

LATVIJAS UNIVERSITĀTE



ALEKSEJS KAMINSKIS

**Preventīvas embolizācijas nozīme pacientiem ar gastroduodenālas
čūlas asiņošanu pēc endoskopiskas hemostāzes**

PROMOCIJAS DARBS

Doktora grāda iegūšanai Medicīnas un Farmācijas nozarē

Apakšnozare: Ķirurģija

Rīga 2021

Darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē, Ķirurģijas katedrā un

VSIA "Rīgas Austrumu Klīniskā Universitātes Slimnīca Stacionārā Gaiļezers"

laikā posmā no 2013. gada līdz 2021. gadam.

Darba zinātniskie vadītāji:

- 1) Dr. med. Profesors Viesturs Boka
- 2) Dr. med. Profesors Guntars Pupelis †

Darba recenzenti:

- 1) Dainis Krieviņš, Dr. med. Profesors, Latvijas Universitātē;
- 2) Haralds Plaudis, Dr. med. Asociētais profesors, Rīgas Stradiņa universitātē;
- 3) Linas Velicka, Dr. med. Asociētais profesors Kaunas Universitātē.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2021. gada plkst. Latvijas Universitātē.
Medicīnas, farmācijas un bioloģijas nozares promocijas padomes sēdē.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā
Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

LU Medicīnas zinātņu nozares

promocijas padomes priekšsēdētājs _____ /Valdis Pīrāgs, *Dr. med.* /
(paraksts)

promocijas padomes sekretāre _____ /Līga Plakane, *Dr. biol.* /
(paraksts)

Anotācija

Augšējā kuņģa – zarnu trakta asiņošana sakarā ar gastroduodenālas čūlas slimību ir viens no galvenajiem augstas mirstības cēloņiem nevarikozas asiņošanas gadījumos.

Neskatoties uz farmakoterapijas attīstību, mirstība asiņojošas čūlas gadījumā joprojām variē no 5% līdz 10% (Sung JJ et al., 2010; Iwasaki H et al., 2021). Galvenie asiņošanas riska faktori ir smēķēšana, NSPL un antikoagulantu lietošana. Augstākam riskam ir pakļauti vīrieši, veci cilvēki ar smagām blakusslimībām un cilvēki ar gastroduodenālu patoloģiju anamnēzē (Sung JJ et al., 2010; Mille M et al., 2021). Augšējās kuņģa – zarnu trakta asiņošanas hemostāzes veidi ir medikamentoza terapija (protonu sūkņa inhibitori), endoskopiska asiņošanas novēršana, ķirurģiska hemostāze un mazinvasīva terapija jeb embolizācija. Pirmās izvēles diagnostikas un ārstēšanas metode ir ezofagogastroduodenoskopija ar iespējamiem hemostāzes veidiem – adrenalīna submukozu injekciju, lai samazinātu asiņošanas intensitāti un uzlabotu vizualizāciju, kas tiek papildināta ar termālu un mehānisku asiņošanas apturēšanu. Nereti problēmas sagādā pacienti ar augstu atkārtotas asiņošanas risku. Vērtējot pēc Forrest skalas, tie ir pacienti ar IA, IB un IIA pakāpes gastroduodenālām čūlām, kā arī papildus faktoriem – hemodinamiska nestabilitāte, zems hemoglobīna līmenis, liels čūlas izmērs, kā arī čūlas lokalizācija mugurējā divpadsmitpirkstu zarnas sienā un mazajā kurvatūrā (Lanas A et al., 2009; Mille M et al., 2021). Jau 1972. gadā Rosch ar kolēģiem nonāca pie secinājuma, ka angiogrāfiju un embolizāciju var pielietot kā alternatīvu hemostāzes veidu ķirurģiskai ārstēšanai pacientiem ar peptisku gastroduodenālu čūlu (Rosch et al., 1972; Tarasconi A et al., 2019). Šī metode ir efektīvs un drošs hemostāzes veids pacientiem ar augšējo gastrointestinālo (GI) nevarikozo asiņošanu (Rosch et al., 1972; Duvnjak PE Andersen 2010; RF Loffroy et al., 2011; Bagdasarov VV et al., 2016). Pēc literatūras datiem angiogrāfiski ārstēto pacientu grupā mirstība svārstās ap 3%, savukārt, ķirurģiski ārstēto pacientu grupā ap 14% (Eriksson et al., 2008; Rasmussen IR et al., 2019). Neskatoties uz mūsdienīgo farmakoloģisko terapiju un endoskopiskas hemostāzes metožu attīstību, tomēr 5-10% no augsta riska pacientiem saņem ķirurģisku ārstēšanu vai transartēriju embolizāciju (TAE) atkārtotas asiņošanas dēļ (Loffroy R et al., 2010; Chang JHE et al., 2021). Mirstība šajā grupā pieaug pat līdz 25% neatkarīgi no izvēlētas ārstēšanas taktikas. TAE arvien biežāk aizvieto ķirurģiju neefektīvas endoskopiskas hemostāzes gadījumos vai pie atkārtotām asiņošanām. (Eriksson LG et al., 2008; Chang JHE et al., 2021). Ņemot vērā to, ka TAE ir salīdzinoši droša hemostāzes metode un Latvijā gastroduodenālas asiņošanas gadījumos TAE pielietojumam nav definētu indikāciju, 2013. gadā tika uzsākts šis pētījums.

Par pētījuma mērķi tika izvirzīti teorija, kā ārstniecisko metodi – TAE, var pielietot profilaktiskos nolūkos, pacientiem ar augstu atkārtotas asiņošanas riska čūlām pēc sekmīgas endoskopiskas hemostāzes.

Saturs

Anotācija	3
Saturs.....	4
1. Darbā izmantotie saīsinājumi	6
2. Tekstā lietotie latīņu valodas termini.....	8
3. Ievads.....	9
4. Promocijas darba aktualitāte.....	11
5. Mērķis un uzdevumi	11
5.1. Darba mērķis	11
5.2. Darba uzdevumi	11
6. Darba hipotēze	12
7. Sagaidāmie rezultāti.....	12
8. Literatūras apskats	12
8.1. Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas asinsapgāde.....	12
8.2. Augšējā KZT asiņošanas etioloģija un patoģenēze.....	14
8.2.1. Peptiskas čūlas slimība.....	14
8.2.2. Akūts stresa gastrīts	15
8.2.3. Dieulafoy's čūla	16
8.2.4. Mallory-Weiss sindroms	16
8.3. Kuņģa zarnu trakta asiņošanas diagnostika.....	16
8.3.1. Pēc klīniskām pazīmēm	16
8.3.2. Laboratorā izmeklēšana	17
8.3.3. Riska izvērtēšana pacientam ar augšējo gastrointestinālo asiņošanu.....	17
8.4. Ārstēšanas taktika.....	20
8.4.1. Iniciāla terapija pirms endoskopijas.....	20
8.4.2. Medikamentoza ārstēšana.	21
8.4.3. H. pylori eradikācija.....	21
8.4.4. Nazogastrālā zonde	21
8.4.5. Endoskopija.....	22
8.4.6. Lokāla hemostātiska terapija.....	23
8.4.7. Ķirurģiskas ārstēšanas principi.....	25
8.4.8. Embolizācija.....	26
8.4.9. Diagnostiskā angiogrāfija	27
8.4.10. Transarteriāla embolizācija	28
8.4.11. Embolizācijas komplikācijas.....	29
8.4.12. TAE salīdzinājuma ar ķirurģisko ārstēšanu.....	30
9. Materiāli un metodes	30

9.1.	Pētījuma dizains	30
9.1.1.	Sagatavošanās etaps	30
9.1.2.	Prospektīva datu krāšana ar sekojošu datu bāzes analīzi	31
9.2.	Pacientu iekļaušanas kritēriji.....	32
9.3.	Pacientu izslēgšanas kritēriji.....	32
9.4.	Embolizācija.....	33
9.4.1.	Embolizācijas etapi	34
9.5.	Statistiskas metodes.....	37
10.	Rezultāti	38
10.1.	Sagatavošanas etaps.....	38
10.2.	Prospektīvais etaps.....	39
10.2.1.	Pētījumā iekļauto pacientu kohorta.....	39
10.2.2.	Endoskopiskā atradne.....	41
10.2.3.	Transfūzijas	41
10.2.4.	Ārstēšanas rezultāti.....	42
11.	Diskusija.....	42
11.1.	Iekļaujamo pacientu grupa mūsu un starptautiskās publikācijās	43
11.2.	Endoskopiskā atradne	43
11.3.	Atkārtotas asiņošanas riska izvērtēšana.....	44
11.4.	Preventīvā embolizācija.....	46
11.5.	Transfūzijas.....	46
11.6.	Pētījuma rezultāti salīdzinājumā ar pasaules datiem	47
12.	Pētījuma trūkumi.....	47
13.	Secinājumi.....	48
14.	Praktiskās rekomendācijas.....	48
15.	Darba aprobācija.....	49
	Izmantotā literatūra	50
16.	Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu.....	56
16.1.	Tēzes un ziņojumi starptautiskos kongresos.....	56
16.2.	Publikācijas par pētījuma tēmu.....	57
17.	Pielikumi	58
18.	Pateicības	62

1. Darbā izmantotie saīsinājumi

12pz – divpadsmit pirkstu zarna

ALAT – lanīnaminotransferāze

APTL – aktivētā parciālā tromboplastīna laiks

ASA skala – fizioloģiskā stāvokļa novērtēšanas skala

Cl. difficile – *Clostridium difficile* anaeroba G+ baktērija

DSA – digitālā subtrakcijas angiogrāfija

DTA – datortomogrāfiska angiogrāfija

Dx – labā

EGDS – ezofagogastroduodenoskopija

EM – eritrocītu masa

Fr – frenči (mērvienība) 1 Fr = 3.333×10^{-4} metra vai 1/3 no milimetra

GI – gastrointestināla

H2RA – histamīna otrā tipa receptoru antagonisti

Hb – hemoglobīna daudzums asinī

Ht – hematokrīts

INR – International Normalized Ratio

ITN – intensīvas terapijas nodaļa

K – kālija līmenis plazmā

KZT – kuņģa zarnu trakts

L – leukocītu skaits

Na – nātrijs līmenis plazmā

NMPD – neatliekamās medicīniskās palīdzības dienests

NMPUK – Neatliekamās medicīnas un pacientu uzņemšanas klīnika

NSPL – nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi

NVGDA – nevarikoza gastroduodenāla asiņošana

TAE – transarteriāla embolizācija

P-TAE – preventīva transarteriāla embolizācija

PAA – pilna asins aina

PE- – kontroles grupa

PE+ – pacientu grupa kam ir veikta preventīva embolizācija

RAKUS – Rīgas Austrumu Klīniskā Universitātes Slimnīca

Sn – kreisā

SSP – svaigi saldēta plazma

IQR (*interquartile range*) – ticamības intervāls

OR (*odds ratio*) – izredžu attiecība

2. Tekstā lietotie latīņu valodas termini

<i>Arteria (a.)</i>	Artērija
<i>Vena (v.)</i>	Vēna
<i>a.hepatica communis</i>	Aknu kopējā artērija
<i>a.gastrica sinistra</i>	Kreisā kuņģa artērija
<i>a.gastrica dextra</i>	Labā kuņģa artērija
<i>a.lienalis</i>	Liesas artērija
<i>a.gastroduodenalis</i>	Kuņģa - divpadsmitpirkstu zarnas artērija
<i>a.gastroepiploica sinistra</i>	Kreisā kuņģa un taukplēves artērija
<i>a.gastroepiploica dextra</i>	Labā kuņģa un taukplēves artērija
<i>v.portae</i>	Vārtu vēna
<i>v.gastroepiploica dextra</i>	Labā kuņģa un taukplēves vēna
<i>v.gastroepiploica sinistra</i>	Kreisā kuņģa un taukplēves vēna
<i>v.mesenterica superior</i>	Augšējā apzarņa vēna
<i>v.lienalis</i>	Liesas vēna
<i>vv.gastricae breves</i>	Īsās kuņģa vēnas
<i>a.pancreaticoduodenalis superior anterior</i>	Augšējā priekšējā aizkuņģa dziedzera un divpadsmitpirkstu zarnas artērija
<i>a.pancreaticoduodenalis superior posterior</i>	Augšējā mugurējā aizkuņģa dziedzera un divpadsmitpirkstu zarnas artērija
<i>truncus coeliacus</i>	Pakrūtes stumbrs
<i>a.pancreaticoduodenalis inferior</i>	Apakšējā aizkuņģa dziedzera un divpadsmitpirkstu zarnas artērija
<i>fundus</i>	Dibens
<i>ligamentum Treitz</i>	Treica saite
<i>aa.gastricae breves</i>	Īsās kuņģa artērijas
<i>plica duodenojejunalis s. Treitz)</i>	Divpadsmitpirkstu un tukšās zarnas kroka
<i>Haematochezia</i>	Svaigo asiņu piejaukums izkārnījumiem

3. Ievads

Asiņošana no gastrointestinālā trakta ir viens no augstas mirstības cēloņiem pasaulē. Gastroduodenālās čūlas slimība ir viens no biežāk sastopamajiem asiņošanas iemesliem. Neskatoties uz farmakoterapijas attīstību čūlas slimības ārstēšanā, mirstība joprojām variē no 5% līdz 10%. Galvenie asiņošanas riska faktori ir smēķēšana, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un antikoagulantu lietošana. Augstākam riskam ir pakļauti vīrieši, veci cilvēki ar smagām blakus saslimšanām un cilvēki ar gastroduodenālu patoloģiju anamnēzē. Mūsdienās paaugstināts mirstības risks ir saistīts ar atkārtotas asiņošanas gadījumiem smagiem pacientiem, kuriem ir smagas blakus slimības. Šajos gadījumos mirstība var sasniegt pat 25%.

Augšējās kuņģa – zarnu trakta asiņošanas hemostāzes veidi ir:

- medikamentoza terapija – protonu sūkņa inhibitori;
- endoskopiska asiņošanas novēršana – medikamenti, termo, mehāniskas metodes;
- ķirurģiska hemostāze un mazinvasīva terapija jeb angioembolizācija.

Šobrīd pielietojamā taktika ir sekojoša:

1. Slimnieka neatliekama hospitalizācija;
2. Medikamentozas terapijas uzsākšana;
3. Diagnostiska endoskopija ar sekojošo endoskopisko hemostāzi.

Ja endoskopiska hemostāze nav efektīva, tad tiek pielietota ķirurģiska ārstēšana vai transarteriāla embolizācija.

Augšējās gremošanas trakta daļas akūtas asiņošanas gadījumos medikamentoza hemostāze tiek panākta ar protonu sūkņa inhibitoru ievadīšanu venozi vai perorāli. Protonu sūkņa inhibitoru lietošana jāuzsāk visos akūtajos asiņošanas gadījumos, arī tad, ja asiņošanas cēlonis nav noskaidrots, vai droša pierādījuma akūtai asiņošanai nav. Protonu sūkņa inhibitoru lietošana jāuzsāk pēc iespējas ātrāk – pirms endoskopijas veikšanas. Akūtas asiņošanas apturēšanai protonu sūkņa inhibitori jālieto vēnā, medikamenta deva ir 80 mg omeprazola un pēc tam jāturpina ievadīt nepārtraukti, ar ātrumu 8 mg omeprazola stundā. Ārstēšanas ilgums vismaz trīs dienas, bet, ja nepieciešams tad piecas līdz septiņas dienas. Pēc tam nepieciešama perorāla preparāta lietošana. Vēnā ievadīto protonu sūkņa inhibitoru spēja apturēt kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas akūtu asiņošanu ir pierādīta daudzos klīniskos novērojumos, un intravenozajam ievadīšanas veidam ir dodama priekšroka. Histamīna otrā tipa receptoru antagonistu (H2RA) ranitidīna, famotidīna lietošana ir pieļaujama tad, ja nav pieejami protonu sūkņa inhibitori. Apmēram 24 stundu laikā H2RA sālskābes sekrēciju bloķējošā spēja krasi mazinās, līdz ar to krasi mazinās šo medikamentu spēja aizkavēt tromba proteolītisku sagremošanu. Tāpēc H2RA iespējami ātri jācenšas aizvietot ar protonu sūkņa inhibitoriem. Vienlaikus ar asiņošanas apturošu

medikamentu pielietošanu jāveic neatliekami pasākumi hemodinamikas stabilizēšanai (infūziju terapija), jāveic asins vai asins preparātu pārliešanas, bet akūtas hipoksijas mazināšanai jāpielieto skābekļa inhalācijas.

Nazogastrālo zondi pielieto gadījumos, ja nav iespējams veikt neatliekamu augšējo endoskopiju, vai gadījumā, ja zondi paredzēts izmantot medikamentu ievadīšanai.

Kuņģa atbrīvošanai no asins recekļiem vai ēdiena atliekām, vēnā jāievada 200 mg eritromicīna (ievadīt 15 minūšu laikā), kas paaugstina kuņģa motilitāti un uzlabo kuņģa gļotādas vizualizāciju endoskopijas laikā.

Visinformatīvākā izmeklēšanas metode akūtas asiņošanas cēloņa noskaidrošanai ir ezofagogastroduodenoskopija. Turklāt laicīga ezofagogastroduodenoskopija var apturēt notiekošu (*Forrest IA*, vai *IB* tipa) asiņošanu vai samazināt akūtas asiņošanas atsākšanās risku (*Forrest IIA*). Ja endoskopijas laikā kuņģa pārskata nav, tad endoskopiju var atkārtot pēc 4 stundām, ja vien pacienta stāvoklis to atļauj.

Pirmās izvēles diagnostikas un ārstēšanas metode ir ezofagogastroduodenoskopija ar iespējamām hemostāzes veidiem – adrenalīna submukozu injekciju, lai samazinātu asiņošanas intensitāti un uzlabotu vizualizāciju, kas tiek papildināta ar termisku un mehānisku asiņošanas apturēšanu. Nereti problēmas sagādā pacienti ar augstu atkārtotas asiņošanas risku. Vērtējot pēc *Forrest* skalas, tie ir pacienti ar *IA*, *IB* un *IIA* pakāpes gastroduodenālām čūlām. Papildus riska faktori ir hemodinamiska nestabilitāte, zems hemoglobīna līmenis, liels čūlas izmērs, kā arī čūlas lokalizācija mugurējā duodēna sienā un mazajā kurvaturā.

Jau 1972. gadā Rosch ar kolēģiem nonāca pie secinājuma, ka angiogrāfiju un embolizāciju var pielietot kā alternatīvu hemostāzes veidu ķirurģiskai ārstēšanai pacientiem ar peptisku gastroduodenālu čūlu. Šī metode ir efektīvs un drošs hemostāzes veids pacientiem ar augšējo GI nevarikozu asiņošanu. Pētījumā no 658 gastroduodenālas asiņošanas pacientiem 91 no tiem bija atkārtota asiņošana. 40 pacientiem tika veikta angiogrāfija un embolizācija, savukārt, 51 pacientam hemostāze tika panākta ķirurģiski. Angiogrāfiski ārstēto pacientu grupā mortalitāte bija trīs procenti, savukārt, ķirurģiski ārstēto pacientu grupā – 14%. Angiogrāfiju iespējams veikt trīs veidos – kā primāru hemostāzes veidu augsta riska pacientiem, pacientiem ar atkārtotu asiņošanu vai kā nākamo posmu pēc ķirurģiskas ārstēšanas. Angiogrāfiskas augšējās kuņģa – zarnu trakta asiņošanas ārstēšanas iespējas Latvijā līdz šim nav definētas, kā arī līdzšinējā pieredze ir neliela.

Vēl mazāk pasaules literatūrā ir sastopama informācija par preventīvo embolizāciju kā metodi, kura būtu pielietojama, lai mazinātu atkārtotas asiņošanas risku pēc primāras endoskopiskas hemostāzes.

Pētījuma galvenais mērķis ir izpētīt preventīvas embolizācijas ietekmi uz atkārtotas asiņošanas biežumu, hospitalizācijas norisi, izlietoto asins preparātu daudzumu, operāciju nepieciešamību un ārstēšanas rezultātiem.

Atkārtota asiņošana no peptiskas čūlas pēc endoskopiskas hemostāzes parasti notiek krātera veidošanās stadijā, t.i., pirmajās trīs līdz piecās dienās. Atkārtotas asiņošanas risku nosaka vairāki faktori, kuru izpēte ir viens no šī pētījuma mērķiem.

Ņemot vērā pētījuma sākumā konstatēto faktu, ka atkārtota asiņošana mūsu apstākļos biežāk verificēta 24 - 72 stundas pēc primāras endoskopiskas hemostāzes, kā kritēriju preventīvas embolizācijas veikšanai definējām 24 stundu periodu pēc endoskopiskas hemostāzes. Ņemot vērā invazīvās radioloģijas pieejamību, pieļaujamā procedūras novirze ir +/- 12 stundas.

4. Promocijas darba aktualitāte

Pacientu daudzums ar nevarikozu gastroduodenālu asiņošanu (NVGDA), kuriem nepieciešama neatliekama hospitalizācija, ne tikai nesarūk, bet pat pieaug. Arvien pieaug vecāku pacientu grupa, kuri ir polimorbīdi, ar medikamentozi kompromitētu asins recēšanas sistēmu, kuriem ir ļoti augsts ķirurģiskas ārstēšanas risks. Šai pacientu grupai letalitāte atkārtotas asiņošanas gadījumā var sasniegt 25% neatkarīgi no izvēlētās ārstēšanas taktikas, salīdzinot ar 5-8 % pacientu grupā ar sekmīgu primāru endoskopisko hemostāzi. Neskatoties uz arvien jaunāko medikamentu ražošanu un endoskopiskas hemostāzes metožu attīstību, šie skaitļi nemainās.

Tas pamato pētījuma nepieciešamību pielietot transarteriālu embolizāciju kā preventīvu metodi, lai nepieļautu atkārtotu asiņošanu veciem, polimorbīdiem pacientiem ar augstu atkārtotas asiņošanas risku pēc veiksmīgas endoskopiskas hemostāzes, kuriem arī ķirurģiskas ārstēšanas risks ir pārāk augsts.

5. Mērķis un uzdevumi

5.1. Darba mērķis

Izstrādāt preventīvas transarteriālas embolizācijas pielietošanas principus pacientiem ar asiņojošam peptiskam čūlam pēc sekmīgas endoskopiskas hemostāzes, lai mazinātu atkārtotas asiņošanas risku.

5.2. Darba uzdevumi

1. Uzsākt pielietot TAE preventīvos nolūkos;
2. Precizēt TAE pielietošanas indikācijas un metodes;
3. Izvērtētu dažādas riska skalas mērķa pacientu grupas noteikšanai;

4. Salīdzināt preventīvi embolizēto pacientu grupu (PE+) ar kontroles grupu (PE-) pēc sekojošiem parametriem:
 - 4.1. ārstēšanas ilgums ITN;
 - 4.2. hospitalizācijas ilgums;
 - 4.3. transfuzioloģija;
 - 4.4. nepieciešamība pēc ķirurģiskas ārstēšanas;
 - 4.5. mirstība.

6. Darba hipotēze

Preventīva transarteriāla embolizācija samazina atkārtotas asiņošanas risku pacientiem ar asiņošanu no gastroduodenālas čūlas pēc sekmīgas endoskopiskās hemostāzes.

7. Sagaidāmie rezultāti

1. Atkārtotas asiņošanas riska samazināšanās;
2. Saīsināties ārstēšanās laiks intensīvās terapijas klīnikā;
3. Operāciju skaita un ar tām saistīto komplikāciju samazināšanās;
4. Samazināties hemotransfūziju skaits un ar tām saistītās komplikācijas;
5. Letalitātes samazināšanās;
6. Pacientu dzīves kvalitātes saglabāšana un iespējama reintegrācija sabiedrībā;
7. Ārstēšanas procesu sakārtošana ieviešot ārstnieciskos algoritmus.

8. Literatūras apskats

Mūsdienās medicīna nav iedomājama bez labām zināšanām anatomijā, fizioloģijā un patoģenēzē. Ņemot vērā, ka mūsu pētījumā ir analizēta transarteriālas embolizācijas efektivitāte un tās pielietošanas zona atkarībā no patoloģiskā procesa lokalizācijas, īpašs akcents ir vēršams uz gastroduodenālās zonas apasiņošanu.

8.1. Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas asinsapgāde

Kuņģa apasiņošanu nodrošina *Truncus coeliacus* artērijas zari – *a.hepatica communis*, *a.gastrica sinistra* un *a.lienalis*, kas savā starpā izveido divas arkādes ap lielo un mazo kurvatūru.

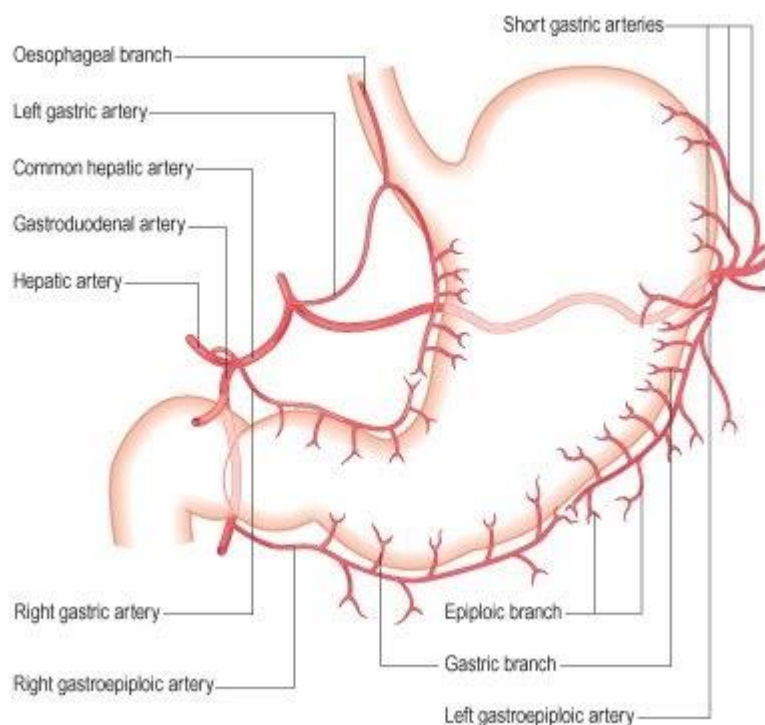
Augšpusē kuņģa mazā kurvatūra saņem asins apgādi no *a.gastrica sinistra* un apakšpusē no *a.gastrica dextra*, kas ir *a.hepatica communis* zars. Dažos gadījumos *a.gastrica dextra* var atiet no *a.gastroduodenalis*, kas savukārt atiet no *a.hepatica communis*.

Lielā kurvatūra zem kuņģa fundus daļas tiek apasiņota ar *a.gastroepiploica sinistra* augšpusē un ar *a.gastroepiploica dextra*, kas ir zars no *a.gastroduodenalis*.

Kreisie un labie kuņģa artēriju zari savā starpā izveido anastamozes un tādā veidā izveido lokus ap kuņģi. Tas ļauj kuņģim saglabāt apasiņošanu gadījumos, kad kāda no artērijām ir slēgta. Šis fakts pasargā pacientus no išēmiskām komplikācijām, atšķirībā no pacientiem ar asiņošanu no tievajām vai resnajām zarnām, kuriem veiktas embolizācijas.

Asins apgādi kuņģa fundus daļai un lielās kurvatūras kreisai augšējai daļai nodrošina īsās kuņģa artērijas (*aa.gastricae breves*), kuras atiet no *a.lienalis*.

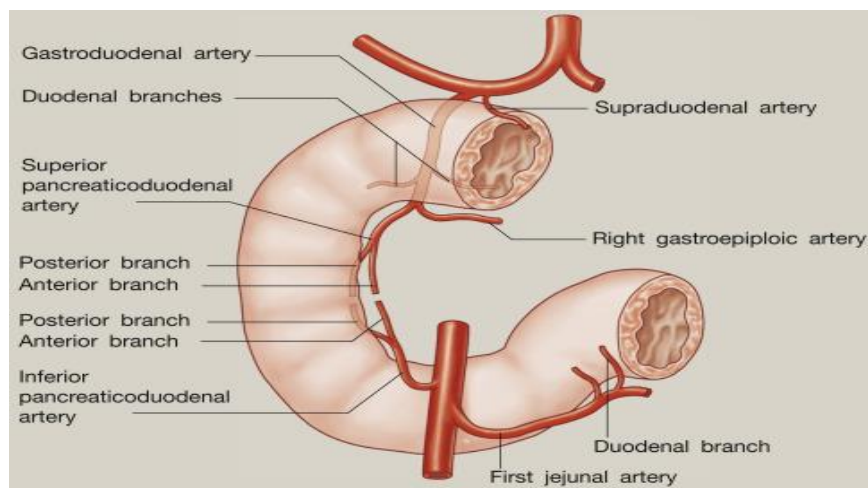
Venozā atcece notiek pa vēnām, kas iet paralēli artērijām. Kreisās un labās kuņģa vēnas, kas drenē asinis no mazās kurvatūras ieplūst uz *v.portae*. Venozās asinis pa *v.gastroepiploica dextra* plūst uz *v.mesenterica superior* un pa *v.gastroepiploica sinistra* – uz *v.lienalis*. Šīs vēnas drenē asinis no lielās kurvatūras apakšējās daļas. Venozās asinis no *vv.gastricae breves* arī plūst uz *v.lienalis*, kas drenē asinis no lielās kurvatūras augšējās daļas un no kuņģa fundus daļas. (Townsend et al., 2016; Feldman et al., 2016)



© Elsevier Ltd 2005. Standing: Gray's Anatomy 39e - www.graysanatomyonline.com

1.attēls. Kuņģa apasiņošana

Divpadsmitpirkstu zarnas apasiņošana tiek nodrošināta ar priekšējā un mugurējā dubultā arteriālā loka palīdzību. No augšas šo arku veido artērijas *a.pancreaticoduodenale superior anterior* un *posterior*, kas ir *truncus coeliacus* zari. No apakšas arkas veido priekšējais un mugurējais zars no *a.pancreaticoduodenale inferior*, kas ir *a.mesenterica superior* zars. (Paulsen and Waschke, 2011)



2.attēls. Divpadsmitpirkstu zarnas asiņošana (Anatomy.co.uk)

8.2. Augšēja KZT asiņošanas etioloģija un patoģenēze

8.2.1. Peptiskas čūlas slimība

Peptiska čūla ir gļotādas defekts vismaz 0,5 cm diametrā, kas rodas skābes vai enzīmu ietekmē, tā penetrē gļotādu līdz muskulāram slānim vai, smagākos gadījumos, sniedzas tam cauri līdz serozai vai blakus esošajiem orgāniem. Peptiska čūla ir biežākais asiņošanas iemesls no gastroduodenālās zonas (Huang and Lee, 2014). Mūsdienās ir atklāti daudzi gļotādas aizsargspēju samazinošie un peptiskas čūlas veicinošie cēloņi – t.s. ulcerogēnie riska faktori. Pēdējās desmitgadēs peptiskas čūlas slimības attīstībā liela nozīme ir *Helicobacter pylori* infekcijai un nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanai kombinācijā ar citiem riska faktoriem, tādiem kā vecums vai smagas blakus slimības, kas ir galvenie iemesli komplikētiem čūlas slimību gadījumiem (Huang and Lee, 2014; Chung et al., 2015).

Peptiskas čūlas slimības izcelsmē lielu lomu piešķir *helicobacter pylori* infekcijai. Tās izraisītājs *H. Pylori* ir gram-negatīva, spirālveida baktērija ar flagellām. *H. Pylori* baktērija spēj izdzīvot kuņģa skābajā vidē, pateicoties procesiem ar ureāzes iesaisti, kuru rezultātā veidojas lokāla sārmaina vide. Pēc dažu autoru datiem – to atrod 85% pacientu ar kuņģa čūlu un 95% ar divpadsmitpirkstu zarnas čūlu (Chung et al., 2015). *H. Pylori* infekcija gandrīz 100% gadījumos asociējas ar gastrītu un ļoti reti, kad čūlas slimības pacienti, kuri nelieto nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus (NSPIL), ir *H. Pylori* negatīvi (Cerulli, 2016).

Svarīgi atzīmēt, ka vēl viens peptiskas čūlas slimības riska faktors ir nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi. Aptuveni 2-4% pasaules iedzīvotāju ikdienā lieto acetilsalicilskābi (aspirīnu) vai tās derivātus (diklofenaku, indometacīnu), vai propionskābes derivātus (ibuprofēnu, ketoprofēnu) (Huang and Lee, 2014; Sostres et al., 2014). Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānisms ir COX-1 un COX-2 inhibēšana, kas atbild par prostaglandīnu un tromboksānu veidošanos no arahidonskābes. Prostaglandīni spēlē svarīgu lomu kuņģa gļotādas aizsardzībā. Tie samazina skābes producēšanu un

palielina gļotu aizsargslāņa izstrādi. Prostaglandīnu samazināšanās noved pie čūlas veidošanās. Lielākā NSPL daļa ir neselektīvi COX inhibitori. Selektīvie COX-2 inhibitori ir ar zemāku risku čūlas attīstībai, bet to lietošana ir ierobežota nelabvēlīgas iedarbības dēļ uz sirds asinsvadiem. Daži NSPL rada tiešu toksisku bojājumu kuņģa epiteliālām šūnām (Iwamoto et al., 2013). NSPL regulāra lietošana 5 - 6 reizes palielina kuņģa zarnu trakta asiņošanas risku. Asiņošanas risks ir atkarīgs no medikamentu devas un lietošanas ilguma.

Asiņošanas prognozi un tālāko slimības gaitu nosaka pacienta vecums, blakusslimības un jau anamnēzē esošas čūlas slimība (Yang et al., 2017). Atzīmējams ir fakts, ka slimniekiem, kuri lieto glikokortikoidu preparātus, ir zems peptiskas čūlas slimības attīstības risks, taču kombinācijā ar NSPL šiem pacientiem risks ir ievērojami augstāks (nekā lietojot tikai nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus). Arī pacientiem, kuri kombinē NSPL un antikoagulantus (varfarīns vai jaunie orālie antikoagulanti), ir paaugstināts gastrointestinālās asiņošanas risks (Goldman and Schafer, 2016). Ņemot vērā statistikas datus, 1-4% pacientu, kuri lieto NSPL, tiek hospitalizēti nopietnu, ar čūlu saistītu komplikāciju dēļ. NSPL lietotāji, kuri lieto arī aspirīnu, pakļauti vēl lielākam komplikāciju riskam.

H.pylori infekcija ietekmē peptiskas čūlas slimības attīstību pacientiem, kas saņem NSPL. *H.pylori* infekcijas esamība pacientiem, kuri ilgstoši saņem NSPL, paaugstina peptiskas čūlas asiņošanas risku vairāk nekā 6 reizes, kā arī paaugstina peptiskas čūlas slimības risku pacientiem, kuri saņem zemas aspirīna devas (Yang et al., 2017).

Reti sastopams peptiskas čūlas slimības iemesls ir gastrinoma – *Zollingera Ellisona* slimība. Pārmērīga gastrīna sekrēcija no audzēja šūnām izraisa fundus daļas parietālo šūnu hiperplāziju un pastiprina kuņģa skābes sekrēciju, kā rezultātā palielinās kuņģa čūlas slimības attīstības iespēja (Bonheur, 2017). Pastāv arī pseido Zollingera - Ellisona slimība jeb antrālo parietālo šūnu hiperplāzija. Tā ir reta patoloģija, kura arī raksturojas ar hipergastrinēmiju, bet, atšķirībā no Zollingera - Ellisona slimības, slimniekam organismā nav gastrīnu sekretējoša audzēja. (Dacha et al., 2015)

Citas patoloģijas, kuras var izraisīt nevarikozu asiņošanu no gastroduodenālās zonas ir:

8.2.2. Akūts stresa gastrīts

Akūts stresa gastrīts var attīstīties jebkura predisponējoša klīniskā stāvokļa dēļ, kurš potenciāli var ietekmēt kuņģa gļotādas aizsargmehānismus, tādus kā gļotu, bikarbonātu vai prostaglandīnu sekrēciju, vai asins plūsmu. Jebkurš patoloģisks process, kas ietekmē šos faktorus, noved pie difūzām erozijām kuņģa gļotādā.

Kuņģa gļotādas aizsargspēju pavājinošie faktori, kas veicina akūtu stresa gastrīta attīstību, ir koagulopātija, hipotensija, šoks, politrauma, akūts respiratora distresa sindroms, sepse, hipotermija. (Schafer, 2016).

8.2.3. Dieulafoy's čūla

Smagu asiņošanu cēlonis var būt arī sekla čūla ar lielu zemgļotādas asinsvadu, kas atveras kuņģa lūmenā. Visbiežāk šādas čūlas lokalizējas kuņģa *fundus* daļā, gastroezofageālajā pārejā, bet var būt arī divpadsmitpirkstu vai tievajā zarnā. Jāpiebilst, ka Dieulafoy's čūla ir grūti diagnosticējama, jo kuņģa gļotāda mēdz izskatīties vesela un asiņošanai ir intermitējošs raksturs. Citreiz to iespējams identificēt tikai ar endoskopisku doplera ultrasonogrāfiju (Cerulli, 2016).

8.2.4. Mallory-Weiss sindroms

Mallory-Weiss sindroms ir gļotādas vai zemgļotādas plīsums, kas parasti rodas gastroezofageālajā pārejā. Bieži tas pacientiem attīstās masīvas vemšanas rezultātā vai klepus laikā. Plīsumi rodas paaugstināta intraabdomināla spiediena dēļ un vairāk raksturīgi pacientiem, kuri pārmērīgi lieto alkoholu. Specifiska ārstēšana šajos gadījumos parasti nav nepieciešama, gļotāda pilnīgi sadzīst 48 stundu laikā. Šo pacientu ārstēšanā tiek pielietota nespecifiska terapija ar pretvemšanas preparātiem, ja turpinās vemšana, un PSI preparātus. Jāpiebilst, ka 50% pacientu, kuri tiek hospitalizēti, ir nepieciešama asins komponentu transfūzija (Cerulli, 2016).

8.3. Kuņģa zarnu trakta asiņošanas diagnostika

8.3.1. Pēc klīniskām pazīmēm

Primāra pacienta izvērtēšana ar aizdomām par nozīmīgu augšējā trakta gastrointestinālu asiņošanu iekļauj anamnēzi, fizikālo izmeklēšanu, laboratoriskos testus. Izvērtēšanas mērķis ir noskaidrot asiņošanas smagumu, potenciālo asiņošanas iemeslu un faktoros, kuri var ietekmēt turpmāko slimības gaitu un ārstēšanas taktiku.

Asiņošanas simptomi:

Vemšana ar asinīm (*haematemesis*), kas var būt gan ar svaigām asinīm, gan ar "kafijas biezumiem", liecina par asiņošanu proksimāli no *Treitz kromas* (*plica duodenojejunalis s. Treitz*). Vemšana ar svaigām asinīm liecina par masīvu asiņošanu.

Melēna jeb tumša, melna vēdera izeja, parasti rodas, ja asiņošana ir proksimāli no *plica Treitz* (90%), bet var arī rasties, ja asiņošana ir no tievajām zarnām vai pat labās puses resnās zarnas, kad asiņu ekspozīcija zarnu traktā ir ilgāk par 12 stundām, kuras laikā notiek bakteriāla transformācija. Tas ir svarīgi diferenciāldiagnostikā. Melēnu var novērot pie asiņu daudzuma zarnu traktā sākot no 50ml.

Haematochezia jeb asins piejaukums fēcēm, raksturīgs asiņošanai no gastrointestināla trakta apakšējās daļas. Bet var būt novērojams arī pie masīvas asiņošanas no augšējā gastrointestināla traktā.

Anēmijas simptomi: galvas reiboņi, vājums, nespēks, samaņas zudums. Simptomi, kas norāda uz smagu asiņošanu ir ortostātiski galvas reiboņi, stenokardija, sirdsklauves un tahikardija, auksti sviedri.

Asiņošanas gadījumā ļoti svarīgi ir izvērtēt pacienta hemodinamisko stāvokli. Par nestabilu hemodinamisku stāvokli liecina sirdsdarbība vairāk par 100 reizēm minūtē un sistoliskais asinsspiediens zemāks par 90 mmHg.

Hipovolēmiskais šoks iestājas, ja asins zudums ir aptuveni 40% no kopēja tilpuma. Īpaši jutīgi pret hipovolēmiju ir bērni un gados veci pacienti. Hemorāģiska šoka simptomi ir izmainīts mentālais stāvoklis, samaņas zudums, anūrija vai oligūrija, tahipnoja, bāla āda, aukstas ekstremitātes.

8.3.2. Laboratorā izmeklēšana

Laboratoriskie testi, kurus jāveic pacientiem ar akūtu asiņošanu, ir pilna asins aina, asins seruma bioķīmiska analīze, aknu proves, urēmiskie radītāji un koagulācijas radītāji.

Sākotnējs hemoglobīna līmenis pacientam ar akūtu asiņošanu var būt normas robežās, jo pacients zaudē visus asins komponentus. Ar laiku (parasti 24 stundu laikā) hemoglobīna līmenis samazinās. Līdz ar to sākumā hemoglobīna līmenis jākontrolē ik 2-8 stundas, atkarībā no asiņošanas smaguma (Saltzman, 2018).

8.3.3. Riska izvērtēšana pacientam ar augšējo gastrointestinālo asiņošanu

Riska izvērtēšana ir svarīga, lai izvēlētos pareizo ārstēšanas stratēģiju pacientiem ar augšējo gastrointestinālo asiņošanu. Neskatoties uz medicīnas sasniegumiem – endoskopiskas hemostāzes metožu daudzveidību, ķirurģijas un invazīvās radioloģijas attīstību, kā arī modernu farmakoloģiju joprojām saglabājas augsta mirstība (5-10%). Šis procents pieaug līdz pat 25% pacientu grupā, kurā novērota atkārtota asiņošana. Tāpēc atkārtotas asiņošanas riska izvērtēšana var palīdzēt uzlabot ārstēšanas rezultātus. (Wong et al., 2011; Camus et al., 2016; Mirsadraee et al., 2011).

Primārā saskarsmē ar pacientu ir jāveic izmeklēšana, jānovērtē asiņošanas riski, balstoties uz pacienta rādītājiem un jāizvēlas turpmākā ārstēšanas taktika. Tahikardija (sirds saraušanas biežums >100x/min), hipotensija (SA <100 mmHg), vecums >60 gadiem un blakus slimības, asociējas ar turpmāko asiņošanu un paaugstinātu nāves risku (Laine, 2016).

Pacientus, kuriem ir aizdomas par asiņošanu, ir jāsadala divās grupās – ar augstu un zemu risku. Tas notiek vadoties pēc klīniskiem, endoskopiskiem un laboratoriskiem kritērijiem, izmantojot prognostiskās skalas. Visplašāk praksē izmantojamās skalas ir *Glasgow-Blatchford* (Tabula Nr. 1.) un *Rockall* skalas (Tabula Nr. 2) (Biecker, 2015). *Glasgow-Blatchford* skalas izmantošana ir rekomendēta, lai prognozētu rezultātus un izvērtētu nepieciešamību neatliekamai terapijas uzsākšanai un endoskopiskas diagnostikas veikšanai. *Glasgow-Blatchford* skala labāk parāda nepieciešamību pēc asins transfūzijām (Gralnek et al., 2015; Greenspoon and Barkun, 2010; Martinez-Cara et al., 2016; Stanley et al., 2017; Bryant et al., 2013; Mokhtare et al., 2016). *Rockall* skala ir papildināta ar endoskopisko atradni un vairāk tēmēta uz atkārtotas asiņošanas risku identificēšanu un hospitalizācijas nepieciešamību (Gralnek et al., 2008). Klīniskie kritēriji iekļauj sevī pulsa frekvenci, asinsspiedienu, melēnu, samaņas

zudumu, sirds nepietiekamību un aknu slimības anamnēzē. Laboratoriskie kritēriji ir hemoglobīns un urea. (Biecker, 2015).

Abas skalas palīdz identificēt pacientus ar zemu risku, kam nav nepieciešama neatliekama gastroduodenoskopija. Izrakstīšanās no neatliekamās medicīnas palīdzības dienesta (NMPD) ar turpmāko ambulatoro aprūpi ir rekomendēta pacientiem ar *Glasgow-Blatchford* skalas 0-1 punktiem vai pacientiem jaunākiem par 70 gadiem 0-2 punktiem (lielāks punktu daudzums norāda uz lielāku risku). Pētījumi parāda, ka hospitalizējot tādus pacientus, <1% no pacientiem bija nepieciešama intervence un <0.5% nomirst.

Jāseko hemoglobīna (Hb) līmenim, bet atšķirībā no asinsspiediena un sirds frekvences, tas ir mazjūtīgs radītājs asiņošanas smaguma novērtēšanā (Laine, 2016).

Tabula Nr. 1. *Blatchford* skala (atkārtotas nevarikozas asiņošanas risks pirms EGDS).

Sistoliskais TA		
	100 – 109 mmHg	1
	90 – 99 mmHg	2
	<90 mmHg	3
Urea		
	6,5 – 7,9 mmol/l	2
	8,0 – 9,9 mmol/l	3
	10,0 – 24,9 mmol/l	4
	>25 mmol/l	6
Hgb vīriešiem		
	12,0 – 12,9 g/dl	1
	10,0 – 11,9 g/dl	3
	< 10,0 g/dl	6
Hgb sievietēm		
	10,0 – 11,9 g/dl	1
	<10,0 g/dl	6
Citas atradnes		
	Pulss >100	1
	Melēna	1
	Sinkope	2
	Aknu saslimšanas	2
	Sirds mazspēja	2

Zems risks 0-7

Augsts risks 8-23

Tabula Nr. 2. Klīniskā (preendoskopiskā) un pilnā (postendoskopiskā) *Rockall* skala (atkārtotas nevarīgozas asiņošanas risks pēc EGDS)

Kritērijs	Punkti
Vecums	
<60	0
60-79	1
>80	2
Šoks	
Pulss >100x/min	1
Sistoliskais TA <100mmHg	2
Blakussaslimšanas	
Išēmiska sirds slimība Sirds mazspēja Citas nopietnas saslimšanas	2
Nieru mazspēja Aknu nepietiekamība Metastātisks audzējs	3
Endoskopiska diagnoze	
Bez atradnes, <i>Mallory-Weiss</i>	0
Peptiska čūla, erozīva gastropātija, ezofagīts	1
Audzējs	2
Endoskopiskā atradne	
Tīra čūlas pamatne Plakans pigmentēts plankums	0
Asins augšējā GI traktā Aktīva asiņošana Redzams asinsvads, receklis	2

Zems risks 0-3

Augsts risks 4-11

Pirmās trīs kritēriji ir veidoti uz klīniskiem rādītājiem. Pēc endoskopijas aizpilda atlikušos, lai veidotu pilnu skalu.

8.4. Ārstēšanas taktika

8.4.1. Iniciāla terapija pirms endoskopijas

Asins komponentu transfūzija.

Asins transfūzijas nepieciešamība ir jāizvērtē katram pacientam individuāli, balstoties uz tādiem faktoriem kā vecums, hemodinamiskais stāvoklis, audu hipoksijas marķieri un koronāra sirds slimība anamnēzē. Ir ziņots par to, ka kritiski slimiem pacientiem (trauma, ķirurģija) asins transfūzijas bija asociētas ar paaugstinātu mirstību, multiorgānu mazspēju, paaugstinātu risku uz nozokomiālām infekcijām un akūtu respiratoru distresa sindromu (Biecker, 2015).

Starptautiskajās vadlīnijās asiņošanas gadījumā no augšējā kuņģa zarnu trakta, ja pacientam nav audu hipoksijas pazīmju un/vai koronāras sirds slimības anamnēzē, rekomendē uzturēt hemoglobīna līmeni no 7.0 – 9.0 g/dL (Biecker, 2015; Laine, 2016).

Eritrocītu masas transfūzija tiek rekomendēta, ja Hb līmenis ir zem 7g/dl. Nesen kāda randomizēta pētījuma analīze ir pierādījusi zemākus mirstības radītājus un daudz retāk tiek novērotas atkārtotas asiņošanas epizodes, ja asins transfūzija veikta pie Hb rādītāja 7 g/dl, nekā pie radītāja 9 g/dl. Hemodinamiski stabiliem pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām vai pacientiem ar kardiālu simptomātiku, vadlīnijas rekomendē uzsākt asins transfūzijas pie Hb 8g/dL. Pacientiem ar gastrointestinālās asiņošanas izraisīto hipotensiju transfūzijas ir attaisnotas pirms Hb līmeņa krišanās zem 7g/dl, lai nepieļautu krišanos zem šī līmeņa, kas var notikt, ja ievadītu tikai šķidrumu (Laine, 2016; Qi et al., 2017).

Pacientiem ar masīvu asiņošanu jāpielieto eritrocītu, trombocītu un saldētas plazmas transfūzijas kopā ar cirkulējošā tilpuma uzturēšanu, saskaņā ar vietējiem klīniskajiem protokoliem (Qi et al., 2017).
Antikoagulācija.

Liela daļa pacientu, kuriem attīstās gastrointestināla asiņošana, ikdienā kardiovaskulāru slimību ārstēšanai lieto antikoagulantus vai antiagregantus. Biežāk lietotie medikamenti ir aspirīns, varfarīns, kā arī jaunās paaudzes antikoagulanti un to kombinācijas. Līdz ar to koagulopātijas korekcija šiem pacientiem kļūst arvien sarežģītāka. Svarīgi atzīmēt, ka izvēlētai ārstēšanas stratēģijai jābūt vērsta uz konkrēta antikoagulanta izraisītu koagulopātiju. Koagulācijas traucējumu novēršanai pielietojamā terapija būtu atkarīga no lietotā antikoagulanta vai antiagreganta. K vitamīnu, krioprecipitātu vai protrombīna kompleksu pielieto, ja patients lietojis K vitamīna antagonistus. Trombocītu masu pielieto pacientiem, kuri terapijā lietojuši antiagregantus. Pacientiem, kuri lietojuši tiešas darbības antikoagulantus, nepieciešama attiecīga antidotu saņemšana.

Trombocītu masas transfūziju nozīmē pacientiem ar aktīvu asiņošanu un trombocītu skaitu zem 50 g/L vai normālu trombocītu skaitu, bet traucētu to funkciju (Biecker, 2015).

Klīniskajā praksē, pacientiem ar asiņošanu no kuņģa zarnu trakta, koagulācijas traucējumi nav indikācija atlikt endoskopisko ārstēšanu.

8.4.2. Medikamentozā ārstēšana.

Kuņģa skābes supresijas terapiju izmanto, lai paaugstinātu kuņģa pH un sasniegtu tromba stabilizāciju, un sekmētu čūlas dzīšanu.

1. Protona sūkņa inhibitoru terapija vai to kombinācija ar endoskopisko ārstēšanu salīdzinājumā ar placebo vai histamīna receptoru antagonistiem, samazināja atkārtotas asiņošanas biežumu un nepieciešamību pēc neatliekamas ķirurģijas, bet nesamazināja mirstību.

Ir dati, ka protonu sūkņu inhibitoru (PSI) lietošana var būt asociēta ar *Cl. difficile* infekciju, bet ieguvumi, ko dod PSI pie augšējās gastrointestinālās asiņošanas, ir lielāki par riskiem.

Šobrīd atzīta shēma ir – 80mg omeprazola bolusa veidā, tad 8mg/stundā infūzija 72 stundas ar sekojošu perorālu ārstēšanu pa 20mg 2 reizes dienā (Biecker, 2015).

2. Eritromicīns (devā 250 mg intravenozi 30 min pirms endoskopijas) paaugstina kuņģa motilitāti un uzlabo kuņģa gļotādas vizualizāciju endoskopijas laikā. Randomizēti pētījumi parāda, ka eritromicīns samazina nepieciešamību pēc transfūzijām un atkārtotas endoskopijas, kā arī var samazināt hospitalizācijas ilgumu (Laine, 2016; Bai et al., 2011).

3. Traneksāmskābe samazina trombu sabrukšanu inhibējot plazmīna fibrinolītisko aktivitāti. Pētījumi demonstrē, ka traneksāmskābe ievērojami samazina ar asiņošanu vai citu iemeslu asociētu mirstību pacientiem ar traumu un izteiktu asiņošanu (Williams-Johnson et al., 2010; Gralnek et al., 2015). Pētnieciski pierādītu rezultātu asiņojošu peptisku čūlu gadījumā nav (Biecker, 2015).

8.4.3. *H. pylori* eradikācija

Tā kā viens no biežākajiem asiņošanas iemesliem ir čūlas slimība, ko izraisa *H.pylori*, visiem pacientiem, kuriem ir asiņošana no gastrointestinālā trakta, ir jāveic izmeklēšana uz *H.pylori* infekciju un, ja rezultāts ir pozitīvs, ir nepieciešama ārstēšana.

Nav nepieciešams uzsākt antibakteriālo terapiju asiņošanas laikā. To var uzsākt, kad pacients atsāk normālu diētu. Antibakteriāla ārstēšana nav nepieciešama pacientiem, kas ilgstoši lieto PSI, aspirīnu un NSPL (Biecker, 2015; Feldman et al., 2016).

8.4.4. Nazogastrālā zonde

Sastopami pretrunīgi viedokļi par nazogastrālās zondes izmantošanu slimniekiem ar asiņošanu no kuņģa zarnu trakta. Asins izdalīšanās pa zondi var nebūt pat pie masīvas asiņošanas no gastroduodenālās zonas (Laine and Jensen, 2012). Asinis NGZ liecina par asiņošanu no augšējā gastrointestinālā trakta un svaigas asinis lielā daudzumā var liecināt par smagu asiņošanu, bet asins neesamība neizslēdz tās varbūtību (Saltzman, 2018; Biecker, 2015; Ramaswamy, 2014). Pierādīts, ka

NGZ ievietošana neietekmē hospitalizācijas ilgumu, hemotransfūziju skaitu, ķirurģiskās ārstēšanas nepieciešamību un mirstību (Saltzman, 2018).

Lai gan Eiropas gastrointestinālas endoskopijas biedrības (Gralnek et al., 2015) vadlīnijās nazogastrālās zondes lavāža pirms endoskopijas netiek rekomendēta, citos avotos minēts, ka ar tās palīdzību var evakuēt recekļus, atvieglojot vizualizāciju endoskopijas laikā (Saltzman, 2018; Gralnek et al., 2015).

8.4.5. Endoskopija

Ja ir aizdomas par asiņošanu no kuņģa zarnu trakta vai ir pazīmes, kas liecina par to, šobrīd ir pieņemts izmantot endoskopisku diagnostiku. Tā ir ne tikai diagnostikas, bet arī ārstēšanas pamatmetode. Ar endoskopijas palīdzību asiņošanas vietu var identificēt vairāk nekā 80% gadījumu. Agrīno endoskopiju jāveic pirmo 24 stundu laikā. Tā uzlabo ārstēšanas iznākumus augsta riska pacientiem, samazina hospitalizācijas ilgumu zema riska pacientiem. Tikai mazai daļai no augsta riska pacientiem var atlikt endoskopiju sakarā ar papildus riska, kuru var radīt pati procedūra (piem., akūts koronārs sindroms) (Biecker, 2015).

Neatliekama endoskopija (12 stundu laikā) nepieciešama pacientiem 1) ar vemšanu ar asinīm vai kafijas biežumiem, vai asins aspirātu no kuņģa zondes, 2) hemodinamiski nestabiliem pacientiem, 3) Hb zem 8 g/dL, 4) leikocītu skaitam virs 12 dL. Citiem pacientiem, ar aizdomām par asiņošanu no augšējā gastrointestinālā trakta, jāveic endoskopiju 24 stundu laikā pēc iestāšanās klīnikā (Biecker, 2015).

Peptisku čūlu endoskopiskai interpretācijai izmanto *Forrest* klasifikāciju. *Forrest* klasifikācija ir izstrādāta pirms vairāk nekā 40 gadiem, kā mēģinājums standartizēt peptiskas čūlas raksturīgās īpašības. *Forrest I* – akūta asiņošana, *Forrest II* – nesena asiņošana; *Forrest III* – neasiņojoša čūla, dzīstoša čūla (Biecker, 2015). *Forrest* klasifikācija norāda uz atkārtotas asiņošanas iespējamību (skat. Tabula Nr. 3.) (Biecker, 2015).

Tabula Nr. 3. Atkārtotas asiņošanas risks pēc *Forrest* klasifikācijas

<i>Forrest</i> klasifikācija	Atkārtotas asiņošanas risks, %
<i>Forrest Ia</i> (aktīva asiņošana)	90
<i>Forrest Ib</i> (asiņošana ar pilienu, sūcoša?)	50
<i>Forrest IIa</i> (redzams asinsvads)	25-30
<i>Forrest IIb</i> (fiksēts receklis)	10-20
<i>Forrest IIc</i> (pigmentēts hematīns)	7-10
<i>Forrest III</i> (fibrīns)	3-5

Papildus *Forrest* klasifikācijai ir citas peptiskas čūlas endoskopiskās pazīmes, kuras palīdz prognozēt iznākumus. Tās ir – liela izmēra čūlas (virs 2cm), liela izmēra redzams neasiņojošs asinsvads, asins esamība kuņģa lūmenā. Lielu lomu spēlē čūlas lokalizācija: 12 pirkstu zarnas mugurējā sienā vai proksimāli kuņģa mazajā kurvaturā (Gralnek et al., 2015).

Endoskopiskā diagnostika var būt apgrūtināta vai neiespējama 24% gadījumos, parasti saistībā ar lielu asins daudzumu vai recekļiem, kas traucē vizualizāciju. Šī iemesla dēļ ir paaugstināts atkārtotas asiņošanas risks pēc endoskopijas apmēram 55% ar sekojošo paaugstinātu nāves risku līdz 33% (Mirsadraee et al., 2011).

Tādi faktori kā čūlas izmērs (lielāks par 20mm), lokalizācija kuņģī un aktīva asiņošana ir būtiski riska faktori (Biecker, 2015; Camus et al., 2016; Lau et al., 1999).

8.4.6. Lokāla hemostātiska terapija.

Lai panāktu hemostāzi var izmantot vairākas endoskopiskas tehnikas:

1. Injekcijas terapija. Injekcijas terapijas primārais darbības mehānisms ir lokāla tamponāde, kura rodas tilpuma efekta dēļ. Adrenalīns (1:10 000 vai 1:20 000) kombinācijā ar 0,9% *NaCl* tiek injicēts ap čūlu un čūlas dibenā, kas var radīt arī sekundāru efektu – lokālu vazokonstrikciju.

Sklerotizējošie aģenti (96 grādīgs etanols, etanolamīns, polidokanols) veicina hemostāzi, izraisot tiešu audu bojājumu un trombozi. NVGDA gadījumā, izmantojot sklerotizējošos aģentus, ir svarīgi kontrolēt injicējamo šķidrumu tilpumu, lai pasargātu audus no nekrozes, pankreatīta un perforācijas riska. Vēl viena injicējamo aģentu klase ir audu adhēzijas šķidrums – trombīna, fibrīna un cianoakrilāta līmes. Tās veicina hemostāzi izveidojot primāro trombu asiņošanas vietā (Gralnek et al, 2015).

2. Termiska terapija. Termiskas terapijas ierīces, kuras izmanto AGIA ārstēšanā, var iedalīt divās grupās – kontakta un bezkontakta. Kontakta termālas ierīces iekļauj zondes, kuras tieši ģenerē siltumu un bipolāras koagulācijas elementus, kas ģenerē siltumu netieši, laižot caur audiem elektrisko strāvu. Bezkontakta termālas ierīces ietver argona plazmas koagulācijas ierīces. Siltums, kurus ģenerē šīs ierīces, izraisa tūsku, audu proteīnu koagulāciju, asinsvadu kontrakciju un netiešu koagulācijas kaskādes aktivāciju.

3. Mehāniskā terapija. Endoskopiskā mehāniskā terapija iekļauj asinsvadu klipus un ligatūras. Endoskopiskos klipus uzliek tieši uz asiņojošās vietas. Tie parasti noturas dažas dienas pēc uzlikšanas. Hemostāze tiek panākta ar asiņojošās vietas mehānisku kompresiju. Ligatūras biežāk izmanto barības vada varikozo vēnu asiņošanas gadījumā, taču atsevišķos gadījumos tās tiek pielietotas arī pie nevarikozas asiņošanas (piem. *Dieulafoy* plīsmiem). Tās ietver elastīgas gumijas novietošanu virs audiem, lai panākt mehānisko kompresiju un tamponādi.

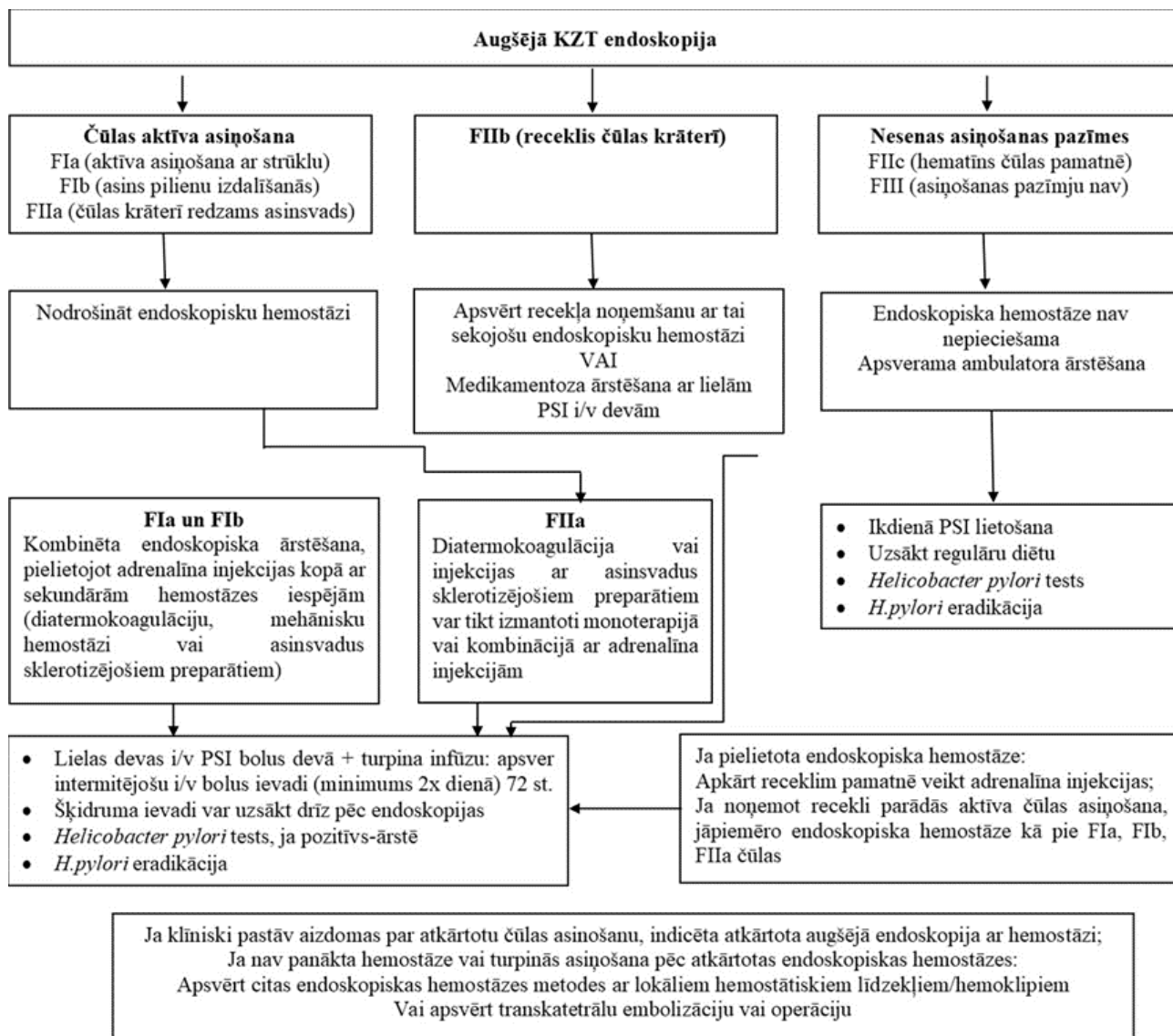
4. Topiskā terapija. Topisko hemostatisko aerosolu priekšrocības ietver vieglo pielietošanu, nav nepieciešams precīzi lokalizēt bojājumu, var pielietot bojājumiem grūti pieejamās vietās un ir iespējams ārstēt lielus virsmas laukumus (Gralnek et al., 2015).

Monoterapija ar adrenalīna injekcijām ir efektīva akūtā brīdī, bet atkārtotu asiņošanu novēro gandrīz visiem pacientiem. Tāpēc adrenalīna injekcijas jāpielieto kombinācijā ar citām metodēm – kopā ar hemostatisko klipšu pielietošanu, termokoagulāciju, sklerotizējoša aģenta, fibrīna vai trombīna līmes injekcijām (Biecker, 2015; Gralnek et al., 2015).

Kombinēta endoskopiska ārstēšana salīdzinājumā ar adrenalīna injekcijas monoterapiju neietekmēja mirstību (30 dienas), hospitalizācijas ilgumu un neveiksmīgas hemostāzes gadījumus, bet ievērojami samazināja atkārtotas asiņošanas biežumu (30 dienu laikā) kā arī neatliekamas ķirurģijas nepieciešamību (Atkinson et al., 2012).

Pacientiem, kuriem neizdodas panākt hemostāzi ar endoskopisko terapiju, jāpielieto ķirurģiska vai invazīva radioloģiska iejaukšanās ar asiņojošā asinsvada embolizāciju (Biecker, 2015; Gralnek et al., 2015; Loffroy et al., 2011).

Ārstēšanas taktika var mainīties atkarībā no čūlas veida un *Forrest* klasifikācijas tipa – skatīt shēmu.



3.attēls. Rīcības algoritms atkarībā no Forrest klasifikācijas (Gralnek et al 2015).

8.4.7. Ķirurģiskās ārstēšanas principi

Pēdējos gados, uzlabojoties endoskopijas iespējām, mazinās nepieciešamība pēc neatliekamas ķirurģiskas ārstēšanas, kā arī ir stingri definētas indikācijas ķirurģiskas taktikas izvēlē. Konvencionāla ķirurģiska iejaukšanās ir nepieciešama neefektīvas medikamentozas un endoskopiskas ārstēšanas gadījumā. Neskaidros gadījumos, kad asiņošanas iemesls nav atrasts, jāapsver diagnostiska laparotomija ar pilnu vēdera dobuma revīziju un asiņojošās zonas atklāšanu.

Ja medikamentozā un endoskopiskā ārstēšana nesniedz nepieciešamos rezultātus vai asiņošanas iemesls netiek atrasts, nākamais solis ir transarteriāla embolizācija vai ķirurģiska ārstēšana (Shin, 2012; Ramaswamy et al., 2014).

Indikācijas neatliekamai ķirurģiskai ārstēšanai:

- Hemodinamiski nestabils pacients, nestabila hemodinamika, neskatoties uz cirkulējošā apjoma atjaunošanu (vairāk par 8 transfūzijas vienībām);
- Pacients atsakās no endoskopiskās hemostāzes;
- Slimnieki ar atkārtotu asiņošanu – pēc divām nesekmīgām /neveiksmīgām endoskopiskām hemostāzēm;
- Šoks, kas ir saistīts ar atkārtoto asiņošanu (Biecker, 2015; Clarke et al., 2010).

Operācijas galvenais uzdevums ir hemostāzes nodrošināšana un slimnieka dzīvības glābšana. Tāpēc smagāko slimnieku ārstēšanai ķirurgs izvēlas kādu no saudzējošām metodēm. Ja asiņošanas iemesls ir kuņģa čūla vai asinsvadu malformācija (piem. *Dieulafoy* čūla), veic lokālu ekscīziju vai nelielas daļas rezekciju. Savukārt divpadsmitpirkstu zarnas asiņošanas gadījumā tiek pielietota asinsvada apšūšana. Ja slimnieka stāvoklis pieļauj lielāka apjoma ķirurģisku ārstēšanu, var veikt kuņģa rezekciju, ietverot asiņojošo čūlu. Protams, liela apjoma operācijas, tādas kā parciāla gastrektomija, ir saistītas ne tikai ar zemāku atkārtotas asiņošanas risku, bet arī ar augstu komplikāciju attīstības līmeni un sliktāku dzīves kvalitāti (Parsons et al., 2019).

8.4.8. Embolizācija

Pēdējos gados transarteriāla embolizācija (TAE) kļuvusi par vienu no ārstēšanas izvēles metodēm pacientiem ar asiņojošām peptiskām čūlām, kuras nepadodas endoskopiskai hemostāzei (Loffroy et al., 2011; Ramaswamy et al., 2014).

Jāpiebilst, ka TAE ir izvēles ārstēšanas metode smagiem pacientiem ar augstu perioperatīvu risku (Barkun et al., 2010). Pēdējie publicētie dati rāda, ka ar TAE veiksmīgas ārstēšanas gala iznākums sasniedzams 98% gadījumā. Pielietojot šo metodi samazinās komplikāciju skaits, salīdzinot ar standarta ķirurģisko ārstēšanu (Wong et al., 2011; Yap et al., 2013; Eriksson et al., 2008).

Šobrīd ir sekojošas starptautiski pieņemtas indikācijas transarteriālai embolizācijai:

- 1) Masīva asiņošana vai hemodinamiski nestabils pacients ;
- 2) Atkārtota asiņošana pēc pielietotas ķirurģiskas ārstēšanas;
- 3) Asiņošana, kuru nevar apturēt ar endoskopiskām metodēm.

Nav absolūtu kontraindikāciju procedūras veikšanai, jo TAE var tikt izmantot kā dzīvību glābjoša procedūra. Pacientiem, kuriem ir alerģija uz jodu saturošu kontrastvielu, var izmantot alternatīvus kontrastus (tādus kā karbonsa dioksīds). Relatīvas kontraindikācijas ir nieru nepietiekamība, alerģija uz kontrastu un nekoriģēta koagulopātija.

Masīvas asiņošanas gadījumā priekšroka ir neatliekamai ķirurģiskai ārstēšanai. Tas skaidrojams ar nespēju angiogrāfijas laikā nodrošināt ātru hemostāzi, jo nav iespējams ātri apstādināt asiņošanu tā, kā to var izdarīt operācijas laikā.

Endovaskulāras angiogrāfijas priekšrocība – tā vienlaikus ir gan diagnostiska, gan ārstēšanas metode, kā arī tā var tikt veikta steidzami bez speciālas zarnu trakta sagatavošanas (Ramaswamy et al., 2014).

8.4.9. Diagnostiskā angiogrāfija

Digitālas subtrakcijas angiogrāfiju izpilda pēc *Seldingera* metodes, kas ir droša vaskulāras pieejas metode, kuru 1953. gadā pirmo reizi pielietoja *Sven-Ivar Seldinger* un no tā laikā plaši lieto visā pasaulē. Pēc trīsreizēja operācijas lauka apdares ar dezinfekcijas līdzekli lokālā anestēzijā ar 2% *Lidocaini* šķīdumu 5,0 ml 2-3 cm distāli no cirkšņa saites punktē kopējo ciskas artēriju. Caur adatu asinsvadā ievada mīkstu vadstiegru. Evakuē punkcijas adatu, ar dilatatoru paplašina punkcijas vietu un ievada lielo katetru vai *introducer*. Evakuē vadstiegru. (Seldinger, 2010). Ar standarta diagnostisko katetra palīdzību un standarta vadītājstīgu kateterizē vēdera aortu. Viscerālo asinsvadu lokalizācijas noteikšanai veic pārskata angiogrāfiju ievadot 20 ml *Omnipak 350* kontrastvielas ar ātrumu 15 ml/s. Lokalizējot mērķa viscerālo asinsvadu *a. gastroduodenalis* vai *a. gastrica sinistra*, veic selektīvu *truncus coeliacus* katetrizāciju ar “*USL*” vai “*Cobra*” konfigurācijas tipakatetru. Veic selektīvu *truncus coeliacus* pārskata angiogrāfiju ievadot 10 ml kontrastvielu ar ātrumu 6 ml/s.

Digitālas subtrakcijas angiogrāfija ir daudz jūtīgāka nekā datortomogrāfiska angiogrāfija (DTA) un ir iespējams redzēt arī nelielu asiņošanas avotu (Shin, 2012). Angiogrāfijas laikā ir iespējams konstatēt asiņošanu no 0,5 līdz 1 ml/minūtē, salīdzinot pie DTA – tikai asiņošanu virs 1 ml/ minūtē (Ramaswamy et al., 2014).

Galvenais trūkums ir asiņošanas intermitējošā daba, kas var dot negatīvus rezultātus, ja asiņošana apstājas kontrasta ievadīšanas laikā. Šajā situācijā var veikt provokatīvus testus (Shin, 2012).

Ja ir aizdomas par augšējo gastrointestinālo asiņošanu, galvenie asinsvadi izmeklēšanai ir *truncus coeliacus* un tā zari, jo tas apasiņo lielāko kuņģa daļu. Ja asiņošana netiek konstatēta, tad veic selektīvu *a. gastrica sinistra* un *a. gastroduodenalis* izvērtēšanu, lai izvērtētu vai nav asiņošana kuņģa fundus daļā vai divpadsmitpirkstu zarnā (Shin, 2012; Ramaswamy et al., 2014). Ja asiņošanu nekonstatē, turpina izmeklēšanu ar *a. mesenterica superior* un tās zaros. Vienīgā tiešā asiņošanas pazīme ir kontrasta ekstravazācija mediāli kuņģa lūmenā. Netiešās pazīmes ir aneirismas vai pseidoaneirismas, asinsvadu neregularitāte (nelīdzenums), asinsvada pārrāvums, arteriovenozie šunti, dilatētas arteriolas.

Joprojām pasaules literatūrā ir maz datu par angiogrāfijas pielietošanu pacientiem ar augšējo gastroduodenālo asiņošanu. Vairāk literatūras ir veltīts revaskularizācijas jautājumiem vai angiogrāfijas pielietošanai pie asiņošanas no resnās zarnas.

8.4.10. Transarteriāla embolizācija

Transarteriāla embolizācija ir efektīva metode akūtas asiņošanas kontrolei. Vairāki avoti liecina, ka tā ir drošāka metode par ķirurģisko ārstēšanu pacientiem ar augstu risku (Ramaswamy et al., 2014).

TAE mērķis ir superselektīva asiņojošā asinsvada embolizācija, lai mazinātu arteriālās perfūzijas spiedienu un saglabātu adekvātu kolaterālu apasiņošanu, lai minimizētu risku zarnu infarktā. Hemostāze tiek panākta pateicoties asins plūsmas samazināšanai un recekļa ātrākai veidošanai (Ramaswamy et al., 2014; Loffroy et al., 2011).

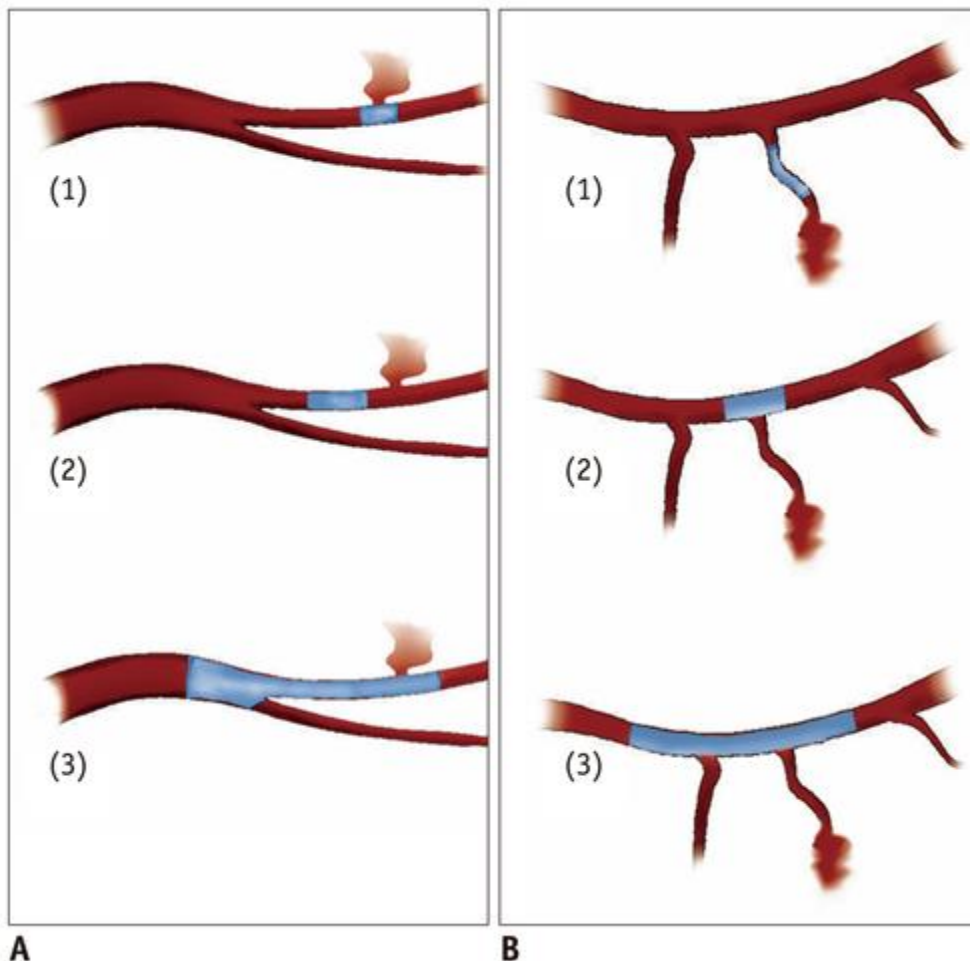
Embolisko aģentu izvēle ir atkarīga no daudziem faktoriem, tādiem kā asinsvadu anatomija, angiogrāfijas atradne, katetra pozīcijas un operatora (ārsta) izvēles. Visbiežāk izmantotais emboliskais aģents ir metāliskas spirāles, polivinīla acetāts (PVA), mikrosfēras. Monoterapija ar spirālēm parasti tiek asociēta ar augstāku atkārtotas asiņošanas risku, tāpēc parasti to kombinē ar PVA, mikrosfēram vai želantīna sūkli. N-butilcianokrilātam (NBCA) ir priekšroka pie masīvām asiņošanām, kas prasa steidzamu hemostāzi, it īpaši pacientiem ar koagulopātiju, jo ātri var tikt panākta hemostāze (Shin, 2012; Yap et al., 2013).

Pētījuma dati liecina, ka mazāks atkārtotas asiņošanas risks ir pacientiem, kam veikta profilaktiska embolizācija pēc primāri veiksmīgas endoskopiskas hemostāzes nekā pacientu grupā, kuriem tika veikta terapeitiska embolizācija (Sildiroglu et al., 2014).

Embolizācijas tipus var klasificēt lokālās, proksimālās un segmentārās. Proksimālās embolizācijas laikā, kad katetrs nevar sasniegt asiņošanas vietu, embolizē asinsvadu no kura atiet asiņojošais asinsvads, bet paša asiņošanas vieta un distālā asinsvada daļa paliek neembolizēta. Segmentārās embolizācijas laikā tiek embolizētas arī artērijas, kas atiet blakus no asiņošanas vietas. Pie proksimālās embolizācijas, asiņošanas vietas rekanalizācija var notikt no distālās puses atpakaļplūsmas dēļ. Pārāk plaša segmentāra embolizācija var rezultēties ar išēmiskām komplikācijām vietā, kuru apasiņo embolizētais asinsvads (Shin, 2012).



4. attēls. Embolizācijas spirāles. (<https://angiofellow.com/embolization/>)



5.attēls. Embolizācijas veidi

Embolizācijas veidi atkarībā no skartā segmenta līmeņa:

- (1) Lokāla embolizācija – superselektīva embolizācija tiek piemērota tieši asiņojošai vietai.
- (2) Proximāla embolizācija – piemēram, mikrokatetram nepieejama vieta, tiek embolizēta tikai skartās artērijas proximālā daļa.
- (3) Segmentāra embolizācija – tiek embolizēta ne tikai asiņojošā vieta, bet arī blakus esošo artēriju zari.

8.4.11. Embolizācijas komplikācijas.

Neskatoties uz superselektīvas embolizācijas attīstību, joprojām pastāv zarnu išēmijas risks, kas var notikt attiecīgā segmenta embolizācijas un asinsplūsmas samazināšanās dēļ. TAE laikā var tikt bojātas artērijas un var attīstīties artērijas atslāņošanās, perforācija, pseidoaneirismas veidošanās un vazospazms. Kontrasta izmantošana var izraisīt nefropātiju, bet adekvāta hidratācija var samazināt tās risku.

Bieža komplikācija ir hematoma izveidošanās punkcijas vietā, kā arī pacienti bieži atzīmē sāpes vēderā, kas pārsvarā pāriet spontāni (Ramaswamy et al., 2014).

8.4.12. TAE salīdzinājuma ar ķirurģisko ārstēšanu

Pēdējos gados, TAE ir bieži izmantota kā alternatīva ķirurģiskai ārstēšanai pie nevarikozās augšējās gastrointestinālā trakta asiņošanas. Lielā pētījumā, kurā tika analizēti 1500 pacienti ar asiņošanu no peptiskām čūlām, TAE vai ķirurģiskā iejaukšanās bija nepieciešama 5,4% gadījumu. Puse no tiem tika operēti un otrai pusei tika veikta TAE. Pēc TAE bija 12,5% un pēc ķirurģiskās ārstēšanas – 25,6% nāves gadījumi, bet atkārtota asiņošana bija konstatēta 25% pēc embolizācijas un 16,3% gadījumos pēc operācijas.

Autori secina, ka TAE ir alternatīva metode, ja endoskopiskā hemostāze nebija veiksmīga (Nykänen et al., 2017). Vairākos citos pētījumos tika konstatēts, ka TAE ir saistīta ar zemāku mirstību un komplikāciju risku salīdzinot ar ķirurģisko ārstēšanu, neskatoties uz to, ka grupā, kur pacientiem bija veikta TAE vidējais vecums bija lielāks un tiem bija vairāk blakusslimības (Wong et al., 2011; Nykänen et al., 2017; Mirsadraee et al., 2011). TAE veikšana ievērojami samazināja nepieciešamību pēc ķirurģiskās operācijas pacientiem ar augstu risku (Ang et al., 2012), taču atkārtota asiņošana retāk bija novērojama pēc ķirurģiskās ārstēšanas nekā pēc TAE (Nykänen et al., 2017; Wong et al., 2011; Beggs et al., 2014; Kyaw et al., 2014). Hospitalizācijas ilgums un transfūzijas skaits stipri neatšķiras starp šīm divām grupām (Wong et al., 2011).

Līdzīgus rezultātus dod arī (A.Tarasconi et al., 2019) meta analīze, kurā izvērtē 13 pētījumus, kuros salīdzina TAE un ķirurģisku ārstēšanu pie nesekmīgas endoskopiskas hemostāzes. Šī analīze parāda, ka TAE ir droša un efektīva hemostāzes metode, kuru parasti pielieto gados vecākai un polimorbīdai pacientu grupai. Komplikāciju risks TAE grupā ir ievērojami zemāks, kas rezultējas zemākā moralitātē. Neskatoties uz augstāku atkārtotas asiņošanas risku pēc TAE, tas nepasliktina rezultātus. Tas ļauj izvērtēt TAE kā izvēles metodi pie NVGDA, kuras ir refraktāras endoskopiskai hemostāzei, pie nosacījumiem, ka diennaktī ir pieejams invazīvās radioloģijas dienests ar attiecīgām iemaņām. Autori atzīmē randomizēto pētījumu nepieciešamību.

9. Materiāli un metodes

9.1. Pētījuma dizains

Pētījums ir prospektīva datu krāšana ar sekojošu iegūto datu analīzi.

Pētījums sastāv no divām daļām.

9.1.1. Sagatavošanās etaps

Pirmajā darba posmā tika analizētas 379 pacientu vēstures. Visi šie pacienti bija stacionēti neatliekamā kārtā Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” ar asiņošanu no peptiskām gastroduodenālām čūlām laika periodā no 2010. līdz 2013. gadam.

Sadalījums pēc čūlas lokalizācijas šajā pētījumā netika veikts vairāku apsvērumu dēļ:

- Neatkarīgi no lokalizācijas ir vienāda etioloģija un patoģenēze;
- Ir pētīta viena identiska komplikācija pie abām lokalizācijām;
- Asiņošanas riska faktori un ārstēšanas algoritmi ir vienādi;
- Sadalot kohortu pēc čūlas lokalizācijas, būtu nepieciešams ilgāks laika periods statistiski ticamu rezultātu iegūšanai.

Tika izstrādāts klīniskā pētījuma protokols (Skatīt 2. pielikumu.). Izveidota elektroniska pacientu datubāze IMB SPSS Statistics 23. Verificēti pacienti ar augstu atkārtotas asiņošanas risku un pacienti, kuriem ir augsts ķirurģiskas ārstēšanas risks.

9.1.2. Prospektīva datu krāšana ar sekojošu datu bāzes analīzi

Pētījuma etaps norisinājās no 2013. gada līdz 2018. gada 1. jūlijam.

Šajā periodā sākta slimnieku iekļaušana pētījumā, aizpildīti klīniskā pētījuma protokoli un uzsākta datu bāzes veidošana.

Galvenie pacientu iekļaušanas kritēriji pētījumā:

- Asiņošana no peptiskas gastroduodenālas čūlas;
- *Forrest* Ia – IIb klase;
- *Rockall* punktu skaits ≥ 5 .

Tika analizētas asiņošanas vērtēšanas skalas: *Forrest*, *Glasgow - Blatchford*, *Rockall*. Īpaša uzmanība tika veltīta pilnas *Rockall* skalas analīzei.

Veikta EGDS rezultātu analīze salīdzinot dažādu hemostāzes metožu un to kombināciju pielietošanas efektivitāti.

Tika uzsākta preventīvas embolizācijas (pTAE) pielietošana pēc sekmīgas primāras endoskopiskas hemostāzes pacientiem ar augstu atkārtotas asiņošanas risku.

Lēmums par preventīvas TAE nepieciešamību tika pieņemts ķirurģijas un intensīvas terapijas klīnikas kopīgos konsīlijos, piedāvājot to pacientiem ar:

- augstu atkārtotas asiņošanas risku, pēc sagatavošanas etapā noteiktiem kritējiem;
- augstu komplikāciju risku ķirurģiskai ārstēšanai (ASA 4).

Pacienti, kuriem bija veikta preventīva transarteriāla embolizācija, bija iekļauti PE+ grupā. Kontroles grupu (PE-) veidoja pacienti ar līdzīgu demogrāfisku profilu, kuriem nebija veikta pTAE pēc endoskopiskās hemostāzes.

Laika logs preventīvai embolizācijai bija noteikts no 12 līdz 48 stundām pēc veiksmīgas endoskopiskas hemostāzes. Tas balstījās uz, sagatavošanās etapā iegūtiem datiem, par atkārtotās asiņošanas biežāku incidenci 48-72. stundās pēc endoskopiskas hemostāzes.

Tika pilnveidota un papildināta klīniskā pētījuma datu bāze, sakrāts pietiekošs pacientu skaits, kuri bija saņēmuši P-TAE, lai varētu veikt salīdzinošo analīzi. Visi pētījuma dati tika ievadīti elektroniskajā datubāzē un apstrādāti IMB SPSS Statistics 23. programmu.

Pētījums atbilst Latvijas Republikas normatīviem aktiem un Helsinku deklarācijai, tas saskaņots ar RSU Ētikas komitēju. Lēmuma Nr.20/29.01.2015.

9.2. Pacientu iekļaušanas kritēriji.

- PE+ grupā iekļauti pacienti, kuri bija hospitalizēti NMPUK klīnikā ar diagnozi – asiņošana no peptiskas gastroduodenālas čūlas, ar augstu atkārtotas asiņošanas risku, kuriem ķirurģu un intensīvas terapijas ārstu konsīlijā pieņemts lēmums, kā ķirurģiskas ārstēšanas risks ir ļoti augsts (ASA 4-5). Šiem pacientiem piedāvāta alternatīva definitīvas hemostāzes metode - preventīva transarteriāla embolizācija. P-TAE veikta pēc pacienta piekrišanas saņemšanas. Tas saistīts ar to, ka preventīva TAE līdz šim nebija iekļauta vadlīnijās kā ārstnieciska metode pie NVGDA. PE+ grupā iekļautie pacienti bija ar prognozējami augstu operācijas risku.
- PE- grupa tika veidota datu bāzes programmai atlasot pacientus, kuri būtu identiski pētāmajai grupai. Ņemti vērā tādi parametri kā diagnoze, vecums, vitālie radītāji, klīniskās un bioķīmiskās analīzes, blakussaslimšanas, endoskopiskā atradne, paredzamie riski un prognoze. PE- grupā arī tika iekļauti pacienti kuriem ārstu konsīlijs bija pieņēmis lēmumu par preventīvas embolizācijas veikšanu, bet piedēja nebija veikta dēļ pacienta nepiekrišanas procedūrai vai procedūras nepieejamības, vai tehniskas neiespējamības dēļ.

9.3. Pacientu izslēgšanas kritēriji.

- Pacienti ar asiņošanu no peptiskas čūlas ar *Forrest* IIc-III;
- Pacienti ar citiem asiņošanas iemesliem (Mallory-Weiss sindroms, Delafoy čūla, asiņošana no varikozām vēnām, asiņošana no audzējiem, peptiskas anastamozes čūlas);
- Pacienti terminālā stāvoklī;
- Pacienti ar V pakāpes nieru mazspēju;
- Pacienti ar nesekmīgu endoskopisko hemostāzi, kuri prasīja neatliekamam ķirurģisku ārstēšanu, respektīvi, pacientam bija atkārtotas asiņošanas epizode mazāk par 4 stundām kopš primārās endoskopiskās hemostāzes.

Blokshēma, kura vizuāli apraksta grupu veidošanas principus atrodas 1. pielikumā.

9.4. Embolizācija.

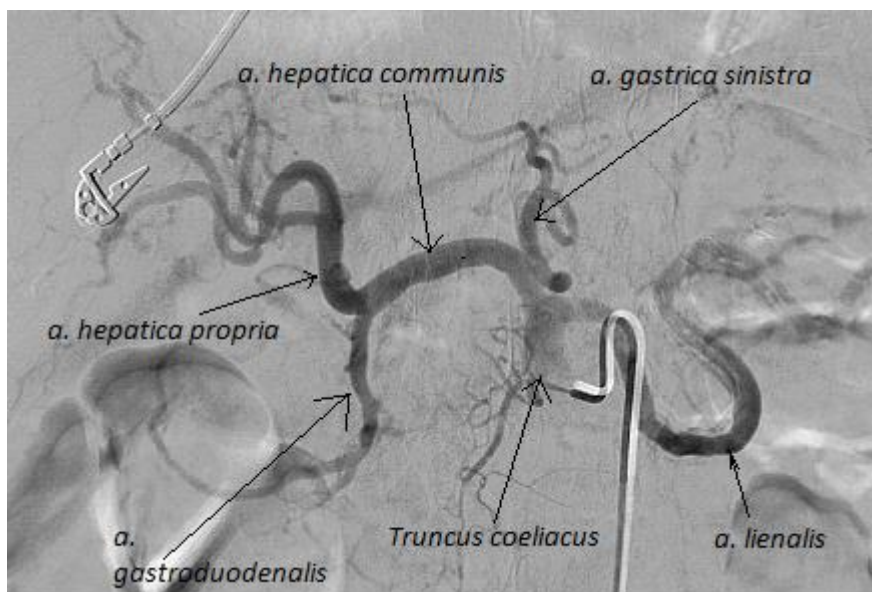
Sākotnēji pētījuma pacientiem endoskopijas laikā ar hemoklipša palīdzību tika marķēta čūlas lokalizācija, lai vēlāk angiogrāfijas laikā mērķtiecīgi katetrizētu un embolizētu artērijas, kuras asiņoja, ar sekojošu lokālu (superselektīvu) embolizāciju.

Turpmāk pielietoja plūsmu reducējošu proksimālu embolizāciju. Mērķa artēriju nosakot saskaņā ar endoskopijas atradni. Tā būtu kreisā kuņģa artērija pie čūlas lokalizācijas kuņģa leņķa un korpusa daļā vai gastroduodenāla artērija pie čūlas lokalizācijas kuņģa vārtņieka daļā, vai divpadsmit pirkstu zarnā. Artēriju kateterizēja ar 2,7 Fr mikrokateteru un tālāk veiktas proksimālas artēriju embolizācijas. Kreiso kuņģa artēriju embolizē no pirmā artērijas dalīšanās līmeņa līdz pat artērijas sākumam pie *truncus coeliacus* vai vēdera aortai. Līdzīgi embolizē arī gastroduodenālo artēriju sākot no *a. gastroepiploica dx.* līdz pat atiešanas vietai no kopējās aknu artērijas.

Kā embolizācijas materiāli tika izmantotas embolizācijas mikrospirāles: gan ar kontrolējamu piegādes sistēmu (“atdalošās” mikrospirāles), gan ar ne-kontrolējamu piegādes sistēmu t.s. “stumjamās” mikrospirāles. Atkarībā no mikrospirāles piegādes sistēmas pastāv divi mikrospirāļu veidi: ar kontrolējamu piegādes sistēmu un ne-kontrolējamu piegādes sistēmu. Mikrospirāles ar kontrolējamu piegādes sistēmu iespējams operācijas laikā pozicionēt asinsvadā atkārtoti, tās atdala no piegādes sistēmas ar speciāliem mehānismiem. “Stumjamās” mikrospirāles var pozicionēt vienu reizi, kad mikrospirāle atdalās no mikrokatetra, to nav iespējams repositionēt.

Mikrospirāļu diametrs izvēlēts attiecīgi mērot embolizējamās artērijas diametru 3-5 mm. Mikrospirāļu garums un daudzums novērtēts endovaskulāras operācijas laikā, lai panāktu blīvu proksimālu embolizāciju un embolizētu visu jau iepriekšminēto mērķa artērijas segmentu. Vidējais mikrospirāļu diametrs pacientiem pie *a. gastrica sinistra* embolizācijas bija 3,77 mm un pie *a. gastroduodenalis* bija 4,20 mm. Vidējais mikrospirāļu garums *a. gastrica sinistra* embolizācijas gadījumos bija 42 cm un *a. gastroduodenalis* embolizācijas gadījumos 44 cm. *A. gastrica sinistra* embolizācijās tika izmatoti 137 mikrospirāles ar ne-kontrolējamu piegādes sistēmu un 15 mikrospirāles ar kontrolējamu piegādes sistēmu (vidēji vienam pacientam izmantotas 6 mikrospirāles ar nekontrolējamu piegādes sistēmu, turpretī mikrospirāles ar kontrolējamu piegādes sistēmu izmantotas 4 operācijās). *A. gastroduodenalis* embolizācijai tika izmantotas 164 mikrospirāles ar ne-kontrolējamu piegādes sistēmu un 24 mikrospirāles ar kontrolējamu piegādes sistēmu (vidēji vienam pacientam izmantotas 6 mikrospirāles ar nekontrolējamu piegādes sistēmu, turpretī, mikrospirāles ar kontrolējamu piegādes sistēmu izmantotas 11 operācijās).

9.4.1. Embolizācijas etapi



6.attēls. Pārskata DSA trunci coeliacus asinsvadiem.
(RAKUS Invazīvās radioloģijas bildes).



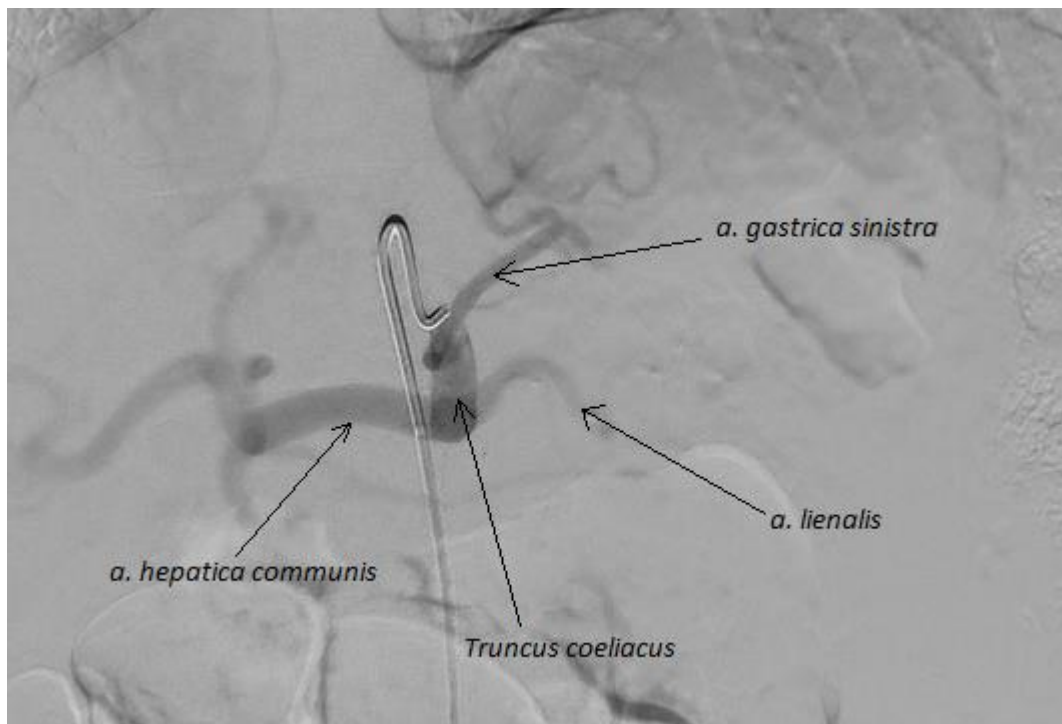
7. attēls. A. gastroduodenalis superselektīva DSA.
(RAKUS Invazīvās radioloģijas bildes).



8. attēls. *A. gastroduodenalis* pēc embolizācijas, selektīva *a. hepatica communis* DSA (RAKUS Invazīvās radioloģijas bildes).



9. attēls. Mikrospirāles pēc *a. gastroduodenalis* proksimālas embolizācijas (RAKUS Invazīvās radioloģijas bildes).



10.attēls. *A. gastrica sin. superselektīva DSA*
(RAKUS Invazīvās radioloģijas bildes).



11. attēls. *A. gastrica sin. pēc proksimālas embolizācijas.*
(RAKUS Invazīvās radioloģijas bildes).

Nobeigumā veic kontroles selektīvu vai pārskata angiogrāfiju viscerāliem asinsvadiem.

Evakuē diagnostisko katetru un mikrokatetru. Evakuē *introducer* un artērijas punkcijas vietu slēdz ar punkcijas slēgšanas ierīci vai ar manuālu hemostāzi 10 minūtes piespiežot punkcijas vietu ar roku.

9.5. Statistiskās metodes

Datu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot SPSS programmu (IBM SPSS Statistics, v. 23.0, Čikāga, IL, ASV).

Pētījuma kopas mērījumu normālsadalījums tika testēts, izmantojot Kolmagorov-Smirnov testu. Tā kā normālsadalījums netika konstatēts visiem parametriem, tad tika izmantotas gan neparametriskās datu statistikas apstrādes metodes gan parametriskās.

Kvantitatīvie dati tika analizēti, izmantojot mediānu (Me) un starpkvartīļu novirzi (angl. val – interquartile range (IQR)) vai vidējo aritmētisko ar standart deviāciju (SD) atkarībā no datu normālsadalījuma.

Datu intervāla salīdzinājumam tika izmantots Mann-Whitney U tests vai t-tests. Intervālu, ordinālu datu korelācijām Spearman rho metode.

Korelācijas koeficientu interpretācija: līdz $|\pm 0.30|$ vāja, $|\pm 0.31|$ – $|\pm 0.65|$ vidēji stipra un stipra virs $|\pm 0.66|$.

Proporciju analīzei – Pearson chi kvadrāta un Fisher's exact testi.

Loģistiska regresija veikta atkārtotai asiņošanai kā atkarīgam radītājam. Pie loģistiskas bināras regresijas analīzes izredžu attiecība (angl. odds ratio, OR) > 1 liecināja par lielāku varbūtību atkārtotai asiņošanai.

Iespējami ietekmējoši faktori tika ievietoti multivariējošā regresijas modelī, lai noteiktu visnozīmīgāko faktoru.

Visos mērījumos $p < 0.05$ pieņemts par statistiku nozīmīgu.

Tabulas tika veidotas Microsoft Office Excel (365).

10. Rezultāti

10.1. Sagatavošanas etaps

Retrospektīvi analizēti dati no 2010. līdz 2013. gadam. 283 pacienti bija stacionēti RAKUS stacionārā “Gaiļezers” ar asiņošanu no peptiskas gastroduodenālas čūlas.

Analizējot iegūtos datus, iezīmējās pacientu grupa, kurai atkārtotas asiņošanas risks bija augstāks. Novērotie riska faktori:

1. Atbilstoši *Forrest* klasifikācijai – FI, FII a, b;
2. Liela izmēra čūlas ≥ 50 mm²;
3. 5 un vairāk punkti pēc pilnas *Rockall* skalas;
4. Pacienti ar blakusslimībām, kuri atbilst ASA III-IV;
5. Medikamentu lietošana, kas ietekmē recēšanas sistēmu.

No 283 pacientiem, 52 bija atkārtota asiņošana. Detalizēti analizējot katru gadījumu rezultāti liecināja, ka atkārtota asiņošana pēc primāras endoskopiskās hemostāzes attīstījās pacientiem ar *Rockall* skalas punktu skaitu ≥ 5 un *Forrest* Ia – Iib klases čūlām $p=0,526$ (Tabula Nr. 4).

Tabula Nr. 4. Atkārtotas asiņošanas biežums atkarībā no *Forrest* klases.

<i>Forrest</i> klase	Pētījumā novērotais atkārtotas asiņošanas risks, %	Pacientu skaits
<i>Forrest Ia</i>	13,6	3
<i>Forrest Ib</i>	25	12
<i>Forrest IIa</i>	15,8	12
<i>Forrest IIb</i>	18,2	25

Neviens faktors nebija neatkarīgi saistīts ar asiņošanu. Visaugstākā izredžu attiecība bija saistīta ar *Forrest* klasifikāciju un *Rockall* rezultātu (Tabula Nr.5). Tie arī bija ņemti kā vadošie mūsu pētījumā.

Tabula Nr. 5. Bimanuāla multivariābla Loģistiska regressija Riska faktori- atkārtota asiņošana

Riska faktors	Izredzes koeficients	Ticamības intervāls OR	P
Rockall score	0,967	(0,705-1,327)	0,835
HGB	0,853	(0,703-1,036)	0,109
Endoscopic treatment	0,741	(0,418-1,316)	0,307
Forrest classification	1,247	(0,697-2,233)	0,457
Ulcer size	0,507	(0,997-1,001)	0,350
INR	0,507	(0,138-1,863)	0,306

Pēc primāras endoskopiskās hemostāzes atkārtota asiņošana attīstījās 52 jeb 18,4% pacientiem no kopējā pacientu skaita. Visiem šiem pacientiem novērota risku kombinācija *Forrest Ia-IIb*, *Rockall punktu skaits* ≥ 5 . Turpmāka pētījuma šī risku kombinācija tika izmantota kā noteicošā.

Slimniekiem ar atkārtotu asiņošanu mirstība bija 15,4% gadījumos, turpretim, 10,8% pacientu grupā ar veiksmīgu primāru endoskopisko hemostāzi (Tabula Nr. 6., $p=0,354$).

Tabula Nr. 6. Atkārtotas asiņošanas ietekme uz mirstību. ($p=0,354$)

	Izdzīvojušie	Mirušie
Nav atkārtotas asiņošanas, n, (%)	206 (89,2%)	25 (10,8%)
Ir atkārtota asiņošana, n, (%)	44 (84,6%)	8 (15,4%)

Sagatavošanas etapā novērotas sekojošas komplikācijas:

- Vienam pacientam novērota mikrospirāles migrācija uz kopējo aknu artēriju, tādējādi radot ne-mērķa embolizāciju, bet plūsma kopējā aknu artērijā tika saglabāta.
- Pēc divām lokālām embolizācijām ar līmi bija novērotas išēmiskas sāpes, kas spontāni pārgāja 24 stundu laikā.
- Endoskopijas laikā uzliktā *Hemoklip* migrācija, kas neļāva noteikt embolizācijas zonu.
- 5 pacientiem pēcoperācijas periodā novērotas punkcijas vietas hematomas cirkšņa artērijas punkcijas zonā, bet nevienā no augstāk minētiem gadījumiem nebija nepieciešama ķirurģiska hematomas evakuācija vai artērijas revīzija.

Konstatētās išēmiskas sāpes pēc “gala” tipa embolizācijas ar līmi vai mikrodaļiņām, kā arī embolizācijas neiespējamība *Hemoklipa* migrācijas dēļ mudināja izvēlēties analīzei proksimālu, “plūsmu” reducējošu embolizāciju, kad tiek embolizēta galvenā barojošā artērija, samazinot arteriālo spiedienu noteiktā baseinā.

10.2. Prospektīvais etaps

10.2.1. Pētījumā iekļauto pacientu kohorta.

Laika periodā no 2013. līdz 2018. gadam 922 slimnieki tika stacionēti RAKUS “Gaiļezers” ar augšējo GI asiņošanu. No tiem 738 pacientiem diagnosticēta asiņošana no peptiskas čūlas. Augsta riska (*Forrest Ia, Ib, IIa un IIb* klases čūla un *Rockall punktu skaits* ≥ 5) bija verificēta 399 gadījumos. *Rockall* 7 un vairāk punkti ir ar vēl augstāku atkārtotas asiņošanas risku un ietver pusi no visiem analizētajiem pacientiem. (skat. 1. pielikumu)

Vecuma mediāna pacientiem no PE+ grupas bija 72 gadi (IQR 80-62), pacientiem no PE- grupas 68 gadi (IQR 78 -57), ($p=0,035$), skat tabulu Nr. 7.

Salīdzinot divas grupas, statistiski ticama atšķirība pēc dzimuma un blakusslimībām, ieskaitot sirds, plaušu, urīnizvadsistēmas un cerebrālas slimības vai onkoloģijas, kā arī pēc demogrāfiska principa netika konstatēta.

Vidējā pacientu ASA klase PE+ grupā bija $4,4 \pm 0,6$ un $3,7 \pm 0,7$ PE- grupā ($p=0,001$). Tās parāda, ka pacientiem PE+ grupā bija augstāks operatīvas ārstēšanas risks (Tabula Nr. 7.).

Tabula Nr. 7. Pacientu demogrāfisks profils.

	PE+ grupa	PE- grupa	p-vērtība
	N=58	N=341	
Vecums, mediāna (IQR)	72 (80,3 – 62,0)	68 (78,0 – 57,0)	0,035
Vīrieši grupā(%)	32 (55,7%)	190 (55,2%)	0,938
Blakusslimības, skaits	41 (70,7%)	262.8 (76,8%)	0,321
Sirds patoloģija	39 (67,2%)	240 (70,4%)	0,644
Nieru patoloģija	9 (15,5%)	58 (17,0%)	0,852
Aknu patoloģija	5 (8,6%)	29 (8,5%)	0,982
Onkoloģija	4 (6,9%)	18 (5,3%)	0,622
Cukura diabēts	9 (15,8%)	61 (17,9%)	0,680
Plaušu patoloģija	6 (10,3%)	48 (14,1%)	0,434
Neiroloģiskā patoloģija	16 (27,6%)	70 (20,5%)	0,231
ASA klase, vidējais \pmSD	$4,4 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,7$	<0,001

52 (13%) slimniekiem bija atkārtota asiņošana pēc primāras ārstēšanas. Definitīva hemostāze ķirurģiski bija sasniegta 39 pacientiem, ar embolizāciju – diviem un ar atkārtotu endoskopiju – 11 slimniekiem.

No visas kohortas 58 (14,5%) pacienti saņēma preventīvu TAE pēc veiksmīgas primāras endoskopiskās hemostāzes dēļ verificēta augsta riska atkārtotāj asiņošanai (PE+ grupa). Kontroles grupā (PE-) bija 341 pacients. Pacienti tika statistiski atlasīti ar SPSS 23. programmu pēc līdzīgiem kritērijiem un blakusslimībām. Šinī grupā iekļauti arī pacienti kuriem bija pieņemts lēmums veikt embolizāciju, bet pēdējā nenotika sekojošu iemeslu dēļ:

- Pacients nepiekrīt embolizācijai;
- Embolizācija nav pieejama;
- Embolizācija nav izdevusies.

10.2.2. Endoskopiskā atradne

Endoskopiski diagnosticētās čūlas diametrs un sadalījums pēc *Forrest* klasifikācijas bija līdzīgs abās grupās. PE+ un PE – grupās diametra mediāna bija 120 mm (IQR 314 – 47) un 50 mm (IQR 113 – 25), attiecīgi ($p=0,077$). Pēc *Forrest* klasifikācijas sadalījuma, analīze atklāja, ka visbiežāk sastopamās čūlas bija *Forrest* IIa klases PE+ grupā (37,9%) un *Forrest* IIb klase PE- grupā (48,7%), ($p=0,167$). Čūlas diametri un sadalījums pēc *Forrest* klasifikācijas attēloti tabulā Nr.8.

Tabula Nr. 8. *Forrest* klases sadalījums pa pacientu grupām.

	PE+ grupa	PE- grupa	p-vērtība
Čūlas izmērs (mm ²) mediāna (IQR)	120 (314,0 – 6,9)	50,4 (113,0 – 25,0)	0,077
Forrest Ia klase	6 (10,3%)	40 (11,7%)	0,167
Forrest Ib klase	8 (13,8%)	53 (15,5%)	0,167
Forrest IIa klase	22 (37,9%)	82 (24,0%)	0,167
Forrest IIb klase	22 (37,9%)	166 (48,7%)	0,167

Statistiski ticamas atšķirības starp abu grupu hemoglobīna līmeni un eritrocītu skaitu netika konstatētas. Papildu *Rockall* rādītāja sadalījuma analīze atklāja, ka lielākajai daļai pacientu abās grupās *Rockall* rādītājs bija 7 (IQR 8-6) (Tabula Nr. 9).

Tabula Nr. 9. Slimnieku laboratoriskie rādītāji un *Rockall* punktu skaits

	PE+ grupa	PE- grupa	p-vērtība
HGB, g/dL, mediāna (IQR)	9,42 (10,7 – 6,3)	10 (11,4 – 6,9)	0,176
RBC, $\times 10^{12}/L$, mediāna (IQR)	2,96 (3,4 – 2,1)	3,22 (3,6 – 2,3)	0,195
INR, indekss, mediāna (IQR)	0,99 (1,3 – 1,0)	1,1 (1,2 – 1,0)	0,732
Rockall punktu skaits, mediāna (IQR)	7,0 (8,0 – 6,0)	7,0 (8,0 – 6,0)	0,489

10.2.3. Transfūzijas

Asins komponentu transfūzijas bija nepieciešamas lielākajai daļai pacientu. Pacientiem no PE+ grupas bija pārlietas vairāk eritrocītu masas devas (EM) nekā pacientiem no PE- grupas ($p=0,002$). Svaigi saldēta plazma vairāk tika pārlieta pacientiem no PE- grupas ($p=0,0001$) (Tabula Nr.10).

Tabula Nr. 10. Transfūzijas.

	PE+ grupa	PE- grupa	p-vērtība
EM, vienības, mediāna (IQR)	6 (7,5 – 6,0)	3 (4,0 – 2,0)	0,002
SSP, vienības, mediāna (IQR)	1 (1,0 – 1,0)	2 (3,0 – 1,0)	<0,001

10.2.4. Ārstēšanas rezultāti

Intensīvās terapijas nodaļā slimnieki no abām grupām vidēji pavadīja 3 dienas. Hospitalizācijas ilguma mediāna bija 7 dienas (IQR 13-5) PE+ un 8 dienas (IQR 12-6) PE- grupā, $p=0,759$.

Salīdzinot mirstību PE+ un PE- grupās statistiski ticama atšķirība netika konstatēta, attiecīgi 5,7% pret 8,5% ($p=0,417$).

Atkārtotas asiņošanas sastopamība bija 3,4% PE+ grupā pret 16,2% PE- grupā ($p=0,005$).

Iznākumi ir apkopoti tabulā Nr. 11.

Sešiem pacientiem (10,3%, $p=0,065$) no PE+ grupas bija nepieciešama ķirurģiska intervence. Diviem no tiem indikācija operācijai bija atkārtota asiņošana. Pārējiem četriem pacientiem operatīva terapija bija nepieciešama liela izmēra čūlas dēļ, kuras sadzīšana konservatīvas terapijas rezultātā bija apšaubāma, vai pastāvēt augstam riskam čūlas malignizācijai.

No PE- grupas operēti 71 pacients (20,6%, $p=0,065$), no tiem 35 atkārtotas asiņošanas dēļ, 16 slimniekiem liela izmēra čūlas un sešiem nesekmīgas endoskopiskās hemostāzes dēļ.

Tabula Nr. 11. Ārstēšanas rezultātu apkopojums.

	PE+ grupa	PE- grupa	p-vērtība
ITN dienu skaits, mediāna (IQR)	3 (4,0 – 2,0)	3 (5,0 – 2,0)	0,357
Dienas stacionārā, mediāna (IQR)	7 (13,0 – 5,0)	8 (12,0 – 6,0)	0,087
Atkārtota asiņošana, n (%)	2 (3,4%)	50 (16,2%)	0,005
Operatīva ārstēšana, n (%)	6 (10,3%)	71 (20,6%)	0,065
Mortalitāte, n (%)	3 (5,7%)	28 (8,5%)	0,417

Išēmiskas komplikācijas pēc proksimālas preventīvas embolizācijas mūsu pētījumā netika konstatētas.

11. Diskusija

Pēdējo 20 gadu laikā TAE kļuvusi populārāka NVGDA ārstēšanā. Ar šo metodi var panākt asiņošanas kontroli gadījumos, kad endoskopiskā hemostāze nav efektīva. Pēdējos gados parādās publikācijas par embolizācijas izmantošanu atkārtotas asiņošanas profilakses nolūkos pēc veiksmīgas primāras endoskopiskās hemostāzes (Nykanen et al., 2017; Spiliopoulos et al., 2018), bet to nav daudz. Līdzīgi kā mums, tie ir atsevišķu centru pētījumi ar variabliem iekļaušanas kritērijiem un embolizācijas taktikām. Mūsu pētījumā tika izvērtēta preventīvas transarteriālas embolizācijas efektivitāte augsta riska pacientiem pēc veiksmīgas endoskopiskās terapijas.

11.1. Iekļaujamo pacientu grupa mūsu un starptautiskās publikācijās

Mūsu pētījumā vidējais pacientu vecums PE+ grupā bija 72 gadi. Šie dati ir identiski ar citiem autoriem (Nykanen et al., 2017; Lau et al., 2019). *Spiliopoulos et al.* retrospektīvā pētījumā ziņo par vidējo vecumu – 74 gadi slimniekiem, kuriem bija veikta P-TAE (Spiliopoulos et al., 2018). Šī vecuma grupā pieaug komorbiditāte un komplikāciju riski. Tādi pacienti ir “sliktie kandidāti” definitīviem ārstēšanas veidiem, kas arī stimulē zinātnisku sabiedrību meklēt veidus, kā mazinātu iespējamās komplikācijas.

Pacientu demogrāfiskās īpašības 2019. gadā publicētā pētījumā no *Lau et al* ir līdzīgas mūsu darbā iegūtiem datiem. Eiropas pētījumos, līdzīgi mūsu pētījumā iegūtiem rezultātiem, dzimuma sadalījums ir apmēram vienāds (Nykanen et al., 2017; Spiliopoulos et al., 2018). Taču Āzijas valstu pētījumos ziņots par vīriešu dzimuma slimnieku prevalēšanu, bet tas nav izskaidrojams, nezinot Austrumu populācijas demogrāfiskās un citas īpatnības (Lau et al., 2019).

11.2. Endoskopiskā atradne

Peptiskās čūlas klase un izmērs ir svarīgi izvērtēšanas kritēriji (Spiliopoulos et al., 2018).

Mēs neatradām korelāciju starp peptiskas čūlas izmēru un atkārtotas asiņošanas biežumu.

Čūlas sadalījums pēc *Forrest* klases populācijā atšķiras.

Lau et al savā pētījumā iekļāva tikai slimniekus ar *Forrest* Ia, Ib un Iia čūlām, ziņots ka vairāk par trešdaļu gadījumu sastop *Forrest* Ib čūlas.

Nykanen et al pētījumā *Forrest* Ia un Ib klases čūlas tika novērotas lielākajai pacientu daļai (Nykanen et al., 2017; Lau et al., 2019; Laursen et al., 2014).

Mūsu pētījumā *Forrest* Ia, Ib klases čūlas bija novērotas 27% pacientu, *Forrest* Iia un Iib bija 73% slimnieku. Tas daļēji var būt izskaidrojams ar mūsu pētījuma uzbūvi, kā tanī iekļauti pacienti ar vismaz 4 stundu ilgu veiksmīgu hemostāzi. Daļa pacientu ar *Forrest* Ia, Ib čūlām, kuriem bija atkārtota asiņošana, netika ņemti mūsu pētījumā. Cits atšķirības iemesls varētu būt laiks, starp asiņošanas sākumu un hospitalizāciju, kas var atšķirties dažādās valstīs un netika pētīts šinī reizē. Vel viens, bet ne mazāk svarīgs atšķirības iemesls – ir ārsta interpretācijas ieradumi, kā piemēram liels receklis čūlas krāterī ar minimālu sangvināciju zem tā var interpretēt gan kā *Forrest* Ib, gan kā *Forrest* Iia.

Nemot vērā, kā mēs neatradām korelāciju starp *Forrest* klasifikāciju un atkārtotās asiņošanas biežumu, bet kalpo, ka riska noteicošs faktors kombinācijā ar *Rockall* skalu, nepadara mūsu pētījuma kohortu atšķirīgu no citiem analogiskiem pētījumiem.

11.3. Atkārtotas asiņošanas riska izvērtēšana

Riska izvērtēšana ir neatņemama daļa no aprūpes stratēģijas pacientiem ar NVGDA. Mirstība pie šīs patoloģijas svārstās starp 5 – 10%. Neskatoties uz endoskopijas, ķirurģijas un invazīvās radioloģijas attīstību, atkārtotas asiņošanas biežums joprojām sasniedz 20%. Riska faktoru identifikācija un augstas atkārtotas asiņošanas riska paredzēšana ir viena no iespējām uzlabot iznākumus šiem slimniekiem. Tas īpaši aktuāls pacientu grupā kuri ir “*poor candidates*” ķirurģiskai ārstēšanai (Wong et al., 2011; Mirsadraee et al., 2011; Camus et al., 2016; Lieberman et al., 1984).

Vairāki kritēriji ir ieteikti, lai identificētu augsta un zema riska pacientus. Tie ir kritēriji, kuri raksturo fizioloģisku atbildi uz asiņošanu un cirkulējošā tilpuma zudumu (miera tahikardija, hipotensija <100 mmHg), endoskopiskā atradne (čūlas izmērs un klase) (Camus et al., 2016; Gralnek et al., 2008).

Pasaulē plašu atzinību ieguva *Glazgow-Blatchford* skala, kura rekomendēta iznākumu prognozēšanai un endoskopiskās terapijas nepieciešamības izvērtēšanai pacientiem ar NVGIA (Gralnek et al., 2015; Greenspoon and Barkun, 2010; Martinez-Cara et al., 2016; Stanley et al., 2017; Bryant et al., 2013; Mokhtare et al., 2016

Rockall skala tiek aprēķināta pēc klīniskiem rādītājiem un endoskopiskās atradnes (Gralnek et al., 2008; Rockall et al., 1996). *Glazgow-Blatchford* un *Rockall* skalām ir augsta jūtība atkārtotas asiņošanas riska novērtēšanā (Camus et al., 2016; Martinez-Cara et al., 2016).

Mūsu apstākļos, atkārtotās asiņošanas gadījumu novērošana atšķiras no *Forrest* klasifikācijā prognozējamiem (Tabula Nr. 12.).

Tabula Nr. 12. Atkārtotas asiņošanas biežums atkarībā no Forrest klases

<i>Forrest</i> klasifikācija	Literatūrā aprakstīts atkārtotas asiņošanas risks, %	Pētījumā novērotais atkārtotas asiņošanas risks, %
<i>Forrest Ia</i>	90	13,6
<i>Forrest Ib</i>	50	25
<i>Forrest IIa</i>	25-30	15,8
<i>Forrest IIb</i>	10-20	18,2

Mūsu pētījuma dati liecina, ka *Rockall* punktu skaits ≥ 5 asociējas ar augstāku atkārtotas asiņošanas risku slimniekiem ar *Forrest Ia-IIb* klases čūlu. Tā kā visiem pētījuma pacientiem asiņošanas avots bija endoskopiski pierādīta asiņojoša čūla, kas atbilst 3 punktiem pēc *Rockall* skalas, tika izslēgti pacienti ar asiņošanu no maligna procesa un ar terminālam saslimšanam, pilns *Rockall* rādītājs bija atkarīgs no klīniskā novērtējuma.

Papildu *Rockall* rādītāja sadalījuma analīze atklāja, ka mūsu pētījumā analizētiem pacientiem *Rockall* punktu skaits svārstījās starp 6 un 8. Lielākajai daļai pacientu abās grupās *Rockall* punktu skaits bija 7 preti *Rockall* punktu skaitam 5, kas bija sagatavošanas etapā. Jāpiekrīt Vācu kolēģiem, kā *Rockall* punktu skaits 6 būtu kritērijs, kuru kombinācija ar *Forrest* I-IIb jāuzskata, kā punkts, kad var apspriest embolizācijas iespējamību (Tabula Nr.13.)

Tabula Nr. 13. Klīniskā (preendoskopiskā) un pilnā (postendoskopiskā) *Rockall* skala (atkārtotas nevarīgozas asiņošanas risks pēc EGDS)

Kritērijs	Punkti
Vecums	
<60	0
60-79	1
>80	2
Šoks	
Pulss >100x/min	1
Sistoliskais TA <100mmHg	2
Blakussaslimšanas	
Išēmiska sirds slimība Sirds mazspēja Citas nopietnas saslimšanas	2
Nieru mazspēja Aknu nepietiekamība Metastātisks audzējs	3
Endoskopiska diagnoze	
Bez atradnes, <i>Mallory-Weiss</i>	0
Peptiska čūla, erozīva gastropātija, ezofagīts	1
Audzējs	2
Endoskopiskā atradne	
Tīra čūlas pamatne Plakans pigmentēts plankums	0
Asins augšējā GI traktā Aktīva asiņošana Redzams asinsvads, receklis	2

Mille et al savā pētījuma pielietoja P-TAE pacientiem ar *Forrest* Ia-IIc klases čūlām un *Rockall* punktu skaitu ≥ 6 (*Mille et al.*, 2015).

11.4. Preventīvā embolizācija

Pieņemot lēmumu par terapijas taktiku, tika ņemti vērā tādi faktori kā hemoglobīna līmenis, čūlas izmērs, arteriālais asinsspiediens, sirdsdarbības frekvence un ASA klase.

TAE var pielietot kā asiņošanas kontroles metodi pēc neveiksmīgas endoskopiskās hemostāzes vai atkārtotas asiņošanas profilakses pēc veiksmīgas endoskopiskās terapijas (*Nykanen et al.*, 2017; *Lau et al.*, 2019). Augsts atkārtotas asiņošanas risks pēc endoskopiskās hemostāzes un kritisks fizioloģisks stāvoklis kopā ar nopietnām blakusslimībām bija raksturīgas īpašības arī mūsu pētījumā. Šie faktori noteica augstu perioperatīvu risku un lika izvēlēties mazāk agresīvu TAE pret ķirurģisku ārstēšanu. Mūsu pētījuma datu analīze demonstrēja, ka P-TAE samazina atkārtotas asiņošanas risku un ķirurģiskās iejaukšanās nepieciešamību pat samēra smagākiem pacientiem nekā kontroles grupā.

Pēdējie Eiropas un Āzijas pētījumi demonstrē līdzīgus rezultātus (*Lau et al.*, 2019; *Mille et al.*, 2015).

Mēs izvēlējamies pielietot proksimālu embolizāciju vairāku iemeslu dēļ:

- ātrāka un vienkāršāk veicama;
- nav nepieciešama precīza čūlas lokalizācijas iezīmēšana;
- ekonomiski izdevīgāk.

Kā rezultāts – nav konstatēta ne viena išēmiska komplikācija!

Atkārtotas asiņošanas samazināšana pēc preventīvas embolizācijas mūsaprāt izskaidrojamā ar plūsmu reducējošo efektu čūlas zonā. Tas samazinot spiedienu konkrētā apasiņošanas baseinā ļāva izveidoties stabilam trombam, bet saglabāta kapilāra plūsma pasargāja no audu išēmijas.

Smagiem pacientiem, kuriem augsta riska čūlas dēļ, tomēr būtu nepieciešama operatīva ārstēšana, PTAE ļauj iegūt laiku pacienta sagatavošanai operatīvai terapijai.

Turpmākie pētījumi varētu būt vērsti uz embolizācijas tehnikas precizēšanas un aģentu izpēti.

11.5. Transfūzijas

Šī pētījuma dati liecina, ka pacientiem pēc P-TAE bija nepieciešams pārliet divreiz vairāk EM nekā pacientiem no kontroles grupas. To var izskaidrot ar zemāku hemoglobīna līmeni iestāšanās brīdī PE+ grupā salīdzinot ar PE- grupu. *Mille et al* rezultāti bija līdzīgi un atklāja, ka pacientiem pēc P-TAE bija nepieciešams pārliet vidēji 3,9 EM vienības, bet pacientiem, kuriem bija veikta tikai endoskopiska hemostāze - 1,7 EM vienības. Autori aprakstīja endoskopiskās ārstēšanas grupu, kā salīdzinoši veselāku

(Mille et al., 2015). *Lau et al* ziņo par vidēji 2 EM vienību nepieciešamību abās grupās. *Laursen et al* sava pētījuma rezultātos novēroja, ka TAE grupas slimniekiem bija pārlietas 4,3 EM vienības un kontroles grupā mediāna bija 4,9 EM vienības, bet statistiski ticama atšķirība netika konstatēta (Lau et al.,2019). Tomēr nav skaidrs iemesls kādēļ SSP pārļiešanas nepieciešamība bija lielāka kontroles grupā. Citu autoru skaidrojumi, ka kontroles grupai bija augstāks INR, ar šī pētījuma rezultātiem netika apstiprināti. Rezultāti neuzrādīja ticamas INR atšķirības abās grupās. Iespējams, kā aiz neesoša defenētīva hemostāzes kontroles grupā (PE-), SSP pārļiešanu izmantoja lielākos apjomos.

Nākotnē tas būtu viens no pētnieciskiem aspektiem. Būtu jāizstrādā transfūzijas protokols ar skaidri definētām indikācijām asins un tam preparātu transfūzijām.

11.6. Pētījuma rezultāti salīdzinājumā ar pasaules datiem

Atkārtotas asiņošanas incidence pēc P-TAE ir izšķirošs iznākums. *Lau et al* ziņo par atkārtotu asiņošanu 6,2% slimnieku pēc P-TAE un 11,4% slimnieku pēc standarta ārstēšanas bez statistiski ticamas atšķirības. *Laursen et al* pētījuma dati liecina par atkārtotu asiņošanu 4% gadījumu pēc TAE un 14% kontroles grupā (Lau et al.,2019; Laursen et al.,2014).

Mūsu rezultāti demonstrē statistiski ticami zemāku atkārtotas asiņošanas biežumu pacientiem PE+ grupā -3,4% un 16,2% PE- grupā.

Ķirurģiska ārstēšana bija pēdējā ārstēšanas iespēja 2 pacientiem, kuriem attīstījās atkārtota asiņošana pēc P-TAE, kas ir ievērojami zemāk nekā kontroles grupā, kurā operācija atkārtotas asiņošanas dēļ bija nepieciešama 35 pacientiem.

ITN pavadīto dienu skaits un mirstība mūsu pētījumā starp grupām neatšķiras. Līdzīgus rezultātus demonstrē arī (Nykanen et al.,2017; Lau et al.,2019).

Laursen et al ziņo par īsāku stacionēšanās ilgumu pacientiem pēc TAE (Laursen et al.,2014).

Mūsu izvēlēta stratēģija rezultējas ar mortalitāti 5,7% PE+ un 8,5% PE- grupās, līdzīgus rezultātus demonstrē arī citi pasaules autoru darbi (Nykanen et al., 2017; Lau et al., 2019; Laursen et al., 2014).

12. Pētījuma trūkumi

Lielākais pētījuma trūkums bija randomizācijas trūkums, jo mūsu centrā invazīvā radioloģija un invazīvās radioloģijas personāls nav pieejams naktīs un brīvdienās.

Pacientu sadalījuma disproporcija ir nākamais trūkums. Taču, uzlabojot invazīvās radioloģijas pieejamību, varētu spriest par randomizēta kontroles pētījuma veikšanu.

13. Secinājumi

Preventīva transarteriāla embolizācija ļauj samazināt atkārtotas asiņošanas risku pacientiem ar asiņošanu no peptiskām gastroduodenālam čūlam no 16,2% līdz 3,4%.

Preventīvas transarteriālas embolizācijas pielietošana ļauj divreiz samazināt nepieciešamību pēc svaigi saldētas plazmas pārlietas.

Preventīvas transarteriālas embolizācijas pielietošana, pacientiem ar augstas atkārtotas asiņošanas risku, ļauj samazināt nepieciešamību pēc ķirurģiskas ārstēšanas. Tas samazina ķirurģiskas ārstēšanas komplikācijas riskus un atvieglo slimnieku reintegrāciju sabiedrībā.

Preventīvas transarteriālas embolizācijas pielietošana ļauj samazināt mirstību.

Pētījums apstiprināja *Glasgow – Blatchford* un *Rockall* riska skalas vērtējumu un pielietošanas nepieciešamību.

14. Praktiskās rekomendācijas.

Aprūpējot pacientu ar asiņošanu no augšējā gastrointestinālā trakta, jānosaka *Glasgow – Blatchford* un *Rockall* skalas. Izmantojot šīs skalas, ārsts skaidri zinās EGDS nepieciešamību un tās vēlamos termiņus. Varēs noteikt atkārtotas asiņošanas risku, pieņemt lēmumu par hospitalizācijas nepieciešamību un izstrādāt plānu labākai ārstēšanas taktikai. Šis lēmums būtu neatkarīgs no ārsta pieredzes un kvalifikācijas, bet balstīts uz zinātniskiem pētījumiem, atbilstu pasaulē pieņemtām rekomendācijām un būtu drošākais pacientam.

RAKUS “Gaiļezers” pielietojamais algoritms ir sekojošs:

- Ja *Glasgow – Blatchford* skalas punktu skaits ir ≤ 8 , ir nepieciešama neatliekama EGDS;
- Endoskopiski verificēta augsta riska čūla, *Forrest* I un IIa,b un *Rockall* punktu skaits ≤ 4 , prasa pacienta stāvokļa monitoringu;
- Smagiem, somatiskiem pacientiem ($ASA \geq 4$) ar augsta riska čūlu, ārstu konsilijs pieņem lēmumu par preventīvas embolizācijas pielietošanu;
- Praksē ieteicamā formula: **FI-IIb + Rockall ≥ 6 + ASA ≥ 4 = P-TAE.**

15. Darba aprobācija.

Darbs izstrādāts RAKUS Gaiļezers Vispārējās un Neatliekamas ķirurģijas klīnikā. Šinī laikā periodā klīnikā darbā praksē tika ieviesta riska skalu pielietošana ikdienas praksē, standartizēta pacientu aprūpe, kuri hospitalizējas ar asiņošanu no gastrointestināla trakta.

Promocijas darbs izskatīts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes ķirurģijas katedras sēdē 2021. gada. 11. martā un pieņemts Latvijas Universitātes Medicīnas, farmācijas un bioloģijas promocijas padomē.

Izstrādātas Gremošanas trakta endoskopiskās palīdzības organizācijas kārtība SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāros.

Darba rezultāti tika iekļauti meta analīzē, kuru bija veikusi ASV kolēģi, pētot pasaules pieredzi par preventīvas embolizācijas pielietošanu pacientiem ar asiņojošu peptisku čūlu pēc sekmīgas endoskopiskas hemostāzes. Šī pētījuma secinājumi – “Preventīva embolizācija ir droša metode kura samazina atkārtotas asiņošanas risku, ķirurģijas nepieciešamību un mirstību”, pilnīgi sakrīt ar mūsu pētījumā rezultātiem (Qian Yu, Chenyu Liu et al, 2021).

Izmantotā literatūra

1. Ang, D., Teo, E. K., Tan, A., Ibrahim, S., Tan, P. S., Ang, T. L., & Fock, K. M. A comparison of surgery versus transcatheter angiographic embolization in the treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding uncontrolled by endoscopy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2012 24(8), 929–938. doi:10.1097/MEG.0b013e32835463bc
2. Atkinson S., Donnelly M., Dworzynski K., Forbes-Young R., Gomez C., Greer D., Gulhane L., Halligan K., Hauser M., Higgins B., Kefalas P., Kelsey A., Laramie P., McPherson S., McCord M., Palmer K., Patch K., Pollit V., Varghese J., Vaughan M., Wonderling D., *Acute upper gastrointestinal bleeding. Management. Clinical Guideline: Methods, evidence and recommendations* London: National Clinical Guideline Centre (NCGC) 2012 [viewed 19 May 2016] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327387/>
3. Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011 Jul;34(2):166-171. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04708.x.
4. Barkun, A. N., Bardou, M., Kuipers, E. J., Sung, J., Hunt, R. H., Martel, M., ... International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of internal medicine*. 2010, 152(2), 101–113. doi:10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
5. Beggs, A. D., Dilworth, M. P., Powell, S. L., Atherton, H., & Griffiths, E. A. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2014, 7, 93–104. doi:10.2147/CEG.S56725
6. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2015, 6(4), 172–182. doi:10.4292/wjgpt.v6.i4.172
7. Bonheur J.L. *Gastrinoma*. New York City: WebMD Pieejams: <https://emedicine.medscape.com/article/184332-overview>
8. Bryant, R. V., Kuo, P., Williamson, K., Yam, C., Schoeman, M. N., Holloway, R. H., & Nguyen, N. Q. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013, 78(4), 576–583. doi:10.1016/j.gie.2013.05.003
9. Camus, M., Jensen, D. M., Kovacs, T. O., Jensen, M. E., Markovic, D., & Gornbein, J. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA: large ulcers do worse. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016, 43(10), 1080–1089. doi:10.1111/apt.13591

10. Cerulli, M.A. *Upper Gastrointestinal Bleeding Clinical Presentation*. New York City, NY: WebMD
Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/187857-clinical#b3>
11. Chung, C. S., Chiang, T. H., & Lee, Y. C. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *The Korean journal of internal medicine*. 2015, 30(5), 559–570. doi:10.3904/kjim.2015.30.5.559
12. Clarke, M. G., Bunting, D., Smart, N. J., Lowes, J., & Mitchell, S. J. The surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: a 12-year experience. *International journal of surgery (London, England)*. 2010,8(5), 377–380. doi:10.1016/j.ijso.2010.05.008
13. Dacha, S., Ravzi, M., Massaad, J., Cai, Q., Wehbi, M. Hypergastrinemia. *Gastroenterology Report, Oxford Academic*. 2015, Aug; 3(3): 201–208. doi: 10.1093/gastro/gov004
14. Duvnjak, S., & Andersen, P. E. The effect of transcatheter arterial embolisation for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Danish medical bulletin*. 2010, 57(3), A4138.
15. Eriksson LG, Ljungdahl M, Sundbom M, Nyman R. Transcatheter arterial embolization versus surgery in the treatment of upper gastrointestinal bleeding after therapeutic endoscopy failure. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:1413–18 doi: 10.1016/j.jvir.2008.06.019
16. Feldman M., Friedman S.L., Brandt J.L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Tenth Edition*. Philadelphia: ELSEVIER, 2016. – 2616p. ISBN: 978-1-4557-4692-7
17. Feldman, M., Friedman, L. S., Brandt, L. J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Tenth Edition*. In: Savides, T. J., Jensen, D. M. *Gastrointestinal bleeding*. Amsterdam: Elsevier, 2016 Chapter 20, 297-335.e10. ISBN: 9780323295772
18. Goldman, L., Schafer, A. I. *Goldman-Cecil Medicine 25th Edition*. In: Kuipers, E. J., Blaser M. J., *Acid Peptic Disease*. Amsterdam: Elsevier, 2016 139,908-918.e2. ISBN: 9781455750177
19. Gralnek, I. M., Barkun, A. N., & Bardou, M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *The New England journal of medicine*. 2008, 359(9), 928–937. doi:10.1056/NEJMra0706113
20. Gralnek, I. M., Dumonceau, J. M., Kuipers, E. J., Lanas, A., Sanders, D. S., Kurien, M., ... Hassan, C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015, 47(10), a1–a46. doi:10.1055/s-0034-1393172
21. Greenspoon, J., & Barkun, A. A summary of recent recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010, 120(9), 341–346.
22. Huang, T. C., & Lee, C. L. Diagnosis, treatment, and outcome in patients with bleeding peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infections. *BioMed research international*. 2014, 658108. doi:10.1155/2014/658108

23. Iwamoto, J., Saito, Y., Honda, A., & Matsuzaki, Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World journal of gastroenterology*. 2013, 19(11), 1673–1682. doi:10.3748/wjg.v19.i11.1673
24. Kyaw, M., Tse, Y., Ang, D., Ang, T. L., & Lau, J. (2014). Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endoscopy international open*. 2014, 2(1), E6–E14. doi:10.1055/s-0034-1365235
25. Laine L. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *The New England Journal of Medicine*. 2016, 374:2367-76. doi: 10.1056/NEJMcp1514257
26. Laine, L., Jensen, D. M. Management of patients with ulcer bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2012, 107(3), 345–361. doi:10.1038/ajg.2011.480
27. Lanás, A., García-Rodríguez, L. A., Polo-Tomás, M., Ponce, M., Alonso-Abreu, I., Perez-Aisa, M. A., Garcia, S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *The American journal of gastroenterology*. 2009, 104(7), 1633–1641. doi:10.1038/ajg.2009.164
28. Lau, J. Y., Sung, J. J., Lam, Y. H., Chan, A. C., Ng, E. K., Lee, D. W., Chung, S. C. (1999). Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *The New England journal of medicine*. 1999, 340(10), 751–756. doi:10.1056/NEJM199903113401002
29. Lau, J., Pittayanon, R., Wong, K. T., Pinjaroen, N., Chiu, P., Rerknimitr, R., Holster I. L., Kuipers E. J., Wu K.C., Au K.W.L., Chan F.K.L., Sung, J. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut*. 2019, 68(5), 796–803. doi:10.1136/gutjnl-2018-316074
30. Laursen, S. B., Hansen, J. M., Andersen, P. E., & Schaffalitzky de Muckadell, O. B. Supplementary arteriel embolization an option in high-risk ulcer bleeding--a randomized study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014, 49(1), 75–83. doi:10.3109/00365521.2013.854829
31. Lieberman, D. A., Keller, F. S., Katon, R. M., Rosch, J. Arterial embolisation for massive upper gastrointestinal tract bleeding in poor surgical candidates. *Gastroenterology* 1984;86:876e85PMID: 6608465
32. Loffroy, R. F., Abualsaud, B. A., Lin, M. D., & Rao, P. P. Recent advances in endovascular techniques for management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011, 3(7), 89–100. <http://doi.org/10.4240/wjgs.v3.i7.89>
33. Martínez-Cara, J. G., Jiménez-Rosales, R., Úbeda-Muñoz, M., de Hierro, M. L., de Teresa, J., & Redondo-Cerezo, E. Comparison of AIMS65, Glasgow-Blatchford score, and Rockall score in a European series of patients with upper gastrointestinal bleeding: performance when predicting in-

- hospital and delayed mortality. *United European gastroenterology journal*.2016, 4(3), 371–379. doi:10.1177/2050640615604779
34. Mille, M., Huber, J., Wlasak, R., Engelhardt, T., Hillner, Y., Kriechling, H., Aschenbach R., Ende K., Scharf J.G., Puls R., Stier, A. Prophylactic Transcatheter Arterial Embolization After Successful Endoscopic Hemostasis in the Management of Bleeding Duodenal Ulcer. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015, 49(9), 738–745. doi:10.1097/MCG.0000000000000259
 35. Mirsadraee S., Tirukonda P., Nicholson A., Everett S.M., McPherson S.J. Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: A systematic review. *Clinical Radiology*. 2011, 66(6):500-9 doi: 10.1016/j.crad.2010.11.016.
 36. Mokhtare, M., Bozorgi, V., Agah, S., Nikkhah, M., Faghihi, A., Boghratian, A., Shalhaf N., Khanlari A., Seifmanesh, H. (2016). Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016, 9, 337–343. <http://doi.org/10.2147/CEG.S114860>
 37. Nykänen T., Peltola E., Kylänpää L., Udd M. Bleeding gastric and duodenal ulcers: case-control study comparing angioembolization and surgery. *Scand J Gastroenterol*. 2017, 52(5):523-530. doi: 10.1080/00365521.2017.1288756.
 38. Nykanen T., Peltola E., Kylanpaa L., Udd M. Bleeding gastric and duodenal ulcers: case-control study comparing angioembolization and surgery. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(5):523-530. doi:10.1080/00365521.2017.1288756
 39. Parsons, P. E., Wiener-Kronish, J. P., Stapleton, R. D., Berra, L. *Critical Care Secrets, Sixth Edition* In: Krowsoski, L., Fagenholz, P. J. *Upper and lower gastrointestinal bleeding in the critically ill patient*. Amsterdam: Elsevier, 2019 Chapter 51, 327-336. ISBN: 9780323527897
 40. Paulsen Friedrich, Waschke Jens. Sobotta *Atlas of Human Anatomy, Fifteenth Edition*. Urban & Fischer, 2011. – 1180p. 978-0723437314
 41. Qi, X., Romerio F. G., Li, Y. *Red Blood Cell Transfusion Strategy for Upper Gastrointestinal Bleeding*. Intechopen. DOI: 10.5772/intechopen.68804. Available from: <https://www.intechopen.com/books/transfusion-medicine-and-scientific-developments/red-blood-cell-transfusion-strategy-for-upper-gastrointestinal-bleeding>
 42. Loffroy, R., & Guiu, B. Role of transcatheter arterial embolization for massive bleeding from gastroduodenal ulcers. *World journal of gastroenterology*. 2009, 15(47), 5889–5897. doi:10.3748/wjg.15.5889
 43. Qian Yu, Chenyu Liu, Mikin Patel, Osman Ahmed. Prophylactic transcatheter arterial embolisation for high-risk ulcers following endoscopic hemostasis: A meta-analysis. *Research Square* DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-111096/v1>

44. Ramaswamy, R. S., Choi, H. W., Mouser, H. C., Narsinh, K. H., McCammack, K. C., Treesit, T., & Kinney, T. B. Role of interventional radiology in the management of acute gastrointestinal bleeding. *World Journal of Radiology*. 2014, 6(4), 82–92. <http://doi.org/10.4329/wjr.v6.i4.82>
45. Rockall, T. A., Logan, R. F., Devlin, H. B., & Northfield, T. C. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996, 38(3), 316–321. doi:10.1136/gut.38.3.316
46. Rösch, J., Dotter, C. T., & Brown, M. J. Selective arterial embolization. A new method for control of acute gastrointestinal bleeding. *Radiology*. 1972, 102(2), 303–306. doi:10.1148/102.2.303
47. Saltzman, J. R. *Approach to acute gastrointestinal bleeding in adults*. Waltham, MA: UpToDate Inc, 2018 Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults>
48. Seldinger, S.I. Catheter Replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique. *Acta Radiologica* 2010 Dec 368-376. <https://doi.org/10.3109/00016925309136722>
49. Shin J.H. Recent Update of Embolization of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *Korean J Radiol*. 2012 Jan-Feb;13(Suppl 1):S31-S39. <https://doi.org/10.3348/kjr.2012.13.S1.S31>
50. Sildiroglu O., Muasher J., Arslan B., Sabri S.S., Saad W.E., Angle J.F., Matsumoto A.H., Turba U.C. Outcomes of patients with acute upper gastrointestinal nonvariceal hemorrhage referred to interventional radiology for potential embolotherapy *J Clin Gastroenterol*. 2014, Sep;48(8):687-92. doi: 10.1097/MCG.0000000000000181
51. Sostres, C., Gargallo, C. J., & Lanás, A. Interaction between Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: old question new insights. *World journal of gastroenterology*. 2014, 20(28), 9439–9450. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9439
52. Spiliopoulos S., Inchingolo R., Lucatelli P., Iezzi R., Diamantopoulos A., Posa A., Barry B., Ricci C., Cini M., Konstantos C., Palialexis K., Reppas L., Trikola A., Nardella M., Adam A., Brountzos E. Transcatheter Arterial Embolization for Bleeding Peptic Ulcers: A Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018, Sep;41(9):1333-1339.
53. Stanley A.J, Laine L., Dalton H.R., Ngu J.H., Schultz M., Abazi R., Zakko L., Thornton S., Wilkinson K., Khor C., Murray A., Laursen S. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. International Gastrointestinal Bleeding Consortium. *BMJ*. 2017, Jan 4;356:i6432. doi: 10.1136/bmj.i6432.
54. Sung, J. J., Tsoi, K. K., Ma, T. K., Yung, M. Y., Lau, J. Y., & Chiu, P. W. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *The American journal of gastroenterology*. 2010, 105(1), 84–89. doi:10.1038/ajg.2009.507
55. Tarasconi, A., Baiocchi, G. L., Pattonieri, V., Perrone, G., Abongwa, H. K., Molfino, S., Catena, F. (2019). Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper

- gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2019, 14, 3. doi:10.1186/s13017-019-0223-8
56. Townsend C.M., Beauchamp, R.D., Evers, B.M., Mattox, K.L. Sabiston *Textbook of Surgery, Twentieth Edition*. Philadelphia: ELSEVIER, 2016. – 2176p. 9780323299879
57. Williams-Johnson, J. A., McDonald, A. H., Strachan, G. G., & Williams, E. W. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) A randomised, placebo-controlled trial. *The West Indian medical journal*, 2010, 59(6), 612–624.
58. Wong, T. C., Wong, K. T., Chiu, P. W., Teoh, A. Y., Yu, S. C., Au, K. W., & Lau, J. Y. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011,73(5), 900–908. doi:10.1016/j.gie.2010.11.024
59. Yang, Y. J., Bang, C. S., Shin, S. P., Park, T. Y., Suk, K. T., Baik, G. H., & Kim, D. J. Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea. *World Journal of Gastroenterology*. 2017, 23(14), 2566–2574. <http://doi.org/10.3748/wjg.v23.i14.2566>
60. Yap F., Omene B., Patel M., Yohannan T., Knuttinen J., Owens C., Bui C., Gaba R. Transcatheter embolotherapy for gastrointestinal bleeding: a single center review of safety, efficacy, and clinical outcomes. *Dig Dis Sci*. 2013, 58(7):1976-84. doi:10.1007/s10620-012-2547-z.

16. Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu

16.1. Tēzes un ziņojumi starptautiskos kongresos

- 16th European Congress of Trauma & Emergency Surgery May 10-12, 2015. Amsterdam, The Netherlands

“Preventive embolization after endoscopic haemostasis may reduce rate of rebleeding in high risk patients with nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage.”

A.Kaminskis, S.Stabiņa, M.Mukans, S.Rudnicka, prof.G.Pupelis, prof. V.Boka

- 8th congress of the Baltic Association of Surgeons, 10-12.09.2015, Tallin, Estonia

1. “Endovascular embolization haemostasis in patients with non variceal upper gastrointestinal haemorrhage.”

A.Kaminskis, S.Stabina, Md. P.Ivanova, S.Rudnicka M.Mukans, E.Saukane, prof. G.Pupelis, prof. V.Boka

2. “Independent mortality risk factors in patients with acute upper non-variceal gastrointestinal bleeding in Latvia.”

Maksims Mukans^{1,2}, Maija Mukane^{1,2}, Aleksejs Kaminskis^{1,3}, Igors Ivanovs^{1,3}, Agris Rudzats^{1,3}, Tatjana Klimovska^{1,3}, Evita Saukane^{1,3}, Guntars Pupelis^{1,2}

- ISET 2016 Miami, Florida, ASV (Abstract ID: 128530)

“Preventive endovascular embolization for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.”

Aleksejs Kaminskis, Patricija Ivanova, Aina Kratovska, Maksims Mukans, Anna Tolstova, Solvita Stabina, Svetlana Rudnicka, Guntars Pupelis, PhD, Prof, Viesturs Boka, MD, PhD, Prof

- 24th International congress of the EAES, Amsterdam 15-18 June 2016

“Preventive transcatheter embolization versus standard treatment of high re-bleeding risk peptic ulcers.”

Maksims Mukans, Aleksejs Kaminskis, Igors Ivanovs, Patricija Ivanova, Anna Tolstova, Tatjana Klimovska, Guntars Pupelis

16.2. Publikācijas par pētījuma tēmu

- “Preventive transarterial embolization in upper nonvariceal gastrointestinal bleeding.”

World Journal of Emergency Surgery (WJES-D-16-00149R1) 2017.

Aleksejs Kaminskis, Aina Kratovska, Sanita Ponomarjova, Anna Tolstova, Maksims Mukans, Solvita Stabiņa, Raivis Gailums, Andrejs Bernšteins, Patricija Ivanova, Viesturs Boka & Guntars Pupelis

- “Rockall score could be a reliable criterion for the selection of indications for preventive TAE in a subgroup of high-risk elderly patients after primary endoscopic haemostasis.”

Gastroenterology Research . (Dec;10(6):339-346. doi: 10.14740/gr909w. Epub) 2018

Aleksejs Kaminskis, Patricija Ivanova, Sanita Ponomarjova, Maksims Mukans, Viesturs Boka, Guntars Pupelis

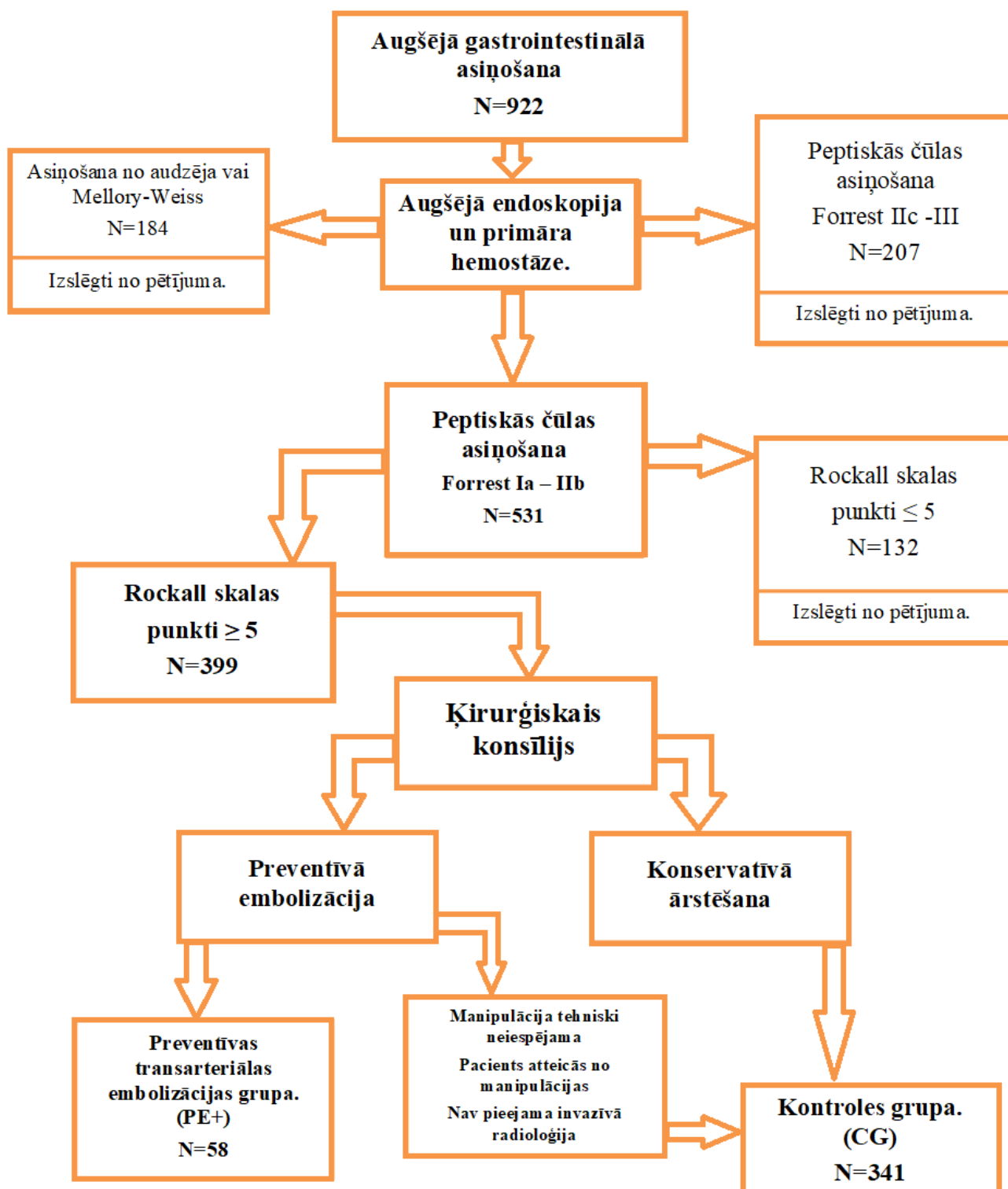
- “Endoscopic hemostasis followed by preventive transarterial embolization in high risk patients with bleeding peptic ulcer: 5-year experience.”

World Journal of Emergency Surgery (WJES-D-19-00174R1) 2019.

Aleksejs Kaminskis, Patricija Ivanova, Aina Kratovska, Sanita Ponomarjova, Margarita Ptašņuka, Jevgēnijs Demičevs, Renate Demičeva, Viesturs Boka & Guntars Pupelis

17. Pielikumi

1. Pielikums. Blokshēma. Pētījuma grupu veidošanas principi.



2. Pielikums. Pētījuma protokols.

Nr. p. k.		Augšējā KZT asiņošana	Laboratorās analīzes	Iest.	2.-4. diena	atk. asinoš.	izrakst.	
Personas dati				LEU				
Vārds, uzvārds				RBC				
Dzimums				HGB				
Personas kods, vecums gados				HCT				
Vēstures nr.				PLT				
Iestāšanās datums, laiks				UREA				
Izrakstīšanās datums				Kreatinīns				
Dienas stacionārā				Troponīns				
Dienas ITN				Protrombīns				
Asins grupa			1/2/3/4.	INR				
Rh faktors			0/1	APTL				
Anamnēzes dati + blakus slimības				Fibrinogēns				
Asiņošanas sākuma vieta	1, ārpus slimnīcas, 2. slimnīca, 3. cits stacionārs		Tromboelastogramma	0/1				
Augšējā KZT čūlas			0/1	Instrumentālā izmeklēšana + FGS				
Augšējā KZT anastomozes		0/1	EKG	1. Norma, 2. AKS 3. Aritmija 4. Blokāde 5. vadīšanas traucējumi. 6 cits				
Iepriekšējā asiņošana (reizes)			FGS, datums, laiks/8:00 – 17:00			0/1		
Anamnēzes ilgums, dienas, stundas			Diagnoze	1. čūla 2. tumors 3. erozijas 4. Mallory – Weiss 5. cits				

Smēķēšana	0/1
Alkohola lietošana pirms asiņošanas	0/1
Sirds slimība (KSS,HSM,PAH)	0/1
Aknu mazspēja	0/1
Nieru mazspēja	0/1
Elpceļu slimība (HOPS, BA, Hidrotorax, Pneimo)	0/1
Metastātisks audzējs	0/1
Cerebrālas sasilšanas (insults, endogēna)	0/1
Metabolas sasilšanas (Cukura diabēts)	0/1
ASA	1/2/3/4/5
Medikamenti	
Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi	0/1
Aspirīns	0/1
Antikoagulanti	0/1
Antiagreganti	0/1
Selektīvi serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori	0/1
Kortikosteroīdi	0/1
Citi	0/1

Čūlas lielums (mm ²) (πr^2)				
KZT daļa	1.Duodēna 2.Kuņģis 3. Barības vads 4.Anastomoze			
Lokalizācija	1.B.duoden.2.D.desc.3.Pilorus.4Prepilor5.K.korpus.6Kardija.			
Forrest klase	1. IA, 2. IB, 3.IIA, 4.IIB 5.IIC, 6 III			
Pielietotā hemostāze	1.Adren. 2.A+Koagul. 3. A+Klips. 4 Viss. 5. Nekas			
Pierādīta H. pylori				0/1
Ārstēšana papildus				
Operatīva ārstēšana/datums/laiks				0/1
Operācijas ilgums (min)				
Operācijas veids	1.Suturācija 2.Rezekcija			
Angiogrāfija/Datums/Laiks				0/1
Hemostāzes veids/mikrokaters	1.Mikrodaļiņas 2.Koili 3.Histolīme/ 0/1			
Embolizācijas artērija	1.mesenterica.inf 2.mesenterica.sup. 3.pancreatodu 4.pancreato/gastroduo 5.gastroduo 6.gast. sin 7.cits			
Transfūzijas	Iestāšanas	2.diena	3.diena	atk.asiņ
Er masa				
Plazmas vienības				
Krioprecipitāts				

2.Pielikums. Pētījuma protokols (turpinājums)

Uzņemšanas nodaļā	
GKS	
TA (mmHg)	
SF (x^{-1})	
Melēna	0/1
Hematohēzija	0/1
Sinkope	0/1
Rockall score	
Punktu skaits	
Blatchford score	
Punktu skaits	

Komplikācijas	
Atkārtota asiņošana / datums	0/1
FGS datums, laiks	
FGS, atradne(Forrest klase, lokalizācija, hemostāze)	
Exitus letalis, datums	0/1
Tiešs nāves iemesls	1.AKS 2.MODS 3.CI 4.Ca intox. 5.Hemorāģisks šoks
Nelabvēlīgs notikums stacionārā:	
Kardiālas mazspējas dekompensācija/datums	0/1
Akūta sirds išēmija/datums	0/1
Nieru mazspējas dekompensācija/datums	0/1
Akūta smadzeņu išēmija/datums	0/1

18. Pateicības

Profesoram Guntaram Pupelim kā skolotājam, zinātniskās darbības iedvesmotājam, par lielu ieguldījumu šajā pētījumā un ar to saistītajās publikācijās.

Profesoram Viesturam Bokam, zinātniska darba vadītājam, par atļauju veikt dārgas invazīvas manipulācijas pētnieciskos nolūkos, pārvaldot Rīgas Austrumu Klīnisko Universitātes Slimnīcu grūtos ekonomiskos apstākļos.

Invazīvas Radioloģijas klīnikai (Svetlanai Rudnickai, doc. Patrīcijai Ivanovai, Sanitai Ponomarjovai, Ainei Kratovskai, Andrejam Beršteinam) par neatteikšanu veikt invazīvas manipulācijas līdz šim neredzētās indikācijās – preventīvos nolūkos, aktīvu dalību pētnieciskajā darbā.

Ķirurģijas klīnikas ārstiem un rezidenti (prof. Haraldam Plaudim, doc. Vladimiram Fokinam, doc. Kristapam Atstupenam, Maksimam Mukānam, Solvitai Stabiņai, Romānam Luņinam, Jevgēnijam Demičevam, Renātei Demičevai, Margaritai Ptaņņukai, Annai Ūdrei, Annai Denovai, Annai Marijai Ļeščinskai u.c.) par dalību ārstnieciskos un pētnieciskos etapos.

Latvijas Universitātei par iespēju mācīties un pilnveidoties.

Manai ģimenei, kas mani atbalstīja šajā izaugsmes ceļā!