]

Vaskulīts ar imūno kompleksu un/vai komplementa komponentu izgulsnēšanos asinsvadu sienīnās, tipiski skarot sīkos asinsvadus, bieži glomerulonefrīts (sk. nodaļā “Glomerulonefrīts”).

- Anti-GBM (glomerulu bazālās membrānas) slimība [M31.0]

**Sinonīms** Gudpāšcēra (*Goodpasture*) sindroms (sk. apakšnodaļu “Ātri progresējošs GN” Nefroloģijas daļā).

### **IgA vaskulīts (Šēnleina-Hēnoha (*Schönlein-Henoch*) purpura (ŠHP))** [D69.0]

**Definīcija** Sīko asinsvadu vaskulīts ar galvenokārt IgA-1 izgulsnēšanos, vispirms skar ādu un zarnas. Bieži pavada artrīts. Var rasties glomerulonefrīts, ko nevar atšķirt no IgA-nefrīta.

Rodas: galvenokārt bērniem pirmsskolas vecumā, pēc definīcijas, līdz 21 gada vecumam.

**Etioloģija** Alerģisks sīko asinsvadu un kapilāru vaskulīts, kam ir hronoloģisks kopsakars ar pirms tam noritējušu augšējo elpceļu infekciju (50 % gadījumu A tipa gripa).

**Patogēnēze** III tipa alerģiska reakcija (*Arthus* reakcija) ar IgA-saturošu imūno kompleksu izgulsnēšanos subendoteliāli sīkajos asinsvados un komplementa sistēmas aktivācija.

**Klīniskā aina** Drudzis un smagas slimības sajūta – piecas biežākās izpausmes:

1. **Āda (100 %):** petehijas un eksantēma (“palpējama purpura”), īpaši kāju atloku virsmās un sēžas virsma.

**Īpaša forma:** Finkelsteina-Zeidlmaiera (*Finkelstein-Seidlmayer*) sindroms: kokardes veida (kā *Erythema exudativum multiforme*) sāpīga tūska un izsitumi uz sejas un ekstremitātēm.

2. **Locītavas (65 %):** sāpīgs pietūkums potīšu locītavās un citās locītavās (“pēkšņi mans bērns vairs negribēja skraidīt”).
3. **Kuņģa-zarnu traktā (50 %):** kolikveida sāpes vēderā, vemšana, iespējams, gastrointestināla asiņošana ar melēnu (korelē ar vaskulīta izraisītu zarnu išēmiju).
4. **Nieres** (klīniski 30 %, biopātātā 80 %): mikro/makrohematūrija; **histoloģiski:** mezangioproliferatīvs glomerulonefrīts ar mezangiāliem IgA izgulsnējumiem.
5. **CNS:** galvassāpes, uzvedības traucējumi, izmaiņas EEG.

**Diferenciāldiagnoze** Purpura meningokoku sepses gadījumā.

#### **Diagnostika**

1. Anamnēze / klīniskā aina: sāpes locītavās, sāpes vēderā, purpura ar normāliem asinsreces rādītājiem.
2. Pierādīti cirkulējošie imūnkompleksi, komplementa līmenis sākotnēji bieži paaugstināts; IgA paaugstināts.
3. Izmaiņas ādā biopsijā / histoloģiski: perivaskulāra leukocītu infoltrācija, vaskulāri IgA izgulsnējumi.

**Terapija** Glikokortikosteroīdi; proteinūrijas gadījumā papildus ACE-inhibitori (vai ARB); dzīvībai bīstamas norises vai orgānu smaga bijājuma gadījumā papildus ciklofosfamīds.

**Prognoze** Relatīvi laba; pēc ŠHP dažos gadījumos pēc vairākiem gadiem var rasties hroniska nieru mazspēja (→ ilgstoša kontrole).

## **Krioglobulinēmisks vaskulīts (KV)** [D89.1]

Krioglobulīni ir imūnglobulīnu, galvenokārt IgM-IgG, kompleksi (turklāt monoklonālais IgM reaģē ar poliklonālo IgG kā autoantiviela), kas izgulsnējas aukstumā. Krioglobulīni bieži izraisa pozitīvu reimatoīdo faktoru (diferenciāldiagnoze!). Krioglobulīnu pierādīšana (transportēšana 37 °C siltumu saglabājošos apstākļos). Kvantitatīvi krioprecipitāti nosaka vai nu kā kriokrītu procentos (references vērtība 0,4 %), vai kvantitatīvi, nosakot proteīnu mazgātā precipitātā (< 80 mg/l). Diferencē (monoklonāls / poliklonāls) ar imūnfiksācijas palīdzību.

### **Trīs tipi:**

I tips (ap 15 %): monoklonāls krioglobulīns, galvenokārt IgM (MM, Valdenstrema (*Waldenström*) slimība u. c.).

II tips (ap 60 %): mono- un poliklonālie imūnglobulīni.

III tips (ap 25 %): poliklonālie imūnglobulīni (piemēram, reimatiskās slimības).

### **Etioloģija**

1. Esenciālā krioglobulinēmija.
2. Sekundāra krioglobulinēmija: HCV-infekcija (ap 80 % gadījumu), maligna limfoma, kolagenozes, plazmocitoma, Valdenstrema slimība u. c.

**Klīniskā aina** Vairāk akraļa, palpējama purpura, sāpes locītavās, membranoproliferatīvs glomerulonefrīts (MPGN) ar hematūriju, proteinūriju (50 %), neiropātija, hipokomplementēmija.

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina un laboratoriskie izmeklējumi, iespējama C hepatīta infekcijas pierādīšana krioglobulinēmijas gadījumā.

**Terapija** Pamatslimības ārstēšana: ar HCV saistītam KV – antivirāla terapija; primāra KV gadījumā, piemēram, metotreksāts, progresējošas norises gadījumā – ciklosporīns un kortikosteroīdi; rezerves līdzeklis pret terapiju rezistentas norises gadījumā – rituksimabs.

**Prognoze** Atkarīga no pamatslimības.

## **Hipokomplementēmisks urtikārs vaskulīts (Anti-C1q-vaskulīts)** [M31.8]

**Definīcija** Rets sīko asinsvadu vaskulīts ar urtikāriju un komplementa līmeņa pazemināšanos, bieži saistīts ar Anti-C1q-antivielām. Bieži rodas glomerulonefrīts, uveīts un episklerīts. Parasti histoloģiski rodas leikocitoklastisks vaskulīts.

**Etioloģija** Nav zināma.

**Klīniskā aina** Hroniska urtikārija ar citu orgānu iesaistīšanos.

Sk. arī pamatkritērijus un mazos kritērijus sadaļā “Diagnostika”.

**Laboratoriskā atrade** ANA+ bez tālākas specifitātes, C3, C4 pazemināti, anti-C1q-antivielas / cirkulējošie imūnkompleksi paaugstināti.

**Diferenciāldiagnoze** LED, citas kolagenozes, hroniska urtikārija bez vaskulīta. Atšķirībā no parastas urtikārijas izsitumi ir ilgstošāki (ilgāk par 24 h) un dzīst ar hiperpigmentāciju (ekstravazācijas dēļ).

### **Diagnostika**

**Pamatkritēriji:** hroniska urtikāra eksantēma, hipokomplementēmija.



**Mazie kritēriji:** leukocitoklastisks vaskulīts, sāpes locītavās vai artrīts, uveīts vai episklerīts, glomerulonefrīts, sāpes vēderā, pozitīvas anti-C1Q-antivielas.

**Terapija** Prednizolons, imūnsupresīvā terapija atkarībā no slimības smaguma.

## IV. Dažāda lieluma asinsvadu vaskulīti

### **Kogana (Cogan) sindroms** [H16.3]

**Definīcija** Iekaisums acīs un iekšējā ausī ar skaņas uztveres traucējumiem un vestibulārās sistēmas traucējumiem. Vaskulīts skar dažāda lieluma artērijas, tostarp var rasties aortīts, aortas aneirisma, mitrālā un aortālā vārstuļa iekaisums.

**Etioloģija** Nav zināma.

**Epidemioloģija** Reti sastopams, parasti rodas līdz 30 gadu vecumam.

#### **Klīniskā aina**

- Acu apsārtums, fotofobija, neskaidra redze (intersticiāls keratīts, uveīts, episklerīts).
- Menjēra (*Ménière*) tipa lēkmes ar reiboņiem, ataksiju, sliktu dūšu, vemšanu, trokšņiem ausīs (*tinnitus*), dzirdes zudumu.
- Vispārējie simptomi kā sistēmiska vaskulīta gadījumā.

**Diagnostika** Paralēla, abpusēja acu un iekšējās auss iesaistīšanās, vaskulīta pazīmes, tostarp aortīts.

**Terapija** Kortikosteroīdi, MTX, azatioprins, iespējams, CYP.

### **Behčeta slimība (Morbus Behçet)** [M35.2]

**Definīcija** Multisistēmiskā slimība ar leukocitoklastisku vaskulītu histoloģijā; atsevišķs vaskulīts ar artēriju un vēnu iesaistīšanos.

**Etioloģija** Nav zināma: iedzimtība (70 % saistība ar HLA-B51) un apkārtējās vides faktori (infekcija kā palaidēj mehānisms).

**Epidemioloģija** Pirmā manifestācija 20–40 gadu vecumā, vīriešiem trīsreiz biežāk nekā sievietēm. Biežāk attīstās Turcijā un citās valstīs, kas atrodas pie agrākā Zīda ceļa. Izplatīta Vācijā dzīvojošo turku vidū aptuveni 20 no 100 000.

#### **Klīniskā aina**

- Āda / gļotādas: **aftas mutē (95 %), aftas ģenitālījās (70 %)**, pseidofolikulīts, papulopustulas, mezglainā eritēma, vaskulīts.
- **Patergi (Pathergie) fenomens:** papulu vai pustulu veidošanās 24–48 h pēc intrakutāna dūriena ar 20 G-adatu 45° leņķī vai pēc intrakutānas 0,9 % NaCl šķīduma injekcijas (pozitīva prove ap 60 %).
- **Acu bojājums (80 %!):** priekšējais / mugurējais uveīts, panuveīts, iespējams, *n. opticus* neiīts: 25 % risks piecu gadu laikā.
- Artrīts (līdz 70 %).
- Kuņģa-zarnu trakta bojājums (līdz 30 %): granuloma, čūlas, vaskulīts, perforācija (diferenciāldiagnoze: Krona slimība).

- CNS (līdz 30 %): CNS vaskulīts, iegareno smadzeņu iesaistīšanās, venozo sinusu tromboze.
- Trombembolijas (arteriālas un venozas!) korelē ar slimības aktivitāti.

**Diferenciāldiagnoze** Noliegt B un C hepatītu, HIV infekciju, *Herpes simplex* vīrusu infekcijas; labdabīgas aftas mutē.

### **Diagnostika**

Anamnēze, klīniskā aina.

Noliegt vīrusu infekcijas (sk. sadaļu “Diferenciāldiagnoze”), oftalmoloģiska diagnostika, Patergi tests, HLA B51 pierādīšana, bojājuma fokusa meklēšana.

**Terapija** Kortikosteroīdi, vieglākos gadījumos kolhicīns, iespējams, imūnsupresīvie līdzekļi (azatioprīns, CSA), dzīvībai bīstamos gadījumos arī ciklofosfamīds.

Acu iesaistīšanās gadījumā īpaši IFN $\alpha$ 2a (aprakstīta ilgstoša remisija).

Rezerves līdzeklis pret terapiju rezistentas, smagas norises gadījumā: TNF $\alpha$ -bloķatori. Aftu gadījumā eksperimentāli lietots apremilasts (PDE4-inhibitors).

### **Ar IgG4 saistīta slimība**

**Definīcija** Imunoloģiska slimība ar viena vai vairāku orgānu iesaistīšanos (sk. tālāk) ar tipisku limfoplazmocitāru infiltrāciju (IgG4 secernējošas plazmas šūnas) un storiformu (“salmu paklāja” veida) fibrozi.

**Epidemioloģija** Reta slimība, galvenokārt vidējā vecuma un vecāka gadagājuma vīriešiem.

**Patogēnēze** Īpatnība ir CD4<sup>+</sup> citotoksisko T šūnu klonāla vairošanās, B šūnu un plazmoblastu antigēna prezentācija, līdzētājšūnu atbilde izraisa infiltrātu veidošanos limfmezglos un skartajos orgānos un IL-4 ražošanu, kā rezultātā rodas IgG4 producējoši plazmoblasti un plazmas šūnas.

**Klīniskā aina** Skarti vairāki orgāni, tipiskas manifestācijas gadījumā jādomā arī par citām diagnozēm:

- Rīdela struma (IgG4 asociēts tireoidīts);
- Mikuliča (*Mikulicz*) sindroms (parotīts, asaru dziedzeru iekaisums);
- Kitnera (*Küttner*) audzējs (submandibulārs sialadenīts);
- iekaisīgs orbītas pseidotumors;
- atopiska diatēze (IgE, eozinofilija, astma, sinusīts, pneimonija);
- periaortīts / retroperitoneāla fibroze;
- I tipa autoimūns pankreatīts;
- pahimeningīts (*dura mater* iekaisums);
- intersticiāla plaušu slimība / bronholīts;
- tubulointersticiāls nefrīts;
- iespējams arī: paravertebrāla torakāla dobumu veidošanās (saistība ar *Ductus thoracicus*).

**Diagnostika** Klīniskā aina, biopsijas dati. IgG4 noteikšanai serumā ir maza diagnostiskā vērtība.

**Histoloģija** Triāde: obliterējošs flebīts, limfoplazmocitārā infiltrācija, “salmu paklāja” veida fibroze.

**Laboratoriskā atrade** IgG4 tikai 55 % gadījumu paaugstināts, korelācija ar vairāku orgānu / smagu gaitu, perifērie cirkulējošie plazmoblasti kā aktivitātes rādītājs.

**Terapija** Sākotnēji prednizolons 40 mg, terapiju turpina vismaz trīs mēnešus, imūnsupresīvo līdzekļu iedarbība mazāk efektīva, rituksimaba iedarbība laba.

## PIELIKUMS

### **Recidivējošs polihondrīts** [M94.1]

**Definīcija** Iekaisīga sistēmiskā slimība ar skrimšļa audu bojājumu.

**Epidemioloģija** Ļoti reta slimība; vairāk nekā 30 % gadījumu saistība ar citām sistēmiskām slimībām (īpaši vaskulītiem vai citām kolagenozēm, MDS (mielodisplastiskais sindroms)).

**Patogēnēze** Strauji progresējošs (zibensveida) iekaisums ar skrimšļa struktūru bojājumu, saistība ar HLA DR4, skrimšļa audu infiltrācija ar limfocītiem un plazmatiskajām šūnām.

#### **Klīniskā aina**

- Drudzis, vispārējie simptomi.
- Ausu gliemežnīcu (vienpusējs vai abpusējs) hondrīts, “puķkāposta” auss!
- Deguna skrimšļa bojājuma dēļ seglveida deguns.
- Hipakūzija (dzirdes traucējumi) sakarā ar iekaisīgu ārējās auss obstrukciju un/vai iekšējās auss iesaistīšanos.
- Trahejas, balsenes un bronhu iesaistīšanās (tostarp traheomalācija).
- Seronegatīvs spondiloartrīts, bieži skarta sternoklavikulārā locītava, krūšu kaula sinohondroze un ribu-krūšu kaula locītavu iesaistīšanās.
- Acu iesaistīšanās (50 %): episklerīts, keratīts, iridociklīts, retinīts.
- Aortīts, sirds vārstuļu iesaistīšanās, AV-blokāde, perikardīts, koronārīts.
- Ādas vaskulīts / panikulīts.
- Perifērās un centrālās nervu sistēmas iesaistīšanās.
- Iespējama nieru iesaistīšanās.

**Diagnostika** Jāņem vērā iespējama izraisītāja (sistēmiskā slimība, paraneoplastiskais sindroms).

Paplašināta diagnostika (sk. klīnisko ainu).

**Terapija** Kortikosteroīdi, iespējams, papildus imūnsupresīvie līdzekļi atkarībā no slimības smaguma, līdzīgi kā ar vaskulītiem.

**Prognoze** Nopietna slimība, piecu gadu dzīvildze 75 % gadījumu, atkarībā no vaskulīta smaguma (45 %) prognoze var būt sliktāka.

## **Fibromialģijas sindroms (FMS)** [M79.70]

**Informācija internetā** [www.dgrh.de/leitlinien.html](http://www.dgrh.de/leitlinien.html)

**Definīcija** Izplatīts sāpju sindroms ar sāpēm, uzspiežot tipiskos punktus (*tender points*) kombinācijā ar veģetatīviem simptomiem un funkcionāliem traucējumiem. 1904. gadā tas tika aprakstīts kā “fibrozīts”.

**Epidemioloģija** Sastop ap 3 % iedzīvotāju; sievietēm deviņreiz biežāk nekā vīriešiem, visbiežāk sākas 30–60 gadu vecumā. Riska faktori: biežākā reimatoloģiskā slimība (50 %). Ģimenes anamnēze (ģenētiska predispozīcija un psihosociālie aspekti).

**Etioloģija** Nav zināma.

### **Iedalījums:**

- **Primārs FMS** (ar vai bez depresijas).
- **Sekundārs FMS saistībā ar:**
  - reimatiskām sistēmslimībām;
  - infekciju slimībām (cita starpā vīrusu infekcijas: EBV, C/B hepatīts, HIV).

### **Klīniskā aina ACR (American College of Rheumatology) kritēriji (1990)**

1. **Sāpes vismaz trijos ķermeņa apvidos** (kreisā un/vai labā ķermeņa puse, virs vai zem jostasvietas) **vismaz trīs** mēnešus ilgi ar **vismaz 11 sāpīgiem punktiem vismaz 18 pārbaudītos sāpju punktos**.

- Trapecveida muskuļa piestiprināšanās vieta pakausī.
- *Ligamenta transversaria* C4/C5.
- *M. trapezius* plecu seglos.
- *M. supraspinatus* virs *Spina scapulae*.
- Otrā ribas kaula-skrimšļa savienojums.
- *Epicondylus lateralis humeri* (elkoņa locītavas ārpusē, 2 cm distāli).
- *Gluteus medius* piestiprināšanās vieta pie krustakaula.
- *Trochanter major* (augšstilbu ārējā malā).
- *Pes anserinus* ceļa locītavas mediālajā malā.

Diagnozes apstiprināšanai jāpārbauda tā sauktie **kontrolpunkti**, kas fibromialģijas gadījumā **parasti nav sāpīgi**. Ja vairāk par trim no 14 kontrolpunktiem ir sāpīgi, fibromialģijas diagnoze ir apšaubāma.

- Pieres vidū 2 cm virs acu dobumu malas.
  - Atslēgas kauls robežā starp laterālo / vidējo trešdaļu.
  - Apakšdelmu vidū, dorsālā virsmā starp apakšdelma kauliem, 5 cm virs plaukstu locītavas.
  - Īkšķa nags.
  - Īkšķa pamatne.
  - *M. biceps femoris* (augšstilba vidusdaļā).
  - *Tuber calcanei* (papēža kaula izaugums starp papēdi un pēdu).
2. **Veģetatīvie simptomi** – aukstas ekstremitātes, sausa mute, svīšana, trīce.
3. **Funkcionālie traucējumi:** miega traucējumi, vispārējs nogurums, parestēzijas, dzestēzijas, migrēna, kamola sajūta kaklā, pietūkuma sajūta, stīvuma sajūta, elpošanas un

sirdsdarbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, dismenoreja, urīnēšanas traucējumi.

## Medicīnas zinātnieku darba grupas un ACR 2016. gada FMS diagnostiskie kritēriji

### 1. Tipiskie simptomi:

#### a. hroniskas (vairāk par trim mēnešiem) sāpes vairākos ķermeņa apvidos:

- pēc 1990. gada ACR kritērijiem vai
- pēc reģionālās sāpju skalas indeksa (*Widespread Pain Index, WPI*)  $\geq 7/19$  sāpju vietām reģionālajā sāpju skalā un simptomu smaguma skalā (SSS)  $\geq 5$  vai WPI 4-6 un SSS  $\geq 9$  (ACR 2016) (sīkāk sk. S3 vadlīnijas internetā);
- vispārējas sāpes četros no pieciem reģioniem.

#### b. Citi simptomi (ilgāk nekā trīs mēnešus):

- nogurums (fizisks un/vai garīgs) un miega traucējumi un/vai miegs bez atpūtas sajūtas un pietūkuma sajūta un/vai stīvums rokās un/vai kājās un/vai sejā (AWMF 2010) vai simptomu smaguma sakala  $\geq 5$  (ACR 2010) [**simptomu smaguma skala**: summa no – nogurums, miegs bez atpūtas sajūtas, kognitīvās problēmas (kur 0 = nav līdz 3 = izteikti), galvassāpes, vēdersāpes, depresija (kur 0 = nav, 1 = ir).

### 2. Noliegtas citas fiziskas slimības, kurām varētu būt līdzīgi simptomi un tie neizslēdz FMS un citas slimības pastāvēšanu vienlaikus.

**Simptomu smaguma skala**: summa no – nogurums, miegs bez atpūtas sajūtas, kognitīvās problēmas (kur 0 = nav līdz 3 = izteikti), galvassāpes, vēdersāpes, depresija (kur 0 = nav, 1 = ir).

**Laboratoriskā atrade** Bez būtiskām izmaiņām.

**Attēlidiagnostika** Bez specifiskas atrades.

### Diferenciāldiagnoze

- Tendopātijas, iekaisīgas un deģeneratīvas mugurkaula un locītavu problēmas.
- **Miofasciālais sāpju sindroms (MSS)**: ar triggerpunktiem saistīti sāpju simptomi, ko izraisa pastiprināta vai nepareiza slodze. Novēršot izraisošo cēloni, simptomi izzūd.
- Polimiozīts, reimatiskā polimialģija un citas slimības.
- Psihozes, psihosomatiskas slimības.
- Ieilgušas vīrusu infekcijas.

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina, sāpju uzskaitīšana, funkcionālais stāvoklis, psihosociālais konteksts, citu slimību izslēgšana, diagnostiskie kritēriji.

**Komplikācijas** hronificēšanās, daudz ciešanu sakarā ar terapijas rezistenci, invalidizācija.

**Terapija Mērķis ir uzlabot dzīves kvalitāti. Cēloniska terapija nav zināma, atkārtota, daudzpusīga simptomātiska terapija.** Tā kā runa ir par hronisku slimību, pacients jāapmāca veikt dažādus pašpalīdzības pasākumus. Jāizvairās no nepārtrauktas klasisko analģētisko līdzekļu lietošanas. Pirmkārt jāizmanto nemedikamentozās terapijas līdzekļi.

- **Multimodāla bāzes terapija**

Ilglaicīgas slodzes treniņi, peldēšana, ceļošana, ūdens aerobika, ārstnieciskā vingrošana, atbrīvošanās tehnikas, uzvedības terapijas, meditatīvās kustību terapijas (Tai-či, ci-gun, joga).

- Pavadslimību diagnostika un terapija.
- **Depresīvu pavadslimību vai trauksmes gadījumā** īslaicīga medikamentoza terapija ar amitriptilīnu (10–50 mg/d), ja nav efekta: *Duloxetine* (60 mg/d), *Fluoxetine* vai *Paroxetine* (20–40 mg/d). Ja nav depresīvas pavadslimības vai trauksme, piem., amitriptilīns (10–50 mg/d); ja kontraindikācijas vai nepanesība: *Pregabalin* (150–450 mg/d), *Duloxetine* (60 mg/d).
- **Ilgstoša terapija:** pacientu apmācība pašpalīdzības grupās noteiktu terapeitisku metožu izmantošanā.

**Uzmanies!** FMS gadījumā jāizvairās no šiem medikamentiem: miorelaksanti, NPL, kanabinoīdi, tramadols un stiprāki opioīdi, flupirtīns, MAO-inhibitori.

**Prognoze** Simptomi mazinās ap 60 gadu vecumu. Ja FMS tiek agrīni diagnosticēts pirmajos divos slimības gados un laikus sāka ārstēšana, līdz 50 % gadījumu novēro pilnīgu remisiju. Slimībai ietilgstot, remisijas biežums samazinās.

### **Retroperitoneāla fibroze (RPF)** [N13.5]

**Sinonīms** Ormonda slimība (*Morbus Ormond*)

**Definīcija** Reta slimība ar iekaisīgas dabas fibrozi retroperitoneālajos taukajos audos un ap abdominālo aortu, iliaķālajām artērijām un urīnvadiem.

#### **Etioloģija**

- Primāra / idiopātiska RPF (70 % gadījumu): iespējams, autoimūnas dabas.
- Sekundāra RPF: zāļu inducēta (ergotamīns u. c.), malignomas, traumas, apstarošana, infekcijas.

**Kliniskā aina** Nespecifiski – nogurums, svara zudums, sāpes vēderā, sānos, muguras sāpes. Vēlāk – orgānu iesaistīšanās (nieres).

**Komplikācijas** Obstruktīva nefropātija; iekaisīga vēdera aortas aneirisma.

**Laboratoriskā atrade** EGĀ un CRO paaugstināts, ANCA poz. (60 % gadījumu), iespējams, paaugstināts IgG4 (sk. apakšodaļu “Ar IgG4 saistīta slimība”).

**Diagnostika** DT, MRT, PET, ekskrecijas urogrāfija, ultrasonogrāfija, iespējams, biopsija.

**Diferenciāldiagnoze** Citi obstruktīvas nefropātijas cēloņi: retroperitoneāla malignoma, limfoma, iekaisīgi pseidotumori (tuberkuloze).

#### **Terapija**

**Medikamentoza terapija** ar steroidiem (prednizolons) – lai mazinātu slimības progresiju. Ielaistas slimības gadījumos, iespējams, rituksimabs.

**Ķirurģiska terapija** obstruktīvas nefropātijas gadījumos ar nieru funkciju traucējumiem.

**Prognoze** Uzlabošanās pēc steroidu terapijas uzsākšanas jau dažādu dienu laikā. Optimizējot steroidu terapiju, prognoze labvēlīga (samazinās letalitāte).

## HRONISKS NOGURUMA SINDROMS [G93.3]

**Sinonīms** CFS (*chronic fatigue syndrom*).

**Epidemioloģija** Idiopātisks CFS ir reti, parasti tas rodas kā sekas citu slimību gadījumā.

**Etioloģija** Nav zināma.

**Klīniskā aina**

**Hroniska noguruma sindroma Slimību kontroles centra (Centers for Disease Control, 1994) kritēriji**

**Pamatkritērijs:** medicīniski neizskaidrojams nogurums ilgāk nekā sešus mēnešus:

- primārs;
- atpūta nesniedz atvieglojumu;
- jūtami mazinājusies agrākā fiziskā spēja (aktivitāte);
- nav sekas objektīvai slodzei (stresam).

**Papildkritēriji:**

- subjektīvi atmiņas traucējumi;
- sāpes limfmezglos;
- sāpes muskuļos;
- sāpes locītavās;
- galvassāpes;
- nav izgulēšanās sajūtas pēc nakts miega;
- pēc pastiprinātas slodzes ilgāk nekā diennakti jūtas "kā slimis".

**Piezīme.** Fukudas (*Fukuda*) diagnostiskie kritēriji pie papildkritērijiem pieskaita arī sāpes kaklā.

**Noliedzošie kritēriji:**

- citas slimības kā cēlonis nogurumam (anēmija, infekcijas, miega apnojas sindroms, Adisona slimība, Kušinga slimība, hipotireoze, hipopituitārisms, slikti kompensēts diabēts, malignomas u. c.);
- psihozes, depresijas, demence;
- alkohola un narkotiku lietošana;
- stipri paaugstināta ķermeņa masa, *Anorexia nervosa*.

**Laboratoriskā atrade** Nav tipisku CFS laboratorisko rādītāju, ir jānoliedz citas slimības.

**Diferenciāldiagnoze** Sk. noliedzošos kritērijus.

**Diagnostika** Anamnēze / klīniskā aina, **citu slimību noliegšana**.

**Terapija** Cēloniska terapija nav zināma. Vingrošana un uzvedības terapija ir pierādījušas zināmu efektivitāti.

**Prognoze** Trešdaļa pacientu var sasniegt mērenu uzlabošanos. Nav mirstības pieauguma.

# DEĢENERATĪVAS LOCĪTAVU SLIMĪBAS (ARTROZES)

[M19.99]

Par šīs nodaļas izveidošanu es sirsnīgi pateicos profesoram Hansam Pēteram Brežinščekam (*Hans-Peter Brezinschek*) no Grācas Universitātes klīnikas.

**Definīcija** Polietioloģiska, lēni noritīga, primāri neiekaisīga deģeneratīva skrimšļu un citu locītavu audu slimība. Epizodes ar iekaisumu tiek sauktas par aktīvu artrozi.

**Epidemioloģija** Biežākā locītavu slimība, izplatība pieaug līdz ar vecumu.

Apt. 20 % iedzīvotāju ap 60 gadu vecumu atrod rentgenoloģiskas **gūžu vai ceļu locītavu artrozes pazīmes**, pusei ir sūdzības (sāpes, kustību ierobežojumi).

## Etioloģija

1. **Primāra (idiopātiska) artroze:** nevar atrast cēloņus, ģenētiskie faktori, vecums, piemēram, Heberdena artroze distālajās interfalangeālajās locītavās (DIF) ar mezgliņu veidošanos, gados vecāki pacienti (sievietēm četrreiz biežāk nekā vīriešiem).
2. **Sekundāra artroze:** traumu, dislokācijas, adipozitātes, pastiprinātas / monotonas noslodzes sekas (arī profesionāla slimība), reimatiskās locītavu slimības u. c.

**Patogēnēze** Locītavu bojājums – agrīnās stadijās sakarā ar kolagēna fibrillu veidošanos ir zināma simptomu maskēšanās, vēlīnās stadijās attīstās skrimšļa nodilums – skrimšļa noārdīšanās (vēlīnās stadijās: “kaili kaulu gali”), osteofītu veidošanās locītavu sānu malās, cistu veidošanās fokālas kaulu nekrozes dēļ.

## Stadijas

1. Klīniska bezsimptomu artroze.
2. Aktīva (iekaisīga) artroze.
3. Klīnisko izpausmju artroze ar ilgstošām sāpēm un funkcijas traucējumiem.

**Klīniskā aina** Galvenais un agrīnais simptoms ir sāpes.

**Agrīna triāde:** starta sāpes, noguruma sāpes un noslodzes sāpes; izstarojošās sāpes (piemēram, sāpes ceļos koksartrozes gadījumā).

**Vēlīna triāde:** ilgstošas sāpes, nakts sāpes, muskuļu sāpes; kustību ierobežojumi, jutīgums uz laikapstākļu maiņām, krepitācija.

**Ielaistos gadījumos** rodas locītavu kontūra sabiezīšanās, deformācijas, nestabilitāte, muskuļu atrofija, kā arī ekstremitāšu pozas izmaiņas un muskuļu kontraktūras.

**Aktīvas artrozes** gadījumā locītava ir siltāka, spiedoša, sāpīga, var rasties izvīdums locītavas dobumā ar pietūkuma veidošanos (ultrasonogrāfija).

**Attēlidiagnostika** Ultrasonogrāfija, rentgens, MR.

Agrīnās stadijās nav tipisku radioloģisku artrozes pazīmju.

Asimetriska locītavu spraugu sašaurināšanās, subhondrāla sklerozēšanās, cistu un osteofītu veidošanās. Smagākos gadījumos rodas nozīmīgas locītavu deformācijas, iespējama sekundāra hondrokalcioze.

**Radioloģiskas artrozes pazīmes bieži vien nekorelē ar klīnisko ainu:** tikai pusei pacientu ar radioloģiski pierādītu artrozi ir sūdzības (sāpes).

**Laboratoriskā atrade** Nav specifisku izmaiņu.



**Diferenciāldiagnoze** Aktivēts artrīts – reimatiskās slimības ar monoartikulāru sākumu: laboratoriskie rādītāji (CRO, reimatoloģisko slimību seroloģiskie izmeklējumi), locītavu scintigrāfija (sīkāku diferenciāldiagnozi sk. nodaļā “Reimatoīdais artrīts”).

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina, attēldiagnostika.

Problēma ir neatbilstībā starp subjektīvajām sūdzībām (sāpēm) un attēldiagnostisko atradi (sk. Epidemioloģija). Lai kvantificētu ar artrozi saistītās sūdzības, var izmantot tā sauktos artrozes rādītājus (*scores*) (sk. *internetā*).

## **Terapija**

### **Terapijas mērķi**

1. Apstādināt resp. palēnināt artrozes progresiju.
2. Samazināt artrozes izraisītās sāpes un sekundāro iekaisumu.
3. Funkciju uzturēšana / saglabāšana.

### **A. Kausāla terapija:** piemēram,

- minimizēt invazīvas iejaukšanās locītavu traumu gadījumā;
- laikus veikt optimāla reimatoloģisko locītavu slimību terapija (piemēram, RA).

### **B. Simptomātiska terapija**

#### **1. Vispārējie pasākumi:**

- Ķermeņa masas samazināšana adipozitātes gadījumā.
- Saprātīga locītavu noslogojuma un atpūtas maiņa; izvairīties no sporta veidiem ar pastiprinātu locītavu noslogojumu, izvēlēties piemērotus sporta veidus bez pārlieka locītavu noslogojuma.
- Lietot apavus ar mīkstām pazolēm.
- Nodrošināt siltumu ap locītavām, izvairīties no aukstuma / mitruma.
- Peldēšana siltā ūdenī (termālās peldes), ūdens aerobika.

#### **2. Fizikālā terapija:**

- Ārstnieciskā vingrošana, kustību terapija, ūdens aerobika.
- **Pacientu apmācība.**
- Artrozēm bez iekaisīgas aktivitātes silti apliekamie (ziedes, plāksteri, sarkanā gaisma, *Fango* u. c.)
- Aktīvas artrozes sāpju gadījumā: aukstuma izmantošana, elektroterapija.
- Izometriskie muskuļu treniņi (muskuļu stiprināšana).
- Gaitas apmācība u. c.

#### **3. Medikamentozā terapija**

**Indikācijas:** iekaisīga aktīva artroze ar sāpēm.

- **Paracetamols:** tikai ar analgētisko iedarbību.
- **NPL:** analgētiskā un antiflogistiskā iedarbība (sīkāk sk. nodaļā “Reimatoīdais artrīts”).

Ieteikumi NPL lietošanai artrotisku sāpju gadījumā:

- Nelietot ilgstoši, **tikai īslaicīgi** sāpju un iekaisuma gadījumā.
- Nekombinēt dažādus NPL (lietot tikai vienu līdzekli).
- Pielāgot devu sāpju ritmam.

- Reizes devu lietot, cik mazu vien iespējams, bet tik lielu, cik nepieciešams.
- Priekšroka līdzekļiem ar īsu pusizvades laiku.
- Rūpīga KZT un nieru funkciju kontrole.
- Dienas devas mazināšana gados vecākiem pacientiem.
- Ja nepieciešama ilgstošāka terapija, čūlu profilakse ar protonu sūkņu inhibitoriem.

- **Intraartikulāras injekcijas ar glikokortikoidiem**

Tikai iekaisīgas aktīvas artrozes gadījumā, kas nepadodas cita veida terapijai. Injekcijas veic, stingri ievērojot aseptiskos noteikumus un tikai īslaicīgi (Nelietot ilglaicīgi! Nelietot gūžas locītavā iespējamas kaulu nekrozes dēļ!); ievērot KI un blaknes; kortikosteroīdi var bojāt skrimslī!

- **Intraartikulāras injekcijas ar augšanas faktoriem**

Intraartikulāra vai artikulāra augšanas faktoru ievade lielajās locītavās vai ap mazajām locītavām, uzlabotu amortizāciju un veicinātu hondrocītu aktivitāti.

4. **Ortopēdiskie līdzekļi**, piemēram, apakšējo ekstremitāšu artrozes gadījumā valkāt stingrus apavus ar mīkstu pazoli, ortopēdiskās zolītes, pronācijas ķīļi varus-gonartrozes gadījumā; ja operatīva terapija nav iespējama: locītavas stabilizējošas ortozes, gaitas palīg līdzekļi.

5. **Operatīvā terapija:**

- Minimāli invazīva ķirurģiskā iejaukšanās (endoskopiskās operācijas); vaļējās operācijas.
- Mākslīgās locītavas (TEP). Gados vecākiem cilvēkiem laikus noteikt indikācijas.

**Piezīme.** Citiem, šeit neminētiem terapijas veidiem vai nu nav drošu pētījumus balstītu pierādījumu, vai izplatība ir zema.

# ASINSVADU SLIMĪBAS – ANGIOLOĢIJA

**Informācija internetā** [www.dga-gefaessmedizin.de](http://www.dga-gefaessmedizin.de)

## ARTĒRIJU SLIMĪBAS

- Perifēro artēriju okluzīvā slimība (PAOS).
- Obliterējošais trombangīts (Vinivartera-Birgera sindroms (*Morbus Winiwarter-Buerger*)).
- Cerebrālo artēriju okluzīvā slimība.
- Viscerālo artēriju okluzīvā slimība.
- Vaskulīti (sk. nodaļu “Vaskulīti”).
- Diabētiskā angiopātija (sk. attiecīgo apakšnodaļu).
- Abdominālās aortas aneirisma un aortas disekcija.
- Reino (*Raynaud*) sindroms.

### **Perifēro artēriju okluzīvā slimība (PAOS)** [173.9]

**Definīcija** Stenozējošas un okluzīvas izmaiņas aortā un ekstremitāšu artērijās; vairāk nekā 90 % gadījumu skartas apakšējās ekstremitātes; biežāk nekā 95 % etioloģija – ateroskleroze.

**Epidemioloģija** Pārsvārā asimptomātiska PAOS sastopama 15 % cilvēku, kas vecāki par 60 gadiem. Simptomātiska PAOS sastopama 5 % cilvēku vecumā pēc 60 gadiem (parasti smēķētāji, tas ir svarīgākais riska faktors). Saslimstības biežums pieaug, palielinoties vecumam; vīriešiem četrreiz biežāk nekā sievietēm.

#### **Etioloģija**

- Visbiežāk hroniska obliterējoša **ateroskleroze** (> 95 %).

#### **Galvenie riska faktori:**

1. **smēķēšana** (85 % no pacientiem ir / ir bijuši smēķētāji);
2. **cukura diabēts;**
3. **arteriāla hipertensija;**
4. lipīdu metabolisma traucējumi;
5. citi riska faktori – sk. nodaļu “Koronārā sirds slimība”\*.

\* Koronārā sirds slimība (KSS). Gerd Herold un līdzautori. *Iekšējās slimības. Kardioloģija*. Roberts Feders (tulk.). Rīga: Jāņa Rozes apgāds, 2017, 199.–248. lpp.; Koronare Herzkrankheit. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 237–262.

- Retāki iemesli (< 5 %): obliterējošais trombangīts (Vinivartera-Birgera sindroms (sk. atiecīgo apakšnodaļu), Takajasu arterīts).

### Patofizioloģija

#### PAOS gadījumā asinsrites sistēmas kompensatorās spējas ir atkarīgas no:

- stenozes garuma, pakāpes, skarto asinsvadu skaita;
- kolaterālo asinsvadu esamības;
- skarto audu prasības pēc asins piegādes.

Veseliem cilvēkiem ekstremitāšu apasiņošanu var palielināt 20 reīžu, dilatējot arteriolas. Starpību starp asins piegādi miera stāvoklī un maksimālo iespējamo asins piegādi audiem sauc par rezervi.

**Lokalizācija** Parasti (> 90 % apakšējās ekstremitātes).

#### A. Viena lokalizācija

Veids (biežums)	Lokalizācija	Pulsa neesamība	Išēmiskas sāpes
Aortoileakāli – iegurnis: 35 %	Aorta / <i>A. iliaca</i>	Sākot no cirkšņa	Sāpes sēžas rajonā, augšstilbos
Augšstilbi: 50 %	<i>A. femoralis</i> , <i>A. poplitea</i>	Distāli no pauceles	Ikri
Perifērais: 15 %	Apakšstilba un pēdas artērijas	Nav pēdas pulsa	Pēdas plantārā un dorsālā virsma

#### B. Vairākas lokalizācijas

Cukura diabēts: apakšstilba artērijas (50 %), *a. femoralis profunda*.

Obliterējošais trombangīts: apakšstilba artērijas (90 %), arī apakšdelma artērijas.

**Klīniskā aina** Stenoze > 90 %: pulss nav palpējams **distāli** no stenozes. Ja ir pietiekama cirkulācija kolaterālos asinsvados un/vai pacients nevar daudz kustēties / staigāt cita iemesla dēļ (kardiāla / pulmonāla mazspēja, ortopēdiskas vai neiroloģiskas slimības), šie pacienti var būt asimptomātiski (I stadija).

#### Galvenais simptoms ir išēmiskas sāpes, ko izraisa fiziska slodze (II stadija).

Sāpes ir distāli no stenozes, pēc noteiktas distances noiešanas pacientam jāapstājas (mijklibošana – **claudicatio intermittens**).

Pēda ir auksta un bāla, āda ir vieglāk ievainojama ar palēninātu brūču dzišanu (III stadija). Smagas PAOS gadījumā, piespiežot ādu, uz tās novērojama bāla zona.

**Arteries!** *Claudicatio intermittens* ir išēmiska veida muskuļu sāpes, ko veicina kustības; tās mazinās, pacientam apstājoties un pārtraucot fizisko slodzi.

III stadijā ir distāli lokalizētas sāpes miera stāvoklī, īpaši naktīs, un ja kāja tiek pacelta.

IV stadija ir nekroze / gangrēna, sākotnēji parādās uz kāju īkšķiem / spiediena punktos. Kā komplikācija var veidoties išēmiska neiropātija (sāpīgas parestēzijas, atrofiska paralīze utt.).

**Aortas bifurkācijas obstrukcija (Leriša (Lérique) sindroms)** var izraisīt sāpes sēžas rajonā un erektilu disfunkciju.

## **PAOS stadijas (Fontēna-Rātšova (*Fontaine-Ratschow*) klasifikācija):**

- I. **Asimptomātiska** (75 %).
  - II. **Kustību izraisītas sāpes** – mijklibošana (*claudicatio intermittens*).
    - IIa. Bez sāpēm var noiet vairāk par 200 m.
    - IIb. Bez sāpēm var noiet mazāk par 200 m.
  - III. **Išēmiskas muskuļu sāpes miera stāvoklī.**
  - IV. Nekroze / gangrēna / čūla.
- III un IV stadija – smaga išēmija.

**Komplikācijas Akūta ekstremitāšu artēriju obstrukcija** trombozes vai **trombembolijas** dēļ, kā iemesls ir aterosklerotiskas plātnītes.

### **Diferenciāldiagnozes**

#### **• *Claudicatio intermittens* (PAOS II stadija):**

- Ortopēdiskas slimības (saistītas ar muguras smadzeņu saknītēm, izmainītu normālo iegurņa anatomiju, kāju garuma atšķirību, plakano pēdu, ceļu un gūžu artrītu): reizēm tās jauc ar *claudication intermittens*! Šo slimību gadījumā pacientam ir sūdzību mazināšanās, ieņemot citu pozu, pārnesot svaru uz otras puses ekstremitāti, izvairoties no sāpīgām kustībām.
- Neuroloģiskas slimības (spinālā kanāla stenoze, perifērs sensoneirālā nerva bojājums): sūdzības nav saistītas ar fizisku piepūli un kustībām.
- Izteikti venozās plūsmas traucējumi (*claudication venosa*): sūdzību mazināšanās, paceļot kāju.
- **Traumatiskas nekrozes un čūlas II stadijā** (komplicēta II stadija) jādiferencē no PAOS IV stadijas (smaga išēmija).

#### **• Sāpes miera stāvoklī (PAOS III stadija):**

- muguras smadzeņu saknīšu sindroms;
  - podagra pirmā pirksta MTF (metatarsofalangiālajā) locītavā;
  - diabētiska polineuropātija.
- *A. poplitea entrapment* sindroms (reti: *a. poplitea* vai *n. tibialis* kompresija, ko izraisa *m. gastrocnemius* nepareizs novietojums; komplikācijas – tromboze, apakšstilbu artēriju embolija, aneirisma).

### **Diagnostika**

- **Apskate:** ādas krāsa, temperatūra, trofiskas traucējumi, nekrozes (melns, sausas, ar demarkācijas līniju) vai gangrēna (mitra, inficēta, parasti bez demarkācijas līnijas).
- **Pulss:** ja lūmena sašaurinājums  $\geq 90\%$ , pulss nav palpējams.
- **Auskultācija:** ja lūmena stenoze ir  $> 60\text{--}70\%$ , dzirdams sistolisks troksnis.
- **Stenozes mērījums ar dopleru** miera stāvoklī: asinsspiediena mērījums uz abiem augšdelmiem un distāliem apakšstilbiem (svarīgākā skrīninga metode). Parasti *a. tibialis posterior* sistoliskais spiediens (P potīte) ir aptuveni 10 mmHg augstāks nekā augšdelma spiediens (potītes brahiālais indekss (PBI) normā lielāks 0,9–1,2). Ar nelieļu arteriālu obstrukciju PBI ir 0,9–0,75. Ja pacientam nav sāpju, tā ir asimptomātiska PAOS (I stadija). Ja ir vidējas pakāpes obstrukcija, PBI ir 0,75–0,5. Ja PBI ir  $< 0,5$  vai

sistoliskais spiediens pēc stenozes ir  $\leq 50$  mmHg, jādoma par kritisku išēmiju ar nekrozes un amputācijas risku (III, IV stadija)!

Ja ir asinsspiediena atšķirības starp rokām, aprēķinos ņem vērā augstāko rādītāju. Doplera mērījumu vajadzētu veikt pacientam, kurš 15 min nekustīgi gulējis uz muguras, citādi rezultāti var būt neprecīzi.

Menkeberga (*Mönckeberg*) mediālās sklerozes (30 % otrā tipa cukura diabēta pacientiem) gadījumā iegūtie rezultāti bieži ir nepatiesi augsti (PBI > 1,3) samazinātās artēriju elasticitātes dēļ. Šādos gadījumos vajadzētu mērīt Goslinga pulsa indeksu no iegūtajiem Doplera mērījumiem (smaga išēmija, ja indekss < 1,2) vai kājas pirmā pirksta – brahiālais – indekss, kas parasti ir > 0,6. Kājas pirmā pirksta spiedienu mēra ar fotoplektismogrāfiju vai lāzera dopleru.

- Doplera mērījums un PBI pēc fiziskas slodzes (piemēram, 20 reižu paceļoties pirkstgalos). Veseliem cilvēkiem pēc fiziska darba potītes sistoliskais spiediens samazinās par maksimums, 30 % no rādītājiem miera stāvoklī, un pēc minūtes atgriežas izejas pozīcijā. Hemodinamiski nozīmīgas PAOS gadījumā ir lielāks spiediena samazinājums un novēlota atgriešanās izejas stāvoklī.
- **Standarta kustību testi ar metronomu vai skriešanas ceļiņu** (II stadijas diagnosticēšanai): lai noteiktu niesto distanci pirms sāpju parādīšanās.
- **Radioloģiskās metodes stenozes lokalizācijas noteikšanai:** krāsu duplexsonogrāfija – zelta standarts!
- **Magnētiskās rezonanses tomogrāfijas (MRT) vai datortomogrāfijas (DT) angiogrāfija,** kā arī invazīvā angiogrāfija, tikai ja ir indikācijas un iespējas invazīvai terapijai.
- **Koronārās sirds slimības (KSS) un cerebrālo artēriju okluzīvās slimības diagnostika.** Galvenais nāves iemesls ar PAOS ir KSS.

**Terapija** Vācijas Angioloģijas biedrības (*Deutsche Gesellschaft für Angiologie*) 2017. gada vadlīnijas

#### A. Etioloģiska:

Pamatterapija visiem pacientiem: novērst visus aterosklerozes riska faktorus – pārtraukt smēķēšanu, cukura diabēta, hipertensijas, hiperlipidēmijas adekvāta ārstēšana.

**B. Simptomātiska:** (sk. arī Eiropas Kardiologu biedrības (*European Society of Cardiology, ESC*) vadlīnijas PAOS 2017).

##### 1. Konservatīva terapija:

- **Ergoterapija:** veicināt kolaterālo asinsvadu veidošanos, katru dienu dodoties 1–1,5 h ilgā plānotā pastaigā. Ja parādās sāpes, aktivitāte uz brīdi jāpārtrauc.

**Indikācijas I** un II stadija kā zelta standarts!

**Kontrindikācijas** Slikti kompensēta II stadija, III un IV stadija.

- **Sirds mazspējas terapija** (kontraktilitātes spējas uzlabošana) **un arī plaušu slimību ārstēšana** (uzlabot skābekļa saturāciju).
- **Lokāla ārstēšana:** rūpīga pēdu kopšana (viegli ievainojamas ādas mitrināšana ar krēmu, uzmanīgs pedikīrs, ērti apavi), traumu profilakse un atbilstoša terapija. III un IV stadijā vēlams kājas lokalizēt zemāk par ķermeni, jāizvairās no

papēžu kontakta ar matraci. Mīksti pārsēji, rūpīga kāju pozicionēšana, izvairo- ties no izgulējumiem.

Nav vēlama ādas sildīšana (palielināts skābekļa patēriņš, apdegumu risks).

**Nekrožu un išēmisku čūlu lokāla terapija:** brūču tīrīšana, nekrožu apstrāde, pārsēju regulāra maiņa.

Lokālas infekcijas klīnisko pazīmju gadījumā vēlama sistēmiska antibakteriālā terapija, ņemot vērā antibiotiku jutības testus (lokāla antibiotiku lietošana nav indicēta).

• **Medikamentozā terapija:**

- Antiagreganti ir indicēti no II stadijas. Acetilsalicilskābe *Thrombo ASS* (T-ASS) 75–100 mg/d; ja ir T-ASS kontraindicēts – lietot *Klopidogrel* 75 mg/d (sk. attiecīgo apakšnodalu).

**Nem vērā!** Antiagreganti par 20 % samazina mirstību no vaskulārām slimībām.

- Antikoagulanti indicēti tikai īpašos gadījumos: Arteriālas (kardiālas) trombembolijas recidīvu profilakse ātriju fibrilācijas ga- dījumā.

2. **Revaskularizācija:**

*Claudicatio intermittens* gadījumā ergoterapijai ir līdzīga ietekme kā revaskulari- zācijai.

Pacientiem ar kritisku ekstremitāšu išēmiju revaskularizācija ir galvenā ārstēšanas metode.

2.1. **Revaskularizācija ar katetru (endovaskulāra pieeja):**

- Standarta metode ir perkutāna translumināla angioplastija (PTA) un stenta implantēšana.

**Indikācijas** Sākot no II stadijas – īsas, maz kalcificētas par 10 cm garākas stenozes. Abpusējas *a. iliaca* stenozes gadījumā jāveic PTA ar balonveida ka- tetru un jāievieto stents. Pavadoša terapija ar klopidogrēlu un T-ASS četras nedēļas, tad monoterapija ar T-ASS visu mūžu.

- Citas metodes ar katetra izmantošanu (lāzera angioplastija) pie garām ste- nozēm.
- Kombinācija ar lokālu trombolīzi un sekojošu aspirācijas trombektomiju un pēc tam PTA.

**Indikācijas** Aterosklerotiskas stenozes un blakus esošs trombs; akūtas trombotiskas oklūzijas, arī pēc PTA.

**Trombolīzes laika logs:** augšstilbs / augšdelms: divi mēneši, apakšstilbs / apakšdelms: mēnesis, pēda / plauksta: dažas dienas.

2.2. **Operatīva terapija:**

- **Operatīva revaskularizācija**

- Trombendarterektomija (TEA) – dezobliterācija – asinsvada intimas slā- ņa atdalīšana.

**Indikācijas:** stenozes *a. iliaca* vai *a. femoralis* (piemēram, TEA stenozei *a. femoralis profunda* – profundoplastika).

- Asinsvadu šuntēšana:

- Asinsvadu plastika, izmantojot autologu v. *saphena*, lai izveidotu apejas šuntu stenozei augšstilbā vai apakšstilbā.
- Asinsvadu protezēšana, izmantojot mākslīgās protēzes (teflons – politetrafluoroetilēns, PTFE).

**Indikācijas:** augstu novietotas infrarenālās aortas obstrukcija ar *a. iliaca* iesaisti. Aortas bifemorālas Y-šuntēšanas operatīvā mirstība ir 1 %.

**Indikācijas operācijai:** III un IV stadija.

**Komplikācijas:** Pēc operatīvas revaskularizācijas:

- sistēmiskās: venoza tromboze, plaušu embolija;
- lokālās: postoperatīva hemorāģija, protēzes dislokācija, infekcija, recidīvs (piecu gadu laikā līdz 50 % pēc PTA vai operācijas);

- **Amputācija:** pēdējā izvēle IV stadijas gadījumā, kas ieplūdes un izplūdes tilpums nav pietiekams revaskularizācijai.

**Atceries!** Pirms jebkuras amputācijas vienmēr jākonsultējas ar asinsvadu speciālistu (angioķirurgu).

**Piezīme.** Terapiju akūtas ekstremitāšu artēriju obstrukcijas gadījumā sk. atbilstošajā nodaļā.

**Prognoze** Atkarīga no:

- **smaguma pakāpes** (stadija);
- **esošajiem riska faktoriem.**

Slikti kontrolēts cukura diabēts un smēķēšana palielina risku recidīvam un amputācijai!

- **Turpmākas manifestācijas vispārējai aterosklerozei** (koronārā sirds slimība, cerebrovaskulāra slimība) **un citas slimības** (piemēram, sirds mazspēja KSS gadījumā, HOPS smēķētājiem). Vairāk par 10 % pacientu ar PAOS ir novērojama arī artēriju obstrukcija cerebrālajos asinsvados un vairāk nekā 30 % ir KSS (primārais nāves iemesls).

**Atceries!** Aptuveni 50 % pacientu II stadijā arī cieš no koronāro artēriju stenozes, III un IV stadijā aptuveni 90 % (KSS diagnostika!), un 50 % ir aterosklerotiskas izmaiņas ekstrakraniālajās cerebrālajās artērijās. Nāves iemesls galvenokārt ir miokarda infarkts (MI) (60 %) un insults (10 %). Dzīves ilgums samazinās par 10 gadiem. Piecus gadus pēc PAOS diagnosticēšanas aptuveni 20 % pacientu ir miruši.



## **Akūta arteriāla oklūzija augšējās ekstremitātēs** [I74.2] un **apakšējās ekstremitātēs** [I74.3]

Visbiežākā neatliekamā angioloģiskā situācija.

### **Etioloģija**

1. **Arteriāla embolija (70 %) – 90 % gadījumu iemesls ir kardiāls** (MI, ĀF, mitrālā vārstuļa bojājums, endokardīts, vārstuļu aizvietošana ar mākslīgu protēzi, aneirisma). 10 % embolu veidojas no vēdera aortas vai iegurņa artēriju aterosklerotiskām plātnītēm vai no aneirismām artērijās (arterio-arteriāla embolija).
2. **Arteriāla tromboze** aterosklerotiskas oklūzijas dēļ (20 %).
3. **Citi iemesli:** piemēram, ārēja artērijas kompresija, trauma, artērijas punkcija, arteriāla protēze; arterīts; heparīna inducēta trombocitopēnija II tips; estrogēnu lietošana (ovulācijas inhibitori) utt.

### **Kliniskā aina**

- **Nepilnīgs išēmisks sindroms** bez sensomatora deficīta.
- **Pilnīgs išēmisks sindroms:** seši “P” (pēc Džozefa Hērsija Preta (*Pratt*)):
  1. *pain* – sāpes (pēkšņas, spēcīgas);
  2. *pallor* – bālums (un auksta āda);
  3. parestēzija;
  4. pulsa trūkums;
  5. paralīze;
  6. *prostration* – vājums.
  - **Embolija:** pēkšņs sākums un zināma kardiāla slimība.
  - **Tromboze:** pakāpenisks sākums un zināma arteriāla slimība.
  - **Lokalizācija:** išēmiskas sāpes un pulsa trūkums distāli no stenozes.
    - Aortas bifurkācija (10 %).
    - Femorālā bifurkācija (45 %).
    - Popliteālā artērija (15 %).
    - Apakšstilba / pēdas artērijas (20 %).
    - Rokas artērijas (10 %).

### **Komplikācijas**

- **Išēmiska nekroze.**
- **Perfūzijas tūska.**
- **Turniketa sindroms.**

Reperfūzija pēc pilnīgas išēmijas, kas ilgāka par 6–12 h, var izraisīt rbdomiolīzi un metabolo acidozi, hiperkalēmiju, mioglobulinūriju, akūtu nieru mazspēju (dzīvībai bīstama komplikācija).
- Šoks, multiorgānu mazspēja.

**Diferenciāldiagnozes** Dziļo vēnu tromboflebīts ar cianozi un sūpēm (*Phlegmasia coerulea dolens*) (arī pulsa trūkums!).

## Diagnostika

- Anamnēze (kardiālas slimības, piemēram, aritmija ĀF dēļ → aizdomas par emboliju; nepārejoša mijklibošana → aizdomas par artēriju trombozi uz aterosklerotiskās oklūzīvās slimības fona).
- Simptomi; pārbaudīt pulsa esamību / neesamību (→ lokalizāciju), sistolisko asinsspiedienu potītes rajonā.
- Krāsu **duplekssonogrāfija**.
- Reizēm intraarteriāla DSA (arteriogrāfija): ja anamnēze un simptomi skaidri norāda par emboliju, uzreiz veic embolektomiju bez arteriogrāfijas.  
Trombozes gadījumā vai neskaidros gadījumos sākotnēji tiek veikta arteriogrāfija.

## Terapija

### A. Tūlītējas darbības:

- Informēt ķirurgus, neļaut pacientam ēst un dzert.
- Turēt kāju zemākā līmenī (palielināts perfūzijas spiediens) un atbalstīt (ne aukstumā / karstumā, neizmantojot spiedienu).
- Analgētiķi intravenozi.
- Šoka profilakse (šķidruma aizvietošana).
- 10 000 IU heparīns intravenozi (lai aizkavētu tromba palielināšanos).

### B. Revaskularizācija:

- **Embolektomija** arī fiksētiem trombiem ar Fogertija (*Fogarty*) balona katetru, ja iespējams, pirmo 6 h laikā; bet arī vēlāk veikta trombektomija (līdz, maksimums, 10 h pēc oklūzijas) reizēm ir veiksmīga.
- **Lokāla fibrinolīze:** alternatīva terapija apakšdelma / apakšstilba artēriju oklūzijas, īpaši nepilnīga išēmijas sindroma, gadījumā.
- **Aspirācijas trombembolektomija:** rekanalizācijas pakāpe > 80 % (parasti kombinācijā ar lokālu trombolīzi).
- **Asinsvadu ķirurģija** (trombartektomija, šuntēšana).

**Indikācijas** Sk. attiecīgo nodaļu.

**Profilakse** Atrast un novērst embolijas cēloni, samazināt aterosklerozes riska faktoros; antikoagulācija, lai novērstu atkārtotu emboliju; artēriālas slimības gadījumā revaskularizācija un antiagreganti.

## Obliterējošais trombangīts (OT) [I73.1]

**Sinonīmi:** *Endoangitis obliterans*, Vinivartera-Birgera sindroms, Birgera sindroms.

**Definīcija** Neaterosklerotisks, ar smēķēšanu saistīts imūnās sistēmas mediēts endarterīts, kas izraisa sekundāru vaskulāru trombozi.

### Epidemioloģija

- Pacienti ar OT veido līdz 2 % pacientu ar PAOS Rietumeiropā, Austrumeiropā 4 %, Vidusjūras reģionā un Izraēlā 6 %, Japānā 16 %.
- Vīriešus skar biežāk nekā sievietes, **gandrīz visi pacienti ir ilgstoši un daudz smēķējuši**. Slimības sākums pirms 40 gadu vecuma.

**Etioloģija** Neskaidra; noteicošie ir trīs faktori: **smēķēšana**, ģenētika (HLA-A9 un B5) un imūnpatoģenēze (imūno kompleksu cirkulēšana asinīs).

### Klīniskā aina

- Sāpes, mijklibošana (diferencēt no ortopēdiskas slimības).
- Cianoze, vēsas distālās **falangas**.
- **Phlebitis migrans** (vai *phlebitis saltans*).
- **Nekroze, čūlas, gangrēna pirkstu galos** un reizēm arī kāju īkšķos.

**Diferenciāldiagnoze:** embolija (jāizslēdz jebkurš kardiāls emboliju iemesls).

**Diferenciāldiagnozes** Jāizslēdz jebkura perifēro artēriju embolija (transezofageāla ehogrāfija).

**Diagnostika** Smēķēšana, klīniskā aina, krāsu doplerogrāfija, MRT angiogrāfija (multiplas oklūzijas roku un kāju artērijās ar kolaterālēm).

### Terapija

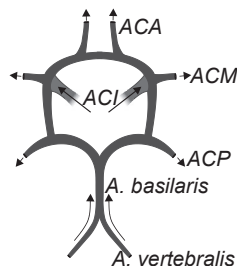
- **Pārtraukt smēķēšanu!** (nozīmīgākā terapija), nikotīna aizvietošanas terapija.
- Prostaglandīns E1: alprostadils (*Prostvasin*®) un iloprosts (*Ilomedin*®).
- Acetilsalicilskābe (100 mg/dienā).
- Simpatetomija (nepietiekami pierādījumi efektivitātei).

**Prognoze** Amputāciju biežums līdz 30 %; samazināts dzīves ilgums smēķēšanas dēļ. Vairākums pacientu nespēj pārtraukt smēķēšanu.

## Cerebrovaskulāra slimība [I67.2] un **insults** [I63.0-9; I61.0-9]

### Definīcija

- **Ekstrakraniālas cerebrālas artērijas:** artērijas starp aortas loku un galvaskausa pamatni (aortas loka supraaortālie zari): *truncus brachiocephalicus*, *a. subclavia* – *a. vertebralis*, *a. carotis communis* un *interna*. Biežāk skartās lokalizācijas *a. carotis interna* (ACI): 50 % (visbiežāk *a. carotis* bifurkācijā).
- **Intrakraniālas cerebrālas artērijas:** Villizija (*Willisius*) loks un tā zari, *a. basilaris*. Biežāk skartās lokalizācijas: *a. cerebri mediae* (ACM); aptuveni 35 %.
- **Insults** ir primāri definēts polietioloģisks sindroms, ko izraisa akūts asinsvadu bojājums un tam sekojošs fokāli neiroloģisks deficīts. Klīniski nav iespējams diferencēt išēmisku (80 %) no hemorāģiska (20 %) insulta. Tāpēc insulta terapija ir iespējama tikai pēc attēldiagnostikas. Terapiju nedrīkst sākt, pirms pacients stacionēts.



**Epidemioloģija** Insulta (smadzeņu infarkts) izplatība attīstītajās valstīs (visaugstākā ir Austrumeiropā un Vācijā):

Insulta izplatība Vācijā:

- 55–64 gadu vecumā: 300 no 100 000 gadā;
- 65–74 gadu vecumā: 800 no 100 000 gadā.

Iespēja dzīves laikā pārciest insultu ir aptuveni 15 %, bet pēc 60 gadu vecuma risks pieaug (vīriešiem vairāk nekā sievietēm).

Insults ir otrs biežākais nāves iemesls pasaulē – uzreiz pēc KSS / miokarda infarkta. Tas ir biežākais invaliditātes iemesls pieaugušiem cilvēkiem.

## **Etioloģija**

### **A. Hemorāģisks insults (20 %)**

1. **Spontāns (primārs) cerebrāls asinsizplūdums** (15 % no visiem insultiem). Visbiežākais riska faktors ir arteriāla hipertensija, kas izraisa asinsvadu plīsumu tipiskās zemgarozas lokalizācijās vai *pons* rajonā.
2. **Sekundārs intracerebrāls asinsizplūdums.** To izraisa vaskulāra malformācija, antikoagulantu terapija, asinsreces traucējumi, vaskulīti, amiloīda angiopātija u. c.

### **B. Išēmisks insults (80 %)**

1. **Makroangiopātija (līdz 50 %) ekstra- (*a. carotis*) vai intrakraniālajās artērijās ar infarktu šo artēriju apasiņošanas rajonos, ko izraisa emboli vai hemodinamiski nozīmīgas stenozes.**

**Svarīgākie riska faktori** ir arteriāla hipertensija, lai gan svarīgākais ir **sistoliskais spiediens**: ja sistoliskais spiediens pieaug par 10 mmHg, insulta risks pieaug par 30 % (*Physicians' Health Study*).

Arteriālas hipertensijas pacientiem ir četras reizes lielāks risks salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāls asinsspiediens. 75 % no visiem insulta pacientiem ir arteriāla hipertensija. Citi riska faktori: ģimenes anamnēze (radniekiem bijis insults pirms 60 gadu vecuma), vecums, KSS un kardiovaskulāri riska faktori (piemēram, cukura diabēts, smēķēšana), pastiprināta alkohola lietošana (mērenai alkohola lietošanai ir pozitīva ietekme), estrogēnu saturoša kontracepcija, migrēna ar auru.

2. **Mikroangiopātija (25 %)** var izraisīt nelielus lakunārus infarktus vai subkortikālu vaskulāru encefalopātiju (SVE).
3. **Proksimāli veidojošies emboli (20 %).** Biežākās vietas, kur veidojas emboli:
  - **Kardiāli:** kreisais priekškambaris, īpaši priekškambaru piedēklī ātriju fibrilācijas gadījumā; uz mitrālā un aortālā vārsta; miokarda infarkta gadījumā; sirds sienas aneirismā; bakteriāla endokardīta dēļ; sirds katetrizācijas laikā. Hroniskas ātriju fibrilācijas gadījumā, nelietojot atbilstošu terapiju, cerebrāls trombemboliju risks ir 6 % gadā.
  - Emboli no proksimālās aortas daļas, visbiežāk aterosklerozes gadījumā.
4. **Citi iemesli (5 %), visbiežāk jauniem pacientiem:** ekstrakraniālo cerebrālo artēriju disekcija (parasti spontāna, retāk traumatiska), antifosfolipīdu sindroms un citi trombofilijas iemesli (sk. attiecīgo nodaļu), paradoksāli emboli priekškambaru starpsienas defekta dēļ, atvērta *foramen ovale* vai ekstrakardiāls pulmonāls AV šunts, kokaīna vai amfetamīna lietošana, iekaisīgi asinsvadu bojājumi (vaskulīti) un neiekaisīgi asinsvadu bojājumi (piemēram, Mojamoja angiopātija), ģenētiskas un pārmantotas slimības (CADASIL: cerebrālas autosomāli dominantas arteriopātijas

ar subkortikāliem infarktiem un leikoencefalopātiju), Fābri (*Fabry*) slimība, Oslera (*Osler*) slimība u. c.

### Patogēnēze Mikro- un makroangiopātijas:

#### 1. Cerebrālas mikroangiopātijas:

- a) **Mazi lakunāri infarkti** – *status lacunaris*.
- b) Subkortikāla vaskulāra encefalopātija (SVE) – pakāpeniska demences attīstība. Galvenie riska faktori: **arteriāla hipertensija un cukura diabēts**. Visbiežāk viegli, motori, sensori traucējumi ar spontānu remisiju.

#### 2. Makroangiopātijas:

- a) **Intrakraniālo cerebrālo artēriju makroangiopātijas (10 %)**. Biežākās lokalizācijas: *a. carotis sifons* un *a. cerebri mediae (ACM)*.
- b) **Ekstrakraniālo cerebrālo artēriju makroangiopātijas (90%)**.

Insulti, kurus izraisa patoloģija ekstrakraniālajos asinsvados. Visbiežāk emboli, piemēram, no *a. carotis interna*. Nepietiekamu kolaterāļu gadījumā (piemēram, nepilnīgi attīstīts Villizija loks), vienpusējas nozīmīgas *a. carotis interna* stenozes gadījumā.

*A. carotis interna* vienpusēja nozīmīga stenoze / oklūzija izraisīs perfūzijas spiediena krišanos. Gadījumā, ja Villizija loks nefunkcionē, perfūzijas spiediena kritums būs tik liels, ka tas novedīs pie insulta; etioloģija var būt arteriāla hipotenzija, piemēram, miokarda infarkts, dehidratācija, antihipertensīva terapija.

Neiroloģiskā deficīta izpausmes atkarīgas no:

- **stenozes / oklūzijas lokalizācijas;**
- **kolaterāļu esamības;**
- **išēmiskās zonas plašuma;**
- **asinsspiediena un asins viskozitātes:** pēkšņa cerebrāla išēmija izraisa cerebrālās autoregulācijas kolapsu. Tas rezultējas ar vazoparalīzi; cerebrālā cirkulācija ir atkarīga no arteriālā asinsspiediena un asins viskozitātes. Pēkšņa asinsspiediena samazināšanās vai paaugstināts hematokrīts var rezultēties ar kritiski samazinātu poststenotisko audu apgādi ar skābekli.

### Patoloģija

- **Teritoriāls infarkts:** to izraisa **trombemboliska oklūzija** lielajās cerebrālajās artērijās; tie atrodas vai nu bazālajos ganglijos, vai kortikālajā / subkortikālajā slānī.
- **Ekstrateritoriāli infarkti:** izraisa ekstrakraniāla stenoze / oklūzija, divi tipi:
  - a) **Robežzonas infarktu** var novērot starp divām cirkulatorām teritorijām, kuras apasiņo *anterior / media / posterior* cerebrālo artēriju gala zari.
  - b) **Terminālu teritoriālu infarktu** var novērot medulārajās artērijās bez kolaterāļu plūsmas, tiek skartas iegarenās smadzenes.
- **Lakunārs infarkts:** cerebrālas mikroangiopātijas gadījumā (hipertensija, diabēts).

**Klīniskā aina** Oklūzīvai slimībai ekstrakraniālajās cerebrālajās artērijās ir **trīs stadijas**: (stenozes pakāpes noteikšana, izmantojot ultrasonogrāfijas NASCET kritērijus):

I stadija: **asimptomātiska stenoze**.

II stadija: TIL – tranzitora išēmiska lēkme: īslaicīga, atgriezeniska neiroloģiska disfunkcija, tomēr parasti novērojama spontāna remisija 10 min laikā, maksimāli 24 h

laikā: piemēram, traucēta redze, roku un/vai kāju vājums, neskaidra runa. *Diffusion weighted* frekvencē (DWI) MRT novērojami nelieli cerebrāli bojājumi aptuveni 50 %. Aptuveni 20 % no visiem insultiem ir saistīti ar TIL.

**Atceries!** Insulta risks pēc TIL: 12 % mēneša laikā, līdz 20 % gada un 40% piecu gadu laikā. TIL ir jāzmeklē un nekavējoties jāsāk terapija!

III stadija: **cerebrāls infarkts**: parciāls vai bez neiroloģiskā deficīta regresijas.

### **Simptomi atkarībā no lokalizācijas**

Insulta pavadošie simptomi ir vienas puses motorie un sensorie traucējumi, motorie un sensorie runas traucējumi, kā arī redzes lauka defekts. Papildus var būt veģetatīvi simptomi, asinsrites sistēmas, kā arī elpošanas sistēmas un apziņas traucējumi.

#### **A. 20 % insultu izraisa ekstrakraniālo smadzeņu asinsvadu nosprostojums:**

##### **1. Carotis tips:**

###### **A. carotis interna (ACI) nosprostojums, visbiežāk asinsvada sākuma daļā.**

Labi kompensējošu kolaterāļu gadījumā vienpusējs ACI nosprostojums var būt asimptomātisks. Tipisks ACI stenozes simptoms ir vienpusējs pārejošs aklums (*amaurosis fugax*). Cerebrāli infarkti noved pie kontralaterālas, visbiežāk brahiofaciālas sensomotoras **hemiparēzes**. Dominantās hemisfēras (visbiežāk kreisā) infarkti izraisa afāziskus **runas traucējumus**. Plašu infarktu gadījumā var pievienoties apziņas traucējumi (reti), kā arī galvas / skata virzīšana uz infarkta pusi.

##### **2. Vertebrālais tips:**

**Reibonis, līdzsvara traucējumi**, nistagms, vemšana, parēzes u. c.

*A. cerebelli inferior posterior* (no *a. vertebralis*) nosprostojums. **Valenberga** (*Wallenberg*) **sindroms**: ipsilaterālās aukslējas noslīdējums, rīkles un balsis saišu parēze, *n. trigeminus* simptomi, nistagms, Hornera (*Horner*) sindroms, ekstremitāšu ataksija un dismetrija (neprecīza attāluma sajūta), kontralaterāli temperatūras un sāpju sajūtu traucējumi kakla rajonā un ķermenī.

**Subclavia apzagšanas sindroms** (STEAL sindroms) – ļoti reti: *A. subclavia* nosprostojums proksimāli no *a. vertebralis* atiešanas vietas noved pie (visbiežāk) asimptomātiskas retrogrādas plūsmas vertebrālajā artērijā. Šī sindroma gadījumā, intensīvi nodarbinot rokas muskulatūru, var attīstīties reibonis un redzes traucējumi. *A. subclavia* oklūzijas gadījumā veidojas asinsspiediena atšķirība starp abām rokām > 20 mmHg.

#### **B. Intrakraniālo artēriju nosprostojums:**

Visbiežāk **a. cerebri mediae** apasiņošanas baseinā (*ACM*). Simptomātika ir līdzīga kā *ACI* oklūzijai (izņemot *amaurosis fugax*). Retāk nosprostota *a. cerebri anterior* – *ACA* (kontralaterāla (visbiežāk kāju) hemiparēze) un **a. cerebri posterior** – *ACP* (hemianopsija). Akūta *a. basilaris* oklūzija rada progresējošus apziņas traucējumus, okulo un pupillomotorikas traucējumus, kā arī redzes traucējumus, hemiparēzes, dizartrijas, reibonus, ataksijas u. c.

**Komplikācijas** Elpošanas regulācijas traucējumi, rīšanas traucējumi **ar aspirācijas pneimonijas risku** (bieža komplikācija), urīnceļu infekcijas (urīnkatets), inkontinence (urīns,

fēces), epileptiskas lēkmes, atkārtots insults (reizēm nelielam insultam seko plašāks insults), dziļo vēnu tromboze un tai sekojoša **plaušu trombembolija** (līdz 25 % nāves gadījumu pēc insulta), izgulējumi, kritieni un lūzumi, depresija un psihosociālas problēmas, demence u. c.

### Diferenciāldiagnoze

- **Hipertensīva encefalopātija** (ar smadzeņu tūsku, kā hipertensīvas krīzes sekas).
- **Veidojums smadzenēs** (audzējs, abscess (DT, MRT)).
- **Epileptiska lēkme** ar pārejošu parēzi (enurēze, mēles sakošana).
- **Migrēnas lēkme** ar auras simptomiem.
- **Galvaskausa smadzeņu trauma** pēc kritiena.
- **Meningoencefalīts** (drudzis, pozitīvi meningeālie simptomi, somnolence, likvora diagnostika).
- *Encephalitis disseminate* (kā likums – subakūts sākums).
- **Hipoglikēmiskais šoks**, diabētiskā koma (glikozes noteikšana asinīs).
- **Subdurāla hematoma** (galvassāpes, lēni progresējoši apziņas traucējumi, anamnēzē – trauma, diagnostika: DT, MRT, angiogrāfija).
- **Atgriezenisks cerebrāls vazokonstrikcijas sindroms** (RCVS): stipras galvassāpes, kam seko neiroloģiski simptomi (50 %), kuri parasti ir atgriezeniski, visbiežāk novērojama sievietēm (līdz 80 %); riska faktori – migrēna, vazokonstrikktīvo medikamentu lietošana, amfetamīna vai kokaīna lietošana; izslēgt cerebrālu hematomu iespējamību (DT, MRT).
- **Intoksikācija** (anamnēze).
- Neurosifiliss (pozitīvs TPHA tests); boreliozes izraisīts cerebrāls vaskulīts.

### Diagnostika

#### 1) Anamnēze un klīniskā aina:

Neiroloģiskā izmeklēšana: apziņas stāvoklis, acu zīlītes, acu novietojums, kraniālo nervu pārbaude, ekstremitāšu kustības, stipras galvassāpes, spranda stīvums u. c.

Sākotnēji jāpārbauda trīs funkcijas (*FAST tests – face, arms, speech-test*):

- **Facialis parēze:** pasmaidīt, saviebt seju.
- **Roku parēze:** guļus, vienu pēc otras pacelt izstieptas rokas (līdz 45 grādu leņķim) un paspiest roku.
- **Saruna, runa:** atkārtot sacīto, raksturot apkārti.

**Pozitīvu simptomu gadījumā nekavējoties meklēt neatliekamo medicīnisko palīdzību!**

Pēc šī testa rezultātiem ar 80 % precizitāti var diagnosticēt insultu (vismaz viena esoša patoloģija).

Ja rezultāts negatīvs, jāizmeklē vismaz četras papildu funkcijas:

- **Skata parēze:** acu kustība pa labi un pa kreisi.
- **Redzes traucējumi:** labās un kreisās acs redzes lauks (katrai acij atsevišķi).
- **Kāju parēze:** guļus stāvoklī, vienu pēc otras pacelt izstieptas kājas (līdz 30 grādu leņķim).
- **Hemihipestēzija:** jušanas pārbaude katrā sejas, kāju un roku pusē.

Papildus:

- Pulsa kontrole: neritmisks (aizdomas par ātriju fibrilāciju); auskultācija, it īpaši *a. carotis* (divas trešdaļas *carotis* stenožu veido auskultatīvu troksni).
- Abu roku asinsspiediens (aortas loka stenozes gadījumā abu pušu atšķirība > 20 mmHg).

## 2) Attēldiagnostika:

### **Obligāta neatliekama izmeklēšana (DT, MRT):**

Obligāti jāizslēdz hemorāģisks insults.

Išēmiski insulti (īpaši nozīmīgajās) pirmajās četrās stundās, DT izmeklējumā, parasti ir vāji vizualizējami, pēc tam hipodensi.

Izmantojot MRT, iespējama agrīna diagnostika pirmajās 30 minūtēs, kas ļauj diferencēt dzīvotspējīgus, daļēji bojātus un neatgriezeniski bojātus audus (penumbra – audi, ko var glābt ar trombolīzi).

**Atceries!** Lai noteiktu insulta etioloģiju un piemēlētu pareizo terapijas taktiku, ir nepieciešama neatliekama galvas DT/MRT (“Time is brain” – Laiks ir smadzenes!).

## 3) Attēldiagnostika ekstra un intrakraniālajiem asinsvadiem:

Duplekssonogrāfija *a. carotis* un *a. Vertebralis*, transkraniāla duplekssonogrāfija intrakraniālajiem asinsvadiem, MRT vai DT angiogrāfija. Smagu insultu gadījumos veicama asinsvadu diagnostika proksimālas oklūzijas izslēgšanai. DSA – ja plānoti invazīvi pasākumi.

## 4) Sirds diagnostika: kardiālas ģenēzes trombembolijas izslēgšana: EKG, Holtera EKG, transtorakāla un ezofageāla ehokardiogrāfija. Lai izslēgtu sirds starpsienas defektu iespēju kā paradoksālas embolijas iemeslu: ezofageāla ehokardiogrāfija vai/un transkraniāla doplersonogrāfija; abus izmeklējumus veic, ievadot kontrastvielu.

## 5) Izslēgt retāk sastopamus iemeslus jauniem pacientiem (sk. iepriekš).

## 6) Disfāģijas skrīnings: akūtā fāzē ir obligāts, jo 50 % insulta pacientu sākotnēji ir disfāģija un tai sekojoša aspirācijas pneimonija, kas ir nozīmīgs letalitātes faktors. Izmeklē mutes un rīkles dobumu, pārbaudot mēles, rīkles motoriku un vemšanas, klepus refleksu. Ja, veicot pārbaudes, netiek novērotas novirzes no normas un pacients ir līdzestīgs, jāveic dzeršanas tests ar nelielu daudzumu ūdens.

## Terapija

- **Neatliekamās medicīniskās palīdzības izsaukšana.** Transitoras išēmiskas lēkmes vai insulta gadījumā pacients jāievieto insulta nodaļā ar akūtu diagnostiku (DT u. c.) un terapiju.
- **Pirms stacionāra:** pirms DT diagnostikas nelietot heparīnu, T-ASS, neveikt intramuskulāras injekcijas; izveidot intravenozu pieeju (ja iespējams, ne parētiskajā ekstremitātē), piepacelt ķermeņa augšdaļu, hipoksēmijas gadījumā ievietot nazālo zondi ar O<sub>2</sub> (vēlamais asiņu piesātinājums ar O<sub>2</sub> > 95 %); neļaut pacientam ēst un dzert, jo bieži vērojami rīšanas traucējumi. Pirms stacionēšanas noskaidrot informāciju par lietotajiem medikamentiem. **Nezaudēt laiku – trombolīze jāveic, maksimums, 4,5 h laikā pēc insulta simptomu parādīšanās (“Laiks ir smadzenes!”).**



## Terapija slimnīcā / Insulta vienībā

### A. Vispārēji pasākumi:

- **Dzīvības funkciju nodrošināšana.**
- **Elpošanas, asinsrites, ūdens / elektrolītu,** glikozes balansa uzturēšana, asins gāzu **analīze.** Skābekļa pievade (4 l/min; asins piesātinājums ar O<sub>2</sub> vēlams > 95 %); ja ir elpošanas traucējumi: intubācija un kontrolēta elpošana, izvairīties no hipoksijas un/vai hiperkapnijas.
- **Ja ir rīšanas / apziņas traucējumi ar aspirācijas risku:** barošana caur nazogastrālo zondi vai parenterāli. **Logopēdija.** Ja rīšanas traucējumi ir ilgstoši – ilgāk par divām nedēļām: PEG-zonde (perkutāna endoskopiska gastrostomija). Mutes un lūpu aprūpe!
- **Zarnu un urīnpūšļa funkciju kontrole** (urīna katetrs).
- **Trombembolijas profilakse** imobilizācijas gadījumā (mazmolekulārs heparīns arī pie hemorāģiskiem insultiem, kustību treniņš).
- **Trombocītu agregācijas inhibitoru agrīna uzsākšana** diagnosticēta išēmiska insulta gadījumā (piemēram, 100–300 mg T-ASS/dnn, ja ir rīšanas traucējumi, arī intravenozi).
- **Pavadošo slimību ārstēšana:** sirds mazspēja, ātriju fibrilācija u. c.
- Normoglikēmijas uzturēšana – palielināts glikozes līmenis korelē ar sliktu slimības iznākumu. Ja glikozes līmenis > 200 mg/dl, vēlams ievadīt insulīnu.
- **Normāla vai nedaudz paaugstināta asinsspiediena uzturēšana akūtā fāzē:** hipertensija akūtā fāzē ir bieža un parasti reaktīva; pirmajās 24 h vajadzētu izvairīties no antihipertensīvās terapijas, bet regulāri kontrolēt asinsspiedienu. Indikācija uzmanīgai hipertensijas mazināšanai ir tikai pie ļoti augsta asinsspiediena (> 220/120 mmHg) vai pie hipertensīvas krīzes ar draudiem dzīvībai – hipertensīva encefalopātija, *Angina pectoris* vai plaušu tūska. Pirmajās 24 h nebūtu vēlams samazināt asinsspiedienu vairāk nekā 15 % no sākotnējā lieluma. Piemēroti antihipertensīvie medikamenti intravenozai lietošanai: piemēram, urapidils, metoprolols (kontrolējot blakusparādības un kontrindikācijas).  
Ja veic intravenozu trombolīzi, asinsspiediens vēlams < 185/110 mmHg. Intracerebrālas hematomas (ICH) gadījumā sistoliskā asinsspiediena lielums vēlams 140–179 mmHg (ATACH II pētījums).
- **Paaugstinātas temperatūras samazināšana > 38 °C** (paracetamols u. c.). Iekaisuma izraisītāja noteikšana (piemēram, pneimonija, urīnceļu iekaisums).
- **Paaugstināta intracerebrālā spiediena gadījumā:**
  - **Konservatīvi:** ķermeņa augšdaļas piepacelšana (30°) un galvas novietošana taisnā pozīcijā; osmotiska terapija (piemēram, *Mannitol* 50 g i/v ik pa 6 h), ja nepieciešams – intubācija un mākslīgā elpināšana, bet nelietot ilgstošu hiperventilāciju (cerebrālās perfūzijas samazināšanās).

- **Neiroķirurģiski:**
  - Dekompresijas kraniotomija, ja plašs *a. cerebri media* infarkts; smadzeņu stumbra dekompresija plaša mugurējās smadzeņu apasiņošanas infarkta gadījumā.
  - Pagaidu ventrikulu drenāža pie smadzenīšu infarkta ar sekojošu hidrocefāliju.
- **Izgulējumu profilakse** (skarto ekstremitāšu polsterēšana, regulāra pozīcijas maiņa, pretizgulējumu matračī), “nostiepto pēdu” profilakse, kontraktūru profilakse.
- **Agrīna kustību un logopēda terapija.** Elpošanas vingrinājumi.

## B. Revaskularizācijas terapija

### • Intravenoza trombolīzes terapija

Akūta smadzeņu infarkta vai *a. basilaris* trombozes gadījumā intravenoza trombolīze, izvērtējot kontraindikācijas un blakusparādības. Tā kā *a. basilaris* tromboze visbiežāk beidzas letāli, līze ir vienīgā terapijas iespēja.

**Atceries!** Laika intervāls intravenozai trombolīzes terapijai ir 4,5 h no insulta sākuma (ECASS 3 pētījums). Izvēles terapeitiskais līdzeklis: rt-PA (alteplāze – *Actilyse*) 0,9 mg/kg intravenozi (maksimālā kopējā deva 90 mg); 10 % bolusa veidā, 90 % devas ievadīt 60 min laikā).

#### **Prasības:**

- 1) Veikts DT izmeklējums, kas izslēdz intracerebrālu hematomu, kā arī iespēja terapiju uzsākt ne vēlāk kā 4,5 h kopš sasilšanas sākuma.
  - 2) Nav agrīnu infarkta pazīmju, kas norāda par plašu *a. cerebri media* infarktu (vairāk par trešdaļu *a. cerebri media* apasiņošanas baseina).
  - 3) Kontraindikāciju izslēgšana: kumarīna terapija, ja INR > 1,4, terapija ar orāliem antikoagulantiem (papildus recēšanas rādītāju noteikšana, piemēram, *Ecarin* laiks), smaga galvas smadzeņu trauma pēdējo četrus nedēļus laikā; plaša operatīva iejaukšanās pēdējo četrus nedēļus laikā; smaga gastrointestināla asiņošana pirms ne vairāk kā četrām nedēļām, onkoloģiska slimība, grūtniecība u. c.
  - 4) Ja ir norādes par pietiekami plašu penumbra (sk. iepriekš) MRT izmeklējumā, trombolīzes laika logs specializētos centros pagarinās līdz 6–9 stundām.
- **Intraarteriāla trombolīze un intervencionāla trombektomija**  
Ieteicamā ārstēšana 6 h laikā ar **mehāniska rekanalizācija – mehāniska trombektomija – endovaskulāta terapija:** trombu izvelkošajiem stentiem (*Stent-Retriever*) salīdzinājumā ar citiem stentu veidiem ir vislabākais rekanalizācijas rādītājs (līdz > 90 %). Šo procedūru iespējams veikt pēc iepriekš veiktas intravenozas trombolīzes terapijas, tā sauktā *Bridging* procedūra. Indikācijas pie proksimālas un garas asinsvada oklūzijas, *a. carotis interna* vai *a. cerebri mediae* asinsvadā, pirmajās 6–24 stundās pēc simptomu parādīšanās; asinsspiediens 180/105 mmHg.

- **Neatliekama *a. carotis* dezobliterācija**

**Indikācijas:**

1. **Neatliekama** procedūra pirmajās sešās stundās pēc insulta *a. carotis* nosprostojuuma dēļ. Līdz 60 % pacientu vērojama stāvokļa uzlabošanās.
2. Kā **steidzama procedūra** (dienas laikā kopš indikāciju parādīšanās) pie tranzitoras išēmiskas lēkmes ar hemiparēzi.

**C. Antikoagulācija ar heparīnu agrīnā fāzē** (pēc intracerebrālas hematomas izslēgšanas) tikai dažos gadījumos. Jaunu išēmisku insultu reducēšana, piemēram, pie ātriju fibrilācijas. Ilgstoša orāla antikoagulācija (sk. tālāk).

**D. Rehabilitācija**

- **Agrīnu rehabilitāciju uzsāk agrīnā fāzē**

Kustību veicināšana, elpošanas vingrinājumi, kontraktūru profilakse, sēdēšanas / stāvēšanas vingrinājumi, logopēds u. c.

- **Tālāka rehabilitācija ambulatori**

Rehabilitācijas fāzes:

A (akūta aprūpe intensīvajā nodaļā);

B (Bartela (*Barthel*) indekss < 30);

C (Bartela indekss 30–65);

D (Bartela indekss > 65).

**Prognoze**

Atkarīga no smadzeņu bojājuma plašuma. Pēc pirmā insulta izdzīvo aptuveni 80 %. Letalitāte slimnīcā insulta vienībā līdz 5 %. No izdzīvojušajiem trešdaļa atgūstas pilnībā, trešdaļai ir ierobežojumi ikdienas dzīvē, trešdaļa ir aprūpējami. Divām trešdaļām pacientu ir paliekoši traucējumi. Aptuveni 15 % pirmā gada laikā pēc pirmā insulta cieš no atkārtota insulta. Letalitāte pēc otrā insulta ir aptuveni 40 % pirmā mēneša laikā. Tālāk letalitātes risks ir 9 % gadā. Līdz 30 % insulta pacientu mirst no koronāras sirds slimības / miokarda infarkta → diagnosticēt.

**Komplikācijas ārpus stacionāra:** palielināts risks pacienta nestabilitātei / krišanai, inkontinence, depresija (30 %), psihosociālas problēmas u. c.

**Atkārtota insulta riska novērtējums ar Esenes Insulta riska aprēķinu** (*ESSEN STROKE RISK SCORE*):

Mazāk par trim punktiem atbilst mazāk nekā četri procenti riska gadā.

Trim vai vairāk punktiem atbilst četri vai vairāk procentu riska gadā.

Viens punkts atbilst: vecums 65–75 gadi, arteriāla hipertensija, cukura diabēts, koronāra sirds slimība vai stāvoklis pēc koronāras šuntēšanas, stāvoklis pēc miokarda infarkta, perifēro artēriju okluzīvā slimība, stāvoklis pēc tranzitoras išēmiskas lēkmes vai išēmiska insulta, smēķēšana.

Divi punkti atbilst: vecums vairāk par 75 gadiem.

**Profilakse**

- **Aterosklerozes riska faktoru mazināšana / novēršana. Paaugstināta asinsspiediena normalizēšana** samazina insulta risku par 40 %, īpaši intracerebrālas hemorāģijas

risku. Smēķēšana palielina insulta risku divas līdz trīs reizes. Nesmēķēšana attiecīgi risku samazina. Regulāra augļu un dārzeņu lietošana samazina insulta risku par 35 % (vīriešiem) un 25 % (sievietēm) (*Hiroshima / Nagasaki Life Span Study*). Regulāras fiziskas aktivitātes (vismaz 30 minūtes trīs reizes nedēļā), zema blīvuma holesterīna samazināšana < 100 mg/dL, lietojot statīnu terapiju, atbilstoša cukura diabēta terapija. Kā insulta iemeslu izslēgt miega apnojas sindromu.

- **Ar antikoagulantu terapiju novērst trombemboliju risku** ātriju fibrilācijas gadījumā (sk. attiecīgo apakšnodaļu).
- **Antiagregantu lietošana makro- vai mikroangiopātiju gadījumā** samazina insulta risku par 25 %:

**acetilsalicilskābes (T-ASS lietošana) deva:** 100 mg/dienā; sākt pirmajās 48 stundās pēc išēmiska insulta (ievērot blaknes un kontraindikācijas). Ja pacients nevar lietot acetilsalicilskābi, lietot **klopidogrēlu** (sk. tālāk). Abu medikamentu funkcijas ir vienādas.

Insulta recidīva gadījumā noteikt trombembolijas iemeslu (transezofageāla ehokardiogrāfija, Holtera monitorings u. c.).

- **Nozīmīgas a. carotis interna stenozes ārstēšana**

#### **Indikācijas:**

- Agrīni ārstēt **simptomātiskus** pacientus ar  $\geq 50$  % stenozi pēc NASCET, ja iespējams, divu nedēļu laikā, bet jebkurā gadījumā trīs mēnešu laikā.
- **Asimptomātiski** pacienti ar  $\geq 60$  % stenozi pēc NASCET.

Letalitātes un perioperatīva insulta risks zem 3 %. Asimptomātiskas stenozes operācijai vajadzētu pagarināt pacienta dzīvildzi par vairāk nekā pieciem gadiem. Sievietēm ieguvums no asimptomātiskas a. carotis stenozes ārstēšanas ir mazāks.

#### **Metodes**

**Zelta standarts ir carotis TEA – trombandarterektomija** – karotīda endarterektomija (CEA) un asinsvadu plastika. Alternatīva ar atbilstošām indikācijām (piemēram, recidivējošu stenozi, stenozi pēc radiācijas terapijas) ir **carotis PTA** ar stentu – karotīdās artērijas stentēšana (CAS). Komplikācijas: piemēram, cerebrāla trombembolija.

**Postoperatīva trombozes profilakse ar T-ASS** (100 mg/dienā, ilgstoši); ja tiek veikta **carotis PTA** ar stentu, papildus **Klopidogrel** (75 mg/dienā, vienu mēnesi).

**legaumē!** Asimptomātiskas **carotis** stenozes  $\geq 80$  % gadījumā insulta risks trīs gadu laikā ir gandrīz 10 %, ja stenozē virs 50 % – aptuveni 1–2 % gadā. Pie asimptomātiskas a. carotis stenozes (> 70 %), veicot **carotis TEA**, insulta risks samazinās par 6 %.

- Jauniem pacientiem (< 60 gadiem) ar neskaidru insulta izcelsmi un persistējošu **foramen ovale** (PFO), ar augstu risku (risks PFO: liels šunts un/vai nozīmīga priekškambaru septas aneirisma) rekomendēts slēgt PFO turpmāku insultu profilaksei. PFO ar zemu risku – bez iekavās minētajām pazīmēm, vai arī pastāv kontraindikācijas PFO izslēgšanai: recidīva profilakse ar antiagregantiem (piemēram, T-ASS).

## Viscerālā okluzīvā artēriju slimība [K55.1] un akūta mezenteriāla išēmija [K55.0]

**Patofizioloģija** *Arteria mesenterica superior (AMS)* apgādā ar asinīm zarnas sākot no duodeno-jejunālās pārejas līdz resnās zarnas *flexura lienalis*. Ja aterosklerotiska stenoze augšējā apzarņa artērijā attīstās lēni, asins cirkulāciju spēj nodrošināt kolaterāli asinsvadi (pirmais caur pakrūtes stubbra pankreatodoudenālo daļu vai otrs riolan-anastamozēm starp *a. colon media* un *a. colon sin*, kas veidojas no *a. mesenterica inferior*). Vairākums stenožu paliek asimptomātiskas, tomēr akūta *a. mesenterica superior* oklūzija parasti izraisa zarnu infarktu (okluzīva mezenteriāla išēmija, OMI). Ja ir laba kolaterālā sistēma, *a. mesenterica inferior* akūta stenoze var noritēt arī asimptomātiski.

### Etioloģija

1. Lielākoties **apzarņa artēriju ateroskleroze** (85 % *a. mesenterica superior*) un akūta arteriāla tromboze (vecākiem pacientiem).
2. **Akūta arteriāla embolija** (parasti arteriālas ātriju fibrilācijas, endokardīta gadījumā).
3. Reti: **aortas aneirisma** – disekcija.
4. Ļoti reti: **aortīts**, piemēram, Takajasu arterīts, *Poliarteritis nodosa*.
5. Īpaši reti: *truncus coeliacus* kompresijas sindroms ar *ligamentum arcuatus mediale* (Danbāra (*Dunbar*) sindroms).

### Klīniskā aina

Hroniskas mezenteriālas išēmijas četras stadijas:

- I. Asimptomātiska (arteriogrāfija vai duplekssonogrāfija, nejaūša atrade).
- II. *Angina abdominalis* – intermitējošas, postprandiālas vēdersāpes, ko izraisa išēmija.
- III. Pastāvīgas vēdersāpes un malabsorbācijas sindroms, reizēm saistīts ar išēmisku kolītu.
- IV. Akūta mezenteriālo artēriju oklūzija un mezenteriāls infarkts. Tas iedalīts trīs fāzēs:
  1. Sākotnēji stipras kolikveida vēdersāpes, slikta dūša.
  2. Turpmākās dažas stundas gandrīz asimptomātiski.
  3. Paralītisks ileuss, peritonīts un akūta vēdera aina, difūzas vēdersāpes, atlaišanas sāpes, šoks, iespējams, fēces ar asiņu piejaukumu.

**Nem vērā!** Akūta mezenteriāla išēmija (AMI) var sākties pēkšņi kā okluzīva mezenteriāla išēmija (OMI), ko izraisījusi embolija (70 %) vai arteriāla tromboze (30 %) vai izpausies kā hroniskas mezenteriālas išēmijas gala (IV) stadija (anamnēze!).

### Diferenciāldiagnozes

- Mezenteriālo vēnu un vārtu vēnu tromboze – 10 % no mezenteriālā infarkta gadījumiem (diagnostiskās un terapeitiskās procedūras tādas pašas kā viscerālo asinsvadu aterosklerotiskās okluzīvās slimības (AOD) gadījumā).
- Mezenteriālo artēriju apasiņošanas teritoriju išēmija bez arteriālas oklūzijas: neokluzīva mezenteriāla išēmija (NOMI) – to izraisa asinsspiediena krišanās ar sekojošu mezenteriālo asinsvadu vazokonstrikciju (sirds mazspēja, miokarda infarkts, cirkulators kolapss, stāvoklis pēc sirds operācijas, ekstrakorporālas cirkulācijas izmantošanas, dialīze). Digoksīns var izraisīt mezenteriālu vazospazmu, neskatoties uz perifēru vazodilatāciju citviet.

## Diagnostika

### • Anamnēze:

- Bieži progresējošas, atkārtotas postprandiālas vēdersāpes.
- Vecums.
- Sirds slimības (koronāra sirds slimība, sirds mazspēja, aritmijas).
- Arteriāla hipertensija, cukura diabēts, hiperholesterinēmija un citi koronārās sirds slimības riska faktori.
- Terapija ar digoksīnu un ergotamīnu (intestinālas vazospazmas).
- Cirkulators kolapss (asinsspiediena samazināšanās).
- Postoperatīvi: pēc panproktokolektomijas vai aortas aneirismas operācijas.

### • **Auskultācija:** reizēm dzirdams sistolisks troksnis vēdera augšdaļā.

- Elektrokardiogramma (ātriju fibrilācija).
- Vēdera dobuma ultrasonogrāfija: brīvs šķidrums, zarnu cilpas bez peristaltikas, dople-rogrāfijas izmeklējums.
- DT ar kontrastvielu (angio DT): nozīmīgākā diagnostikas metode, lai atklātu arteriālu un venozu asinsvadu oklūziju.
- Laboratoriskie rādītāji: ja mezenterīāls infarkts: laktāts, CK, LDK paaugstināts (nespe-cifisks).

**Atceries!** Aizdomas par mezenteriālu infarktu ir akūts neatliekams stāvoklis, tāpat kā miokarda vai cerebrāls infarkts, kas tūlīt jādiagnosticē un jāsāk terapija. Neveiciet liekus un laikietilpīgus izmeklējumus! Intestinālās išēmijas laika logs ir aptuveni trīs stundas.

## Terapija

**Ja ir klīniskas aizdomas par akūtu mezenteriālo artēriju oklūziju ar intestinālu infarktu, jāveic DT angiogrāfija.** Ja ir intestināls infarkts, veicama diagnostiska laparotomija.

Ārstēšana – **arteriāla reperfūzija:** (atkarībā no intraoperatīvās atrades) embolektomija, desobliterācija, stenta PTA vai šuntēšanas operācija; nekrozes gadījumā jāveic bojātās zarnas rezekcija.

Pēc plašas zarnu rezekcijas ar sekojošu īsās zarnas sindromu atsevišķos gadījumos (jau-ni pacienti) var veikt zarnu transplantāciju tam paredzētos specializētos centros (1 gada dzīvildze aptuveni 75 %).

**NOMI terapija:** katetra angiogrāfija ar selektīvu vazodilatatoru lietošanu *a. mesenterica superior* (*Alprostadi* vai *Epoprostenol*) un heparīns intravenozi.

Vārtu vēnas trombozes ārstēšana: TIPS un trombolīzes terapija.

## Prognoze

Operējot II stadijas viscerālo oklūzīvo artēriju slimību, prognoze ir laba, mirstība pēc ope-rācijas ir salīdzinoši zema (5 %). Mirstība mezenteriālā infarkta gadījumā pēc pirmajām 12 h ir 30 % un vairāk par 85 % pēc 24 h! **Prognostiski svarīgi faktori ir pacienta vecums, blakusslimības, išēmiskās zonas apjoms un laiks līdz operācijai!**

## Profilakse

Samazināt aterosklerozes riska faktorus, antiagregantu lietošana (piemēram, aspirīns), trombembolijas profilakse aritmiju gadījumos u. c.

## Abdominālās aortas aneirisma (AAA) [I71.4]

### Definīcija

Infrarenālās aortas dilatācija diametrā vairāk par 3 cm. Morfoloģija: vārpstveida vai maisveida (palielināts ruptūras risks). Vairāk nekā 70 % no visām aneirismām ir lokalizētas abdominālajā aortā.

### Lokalizācija

> 95 % infrarenāli, 20 % gadījumu ir iesaistītas iegurņa artērijas.

### Epidemioloģija

Aptuveni 3 % populācijas, kas vecāki par 50 gadiem; līdz 10 % no visiem vīriešiem, kas vecāki par 70 gadiem, ar hipertensiju; saslimstības maksimums 50–70 gadu vecumā, pieaugoša izplatība attīstītās valstīs: 40 no 100 000 gadā; vīriešiem sešreiz biežāk nekā sievietēm, pārmantota ģimenē (20 %).

### Etioloģija

#### Visbiežāk ateroskleroze un tās riska faktori (visbiežāk smēķēšana un hipertensija).

Reti: saistaudu slimības (Marfāna (*Marfan*) sindroms, Ēlersa-Danlo (*Ehlers-Danlos*) sindroma IV tips), vaskulīts, Ormonda (*Ormond*) slimība ar iekaisīgu AAA (IAAA).

### Klīniskā aina

**Pacienti visbiežāk asimptomātiski**, reizēm distāla embolija, reti vēdera / sānu sāpes, “pulsējošs veidojums vēderā”.

### Komplikācijas

Plīsums (pēkšņas, neciešamas vēdersāpes, muguras sāpes, šoks u. c.). **AAA ruptūras risks** pieaug ar tās diametru – 4–4,9 cm ruptūras risks 3 % gadā, 5–5,9 cm ruptūras risks 10 % gadā.

### Diagnostika

- **US izmeklējums:** ārējais vēdera aortas diametrs  $\geq 3$  cm, reizēm nepieciešama tālāka izmeklēšana.
- **Angio MRT vai DT.**
- **Pierādītai AAA nepieciešama regulāra kontrole.**

### Terapija

1. **Jāārstē / jāsamazina kardiovaskulārā riska faktori** (īpaši smēķēšanas ierobežošana un asinsspiediena kontrole).
2. **Ārstēt AAA:**

**Indikācijas:** ķirurģiskai ārstēšanai (*ESC* vadlīnijas 2014): asimptomātiska AAA 5,0–5,5 cm (vīriešiem); 4,5–5,0 cm (sievietēm). Strauji augošs diametrs ( $> 0,5$  cm 6 mēnešos) ir vēl viens ruptūras riska faktors. Ir iespējamas **divas procedūras:**

- **Atvērta aortas operācija** (*open aortic operation, OAR*): aortāla-bi-iliakāla cauruļveida Y-protēze – zelta standarts. Letalitāte plānotā operācijā ir līdz 4,5 %.

**Komplikācijas:** infekcija, spināla išēmija ar paraplēģiju, resnās zarnas išēmija, erektilā disfunkcija u. c.

- **Endovaskulāra aneirismas terapija** (*repair*) – EVAR (dakrona (poliestera šķiedras veids) protēze ar stentu); prasības: pietiekama distance starp AAA un nieru artērijām, iegurnā artērijas nav skartas.

**Komplikācijas:** “Sūce” – *endoleak* (līdz 10 %), tromboze, embolija, stenta dislokācija, aneirismas diametra palielināšanās; mirstība pēc plānotām procedūrām: OAR 3,6 %, EVAR 1,3 %. EVAR gadījumā; sekundāras ievajūšanās ir nepieciešamas līdz 3 % gadā. Jākontrolē visu dzīvi.

**Prognoze** 70 % pacientu ar AAA mirst no kardiovaskulārām slimībām (miokarda infarkts, insults) → izslēgt koronāro sirds slimību un miega artēriju stenozi. Mirstība pēc ruptūras 40–80 %.

### Profilakse

- **Ilgstoša asinsspiediena kontrole**, ieteicams ar bēta blokatoriem! Smēķēšanas pārtraukšana! Samazināt citus riska faktorus. Statīnu terapija. Vidēja fiziska slodze.
- **AAA skrīninga programma** → **Indikācijas:** 1. Par 65 gadiem vecāki vīrieši. 2. Smēķējošas sievietes (arī bijušās smēķētājas), vecākas par 65 gadiem. 3. Pieaugušie ar pozitīvu ģimenes vēsturi (visi vecumi).

**Piezīme.** Losartānam ir preventīvas īpašības pacientiem ar Marfāna sindromu (preventīvas pret AAA).

## Torakālās aortas aneirisma (TAA) [171.2]

**Definīcija** Dilatēta *aorta ascendens* vairāk par 4 cm diametrā.

**Lokalizācija** Ascendentējošā aorta (50 %) – aortas loks (10 %) – descendējošā aorta (40 %).

**Epidemioloģija** Sastop aptuveni 10 no 100 000 gadā; vīriešiem divreiz biežāk nekā sievietēm; parasti sastopama adipoziem, par 60 gadiem vecākiem pacientiem, biežāk vīriešiem; 20 % gadījumu ir pozitīva ģimenes anamnēze.

### Etioloģija

1. **Reti mantota** (piemēram, Marfāna sindroms, Lojsa-Dīca (*Loeys-Dietz*) sindroms).
2. **Parasti saistīta:**
  - ar **arteriosklerozī** saistītajiem riska faktoriem, piemēram, hipertensiju, smēķēšanu;
  - retāk cistiska *tunica media* nekroze (Gzela-Ērdheima sindroms (*Gsell-Erdheim*));
  - reti vaskulīts, Takajasu arterīts, sifiliss (mesaortīts).

**Simptomi** Parasti asimptomātiska (nejauša atrade eho, DT, MRT).

### Komplikācijas

1. Aortālā vārstuļa mazspēja sastopama pie ascendējošās aortas aneirismas.
2. Akūta aortas disekcija ar distālo orgānu išēmiju.
3. Ruptūra (parasti letāla).

**Ruptūras un disekcijas risks** atkarīgs no aortas diametra un morfoloģijas:

aptuveni 3 % gadījumu gadā, ja 5,0–5,9 cm diametrā;

aptuveni 7 % gadā, ja lielāka par 6 cm diametrā.

**Diagnostika** Eho / transezofageāla eho, angio MRT vai DT.

**Terapija** Mērķis ir normalizēt ainsspiedienu! Mērenas fiziskas aktivitātes.



## 1. Operācija (ECS vadlīnijas 2014):

**Indikācijas operācijai:** aortas diametrs  $\geq 5,5$  cm vai strauji pieaugošs diametrs  $> 10$  mm/gadā. (Marfāna sindroma gadījumā  $\geq 5,0$  cm, riska faktoru gadījumā  $\geq 4,5$  cm).

**Tehnika:** dakrona protēze (ascendējošās aortas aneirismas gadījumā nepieciešama aortas vārstuļa protēze).

**Intrahospitalā mirstība** pēc plānveida operācijas:

- Ascendējošās aortas vai loka daļas operācija: 1–5 % (atkarīgs no vecuma un blakus slimībām).

- Descendējošās aortas operācija: trīsreiz augstāks risks.

Descendējošās aortas operācijā: postoperatīvas paraplēģijas risks līdz 5 %.

## 2. Endovaskulāra aortas revaskularizācija (EVAR), izmantojot stentu:

**Indikācijas:** descendējošās aortas aneirisma; mirstība slimnīcā ir līdz 10 %, paraplēģijas risks ir mazāks nekā pēc operācijas; tomēr ir risks vēlīnām komplikācijām saistītām ar stenta implantāciju (sk. AAA).

**Profilakse** Pēc iespējas samazināt kardiovaskulāros riska faktorus. Marfāna sindroma gadījumā lietot bēta blokatorus un losartānu, lai novērstu aortas dilatāciju.

## Aortas aneirismas disekcija [I71.00]

**Sinonīmi** Torakālās aortas *aneirisma dissecans* (AD).

**Definīcija** Akūta, dzīvībai bīstama aortas slimība. Atšķirībā no aortas aneirismas, kur visi asinsvada sienīgas slāņi ir paplašināti, aortas disekcijas gadījumā ir plīsis asinsvada sienīgas intimas slānis, kādēļ veidojas intramurāla hemorāģija *tunica media* slānī un otrs aortas pseidolūmens, kas var izplesties distāli un/vai proksimāli.

► **Iedalījums divos tipos pēc lokalizācijas** (Stenfordas klasifikācija):

1. **proksimāli A tips** (70 %): aortas loks, ieskaitot ascendējošo aortu;

2. **distāli B tips** (30 %): distāli no *a. subclavia sin.* atiešanas vietas – descendējošā aorta.

► **European Task Force klasifikācija (patogēnētiskie faktori iedalīti piecās klasēs):**

1. klasiska AD;

2. intramurāla hematoma;

3. lokalizēta AD ar ekscentrisku maisveida izspilējumu;

4. aterosklerotiskas plātnītes ruptūra ar AD un/vai aortas ruptūra;

5. traumatiska AD (pēc atsitiņveida (*whiplash*) traumas), jatroģēna AD (pēc katetra ievietošanas).

**Epidemioloģija** Izplatība 3 no 100 000 gadā, parasti vecākiem par 50 gadiem (izņemot Marfāna sindroms: maksimālā izplatība 30 g. v.), vīriešiem divreiz biežāk nekā sievietēm.

### Etioloģija

**Riska faktori aortas disekcijai:**

- **arteriāla hipertensija** (70 %), **ateroskleroze** (30 %);

- **Marfāna sindroms;** Ēlersa-Danlo sindroms;

- pēc aortas vārstuļu protezēšanas, pēc aortas *isthmus* stenozes korekcijas;
- divviru aortālā vārstule;
- dažādas etioloģijas aortīts (Takajasu arterīts u. c.);
- amfetamīna un kokaīna lietošana (jauniem pacientiem).

**Simptomi īpaši spēcīgas, reizēm migrējošas, asas un plēsošas sāpes krūškurvī –**

A tipa gadījumā parasti retrosternālas, B tipa gadījumā parasti mugurpusē ar izstarošanu uz vēdera dobumu. A tips: reizēm novēro pulsa un asinsspiediena atšķirību abām rokām. Reizēm arī **diastolisks troksnis**.

**Laboratoriskā atrade** D dimēru tests pozitīvs (negatīvs rezultāts izslēdz aortas disekciju un plaušu artēriju trombembolija (PATE) kā diferenciāldiagnozes).

**Komplikācijas**

**A tips:** sirds tamponāde, aortas vārstuļu mazspēja, koronāro artēriju oklūzija (miokarda infarkts), insults.

**B tips:** hemotorakss, mediastināla vai torakāla hemorāģija, nieru un/vai mezenteriālo artēriju oklūzija (nieru mazspēja, mezenteriāls infarkts).

**Diferenciāldiagnozes**

- Miokarda infarkts – diferenciāldiagnoze un reizēm komplikācija (Troponins I vai T, CKMB, EKG).
- Pulmonāla embolija (pO<sub>2</sub>, eho, DT).

**Diagnostika** Klīniskā aina un radioloģiskie izmeklējumi.

Transezofageāla ehokardiogrāfija, DT ar kontrastvielu, MRT.

**legaumē!** Normāls D-dimēru tests parasti izslēdz AD un PATE.

**Terapija** (ESC vadlīnijas 2014)

1. **Mazināt sistolisko asinsspiedienu** līdz 100–110 mmHg (sistoliskais), analgētiķi (pieņemam, morfīns).
2. **Neatliekama operācija** (asinsvada protezēšana) – A tipa gadījumā vienmēr, B tipa gadījumā, tikai ja sagaidāmas komplikācijas – letalitāte slimnīcā 5–30 %.
3. **Endovaskulāra ārstēšana** (TEVAR – endovaskulāra krūškurvja aortas ārstēšana). **Indikācijas:** B tipa disekcija ar pārāk augstu operācijas risku. Hospitālā letalitāte līdz 10 %; atkārtota procedūras nepieciešamība 10 %.

**Prognoze** A tipa gadījumos tikai 50 % pacientu izdzīvo pirmās 48 h, 80 % mirst divu nedēļu laikā **aortas ruptūras** dēļ. 10 % pacientu ar B tipa disekciju, kas ārstēti konservatīvi, nomirst pirmā mēneša laikā.

**Profilakse** Samazināt kardiovaskulārus riska faktorus.

## Reino (*Raynaud*) sindroms (RS) [I73.0]

### Definīcija un etioloģija

**Primārs Reino sindroms** (> 50 %) – aukstuma vai emociju veicinātas sāpīgas vazospazmas lēkmes ar pirkstu išēmiju, kas ilgst līdz 30 min.

**Sekundārs Reino sindroms** (< 50 %) – tādi paši simptomi kā primāra Reino sindroma gadījumā, asimetrisks, parasti ar organiskām pirkstu artēriju izmaiņām. Pastāv vairākas **pavadošas slimības**:

- **kolagenoze** (visbiežāk skleroderma un Šārpa (*Sharp*) sindroms);
- **vaskulīts** (Vinivartera-Birgera sindroms);
- **vibrācijas izraisīts bojājums**, karpālā kanāla sindroms, Sudecka distrofija;
- perifēro artēriju oklūzijas slimība (PAOS).

**Medikamenti**: piemēram, bēta blokatori, ergotamīns, dekonjestanti, *Bleomycin*, *Cisplatin* u. c. Narkotiskas vielas: nikotīns, amfetamīns, kokaīns;

- **hematoloģiskas / onkoloģiskas slimības**, piemēram, policitēmija, trombocitoze, aukstuma hemaglutinīna sindroms, krioglobulinēmija, paraproteinēmija (plazmocietoma, Valdenstrema sindroms).

**Epidemioloģija** No primāras Reino slimības cieš aptuveni 3 % populācijas. Sievietēm līdz piecreiz biežāk nekā vīriešiem, tipiskais primārā Reino sindroma pacienta vecums: 20–40 gadu.

**Simptomi** Išēmiskām lēkmēm ir trīs fāzes:

1. **Bālums**, ko izraisa pirkstu artēriju vazospazmas (izņemot īkšķi!).
2. **Akrocianoze**, ko izraisa vēnulu paralīze.
3. **Apsārtums**, ko izraisa reaktīva vazodilatācija.

Ne vienmēr var novērot visas trīs fāzes klasiskajā “trīskrāsu fenomenā”. Ja ir organiska fiksēta artēriju stenoze, reaktīvu hiperēmiju nenovēro, bet var būt nejutīgums un/vai sāpes.

**Primāra Reino sindroma diagnostikas kritēriji**:

- Pirksti skarti simetriski.
- Nevēro nekrozi.
- Simptomus izraisa aukstums vai emocionāla spriedze.
- Simptomus novēro ilgāk nekā divus gadus bez diagnosticētas pavadošas slimības.

### Diferenciāldiagnozes

- Embolija (išēmija ilgst > 30 min).
- Perifēro artēriju oklūzīvā slimība (diferenciāldiagnoze un sekundāra Reino sindroma cēlonis).
- Izolēta akrocianoze (nesāpīga roku / kāju pirkstu cianoze).

### Diagnostika

- Lūgt pacientam pacelt roku; tad saspīest viņa plaukstu; lūgt pacientam savilkt plaukstu dūrē 20 reižu; šis manevrs var veicināt pirkstu bālumu. Pēc pacienta plauksta atbrīvošanas dažās vietās ir aizkavēta reperfūzija (pārbaudīt abas plaukostas).

- **Elena (Allen) tests:** pārbaudīt izolētu radiālās vai ulnārās artērijas oklūziju. Saspiest tikai radiālo vai ulnāro artēriju. Lūgt pacientam savilkt plaukstu dūrē. Ja roka kļūst balta, var domāt par tās artērijas oklūziju, kas netika saspiesta.
- **Aukstuma ekspoziācijas tests:** pacients tur roku ledusaukstā ūdenī trīs minūtes, šis var veicināt vazospazmas lēkmi.
- **Kapilāru mikroskopija:** kapilāru diametrs ir palielināts, šis izmeklējums ir īpaši svarīgs sekundāra Reino sindroma diagnostikai. Skleroderma: lieli kapilāri, rajoni bez kapilāriem, hemorāģijas. 12 % sklerodermas pacientu var novērot šādu histoloģisko ainu pirms sistēmiskas sklerodermas klīniskas manifestācijas. Līdzīgu ainu var vērot arī citu kolagenožu gadījumā. Sistēmiska sarkanā vilkēde (*Lupus erythematosus*): izmainītas formas kapilāri, kas novietoti kūlīšos.
- **MRT angiogrāfija**, krāsu duplexsonogrāfija: parāda vazospazmas. Stenozes, kas saglabājas pēc alfa blokatoru ievades, visticamāk, ir organiskas vaskulāras izmaiņas.
- **Laboratoriskie rādītāji**, lai izslēgtu sekundāru RS:
  - Nespecifiski iekaisuma rādītāji: eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), CRO.
  - Pilna asinsaina un trombocīti, proteīnu un imunelektroforēze.
  - Aukstuma aglutinīni, krioglobulīni.
  - ANA un anti-DNS antivielas sistēmiskas sarkanās vilkēdes gadījumā.
  - Anti-SCL70 sklerodermas diagnozei.
  - Anti-U1RNP Šārpa sindroma gadījumā.

#### **Primāra RS diagnostika** (minētie kritēriji)

Kapilāru mikroskopija un laboratoriskie rādītāji normāli (EGĀ, ANA), nav diagnosticēts sekundārs RS un perifēro artēriju oklūzijas slimība.

#### **Terapija**

- **Ārstēt jebkuru pavadošo slimību.**
- **Vispārēja ārstēšana:**
  - Atmest smēķēšanu.
  - Sargāt rokas no aukstuma un mitruma.
  - Vilkēt cimdus.
- **Medikamentoza terapija:**
  - kalcija antagonisti, piemēram, nifedipīns;
  - smaga, sekundāra RS gadījuma ārpusindikāciju izmantošana (*off-label-use*): prostanoīdi (piemēram, *Iloprost*), PDE-5-inhibitori (piemēram, *sildenafilis*), endotelinreceptoru antagonisti (piemēram, *Bosentan*).

# VENOZĀS SLIMĪBAS

- Varikozas vēnas (varikozes).
- Virspusējs tromboflebīts.
- Dziļo vēnu tromboze (flebotromboze).
- Pulmonāla embolija.
- Hroniska venoza mazspēja.

## Vēnu varikoze (VV) [I83.9]

**Sinonīmi** *Varix* 'mezgls'.

**Definīcija** Pēc Pasaules Veselības organizācijas definīcijas, vēnu varikoze ir maisveida vai cilindriski dilatētas, virspusējas (epifasciālas) vēnas; VV var būt lokālas vai plašāka rajona, tās var būt arī samērā taisnas, bet vietām izlocītas.

1. **Primāras VV** (95 %) – idiopātiskas, bez diagnosticējama iemesla.
2. **Sekundāras VV** (5 %) – iegūtas, tās parasti ir kolaterāles, kas parādās pēc dziļo vēnu nosprostojuma (pēc flebotrombozes).

**CEAP – hronisku varikožu un CVI klasifikācija:** (klasifikācijai maza klīniska nozīme, galvenokārt izmantojama zinātniskiem pētījumiem) → meklēt internetā.

**Epidemioloģija** 20 % visu pieaugušo; izplatība pieaug līdz ar vecumu; sievietēm trīsreiz biežāk nekā vīriešiem; parasti izpaužas pēc 30 gadu vecuma.

### Etioloģija

- Ģenētika (ģimenes anamnēze – 50 %).
- Vecums.
- Sievietēm – hormonāli faktori (piemēram, grūtniecība).
- Ilgstoša stāvēšana vai sēdēšana.

Pastāv dažādi uzskati par aptaukošanos kā riska faktoru.

**Patofizioloģija Primāras VV:** epifasciālo vēnu vārstuļu mazspēja; retrogrāda asins plūsma no dziļajām uz virspusējām vēnām.

Tas rezultējas ar patoloģisku venozo cirkulāciju kājās: **mazspējas proksimālajā punktā** (cirkšņa rajonā), tā vietā, lai asinis plūstu no *v. saphena magna* uz dziļo vēnu, asinis plūst retrogrādi no *v. femoralis communis* uz *v. saphena magna* līdz pat **distālajam mazspējas punktam**; no tā asinis caur varikozo vēnu un perforanto vēnu zariem plūst atpakaļ dziļajās vēnās.

**Anatomija** Kājās ir trīs venozās sistēmas:

- 1) **Virspusējās:** *v. saphena magna* sākas pie mediālās potītes un beidzas safenofemorālā saplūšanas vietā nedaudz zem cirkšņa; *v. saphena parva* un tās zari (apakšstilbs).
- 2) **Dziļās vēnas** transportē 90 % venozo asiņu; tas notiek galvenokārt pateicoties muskuļu kontrakcijām un locītavu kustībām. Venozie vārstuļi aizkavē retrogrādu plūsmu.
- 3) **Perforantās vēnas:** savienotājvēnas starp virspusējo un dziļo vēnu sistēmām. Venozie vārstuļi nodrošina fizioloģisku plūsmu no virspusējām uz dziļajām vēnām.

### Trīs svarīgas grupas:

- *Dodd* grupa: augšstilba vidējās daļas mediālajā pusē.
- *Boyd* grupa: apakšstilba mediālajā daļā, tieši zem ceļa.
- *Cockett* grupa: trīs perforantās vēnas apakšstilba mediālajā daļā, aptuveni 7, 14 un 18 cm virs pēdas.

### Varikozo vēnu tipi

- **Varikozās vēnas galvenajā stumbrā un zaros** galvenokārt skar *v. saphena magna* (augšstilba un apakšstilba mediālajā daļā) un *v. saphena parva* (apakšstilba mugurējā daļā) un to zarus. Ir skarti 15 % populācijas.
- **Retikulāri venozais tips** – tīklveida, lokalizēta, virspusējo vēnu dilatācija ar diametru 2–4 mm, parasti atrodas paces bedrē, kā arī augšstilba un apakšstilba laterālajā daļā: bieži sastopamas; kosmētisks defekts.
- **Teleangiektāzijas** – intradermālu, sīku varikozo vēnu tīkls ar diametru < 1 mm, parasti redzamas augšstilba mugurpusē; samērā biežas; kosmētisks defekts.
- **Varikocēle** – dilatēts *plexus pampiniformis*.
- **Vulvāras un suprapubiskas varikozas vēnas:** grūtniecības laikā.

### Klīniskā aina

- Smagas un saspringtas kājas (simptomus mazina apgulšanās un kustības).
- Potīšu tūska vakaros.
- Reizēm nieze un spiediena sajūta patoloģiskās perforantās vēnas rajonā.
- Nakts krampji kājās un pēdās.

**Arteries!** Venozām slimībām ir tipiska simptomu pasliktināšanās vakaros, pēc ilgstošas stāvēšanas sēdēšanas vai siltumā; atšķirībā no arteriālām okluzīvām slimībām ilgstošas pastaigas uzlabo stāvokli.

**V. *saphena magna* stumbra varikozes pakāpes** (Hach, 1996) ir nosakāmas pēc distālās izplatības. Valsalvas (*Valsalva*) manevra laikā (reflukss apstājas pie nākamā distālā funkcionējošā vārstuļa un varikozās vēnas zara) distālais mazspējas punkts nosaka pakāpi:

- I. Vārstuļa mazspēja safenofemorālajā pārejā.
- II. VV ar refluksu virs ceļa.
- III. VV ar refluksu zem ceļa.
- IV. VV ar refluksu zem potītes.
  - Pēc dažiem gadiem **palielinātais asiņu daudzums** galvenajā varikozajā vēnā (*v. saphena magna*) palielina tilpumu *v. poplitea* un *v. femoralis*, tas izraisa dilatāciju un vārstuļu mazspēju. To sauc par sekundāro popliteālo un femorālo vēnu mazspēju.
  - **Daļējā v. *saphena magna* stumbra mazspējā**, safenofemorālā pāreja ir funkcionējoša, bet distālā perforanto vēnu vai vēnu zaru mazspēja izraisa refluksu no dziļajām vēnām uz *v. saphena magna*.
  - ***Saphena parva* stumbra varikoze** ir reta. Ir iespējama plaša vēnu varikoze apakšstilba mugurpusē.

- **Perforanto vēnu varikoze** bieži kombinējas ar citām primārām un sekundārām varikožu vēnu formām.

### **Vēnu varikožu klīniska novērtēšana (pēc Māršala (*Marshall*))**

I stadija: asimptomātiski, kosmētiska problēma.

II stadija: smaguma sajūta, nakts krampji, parestēzijas.

III stadija: tūska, sabiezēta āda, pigmentācija, sadzijušas čūlas.

IV stadija: venozas čūlas.

**Komplikācijas** Tromboflebīts, dziļo vēnu tromboze (kam var sekot pulmonāla embolija), hroniska venozā nepietiekamība, venozas čūlas.

### **Diagnostika**

- **Anamnēze, apskate, sataustāmas vietas**, kur patoloģiski izmainītā perforantā vēna virzās cauri fascijai; veidojas izspīlētas perforantās vēnas (*bow out* fenomens).
- **Funkcionālie testi** ir nomainīti ar duplekso izmeklējumu; piemēram, Trendelenburga (*Trendelenburg*) tests, lai parādītu bojātos venozos vārstuļus, un Pertesa (*Perthes*) tests, lai pārbaudītu dziļo vēnu funkciju.
- **Duplekssonogrāfijas izmeklējums** atbild uz diviem jautājumiem:
  1. Vai dziļās vēnas funkcionē pilnīgi?
    - Vēna ir saspiežama? (kompresijas US izmeklējums)
    - Vai asins plūsma mainās elpojot? (S [spontānas] skaņas)
    - Palielināta plūsma pēc distālas un proksimālas kompresijas (A [augošas] skaņas)
  2. Vai galvenajām vēnām funkcionē venozie vārstuļi? (Valsalva manevra laikā plūsma apstājas) vai nepietiekami (Valsalva manevra laikā veidojas reflukss). Lai noteiktu pakāpi: atrod **nepietiekamības distālo punktu** (distālais punkts, kur beidzas refluksa skaņas).
- Reizēm izmanto pieaugoša spiediena flebogrāfiju.

### **Terapija**

#### **A. Konservatīva:**

- **Kompresijas apseji / zeķes** (II kompresijas klase parasti ir pietiekama, tā ir vienāda potītes spiedienam ar 30 mmHg); zeķes pēc īpaša pasūtījuma ir vajadzīgas tikai īpaši lielām vai tievām kājām.
- **Izvairoties no stāvēšanas vai sēdēšanas, izvēlēties staigāšanu vai gulēšanu.**

**Piezīme.** Nav patiesi efektīva medikamenta, kas ārstētu VV.

#### **B. Operatīva:**

**Indikācijas:** simptomātisks varikožu vēnu pacients.

**Stāvoklis:** pierādītas neskartas dziļās vēnas (krāsu duplekssonogrāfija, flebogrāfija).

**Kontrindikācija:** dziļo vēnu oklūzija u. c.

#### **Metodes:**

- **Safenofemorāla ligēšana** – nosiet visus venozos zarus safenofemorālajā pārejā cirkšņa rajonā, lai aizkavētu atkārtotu varikozi.
- **Vēnu izvilksana**, piemēram, izmantojot Babkoka (*Babcock*) zondi vai *Vollmar-ring stripper*.

- Nosiet visas perforantās vēnas ar nepietiekamību.
- **Atsevišķa varikozo vēnu izņemšana** (šīs vēnas jāatzīmē pirms operācijas, pacientam stāvot kājās).
- **Endovenozā radiofrekvence un lāzerterapija.**

Notiek endovenozas radiofrekvences un lāzerterapijas klīniskie izmēģinājumi.

**C. Skleroterapija vai lāzerterapija:** tievas vēnas, retikulāras VV un sīkus vēnu zarus var likvidēt ar ambulatoru terapiju (kosmētiskas indikācijas).

**Prognoze** VV atjaunošanās iespēja pēc skleroterapijas > 50 % piecu gadu laikā.

Precīzi veiktai operācijai ir mazs recidīvu risks (< 5 %).

Operatīva / postoperatīva mirstība ir 0,02 %.

## **Hroniska venoza mazspēja (HVM)** [I87.2]

**Sinonīmi** Hroniska venoza nepietiekamība, postflebītiska slimība.

**Definīcija** Venozā hipertensija (stāvus pozīcijā), kas saistīta ar vēnu un ādas izmaiņām.

### **Etioloģija**

- **Posttrombotiskais sindroms** (nav biežs iemesls).
- Primāra un sekundāra dziļo vēnu vārstuļu mazspēja.
- Venozā angiodisplāzija (mantots defekts / neesoši vēnu vārstuļi).

### **Patofizioloģija**

- Venozo vārstuļu mazspēja ar palielinātu venozo spiedienu stāvus pozīcijā.
- Retrogrāda asins plūsma, recirkulācija.
- Patoloģiska kolaterāla cirkulācija.
- Venozie rajoni nošķirti no cirkulācijas.
- Venozā stāze samazināto perifēro kustību dēļ (muskulu un locītavu kustības).
- Limfātiskās sistēmas un mikrocirkulācijas disfunkcija.

**Lokalizācija** Augšstilba dziļo vēnu mazspēja nosaka patoģenēzi. Simptomi parasti ir apakšstilbā / pēdā.

### **Klīniskā aina Vidmera (Widmer) klasifikācijas trīs stadijas**

#### **I stadija**

- Atgriezeniska tūska.
- *Coronara phlebectatica* (laterālās un mediālās pēdas daļas tumši zilas ādas izmaiņas).
- Venozas izmaiņas ap potītes rajonu.

#### **II stadija**

- Pastāvīga tūska.
- Apakšstilba ādas purpura un hemosideroze (sarkani brūna pigmentācija).
- Dermatoskleroze, lipodermatoskleroze (reizēm ar iekaisuma eritēmu).
- Balta atrofija (depigmentēta, atrofiska āda, parasti bilaterāla virs potītēm).
- Ekzēma: ar niezi (*pruritus*) un tendenci uz alerģisku reakciju.
- Cianoze.



### III stadija

- Akūtas vai sadzijušas čūlas (venozas čūlas).  
Biežākās lokalizācijas: virs patoloģiskajām Cockett grupas perforantajām vēnām virs mediālās potītes.

### Komplikācijas

- Biežāk sastopama **roze** (*erysipel*).
- Artrogēns sastrēguma sindroms (sekundāri reducēta potītes mobilitāte, ar tālāk reducētu potītes venozo plūsmu).

### Diferenciāldiagnoze

- Citas etioloģijas kāju tūska (sk. apakšnodaļu “Tūskas”).
- Arteriālas kāju čūlas, pacientiem ar arteriālo okluzīvo slimību (sk. attiecīgo nodaļu).
- Hronisku kāju čūlu gadījumā aizdomāties par karcinomu čūlas lokalizācijā (ja aizdomas, veikt biopsiju).

### Diagnostika

- **Anamnēze un klīniskā aina.**
- **Duplekša un krāsu duplekssonogrāfijas izmeklējums:**  
Parāda asins plūsmu dziļajās vēnās. Uzrāda refluksu vēnu vārstuļu mazspējas gadījumā.
- Netieša izmeklēšana ir aizvietota ar duplekša izmeklējumu.
- **Ascendējoša flebogrāfija** – pirms operācijas.

### Terapija

**A. Parasti:** ārstēt visas varikozās vēnas.

### B. Simptomātiska:

- **Vispārēja ārstēšana:**

**Atceries!** Sēdēšana ar krustotiem ceļiem (celis pār celi) un stāvēšana samazina venozo plūsmu. Guļus pozīcija (ideāli ar nedaudz paceltām kājām) un staigāšana (apakšstilba muskuļi un potītes locītava darbojas kā pumpis) uzlabo venozo plūsmu.

Siltums izraisa venozu dilatāciju → izvairīties no saunas, sauļošanās. Aukstas dušas stimulē vēnu konstrikciju (vēlama procedūra). Pēdu / potīšu vingrojumi, lai novērstu sekundāru potītes locītavas stīvumu.

- **Kompresijas terapija:**
  - Kompresijas pārsēji, izmantojot 8–10 cm platu saiti.
  - Kompresijas zeķes vai zeķubikses:  
II klase (potītes spiediens ap 30 mmHg): HVM II stadija (pēc Vidmera) – piemērota lielākajai daļai pacientu. III klase (potītes spiediens ap 40 mmHg): HVM III stadija (pēc Vidmera).
  - Intermitējoša kompresija.  
Līdzestība kompresijas terapijai ir, maksimums, 50 %.

**Kompresijas kontraindikācijas:** dekompensēta sirds mazspēja, septisks flebīts, dziļo vēnu tromboflebīts (*Phlegmasia coerulea dolens*). Par kompresijas terapijas

kontrindikāciju uzskata arī simptomātisku perifēro artēriju obstrukcijas slimību, bet šādam viedoklim nav pilnīgu pierādījumu.

- Smaga, simptomātiska posttrombotiskā sindroma gadījumā, kas nepakļaujas konservatīvai terapijai, var apsvērt endovaskulāru rekanalizācijas terapiju (specifiskos centros).
- **Venozo čūlu terapija:**
  - Likvidēt nekrotiskos audus, iztīrīt čūlu, piemēram, ar ūdeni un glikozi vai enzīmu brūču tīrītāju, vai hidrokoloidu pārsējiem. Pārsējus lietot uzmanīgi, lai neradītu alerģisku reakciju!
  - Pēc tam: kompresijas pārsēji, izmantojot elastīgo saiti, kurai vajadzētu kompresēt arī blakus esošo vēnu (čūlas malas pārklāt ar cinka pastu). Bez kompresijas ir mazas izredzes sadziedēt čūlu.
  - **Ja čūla nedzīst, sūtīt pacientu pie dermatologa vai (plastiskā) ķirurga.**

**Prognoze** Ar ilgstošu terapiju prognoze ir laba (vispārējās procedūras, VV ārstēšana, kompresija).

## **Tromboflebīts** [180.9]

**Definīcija** Iekaisušas virspusējās (epifasciālās) vēnas ar skarto vēnu trombotisku oklūziju → **Sinonīms** Virspusējo vēnu tromboze. Ja skartas ir varikozi izmainītās vēnas (75 % gadījumū), runā par **varikoflebītu**.

### **Etioloģija**

- **Kājas** (90 %): parasti pacientiem ar *v. saphena magna* un *parva* un to zaru vēnu varikozi; ko izraisījusi (mikro-) trauma.
- **Rokas:** to visbiežāk izraisa intravenozi katetri vai infūzijas ar hiperosmolāru vai intīmas slāni kairinošu šķidrumu.
- **Tromboflebīts *saltans sive migrans***

**Definīcija:** atkārtots tromboflebīts ar mainīgu lokalizāciju (reizēm rokas, reti viscerālās vēnas) varikozi neizmainītās vēnās.

**Preventīvie pasākumi:** agrīnas *Trombangitis obliterans* stadijas (Birgers); reizēm saistītas ar ļaundabīgiem audzējiem (piemēram, aizkuņģa dziedzera).

- **Mondora (*Mondor*) slimība:** laterālās torakālās vēnas idiopātisks tromboflebīts, jutīgas redzamas un palpējamas joslas (klīniskā aina pašlimitējoša).

**Klīniskā aina** Iekaisuma pazīmes: **apsārtums, siltums, sāpes, lokāls pietūkums** (sāpīgas, palpējamas, cietas (trombozētas) vēnu joslas); atšķirībā no dziļo vēnu trombozes šajā gadījumā nav kājas tūskas, jo 90 % asiņu plūst pa dziļo vēnu sistēmu.

### **Komplikācijas**

- Līdz 20 % tromboflebīta gadījumu var izplatīties pa perforantām vēnām vai pa *v. saphena magna* caur safenofemorālo pāreju uz dziļo vēnu sistēmu.
- Reti: bakteriālas infekcijas un abscess, septisks tromboflebīts (ar drudzi, drebuļiem).

**Diferenciāldiagnoze** Dziļo vēnu tromboze (flebotromboze).

**Diagnostika** Klīniskā aina, duplexsonogrāfijas izmeklējums, lai izslēgtu dziļo vēnu trombozes iespējamību.

### Terapija

- **Pacienta mobilizācija** (nē gultas režīmam! Imobilizācija veicina tromba palielināšanos / izplatību dziļajā venozajā sistēmā).
- Likvidēt visus provocējošos faktoros (piemēram, venozie katetri).
- **Jauns tromboflebīts** (mazāk par septiņām dienām): incīzija, likvidēt trombotisko saturu, kompresijas pārsējs un mobilizācija.
- **Vecs tromboflebīts** (ilgāk par septiņām dienām): tikai kompresijas pārsējs un mobilizācija.
- **Indikācijas heparīnam:** *v. saphena magna* tromboflebīts (risks ascendējošai trombozei) un guloši pacienti.
- Stiprām sāpēm: pretiekaisuma medikamenti, piemēram, diklofenaks.
- **Inficēts venozais katetrs** rokā: antiseptisks pārsējs.
- **Drudzis: lietot antibiotikas pret stafilokoku infekciju** (flukloksacilīns; ja alerģija pret cefalosporīniem).

**Profilakse** Ārstēt jebkādu vēnu varikozu, rīkoties rūpīgi ar injekcijām un infūzijām; atstāt katetru tikai tik ilgi, cik nepieciešams, ne ilgāk.

## Dziļo vēnu tromboze (DzVT) apakšējās ekstremitātēs [I80.28]

**Sinonīmi** Flebotromboze.

**Definīcija** Tromboze – intravaskulāra, fokāla asins koagulācija.

DzVT – kāju / iegurņa (90 %) dziļo vēnu tromboze, kas saistīta ar diviem riskiem:

- **pulmonālu emboliju;**
- **posttrombotisko sindromu** (hroniska venoza mazspēja).

**Epidemioloģija** DzVT risks atkarīgs no pacienta vecuma un riska faktoriem, vidējais risks līdz 60 gadu vecumam 1 no 10 000 gadā, pēc 60 gadu vecuma līdz 1 no 100 gadā. Stacionāriem pacientiem ir liels risks saslimstībai un mirstībai ar dziļo vēnu trombozi un pulmonālo emboliju, tomēr no tā nav pasargāti arī pacienti pēc ambulatorām operācijām.

### Lokalizācija

1. **DzVT iegurņa un kāju vēnās** (visbiežāk) – četri līmeņi: *v. iliaca* 10 %, *v. femoralis* 50 %, *v. poplitea* 20 %, apakšstilba vēnas 20 %. Divas trešdaļas DzVT skar kreiso kāju (samanāta asins plūsma vietā, kur kreisā *v. iliaca* un labā *a. iliaca* šķērso viena otru, veidojot septai līdzīgu iežmaugu vēnas lūmenā, novērojams 20 % pieaugušo – Meja-Tērnera (*May-Thurner*) sindroms). Līdz 20 % neārstētu apakšstilba venozo trombožu progresē, trombozei izplatoties uz augšstilba vēnām un aptuveni 20 % no visām *v. femoralis* trombozēm izraisa ascendējošu *v. iliaca* trombozi. Vairāk nekā 90 % visu embolu veidojas *v. cava inferior* teritorijā, 30 % iegurņa vēnās, 60 % augšstilba vēnās. Līdz 50 % pacientu, kuriem ir **proksimāla** DzVT, attīstīsies (parasti asimptomātiska) pulmonāla arteriāla trombembolija (PATE).

## II. DzVT roku vēnās (retāk).

### **Patogēnēze Virhova (Virchow) triāde:**

1. **Endotēlija izmaiņas:** iekaisums, trauma.
2. **Asins plūsmas izmaiņas:**
  - turbulence (VV);
  - samazināta plūsma (lokāla asins apstāšanās, sirds mazspēja).
3. **Izmainīts asiņu sastāvs,** disbalanss starp koagulāciju un fibrinolīzi → sk. **trombofilijas** cēloņus (pie etioloģijas).

### **Patofizioloģija**

#### **Tipi:**

- ▶ **Trombocītu trombs:** trombocītu adhēzija / agregācija pie **endotēlija defekta** (iniciālas trombozes izraisītājs).

#### **Īpašības:**

- Cieši piestiprināts asinsvada sienai.
- Nav pilnīga lūmena obstrukcija.
- Trombā ir maz eritrocītu (balti trombi) ar nelīdzenu virsmu.

- ▶ **Koagulācijas trombs:** nozīmīgs patogēnēzes faktors: samazināta asins plūsma.

#### **Īpašības:**

- Nav cieši piestiprināts asinsvada sienai (embolijas risks).
- Pilnīga lūmena obstrukcija.
- Sarkanais trombs ar gludu virsmu.

- ▶ **Jauktais trombs:** balta galviņa, sarkana aste.

### **Etioloģija**

1. **Medicīniskie predisponējošie faktori DzVT** (iekavās norādīts riska palielinājums).
  - **DzVT un pulmonāla embolija anamnēzē** (līdz 30 reizēm).
  - **Imobilizācija** (līdz 20 reizēm).
  - *Polycythemia vera*.
  - Primāra trombocitēmija.
  - Hiperviskozitātes sindroms.
  - Forsēta diurēze ar dehidratāciju.
  - Aptaukošanās (KMI > 30).
  - Respiratorā mazspēja / HOPS.
  - Sistēmiska infekcija.
  - Insults ar parēzi, miokarda infarkts.
  - Sirds mazspēja (III vai IV funkcionālā klase pēc Ņujorkas Sirds biedrības (NYHA) klasifikācijas).
  - Hroniska venoza mazspēja.

### **Trombofilija:**

- **Iegūts C proteīna deficīts:**  
aknu ciroze, diseminēta intravazāla koagulācija (DIK), kumarīna / varfarīna terapija, K vitamīna deficīts.

- **legūts S proteīna deficīts:**  
aknu ciroze, grūtniecība, estrogēnu terapija.
- **legūts AT deficīts:**  
aknu ciroze, nefrotiskais sindroms, eksudatīva enteropātija, DIK.
- Heparīna inducēta trombocitopēnija II tips.
- Persistējošs VIII faktora pieaugums.
- Neuroleptiķu lietošana.
- **Aktīva onkoloģija, īpaši abdomināla** (piemēram, aizkuņģa dziedzera un prostatas audzējs) → idiopātiskas trombozes gadījumā vienmēr apsvērt audzēja iespējamību un veikt diagnostiku!
- **Terapija ar estrogēniem, kombinēta ar orālās kontracepcijas tabletēm** (risks ir paaugstināts smēķētājām! → Smēķēšana ir relatīva kontraindikācija ovulācijas kavētāju lietošanai).
- **Grūtniecība un līdz sešām nedēļām postnatāli** (biežākais nāves iemesls grūtniecībā un īsi pēc dzemdībām).
- Testosterona terapija (palielināts risks pirmajos sešos mēnešos).
- Vecums vairāk par 60 gadu.

## 2. Postoperatīvs risks trombozei (bez heparīna profilakses):

Vispārējs operācijas risks	DzVT	PE	Nāve
<b>Zems:</b> pacientiem, kas jaunāki par 40 gadiem, īsas operācijas (< 30 min), artroskopijas, ģipsēšana	2 %	0,2 %	0,02 %
<b>Vidējs:</b> vispārējās ķirurģiskas / uroloģiskas / ginekoloģiskas procedūras, kas ieilgst	10–40 %	1–4 %	0,4–1 %
<b>Augsts:</b> politrauma, iegurņa / ceļu / gūžas operācijas	40–80 %	4–10 %	1–5 %

Profilaktiski lietots heparīns var novērst trīs no četrām DzVT epizodēm (risika samazināšana par 75 %).

3. **V. poplītea kompresija** un ilgstoša sēdēšana mašīnā, autobusā, vilcienā, lidmašīnā riska pacientiem var izraisīt trombozi: “ekonomiskās klases sindroms”.
4. **Mantotas trombofilijas iemesli** → pazīmes, kas liecina par mantotu iemeslu: jauni pacienti ar DzVT; atkārtota DzVT, atipiska lokalizācija, apstiprinoša ģimenes anamnēze (divi vai vairāk pirmās pakāpes radnieki ar DzVT).

Defekta veids	Patogēnēzes mehānisms	Izplatība	Trombembolijas risks
Aktivētā C proteīna (APC) rezistence / V faktora Leidena mutācija = V faktora G1691A mutācija	Va faktora ↓ inaktivācija C proteīna (APC) dēļ	Līdz 7 %	Līdz piecām reizēm lielāks heterozigotiem
Protrombīna (FII) G20210A mutācija	Paaugstināts plazmas protrombīna līmenis	Līdz 4 %	Trīs reizi lielāks heterozigotiem

Defekta veids	Patogēnēzes mehānisms	Izplatība	Trombembolijas risks
C proteīna deficīts (2 tipi)	Inhibitora deficīts (Va faktora ↓ inaktivācija un VIIIa)	0,2 %	Līdz sešām reizēm lielāks heterozigotiem
S proteīna deficīts (3 tipi)	Pazemināta C proteīna aktivitāte reducētu kofaktoru aktivitātes dēļ	Aptuveni 0,1 %	Līdz 10 reizēm lielāks heterozigotiem
Antitrombīna (AT) deficīts	I tips: AT līmenis pazemināts par aptuveni 50 % II tips: AT līmenis normāls, bet AT aktivitāte pazemināta	0,02 %	Līdz 10 reizēm lielāks heterozigotiem

**Antifosfolipīdu sindroms** (DzVT anamnēze, komplikācijas grūtniecības laikā): meklēt atiecīgajā nodaļā.

Visas asins recēšanas patoloģijas ir mantotas **autosomāli dominanti**. Heterozigoti ir biežāk sastopami, tiem ir aptuveni par 50 % samazināts proteīna daudzums. Neskaitot (reto) homozigotu APC rezistenci un AT deficītu, citu patoloģiju gadījumos ir tikai vidēji palielināts trombožu risks, tomēr citu riska faktoru klātbūtne (viena līdz trīs) var izraisīt trombozi!

**Antikoagulantu terapijas ilgumu** pēc trombozes nosaka, vadoties pēc nozīmīgākajiem mantotās trombofilijas iemesliem, nevis vadoties pēc pacientiem bez šāda defekta (izņēmums: antifosfolipīdu sindroms, homozigota APC rezistence: šādos gadījumos iesaka ilgstošu antikoagulantu terapiju).

### **Klīniskā aina**

- **Smaguma un spiediena sajūta, “sūrstoši muskuļi”** (apakšstilbi, ceļi, cirksnis); simptomi mazinās horizontālā pozīcijā.
- **Tūska (apakšmēra atšķirība)**, cianotiski spīdīga āda, Preta simptoms – kolaretālas vēnas apakšstilbā.
- **Silta ekstremitāte.**
- Jūtīgums pa dziļo vēnu gaitu.
- **Apakšstilba saspiešanas sāpes:** manuālas (Meiera (*Meyer*) pazīme), ar asinsspiediena mērītāja manšeti (Lēvenberga-Meja (*Lowenberg-May*) pazīme).
- Apakšstilba sāpes pie pēdas dorsālas fleksijas (Homensa (*Homans*) pazīme).
- Plantāras sāpes, ko izraisa spiediens uz pēdas mediālo plantāro virsmu (Paira (*Payr*) pazīme).
- Reizēm – drudzis, paaugstināts EGĀ, leikocitoze, tahikardija.

**Arteries!** 50 % gadījumu klīniskas pazīmes nav ticamas! Pazīmes par traucētu cirkulāciju (kājā) ir sastopamas tikai plašas proksimālas trombozes gadījumā (augšstilbs), **tipiska triāde: tūska, sāpes, cianoze** ir sastopamas tikai 10 % gadījumu. Klīnisko pazīmju trūkums neizslēdz DzVT (īpaši gulošiem pacientiem): tikai trešdaļa pulmonālo emboliju ir saistītas ar klīnisku DzVT.

## Komplikācijas

1. **Pulmonāla embolija:** līdz 50 % pacientu ar DzVT ir pulmonāla embolija (visbiežāk asimptomātiska) diagnozes noteikšanas brīdī (scintigrāfiski nosakāms)! *V. iliaca* trombozei ir visaugstākais pulmonālās embolijas risks.
2. **Posttrombotiskais sindroms** (PTS) (simptomus sk. apakšnodaļā “Hroniska venoza mazspēja”), no šiem 25 % attīstīsies kāju čūlas: reti apakšstilba trombozes gadījumā; parasti sastopams pie plašas trombozes (> 50 %).
3. **Trombozes recidīvs.**

## Diferenciāldiagnozes

- Posttrombotisks sindroms ar hronisku venozu mazspēju.
- Limfātiska tūska (pietūkuši kāju pirksti).
- Muskuļu plīsums un posttraumatiska tūska (anamnēze, āda nav silta vai cianotiska).
- Sēžas nerva (išiass) sindroms (anamnēze, sāpju izstarošana, Lasega (*Lasègue*) pazīme, neiroloģiska izmeklēšana).
- Bekera (*Backer*) cistas plīsums (paceles bedres sinovija izspīlējums → US).
- Akūta arteriāla oklūzija (nav pulsa, bāla un auksta āda, nav tūskas).

## Diagnostika

- **Anamnēze (riskā faktori?) un simptomi.**

### Novērtēt DzVT klīnisko iespējamību (Velsa (*Wells*) skala)

Parametri	Punkti
Aktīva malignitāte	1
Paralīze, nesena locītavu imobilizācija (piemēram, ģipsis)	1
Gultas režīms (ilgāk par trim dienām) vai liela operācija	1
Sāpes pa dziļo vēnu gaitu	1
Visas kājas pietūkums	1
Apakšstilbu apkārtmēru atšķirība vairāk par 3 cm	1
Tūska (izteiktāk simptomātiskajā kājā)	1
Redzamas kolaterālas vēnas	1
Agrāk diagnosticēta DzVT	1
Alternatīva diagnoze ir ticamāka par DzVT	-2
<b>Punktu interpretācija</b>	
Maza iespējamība DzVT	< 2
Liela iespējamība DzVT	≥ 2

- **D-dimēri:** vērojami pēc nesenas DzVT, bet arī postoperatīvi, malignitāšu un DIK gadījumā.  
Pozitīva D-dimēru testa gadījumā ir aizdomas par trombozi, bet tā nav pierādīta (ir citi iespējami iemesli).

**Negatīvs D-dimēru tests (< 500 μg/l), ja vērojamas tikai dažas klīniskas pazīmes, izslēdz DzVT par 95 %.**

Ar izteiktu klīnisko ainu pat negatīva D-dimēru testa gadījumā papildus jāizmanto radioloģiskie diagnostiskie testi.

	<b>Palielināti D-dimēri</b>	<b>Normāli D-dimēri</b>
Kājas tūska	DzVT, <i>erysipela</i> , abscess, trauma, audzējs	Limfedēma, sirds mazspēja (BNP ↑)
Akūtas sāpes krūtīs, dispnoja	PATE, pneimonija, aortas aneirismas disekcija	MI (troponīni ↑), sirds mazspējas dekompensācija

• **Radioloģiskā diagnostika**

a) **Kompresijas US izmeklējums** (krāsu duplekssonogrāfija): pirmās izvēles metode; trombozes gadījumā ir tipiska neesoša / samazināta vēnas lūmena kompresija (kompresijas US). Ja asins plūsma ir normāla, dupleksa izmeklējums femorālām un popliteālām vēnām parāda mainīgu plūsmu, atbilstoši elpošanai. Krāsu duplekssonogrāfija var vizualizēt to tromba daļu, ko apņēmis asinis. Pilnīgas vēnas oklūzijas gadījumā doplersonogrāfijas izmeklējums neuzrāda asins plūsmu.

b) **MRT un DT flebogrāfija:** informatīvi testi, bet ne tik droši kā US.

c) **Ascendējoša flebogrāfija:** indicēta, tikai ja krāsu duplekssonogrāfijas izmeklējuma rezultāti ir neskaidri.

- **Atrast DzVT iemeslus** (trombofilija jaunākiem pacientiem, reizēm malignitāte vecākiem pacientiem).

**Terapija**

**Terapijas mērķi:**

1. Novērst pulmonālu emboliju.
2. Novērst trombozes izplatīšanos.
3. Trombozēta asinsvada rekanalizācija; saglabāt vēnu vārstuļus un novērst posttrombotisko sindromu.

**A. Vispārēji pasākumi**

**Ārstēšana ambulatori.** Hospitalizācija vajadzīga tikai smagos gadījumos.

Kompresija: sākt ar elastīgo saiti, vēlāk kompresijas zeķes (II kompresijas klase), ja DzVT ir augšstilbā, nepieciešamas garās zeķes līdz cirksnim; ja DzVT ir apakšstilbā, nepieciešamas īsās zeķes līdz ceļim → uzlabo venozo / limfātisko plūsmu, labāka tromba adherence pie asinsvada sienas (kontrindikācijas: PAOD, *Phlegmasia coerulea dolens*).

**Mobilizācija:** pēc DzVT nav atkarīga no tās lokalizācijas (distāli vai proksimāli) un tromba morfoloģijas (mobils, fiksēts, okluzīvs); nav nepieciešams stingrs gultas režīms, ja vien tas nav vajadzīgs, lai mazinātu simptomus, ja kāja ir ļoti sāpīga un pietūkusī; vai lai veiktu terapeitiskas procedūras. Ja ir iespējama antikoagulācija, kompresija un mobilizācija, nav palielināta riska pulmonālai embolijai. Nesildīt trombozes skarto vietu! Novērst aizcietējumu (lai izvairītos no spiešanas!).

- B. Antikoagulantu terapija** terapeitiskās devās samazina pulmonālās embolijas risku par 60 %.



**Priekšrocības:** četras reizes mazāks intracerebrālu hemorāģiju rādītājs (0,2 %), nekā lietojot trombolīzi (0,8 %).

**Trūkumi:** trombozētas vēnas rekanalizācijas iespējamība ir daudz mazāka un arī nepilnīga salīdzinājumā ar trombolīzes terapiju → divas reizes lielāka iespējamība attīstīties trombotiskam sindromam.

PATE incidence pēc antikoagulācijas un trombolīzes ir gandrīz vienāda → tāpēc: antikoagulācija ir pirmās izvēles akūta terapija trombozes gadījumā. Blakusparādības un komplikācijas: sk. apakšnodaļu “Arteriālas trombozes profilakse”.

#### **Alternatīvas:**

- **Zemas molekulas heparīns (ZMMH).**

**Indikācijas:** pirmās izvēles medikaments DzVT, var lietot arī grūtnieces.

Priekšrocības salīdzinājumā ar NFH: akūtā fāzē ZMMH novērš recidīvu, tas ir efektīvāks nekā NFH. Retāk sastopama heparīna inducēta trombocitopēnija (HIT) II, hemorāģijas un *exitus letalis*. Var veikt subkutānas injekcijas, asins analīzes parasti nav nepieciešamas → ideālas ambulatoriem pacientiem.

**Kontrindikācijas:** nieru mazspēja (akumulācija ar hemorāģiju risku) → šādos gadījumos NFH lietošana.

Sīkāk par to (blakusparādības, komplikācijas) sk. “Arteriālas trombozes profilakse”. Protrombīna laiks nav piemērots mazmolekulāra heparīna terapijas monitorēšanai. Antifaktora Xa līmeņa monitorēšana (3–4 h pēc injekcijas) ir indicēta maza svara pacientiem (< 50 kg) vai palielināta svara pacientiem (> 100 kg); arī pacientiem ar reducētu nieru funkciju un tādiem pacientiem, kam veidojas terapijas inducētas hemorāģijas vai tiem, kam ir atkārtotas trombozes. Antifaktora Xa mērķa līmenis ir starp 0,6–1,0 IU/ml (medikamenta lietošana 2 × dienā) un 1,0–2,0 IU/ml (1 × dienā). Jebkurus antikoagulantus var sākt lietot pirmajā vai otrajā dienā. Pārtraukt heparīnu, līdzko INR divas dienas ir vairāk par divi. Ja heparīns ir kontrindicēts (piemēram, HIT II), var lietot tiešos trombīna inhibitorus: lepirudīnu (*Refludan*<sup>®</sup>) vai argatrobānu (*Argatra*<sup>®</sup>).

- **Nefrakcionētais heparīns (NFH) intravenozi.**

**Indikācijas:** DzVT pacientiem ar nieru mazspēju.

NFH deva: sākotnēji 5000 IE i/v bolusa veidā, kam seko 15–20 IE/kg KG/h ar perfuzoru. Terapijas kontrole notiek, ņemot vērā aPTT (protrombīna laiku) (mērķis ir tā vērtības palielinājums 1,5–2,5 reizes no sākotnējā aPTT; bet dažādas laboratorijas rezultāti var atšķirties). Terapiju ar heparīnu turpināt 4–5 dienas. Kontrolēt trombocītu līmeni (heparīna inducēta trombocitopēnija III). Turpmākai terapijai izmantojami orālie antikoagulanti.

- **Tiešie orālie antikoagulanti.**

- **K vitamīna antagonisti.**

## DzVT un PATE terapija (terapijas alternatīvu saraksts)

Medikaments	Komerčiālais nosaukums	Sākotnējā deva	Ikdienas deva s. c.	DzVT	PATE
<b>Mazmolekulārie heparīni</b>					
Certoparin	<i>Mono-Embolex®</i>	2 × 8000 IE	2 × 8000 IE	Jā	Nē
Enoxaparin	<i>Clexane®</i>	2 × 1 mg/kg KG	2 × 1 mg/kg KG	Jā	Jā
Nadroparin	<i>Fraxiparin®</i>	2 × 0,1 ml/10 kg KG	2 × 0,1 ml/10 kg KG	Jā	Nē
Tinzaparin	<i>Innohep®</i>	1 × 175 IU/kg KG	1 × 175 IU/kg KG	Jā	Jā
<b>Pentasaharīdi</b>					
Fondaparīnux (FDX)	<i>Arixtra®</i>	1 × 7,5 mg Svars < 50 kg: 1 × 5 mg Svars > 100 kg: 1 × 10 mg	1 × 7,5 mg Svars < 50 kg: 1 × 5 mg Svars > 100 kg: 1 × 10 mg	Jā	Jā
<b>Tiešie orālie antikoagulanti</b>					
Rivaroxaban	<i>Xarelto®</i>	2 × 15 mg/d 3 nedēļas	20 mg	Jā	Jā
Apixaban	<i>Eliquis®</i>	2 × 10 mg/d 1 nedēļu	5 mg (pēc 6 mēnešiem 2,5 mg)	Jā	Jā
Endoxaban	<i>Lixiana®</i>	NMH, UFH vai FDX vismaz 5 dienas	60 mg	Jā	Jā
Dabigtran	Pradaxac	NMH, UFH vai FDX vismaz 5 dienas	150 mg	Jā	Jā
<b>K vitamīna antagonisti</b>					
Phenprocoumon	<i>Marcumar® Falithrom®</i>	6 mg/d 1. un 2. dienā NMH, UFH vai FDX līdz INR ≥ 2,0	Vadoties pēc INR	Jā	Jā
Warfarin-Nātrium	<i>Coumadin®</i> 5 mg	2,5–5 mg/d 1. un 2. dienā NMH, UFH vai FDX līdz INR ≥ 2,0	Vadoties pēc INR	Jā	Jā

### Medikamenti HIT (heparīna inducēta trombocitopēnija II tips) **gadījumā:**

argartobāns vai lepirudīns; danaparoīds uzrāda 5–10 % krustenisku reakciju ar heparīnu.

**Orālo antikoagulantu terapijas ilgums:** 3–6 mēneši. Ja pastāv riska faktori, turpināt ilgstošu antikoagulantu terapiju, ņemot vērā asiņošanas riskus.

### C. Rekanalizācijas terapija:

#### ► Terapija ar fibrinolīzes aktivatoriem (fibrinolīze, trombolīzes terapija).

##### Indikācijas:

- *Phlegmasia coerulea dolens*.
- Jauna proksimāla DzVT ileofemorāla tromboze, (ilgums < 7 dienas) ar izteiktu tūsku.
- Smaga pulmonāla embolija ar augstu letalitātes risku.
- Nesens miokarda infarkts.
- Nesens insults (līdz 4,5 h) (stingras indikācijas).

#### Trombolīzes kontraindikācijas pacientiem ar pulmonālu infarktu

##### (ESC 2014 vadlīnijas):

##### ■ Absolūtas kontraindikācijas

- Anamnēzē hemorāģisks insults.
- Anamnēzē išēmisks insults pirms sešiem mēnešiem vai vēl nesenāk.
- Onkoloģiska slimība vai metastātisks audzējs.
- Smaga trauma / operācija pirms trim nedēļām vai vēl nesenāk.
- Gastrointestināla asiņošana pirms mēneša vai mazāk.
- Aktīva iekšēja asiņošana.

##### ■ Relatīvas kontraindikācijas

- Tranzitora išēmiska lēkme (TIL) pirms sešiem mēnešiem vai vēl nesenāk.
- Aktīva terapija ar orālajiem antikoagulantiem.
- Artērijas punkcija vietā, kur nav iespējama artērijas kompresija.
- Grūtniecība vai pēcdzemdību periods pirms nedēļas vai mazāk.
- Smaga aknu slimība.
- Bakteriāls endokardīts.
- Aktīva kuņģa čūla.
- Nekontrolēta hipertensija – sistoliskais spiediens augstāks par 180 mmHg.
- Traumatiska kardiopulmonāla reanimācija.

#### Fibrinolītiķi

- **Streptokināze** (SK) – proteīna atvasinājums no bēta hemolītiskā streptokoka, kas veido aktivatora kompleksu ar plazminogēnu, kas tālāk plazminogēnu aktivē par plazmīnu.
- **Urokināze**.
- **Alteplāze** (tPA).
- **Citi fibrinolītiķi:** rPA – reteplāze, TNK-tPA – tenekteplāze.

**Standarta SK trombolīzes deva:** sākotnēji 250 000 IU streptokināzes intravenozi 30 min laikā, kam seko 100 000 IU/h 24 h laikā (ir iespējamas citas terapijas shēmas: sk. ražotāja ieteikumus).

**Uzmanies!** legurņa vēnu trombozes gadījumā trombolīzi neveikt, jo ir augstāks risks PATE.

**Citu fibrinolītiku devas:** vadīties pēc ražotāja ieteikumiem.

Īsās trombolīzes terapijai seko heparīna un pārklājoša kumarīna terapija vai terapija ar tiešajiem orālajiem antikoagulantiem (TOAK) 3–6 mēnešus.

**Blakusefekti:** hemorāģijas: intracerebrālas hemorāģijas iespējamība trombolīzes terapijas laikā ir 0,8 % (antikoagulācijas laikā 0,2 %), mirstība hemorāģijas dēļ: 0,5–1 %; antidots: antifibrinolītiķi (aprotinīns vai traneksāmskābe).

**Uzmanies!** Pēc pārslimotas streptokoku infekcijas vai agrākas SK trombolīzes, kas veikta pēdējo sešu mēnešu laikā, SK trombolīzes laikā ir iespējamās alerģiskas reakcijas.

► **Venoza trombektomija vai katetra trombolīze un trombektomija.**

**D. Vēlāka diagnostika (aptuveni trīs mēnešus pēc DzVT).**

- Sonogrāfijas kontrole, lai noteiktu reziduālu trombozi.
- Ja aizdomas par trombofiliju:

**Trombofilijas diagnostika:**

a) **Kādus pacientus pārbaudīt?**

- Jaunus pacientus.
- Pacientus ar vairākiem recidīviem.
- Ģimenes anamnēze, ja divi vai vairāk pirmās pakāpes radnieki ar DzVT.
- Netipiskas trombozes (lokalizācija, izplatība, bez redzama iemesla).
- Aizdomas par antifosfolipīdu sindromu (trombocitopēnija, aborts, autoimūnas slimības, pagarināts aPTT vai samazināts INR).

b) **Ko pārbaudīt?**

- Tromboplastīna laiks un aPTT.
- V faktora tests (PCR).
- C proteīna un S proteīna aktivitāte.
- Antitrombīna aktivitāte.
- Protrombīna mutācija G20210A (PCR).
- Antifosfolipīdu sindroma diagnostika (sk. tālāk).

c) **Kad pārbaudīt?**

- **Ne agrāk kā trīs** mēnešus pēc DzVT simptomu izzušanas. Pirms pārbaudes jāpārtrauc ovulācijas inhibitori un pacients nedrīkst būt stāvoklī. Ja iespējams, kumarīna lietošana jāpārtrauc divas nedēļas pirms asins analīzēm. Ja trombofilija tiek pierādīta, jāpārbauda visa ģimene. Optimāla ir vienreizēja pacienta asins pārbaude laboratorijā. Par asins analīžu transportēšanu sīkāk interesēties laboratorijā. Lai noteiktu diagnozi, nepieciešama kontrole pēc 12 mēnešiem.

**Profilakse** Sk. nodaļu par trombembolijas profilaksi.

## Roku dziļo vēnu tromboze (R-DzVT) [I80.81]

**Definīcija** *V. axillaris*, *v. subclavia* vai *v. jugularis* tromboze.

**Prognoze / Etioloģija** Sk. nodaļu “Dziļo vēnu tromboze apakšējās ekstremitātēs”.

### Iedalījums

1. **Primāra R-DzVT:** idiopātiska vai anatomisku īpatnību izraisīta:

**Thoracic-outlet sindroms** (TOS) – vēnas, artērijas un nerva kompresija pleca rajonā, kas izraisa parestēziju, sāpes, rokas un plaukstu vājumu; artērijas iesaiste var izraisīt pirkstu nekrozi. **Cēloņi:**

- Cervikāla riba.
- *Scalenus-anterior* sindroms – sašaurināts *mm. scaleni* trīsstūris.
- Kosto-klavikulārs sindroms – abdukcija izraisa spraugas sašaurināšanos starp pirmo riba un atslēgas kaulu.
- Hiperabdukcijas sindroms – *m. pectoralis minor* cīpsla izraisa kompresiju.
- Kaula deformācija pēc atslēgas kaula lūzuma vai pirmās ribas eksostoze.

**Diagnostika:** Adsona (*Adson*) manevrs (*m. scalenus* tests) TOS gadījumā radiālais pulss izzūd pie rokas abdukcijas un pacelšanas, vienlaikus atliecot galvu atpakaļ un uz kontralaterālo pusi. Tālāki testi: **Raita** (*Wright*) **hiperabdukcijas tests**, **Folknera** (*Falconer*) **kostoklavikulārais tests**.

2. **Sekundāra DzVT augšējās ekstremitātēs:**

- **Centrālais venozais katetrs** (anamnēze!), hiperosmolāras vai intīmu kairinošas infūzijas, pacienti ar elektrokardiostimulatoru. Audzēji ar vēnu kompresiju.
- **Pedžeta-fon Šretera** (*Padget-von-Schroetter*) **sindroms:** slodzes tromboze, ko izraisa atkārtota fiziska piepūle, piemēram, koku ciršana, kultūrisms, pleca somas nešana, vijoles spēlēšana, šaušana ar bisi.

**Diferenciāldiagnoze Mediastināli**, aksillāri un klavikulāri **audzēji**.

**Klīniskā aina** Triāde: sāpes (apakšdelms / augšdelms, plecs), tūska un cianoze; reizēm redzamas kolaterālās vēnas, daļa augšējo ekstremitāšu DzVT norit asimptomātiski.

### Komplikācijas

1. Plaušu embolija (6 %).
2. Posttrombotiskais sindroms (5 %).
3. Recidīvs (9 %; audzēju gadījumos līdz 18 %).

**Diagnostika** Simptomi, **dupleksdoplerogrāfija**, **DT ar kontrastvielu** (venogrāfijas alternatīva).

**Terapija Antikoagulācija**, piemēram, mazmolekulārais heparīns terapeitiskās devās (sk. nodaļu par DzVT) vismaz piecas dienas. Ja nieru mazspēja, nefrakcionētais heparīns. Ilgstoša terapija ar K vitamīna antagonistiem vai jauniem perorāliem antikoagulantiem (ilgums: vismaz trīs mēneši vai ilgāk).

**Katetra trombolīze vai perkutāna mehāniska trombektomija** specializētos centros.

**Indikācijas** Augšējo ekstremitāšu DzVT (mazāk par 10 dienām) ar izteiktiem simptomiem.

**Thoracic-outlet sindroma** gadījumā transaksillāra pirmās ribas rezekcija ar fibromuskulāro audu atdalīšanu.

## **Phlegmasia coerulea dolens** [I80.28]

**Definīcija** Pēkšņa visu ekstremitātes vēnu oklūzija ar sekundāru arteriālās cirkulācijas kompresiju, ko izraisa strauji veidojusies tūska.

**Klīniskā aina** Ekstremitāte ir izteikti pietūkusi, sāpīga, cianotiska, auksta, pulss nav palpējams.

### **Komplikācijas**

- Hipovolēmiskais šoks un DIK sindroms.
- Gangrēna.
- Akūta nieru mazspēja.

**Diagnostika** Simptomi un doplerogrāfijas izmeklējums, flebogrāfija ir kontraindicēta.

**Terapija** Šķidrumu aizstājterapija, pulmonālās embolijas profilakse, ātra ķirurģiska iejaukšanās: trombektomija, fasciotomija; reizēm trombolīze.

## **Antifosfolipīdu sindroms (AFS)** [D68.6]

**Definīcija** Diagnostiskie kritēriji (*Consensus konference 2005*)

### **Klīniskā aina**

1. **Viena vai multiplas trombozes** (arteriālas vai venozas).
2. **Komplikācijas grūtniecības laikā:**
  - a) Agrīns spontānais aborts pēc 10. grūtniecības nedēļas.
  - b) Vismaz vienas priekšlaikus dzemdības pirms 34. grūtniecības nedēļas (pre-)eklampsijs vai placentas mazspējas dēļ.
  - c) Vismaz trīs spontānie aborti pirms 10. grūtniecības nedēļas bez hromosomāla, anatomiska, hormonāla cēloņa.

**Seroloģija: antifosfolipīdu antivielu noteikšana (AFA).**

1. IgG- vai **IgM-anti-karboplatīna antivielas** – ACA (> 40 IU).
2. IgG- vai **IgM-anti-bēta2-glikoproteīna 1-antivielas** – anti-bēta2-GPI-antivielas pozitīvas.
3. Pozitīvs **lupus antikoagulantu (LA) tests**.

AFS tiek diagnosticēts, ja ir viens klīniskais un viens seroloģiskais kritērijs (jābūt pozitīvam divas reizes trīs mēnešu laikā).

**Piezīme.** 15 % AFS pacientu ir tikai LA pozitīvi, 25 % tikai ACA pozitīvi, 60 % LA un ACA pozitīvi.

**Epidemioloģija** AFA-pozitīvi ir 2–5 % populācijās; viņiem bieži ir salīdzinoši zems antivielu līmenis. Tikai daži no šiem cilvēkiem būs simptomātiski; sievietes no divām līdz deviņām reizēm biežāk nekā vīrieši.

### **Etioloģija**

1. Primārs AFS bez pamatslimības (50 %).
2. Sekundārs AFS: ar pamatslimību (50 %) (malignitātes, AIDS, SLE utt.).

**Patogēnēze** Hiperkoagulācija AFA dēļ, kas kopā ar C un S proteīnu un protrombīnu veido kompleksus. Antifosfolipīdantivielas noved pie renālas iesaistes un mTOR-signaļa ceļa aktivācijas, kas veicina vaskulopātiju.

## Klīniskā aina

- Trombembolija (30 %), miokarda infarkts (līdz 20 % infarkta pacientu, kas jaunāki par 45 gadiem), kardiomiopātija, sirds vārstuļu sabiezēšana (ar reizēm paaugstinātu embolijas risku).
- Antifosfolipīdu sindroma nefropātija: proteinūrija, renāla hipertensija, nieru mazspēja.
- Trombocitopēnija (parasti < 50 000/μl), hemolīze (ar antivielām saistīta vai mikroangio-pātiska hemolītiska anēmija kā TTP/HUS), paradoksālas hemorāģijas (< 1 % gadījumu).
- Insulti (aptuveni 30 % no visiem insulta pacientiem, kas jaunāki par 50 gadiem), re- dzes zudums, dzirdes zudums, krampju lēkmes, migrēna.
- Reino sindroms, *Livedo reticularis*, ādas čūlas, nekrozes.
- Agrīni spontānie aborti, eklampsija.
- Smags AFS (iesaistītas vairāk par trim orgānu sistēmām).

**Diferenciāldiagnoze** Citi trombofilijas cēloņi.

**Laboratorie rādītāji** Dažādas atrades: paaugstināts aPTT (*in vitro* saistība ar fosfolipī- diem), trombocitopēnija, reizēm hemolīze.

**Diagnostika** Sk. sadaļu “Diagnostiskie kritēriji”.

## Terapija

1. Tromboze: orālie koagulanti, mērķis INR 2,3–3,0.  
Ja kontrindikācijas / nepanesība, ilgstoša terapija ar mazmolekulāro heparīnu.
2. Insults: aspirīns, reizēm antikoagulanti.
3. Ja klīniski nozīmīga trombocitopēnija, pastāv paaugstinātas intensitātes terapijas iespējas kā idiopātiskas trombocitopēnijas gadījumā: steroīdi, azatioprīns, ciklofosfa- mīds.
4. Atkārtoti spontānie aborti; ieteicamā terapija: mazas devas aspirīns un mazas devas heparīns.
5. Pie progresējoša nieru bojājuma kā rezerves iespēja izmantojami mTOR-inhibitori (*Sirolimus*).
6. Smags AFS: plazmafāreze un ciklofosfamīda terapija bolusa ievades veidā.
7. Asimptomātiski pacienti: ilgstoši aspirīns; ja palielināts trombembolijas risks, vienmēr lietot trombozes profilaksi (sk. nodaļā par DzVT).

## Venozas trombembolijas (VTE) profilakse un terapija

**Informācija internetā** [www.awmf.org](http://www.awmf.org) (S3 vadlīnijas VTE)

### I. Vispārēja ārstēšana:

- Agrīna postoperatīva **mobilizācija** un aktīva fizioterapija.
- Gultas režīms ir indicēts, tikai ja tam ir būtiski ieguvumi.
- **Kompresijas pārsēji vai antitrombotiskās zeķes.**
- Novērst visus DzVT riska faktoros.
- Atcelt visus trombozi veicinošus medikamentus (piemēram, estrogēnus).
- Jauniem pacientiem vai atkārtotai trombozei: jāizslēdz trombofilija (sk. DzVT).

## II. Antikoagulācija:

### II.1. Heparīns

**Darbība** Profilaktiski ārstējot ar heparīnu pacientus, kam ir palielināts trombozes risks, DzVT risks samazinās par 75 %, bet PATE risks par 50 %. Heparīns ir mukopolisaharīds, kas pastiprina antitrombīna (AT) efektu, bet AT deficīta gadījumā heparīna antitrombotiskais efekts ir samazināts. Heparīna-AT komplekss inhibē trombīnu un Xa faktoru. Heparīns nešķērso placentu → to var lietot grūtniecības laikā.

**Medikaments ar pretēju darbību (antidots):** 1 ml protamīns 1000 Roche® neitralizē 1000 IU heparīna. Protamīna blakusparādības: asinsspiediena samazināšanās, reizēm anafilaktiska reakcija; pēc pārdozēšanās: reizēm hemorāģiju risks (jo pārāk liela deva samazina fibrīna polimerizāciju).

	Nefrakcionētais heparīns (UFH)	Zemas molekulmasas heparīns (ZMMH)
Vidējā molekulmasa	5000–30 000	3000–6000
Darbības veids	Pēdējā koagulācijas fāze – inhibē trombīnu	Koagulācijas prefāze – inhibē Xa faktoru
Anti-lia / Anti-Xa	1 : 1	Līdz pat 1 : 8
Pussabrukšanas laiks pēc subkutānas injekcijas	1–2 h	4 h – akumulācija, ja nieru mazspēja

**Indikācijas UFH:** nieru mazspēja.

**ZMMH:** pārējie pacienti ar indikācijām heparīna lietošanai.

#### Heparīna blakusparādības:

- Hemorāģija: hemorāģijas risks atkarīgs no devas (augstāks risks pēc pārdozēšanas → monitorēšana). ZMMH lietošanai ir mazāks risks nekā UFH. Intracerebrāla hemorāģija pēc 0,2 % heparīna devas.
- Atgriezeniska transamināžu paaugstināšanās līdz pat 60 % gadījumu, ilgstošā terapijā osteoporoze, reti: matu izkrišana utt.
- **Heparīna inducēta trombocitopēnija (HIT):** divas formas:

**I tips: neimunoloģiska (I HIT)** pirmajās piecās ārstēšanas dienās ar UFH sastopama 5 % gadījumu. Trombocītu skaita kritums par, maksimums, 30 % no sākuma skaita. Spontāna remisija pēc heparīna terapijas pārtraukšanas. Vēlāk heparīna terapiju var turpināt.

**Iemesls:** heparīna proagregācijas efekts adenilātciklāzes inhibīcijas dēļ.

#### **II tips: imunoloģiskā (antivielu) (II HIT):**

**Iemesls:** akūta antivielu veidošanās pret trombocītu faktoru 4/heparīna kompleksu.

**Sastopamība:** UFH līdz 3 %; ZMMH aptuveni 0,1 % (30 reīzu retāk nekā UFH) → dot priekšroku ZMMH = II HIT profilakse.

Simptomu sākums nesensitivizētiem pacientiem parasti 5–10 dienu laikā pēc heparīna terapijas sākuma (ja pacients jau iepriekš sensitivizēts – sākums dažu stundu laikā); trombocītu skaita samazinājums vairāk par



50 % no izejas rādītājiem; visbiežāk mazāk par 100 000/μl. **Simptomi:** baltā tromba sindroms 25 % gadījumu saistīts ar dzīvībai bīstamu trombozi! Attiecība starp venozu un arteriālu trombozi ir 5 : 1, visbiežāk PATE.

**Atceries!** Trombemboliskas komplikācijas heparīna terapijas laikā: vienmēr apsvērt II HIT! Nozīmīga ārstēšanas kļūda: heparīna deva ir pārāk zema → palielina heparīna devu → letāls baltā tromba sindroms.

## II HIT diferenciāldiagnozes

Diagnoze	Diagnostiskie rādītāji
Pseudotrombocitopēnija	Normāls trombocītu skaits citrāta asins paraugā, agregācija mēģenē
Neimunoloģiska I HIT	1–5 dienas pēc terapijas ar nefrakcionētu heparīnu. Parasti trombocītu skaits ir >100 000/μl. Kritums < 30 % (šis izslēdz diagnozi)
Trombemboliskas komplikācijas heparīna terapijas laikā	Trombocītu skaits, antivielu noteikšana
DIK	Anamnēze, simptomi, trombocītu skaits, antivielu noteikšana, fibrīna monomīri, INR, PTT
Citas izcelsmes autoimūna trombocitopēnija	- Idiopātiska (ITP) - Sekundāra: malīgas limfomas, HIV infekcija - SLE un antifosfolipīdu sindroms
GPIIb/IIIa-inhibitoru inducēta trombocitopēnija	Sākas 12 h laikā pēc GPIIb/IIIa-inhibitoru lietošanas, trombocīti < 20 000/μl, hemorāģijas
Pēctransfūzijas purpura (PTP)	7–14 dienas pēc transfūzijas preimunizētiem pacientiem (> 95 % sievietes), trombocīti < 20 000/ μl, hemorāģijas

## Diagnostika

- **Trombocītu skaits: kritums** vairāk par 50 % sākuma skaita, parasti mazāk par 100 000/μl.  
HIT II klīnisko iespējamību var noteikt pēc *4T-Score* (sk. internetā).
- Antivielas pret trombocītu faktora 4/ heparīna kompleksu (PF4/heparīna antivielu tests) ar ELISA vai HIPA tests: negatīvs tests izslēdz II HIT, pozitīvs tests liecina par trombocītu skaita samazinājumu II HIT gadījumā.

**Atceries!** Pirms jebkādas nefrakcionēta heparīna terapijas sākšanas jāpārbauda trombocītu skaits (sākuma skaits). Nefrakcionēta heparīna terapijas laikā 5.–14. dienā regulāri jāpārbauda trombocītu skaits. ZMMH terapijas laikā ieteikumi par trombocītu kontroli ir atšķirīgi, jo HIT risks ir mazāks.

**Terapija** Uzreiz pārtraukt heparīna lietošanu! Nelietot heparīnu saturošus medikamentus, ziedes vai šķīdumus! Terapijas maiņa uz heparīnu nesaturošu tiešo trombīna inhibitoru: lepirudīnu (*Refludan*®) vai argatrobānu (*Argatra*®). Danaparoids

uzrāda 5–10 % krustenisko reakciju ar heparīnu. Smagas trombozes gadījumā reizēm jālieto fibrinolīze. Izvairīties no trombocītu transfūzijas (baltā tromba sindroms)! Izsniegt pacientam izziņu par alerģiju.

### Indikācijas

- **Pilna deva:** piemēram, DzVT, PATE I un II stadija.
- **Samazināta deva** trombozes profilaksei.

**Kontrindikācijas** Maksimālā deva: tādas pašas kā fibrinolīzes kontrindikācijas (sk. atbilstošo apakšnodaļu). Zināma heparīna alerģija un II HIT. Pacientiem, kuriem bijis II HIT nefrakcionēta heparīna dēļ, ir kontrindicēts ZMMH.

### DzVT un PATE profilaktiskās devas

- Nefrakcionētais heparīns:
  - a) Trombozes profilakse:  $3 \times 5000$  IU s. c. / dienā vai  $2 \times 7500$  IU s. c. / dienā.
  - b) ZMMH/anti-Xa- deva:
 Pirms operācijām sākt: 2 h preoperatīvi 1. ZMMH – injekcija.

Medikaments	Komerčiālais nosaukums	Devas
Certoparin	<i>Mono-Embolex</i> <sup>®</sup>	1 × 3000 IU
Dalteparin	<i>Fragmin</i> <sup>®</sup>	1 × 2500–5000 IU
Enoxaparin	<i>Clexane</i> <sup>®</sup>	1 × 20–40 mg
Nadroparin	<i>Fraxiparin</i> <sup>®</sup>	1 × 2850 IU
Reviparin	<i>Clivarin</i> <sup>®</sup>	1 × 13,8 mg
Tinzaparin	<i>Innohep</i> <sup>®</sup>	1 × 3500 IU

**DzVT un PATE terapeitiskās devas** Sk. atbilstošo apakšnodaļu.

PTT nav piemērots terapijas monitorēšanai. Ja ir šaubas, anti-Xa-līmenis ir jānosaka, it īpaši tas attiecas uz pacientiem ar nieru mazspēju. Tas nav nepieciešams, ja nieru funkcija ir normāla.

## II.2. Selektīvie faktora Xa-inhibitori subkutānai lietošanai:

- **Fondaparinux** (*Arixtra*<sup>®</sup>) ir heparīna analogs (pentasaharīds) ar faktora Xa-inhibīciju. Ilgā pussabrukšanas laika dēļ (17 h) to lieto tikai vienreiz dienā subkutāni. Protamīns nav efektīvs antagonists. Koagulācijas vai trombocīta skaita monitorēšana nav nepieciešama. Nieru mazspējas gadījumā devas kumulācija! (Anti-Xa-testa kontrole)

### Indikācijas

- 1) trombembolijas profilakse;
- 2) DzVT vai PATE ārstēšana.

### Dozēšana

1. Trombozes profilakse: 2,5 mg s. c. (1 ×/d), sākt 6 h postoperatīvi.
2. DzVT un PATE ārstēšana: atkarīga no ķermeņa svara (sk. ražotāja aprakstu).

**Blakusefekti** Reizēm vēro anēmiju, trombocitopēniju, aknu darbības traucējumus, tūsku utt.

**Kontrindikācijas** Smaga nieru mazspēja u. c. (sk. antikoagulācija).

### II.3. Faktora Xa-inhibitori perorālai lietošanai: jaunie orālie antikoagulanti (OAK) – tiešie orālie antikoagulanti (TOAK)

- **Rivaroksabāns** (*Xarelto*<sup>®</sup>): orālais F. Xa inhibitors.

#### **Indikācijas**

- 1) DzVT un PATE profilakse / terapija.
- 2) Trombembolijas profilakse pacientiem ar ātriju fibrilāciju, kas nav saistīta ar vārstuļu patoloģiju.

**Blakusefekti** Gastrointestināli simptomi utt.; mijiedarbības ar CYP3A4-saistītiem medikamentiem.

**Mijiedarbība** Tiazola antimikotiķi (nelietot kopā ar rivaroksabānu!).

**Kontrindikācijas** Sk. "Antikoagulanti"; smaga nieru mazspēja, grūtniecība, zīdīšanas periods.

#### **Devas pielāgošana**

- 1) Embolijas profilakse pie ātriju fibrilācijas: 1 × 20 mg/dienā; devas mazināšana nieru mazspējas pacientiem.
- 2) DzVT un PATE terapija un profilakse: sk. ražotāju ieteikumus.

- **Apiksabāns** (*Eliquis*<sup>®</sup>)

#### **Indikācijas**

- 1) Trombembolijas profilakse: pēc gūžas / ceļa totālas endoprotezēšanas, ātriju fibrilācijas, kas nav saistīta ar vārstuļiem.
- 2) DzVT un PATE terapija.

**Blakusparādības** Asiņošana, aknu enzīmu pieaugums u. c.

**Mijiedarbība** Uzmanīgi lietot CYP3A4 saistītus medikamentus (piemēram, tiazola antimikotiķi. Nelietot kopā ar apiksabānu!).

**Kontrindikācijas** Smaga nieru mazspēja; grūtniecības, zīdīšanas periods; citas kontrindikācijas sk. sadaļā "Antikoagulanti".

#### **Devas noteikšana**

- 1) Trombembolijas profilakse pēc gūžas / ceļa totālas endoprotezēšanas 2 × 2,5 mg/dienā, sākot 12–24 h postoperatīvi.
- 2) Trombembolijas profilakse ātriju fibrilācijas gadījumā bez vārstuļu iesaistes: 2 × 5 mg/dienā; devas mazināšana, ja pastāv riska faktori (sk. ražotāju ieteikumus).

- **Edoksabāns** (*Lixiana*<sup>®</sup>)

**Indikācijas** tādas pašas kā citiem jaunajiem antikoagulantiem.

**Devas trombembolijas profilaksei** 1 × 60 mg/dienā.

**Terapeitiskās devas DzVT un PATE gadījumā** Iniciāli parenterāli antikoagulanti 5 dienas, pēc tam edoksabāns (sk. atbilstošajā apakšnodaļā).

**Mijiedarbība** ar ciklosporīnu, dronedaronu, eritromicīnu, ketonazolu u. c. (sk. ražotāja ieteikumus).

### legaumē!

- F. Xa-inhibitoru antidots (izpētes stadijā): *Andexanet alfa*. Asiņošanas gadījumā lietot protrombīna kompleksa koncentrātu.
- Ja glomerulu filtrācijas ātrums zemāks par 30 ml/min, nepieciešams ārstu konsilijš, lai nolemtu par TOAK lietošanu.

## II.4. Tiešie trombīna inhibitori:

- **Dabigatrāns** (*Pradaxa*<sup>®</sup>)

### Indikācijas

- 1) Trombembolijas profilakse: pēc gūžas / ceļa totālas endoprotezēšanas, ātriju fibrilācijas, kas nav saistīta ar vārstuļiem.
- 2) DzVT un PATE terapija.

**Darbības mehānisms** Orāls trombīna inhibitors, kas pieder pie jaunajiem antikoagulantiem; sākotnējais medikaments dabigatrāna eteksilāts ķermenī tiek aktivēts par dabigatrānu. Izdalīšanās caur nierēm 80 %.

**Antidots** *Idarucizumab* (*Praxbind*<sup>®</sup>).

**Blakusparādības** Gastrointestinālas u. c. Tā kā dabigatrāns 80 % no ķermeņa izdalās caur nierēm, nieru mazspējas gadījumā tas kumulējas, kā rezultātā var sākties asiņošana! Tāpēc terapijas laikā un pirms tās **jākontrolē nieru funkcija**.

**Mijiedarbība** Triazola antimikotīki, ciklosporīns, takrolīms, simvastatīns, lavostatīns u. c. (nelietot vienlaikus ar dabigatrānu!).

**Kontrindikācijas** Nieru mazspēja (GFĀ < 30 ml/min); grūtniecība / zīdīšanas periods! Citas kontrindikācijas sk. pie "Antikoagulantiem" un ražotāja ieteikumiem.

### Deva

1. Trombembolijas profilakse pie ātriju fibrilācijas: 2 × 150 mg/d; ja pastāv riska faktori, devu mazināt.
2. DzVT un PATE terapijai: iničiāla parenterāla antikoagulācija piecas dienas, pēc tam dabigatrāns (sk. atbilstīgo nodaļu).

**Piezīme. Tiešie orālie antikoagulanti un operācijas:** atšķirībā no K vitamīna antagonistiem operācijas var veikt bez pāriešanas uz ZMMH, izņēmums: pacientiem ar nieru mazspēju vajadzētu pārtraukt dabigatrāna lietošanu (kas izdalās caur nierēm) vienu līdz četras dienas pirms procedūras.

## II.5. K vitamīna antagonisti (KVA)

- **Kumarīns:** Phenprocoumon = PPC ar T<sub>50</sub> (pussabrukšanas laiku) 4–6 dienas (*Marcoumar*<sup>®</sup>, *Falithrom*<sup>®</sup>, Generika), varfarīns ar T<sub>50</sub> 1,5–2 dienas (*Coumadin*<sup>®</sup>).

**Darbības mehānisms** Kumarīns ir K vitamīna antagonists. K vitamīns ir ko-faktors Glutamīnskābes γ-karboksilāzei pie protrombīna kompleksa N-terminālā gala (II, VII, IX, X faktors) un pie C un S proteīniem. K vitamīna deficīta gadījumā aknas producē izmainītus, agrīno stadiju reces faktorus (PIVKA – protrombīns, kas inducēts ar K vitamīna trūkumu), kuriem trūkst γ-karboksilāzes pie glutamīla sānu ķēdēm. PPC tiek absorbēts gandrīz 100 %. PPC ilgā pussabrukšanas laika dēļ devas maiņa nebūs redzama INR rādītājā vēl 3–4 dienas. Pēc tam, kad

PPC ir pārtraukts, koagulācijas laiks atgriezies normālā līmenī pēc 7–14 dienām. Pētījumi nav pierādījuši, ka lēna kumarīna devas samazināšana ir labāka nekā pēkšņa pārtraukšana.

### **Blakusparādības**

- Hemorāģijas: intrakraniālas hemorāģijas risks (“sliktākais gadījums”) ar PPC (INR 2,0–3,0) ir 0,3 %/gadā.

**Atceries!** Izvairoties no medikamentiem, kas paaugstina asiņošanas risku. Pie tiem pieder arī nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL). Ja nevar izvairīties no īslaicīgas NPL lietošanas, tos vēlams lietot kombinācijā ar protonu sūkņu inhibitoriem.

- Matu izkrišana.
- Reti – hepatīts.
- Reti – nepanesība, gastrointestināli simptomi.
- Kumarīna izraisīta ādas nekroze. C proteīnam ir īsāks pussabrukšanas periods nekā protrombīna kompleksa faktoriem. Tāpēc kumarīna terapijas sākuma fāzē, ja ir C proteīna deficīts, var novērot pārejošu hiperkoagulāciju, kas saistīta ar palielinātu trombozes risku un kumarīna nekrozi.

**Terapija** Apturēt kumarīna efektu, lietojot K vitamīnu; lietot heparīnu un kortikosteroīdus.

**Profilakse** Kumarīna terapijas sākumā lietot arī heparīnu, līdz tiek sasniegts mērķa INR.

**Mijiedarbība** Izraisa pastiprinātu kumarīna darbību (INR paaugstināts).

- Konkurē par proteīna piesaisti (nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi).
  - Samazināta intestīnālā K vitamīna produkcija (antibiotikas) un reabsorbcija.
  - Eritromicīns un klaritromicīns samazina citohroma P450 3A4 līmeni, kā rezultātā ir samazināta PPC veidošanās.
  - Trombocītu agregācijas inhibitori, heparīns, fibrinolītiķi.
  - Vairāki citi medikamenti (sk. ražotāja ieteikumus) → **vienmēr atcerieties par mijiedarbību, pēc katras terapijas maiņas uzmanīgi jāmonitorē INR!**
- Izraisa samazinātu kumarīna darbību (INR pazemināts):
- Hepatisko enzīmu indukcija (piemēram, barbiturāti, antiepileptiķi, rifampicīns utt.).
  - Citi medikamenti (piemēram, digoksīns, diurētiķi, kortikosteroīdi).
  - Ar K vitamīnu bagāts uzturs (piemēram, spināti, kāposti).

**Indikācijas** Trombembolijas profilakse; kumarīns samazina risku DzVT recidīvam; tie ir arī efektīvi aktivētā C proteīna rezistences gadījumā, antitrombīna, S proteīna un C proteīna deficīta gadījumā.

### **Kontrindinācijas**

- Slimības, kas saistās ar paaugstinātu hemorāģiju risku (piemēram, hemorāģiskā diatēze, aknu parehīmas slimības, nieru mazspēja, smaga trombocitopēnija).

- Slimības, ar kurām saistīta asinsvadu patoloģija vai to trauslums (piemēram, gastroduodenālas čūlas, slikti kontrolēta hipertensija, insults, galvas trauma, stāvoklis pēc smadzeņu operācijas, retinopātija ar hemorāģijas risku, cerebrālās artērijas aneirisma, aktīvs endokartīts).
- Pulmonāla tuberkuloze ar kavernām.
- Epilepsija.
- Hronisks alkoholisms.
- Nefrolitiāze.
- Zema pacienta līdzestība.
- Grūtniecība, barošana ar krūti.

**Devas** Terapijas monitorēšanas tests ir tromboplastīna laika (*Quick*) noteikšana. Tā kā ir vairāki nesalīdzināmi tromboplastīni, ir izveidots starptautisks salīdzināšanas standarts "International Normalized Ratio".  $INR = PTT \text{ (pacienta)} / PTT \text{ (kontroles)}$ .

Tromboplastīna laiks un INR ir apgriezti proporcionāli: pieaugošs tromboplastīna laiks liecina par INR krišanos un otrādi. Terapeitisks INR standarta antikoagulācijas gadījumā ir 2,0–3,0. Ar šādu INR līmeni hemorāģijas ir mazāk iespējamas nekā pie spēcīgākas antikoagulācijas ar augstāku INR. Kumārīna terapijas sākuma posmu vajadzētu apvienot ar heparīnu, līdz INR ir sasniedzis terapeitisku līmeni. Citādi nav sākotnējas aizsardzības pret trombozi.

Kad Quick/INR ir normāls (jābūt pieejamiem rādītājiem pirms terapijas uzsākšanas), pieaugušie var saņemt šādu devu ar, piemēram, *Marcoumar*<sup>®</sup>, *Falithrom*<sup>®</sup> (1 tablete – 3 mg): 2 tab/dienā trīs dienas, turpmākās devas atkarīgas no tromboplastīna laika (INR). Pacienti nav jāizvairās no K vitamīna bagāta ēdiena (kāposti, brokoļi, spināti), bet būtu jāizvairās no to pārmērīgas uzņemšanas, ēdot tos regulāri un samērīgās devās. Pacienti nevajadzētu lietot medikamentus, kas palielina hemorāģiju risku (piemēram, trombocītu agregācijas inhibitorus). Piemēroti pacienti, kas saņem antikoagulantus, var tikt apmācīti mājas INR testa veikšanai (*CoaguCheck*<sup>®</sup>), tādā veidā tiek uzlabota monitorēšana. Hemorāģisku un tromboembolisku komplikāciju risks tiks samazināts un izdzīvošanas rādītāji paaugstināsies (*ESCAT* pētījums). INR rādītājam vajadzētu būt augstākam par 70 % mērķa robežās.

### **Antikoagulantu terapijas ilgums trombembolijas gadījumā (S2k vadlīnijas 2015)**

Pirmā DzVT ar pārejošu riska faktoru: 3–6 mēneši.

Ilgāka terapija ar ilgstošu riska faktoru: individuāla lietošanas riska izvērtēšana (sk. Sk2 vadlīnijas).

Rekomendētais orālais antikoagulants (OAK) sirds vārstuļiem	INR
A) Mehāniski vārstuļi	
Aortas vārstulis	2,5 ilgstoša terapija
Mitrālais vārstulis	3,0 ilgstoša terapija
B) Bioprotēze (3 mēnešiem)	INR 2,5

**Par rekomendēto trombembolijas profilaksi hroniskas ātriju fibrilācijas gadījumā sk. attiecīgajā nodaļā.**

**Ja pirms plānotām operācijām nepieciešams uzlabot asins recēšanu, nepieciešama pakāpeniska procedūra:** (Novērtēt, vai procedūras hemorāģiju risks atsver trombozes risku bez antikoagulācijas):

#### **A. K vitamīna antagonisti:**

- **Zems hemorāģiju risks:**

Pakāpeniska devas samazināšana (mērķa INR 1,5).

- **Augsts hemorāģiju risks un/vai zems trombembolijas risks:**

Pārtraukt kumarīna terapiju, operēt, kad INR ir normas robežās.

- **Vidējs un augsts trombembolijas risks:**

Pagaīdu kumarīna pārtraukšana; atsākt pirmajā pēcoperācijas dienā.

Pētījumos nav pierādījusies nepieciešamība šajā periodā lietot heparīnu (*Bridging*).

Vairāku pētījumu metaanalīzē uzrādīts, ka trombembolijas risks nav mainījies, bet asiņošanas risks ir pieaudzis.

#### **B. Jaunie orālie antikoagulanti (*new oral anticoagulants, NOAK*):**

Vadoties pēc Eiropas Sirds ritma biedrības vadlīnijām (*European Heart Rhythm Association, EHRA*), nav ieteicams izmantot *Bridging* metodi. Parasti pietiek uz brīdi pārtraukt *NOAK* terapiju, to atsākt pēc procedūras, vadoties pēc pacienta nieru rādītājiem un medikamenta pussabrukšanas laika.

- Akūtas asiņošanas komplikāciju gadījumā vai akūtā operācijā:

- **VKA terapija:** pārtraukt VKA, infūzijas ar PPSB, lai normalizētu asins reci. Mērķis: preoperatīvs Quick  $\geq 50\%$  (INR  $< 1,5$ ).

- **NOAK terapija:** pārtraukt *NOAK*; dabīgatrāna antidots (sk. iepriekš), jautāt specializētos centros.

## **Arteriālas trombozes profilakse**

### **Trombocītu agregācijas inhibitori**

Iedarbība uz trombocītu funkciju līdz pat septiņas dienas ilgi (trombocītu dzīves ilgums).

- **Acetilsalicilskābe** (Thrombo-ASS)

**Darbības mehānisms** Neatgriezenisks ciklooksigenāzes (COX-1 un COX-2) inhibitoris. Antitrombotiskais efekts vērojams, jo notiek agregāciju veicinošā tromboksāna A2 sintēzes inhibīcija.

**Piezīme.** Uzskata, ka T-ASS zemās devās (75 mg/d) samazina arī karcinomu un metastāžu veidošanās risku.

**Blakusparādības** Erozīvs gastrīts, čūlas, kuņģa asiņošana (gļotādas aizsargājošā prostaglandīna produkcijas inhibīcijas dēļ un trombocītu agregācijas inhibīcijas dēļ); predisponētiem pacientiem vērojama pseidoalerģiska astma (tas attiecas uz visiem

COX-inhibitoriem); paaugstināts hemorāģiju risks (ja iespējams, pārtraukt vienu nedēļu pirms plānotām operācijām).

**Mijedarbība** Samazināts aspirīna antitrombotiskais efekts ir iespējams, ja pacients paralēli lieto citus COX-inhibitorus (piemēram, ibuprofēnu); antikoagulanti palielina hemorāģiju risku.

**Kontrindikācijas** Hemorāģiskā diatēze, gastroduodenālas čūlas, aspirīna intolerance; relatīvās kontrindikācijas: astma, nieru bojājums, grūtniecības trešais trimestris.

**Indikācijas** Sekundāra arteriālas trombozes aizkavēšana pacientiem ar aterosklerozi.

**Deva** 75–325 mg/dienā.

**Piezīme.** Aspirīna rezistence: ir norādījumi, ka aptuveni 20 % pacientiem aspirīna antitrombotiskais efekts nav pietiekams. Agregācijas testi tiek rekomendēti tikai terapijas neveiksmes gadījumā (piemēram, stenta tromboze).

#### • **ADP (2PY12) receptora antagonistu (tienopiridīni):**

- **Klopidogrēls** (*Plavix*<sup>®</sup>, *Iscover*<sup>®</sup>, Generika)

**Darbības mehānisms** Promedikaments; tas tiek oksidēts ar CYP2C19 aktīvos metabolītos. Tie ir trombocītu ADP-receptoru (P2Y12) neatgriezeniski inhibitori. Antitrombotiskais efekts rodas agregācijas-stimulatora ADP inhibīcijas dēļ. Tas aizkavē trombotiskas komplikācijas pacientiem ar aterosklerozi tikpat labi kā T-ASS.

**Mijedarbība** Protonu sūkņa inhibitors omeprazols var izraisīt klopidogrēla darbības samazināšanos. Kardiovaskulāro notikumu pieaugumu nevar precīzi noteikt medikamentu mijiedarbības dēļ. 30 % cilvēku no klopidogrēla efektivitātes ir reducēta enzīmu sistēmas CYP2C19, ģenētiskās variācijas dēļ. Pašreiz rutīnas testi nav rekomendēti. Nekombinēt klopidogrēlu ar repaglinīdu (→ hipoglikēmijas risks).

**Blakusparādības** Gastrointestināli simptomi, galvassāpes, reibonis, palielināts hemorāģiju risks (ja iespējams, pārtraukt tā lietošanu nedēļu pirms plānotas operācijas), ļoti reti trombotiska-trombocitopēniska purpura.

**Atceries!** Heparīns nav piemērota alternatīva trombocītu agregācijas inhibitoriem, ja tie ir indicēti. Ja **pacientiem ar antikoagulantu terapiju** (AK) tiek **implantēts stents** vai **notiek akūts koronārs sindroms**, ieteicama īslaicīga trīskāršā terapija (AK un duāli trombocītu agregācijas inhibitori). Šīs terapijas laikā novērojams palielināts asiņošanas risks.

#### **Indikācijas**

- 1) Alternatīva profilakse, lai aizkavētu arteriālu trombozi pacientiem, kam ir patoloģiska reakcija pret T-ASS.
- 2) Akūta koronārā sindroma gadījumā un īslaicīgā terapijā pēc PTCA-/stenta ieviešanas ārstēšana kombinācijā ar T-ASS (duāla terapija).

**Deva** 300 mg, pēc tam 75 mg/dienā.

- **Prasugrels** (*Eflent*<sup>®</sup>)

**Darbības mehānisms / indikācijas** Akūts koronārs sindroms, kombinācijā ar T-ASS (duālā terapija).



**Blakusparādības** Anēmija, hemorāģijas, alerģijai līdzīgas reakcijas utt. (sk. ražotāja ieteikumus).

**Deva** Sākuma deva ir 60 mg; uzturošā deva 10 mg /dienā (sk. ražotāja ieteikumus).

- **Tikagrelors** (*Brilique*<sup>®</sup>):

**Darbības mehānisms** Atgriezeniska adenozinreceptoru blokāde pie trombocītiem (ATP-analogi). ESC vadlīnijas iesaka terapijā pirmkārt izvēlēties tikagreloru, jo PLATO-pētījumā tas labāk samazināja kardiovaskulāro mirstību kā klopidogrēls.

**Blakusparādības** Palielināts asiņošanas risks, dispnoja, kreatinīna / urīnskābes pieaugums, ginekomastija u. c.

**Mijiedarbība** Ar CYP3A4-inhibitoriem.

**Indikācijas** Akūts koronārs sindroms, kombinācijā ar T-ASS (duāla antitrombocītu terapija).

**Kontrindikācijas** Sk. ražotāja ieteikumus.

**Devas** Pirmā deva 180 mg, pēc tam 2 × 90 mg/d.

- **Glikoproteīnu IIb/IIIa-receptoru inhibitori (GP IIb/IIIa-antagonisti)**

**Lietošana** Intravenozu injekciju veidā. Divas grupas:

- 1) anti vielu fragments: abciximabs (*ReoPro*<sup>®</sup>);
- 2) mazmolekulāri GP IIb/IIIa-antagonisti: Eptifibatid (*Integrilin*<sup>®</sup>), Tirofiban (*Aggrastat*<sup>®</sup>).

**Darbības mehānisms** Aizkavē fibrinogēna piesaisti aktivētajam GP IIb/IIIa-receptoram: spēcīga trombocītu agregācijas inhibīcija.

**Indikācijas** Pagaidu lietošana specifiskos gadījumos: piemēram, PTCA-/stentēšana.

**Blakusparādības** (piemēram, hemorāģijas), jāņem vērā arī kontrindikācijas (sk. ražotāja ieteikumus).

**Antiagreganti un ķirurģiskas procedūras**

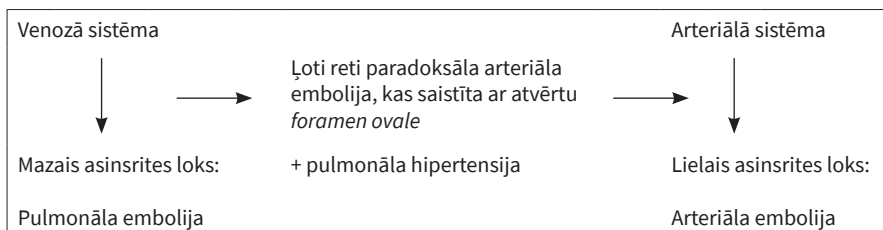
Novērtēt risku starp asiņošanu un jaunu arteriālu oklūziju (piemēram, pacientiem ar stentiem).

**Piemērs:** pacienti ar koronāru stentu (pirms vairāk nekā mēneša ievietots metāla stents (*bare metal stent*), kā arī pirms vairāk nekā 12 mēnešiem ievietots ar zālēm pārklāts stents (*drug-eluting stent*)) un vidēju asiņošanas risku (nav ķirurģisku procedūru ar paaugstinātu asiņošanas risku, piemēram, mugurkaula vai CNS ķirurģija, nav aknu / nieru ķirurģija): daži autori iesaka turpināt lietot T-ASS.

## EMBOLIJA [I74.9]

**Definīcija** Asins plūsmā var pārvietoties un emboliju izraisīt šādi materiāli: ceļojošs materiāls – embols. Visbiežāk trombotisks materiāls (trombembolija), holesterīns no aterosklerotiskām plātnītēm, tauki un gaiss (pēc traumām), septisks materiāls bakteriāla endokardīta gadījumā, audzēja audi (metastazēšanās mehānisms), amnija šķidrums dzemdību laikā, svešķermenis (piemēram, norauta katetra gabals), talka pūderis (intravenozas narkotikas).

**Atceries!** Venozā tromboze: augstākais embolijas risks pirmajās astoņās dienās, kamēr trombs vēl nav fiksēts ar granulācijas audiem.



### Etioloģija

- 1) **Venozā embolija:** sk. nodaļu “Dziļo vēnu tromboze apakšējās ekstremitātēs”.
- 2) **Arteriālā embolija:** sk. nodaļas “Akūta arteriāla oklūzija augšējās un apakšējās ekstremitātēs” un “Cerebrovaskulāra slimība un insults”.

**Lokalizācija** Arteriālajai embolijai (sk. attēlu): vaskulāras bifurkācijas un fizioloģiski sašaurinājumi.

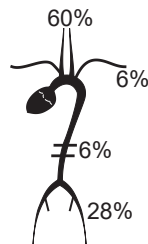
### Sekas

- **Venozā embolija:** pulmonāla embolija.
- **Arteriāla embolija:** atkarīga no embolijas lokalizācijas:
  - smadzeņu (cerebrāla embolija);
  - ekstremitātes (ekstremitātes akūta arteriāla oklūzija);
  - nierēs (renāls infarkts, reizēm ar muguras / sānu sāpēm un hematūriju);
  - liesa (liesas infarkts ar kreisā sāna sāpēm, reizēm perisplēniska spiediena sajūta);
  - zarnas (mezenteriais infarkts ar “akūtu vēderu”, hemorāģisku diareju, anamnēzē viscerāla angīna).

**Terapija** Revaskularizācijas terapija: piemēram, embolektomija, aspirācijas embolektomija, lokāla trombolīze.

### Recidīva profilakse

- Venozas trombembolijas gadījumā – antikoagulanti.
- Trombocītu agregācijas inhibitori tikai arteriālā trombozē (izņēmums: kardiāla tromboze → lietot antikoagulantus).
- Novērst riska faktorus (sk. sadaļu “Etioloģija”).



## Holesterīna embolija [T79.1]

**Etioloģija** Angiogrāfija, vaskulāra operācija; 50 % spontānas, ko izraisa aortālu, aterosklerotisku plātnišu ruptūra.

**Izplatība** Relatīvi reti; vecākiem pacientiem ar aterosklerozi, vīriešiem biežāk nekā sievietēm.

### Klīniskā aina

- **Āda:** zilo pirkstu sindroms, *livedo reticularis*.
- **Gastrointestinālais trakts:** vēdersāpes, išēmija.
- **Acis:** Hollenhorsta plātnītes (retināla holesterīna embolija).
- **Nieres:** palielināta urīnskābe / kreatinīns.
- **Smadzenes:** TIL, smadzeņu embolija.

**Laboratoriskā atrade** Reizēm leikocitoze, eozinofilija, samazināta komplementa sistēma, reizēm nieru funkciju pasliktināšanās (dažu stundu, dienu laikā, reizēm dažas nedēļas pēc angiogrāfijas).

**Diagnostika** Anamnēze, klīniskā aina; konkrēta diagnoze iespējama tikai pēc biopsijas (bieži *post mortem*).

**Terapija** Simptomātiska.

**Prognoze** Atkarīga no holesterīna embolijas lokalizācijas.

## Plaušu artērijās trombembolija (PATE) [I26.9]

**Info** ESC vadlīnijas 2014; S2k vadlīnijas 2015.

**Sinonīmi** Plaušu arteriālā trombembolija (PATE).

**Definīcija** Pulmonālās arteriālā oklūzija ar tajā atrodošos venozu embolu (atrāviēs trombs). Vairāk nekā 90 % gadījumu embola cēlonis ir *v. cava inferior* rajons (kāju vai iegurņa vēnu DzVT). Embolija no *v. cava superior* rajona (centrālais venozais katetrs) un no sirds labās puses (sirds stimulators) ir reta.

### Pulmonālajai embolijai iespējamās divas dažādas etioloģijas

1. Dziļo vēnu tromboze (DzVT).
2. Tromba veidošanās plaušā.

**Epidemioloģija** Izplatība 60–70 no 100 000 gadā; smaga PATE: 1 no 100 000 gadā.

PATE atklāj 10 % visu autopsiju. 1–2 % no visiem stacionētiem pacientiem – atkarībā no pacientu profila – slimo ar PATE. Līdz 50 % no visiem pacientiem ar proksimālu DzVT ir scintigrāfiski vizualizējama (parasti asimptomātiska) PATE. PATE izraisīta postoperatīva mortalitāte par spīti profilaksei ir 0,2–0,5 %, → PATE ir nopietns stacionēto pacientu slimšanas un nāves cēlonis. PATE sastopama arī cilvēkiem, kas nav stacionēti (piemēram, pacientiem, kuri hospitalizēti īsu brīdi vai aprūpēti ambulatori). PATE ir biežākais mātes nāves cēlonis grūtniecības laikā (attīstītās valstīs). PATE ir bieža, bet arī nepietiekami diagnosticēta slimība. Bieži tā netiek klīniski atpazīta. Tikai ceturtdaļa no letālām PATE ir diagnosticētas pirms pacienta nāves. It īpaši nepamana sīkus embolus ar pārejošu simptomātiku, lai gan tiem bieži seko lielāka embolija.

**Lokalizācija** Visbiežāk ir skarta labā pulmonālā artērija (tipiskā lokalizācija: labās puses apakšdaiva).

**Etioloģija** DzVT (sk. attiecīgajā nodaļā).

**Atceries! DzVT simptomu neesamība nenozīmē, ka šīs slimības nav.** Gulošiem pacientiem bieži nav klīnisku pazīmju par DzVT. **Tikai 25 % pacientu ar DzVT ir klīniskas pazīmes pirms pulmonālās embolijas.**

**Izraisītājfaktori** Pielēcšanās no rīta, kādas ķermeņa daļas sasprindzināšana (piemēram, defekācija), pēkšņas fiziskas darbības.

**Patofizioloģija** Trombembolija izraisa galvenās pulmonālās artērijas vai tās zaru obstrukciju → pēkšņu pulmonālās pretestības pieauguma (pēcslodze) → sirds izviedes samazināšanās, hipotensija. Hipoksēmija, kas parādās smagas PATE gadījumā, veidojas, jo ir palielināta nefunkcionējošā plaušu zona (ventilācija bez perfūzijas), kā arī samazināts asiņu perfūzijas laiks neskartajos plaušu rajonos. Reflektorisks mehānisms un trombocītu izdalītie mediatori (tromboksāns, serotonīns u. c.) izraisa papildu pulmonālo asinsvadu spazmas ar sekojošu pulmonālās pretestības pieaugumu.

**Pulmonālās embolijas trīs fāzes:**

1. Pulmonālās artērijas obstrukcija (paaugstināta pretestība) → labā kambara spiediens pieaug (akūta *Cor pulmonale*).
2. Nefunkcionējošā plaušu zona → arteriālā hipoksēmija un miokarda išēmija.
3. Akūta sirds mazspēja (samazināta sirds izviede) → cirkulators šoks (samazināts asinsspiediens, paātrināts pulss).

Sirds labā kambara spiediena pieaugums un miokarda išēmija var izraisīt labās sirds puses dekompensāciju.

**Pulmonālais infarkts** (plaušaudu bojāeja) pēc PATE ir sastopams tikai 10 % gadījumu. Kompensatorā asins sadale starp bronhiālajām un pulmonālajām artērijām aizkavē pulmonālu infarktu pat pie lielas embolijas ar vidēja izmēra plaušu artēriju oklūziju. **Mazāku segmentāru artēriju embolija**, distāli no anastomozēm ar bronhiālo cirkulāciju var izraisīt ķīļveida, subpleirālu **hemorāģisku pulmonālo infarktu**, it īpaši kombinācijā ar sirds mazspēju.

**Plaušu atelektāzes** var attīstīties 24 h laikā samazinātās surfaktanta izdales dēļ.

**Klīniskā aina Akūts simptomu sākums (daži simptomi ir nespecifiski).**

- **Dispnoja (80 %), tahipnoja (70 %) un tahikardija (30 %).**
- **Sāpes krūtīs** (60 %), reizēm sāpes projicējas zem diafragmas.
- **Klepus** (20 %), hemoptīze (10 %).
- Sinkope, šoks (15 %).

**Nem vērā!** Letāla embolija visbiežāk sākas **pakāpeniski**. Atkārtotai PATE tipiski: reibonis, īsas sinkopes, neizskaidrojams drudzis un tahikardija! Svarīgi: aizdomāties par PATE un izmantot atbilstošu diagnostiku.

**Komplikācijas**

- Pleirīts ar krūškurvja sāpēm, kas saistītas ar elpošanu, šķidrums pleiras telpā.
- Pulmonāls infarkts ar hemoptīzi (krēpas ar asins piejaukumu).
- Ar plaušu infarktu saistīta pneimonija, abscesi.
- Labās puses sirds mazspēja.

- Atkārtota embolija (bez antikoagulācijas 30 %!).
- Pulmonāla hipertensija un hroniska *cor pulmonale* (atkārtotas PATE gadījumā).
- **Hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija** (HTEPH), ja trombs nav izšķīdis un pulmonālās artērijas ir nosprostotas ar saistaudiem (4 %).

### Laboratoriskā atrade

- **D-dimēri** atrodami nesenās DzVT un PATE gadījumā spontānas fibrinolīzes dēļ. Indikācijas: hemodinamiski stabiliem pacientiem ar netipisku klīnisko ainu. Ja klīniskā aina ir tipiska, D-dimēru tests nav nepieciešams, uzreiz jāveic radioloģiskā diagnostika.

D-dimēri var būt pozitīvi arī bez DzVT/PATE, gadījumā, ja ir: trauma, operācija (pēdējo četru nedēļu laikā), aortas disekcija, antikoagulantu vai fibrinolītiska terapija, DIK, diseminēta malīgnitāte, sepse, pneimonija, *erysipel*, grūtniecība u. c.

#### **Negatīvs D-dimēru tests ar lielāko varbūtību izslēdz pulmonālu emboliju!**

- **Troponīns T/I un BNP kā prognostiski rādītāji:** Negatīvs troponīnu tests un normāls *BNP* (*brain natriuretic peptide*) ir pazīmes par vidēji smagu PATE, un tie parasti izslēdz smagu PATE, it īpaši, ja ehokardiogrāfija neuzrāda labā kambara disfunkciju.

**Asins gāzes (Blood gas analysis, BGA):** diagnostikā vērtība ir limitēta, jo ir bieži viltus negatīvi rezultāti. Fonā esoša kardiopulmonāla slimība padara PATE diagnostiku daudz sarežģītāku. Pazemināti  $pO_2$  un  $pCO_2$ ; normāls  $O_2$  ( $> 80$  mmHg): smaga PATE (III un IV st.) ir maz ticama.

**EKG** Tikai 25 % ir tipiskas izmaiņas. Ir svarīga **EKG bieža monitorēšana**. Bieži izmaiņas ir pārejošas.

- **Sinusa tahikardija** (90 %).
- **SIQIII-tips** (Makgina-Vaita (*McGinn-White*) sindroms) vai  $S_1S_{II}S_{III}$ -tips labā kambara dilatācijas dēļ ar sirds gareniskās ass novirzi pulksteņrādītāja virzienā (salīdzinot ar pre-EKG: 10 %).
- **Daļēja sirds labās kājiņas blokāde:** 10 %.
- ST elevācija ar negatīvu T-vilni III novadījumā (diferenciāldiagnoze: mugurējās sienas MI).
- Negatīvs T-vilnis  $V_{1,2,(3)}$ .
- **Pulmonāls P-vilnis** ir dekstoatriāls P-vilnis ( $P \geq 0,25$  mV II novadījumā): 10 %.
- Aritmija, īpaši ekstrasistoles, reizēm ātriju fibrilācija.

### Eho ar krāsu duplexsonogrāfiju

1. Citu slimību izslēgšana (kreisā kambara disfunkcija, aortas disekcija, šķidrums perikarda telpā, mitrālās vārstules prolapsis u. c.).
2. Ja pulmonālās plūsmas obstrukcija ir vairāk par 30 %, var būt pazīmes par labā kambara disfunkciju. Labā kambara (LK) disfunkcija ir nozīmīgs kritērijs riska novērtēšanai.
  - Pulmonālās artērijas sistolisko spiedienu var noteikt, izmantojot asins atpakaļplūsmas maksimālo ātrumu caur bojātu trikuspidālo vārstuli.

**Uzmanies!** Tas nav izmantojams gadījumos, kad ir kreisā kambara mazspēja un mitrālā vārstuļa mazspēja.

- **Netiešas pazīmes par labā kambara spiediena akūtu paaugstināšanos pie hemodinamiski nozīmīgas PATE:**
  - Labā kambara dilatācija, bieži arī hipokinēzija.
  - Diastolē notiek kambaru septas novirze uz kreisā kambara pusi (kambarim D-forma, nevis apaļa forma).
- **Reizēm tieša tromba novērošana** labajā sirds pusē vai pulmonālā artērijā (transezofoageāla ehokardiogrāfija).

**Radioloģija Plaušu RTG** var vērot nespecifiskas izmaiņas 40 % gadījumos, tā der kā izslēgšanas diagnoze starp citām krūškurvja slimībām. Pulmonālā artērija ar sastrēguma pazīmēm, akūti palielināta sirds, unilaterāli pacelta diafragma, lielo pulmonālo artēriju zaru "vaskulāras spraugas"; Vestermarka (*Westermark*) simptoms: lokāls plaušaudu izgaismojums; nedaudz unilaterāla šķidrums pleiras telpā, pulmonālā infarkta gadījumā ir norobežots (reti trijstūrveida) perifērs aizēnojums (Hemptonas kupris (*Hamptons hump*)), atelektāzes.

### Embolijas diagnosticēšana

- **DT angiogrāfija** (pirmās izvēles metodes) vai **MRT angiogrāfija**: ar tām var izsekot pulmonālās artērijas līdz pat subsegmentālajām artērijām. Normāla atrade izslēdz PATE.
- **Ventilācijas / pulmonālās perfūzijas scintigrāfija**: piemērota tikai hemodinamiski stabiliem pacientiem. Metodes mīnuss ir ilgais laika patēriņš un ierobežotā pieejamība. Ticama PATE diagnozes apstiprināšana / izslēgšana tikai 50 % gadījumos.

### DzVT, kas izraisījusi PATE

Kompresijas un krāsu duplexsonogrāfija (zelta standarts); 90 % gadījumos embolijas cēlonis ir kāju vai iegurņa vēnas.

### Pulmonālās embolijas riska izvērtēšana (ESC 2014)

Letalitātes risks		Riska marķieri			Terapija
		Klīniskā aina: hipotensija vai šoks	Eho: LK-disfunkcija	Troponīns: miokarda bojājums	
Augsts > 15 %		+	+	+	Trombolīze vai embolektomija
Vidējs	Augsts	-	+	+	Heparīns <sup>1)</sup>
	Zems	-	(+)	(+)	Heparīns
Zems < 1 %		-	-	-	Heparīns

1) Standarta terapija ar heparīnu; trombolīze tikai izņēmuma gadījumos ar vidēji-augstu hemodinamikas pasliktināšanās risku.

ESC un S2k vadlīnijas iesaka noteikt arī *PESI* indeksu (*pulmonary embolism severity Index*), kas palīdz noteikt pakāpi pie vidēja letalitātes riska (→ sk. internetā).

### Diferenciāldiagnostika

Atkarīga no simptomiem:

- **Akūts elpas trūkums**: pulmonāla tūska, astmas lēkme, spontāns pneimotorakss, psihogēna hiperventilācija u. c.
- **Akūtas sāpes krūškurvī**: MI / *angina pectoris*, perikardīts, pleirīts, aortas aneirismas disekcija (*N. B.* Pie plašas PATE var būt pozitīvs troponīns!)

- **Akūtas sāpes vēdera augšdaļā:** biliāra kolika, čūlas perforācija, pankreatīts, mugurējās sienas MI u. c.
- **Kolaps / šoks:** diferenciāldiagnostika kā pie neskaidras dabas šoka.
- **Hemoptīze:** hemorāģija no deguna / rīkles, barības vada, vēdera, bronhiem, plaušām.
- **Visiem hospitalizētiem pacientiem ar pulmonālu infiltrāciju** jāizvērtē diferenciāldiagnozes: PATE / pulmonāls infarkts vai pneimonija!

	Pulmonāla embolija	Miokarda infarkts
Anamnēze	Ilgstoša imobilizācija (piemēram, postoperatīva, tromboze, sirds slimība)	<i>Angina pectoris</i> , zināma koronārā sirds slimība
Sākums	Pēkšņs	Bieži pakāpenisks
Sāpes	Pleirītiskas sāpes (palielinās ieelpojot)	Izstarojošas sāpes (plecs, roka, kakls, vēdera augšdaļa), ieelpojot nepastiprinās
Dispnoja	Pēkšņa, stipra	Neliela
Laboratoriskā atrade	D-dimēri pozitīvi / iespējams, arī troponīns	Pozitīvs troponīns I/T
EKG	Reizēm līdzīga kā pie mugurēja MI	Parasti tipiskas EKG izmaiņas (sk. "Miokarda infarkts")
Eho	Labā kambara disfunkcija pie plašas PATE	Visbiežāk hipo- vai akinētisks MI rajons kreisajā kambarī

### Diagnostika

- **Anamnēze** (izvērtēt predisponējošos faktoros).
- **Simptomi:**
  - **Hemodinamiski nestabiliem** pacientiem (persistējoša hipotensija / šoks): neatliekami sirds eho / angio DT.
  - **Hemodinamiski stabiliem** pacientiem: tālāka diagnostika:
- **PATE klīniskās iespējamības novērtējums (Velsa (Wells) skala)**

Klīniskā aina	Punkti
Nesenas DzVT simptomi	3,0
PATE ir ticamāka nekā cita diagnoze	3,0
Pulss > 100/min	1,5
Operācija vai kājas imobilizācijas pēdējo četru nedēļu laikā	1,5
DzVT vai PATE anamnēzē	1,5
Hemoptīze	1,0
Audzējs (aktīva terapija / vai pēdējo sešu mēnešu laikā)	1,0
<b>PATE iespējamība</b>	
Zema	< 2,0
Vidēja	2,0–6,0
Augsta	> 6,0

- **Riska noteikšana:**
  - **PATE augsta klīniskā iespējamība** → angio DT
  - PATE zema klīniskā iespējamība → D-dimēru tests  
D-dimēru tests negatīvs: nav PATE.  
D-dimēru tests pozitīvs: eho, troponīni.
  - **Embolijas pierādīšana** (angio DT).
  - **Venozas trombozes** kā embolijas cēloņa pierādīšana (US izmeklējums).

**Terapija** Divi mērķi:

1. **Novērst embolijas atkātošanos!**

**legaumē!** 70 % letālu PATE attīstās pakāpeniski.

2. **Mirstība jāmazina ar piemērotu terapiju.**

**A. Neatliekamā ārstēšana akūtas PATE gadījumā:**

- Pacienta pussēdus pozīcija un transports uz slimnīcu (pacientu pārvietot uzmanīgi “kā jēlu olu”, lai novērstu turpmāku PATE).
- Sedācija (5 mg diazepams lēni i/v – **Uzmanies!** Respiratorā mazspēja), pretsāpju medikamenti.
- O<sub>2</sub> – nazālā kanīle (6 l/min) un pulsa oksimetrija; respiratorās mazspējas gadījumā: intubācija un ventilācija.
- Centrālais venozais katetrs (kardiovaskulārās slimības un pulmonālās artērijās spiediena monitorēšana); neveikt injekcijas muskulī!
- 5000–10 000 IU heparīns intravenozi bolus.
- Reizēm vajadzīga šoka ārstēšana: dobutamīns (4–8 μg/kg/min), reizēm noradrenālīns.
- Sirds apstāšanās smagas PATE dēļ: atdzīvināšanas pasākumi (→ PATE fragmentācija) un trombolīze.

**B. Terapija atkarīga no riska pakāpes:**

**B1: Zems un vidējs risks** (sk. piezīmi pie vidēji augsta riska). Hemodinamiski stabiliem pacientiem bez LK-disfunkcijas. Heparīns kā profilakse atkārtotiem embolijām un letalitātes samazināšanai.

**Spontāna plaušu fibrinolītiska aktivitāte** atvērs nosprostotos asinsvadus dienu līdz nedēļu laikā.

**Terapijas alternatīvas:** UHF, NMH, *NOAK* (sk. nodaļu par dziļo vēnu trombozi).

**Antikoagulantu terapijas ilgums pēc trombembolijas (Sk2 vadlīnijas 2015)**  
Pirmreizēja trombembolija pie pārejošiem riska faktoriem: 3–6 mēneši.

**Pagarināta terapija pie ilgstošiem riska faktoriem:** trombofilija ar augstu risku, DzVT vai PATE recidīvs, aktīvs audzējs u. c.

Priekšrocības un trūkumi (asiņošanas risku) jāpārrunā ar pacientu, lai nonāktu pie kopēja lēmuma.

Citas terapijas detaļas sk. nodaļā par DzVT, venozu trombembolijas profilaksi un vadlīnijās.



**B2: Augsts risks:** hemodinamiski nestabili pacienti ar hipotensiju vai šoku.

Rekanalizācijas terapija

• **Fibrinolīze (trombolīze):**

**Mērķis:** izšķīdināt embolu (rekanalizācija) un izšķīdināt jebkuru trombu, kas varētu būt cēlonis (novērst embolijas recidīvu).

**Kontrindikācijas:** nav kontraindikāciju (sk. nodaļu "DzVT").

**Procedūra:** pārtraukt heparīnu, kad trombolīzei tiek lietota streptokināze, turpināt heparīna terapiju pie līzes ar alteplāzi (rt-PA).

**Deva:** piemēram, alteplāze 10 mg bolus (2min) un 90 mg 2 h laikā i/v, kam seko heparīna ievade un pēc tam orāla antikoagulācija.

• **Katetra metode:**

US trombolīze, mehāniska embola fragmentācija (rotācijas, aspirācijas, atsūkšanas trombektomija u. c.)

• **Operatīva:**

**Pulmonāla embolektomija** bez (Trendelenburgs (*Trendelenburg*) vai ar ekstrakorporālu kardiorespiratoru palīdzību. Šādā veidā pulmonālās artērijas lūmenu var atbrīvot līdz subsegmentārajam līmenim.

**Indikācijas:** ja visas konservatīvās ārstēšanas metodes ir neveiksmīgas pēc pirmās ārstēšanas stundas, var apsvērt operatīvu embolektomiju (pēc angiogrāfijas): letalitāte aptuveni 25 %!

**Piezīme.** Hroniskas trombemboliskas pulmonālas hipertensijas gadījumā: pulmonāla trombendarteriektomija (PTEA vai PEA – pulmonāla endarteriektomija).

**Prognoze** Pulmonālās embolijas prognoze atkarīga no:

- 1) smaguma pakāpes (sk. tabulu);
- 2) pacienta vecuma un blakusslimībām;
- 3) diagnozes noteikšanas un terapijas sākšanas ātruma;
- 4) komplikācijām un iespējamā recidīva;

**Profilakse**

- **Primāra profilakse – trombozes profilakse** (sk. attiecīgajā nodaļā).
- **Sekundāra profilakse pēc PATE un/vai DzVT:**
  - **Antikoagulācija** (VKE vai jaunie orālie antikoagulanti): ilgumu sk. iepriekš.
  - **Antitrombīna deficīts:** antitrombīna aizstāšana riska pacientiem.

## PIELIKUMS

### **Pulmonāla audzēja trombotiska mikroangiopātija**

Audzēja šūnas (piemēram, kuņģa karcinomas) metastazējas plaušaudos un, mijiedarbojoties ar endotēlija šūnām, izraisa citokīnu atbrīvošanos. Tie aktivē asinsreci un intimas slāņa saistaudu šūnu proliferāciju → asinsvada oklūzija → pulmonāla hipertensija (PH), tālāk plaušu embolija.

**Atceries!** Pacientiem ar audzēju un pulmonālo hipertensiju aizdomāties par iespējamu plaušu tumora trombotisku mikroangiopātiju (PTTM).

**Klīniskā aina un diagnostika** Kā pulmonālās hipertensijas gadījumā.

**Terapija** Ārstēt pamatslimību un pulmonālu hipertensiju.

## LIMFVADU SLIMĪBAS

### **Limfangīts** [I89.1]

**Definīcija** Limfvadu iekaisums, ko izraisa infekcijas izplatīšanās no audiem uz limfvadiem vai patogēnu ieplūšana limfvados. **Ekstremitāšu limfangītu parasti izraisa inficētas brūces.** Līdzko infekcija ir izārstēta, limfvadi slēdzas.

**Epidemioloģija** Bieža slimība.

**Etioloģija** Ārpus tropu / subtropu rajona parasti izraisītāji ir streptokoki, arī stafilokoki un citi patogēni. Tropu / subtropu rajonā izraisīt var arī **filariāze** (*Wuchereria bancrofti* un *Brugia malayi*) u. c.

**Klīniskā aina** Sārta josla pa sāpju gaitu, kas sākas no traumas vietas, pietūkuši, jutīgi reģionālie limfmezgli, reizēm drudzis.

**Komplikācijas** Sepse, reti limfmezglu abscess, reizēm limfātiska tūska kā vēlīna komplikācija.

**Diagnostika** Klīniskā aina (sarkanās joslas uz ādas: perifēri meklēt infekcijas cēloni un iesaistītos limfmezglus).

**Terapija** Streptokoku / stafilokoku infekcija: lietot atbilstošās penicilīnu grupas antibiotikas pret stafilokokiem (piemēram, oksacilīnu, di- vai flukloksacilīnu); skarto ekstremitāti turēt miera stāvoklī, antiseptiski pārsēji, likvidēt sākotnējo infekciju! Filariāze: dietilkarbamazīns.

### **Roze (erysipela)** [A46]

**Sinonīmi:** brūču roze; ja lokalizēta sejā – sejas roze.

**Definīcija** Nestrutaina, bakteriāla ādas infekcija, kas izplatās pa galvenajiem subepidermālajiem limfvadiem un interstīciju. To izraisa A grupas **bēta hemolītiskais streptokoks**, arī *S. aureus*.

- **Predisponējoši faktori:** cukura diabēts, aptaukošanās ar hronisku venozu mazspēju, hroniska limfātiska tūska, tūsкас radīta ekzēma, imūnsupresija u. c.

- **Infekcijas vārti:** sīkas ādas brūces, starppirkstu mikoze, *Ulcus cruris*, auss ejas iekaisums.

**Epidemioloģija** Sastop aptuveni 100 no 100 000 gadā.

### Simptomātika

- Eritematozs, silts, tūskains, jutīgs ādas rajons; asi norobežots ādas apsārtums ar liesmveidīgām kontūrām ar vai bez vezīkulām; centrāla iekaisuma mazināšanās; nieze; reģionāls limfangīts / limfadenīts.

**Lokalizācija:** visbiežāk apakšējās ekstremitātes; reizēm rokas, seja u. c.

- Reizēm var būt sīki ievainojumi, kas kalpo kā iekļuves vārti (piemēram, atlēta pēda ar sēnišu infekciju).
- **Vispārēji simptomi:** drudzis, nespēks, galvassāpes, slikta dūša / vemšana, locītavu sāpes.

### Komplikācijas

- Bullozas čūlas, gangrenozas čūlas, migrējošas čūlas.
- Streptokoku alerģijas izraisītas sekundāras slimības: akūts poststreptokoku glomerulonefrīts.
- Bieži recidīvi.
- Limfātiska tūska ir vēla komplikācija.

**Arteries!** Roze var būt limfātiskas tūskas cēlonis. Arī otrādi – roze ir visbiežākā limfātiskās tūskas komplikācija.

### Diferenciāldiagnostika

- **Flegmona** (neskaidras robežas, strutu kolekcijas gar anatomiskajām robežām → MRT).
- **Nekrotizējošais fascīts:**

Reta, dzīvību apdraudoša, fulminanti norisoša ekstremitāšu, ķermeņa vai sēklinieku rajona (Furnjē (*Fournier*) gangrēna) infekcija ar nekrozi, kas skar fascijas un muskuļaudus.

**Etioloģija:** I tips: *Staphylococcus*; *Streptococcus* u. c. baktērijas.

II tips: *A-Streptococcus*; 50 % ar toksiskā šoka sindromu.

III tips: *Vibrio vulnificus* (siltā jūras ūdenī).

**Klīniskā aina** Neizturamas sāpes, ādas nekroze, mīksto audu tūska, šoks u. c.

**Komplikācijas** Toksiskā šoka sindroms; letalitāte 20 % un vairāk.

**Diagnostika** Klīniskā aina, mīksto audu MRT, pierādīti patogēni (uzsējums).

**Terapija** Ātra ķirurģiska sanācija, antibiotiku terapija un simptomātiska terapija.

- **Tūskas radīta ekzēma un abakteriāls hipodermīts**, ko izraisa hroniska venozā mazspēja (ārstēt hronisku venozu mazspēju).

**Diagnostika Simptomātika**, laboratoriskā atrade (paaugstināti leikocīti, EGĀ un CRO, Anti-DNAseB = ADB-titrs paaugstināts 90 % gadījumu), meklēt infekcijas iekļuves vārtus.

### Terapija

- Penicilīns vai, ja penicilīna alerģija, makrolīdi 10–14 dienu.
- Ja aizdomas par *S. aureus* – *Staphylococcus* infekciju – penicilīns (flukloksacilīns) vai penicilīns + bēta-Laktamāzes inhibitori vai cefalosporīns.

- Ekstremitātes miers un lokālas aukstuma kompreses, simptomātiska sāpju un drudža ārstēšana, trombembolijas profilakse ar NMH (mazmolekulāriem heparīniem).
- Ārstēt infekcijas iekļuves vārtus.

**Profilakse** Novērst jebkādas predisponējošus faktorus (sk. iepriekš).

## Limfātiskā tūska [I82.0]

**Definīcija** Zemādas audu tūska, saistīta ar limfas sastrēgumu, kas veidojies samazinātas limfvadu transporta kapacitātes dēļ (obstrukcija, destrūcija, hipoplāzija).

### Etioloģija

- **Primāra** limfātiskā tūska (10 % mantota: Nonnes-Milroja (*Nonne-Milroy*) sindroms, Meiža (*Meige*) sindroms): limfvadu disfunkcija; aptuveni 85 % sieviešu, manifestācijas maksimums: 17 g. v.; virzās no distālās daļas proksimāli.
- **Sekundāra** limfātiskā tūska (visbiežāk): attīstās no proksimālās daļas distāli; to izraisa audzējs, operācija, trauma, iekaisums, infekcija, venoza stāze, radiācija.

**Atceries!** Jaunas limfātiskās tūskas parādīšanās pēc 18 gadu vecuma ir iespējama norāde par ļaundabīgu audzēju.

### Klīniskā aina Četras stadijas:

- 1 **Latentā stadija:** reducēta limfvadu transporta kapacitāte bez tūskas.
- 2 **Mīksta tūska** (pēc spiediena paliek iespiedums) bez sekundāras audu pārveidošanās – atgriezeniska.
- 3 **Ādas fibroze.** Spiediens neveido bedrīti, tūska var mazināt ar diurētiķiem. Fibrozi var daļēji mazināt ar intensīvu terapiju.
- 4 **Limfostātiska elefantiāze** – neatgriezeniska: ļoti fibrotizēta, bieza āda.

**Diferenciāldiagnostika** Sk. nodaļu “Tūska”\*.

### Diagnostika

#### • Simptomi:

- Kāju limfātiskā tūska (atšķirībā no venozas tūskas): ir skarti arī kāju pirksti.
- Dziļas horizontālas kāju pirkstu līnijas.
- Kāju pirkstu dorsālā virsma bieži ir bieza (rētaudu biezuma) (*Papillomatosis cutis*).
- **Pozitīva Stemmera pazīme** – kāju pirkstu ādu nevar saņemt krokā.

#### • Radioloģiskā diagnostika:

- **Netiešā limfogrāfija** ar ūdenī šķīstošu kontrastvielu.
- **Izotopu limfogrāfija** (funkcionālā limfātiskā scintigrāfija).

### Terapija

#### A. Konservatīva

- Mērķis:** slimības remisija latentā stadijā ir iespējama tikai pirmajā stadijā.
- Pacelta ekstremitāte.

\* Ūdeme, Angioödem. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2017, S. 577.

- **Kompleksa fizikāla dekompresijas terapija** → trīs fāzes:  
I fāze: atslogošana – II fāze: optimizēšana – III fāze: saglabāšana.
  - 1) Ādas kopšana.
  - 2) Manuāla limfas drenāža.
  - 3) Kompresijas terapija.
  - 4) Atslogojoši vingrojumi.
- Speciālas kompresijas zeķes, tīklīdz tūska ir pilnīgā remisijā.  
**Kompleksas fizikālas prettūskas terapijas kontrindikācijas:** akūts iekaisums, sirds dekompensācija, maligna limfoma.  
**Kontrindikācijas kompresijas terapijai:** perifērā artēriju okluzīvā slimība ar potītes spiedienu zem 80 mmHg.

**B. Ķirurģiska, ja konservatīva terapija ir nesekmīga:**

Rezekcija – drenāža – autologa limfvadu transplantācija.

**Limfātiskās sistēmas audzēji** [D18.19]

**Primāri:** benigna limfangioma.

Ļoti reti maligna limfangiosarkoma.

**Sekundāri:** *Lymphangiosis carcinomatosa* atrodama dažādās karcinomās.

Iekšējās slimības

---

LU Akadēmiskais apgāds  
Aspazijas bulvāris 5 – 132, Rīga  
[www.apgads.lu.lv](http://www.apgads.lu.lv)