

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
INTERNĀS MEDICĪNAS KATEDRA

**CELIAKIJAS, ATROFISKĀ GASTRĪTA UN *H.PYLORI*
INFEKCIJAS IZPLATĪBA PACIENTIEM AR AUTOIMŪNU
VAIROGDZIEDZERA SLIMĪBU**

DIPLOMDARBS

Darba autore: Karīna Artamonova

Studenta apliecības Nr. ka08121

Darba vadītājs: Dr.med., prof. Mārcis Leja

Rīga, 2014

SATURS

KOPSAVILKUMS	4
SUMMARY	5
SAĪSINĀJUMU SARAKSTS	6
IEVADS	8
1. LITERATŪRAS APSKATS	10
1.1. Autoimūns (Hašimoto) tireoidīts	10
1.1.1. Epidemioloģija	10
1.1.2. Patogēnēze	11
1.1.3. Klīniskā aina	13
1.1.4. Diagnostika	14
1.1.5. Ārstēšana	16
1.2. Autoimūna hipertireoze (Greivsa slimība)	16
1.2.1. Epidemioloģija	17
1.2.2. Patogēnēze	17
1.2.3. Klīniskā aina	19
1.2.4. Diagnostika	19
1.2.5. Ārstēšana	19
1.3. Slimību pārklāšanās pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību	20
1.3.1. Celiakija pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību	21
1.3.1.1. Celiakija	21
1.3.1.2. Patogēnētiskā sakarība	21
1.3.1.3. Izplatība (Pētījumu apskats)	22
1.3.1.4. Celiakija pacientiem ar Greivsa slimību	24
1.3.1.5. Neārstētas celiakijas ietekme uz hipotireoidisma ārstēšanu... ..	24
1.3.2. Atrofisks gastrīts pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ..	25
1.3.2.1. Atrofisks gastrīts	25
1.3.2.2. Patogēnētiskā sakarība	25
1.3.2.3. Izplatība (Pētījuma apskats)	26
1.3.3. <i>H.pylori</i> pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību	27
1.3.3.1. <i>H.pylori</i>	27
1.3.3.2. Patogēnētiskā sakarība	27

1.3.3.3. Izplatība (Pētījuma apskats)	28
1.3.3.4. <i>H.pylori</i> pacientiem ar Greivsa slimību	28
2. MATERIĀLI UN METODEDES	30
2.1. Pētījuma grupa	30
2.2. Datu kolekcija	31
2.3. Datu apkopošana un statistiskā apstrāde	31
2.4. Ētiskie apsvērumi	32
3. REZULTĀTI	33
3.1. Celiakija un autoimūna vairogdziedzera slimība	33
3.2. Atrofisks gastrīts un autoimūna vairogdziedzera slimība	37
3.3. <i>H.pylori</i> un autoimūna vairogdziedzera slimība	42
3.4. Rezultātu kopskats	46
4. DISKUSIJA	47
4.1. Atrofisks gastrīts	47
4.2. Celiakija	49
4.3. <i>H.pylori</i>	50
4.4. Rezultātu praktiskais pielietojums	52
SECINĀJUMI	54
PATEICĪBAS	55
LITERATŪRAS SARAKSTS	56
PIELIKUMS	64
1. Pielikums. Pacientu atlasē anкета	65
2. Pielikums. Pacientu anкета	66

KOPSAVILKUMS

Ievads. Nereti vērojama pārklāšanās dažādu autoimūnu slimību starpā, tas attiecināms arī uz autoimūnām vairogdziedzera slimībām. Bez tam dažādi faktori var noteikt straujāku slimības progresiju vai sliktāku slimības gaitu, šādu faktoru vidū tiek minēta arī infekcija ar *H.pylori* un atrofiskais gastrīts.

Darba mērķis. Izpētīt celiakijas, atrofiskā gastrīta un *H.pylori* infekcijas izplatību pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību Latvijā, kā arī izdarīt secinājumus par iespējām uzlabot savlaicīgu diagnostiku un terapijas uzsākšanu.

Materiāli un metodes. Tika veikts aprakstošs retrospektīvs slimību izplatības pētījums. Pētījumam tika atlasīti pacienti ar pierādītām autoimūnām vairogdziedzera saslimšanām vai tie, kuriem par atbilstošu diagnozi liecināja izmaiņas veiktajās analizēs. Par celiakijas izplatību (seroprevalenci) tika spriests, vadoties pēc transglutamināzes IgA rezultātiem (poz. >6,4 U/ml), savukārt, par kuņģa gļotādas atrofijas klātbūtni – pēc pepsinogēnu attiecības asins plazmā (atrofijai raksturīgi Pgl/PgII \leq 3,0) un *H.pylori* infekcijas klātbūtni pēc *H.pylori* IgG rezultātiem (poz. >30 EIU).

Rezultāti. Pētījumā iekļauti 199 pacienti (177 Hašimoto tireoidīta un 22 Greivsa slimības pacienti) ar autoimūnu vairogdziedzera slimību un 1071 pacients kontroles grupā. Pētījumu grupa sastāvēja no 356 (28%) vīriešiem un 914 (72%) sievietēm, vecumā no 18 līdz 88 gadiem (vidējais vecums 48,6 gadi). Celiakijas izplatība (seroprevalence) pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību tika atrasta **1,5%** (1 no 65), kontroles grupā **2,9%** (13 no 442), $p=0,45$. Atrofiskā gastrīta izplatība (seroprevalence) pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību tika atrasta **40%** (58 no 145), kontroles grupā **11,1%** (35 no 316), $p<0,05$, OR=5,35 (95% ticamības intervāls (CI), 3,21-8,94). *H.pylori* infekcijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību tika atrasta **47,3%** (43 no 91), kontroles grupā **51,8%** (162 no 313), $p=0,45$.

Secinājumi. Pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir paaugstināta atrofiskā gastrīta izplatība. Pētījumā netika pierādīta atšķirība *H.pylori* inficētībā un celiakijas izplatībā. Ņemot vērā literatūras datus un pētījumā iegūtos rezultātus, pacientiem ar autoimūnām vairogdziedzera slimībām mērķtiecīgi jāpievērš uzmanība citu autoimūnu slimību iespējai, tai skaitā autoimūnam gastrītam.

Atslēgvārdi: Autoimūna vairogdziedzera slimība; Hašimoto tireoidīts; Greivsa slimība; Celiakija; Atrofisks gastrīts; *H.pylori*.

SUMMARY

Introduction. Often there is an overlap between the various autoimmune diseases, it also applies to autoimmune thyroid disease. In addition, a variety of factors can determine a more rapid progression of the disease or a worse course of the disease, including *H. pylori* infection and atrophic gastritis.

Aim of the study. To determine if there is a prevalence of celiac disease, atrophic gastritis or *H.pylori* infection in patients with autoimmune thyroid disease in Latvia, as well as to draw conclusions on how to improve early diagnosis and initiation of treatment.

Materials and Methods. The study design was made in a descriptive retrospective prevalence manner. Patients with known autoimmune thyroid disease and those who have carried out appropriate analysis were selected. Prevalence of celiac disease (seroprevalence) was determined according to the results of transglutaminase IgA (pos. >6.4 U/ml), prevalence of gastric mucosal atrophy - after pepsinogen ratio in plasma (atrophy is characterized by PgI/PgII \leq 3.0) and prevalence of *H. pylori* infection by the results of serum *H. pylori* IgG levels (pos. >30 EIU).

Results. The study included 199 patients (177 patients with Hashimoto thyroiditis and 22 patients with Graves disease) with autoimmune thyroid disease and 1071 patients in the control group. The study group consisted of 356 (28%) men and 914 (72%) women aged 18 to 88 years old (average age 48,6 years). Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease was found to be **1,5%** (1 of 65), in control group **2,9%** (13 of 442), $p=0,45$. Prevalence of atrophic gastritis in patients with autoimmune thyroid disease was found to be **40%** (58 of 145), in control group **11,1%** (35 of 316), $p<0,05$, OR=5,35 (95% confidence interval, 3,21-8,94). Prevalence of *H.pylori* infection in patients with autoimmune thyroid disease was found to be **47,3%** (43 of 91), in control group **51,8%** (162 of 313), $p=0,45$.

Conclusions. Patients with autoimmune thyroid disease have an increased prevalence of atrophic gastritis. The study did not prove the difference in prevalence of *H. pylori* infection and celiac disease. Taking into account the literature data and the results of the study, patients with autoimmune thyroid diseases should focus on the possibility of other autoimmune diseases, including autoimmune gastritis.

Keywords: Autoimmune thyroid disease; Hashimoto thyroiditis; Graves disease; Celiac disease; Atrophic gastritis; *H.pylori*.

SAĪSINAJUMU SARAKSTS

AGA - anti-gliadīna antivielas

ANF - antinukleārais faktors

av-TG – antivielas pret tireoglobulīnu

av-TPO – antivielas pret tireoperoksidāzi

av-TSHR – antivielas pret tireoīdstimulējošā hormona receptoriem

CagA - *cytotoxin associated gene A*/citotoksīna asociētais gēns A

CI - *confidence interval*/ticamības intervāls

CTLA-4 - citotoksiskais T limfocītu antigēns 4

ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay*/imūnfermentatīva analīze

EmA - *anti-endomysial antibody*/antiendomīzija antivielas

U/ml - vienības mililitrā

U/l - vienības litrā

FT3 - brīvais trijodtironīns

FT4 - brīvais tiroksīns

H.pylori - Helicobacter pylori

HLA - *human leukocyte antigen*/cilvēka leikocītu antigēns

IFA - iekšējā faktora autoantivielas

IgA - imūnglobulīns A

IgG - imūnglobulīns G

IL-6 - interleikīns 6

L-T4 - levotiroksīns

mg - miligrams

ng/ml - nanogrami mililitrā

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*/Nacionālais veselības un uztura pārbaudes pārskats

mU/l - milivienības litrā

OR - *odds ratio*/izredžu attiecība

p - varbūtības vērtība

PCA - *autoantibodies against parietal cells*/parietālo šūnu autoantivielas

Pg - pepsinogēns

poz. - pozitīvs

PTPN22 - *protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*/proteīna tirozīna fosfatāze, ne-receptora tips 22

pmol/l - pikomoli litrā

R - korelācijas koeficients

SD - *standard deviation*/standarta novirze

skat. - skatīt

T3 - trijodtironīns

T4 - tiroksīns

TNF-alfa - tumora nekrotizējošais faktors alfa

TPO - tireoperoksidāze

TSH - tireoīdstimulējošais hormons

TSHR - tireoīdstimulējošā hormona receptori

tTG - *tissue transglutaminase*/audu transglutamināze

WHO - *World Health Organization*/Pasaules veselības organizācija

µg/kg - mikrogrami kilogramā

µg/l - mikrogrami litrā

% - procenti

IEVADS

Nereti vairākas autoimūnas saslimšanas pacientiem pārklājas, tas attiecināms arī uz autoimūnām vairogdziedzera slimībām. Kā arī dažādi faktori var noteikt straujāku slimības progresiju vai sliktāku slimības gaitu, šādu faktoru vidū tiek minēta infekcija ar *H.pylori* un atrofiskais gastrīts.

Dažādu autoimūno slimību izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera saslimšanu ir pierādīta vairākās valstīs, rodas jautājums vai Latvijā šādas slimību kombinācijas ir tikpat izplatītas. Anglijā (Birminghema) veiktajā pētījumā autori konstatēja autoimūnas slimības 9,7% pacientu, kas slimo ar Greivsa slimību un 14,3% pacientu, kas slimo ar Hašimoto tireoidītu. Reimatoīdais artrīts starp autoimūnām saslimšanām bija sastopams visbiežāk. Relatīvais risks lielāks par 10 bija konstatēts perniciozai anēmijai, sistēmas sarkanai vilkēdei, Adisona slimībai, celiakijai un vitiligo (Boelaert et al., 2010). Boelaert un kolēģu veiktais pētījums ir viens no lielākajiem šajā jautājumā (n>3000), kurā tiek kvantificēta iespējamība diagnosticēt līdzāspastāvošas autoimūnas slimības pacientiem ar skaidri diagnosticētu autoimūnu vairogdziedzera slimību. Citu autoimūno slimību diagnosticēšanas iespējamība pasvītro skrīninga svarīgumu pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību, kuriem novēroti jauni vai nespecifiski simptomi.

Itālijā (Florence) veiktajā pētījumā tika secināts, ka viens no sešiem autoimūnā tireoidīta pacientiem slimo ar kādu neendokrīnu autoimūnu saslimšanu, no kuriem visbiežāk sastopams bija atrofisks gastrīts (34,8%), vitiligo (22,3%) un celiakija (11,0%) (Centanni et al., 2012). Šādai divu slimību kombinācijai ir lielāks medikamentu malabsorbcijas, hroniskas anēmijas, atkārtotas spontānas grūtniecības pārtraukšanās un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās risks.

Darba mērķis ir izpētīt celiakijas, atrofiskā gastrīta un *H.pylori* infekcijas izplatību pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību Latvijā, kā arī izdarīt secinājumus par iespējām uzlabot savlaicīgu diagnostiku un terapijas uzsākšanu.

Darba uzdevumi:

1. Noteikt celiakijas seroprevelenci pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību un salīdzināt iegūtos rezultātus ar celiakijas izplatību kontroles grupā (pacienti, kuri neslimo ar autoimūnu vairogdziedzera slimību).

2. Noteikt atrofiskā gastrīta izplatību (vērtējot pēc seroloģiskajiem rādītājiem) pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību un salīdzināt iegūtos rezultātus ar atrofiskā

gastrīta izplatību kontroles grupā (pacienti, kuri neslimo ar autoimūnu vairogdziedzera slimību).

3. Noteikt *H.pylori* infekcijas izplatību pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību un salīdzināt iegūtos rezultātus ar *H.pylori* infekcijas izplatību kontroles grupā (pacienti, kuri neslimo ar autoimūnu vairogdziedzera slimību).

4. Veikt aprakstošo statistisko analīzi, apskatot pacientu dzimumu un vecuma struktūru autoimūno vairogdziedzera slimību un kontroles grupā.

5. Salīdzināt iegūtos rezultātus ar pasaulē veikto pētījumu datiem.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. AUTOIMŪNS (HAŠIMOTO) TIREOIDĪTS

Hašimoto tireoidīts ir hronisks vairogdziedzera iekaisums, kas ir aprakstīts pirms vairāk kā gadsimta, neskatoties uz to, šai slimībai joprojām ir nepilnīgi definēta etiopatogēnēze izvirzot tikai hipotēzes. Hašimoto tireoidīts mūsdienās tiek uzskatīts par biežāko autoimūno saslimšanu un biežāko endokrīno traucējumu, kā arī biežāko hipotireozes cēloni. Slimībai raksturīga pakāpeniska vairogdziedzera funkciju samazināšanās un progresējoša vairogdziedzera palielināšanās. (Caturegli et al., 2014)

Hašimoto tireoidīta cēlonis ir ģenētiskās uzņēmības un vides faktoru kombinācija. Ir novērota familiāra asociācija ar Greivsa slimību, kā arī fakts, ka Greivsa slimība var attīstīties Hašimoto tireoidītā (un otrādi), liecina par šo slimību patofizioloģisko līdzību, taču ne funkcionālo līdzību. (Boelaert et al., 2010)

1.1.1. EPIDEMIOLOĢIJA

Hašimoto tireoidīts ir biežākais hipotireozes cēlonis Eiropā un Amerikas Savienotajās Valstīs cilvēkiem virs sešu gadu vecuma, ar paredzamo incidenci - 1,3% no 5000 bērniem vecumā no 11 - 18 gadiem. Pieaugušajiem gada incidence ir paredzēta 0,6-12 uz 1000 sievietēm, un 1,3-4 uz 1000 vīriešiem.

Pasaulē biežākais hipotireozes cēlonis ir joda trūkums, neskatoties uz to Hašimoto tireoidīts paliek visbiežākais spontāna hipotireoidisma cēlonis pasaules reģionos, kur joda nodrošinājums ir pietiekams. Ikgadējā Hašimoto tireoidīta incidence pasaulē novērtēta ar 0,3 - 1,5 gadījumiem uz 1000 iedzīvotājiem.

Hašimoto tireoidīta incidence sievietēm ir 10 - 15 reizes lielāka. Slimībai raksturīgākā vecuma grupa ir 30 - 50 gadi, un 10 - 15 gadus vēlāk parādās vīriešu incidences pīķis. Kopumā jāsecina, ka slimības incidence palielinās līdz ar vecumu. (Vanderpump, 2011; McLeod and Cooper, 2012)

1.1.2. PATOĢENĒZE

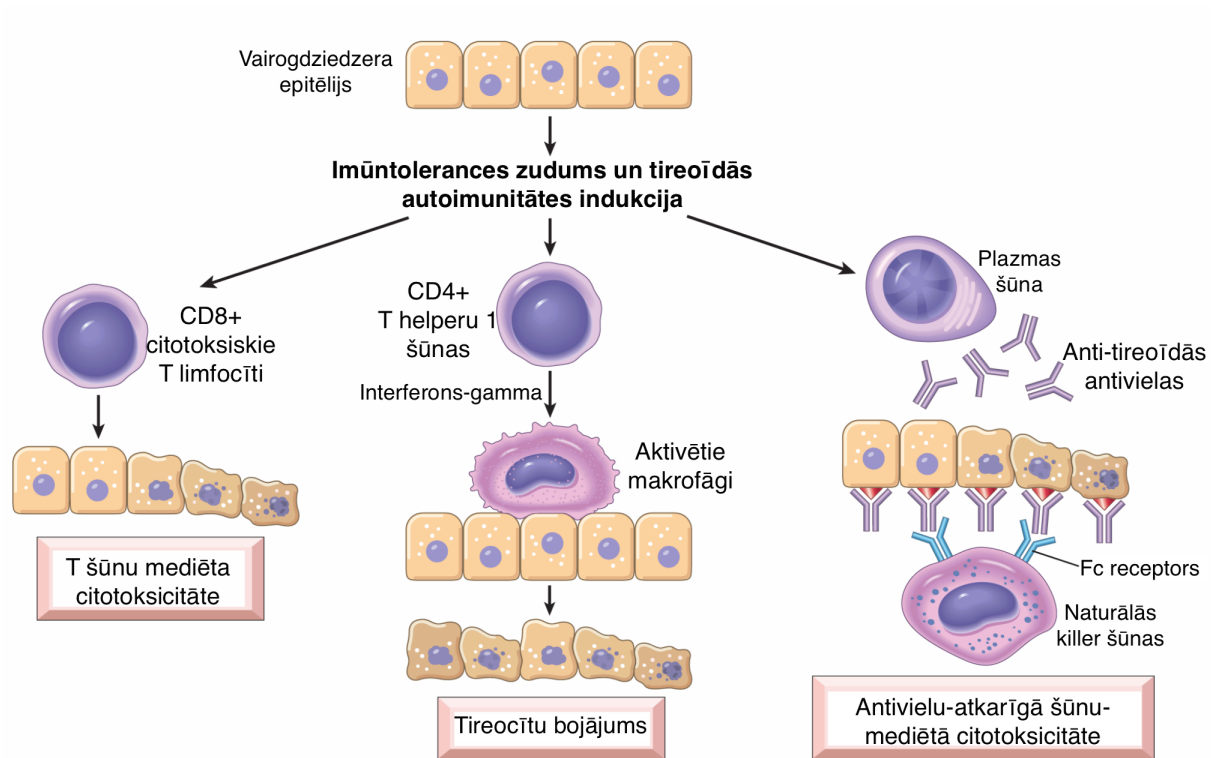
Hronisks autoimūns tireoidīts saistīts ar izmaiņām T un B limfocītos. Tireoidīta gadījumā konstatē av-TPO un av-TG titru paaugstināšanos (95% gadījumos), kas ir hroniska autoimūna tireoidīta diagnostiskie marķieri. (Latvijas endokrinologu asociācijas vadlīnijas, 2002)

Procesa pamatā ir destruktīva limfoīda vairogdziedzera infiltrācija, kas rezultējas ar dažādu pakāpju fibrozi un vairogdziedzera palielināšanos. Hašimoto tireoidīta attīstībā ir pierādīta saistība ar HLA alēlēm (HLA-DR3 un HLA-DR5), un ir dažādi mehānismi kā tie ietekmē organismu autoimūnai slimībai. Svarīgs ir T limfocītu negatīvās selekcijas kavējums, kas organismā izraisa imūntolerances zudumu. Normāli šis process nodrošina to T šūnu nobriešanas kavējumu, kuras varētu izrādīt augstu reaktivitāti pret paša organisma antigēniem, piemēram, vairogdziedzera antigēniem. (Konrāde un Ādamsone, 2012)

Zināma nozīme ir arī citiem gēniem, piemēram, citotoksiskiem T limfocītu antigēniem 4 (CTLA-4), tie ir proteīnu receptori, kuri darbojas kā imūnās sistēmas “izslēdzēji”. CTLA-4 atrodas uz T šūnu virsmas, kuras nodrošina šūnu imūno uzbrukumu uz antigēnu. Stimulējot CTLA-4 receptoru uz T šūnu virsmas tiek pārtraukta šo šūnu darbība. Ja notiek CTLA-4 gēna bojājums, ir paaugstināts risks uz autoimūnām slimībām. (Chistiakov and Turakulov, 2003)

No ārvides faktoriem ļoti svarīga nozīme ir jodam. Jods vairogdziedzera lobiņu lūmenā (koloīdā) savienojas ar tirozīniem (tirozīni ir tireoglobulīna sastāvā, un tas tiek ražots lobiņu folikulos), veidojot monojodtirozīnu un dijojodtirozīnu, kuri kombinējoties savā starpā veido T3 vai T4. Jods ir arī atbildīgs par pret tireoglobulīniem specifisko T limfocītu aktivāciju. Zinot šo joda ietekmi, neliela joda nepietiekamība rada tireoglobulīnu mazāk antigēnisku. Vīrusu vai baktēriju infekcijai kā ārvides faktoram arī ir nozīme, veidojot nespecifisku iekaisumu un šūnu nekrozi.

Jāsecina, ka, mijiedarbojoties ģenētiskiem un ārvides faktoriem notiek imūntolerances zudums, vairogdziedzera perifērajos limfmezglos diferencējas un proliferē autoreaktīvi T un B limfocīti. Limfocīti atpazīst piedāvāto autoantigēnu, un seko CD8+ citotoksisko T limfocītu proliferācija, CD4+ T limfocītu (helperu 1) proliferācija, kas secernē gamma interferonu un interleikīnu-2 un tiek aktivēti vairogdziedzerim uzbrūkošie makrofāgi. Seko arī B limfocītu proliferācija, aktivētās plazmas šūnas secernē anti-tireoīdās antivielas, pie kurām savukārt pievienosies naturālās killeru šūnas (NK šūnas). (Konrāde un Ādamsone, 2012) (skat. 1.1. attēlu)



1.1. attēls. **Autoimūnā (Hašimoto) tireoidīta patoģenēze** (Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. *Robbins Basic Pathology 9th edition*, Elsevier, 2012; 725 lpp.) Modificētā veidā no <https://www.inkling.com/read/robbins-basic-pathology-kumar-abbas-aster-9th/chapter-19/figure-197>

Hašimoto tireoidītam piemīt ievērojama saistība ar citām autoimūnām saslimšanām, piemēram, reimatoīdais artrīts, sistēmas sarkanā vilkēde, sklerodermija, vitiligo, B₁₂ vitamīna deficīta anēmija, adrenāla nepietiekamība, celiakija, 1. tipa cukura diabēts. (Wiebolt et al., 2011; Vestgaard et al., 2008)

Pētījumā, kurā vērtēja lipīdu profilus neārstētiem Hašimoto tireoidīta pacientiem tika atklātas vairākas sakarības. Pētījumā piedalījās 830 Hašimoto tireoidīta pacientu, tika novērota nozīmīga TSH seruma līmeņa paaugstināšanās un brīvā T4 seruma līmeņa samazināšanās, līdz ar pacientu vecuma palielināšanos. Papildus tika novērota TSH līmeņa pozitīva korelācija ar kopējo holesterīnu, triglicerīdiem, zema blīvuma lipoproteīniem, augsta blīvuma lipoproteīniem. Savukārt brīvā T4 līmeņiem bija negatīva korelācija pret minētajiem lipīdu parametriem. (Tagami et al., 2010)

Ir pierādīta D vitamīna trūkuma saistība pacientiem ar Hašimoto tireoidītu. Pētījumos ir noskaidrots, ka seruma 25-hidroksivitamīna-D [25(OH)D] līmeņi Hašimoto tireoidīta pacientiem ir ievērojami zemāki salīdzinot ar kontroles grupu. (Fava et al., 2009) Arī citā pētījumā tika pierādīts D vitamīna trūkums šai pacientu grupai un tika novērota korelācija

starp D vitamīna trūkumu un slimības ilgumu, vairogdziedzera apjomu un antivielu līmeņiem. Tika pētītas trīs grupas: (1) eutireoīdie pacienti ar Hašimoto tireoidītu, kuri lietoja levotiroksīnu, (2) eutireoīdie pacienti ar nesen diagnosticētu Hašimoto tireoidītu, (3) kontroles grupa. Grupai 1 bija viszemākie 25-hidroksivitamīna-D līmeņi. Smags D vitamīna trūkums (<10 ng/ml) tika konstatēts 48,3% pacientu no grupas 1, 35% grupā 2 un 20,5% kontroles grupā. (Bozkurt et al., 2013)

1.1.3. KLĪNISKĀ AINA

Hašimoto tireoidīts var noritēt bez simptomiem. Viena no pirmajām pacientu sūdzībām ir vairogdziedzera palielināšanās, tā var radīt diskomfortu un jutīgumu kakla rajonā. Vairogdziedzera tilpums parasti palielinās divas līdz trīs reizes. Izteikta struma ar fibrozi var veidoties gados veciem cilvēkiem. Slimības pašā sākumā var novērot tireotoksikozi, pacienti jūtās uzbudināti, pastiprināti svīst, parādās sirdsklauves. Šie simptomi, parasti ir maz izteikti un ilgst vidēji trīs mēnešus. Šāda simptomātika novērojama vidēji 10% pacientu, notiek vairogdziedzera destrukcija un hormonu pastiprināta nokļūšanas asinsritē. (Konrāde un Ādamsone, 2012)

Slimībai progresējot novēro hipotireozes simptomātiku: nogurums, miegainība, atmiņas un mentālie traucējumi, samazināta koncentrēšanās spēja, lēna runa, depresija, pastiprināta aukstuma sajūta (salīgums), sausa āda, svīšanas samazināšanās vai tās zudums, sausi, plāni, trausli mati vai matu izkrišana, trausli, plāni nagi, palielināta mēle, tūskainība vai pastozitāte, aizcietējumi, ķermeņa svara palielināšanās, apetītes samazināšanās, neregulāras menstruācijas, mialģija, miopātija, artralģija, parestēzijas, refleksu pavājināšanās vai to iztrūkums, bradikardija, hipertensija. Šie simptomi attīstās lēni, to intensitāte atkarīga no slimības attīstības ātruma un slimības smaguma. (Latvijas endokrinologu asociācijas vadlīnijas, 2002)

Nav šaubu par hroniska autoimūna tireoidīta saistību ar citām autoimūnām saslimšanām, piemēram Tērnera sindroma gadījumā Hašimoto tireoidītu sastop 50%, un Dauna sindroma gadījumā 20%. Nepieciešams noteikt TSH mērķtiecīgam hipotireozes skrīningam. (Aversa et al., 2014)

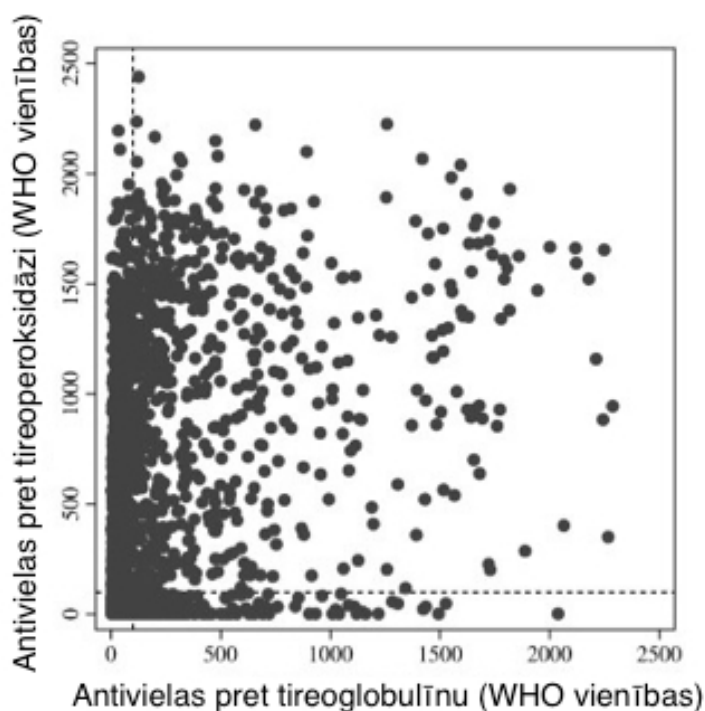
1.1.4. DIAGNOSTIKA

Hašimoto tireoidīta diagnostika balstās uz klīnisko ainu, seruma antivielu pret vairogdziedzera antigēniem klātbūtni (galvenokārt pret tireoperoksidāzi un tireoglobulīnu), un vairogdziedzera ultrasonogrāfijas datiem. Vairogdziedzera scintigrāfija vai vairogdziedzera aspirāta citoloģiskā izmeklēšana autoimūna tireoidīta diagnostikā nav nepieciešama.

Antivielas pret tireoperoksidāzi (av-TPO) mūsdienās tiek uzskatītas par labāko seroloģisko marķieri Hašimoto tireoidīta diagnostikā. Tās ir sastopamas vairāk kā 90% gadījumos. Tām ir arī perspektīva loma pēcdzemdību tireoidīta attīstībā, jo grūtnieces kurām ir av-TPO grūtniecības sākumā, ir lielāks risks hipotireozes attīstībai pirmā gada laikā pēcdzemdībam. (Caturegli et al., 2014) Tireoperoksidāzes antivielu titrs korelē ar autoreaktīvo limfocītu infiltrāciju vairogdziedzerī un vairogdziedzera ultrasonogrāfisko hipohogenitāti (Pandit et al., 2003).

Antivielas pret tireoglobulīnu (av-TG) ir mazāk jutīgas (pozitīvs tikai 60-80% pacientiem ar Hašimoto tireoidītu) un mazāk specifiskas (pozitīvi lielākai kontroles grupas pacientu daļai) salīdzinot ar av-TPO. Av-TG un av-TPO parasti tiek noteiktas vienlaicīgi, un pēc terapeitiskās intervences to svārstības ir paralēlas, tomēr viņu savstarpējā korelācija ir neliela. (Caturegli et al., 2014)

Piemēram, kohortas pētījumā ar 145 pacientiem, kuriem nesen tika diagnosticēts autoimūns hipotireoidisms, tika noteikta av-TPO un av-TG savstarpēja ($p < 0,001$) korelācija, kura bija zema ($R = 0,33$) (Carle et al., 2006). Tika analizēti 2007. - 2008. gada NHANES aptaujas, kuras testēja abas šīs antivielas vairāk kā 6200 pacientu serumos, un tika iegūta līdzīgi zema R vērtība (0,45). Kā arī Amerikas Savienotajās Valstīs Džona Hopkinša slimnīcas Imunoloģijas laboratorijā (*Johns Hopkins Hospital Immunology Laboratory*) tika analizēti aptuveni 5000 seruma paraugi un tika uzrādīta ($p < 0,0001$) korelācija starp av-TPO un av-TG, ar R vērtību tikai 0,67. (skat. 1.2. attēlu) Šajā neselektīvajā laboratorisko datu kopā 3424 no 4977 paraugiem (69%) bija negatīvi uz abiem antigēniem, 642 (13%) pozitīvi uz abiem antigēniem, 704 (14%) pozitīvi tikai uz av-TPO, un 206 (4%) pozitīvi tikai uz av-TG. (skat. 1. 2. attēlu) Šie rezultāti liek domāt, ka av-TPO un av-TG ataino dažādus autoimūno vairogdziedzera slimību aspektus. Av-TG varētu atainot slimības sākuma imūno atbildi, bet av-TPO ataino vēlāko adaptīvo imūno atbildi, tādu kā imūno eskalāciju. (Caturegli et al., 2014)



1.2. attēls. Korelācija starp tireoglobulīna antivielām un tireoperoksidāzes antivielām. Apskatīti 4977 serumu paraugi Džona Hopkinša slimnīcas Imunoloģijas laboratorijā, laika posmā no 2008-2013 gadam. Modificētā veidā no Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. "Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria". *Autoimmun Rev.* 2014;14(3):391-397. WHO - *World Health Organization*/Pasaules veselības organizācija

Ņemot vērā šo hipotēzi av-TG novērojamas slimības sākumā, taču klīnikā slimības sākums ir reti diagnosticējams. Hašimoto tireoidīta gadījumā pacientiem tiek uzstādīta diagnoze, kad ir jau noslimoti vismaz septiņi gadi. (Hutfless et al., 2011) Secinu, ka pacientiem augstāki rādītāji diagnostikas brīdī būs tieši av-TPO.

Vairogdziedzera funkcijas novērtēšanā izmanto tireoīdstimulējošā hormona (TSH) un brīvā tiroksīna (FT4) koncentrāciju serumā. TSH ir galvenais rādītājs, kurš ir jāmonitorē, tā kā tas ir sensitīvs pat uz vismazākajām vairogdziedzera hormonu izmaiņām asinsritē. Organisma vielmaiņas procesos iesaistās tikai tie T4 un T3, kas nav saistījušies ar transportolbaltumu (FT4 un FT3). Tie ir nelieli daudzumi, FT4 ir aptuveni 0,02% no visa tiroksīna daudzuma un FT3 ir aptuveni 0,3% no visa trijodtironīna daudzuma. (Caturegli et al., 2014)

Kakla ultrasonogrāfija ir biežākais izmeklējums, kas tiek veikts pacientiem ar vairogdziedzera slimību. Hašimoto tireoidīta gadījumā izmeklējumā redz samazinātu ehogenitāti. Tas izskaidrojams ar to, ka vairogdziedzera folikuli ir destruēti un aizvietoti ar limfocītiem, līdz ar to vairogdziedzera parenhīmas ehogenitāte samazinās, kļūstot līdzīgāka apkārt esošajiem muskuļiem. (Lee and Anzai, 2013)

1.1.5. ĀRSTĒŠANA

Hašimoto tireoidīta primāra un permanenta hipotireoidisma ārstēšanā izmanto sintētisko levotiroksīnu (L-T4), to lieto tablešu veidā katru dienu, visu mūžu. (Wiersinga, 2001) Medikaments tiek dozēts - 1,6-1,8 µg/kg ķermeņa svara. Tā ir simptomātiska terapija, ar mērķi normalizēt TSH. Sintētiskais tiroksīns (pirmo reizi to kristalizēja Kendalls 1915.gadā, komerciāli pieejams tas kļuva ap 1930.gadu, lielos apjomos to sāka ražot ap 1960.gadu) ir vienīgais pieejamais efektīvais medikaments Hašimoto tireoidīta terapijā. (Caturegli et al., 2014)

Uztura bagātināšana ar selēnu tiek vērtēta kā vairogdziedzera protekcija pret tā autoimūno destruktīvu, tomēr klīniskajos randomizētajos pētījumos rezultāti nav viennozīmīgi. (Köhrle, 2013)

Tireoīdektomija mūsdienās tiek veikta pacientiem kuriem parādās smaga kompresijas simptomātika palielināta vairogdziedzera dēļ. Pēc pacienta pieprasījuma operācija var tikt veikta arī kosmētisku iemeslu dēļ. Biežākais iemesls operācijai ir aizdomas par malignitāti. Hašimoto tireoidīta pacientiem tireoīdektomija nav vēlama, jo ķirurģisko komplikāciju (pārejošo un permanento) risks ir lielāks nekā pacientiem ar citu vairogdziedzera patoloģiju. (McManus et al., 2012)

1.2. AUTOIMŪNA HIPERTIREOZE (GREIVSA SLIMĪBA)

Greivsa slimība ir autoimūnas dabas saslimšana ar vairogdziedzera iesaisti. Tipiski tā tiek raksturota ar organismā cirkulējošām autoantivielām, kas piesaistās un stimulē tireoīdstimulējošā hormona receptorus (TSHR), kas rezultējas ar hipertireoidismu un strumu.

Greivsa slimībai var būt arī ekstratireoidālas manifestācijas (veidojas autoimunitāte pret antigēniem, kuri ir kopīgi gan vairogdziedzerim, gan citiem slimības skartajiem orgāniem), piemēram, Greivsa oftalmopātija. Tā tiek novērota, aptuveni, 50% pacientu. Retāk novēro lokalizētu, infiltratīvu Greivsa dermopātiju (saukta arī par *pretibial myxedema*). Precīza slimības etioloģija nav zināma, toties svarīga tiek uzskatīta vides faktoru un ģenētiskās uzņēmības mijiedarbība. (Menconi et al., 2014)

1.2.1. EPIDEMIOLOĢIJA

Greivsa slimība ir viena no biežākajām ar autoimunitāti saistītajām saslimšanām, kur ikgadējā aptuvenā incidence ir 14 gadījumi uz 100 000. (Cooper and Stroehla, 2003) Valstīs bez joda trūkuma slimība tiek diagnosticēta 70-80% no visiem tireotoksikozes gadījumiem. (Abraham-Nordling et al., 2011). Līdzīgi kā lielākajā daļā autoimūno saslimšanu, Greivsa slimība biežāk sastopama sievietēm nekā vīriešiem ar attiecību 5:1. Šī slimība skar visas vecuma grupas, ieskaitot bērnus, lai gan incidences pīķis ir starp 50 un 60 gadiem. (McLeod and Cooper, 2012) Etniskās atšķirības Greivsa slimības incidencē nav konsekventi izpētītas. (Weetman, 2000)

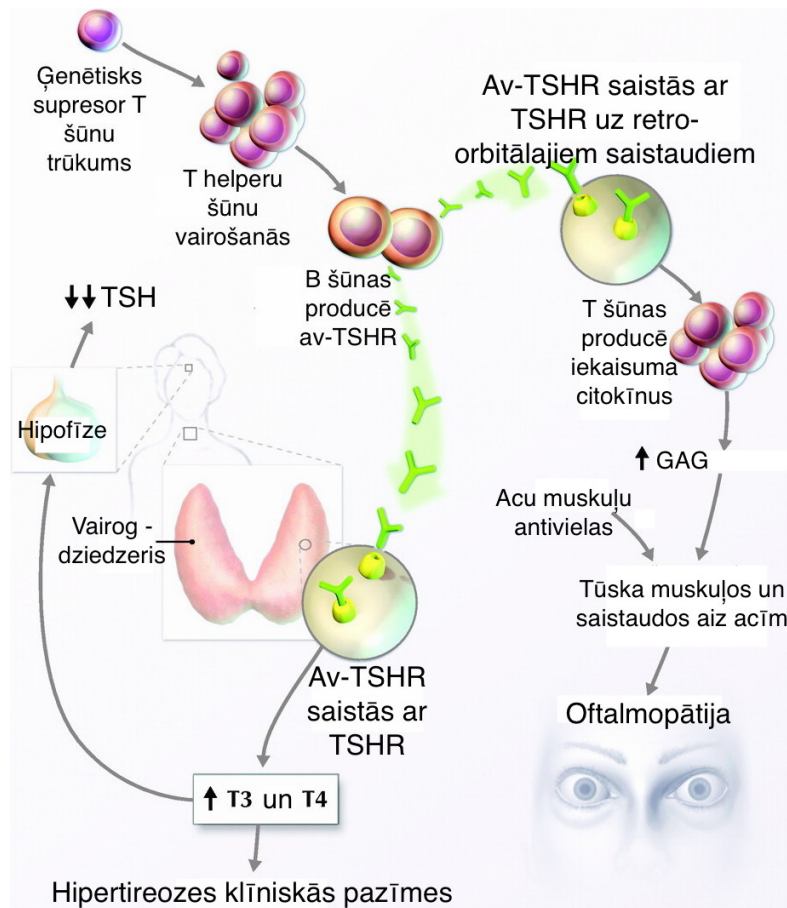
1.2.2. PATOĢENĒZE

Greivsa slimības attīstībā vieni no svarīgākajiem cēloņiem ir ģenētiskie faktori. Gluži kā citās autoimūnās saslimšanās, ģenētiskā uzņēmība Greivsa slimībai ir asociēta ar noteiktiem cilvēka leikocītu antigēnu (HLA) haplotipiem, īpaši HLA-DR3 un DR2, un ar polimorfismu gēnos, kas kodē inhibējošos T šūnu receptorus CTLA-4 un tirozīna fosfatāzi PTPN22. PTPN22 ir proteīns, kas nodrošina signāla transdukciju no šūnas ārpusē līdz šūnas kodolam, šie signāli norīko šūnu augšanai, nobriešanai un diferencēšanai. PTPN22 proteīns ir arī iesaistīts signalizēšanā, kas palīdz kontrolēt imūnās sistēmas T šūnu aktivitāti. (Jacobson and Tomer, 2007).

Greivsa slimības pacientiem ir biežāka perifēro asiņu mononukleāro šūnu konvertāze uz CD34+ fibrocītiem salīdzinot ar kontroles grupu. Šīs šūnas iespējams iesaistās slimības patofizioloģijā un oftalmopātijas izveidē akumulējoties orbitālajos audos un producējot iekaisuma citokīnus, ieskaitot TNF-alfa un IL-6. (Douglas et al., 2010) (skat. 1.3. attēlu)

Hipertireoidisms un struma Greivsa slimības gadījumā rodas vairogdziedzera stimulācijas dēļ, ko izraisa av-TSHR. Šo antivielu produkcija primāri notiek pašā vairogdziedzerī, ko varētu izraisīt ģenētisks supresor T šūnu trūkums. (skat. 1.3. attēlu)

Ir pierādījumi kas sasaista Greivsa slimību ar Hašimoto tireoidītu. Abas slimības var izpausties vienas ģimenes ietvaros vai vienlaicīgi izpausties vienam pacientam. Greivsa



1.3. attēls. **Autoimūnās hipertireozes (Greivsa slimība) patoģenēze.** Modificētā veidā no Ginsberg. J. "Diagnosis and management of Graves' disease". *Can Med Assoc J.* 2003 Mar 4;168(5): 575-585. T3-trijodtironīns; T4-tioksīns; TSH-tireoīdstimulējošais hormons; TSHR - tireoīdstimulējošā hormona receptors; av-TSHR – tireoīdstimulējošā hormona receptoru antivielas; GAG-glikozaminoglikāni:

slimības pacientiem var būt Hašimoto tireoidīta predominantās antivielas (av-TPO un av-TG). Šīs antivielas var sasaistīties ar TSHR, un šos receptorus nestimulēt, bet gan bloķēt. Šāds mehānisms ir novērojams reti, ja šis process notiek - pacientam ar Greivsa slimību var novērot spontānu uzlabošanos. (Ginsberg, 2003)

Pastāv šāda hipotēze Greivsa oftalmopātijas patoģenēzei - imūnā atbilde uz TSH receptoru līdzīgiem olbaltumiem orbitālajos saistaudos iesāk citokīnu formēšanu, kas stimulējot liek orbitālajiem fibroblastiem producēt hidrofilus glikozaminoglikānus, kas rezultējas ar paaugstinātu osmotisko spiedienu, ekstraorbitālo muskuļu tilpuma palielināšanos, šķidruma akumulāciju un klīnisku oftalmopātiju. Kā arī acu muskuļu antigēni, piemēram, mitohondriālā sukcināta dehidrogenāzes flavoproteīna (Fp) subvienība, G2s un FOX P1 proteīns, ir aprakstīti oftalmopātijas izveides procesā un to attiecīgās antivielas var kalpot kā slimības diagnostikas marķieri. (Mizokami et al., 2004) (skat. 1.3. attēlu)

1.2.3. KLĪNISKĀ AINA

Greivsa slimība ir orgānu-specificiska autoimūna saslimšana, kas skar vairogdziedzeri, acis, ādu un locītavas, kā arī vairogdziedzera hormoni skar lielāko daļu orgānu izraisot plaša spektra simptomātiku. Simptomi, kas rodas paaugstinātas vairogdziedzera hormonu cirkulācijas dēļ, izpaužas kā hipertireoze. Visbiežākie simptomi - nervozitāte (80-95%), paātrināta sirdsdarbība (65-99%), svīšana (50-90%), karstuma nepanesamība (40-90%), svara zudums (50-85%), nogurdināmība (45-85%), aizdusa (65-80%), ģībšana (50-80%), oligomenoreja (45-80%), palielināta apetīte (10-65%), diareja (10-30%). Veciem cilvēkiem šie simptomi var būt mazāk izteikti vai neparādīties vispār, šajā gadījumā biežāk novērojama apātija, letarģija, un kardiovaskulārās sistēmas iesaite. (Cooper, 2003)

1.2.4. DIAGNOSTIKA

Greivsa slimības diagnozi var apstiprināt nosakot serumā av-TSHR, diagnosticējot oftalmopātiju un/vai dermapātiju, nosakot difūzi paaugstinātu radioaktīvā joda uzņēmību veicot radioaktīvā joda uzņēmības testu (mūsdienās šī nav prioritāra metode Greivsa slimības diagnostikā).

TSH ir iniciālais skrīninga tests, ja ir aizdomas par hipertireozi, tomēr FT4 noteikšana ir stingri ieteicama adekvātai diagnozes apstiprināšanai. Pacienta pilnvērtīgai izmeklēšanai, veicot pirmreizēju skrīningu, iesaka noteikt arī FT3. Av-TSHR ir nosakāmas 98% neārstētas Greivsa slimības gadījumā. Šīs antivielas ir svarīgas Greivsa slimības un tireotoksikozes diferenciāldiagnostikā. Tās izslēdz citus tireotoksikozes iemeslus un aptiprina Greivsa slimību. (Bahn et al., 2011)

1.2.5. ĀRSTĒŠANA

Greivsa slimības ārstēšana notiek vadoties pēc pacienta vecuma, hipertireoidisma smaguma, strumas izmēra, oftalmopātijas esamības un izteiktības, kā arī pacienta personīgajām vēlmēm. Iniciāla medicīniska terapija ar anti-tireoidāliem medikamentiem (tireostātiķi) ir indicēta visiem pacientiem, lai panāktu eutireoīdu stāvokli. Tiklīdz eutireoīds stāvoklis ir panākts, pastāv dažas ilglaicīgas ārstēšanas stratēģijas, ieskaitot relatīvi ilgstošu

(parasti 12-24 mēneši) anti-tireoīdo medikamentu lietošanas kursu, radioaktīvo jodu un ķirurģiju. Beta-blokatori, ja nav kontraindicēti, var tikt izmantoti pirms eutireoīdā stāvokļa sasniegšanas, lai atvieglotu tireotoksikozes simptomātiku. (Menconi et al., 2014)

Tireostātiskā terapija, galvenokārt metimazols (tiamazols) un propiltiouracils, bloķē vairogdziedzera hormonu sintēzi inhibējot jodīna savienošanos ar tirozīnu un jodtirozīnu savienošanos pāros. Vieglai slimības formai - metimazols 10 mg divas reizes dienā vai propiltiouracils 50 mg trīs reizes dienā. Smagai slimības formai - metimazols 20-30 mg divas reizes dienā vai propiltiouracils 100-150 mg divas reizes dienā. Tireostātiskā terapija parasti ir labi panesama, tomēr ir novērojami arī blakusefekti, piemēram, ādas izsitumi, hepatīts, agranulocitose un vaskulīts. Metimazola lietošanai ir priekšroka salīdzinot ar propiltiouracilu, jo tam blakusefektu ir mazāk, it īpaši mazāks hepatīta risks. Izņēmums - propiltiouracils ir pirmās izvēles medikaments grūtniecēm pirmajā trimestrī, jo tam ir mazāks iedzimto malformāciju risks salīdzinot ar metimazolu. (Cooper, 2005)

Radioaktīvā joda terapija var tikt pielietota pēc eutireoīda stāvokļa sasniegšanas ar tireostātisko terapiju. Terapijas mērķis ir inducēt hipotireoidismu, lai varētu sasniegt Greivsa slimības stabilu remisiju. Pirms terapijas tiek veikta 24 stundu radioaktīvā joda uzņemšanas kalkulēšana, kas kopā ar vairogdziedzera tilpuma mērījumiem, ļaus izvērtēt radioaktīvā joda terapeitisko devu. (Alexander and Larsen, 2002) Hipotireoidisms 80% gadījumos iestājas pēc viena līdz sešiem mēnešiem (Brent, 2008).

Tireoīdektomija ir indicēta pacientiem ar lielu strumu. Ir pieejamas divu veidu operācijas - totāla tireoīdektomija un gandrīz totāla tireoīdektomija. Abos gadījumos rezultēsies hipotireoidisms. Hipertireozes recidīvs ir ļoti rets. Post-operatīvās komplikācijas - ķirurģisks hipoparatireoidisms, laringeālā nerva paralīze. (Wilhelm and McHenry, 2010)

1.3. SLIMĪBU PĀRKLĀŠANĀS PACIENTIEM AR AUTOIMŪNU VAIROGDZIEDZERA SLIMĪBU

Autoimūno slimību izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir vairākkārt pierādīta. Vienā no šādiem pētījumiem, tika pētīta izplatība un relatīvais risks autoimūno slimību līdzāspastāvēšanā ar Greivsa slimību (2791 pacienti) vai Hašimoto tireoidītu (495 pacienti). Autori atrada līdzāspastāvošas autoimūnas slimības 9,7% pacientu, kas slimo ar Greivsa slimību un 14,3% pacientiem, kas slimo ar Hašimoto tireoidītu.

Reimatoīdais artrīts starp autoimūnām saslimšanām bija sastopams visbiežāk, izplatība 3,15% Greivsa slimības gadījumā un 4,24% Hašimoto tireoidīta gadījumā. Relatīvais risks lielāks par 10 bija atrodams perniciozai anēmijai, sistēmas sarkanajai vilkēdei, Adisona slimībai, celiakijai un vitiligo. Šis ir viens no lielākajiem pētījumiem šajā jautājumā (vairāk kā 3000 pacientu), kurā tiek kvantificēta iespējamība diagnosticēt līdzāspastāvošas autoimūnas slimības pacientiem ar skaidri diagnosticētu Greivsa slimību vai Hašimoti tireoidītu. Citu autoimūno slimību diagnosticēšanas iespējamība pasvītro skrīninga svarīgumu pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību, kuriem novēroti jauni vai nespecifiski simptomi. (Boelaert et al., 2010)

1.3.1. CELIAKIJA PACIENTIEM AR AUTOIMŪNU VAIROGDZIEDZERA SLIMĪBU

1.3.1.1. CELIAKIJA

Celiakija vai glutēna sensitīva enteropātija ir permanenta glutēna intolerance, kas izraisa proksimālo tievo zarnu mukozas bojājumu ģenētiski predisponētiem indivīdiem. Slimību raksturo iekaisums, kriptu hiperplāzija un zarnu bārkstiņu atrofija, kas regresē pacientam uzsākot bezglutēna diētu. Populācijas skrīnings uz celiakijas prevelenci rietumu valstīs sasniedz 1%. (Tommasini et al., 2004) Celiakijas skrīningam var izmantot IgA anti-audu transglutamināzes (anti-tTG) antivielas (Collin et al., 2005), lai gan diagnozes apstiprināšanai piaugušajiem nepieciešams atrast izmaiņas ne tikai seroloģisko testu rezultātos, bet arī divpadsmitpirkstu zarnas biopsijas materiālā to izvērtējot pēc *Marsh* zarnu gļotādas bojājuma klasifikācijas (WGO Practice Guideline - Celiac Disease, 2012).

1.3.1.2. PATOĢENĒTISKĀ SAKARĪBA

Celiakijas un autoimūno slimību līdzāspastāvēšanas iemesls domājams ir daļēji kopīgo ģenētisko predispozīciju dēļ. HLA-DQ2 un DQ8 haplotipi ir atrodami vairākās autoimūnās saslimšanās un šo haplotipu pārmantojamība un asociētais iminoloģiskais fenotips varētu izskaidrot saistību. Dalot līdzīgo HLA genotipu varētu izskaidrot ciešo asociāciju starp IgA

trūkumu un celiakiju. HLA-DQ2 un DQ8 rāda vāju asociāciju ar Hašimoto tireoidītu, kā arī HLA-DQ2 asociācija ar Greivsa slimību ir mazāk skaidra. (Badenhoop et al., 2001)

Ārpus HLA reģiona, celiakijai un autoimūnām vairogdziedzera slimībām ir novērota asociācija ar gēnu, kas kodē CTLA-4, kandidāta gēns uz vairogdziedzera autoimunitātes uzņēmību (Hunt et al., 2005). Pētījumā, kurā meklēja asociāciju ar celiakiju un Hašimoto tireoidītu, konstatēja, ka 10 no 14 pacientiem ar Hašimoto tireoidītu bija kopīgi genotipi ar celiakiju. Seši no šiem 14 pacientiem uzrādīja zarnu mukozo T šūnu aktivāciju, kas ir raksturīga pie celiakijas. (Valentino et al., 2002)

1.3.1.3. IZPLATĪBA (PĒTĪJUMU APSKATS)

Pasaules literatūrā publicēti vairāki zinātniskie pētījumi, kas vērsti uz autoimūnās vairogdziedzera slimības sakarību izpēti ar celiakiju. (skat. 1.1. tabulu)

Itālijā (Naples) vadītajā pētījumā veicot skrīningu 150 pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību ar EmA tika atrasti pieci (3.3%) celiakijas slimnieki. Pacienti uzsāka bezglutēna diētu un viņu hipotireoidisma stāvoklis uzlabojās un tika samazināta tiroksīna deva. (Valentino et al., 1999)

Itālijā (Roma) pētīt 92 pacientus ar autoimūno vairogdziedzera slimību (69 pacienti ar Hašimoto tireoidītu un 23 pacienti ar Greivsa slimību) tika meklēti seroloģiski pierādījumi celiakijas slimībai izmantojot AGA un EmA. Četriem (5,4%) pacientiem tika apstiprināta celiakija, šiem pacientiem tika veikta arī endoskopiska duodena biopsija. Kontroles grupā pacientiem bez autoimūnās vairogdziedzera slimības - 1.1%. Papildus secinājums - EmA izrādīja lielāku specifitāti salīdzinot ar AGA. (Cuoco et al., 1999)

Itālijā (Trieste) pētīt 172 pacientus ar autoimūno vairogdziedzera slimību, sešiem (3,4%) pacientiem tika diagnosticēta celiakija, izmantojot EmA. Pieciem no šiem pacientiem tika veikta tievo zarnu biopsija un visiem tika konstatēta zarnu bārkstiņu atrofija, salīdzinot ar 396 kontroles grupas pacientiem bez gastrointestinālām pārmaiņām (0,75%). (Berti et al., 2000)

Itālijā (Bologna) veiktajā pētījumā analizēja 220 asins serumus pacientiem, kuri slimo ar Hašimoto tireoidītu, 50 eutiroīdiem pacientiem ar vairogdziedzera mezgliem un 250 veseliem pacientiem uz AGA un EmA. Septiņi pacienti ar Hašimoto tireoidītu bija pozitīvi uz celiakiju (tiem tika arī konstatēta zarnu bārkstiņu atrofija). Neviens eutiroīdais pacients nebija

seroloģiski pozitīvs uz celiakiju un tikai viens no veselajiem pacientiem bija seroloģiski pozitīvs uz celiakiju. (Volta et al., 2001)

Itālijā (Pavia) skrīningojot 90 bērnus un pieaugušos ar autoimūno vairogdziedzera slimību, septiņiem indivīdiem tika diagnosticēta celiakija (izplatība - 1 no 13). Tiek rekomendēts, ka bērniem ar autoimūno vairogdziedzera slimību jāveic skrīnings uz celiakiju. (Larizza et al., 2001)

Itālijā (Sassari) veiktajā pētījumā tika skrīningoti 297 Sardīnijas iedzīvotāji, kuriem iepriekš diagnosticēta autoimūna vairogdziedzera slimība, ar IgA klases un IgG klases AGA. Tiem indivīdiem, kuriem šie rādītāji bija pozitīvi tika pārbaudīti uz EmA. Pēc šī izmeklējuma pozitīvajiem indivīdiem tika piedāvāta tievās zarnas biopsija. 13 no 14 pacientiem, kuriem bija vismaz divi pozitīvi marķieri, veica biopsiju un visiem tika novērotas histoloģiskas celiakijas izmaiņas. Celiakijas izplatība pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību bija 4,4%. Nevienam no pacientiem nebija gastrointestinālās simptomātikas, bet sešiem pacientiem bija dzelzs deficīts un diviem bija B12 vitamīna deficīts. (Meloni et al., 2001)

Itālijā (Krema) veiktajā pētījumā noteica celiakijas izplatību starp 100 autoimūno vairogdziedzera slimību pacientiem, kas bija vērojama 2% gadījumu. Šāds rezultāts iegūts pētījumā, kurā tika apskatītas ar vairogdziedzeri saistītās autoantivielas un celiakijas slimība, kā arī bezglutēna diētas loma. (Mainardi et al. 2002)

1.1. tabula. **Celiakijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību.**

<i>Autors (gads)</i>	<i>Pētītā populācija</i>	<i>Celiakijas izplatība</i>
Valentino et al., 1999	150 pac. ar autoimūnu vairogdziedzera slimību	3,3%
Cuoco et al., 1999	69 pac. ar Hašimoto tireoidītu 23 pac. ar Greivsa slimību	5,4%
Berti et al., 2000	172 pac. ar autoimūnu vairogdziedzera slimību	3,4%
Volta et al., 2001	220 pac. ar Hašimoto tireoidītu	3,2%
Larizza et al., 2001	90 pac. ar autoimūnu vairogdziedzera slimību	7,8%
Meloni et al., 2001	297 pac. ar autoimūnu vairogdziedzera slimību	4,4%
Mainardi et al. 2002	100 pac. ar autoimūnu vairogdziedzera slimību	2%

pac. - pacienti; % - procenti:

Zviedrijā (Lunda) veiktajā pētījumā, kas vērtēja vairogdziedzera autoimunitātes slimību izplatību bērniem ar celiakijas slimību, salīdzinot ar veseliem divpadsmitgadniekiem. 7,2% (24/335) bērnu ar celiakijas slimību bija paaugstinātas av-TPO salīdzinot ar 2,8% (48/1695) kontroles grupā. Pētījums demonstrē paaugstinātu vairogdziedzera autoimunitāti 12 gadus veciem bērniem, kuriem diagnosticēta celiakija, salīdzinot ar kontroles grupu. Šis risks ir trīs reizes lielāks salīdzinot ar tā paša vecuma un dzimuma bērniem bez celiakijas. (Van Der Pals et al., 2014)

Visi šie pētījumi apstiprina, ka subklīniskās celiakijas biežums ir palielināts pacientiem, kuri slimo ar autoimūno vairogdziedzera slimību.

1.3.1.4. CELIAKIJA PACIENTIEM AR GREIVSA SLIMĪBU

Daudz mazāk literatūrā ir atrodami dati par celiakijas izplatību pacientiem ar Greivsa slimību. Nevienā no iepriekš minētajiem pētījumiem netika iekļauti rezultāti par celiakijas izplatību konkrēti tikai pacientiem ar Greivsa slimību. Anglijā (Svanseja) veica pētījumu, kurā tika izvērtēta celiakijas skrīninga loma 115 pacientiem ar Greivsa slimību, izmantojot AGA un IgA klases anti-tTG antivielas. Diviem pacientiem jau iepriekš bija zināma celiakijas diagnoze un tie ievēroja bezglutēna diētu. Trīs jauni celiakijas pacienti tika diagnosticēti skrīninga laikā un kopā ar iepriekšējiem diviem pacientiem celiakijas izplatība bija 4,5%. Visiem pieciem pacientiem celiakijas slimība bija bez simptomiem. Diviem iepriekš diagnosticētiem celiakijas pacientiem Greivsa slimības diagnoze bija uzstādīta, vienā gadījumā, trīs gadus pēc celiakijas un, otrā gadījumā, 26 gadus pēc celiakijas. Pēdējam pacientam anamnēzē bija neizskaidrojamas neiroloģiskas saslimšanas. Uz šī pētījuma bāzes, Anglijā seroloģiskais skrīnings uz celiakiju tika rekomendēts pacientiem ar Greivsa slimību. (Chng et al., 2005)

1.3.1.5. NEĀRSTĒTAS CELIAKIJAS IETEKME UZ HIPOTIREOIDISMA ĀRSTĒŠANU

Bezglutēna diēta celiakijas ārstēšanai samazina slimības komplikāciju risku, uzlabojot vispārējo veselības stāvokli un iespējams pagarinot pacienta dzīvildzi. Terapija arī palīdz glikēmijas kontrolē 1. tipa cukura diabēta pacientiem un pastiprina medikamentu absorbciju, arī hipotireozes medikamentiem. (Chng et al., 2007)

Amerikas Savienotajās Valstīs (Burlingtona) tika veikts pētījums, lai noskaidrotu vai bezglutēna diēta, pacientiem, kuriem diagnosticēta celiakija un hipotireoidisms, ietekmē

levotiroksīna darbību un devu. Celiakijas slimība tika identificēta 152 pacientiem, no tiem 22 pacientiem vienlaicīgi ar celiakiju bija arī diagnosticēts hipotireoidisms (14,5%), un tika atlasīti septiņi pacienti, kuri atbilst pētījuma kritērijiem. Kopumā 200 pacienti tika atlasīti kontroles grupai. Celiakijas pacientiem pirms pētījuma sākuma levotiroksīna deva un levotiroksīna deva uz vienu kilogramu, lai noturētu eutireoīdu stāvokli, bija augstāka nekā kontroles grupai (154 µg pret 106 µg, $p=0,007$ un 2,6 µg/kg, $p<0,001$). Levotiroksīna devas nozīmīgi samazinājās pēc celiakijas terapijas sākšanas (154 µg pret 111 µg, $p=0,03$ un 2,6 µg/kg pret 1,89 µg/kg, $p=0,04$). Levotiroksīna malabsorbcija drīzāk parādās hipotireoidisma pacientiem, kuriem ir neārstēta celiakija. Absorbcija var uzlaboties pēc bezglutēna diētas uzsākšanas. (Collins et al., 2012)

1.3.2. ATROFISKS GASTRĪTS PACIENTIEM AR AUTOIMŪNU VAIROGDZIEDZERA SLIMĪBU

1.3.2.1. ATROFISKS GASTRĪTS

Atrofisks gastrīts raksturojas ar hronisku kuņģa gļotādas slāņa iekaisumu, kuņģa dziedzeru šūnu zudumu un to aizvietošanu ar zarnu-tipa epitēliju un fibroziem audiem. Kuņģa gļotādas slāņa atrofija ir hroniskā procesa (hronisks gastrīts ar *H.pylori* infekciju, autoimunitāte pret kuņģa gļotādas šūnām) pēdējais posms. Atrofiskā gastrīta diagnozi pārlicinoši var noteikt ar kuņģa biopsijas materiāla histoloģiju. Samazināts seruma pepsinogēna I līmenis un attiecība starp pepsinogēnu I un pepsinogēnu II var tikt izmantota kuņģa atrofijas noteikšanā. Samazinātu pepsinogēna I līmeņu (<30ng/ml) atrades sensitivitāte ir aptuveni 96,2% un 97% specifitāte fundus atrofijas noteikšanā. (Di Mario et al., 2011)

1.3.2.2. PATOĢENĒTISKĀ SAKARĪBA

Autoimūnās vairogdziedzera slimības var tikt asociētas ar autoimūnu gastrītu, savukārt autoimūnais gastrīts ir prognostiskais cēlonis atrofiskam gastrītam. Tādējādi var izsecināt sakarību starp autoimūnu vairogdziedzera slimību un atrofisko gastrītu. Tomēr šīs asociācijas biežums ir vāji raksturots pētījumos.

Itālijā (Latisana) veiktajā pētījumā, kura uzdevums bija pierādīt autoimūnās vairogdziedzera slimības asociāciju ar autoimūnu gastrītu, piedalījās 208 pacienti, kuriem jau bija diagnosticēta autoimūna vairogdziedzera slimība (166 Hašimoto tireoidīta pacienti, 42 pacienti ar Greivsa slimību). Pacientiem tika noteiktas parietālo šūnu autoantivielas (PCA), iekšējā faktora autoantivielas (IFA) un plazmas gastrīna līmeņi pētījuma sākumā un pēc pieciem gadiem. Pētījuma sākumā 51/208 (24,5%) autoimūnas vairogdziedzera slimības pacientiem bija PCA pozitīvs un 10/208 (4,8%) pacienti IFA pozitīvi. No pacientiem, kas bija PCA un IFA pozitīvi, 25 piekrita atkārtoti pārbaudīties pēc pieciem gadiem (šiem pacientiem nav gastrointestinālas vai hematoloģiskas simptomātikas). Pēc pieciem gadiem 6 (24%) no 25 pacientiem tika histoloģiski pierādīts autoimūns gastrīts ar limfocitāru infiltrāciju un/vai kuņģa gļotādas slāņa atrofiju. PCA analīzes pierādīja, ka autoantivielu daudzums ar laiku pakāpeniski palielinās, sasniedzot pīķa atzīmi un tad samazinās, to pierāda progresīva kuņģa gļotādas slāņa destrukcija. PCA klātbūtne paredz autoimūnā gastrīta izveidi pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību. (Tozzoli et al., 2010)

1.3.2.3. IZPLATĪBA (PĒTĪJUMA APSKATS)

Literatūrā maz atrodami dati, kuri aprakstītu atrofiskā gastrīta izplatību pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību.

Itālijā (Roma) tika veikts pētījums, lai noskaidrotu biežumu un riska faktorus autoimūnai vairogdziedzera slimībai atrofiskā gastrīta pacientiem. 319 atrofiskā gastrīta pacienti tika analizēti uz vairogdziedzera slimībām (225 sievietes, 94 vīrieši, vidējais vecums 55,5 gadi [amplitūdā no 17-95]). No 319 atrofiskā gastrīta pacientiem 169 (53%) indivīdiem tika noteikta vairogdziedzera saslimšana un 89 (52,7%) no šiem pacientiem slimība diagnosticēta pirmo reizi. Vairogdziedzera slimība bija autoimūnas dabas 128 pacientiem (75,7%) un ne-autoimūnas dabas 41 pacientam. Galvenie riska faktori autoimūnai vairogdziedzera slimībai pacientiem ar atrofisko gastrītu bija sievietes dzimums (OR=5,6, 95% ticamības intervālā [CI], 2,6-12,1), parietālo šūnu antivielu klātbūtne (OR=2,5, 95% CI, 1,1-5,5), metaplāziskas atrofijas klātbūtne (OR=2,2, 95% CI, 1,0-5,0). (Lahner et al., 2008)

Autoimūnai vairogdziedzera slimībai un atrofiskam gastrītam ir atrasta saistība, kas liecina, ka atrofiskā gastrīta pacientiem būtu jāpārbaudās uz autoimūno vairogdziedzera slimību, it īpaši sievietēm un tiem pacientiem, kam ir pozitīvas parietālo šūnu antivielas (Lahner et al., 2008).

1.3.3. *H.PYLORI* PACIENTIEM AR AUTOIMŪNU VAIROGDZIEDZERA SLIMĪBU

1.3.3.1. *H.PYLORI*

Helicobacter pylori ir gram-negatīva baktērija, kas ir inficējusi aptuveni pusi pasaules populācijas un ir kuņģa patoloģiju galvenais cēlonis, ieskaitot peptiskās čūlas slimību un kuņģa vēzi. Infekcija tipiski pastāv visu indivīda mūžu un modulē kuņģa vidi ar baktērijas virulences faktoriem. Visbiežākie *H.pylori* inficēšanās ceļi - orāli orālais un fekāli orālais. (Wu and Jones, 2014)

1.3.3.2. PATOĢENĒTISKĀ SAKARĪBA

Patogēnētiskā sakarība starp autoimūnām vairogdziedzera slimībām un *H.pylori* nav skaidra, pastāv tikai hipotēzes. Autoimūno vairogdziedzera slimību potenciālie efekti, piemēram, hipertireoidisms, vai humorālās imunitātes inducēta citokīnu produkcija varētu modificēt kuņģa gļotādas slāņa ekspresēto adhēzijas molekulu profilus, paaugstinot *H.pylori* sasaisti kuņģī. (Bassi et al., 2012)

Virālas un bakteriālas infekcijas iespējams iesaistās autoimūnās vairogdziedzera slimības patogēnēzē. Paaugstināti antivielu titri pret noteiktām baktērijām ir atrasti Greivsa slimības pacientiem un arī pretēji, antigēnu struktūras, piemēram, TSH-saistošie proteīni, aprakstīti vairākās gram-pozitīvās un gram-negatīvās baktērijās. (Tozzoli et al., 2008) Turklāt, CagA-pozitīvie *H.pylori* celmi atklāj dažas nukleotīdu sekvenču līdzības ar TPO sekveci (Bassi et al., 2012). Novērota pozitīva lineāra regresija starp *H.pylori* antivielu titru un mikrosomālām autoantivielām un ir vērojama šo antivielu redukcija pēc *H.pylori* eradikācijas (Bertalot et al., 2004). Krusteniskās reakcijas ar antivielām, kuras darbojas pret vairogdziedzera antigēnu struktūrām, potenciāli var tikt uzsāktas *H.pylori* infekcijas laikā, līdzīgā veidā kā *H.pylori* uzsāk autoantivielu produkciju autoimūnā gastrīta gadījumā (D'Elios et al., 2004). Ņemot vērā paaugstināto *H.pylori* prevelenci pacientiem ar Greivsa slimību, un saprotot, ka parasti *H.pylori* infekcija sākas bērnībā, jāsecina - baktērija indivīdam parādās pirms autoimūnās slimības un, ka tā var piedalīties autoimūnās slimības izcelsmē (Nabwera et al., 2000).

1.3.3.3. IZPLATĪBA (PĒTĪJUMA APSKATS)

Itālijā (Naples) tika veikts pētījums, kura uzdevums bija pierādīt korelāciju starp autoimūnu vairogdziedzera slimību un CagA-pozitīvu *H.pylori* infekciju. Pētījumā piedalījās 112 pacienti (48 sievietes un 4 vīrieši ar Greivsa slimību, 54 sievietes un 6 vīrieši ar Hašimoto tireoidītu). *H.pylori* klātbūtne tika testēta fekālijās un CagA tika pārbaudīts asins serumā izmantojot ELISA metodi. No 112 pacientiem 43/53 (82%) Greivsa slimības pacienti un 28/60 (46%) Hašimoto tireoidīta pacienti bija *H.pylori* infekcijas pozitīvi salīdzinot ar 43/100 (43%) kontroles pacientiem. Savukārt pētot CagA - 36 (83,7%) pacienti no 43 *H.pylori* pozitīviem pacientiem ar Greivsa slimību bija CagA-pozitīvi un 25/28 (89,2%) *H.pylori* pozitīviem pacientiem ar Hašimoto tireoidītu bija CagA-pozitīvi. Salīdzinot ar kontroles grupu, kur 21/43 (48,8%) bija CagA-pozitīvs. (Bassi et al., 2012)

Secinu, ka izteiktāka *H.pylori* izplatība ir pacientiem ar Greivsa slimību salīdzinot ar Hašimoto tireoidīta pacientiem. Savukārt CagA-pozitīva *H.pylori* infekcija prevelēja Hašimoto tireoidīta pacientiem.

1.3.3.4. *H.PYLORI* PACIENTIEM AR GREIVSA SLIMĪBU

Ķīnā (Junnana) tika veikts pētījums, kurā pierādīja, ka mijiedarbība starp CagA-pozitīviem *H.pylori* un HLA-II alēlēm varētu palielināt risku saslimt ar Greivsa slimību. Šajā pētījumā tika noteikta arī atsevišķa *H. pylori* sakarība ar Greivsa slimību. Pētījumā piedalījās 216 pacienti, kuriem bija diagnosticēta Greivsa slimība un 102 pacienti kontroles grupā. Pacientiem tika noteiktas *H.pylori* imunoglobulīna G (IgG) antivielas un *H.pylori* citotoksīna asociētā gēna A (CagA) IgG antivielas izmantojot ELISA metodi. Tika arī veikta HLA-II alēļu noteikšana izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju ar sekvenču specifiskiem praimeriem. *H.pylori*, īpaši CagA-pozitīvie celmi, HLA-DQA1*0201 un HLA-DQA1*0501, bija atrasta asociācija ar Greivsa slimību ($p=0,015$, $OR=1,811$; $p=0,000$, $OR=3,085$; $p=0,000$, $OR=0,315$ un $p=0,004$, $OR=2,844$, attiecīgi). Pacientiem ar CagA-pozitīvu *H.pylori* infekciju un negatīvu HLA-DQA1*0201 vai pozitīvu HLA-DQA1*0501 varētu būt paaugstināts risks Greivsa slimībai. (Wang et al., 2013)

Pētīt tālāk, var novilkt paralēli ar HLA-DQA1*0501 un celiakiju. Ja iepriekš minētajā pētījumā šī gēnu kombinācija ir iesaistīta Greivsa slimības izraisīšanā, tad celiakija arī var būt kā cēlonis Greivsa slimībai, jo celiakijas gadījumā HLA-DQA1*0501 ir atrodams 90-95%

pacientu (šī gēnu kombinācija ir celiakijas riska faktors). Turpmāk minētajā pētījumā ir aprakstīta sakarība ar celiakiju un minēto gēnu kombināciju.

Itālijā (Roma) veiktā pētījuma rezultāti parāda, ka, lai attīstītos celiakijas slimība, indivīdam jābūt divu HLA gēnu variantu nēsātājam – HLA-DQ2 un/vai HLA-DQ8. DQ2 molekulu veido vairākas DQA1 un DQB1 gēnu variantu kombinācijas, svarīgākā no tām ir DQ2.5 – DQA1*0501 + DQB1*0201 (celiakijas riska faktors). (Megiorni and Pizzuti, 2012)

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.1. PĒTĪJUMA GRUPA

Datu ieguve pētījumam norisinājās Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Zinātnes daļā no kopējās datubāzes. Analīzē izmantoti Gremošanas slimību centrā GASTRO izmeklētie pacienti, Rīgas Austrumu klīniskajā slimnīcā (stacionārā „Gaiļezers”) izmeklētie pacienti, kā arī Valsts Genomu datu bāzē iekļautais pacientu materiāls un informācija. Tika izveidota anketa ar interesējošiem jautājumiem *Microsoft Access* sistēmā (skat. 1. pielikumu), šī anketa tika aizpildīta pārskatot 3157 pacientu aizpildītās anketas (skat. 2. pielikumu), laboratoriskās un instrumentālās izmeklēšanas izrakstus, speciālistu konsultāciju aprakstus, epikrīžu izrakstus. Pēc anketu aizpildīšanas, *Microsoft Access* sistēmā tika atlasīti pētījumam interesējošie pacienti (Greivsa slimība, Hašimoto tireoidīts, autoimūna vairogdziedzera slimība), kā arī pacientu vecums un dzimums. Pētījumā piedalījās tie pacienti, kuriem anketā aizpildītā diagnoze tika apstiprināta ar laboratoriskām analīzēm. Tika atlasīti arī kontroles grupas pacienti. Kontroles grupā iekļauti pacienti, kuriem nav autoimūna vairogdziedzera slimība un kuriem ir veikta laboratoriskā izmeklēšana uz celiakiju, atrofisko gastrītu un *H.pylori* infekciju.

Pētījumam atlasīti 199 pacienti ar autoimūnu vairogdziedzera slimību (22 pacienti ar Greivsa slimību un 177 pacienti ar Hašimoto tireoidītu).

No Hašimoto tireoidīta grupas - 63 pacientiem veikta transglutamināzes IgA analīze, 86 pacientiem noteiktas anti-*H.pylori* IgG antivielas, 130 pacientiem noteikts pepsinogēns I, pepsinogēns II un Pgl/PgII (86 pacientiem izmantojot *Biohit Pepsinogen I* un *Biohit Pepsinogen II* (Helsinki, Somija), 44 pacientiem izmantojot *Eiken Pepsinogen I* un *Eiken Pepsinogen II* (Tokija, Japāna)).

No Greivsa slimības grupas - 2 pacientiem veikta transglutamināzes IgA analīze, 5 pacientiem noteiktas anti-*H.pylori* IgG antivielas, 15 pacientiem noteikts pepsinogēns I, pepsinogēns II un Pgl/PgII (5 pacientiem izmantojot *Biohit Pepsinogen I* un *Biohit Pepsinogen II* (Helsinki, Somija), 10 pacientiem izmantojot *Eiken Pepsinogen I* un *Eiken Pepsinogen II* (Tokija, Japāna)).

Kontroles grupai atlasīti 1071 pacients bez autoimūnas vairogdziedzera slimības. No tiem 442 pacienti, kuriem veikta transglutamināzes IgA analīze, 313 pacienti, kuriem

noteiktas anti-*H.pylori* IgG antivielas, 316 pacienti, kuriem noteikts pepsinogēns I, pepsinogēns II un PgI/PgII izmantojot *Biohit Pepsinogen I* un *Biohit Pepsinogen II* (Helsinki, Somija).

2.2. DATU KOLEKCIJA

Lai iegūtu pētījumam interesējošās pacientu analīzes Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Zinātnes daļas kopējā datubāzē bija jāpārskata 3157 pacienti. No saraksta tika izvēlētas TSH analīžu augstākās (>4 mU/l) un zemākās (<0,4 mU/l) vērtības, av-TG augstākās (>50 U/ml) vērtības, av-TPO augstākās (>35 U/ml) vērtības, FT3 augstākās (>8 pmol/l) un zemākās (<2,8 pmol/l) vērtības, FT4 augstākās un (>24,5 pmol/l) zemākās (<10,3 pmol/l) vērtības (iepriekšminētajiem rādītājiem testēšanas metode - imūnķīmiskā luminiscence), av-TSHR augstākās (>9 U/l) vērtības (testēšanas metode - elektroķīmiskā luminiscence). Tika atlasītas transglutamināzes IgA analīzes, ja vienam pacientam šī analīze veikta vairākas reizes tādā gadījumā pētījumam izmantoja tikai augstākās vērtības (testēšanas metode - ELISA, pozitīvi tika uzskatīti pacienti >6,4 U/ml). Visas minētās analīzes ir veiktas E. Gulbja Laboratorijā (Zemitāna laukums 13, Rīga).

Pacientu grupām tika noteikta arī *H.pylori* infekcija. *H.pylori* tika noteikta pēc imunoglobulīna G (IgG) grupas antivielām asins plazmā pret *H.pylori* infekciju, izmantojot *Biohit Helicobacter IgG* (Helsinki, Somija) un, nosakot tās ar ELISA (seropozitīvās personas - anti-*H.pylori* IgG antivielas >30 EIU).

Pacientu grupām tika noteikts arī pepsinogēns I, pepsinogēns II un PgI/PgII. Šie rādītāji tika noteikti izmantojot *Biohit Pepsinogen I* un *Biohit Pepsinogen II* (Helsinki, Somija), testēšanas metode ELISA. Par atrofisko gastrītu liecina PgI < 30 µg/l un PgI/PgII ≤ 3,0. Tika izmantots arī *Eiken Pepsinogen I* un *Eiken Pepsinogen II* (Tokija, Japāna), lateksa aglutinācijas metode (klīniskās ķīmijas analizatorā). Par atrofisko gastrītu liecina PgI/PgII ≤ 3,0.

2.3. DATU APKOPOŠANA UN STATISTISKĀ APSTRĀDE

Datu apkopošana tika veikta *Microsoft Office Excel 2010* programmā. Pacientu dati tika apstrādāti un veikta aprakstošā statistika ar *Numbers for Mac Version 3.2*. Salīdzinot divas dažādas pacientu grupas, statistiski ticamas atšķirības noteikšana tika veikta *Epi Info*

3.5.4 programmā, izmantojot Hī kvadrāta testu (*Chi-square test*) un Fišera tiešo testu (*Fisher exact test*). Statistiski nozīmīga ticamība noteikta, ja $p < 0,05$. Tika noteikts arī paaugstinātā riska koeficients (OR), riska novērtēšanai abās grupās.

2.4. ĒTISKIE APSVĒRUMI

Pētījums apstiprināts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Atbalsta fonda Ētikas komitejā (Nr.01-29.1/20; 22.09.2011). Pacienti parakstījuši rakstveida piekrišanu. Katram pacientam piešķirts personas identifikācijas kods.

3. REZULTĀTI

3.1. CELIAKIJA UN AUTOIMŪNA VAIROGDZIEDZERA SLIMĪBA

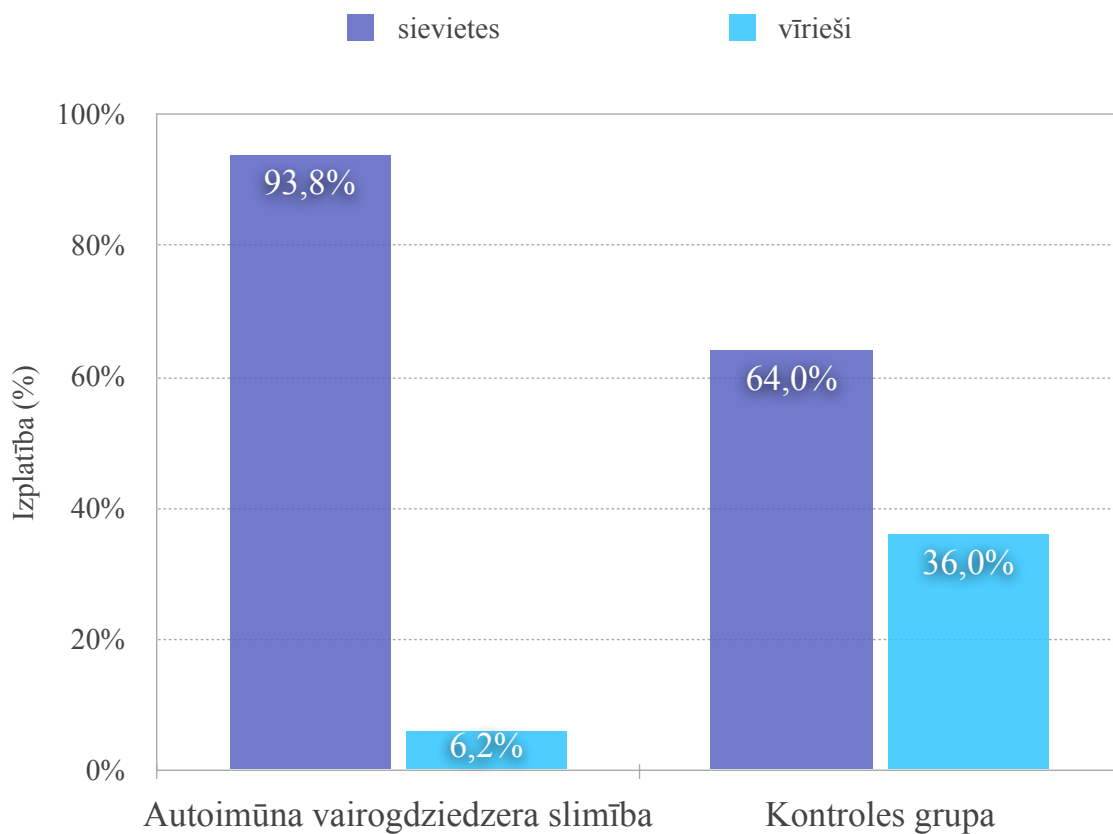
Celiakijas diagnosticēšanai tika izmantota transglutamināzes IgA analīze. Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupā atlasīti 65 pacienti (63 Hašimoto tireoidīta pacienti, 2 Greivsa slimības pacienti). Kontroles grupai atlasīti 442 pacienti. (skat. 3.1. tabulu)

3.1. tabula. **Pacientu, kuriem noteikta transglutamināze IgA, sadalījums pa grupām.**

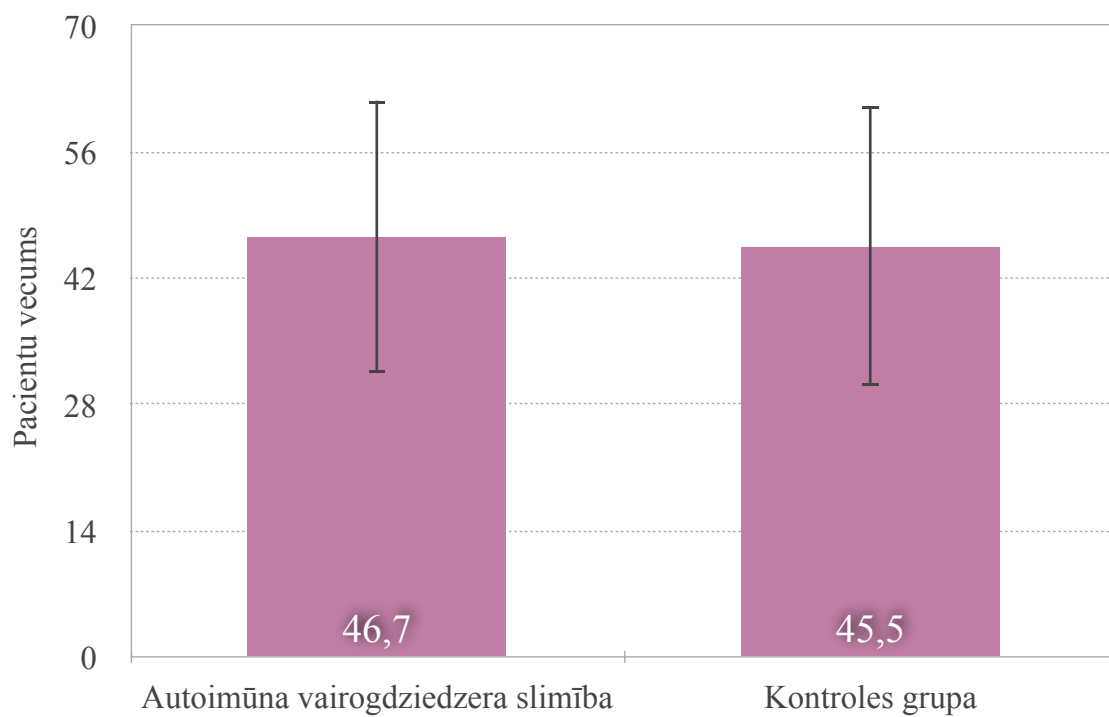
[Celiakija]

	Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupa		Kontroles grupa
	Hašimoto tireoidīts	Greivsa slimība	
Skaitis	63	2	442 100%
%	96,9%	3,1%	
Kopējais skaits	65		
%	100%		

Abās grupās tika noteikts sadalījums starp dzimumiem un vidējais vecums. Autoimūno vairogdziedzera slimību grupā no 65 pacientiem tika iekļauta 61 (93,8%) sieviete un 4 (6,2%) vīrieši. Kontroles grupā no 442 pacientiem tika iekļautas 283 (64,0%) sievietes un 159 (36,0%) vīrieši. (skat. 3.1. attēlu) Vidējais vecums autoimūnās vairogdziedzera slimības grupā ir 46,7 gadi (no 21-76 gadiem, standarta novirze 15,1) un kontroles grupā 45,5 gadi (no 18-82 gadiem, standarta novirze 15,6). (skat. 3.2. attēlu)



3.1. attēls. Sieviešu un vīriešu sadalījums autoimūno vairogdziedzera slimību grupā un kontroles grupā. [Celiakija]



3.2. attēls. Vidējais pacientu vecums autoimūno vairogdziedzera slimību grupā un kontroles grupā. [Celiakija]

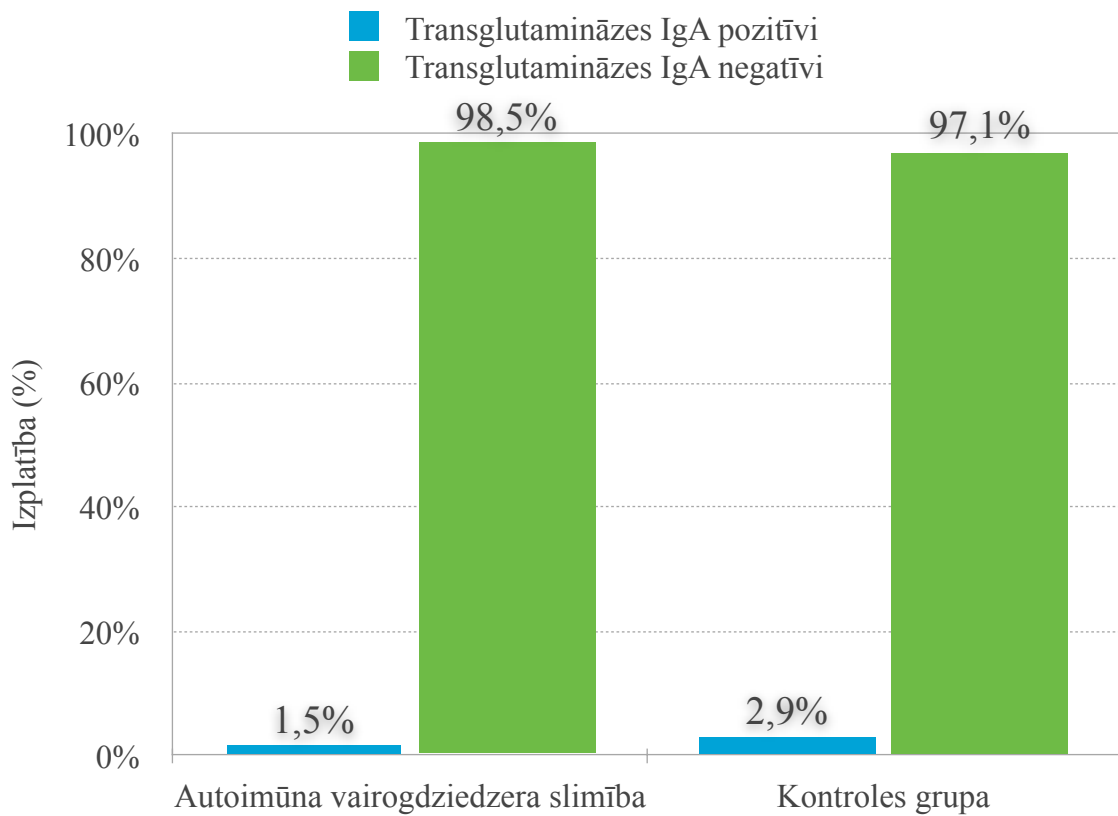
Abām grupām tika noteikta transglutamināze IgA, lai noteiktu celiakijas biežumu pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību un to salīdzinot ar vispārējo populāciju. Pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību pozitīvi rezultāti bija 1 (1,5%) pacientam un 64 (98,5%) pacientiem rezultāti bija negatīvi. Kontroles grupā pozitīvi rezultāti bija 13 (2,9%) pacientiem un 429 (97,1%) pacientiem rezultāti bija negatīvi. (skat. 3.2. tabulu)

3.2. tabula. **Transglutamināzes IgA iegūto rezultātu sadalījums pa pacientu grupām.**

[Celiakija]

Transglutamināze IgA	Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupa		Kontroles grupa
	Hašimoto tireoidīts	Greivsa slimība	
Pozitīvs %	1	0	13
	1,5%		2,9%
Negatīvs %	64		429
	98,5%		97,1%
Kopā %	65		442
	100%		100%

Autoimūno vairogdziedzera slimību grupā transglutamināzes IgA negatīvi pacienti ir vairāk nekā pozitīvi pacienti, kontroles grupā transglutamināzes IgA negatīvi pacienti arī ir vairāk nekā pozitīvi pacienti. Savukārt salīdzinot šīs abas grupas var secināt, ka kontroles grupā ir vairāk transglutamināzes IgA pozitīvu pacientu (2,9%) nekā autoimūno vairogdziedzera slimību grupā (1,5%), kur $p=0,45$ (Fišera tiešais tests), jāsecina, ka novērotā atšķirība nav statistiski ticama. Līdz ar to šajā pētījumā nav izdevies pierādīt paaugstinātu celiakijas izplatību pacientiem, kuri slimo ar autoimūno vairogdziedzera slimību. (skat. 3.3. attēlu)



3.3. attēls. **Transglutamināzes IgA iegūto rezultātu grafisks attēlojums.** [Celiakija]

Atsevišķi apskatot pacientus ar Hašimoto tireoidītu, kur transglutamināzes IgA pozitīvs ir tikai viens patients (1,6%) no 63, un salīdzinot ar kontroles grupu (2,9%; 13 pozitīvi no 442), netiek novērota statistiski ticama atšķirība ($p=0,46$, Fišera tiešais tests). No diviem Greivsa slimības pacientiem pozitīvs nebija neviens.

3.2. ATROFISKS GASTRĪTS UN AUTOIMŪNA VAIROGDZIEDZERA SLIMĪBA

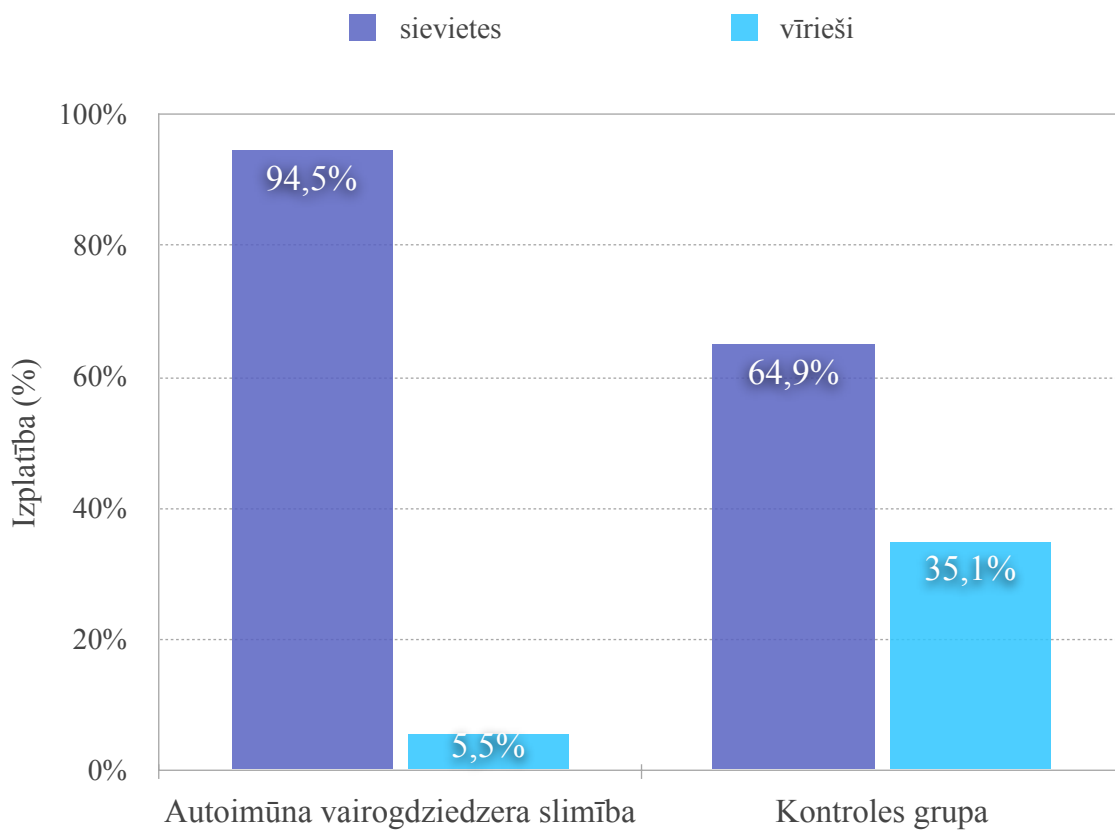
Atrofiskā gastrīta diagnosticēšanai tika izmantota Pgl/PgII attiecība. Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupā atlasīti 145 pacienti (130 Hašimoto tireoidīta pacienti, 15 Greivsa slimības pacienti). Kontroles grupai atlasīti 316 pacienti. (skat. 3.3. tabulu)

3.3. tabula. **Pacientu, kuriem noteikta Pgl/PgII attiecība, sadalījums pa grupām.**

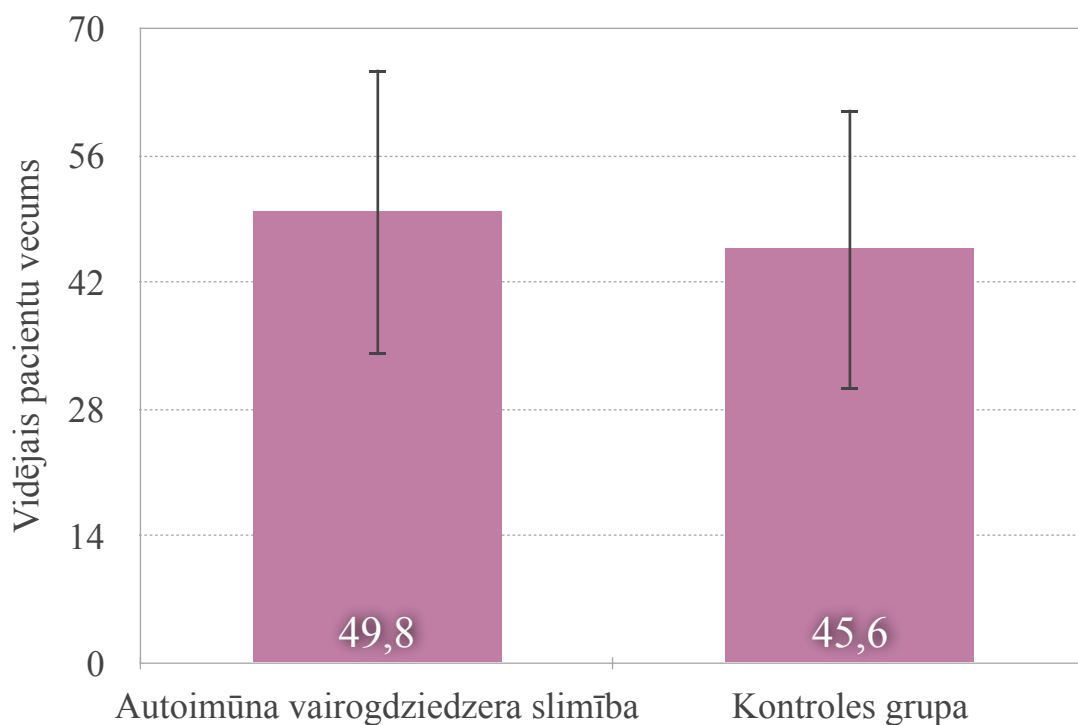
[Atrofisks gastrīts]

	Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupa		Kontroles grupa
	Hašimoto tireoidīts	Greivsa slimība	
Skaitis	130	15	316 100%
%	89,7%	10,3%	
Kopējais skaits	145		316 100%
%	100%		

Abās grupās tika noteikts sadalījums starp dzimumiem un vidējais vecums. Autoimūno vairogdziedzera slimību grupā no 145 pacientiem tika iekļautas 137 (94,5%) sievietes un 8 (5,5%) vīrieši. Kontroles grupā no 316 pacientiem tika iekļautas 205 (64,9%) sievietes un 111 (35,1%) vīrieši. (skat. 3.4. attēlu) Vidējais vecums autoimūnās vairogdziedzera slimības grupā ir 49,8 gadi (no 19-88 gadiem, standarta novirze 15,7) un kontroles grupā 45,6 gadi (no 18-79 gadiem, standarta novirze 15,4). (skat. 3.5. attēlu)



3.4. attēls. Sieviešu un vīriešu sadalījums autoimūno vairogdziedzera slimību grupā un kontroles grupā. [Atrofisks gastrīts]



3.5. attēls. Vidējais pacientu vecums autoimūno vairogdziedzera slimību grupā un kontroles grupā. [Atrofisks gastrīts]

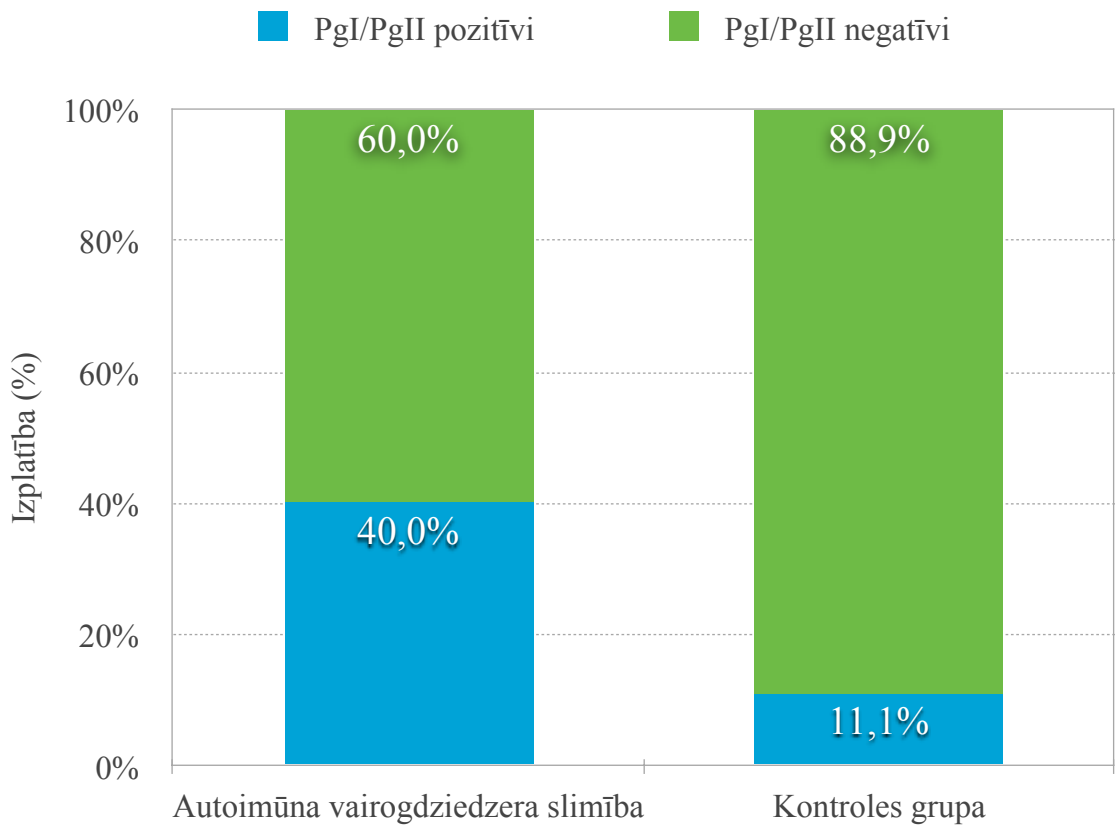
Abām grupām tika noteikta Pgl/PgII attiecība, lai izvērtētu atrofiskā gastrīta biežumu pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību un to salīdzinot ar vispārējo populāciju. Pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību pozitīvi rezultāti bija 58 (40,0%) pacientiem un 87 (60,0%) pacientiem rezultāti bija negatīvi. Kontroles grupā pozitīvi rezultāti bija 35 (11,1%) pacientiem un 281 (88,9%) pacientam rezultāti bija negatīvi. (skat. 3.4. tabulu)

3.4. tabula. **Pgl/PgII attiecības iegūto rezultātu sadalījums pa pacientu grupām.**

[*Atrofisks gastrīts*]

Pgl/PgII	Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupa		Kontroles grupa
	Hašimoto tireoidīts	Greivsa slimība	
Pozitīvs %	48	10	35
	40,0%		11,1%
Negatīvs %	87		281
	60,0%		88,9%
Kopā %	145		316
	100%		100%

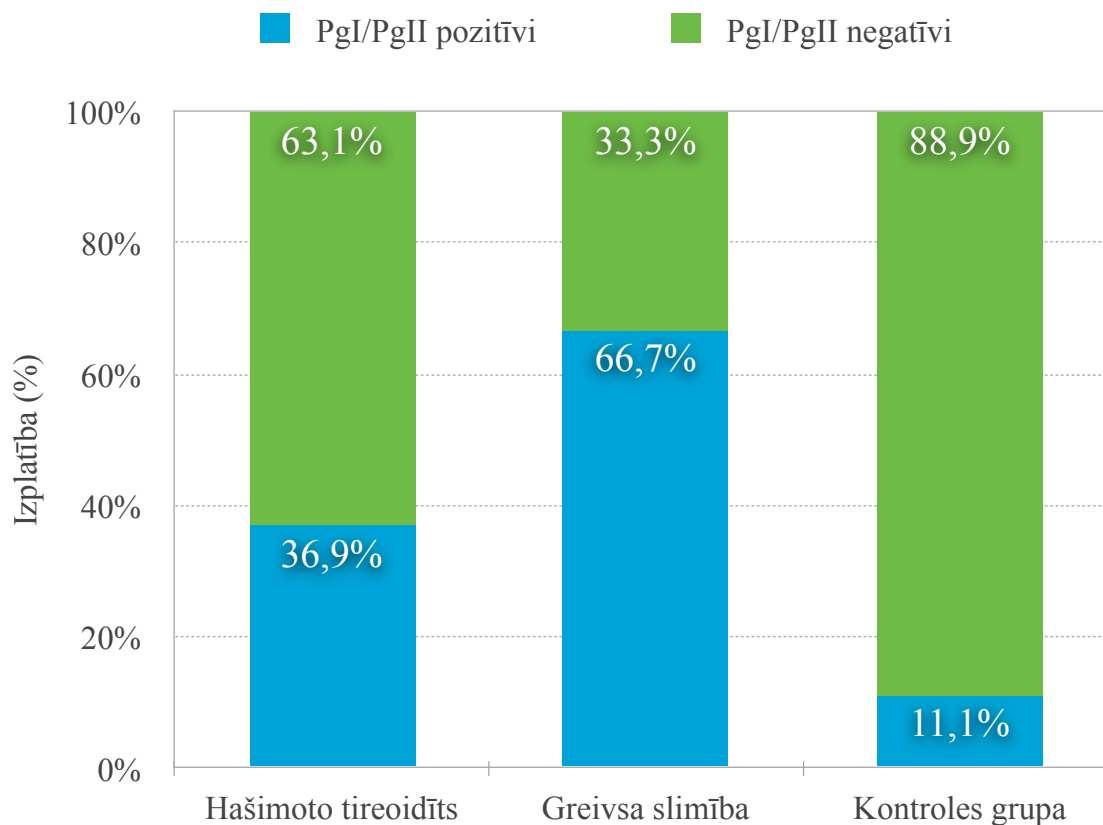
Autoimūno vairogdziedzera slimību grupā Pgl/PgII negatīvi pacienti ir vairāk nekā pozitīvi pacienti, kontroles grupā Pgl/PgII negatīvi pacienti arī ir vairāk nekā pozitīvi pacienti. Savukārt salīdzinot šīs abas grupas var secināt, ka autoimūno vairogdziedzera slimību grupā ir vairāk Pgl/PgII pozitīvu pacientu (40,0%) nekā kontroles grupā (11,1%), kur $p < 0,05$ (Hī kvadrāta tests), $OR = 5,35$ (95% ticamības intervāls (CI), 3,21-8,94), jāsecina, ka novērotā atšķirība ir statistiski ticama. Šajā pētījumā ir izdevies pierādīt paaugstinātu atrofiskā gastrīta izplatību pacientiem, kuri slimo ar autoimūno vairogdziedzera slimību. (skat. 3.6. attēlu)



3.6. attēls. **Pgl/PgII attiecības iegūto rezultātu sadalījums autoimūnās vairogdziedzera slimības un kontroles grupā.** [*Atrofisks gastrīts*]

Atsevišķi apskatot pacientus ar Hašimoto tireoidītu, kur Pgl/PgII pozitīvi ir 48 (36,9%) pacienti no 130, un salīdzinot ar kontroles grupu (11,1%; 35 pozitīvi no 316), var novērot statistiski ticamu atšķirību ($p < 0,05$, Hī kvadrāta tests), kur $OR = 4,70$ (95% ticamības intervāls (CI), 2,77-8,00), un secināt, ka Hašimoto tireoidīta pacientu vidū ir paaugstināta atrofiskā gastrīta izplatība. (skat. 3.7. attēlu)

Atsevišķi apskatot pacientus ar Greivsa slimību, kur Pgl/PgII pozitīvi ir 10 (66,7%) pacienti no 15, un salīdzinot ar kontroles grupu (11,1%; 35 pozitīvi no 316), var novērot statistiski ticamu atšķirību ($p < 0,05$, Fišera tiešais tests), kur $OR = 16,06$ (95% ticamības intervāls (CI), 4,69-57,82), un secināt, ka pacientiem ar Greivsa slimību ir paaugstināta atrofiskā gastrīta izplatība. (skat. 3.7. attēlu)



3.7. attēls. Pgl/PgII attiecības iegūto rezultātu sadalījums Hašimoto tireoidīta, Greivsa slimības un kontroles grupā. [Atrofisks gastrīts]

Salīdzinot Greivsa slimību ar Hašimoto tireoidītu var secināt, ka pacientiem ar Greivsa slimību ir lielāka atrofiskā gastrīta izplatība (66,7% pret 36,9%), tomēr jāņem vērā, ka pētījumā piedalījās 15 pacienti ar Greivsa slimību, kuriem veikta Pgl/PgII.

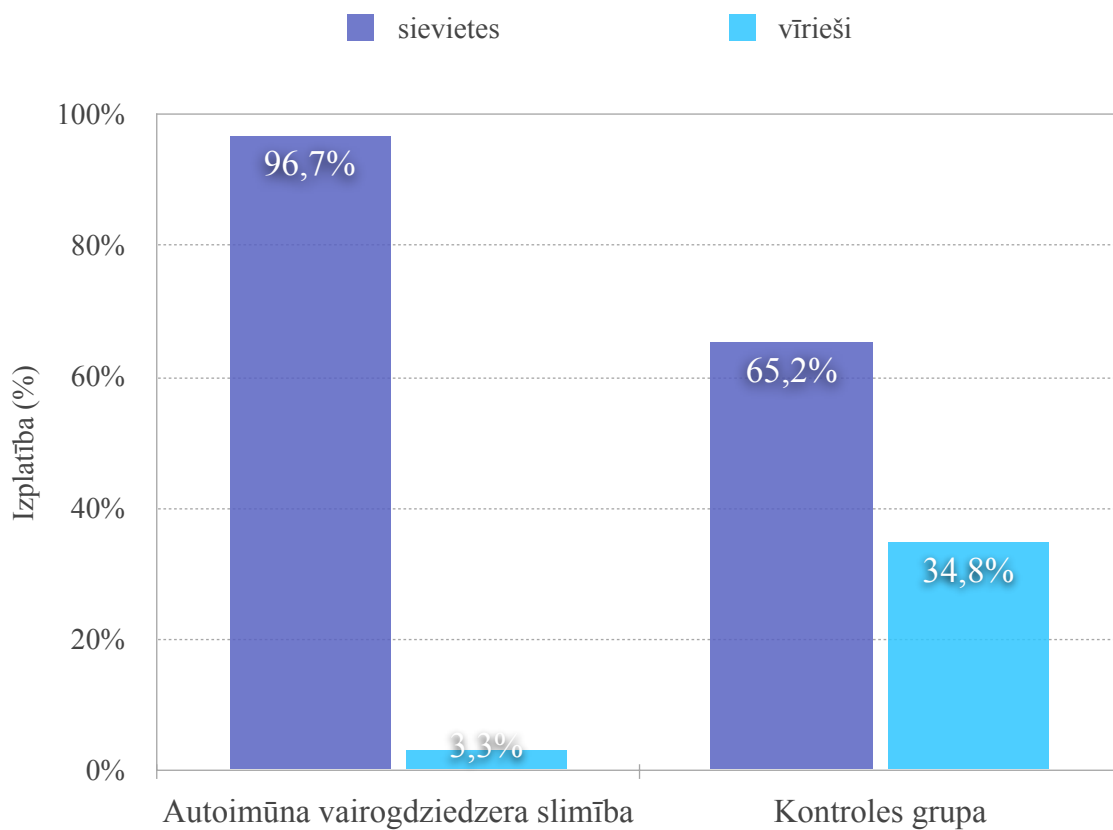
3.3. *H.PYLORI* UN AUTOIMŪNA VAIROGDZIEDZERA SLIMĪBA

H.pylori infekcijas diagnosticēšanai abām pacientu grupām noteica *H.pylori* IgG. Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupā atlasīts 91 pacients (86 Hašimoto tireoidīta pacienti, 5 Greivsa slimības pacienti). Kontroles grupai atlasīti 313 pacienti. (skat. 3.5. tabulu)

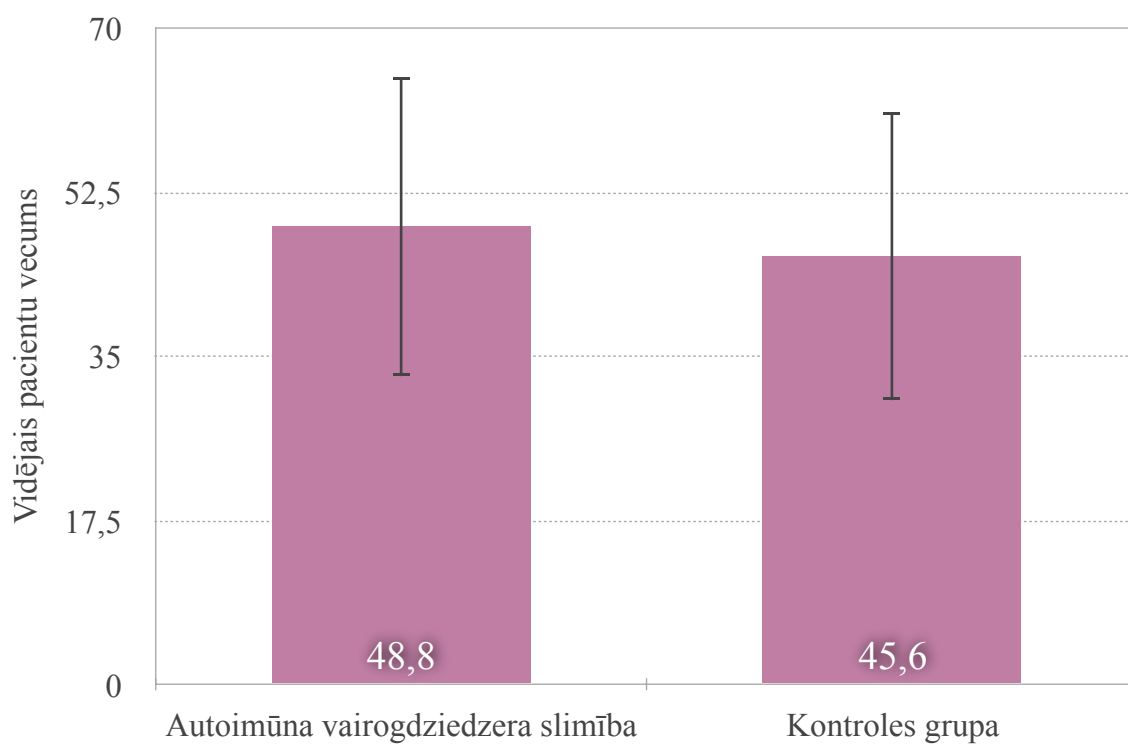
3.5. tabula. **Pacientu, kuriem noteica *H.pylori* IgG, sadalījums pa grupām.** [*H.pylori*]

	Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupa		Kontroles grupa
	Hašimoto tireoidīts	Greivsa slimība	
Skaitis	86	5	313 100%
%	94,5%	5,5%	
Kopējais skaits	91		
%	100%		

Abās grupās tika noteikts sadalījums starp dzimumiem un vidējais vecums. Autoimūno vairogdziedzera slimību grupā no 91 pacienta tika iekļautas 88 (96,7%) sievietes un 3 (3,3%) vīrieši. Kontroles grupā no 313 pacientiem tika iekļautas 204 (65,2%) sievietes un 109 (34,8%) vīrieši. (skat. 3.8. attēlu) Vidējais vecums autoimūno vairogdziedzera slimību grupā ir 48,8 gadi (no 21-76 gadiem, standarta novirze 16,0) un kontroles grupā 45,6 gadi (no 18-79 gadiem, standarta novirze 15,3). (skat. 3.9. attēlu)



3.8. attēls. Sieviešu un vīriešu sadalījums autoimūno vairogdziedzera slimību grupā un kontroles grupā. [*H.pylori*]



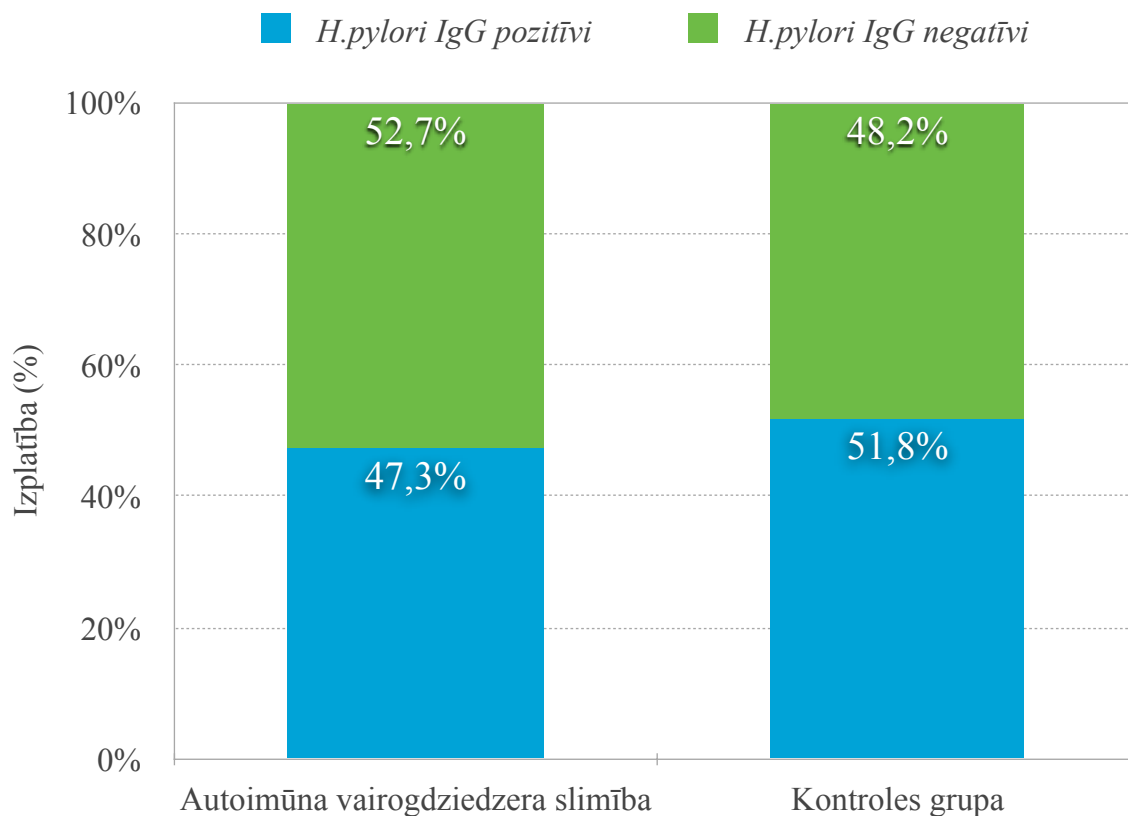
3.9. attēls. Vidējais pacientu vecums autoimūno vairogdziedzera slimību grupā un kontroles grupā. [*H.pylori*]

Abām grupām noteica *H.pylori* IgG, lai izvērtētu *H.pylori* infekcijas biežumu pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību un to salīdzinot ar vispārējo populāciju. Pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību *H.pylori* IgG pozitīvi bija 43 (47,3%) pacienti un 48 (52,7%) pacientiem rezultāti bija negatīvi. Kontroles grupā *H.pylori* IgG pozitīvi bija 162 (51,8%) pacienti un 151 (48,2%) pacientiem rezultāti bija negatīvi. (skat. 3.6. tabulu)

3.6. tabula. *H.pylori* IgG iegūto rezultātu sadalījums pa pacientu grupām. [*H.pylori*]

<i>H.pylori</i> IgG	Autoimūnās vairogdziedzera slimības grupa		Kontroles grupa
	Hašimoto tireoidīts	Greivsa slimība	
Pozitīvs %	43	0	162
	47,3%		51,8%
Negatīvs %	48		151
	52,7%		48,2%
Kopā %	91		313
	100%		100%

Autoimūno vairogdziedzera slimību grupā *H.pylori* IgG negatīvi pacienti ir vairāk nekā pozitīvi pacienti, kontroles grupā *H.pylori* IgG pozitīvi pacienti ir vairāk nekā negatīvi pacienti. Savukārt salīdzinot šīs abas grupas var secināt, ka kontroles grupā ir vairāk *H.pylori* IgG pozitīvu pacientu (51,8%) nekā autoimūno vairogdziedzera slimību grupā (47,3%), kur $p=0,45$ (Hī kvadrāta tests), jāsecina, ka novērotā atšķirība nav statistiski ticama. Līdz ar to šajā pētījumā nav izdevies pierādīt paaugstinātu *H.pylori* infekcijas izplatību pacientiem, kuri slimo ar autoimūno vairogdziedzera slimību. (skat. 3.10. attēlu)



3.10. attēls. *H.pylori* IgG iegūto rezultātu grafisks attēlojums. [*H.pylori*]

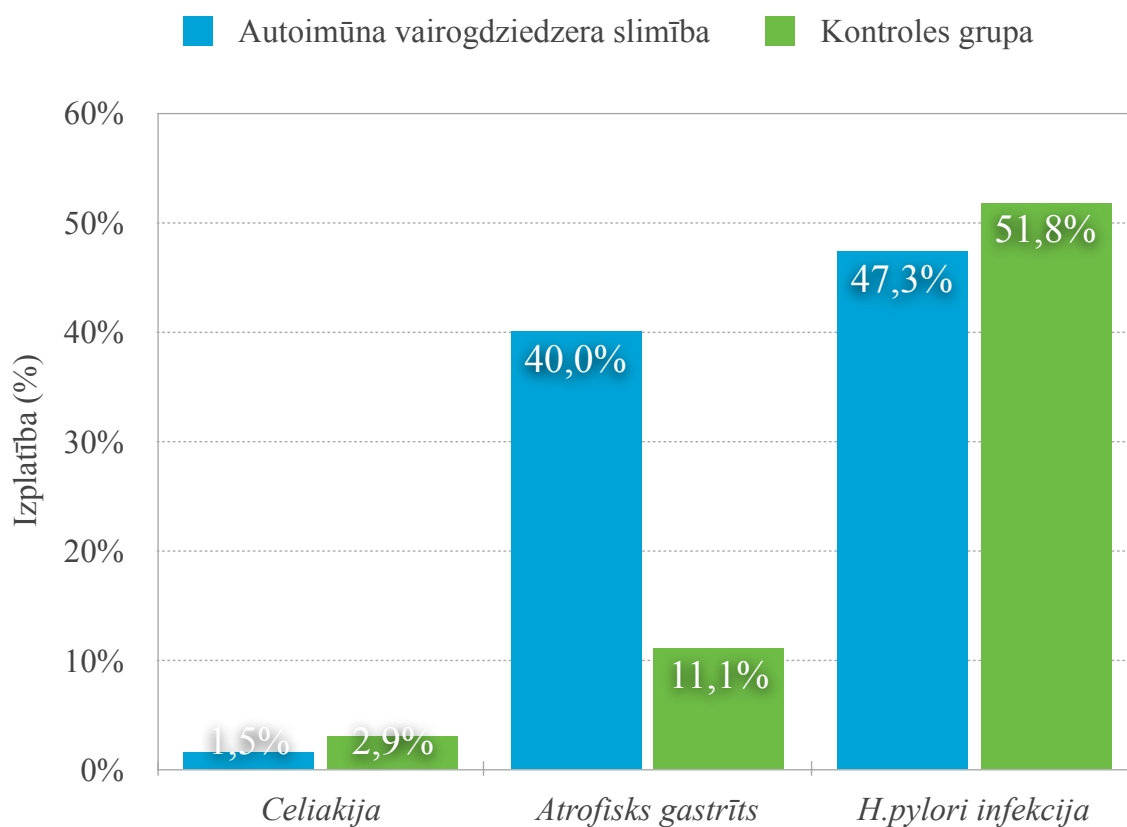
Atsevišķi apskatot pacientus ar Hašimoto tireoidītu, kur *H.pylori* IgG pozitīvi ir 43 pacienti (50%) no 86, un salīdzinot ar kontroles grupu (51,8%; 162 pozitīvi no 313), netiek novērota statistiski ticama atšķirība ($p=0,77$, Hī kvadrāta tests). No pieciem Greivsa slimības pacientiem pozitīvs nebija neviens.

3.4. REZULTĀTU KOPSKATS

Celiakijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir 1,5% (1 no 65), kontroles grupā 2,9% (13 no 442), $p=0,45$ (Fišera tiešais tests).

Atrofiskā gastrīta izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir 40% (58 no 145), kontroles grupā 11,1% (35 no 316), $p<0,05$ (Hī kvadrāta tests). $OR=5,35$ (95% ticamības intervāls (CI), 3,21-8,94).

H.pylori infekcijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vaorogdziedzera slimību ir 47,3% (43 no 91), kotroles grupā 51,8% (162 no 313), $p=0,45$ (Hī kvadrāta tests).



3.11. attēls. Celiakijas, atrofiskā gastrīta un *H.pylori* infekcijas izplatība autoimūnās vairogdziedzera slimības un kontroles grupā.

4. DISKUSIJA

Pētot celiakijas, atrofiskā gastrīta un *H.pylori* infekcijas izplatību pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību, bija iespējams pierādīt statistiski ticamu sakarību tikai ar atrofisko gastrītu ($p < 0,05$).

4.1. ATROFISKS GASTRĪTS

Šajā pētījumā atrofiskā gastrīta izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir 40% (58 no 145), kontroles grupā 11,1% (35 no 316), $p < 0,05$, $OR = 5,35$ (95% ticamības intervāls (CI), 3,21-8,94), jāsecina, ka novērotā atšķirība ir statistiski ticama. Šajā pētījumā ir izdevies pierādīt paaugstinātu atrofiskā gastrīta izplatību pacientiem, kuri slimo ar autoimūnu vairogdziedzera slimību. Minētā atšķirība varētu būt skaidrojama ar iespējamu abu autoimūno slimību (autoimūna vairogdziedzera slimība un autoimūns gastrīts) pārklāšanos, tai skaitā, iespējamās kopējās ģenētiskās predispozīcijas dēļ.

Autoimūnā vairogdziedzera slimība var tikt asociēta ar autoimūnu gastrītu, savukārt autoimūnais gastrīts ir viens no cēloņiem atrofiskam gastrītam. Tādejādi var izsecināt sakarību starp autoimūnu vairogdziedzera slimību un atrofisko gastrītu. Tomēr šīs asociācijas biežums ir vāji raksturots pētījumos. Itālijā (Latisana) veiktajā pētījumā 51 no 208 (24,5%) autoimūnas vairogdziedzera slimības pacientiem bija PCA (parietālo šūnu autoantiviēlas) pozitīvas un 10 no 208 (4,8%) pacientiem IFA (iekšējā faktora autoantiviēlas) pozitīvas (Tozzoli et al., 2010). Ir vērojama sakarība starp autoimūno gastrītu un autoimūno vairogdziedzera slimību. Izvirzot tālāko pētījuma mērķi, visiem atrofiskā gastrīta pozitīviem pacientiem autoimūnās vairogdziedzera slimības un kontroles grupā būtu jānosaka PCA un IFA, lai noteiktu autoimūnā gastrīta izplatību un izvērtētu tā asociāciju ar autoimūno vairogdziedzera slimību.

Itālijā (Roma) veiktajā pētījumā izvirzīja ieteikumu visiem atrofiskā gastrīta pacientiem, it īpaši sievietēm un pacientiem ar pozitīvām PCA, veikt skrīningu uz autoimūnām vairogdziedzera slimībām, šajā pētījumā piedalījās 319 pacienti ar atrofisko gastrītu un 169 (53%) pacientiem diagnosticēja vairogdziedzera saslimšanu no kuriem 128 (75,7%) pacientiem šī saslimšana bija autoimūna (Lahner et al., 2008). Attiecībā pret šo pētījumu Itālijas (Roma) pētījums ir retrogrādā skatījumā, tomēr tas atspoguļo atrofiskā

gastrīta saistību ar autoimūno vairogdziedzera slimību. Salīdzinot abus pētījumus var izvilkt paralēles, kur Itālijā (Roma) veiktajā pētījumā 40,1% no atrofiskā gastrīta pacientiem bija diagnosticēta autoimūna vairogdziedzera slimība un šajā pētījumā 40% no pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību bija diagnosticēts atrofisks gastrīts.

Austrālijā (Viktorja) veiktajā pārskata pētījumā secināja, ka autoimūns gastrīts ir asociējams ar autoimūno (Hašimoto) tireoidītu, un autoimūns gastrīts pēc 10-20 gadiem manisfestējas kā atrofisks gastrīts (Toh, 2014). Šajā pētījumā ir atsevišķi apskatīti pacienti ar Hašimoto tireoidītu, no kuriem 48/130 (36,9%) pacientiem ir diagnosticēts atrofisks gastrīts salīdzinot ar kontroles grupu - 35/316 (11,1%), novēro statistiski ticamu atšķirību ($p < 0,05$), kur $OR = 4,70$ (95% ticamības intervāls (CI), 2,77-8,00), un var secināt, ka Hašimoto tireoidīta pacientu vidū ir paaugstināta atrofiskā gastrīta izplatība, kas atbilst Austrālijā (Viktorija) 2014.gadā veiktā pārskata pētījuma izvirzītajam secinājumam.

Izvērtējot atsevišķi Greivsa slimības pacientus ir vērojama augsta atrofiskā gastrīta izplatība, kur 10/15 (66,7%) Greivsa slimības pacientiem ir diagnosticēts atrofisks gastrīts, salīdzinot ar kontroles grupu - 35/316 (11,1%), kur $p < 0,05$, $OR = 16,06$ (95% ticamības intervāls (CI), 4,69-57,82), tomēr jāņem vērā, ka pētījumā piedalījās 15 pacienti ar Greivsa slimību, kuriem veikta Pgl/PgII analīze. Lai objektīvāk izvērtētu atrofiskā gastrīta izplatību pacientiem ar Greivsa slimību ir nepieciešams lielāks izmeklējamo pacientu skaits.

Šajā pētījumā autoimūno vairogdziedzera slimību grupā no 145 pacientiem tika iekļautas 137 (94,5%) sievietes un 8 (5,5%) vīrieši. Kontroles grupā no 316 pacientiem tika iekļautas 205 (64,9%) sievietes un 111 (35,1%) vīrieši. Izteiktais sieviešu pārsvars autoimūno vairogdziedzera slimību grupā salīdzinot ar kontroles grupu neietekmē pētījuma rezultātus, jo dzimums neietekmē atrofiska gastrīta izplatību (Kim et al., 2008).

Vidējais vecums autoimūnās vairogdziedzera slimības grupā ir 49,8 gadi (no 19-88 gadiem, standarta novirze 15,7) un kontroles grupā 45,6 gadi (no 18-79 gadiem, standarta novirze 15,4). Abās grupās vidējie pacientu vecumi ir līdzīgi, vecuma atšķirības nevarētu ietekmēt pētījuma rezultātus, tas ir svarīgi jo atrofiskā gastrīta izplatība pieaug līdz ar vecumu (Kim et al., 2008). Autoimūno vairogdziedzera slimību grupā vecuma amplitūda sasniedz 88 gadus, bet kontroles grupā 79 gadus, jāpaskaidro, ka abi šie pacientu vecumi ir augstākie no abām grupām un katrs vecums pieder tikai vienam cilvēkam.

4.2. CELIAKIJA

Celiakijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir 1,5% (1 no 65), salīdzinot ar kontroles grupu, kurā celiakija tika atklāta 2,9% (13 no 442). Pētot celiakijas izplatību pacientiem, kuri slimo ar autoimūnu vairogdziedzera slimību un salīdzinot rezultātus ar kontroles grupu netika noteikta statistiski ticama atšķirība ($p=0,45$), jāsecina, ka Latvijā autoimūno vairogdziedzera slimību populācijā celiakija nav augstu izplatīta, kas ir pretstatā ar vairākiem pētījumiem.

Paaugstināta celiakijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir pierādīta vairākkārt. Prospektīvos pētījumos vidējā celiakijas slimības izplatība ir 2-5% pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību. Patogēnēze autoimūnās vairogdziedzera slimības un celiakijas līdzāspastāvēšanā precīzi vēl nav izpētīta, bet abām slimībām piemīt līdzīgi HLA haplotipi un tās ir asociētas ar gēnu, kas kodē CTLA-4 (Chng et al., 2007).

Itālijā (Bologna) veicot akurīningu 223 Hašimoto tireoidīta pacientiem nosakot anti-tTG un EmA IgA un rezultātus salīdzinot ar kontroles grupu, celiakijas izplatība bija 3,6% ($p=0,024$) (Ravaglia et al., 2003). Itālijā (Krema) celiakijas izplatība 100 pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību bija 2% (Mainardi et al., 2002). Itālijā (Sassari) veicot skrīningu 297 autoimūnas vairogdziedzera slimības pacientiem nosakot EmA IgA, celiakijas izplatība bija 4,4% (Meloni et al., 2001). Pētījumā, kuru veica Itālijā (Trieste), analizējot 172 autoimūnās vairogdziedzera slimības pacientus nosakot EmA IgA, celiakijas izplatība bija 3,4% (Berti et al., 2000). Anglijā (Šefilda) veiktajā meta-analīzē konstatēja abu slimību reciproku attiecību (Richard et al., 2002), 20,5% celiakijas slimnieku bija atklāta autoimūna vairogdziedzera slimība (kontroles grupā 11,2%) (Sategna-Guidetti et al., 1998), Somijā (Tampere) veiktajā pētījumā 13,9% (79 pacienti) celiakijas slimnieku atklāja autoimūnu vairogdziedzera slimību, salīdzinot ar 2,1% kontroles grupā (184 pacienti) (Hakanen et al., 2001).

Šajā pētījumā iegūtos, hipotēzi neapstiprinošos, rezultātus iespējams var skaidrot ar celiakijas izplatību vispārējā populācijā, kura variē pieaugušo vidū no 0,2-1% Amerikas Savienotajās valstīs un Eiropā (Mooney et al., 2014). Jāizvērtē kāda celiakijas izplatība ir tieši Latvijā, lai varētu novērtēt samazināto celiakijas izplatību pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību. Celiakijas incidence Latvijā vēl nav pētīta, bet ir iespējams izvērtēt tās izplatību kaimiņvalstī - Igaunijā (Tartu), kur celiakijas slimība populācijā ir 0,43% veicot skrīningu izmantojot anti-tTG (Ress et al., 2007). Anglijā (Londona) veiktajā meta-analīzē

tika izvērtēts, ka šis rādītājs ir viens no mazākajiem pasaulē, kurš pielīdzināms tikai Āfrikas (Burkina Faso) datiem - <0,45% (Kang et al., 2013). No tā varu secināt, ka iespējams šajā pētījumā hipotēzi neizdevās apstiprināt, jo Latvijas populācijā celiakijas izplatība ir zemāka kā citās Eiropas valstīs, piemēram, Itālijā, kurā veikta lielākā daļa pētījumu par celiakijas izplatību pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību, celiakijas izplatība ir 1,00-1,95% (Kang et al., 2013).

Hipotēzi neapstiprinošos rezultātus iespējams var skaidrot arī ar kontroles grupas izvēli, kurā, mums nezinot, bijuši vairāki pacienti, kas ieradās slimnīcā celiakijas slimības diagnosticēšanas sakarā.

Šajā pētījumā autoimūno vairogdziedzera slimību grupā no 65 pacientiem tika iekļauta 61 (93,8%) sieviete un 4 (6,2%) vīrieši. Kontroles grupā no 442 pacientiem tika iekļautas 283 (64,0%) sievietes un 159 (36,0%) vīrieši. Izteiktais sieviešu pārsvars autoimūno vairogdziedzera slimību grupā, salīdzinot ar kontroles grupu varētu pozitīvi ietekmēt celiakijas izplatību autoimūno vairogdziedzera slimību grupā, jo celiakijas slimība biežāk sastopama sievietēm nekā vīriešiem (1,5-2:1) (Mooney et al., 2014), tomēr šai sakarībai nebija pozitīvas ietekmes uz pētījuma rezultātiem.

Vidējais vecums autoimūnās vairogdziedzera slimības grupā ir 46,7 gadi (no 21-76 gadiem, standarta novirze 15,1) un kontroles grupā 45,5 gadi (no 18-82 gadiem, standarta novirze 15,6), pacientu vecums starp abām grupām ir līdzīgs, tas nevarētu nelabvēlīgi ietekmēt pētījuma rezultātus, kā arī celiakijas slimība var izpausties jebkurā vecumā (Mooney et al., 2014).

Pētījuma turpmākai izstrādei būtu ieteicams visiem autoimūnās vairogdziedzera slimības pacientiem un kontroles grupas pacientiem, kuriem transglutamināzes IgA analīze bija pozitīva veikt tievās zarnas biopsiju (interpretēt pēc *Marsh* zarnu gļotādas bojājuma klasifikācijas) celiakijas diagnozes apstiprināšanai.

4.3. *H.PYLORI*

H.pylori infekcijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir 47,3% (43 no 91), kontroles grupā 51,8% (162 no 313), $p=0,45$. Salīdzinot rezultātus ar kontroles grupu netika noteikta statistiski ticama atšķirība un jāsecina, ka Latvijā autoimūno vairogdziedzera slimību populācijā *H.pylori* infekcija nav vairāk izplatīta kā kontroles grupā.

Itālijā (Naples) veiktajā pētījumā 43 no 53 (82%) Greivsa slimības pacientiem un 28 no 60 (46%) Hašimoto tireoidīta pacientiem bija *H.pylori* infekcijas pozitīvi salīdzinot ar 43 no 100 (43%) kontroles pacientiem (Bassi et al., 2012). Ir vērojama izteikta *H.pylori* izplatība pacientiem ar Greivsa slimību, savukārt šajā pētījumā Greivsa slimības pacienti bija atlasīti tikai pieci, kuriem veikta *H.pylori* infekcijas diagnostika, kas varēja ietekmēt kopējos autoimūnās vairogdziedzera slimības grupas rezultātus. Pilnvērtīgai *H.pylori* infekcijas izplatības novērtēšanai autoimūno vairogdziedzera slimību pacientiem ir nepieciešams lielāks Greivsa slimības pacientu skaits.

Pastāv pētījumi, kuros atrasta *H.pylori* sakarība ar autoimūno vairogdziedzera slimību. Spānijā (Madride) veiktajā pētījumā atklāja augstai autoimūnā tireoidīta pacientu proporcijai (85,7%) *H.pylori* infekciju salīdzinot ar eutireoīdas multinodulāras strumas pacientiem (40%), un pacientiem ar Adisona slimību (45%) (de Luis et al., 1998). Anti-HP IgG antivielu titrs pozitīvi koralēja ar antimikrosomālo antivielu titru, no kā var secināt, ka iespējams abām slimībām ir līdzīgs patoģenētisks mehānisms. Ir iespējams, ka *H.pylori* antigēni kalpo kā palaidmehānisms organisma autoimūnai atbildei uz vairogdziedzera antigēniem vai ka pacientiem ar autoimūno tireoidītu ir atšķirīga imūnā atbilde un pēc infekcijas tā var producēt *H.pylori* antivielas (Richard et al., 2002). Ēģiptē (Mansoura) veiktā pētījumā ir secināts, ka pastāv sakarība starp *H.pylori* infekciju un anti-TPO, anti-TG autoantivielu parādīšanos, tādēļ var domāt, ka *H.pylori* infekcija kalpo kā vides faktors, kas var veicināt autoimūnās vairogdziedzera slimības attīstību (El-Eshmawy et al., 2011).

Hipotēzi neapstiprinošos rezultātus iespējams var skaidrot ar to, ka autoimūno vairogdziedzera slimību grupas pacienti ir kādreiz jau saņēmuši *H.pylori* eradikācijas terapiju un tādēļ, šobrīd testējot uz infekciju, rezultāti ir negatīvi. Vēl kā iemeslu var minēt paaugstināto atrofiskā gastrīta izplatību pacientiem ar autoimūno vairogdziedzera slimību, jo izteikta kuņģa gļotādas slāņa atrofija samazina inficēšanās risku ar *H.pylori*.

Šajā pētījumā autoimūno vairogdziedzera slimību grupā no 91 pacienta tika iekļautas 88 (96,7%) sievietes un 3 (3,3%) vīrieši. Kontroles grupā no 313 pacientiem tika iekļautas 204 (65,2%) sievietes un 109 (34,8%) vīrieši. Sieviešu pārsvars autoimūno vairogdziedzera slimību grupā salīdzinot ar kontroles grupu neietekmēja rezultātu iznākumu. *H.pylori* infekcijas izplatībā dzimumam nav nozīmes (Leja et al., 2012).

H.pylori infekcijas izplatība pieaug līdz ar vecumu (Leja et al., 2012), tomēr šajā pētījumā abas vecuma grupas koralēja un negatīvi neietekmēja pētījuma rezultātus. Vidējais

vecums autoimūno vairogdziedzera slimību grupā ir 48,8 gadi (no 21-76 gadiem, standarta novirze 16,0) un kontroles grupā 45,6 gadi (no 18-79 gadiem, standarta novirze 15,3).

4.4. REZULTĀTU PRAKTISKAIS PIELIETOJUMS

Pacientiem ar autoimūnām vairogdziedzera slimībām mērķtiecīgi jāpievērš uzmanība citu autoimūnu slimību iespējai, piemēram autoimūnam gastrītam. Šī pētījuma rezultāti apstiprina atrofiskā gastrīta paaugstināto izplatību pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību pētītajā Latvijas populācijā. Atrofiskā gastrīta viens no cēloņiem ir autoimūns gastrīts, tādēļ ir svarīgi autoimūno vairogdziedzera slimību pacientiem, kuriem parādās gastrointestinālās sūdzības neaizmirst par autoimūnā un atrofiskā gastrīta iespējamību un veikt attiecīgo izmeklēšanu. Literatūras dati iesaka arī pacientus ar atrofisko gastrītu izmeklēt uz iespējamu "apslēpto" autoimūno vairogdziedzera slimību, it īpaši sievietēm un pacientiem ar pozitīvām PCA (parietālo šūnu autoantivielām) (Lahner et al., 2008). Nevar arī aizmirst, ka autoimūna vairogdziedzera slimība, atrofisks gastrīts un 1.tipa cukura diabēts kopā formē tā saucamo autoimūno poliendokrīno sindromu. Nīderlandē (Roterdama) veiktajā pētījumā attiecībā uz šo sindromu tika secināts, ka autoimūnais gastrīts ir sastopams vienai trešdaļai pacientu ar autoimūno vairogdziedzera slimību savukārt 1.tipa cukura diabēts vienam no desmit (Lam-Tse et al., 2003).

Pētot celiakijas izplatību pacientiem, kuri slimo ar autoimūnu vairogdziedzera slimību netika noteikta statistiski ticama atšķirība, tomēr, ņemot vērā literatūras datus, šādu saistību pilnībā nav iespējams izslēgt. Veicot skrīningu pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību uz celiakiju ir laba stratēģija pēc Chng un viņa kolēģu domām, jo laicīgi sāktā bezglutēna diēta celiakijas ārstēšanai samazina slimības komplikāciju risku, uzlabojot vispārējo veselības stāvokli un iespējams pagarinot pacienta dzīvildzi, kā arī tiek pastiprināta medikamentu absorbcija un tā rezultātā, iespējams pacientam būs jāsamazina medikamenta deva, piemēram pie hipotireozes ārstēšanas (Chng et al., 2007).

Šī pētījuma rezultāti neapstiprina *H.pylori* infekcijas paaugstinātu izplatību pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību, tomēr, ņemot vērā literatūras datus, šādu saistību pilnībā nav iespējams izslēgt. Pastāv hipotēze, ka autoimūno vairogdziedzera slimību potenciālie efekti, piemēram, hipertireoidisms, vai humorālās imunitātes inducēta citokīnu produkcija varētu modificēt kuņģa gļotādas slāņa ekspresēto adhēzijas molekulu profilus, paaugstinot *H.pylori* sasaisti kuņģī (Bassi et al., 2012), kas liek pastiprināti domāt par

H.pylori infekcijas skrīningu šai pacientu grupai. Pastāv arī hipotēze, ka *H.pylori* infekcija indivīdam parādās pirms autoimūnās slimības un, ka tā var piedalīties autoimūnās slimības izcelsmē (Nabwera et al., 2000), tātad ja *H.pylori* infekcija tiek diagnosticēta pirmreizēji, īpaši pacientam, kuram ģimenes anamnēzē ir autoimūna vairogdziedzera saslimšana un ja pacients ir sieviete, būtu jādomā par indivīda izmeklēšanu uz autoimūnu vairogdziedzera saslimšanu.

SECINĀJUMI

1. Atrofiskā gastrīta izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir augsta - 40% (58 no 145), kas ir pārliecinoši augstāk par kontroles grupu - 11,1% (35 no 316), kur $p < 0,05$. Nepieciešama adekvāta atrofiskā gastrīta diagnostika pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību.
2. Celiakijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir zema - 1,5% (1 no 65), kas ir pārliecinoši mazāk par kontroles grupu - 2,9% (13 no 442), kur $p = 0,45$, tomēr, ņemot vērā literatūras datus, šādu saistību pilnībā nav iespējams izslēgt, un ir nepieciešami papildus pētījumi.
3. *H.pylori* infekcijas izplatība pacientiem ar autoimūnu vairogdziedzera slimību ir zemāka (47,3% (43 no 91)) kā kontroles grupā - 51,8% (162 no 313), kur $p = 0,45$, tomēr, ņemot vērā literatūras datus, šādu saistību pilnībā nav iespējams izslēgt, un ir nepieciešami papildus pētījumi.
4. Ņemot vērā literatūras datus un pētījumā iegūtos rezultātus, pacientiem ar autoimūnām vairogdziedzera slimībām mērķtiecīgi jāpievērš uzmanība citu autoimūnu slimību iespējai, tai skaitā autoimūnam gastrītam.

PATEICĪBAS

Vēlos izteikt pateicību darba vadītājam Dr.med., prof. Mārcim Lejam par iespēju veikt šo pētījumu un atsaucību darba izstrādes procesā. Paldies Elīnai Dimiņai par konsultācijas sniegšanu un izpalīdzību. Izsaku pateicību klīnikas "Linezers" Zinātnes daļas darbiniecēm par atsaucību, izpalīdzību un labvēlīgu attieksmi. Paldies Alisei Dekantei par palīdzību pacientu analīžu ievadē.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Konrāde I., Ādamsons I. "Iekšējās sekrēcijas dziedzeri un ar tiem saistītās slimības. Klīniskā medicīna. Otrā grāmata.": Medicīnas apgāds, 2012; 71-105.
2. Latvijas Endokrinologu asociācija. "Vairogdziedzera slimību diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas". 2002; 8-22.
3. Abraham-Nordling M., Byström K., Törring O., Lantz M., Berg G., Calissendorff J., Nyström H. F., Jansson S., Jörneskog G., Karlsson F. A., Nyström E., Ohrling H., Orn T., Hallengren B., Wallin G. "Incidence of hyperthyroidism in Sweden". *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):899-905.
4. Alexander E.K., Larsen P.R. "High dose of I¹³¹ therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease". *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1073–1077.
5. Aversa T., Lombardo F, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Wasniewska M. "In Young Patients with Turner or Down Syndrome, Graves' Disease Presentation Is Often Preceded by Hashimoto's Thyroiditis". *Thyroid.* 2014 Jan 29. [Epub ahead of print]
6. Badenhop K., Dieterich W., Segni M., Hofmann S., Hufner M., Usadel K.H., Hahn E.G., Schuppan D. "HLA DQ2 and/or DQ8 is associated with celiac disease-specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity". *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1648–1649.
7. Bahn C.R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee M.C., Klein I., Laurberg P., McDougall I.R., Montori V.M., Rivkees S.A., Ross D.S., Sosa J.A., Stan M.N. "Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists". *Thyroid,* 2011 Jun;21(6):593–646.
8. Bassi V., Marino G., Santinelli C. "Autoimmune thyroid diseases and Helicobacter pylori: The correlation is present only in Graves disease". *World J Gastroenterol.* 2012 Mar 14;18(10):1093–1097.
9. Bertalot G., Montresor G., Tampieri M., Spasiano A., Pedroni M., Milanesi B., Favret M., Manca N., Negrini R. "Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of Helicobacter pylori infection". *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:650–652.

10. Berti I., Trevisiol C., Tommasini A., Citta A., Neri E., Geatti O., Giammarini A., Ventura A., Not T. "Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis". *Dig Dis Sci.* 2000;45:403–406.
11. Boelaert K., Newby P.R., Simmonds M.J., Holder R.L., Carr-Smith J.D., Heward J.M., Manji N., Allahabadia A., Armitage M., Chatterjee K.V., Lazarus J.H., Pearce S.H., Vaidya B., Gough S.C., Franklyn J.A. "Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease". *Am J Med.* 2010 Feb;123(2): 183.e1-9.
12. Bozkurt N.C., Karbek B., Ucan B., Sahin M., Cakal E., Ozbek M., Delibasi T. "The Association Between Severity of Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis". *Endocr Pract.* 2013 Jan;19(3):479-484.
13. Brent G.A. "Clinical practice: Graves' disease". *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2594–2605.
14. Carle A., Laurberg P., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen L.B., Jørgensen T., Pedersen I.B. "Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism". *Autoimmunity.* 2006;39(6):497-503.
15. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. "Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria". *Autoimmun Rev.* 2014;14(3):391-397.
16. Centanni M., Santaguida M., Del Duca S., Cellini M., Gargano L., Brusca N., Virili C. "Concurrent presence of nonendocrine autoimmune diseases with Hashimoto's thyroiditis: a systematic assessment on more than 5000 consecutive patients". *Endocrine Abstracts.* 2012 May;29:OC.2.6.
17. Chng C.L., Biswas M., Benton A., Jones M.K., Kingham J.G. "Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies". *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2005;62:303–306.
18. Chng, C.L., Jones M.K., Kingham J.G. "Celiac disease and autoimmune thyroid disease". *Clin Med Res.* 2007;5(3):184-192.
19. Chistiakov D.A., Turakulov R.I. "CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease". *J Mol Endocrinol.* 2003;31:21–36.
20. Collin P., Kaukinen K., Vogelsang H., Korponay-Szabo I., Sommer R., Schreier E., Volta U., Granito A., Veronesi L., Mascart F., Ocmant A., Ivarsson A., Lagerqvist C., Burgin-Wolff A., Hadziselimovic F., Furlano R.I., Sidler M.A., Mulder C.J., Goerres M.S.,

- Mearin M.L., Ninaber M.K., Gudmand-Hoyer E., Fabiani E., Catassi C., Tidlund H., Alaintalo L., Maki M. "Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study". *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:85–91.
21. Collins D., Wilcox R., Nathan M., Zubarik R. "Celiac Disease and Hypothyroidism". *Am J Med*. 2012 Mar;125(3):278-282.
 22. Cooper D.S. "Antithyroid drugs". *N Engl J Med*. 2005;352:905–917.
 23. Cooper D.S. "Hyperthyroidism". *Lancet*. 2003;362:459-468.
 24. Cooper G.S., Stroehla B.C., "The epidemiology of autoimmune diseases". *Autoimmun Rev*. 2003 May;2(3):119-125.
 25. Cuoco L., Certo M., Jorizzo R.A., De Vitis I., Tursi A., Papa A., De Marinis L., Fedeli P., Fedeli G., Gasbarrini G. "Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders". *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31:283–287.
 26. D'Elis M.M., Appelmelk B.J., Amedei A., Bergman M.P., Del Prete G. "Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry". *Trends Mol Med*. 2004;10:316–323.
 27. de Luis D.A., Varela C., de La Calle H., Canton R., de Argila C.M., San Roman A.L., Boixeda D. "*Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis". *J Clin Gastroenterol*. 1998;26:259–263.
 28. Di Mario F., Rugge M., Cavestro G.M., Scarpignato C., Perazzo P., Crafa P., Caruana P., Gatta L., Valenza D., Franzè A. "Usefulness of Serum Pepsinogens to Identify Chronic Atrophic Gastritis". *Gastroenterol*. 2011 May;140(5):S-318.
 29. Douglas R.S., Afifiyan N.F., Hwang C.J., Chong K., Haider U., Richards P., Gianoukakis A.G., Smith T.J. "Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy". *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):430-438.
 30. El-Eshmawy M.M., El-Hawary A.K., Gawad S.S.A., El-Baiomy A.A. "*Helicobacter pylori* infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis". *Diabetol Metab Syndr*. 2011 Oct;3:28.
 31. Fava A., Oliverio R., Giuliano S., Parlato G., Michniewicz A., Indrieri A., Gregnuoli A., Belfiore A. "Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents". *Thyroid*. 2009 Apr;19(4):361-367.

32. Ginsberg J. "Diagnosis and management of Graves' disease". *Can Med Assoc J.* 2003 Mar 4;168(5):575-585.
33. Hakanen M., Luotola K., Salmi J., Laippala P., Kaukinen K., Collin P. "Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease". *Dig Dis Sci.* 2001;46:2631–2635.
34. Hunt K.A., McGovern D.P., Kumar P.J., Ghosh S., Travis S.P., Walters J.R., Jewell D.P., Playford R.J., van Heel D.A. "A common CTLA4 haplotype associated with coeliac disease". *Eur J Hum Genet.* 2005;13:440–444.
35. Hutfless S., Matos P., Talor M.V., Caturegli P., Rose N.R. "Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease". *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):E1466-E1471.
36. Jacobson E.M., Tomer Y. "The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future". *J Autoimmun.* 2007 Mar-May;28(2-3):85-98.
37. Kang J. Y., Kang A. H. Y., Green A., Gwee K. A., Ho K.Y. "Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time". *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;38:226–245.
38. Kim H.J., Choi B.Y., Byun T.J., Eun C.S., Song K.S., Kim Y.S., Han D.S. "The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and Helicobacter pylori infection in a rural population". *J Prev Med Public Health.* 2008 Nov;41(6): 373-379.
39. Köhrle J. "Selenium and the thyroid". *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(5): 441-448.
40. Lahner E., Centanni M., Agnello G., Gargano L., Vannella L., Iannoni C., Fave G.D., Annibale B. "Occurrence and Risk Factors for Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Atrophic Body Gastritis". *Am J Med.* 2008 Feb;121(2):136-141.
41. Lam-Tse W.K., Batstra M.R., Koeleman B.P., Roep B.O., Bruining M.G., Aanstoot H.J., Drexhage H.A. "The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and type 1 diabetes". *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003 Sep;1(1):22-37.
42. Larizza D., Calcaterra V., De Giacomo C., De Silvestri A., Asti M., Badulli C., Autelli M., Coslovich E., Martinetti M. "Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease". *J Pediatr.* 2001;139:738–740.

43. Lee J.H., Anzai Y. "Imaging of thyroid and parathyroid glands". *Semin Roentgenol.* 2013;48:87–104.
44. Leja M., Cine E., Rudzite D., Vilkoite I., Huttunen T., Daugule I., Rumba-Rozenfelde I., Pimanov S., Liepniece-Karele I., Pahomova J., Purmalis K., Eglitis J., Pirags V., Dzerve V., Erglis A. "Prevalence of Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis in Latvia". *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Dec;24(12):1410-1417.
45. Mainardi E., Montanelli A., Dotti M., Nano R., Moscato G. "Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet?" *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:245–248.
46. McLeod D.S., Cooper D.S. "The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity". *Endocrine.* 2012;42(2):252-265.
47. McManus C., Luo J., Sippel R., Chen H. "Is thyroidectomy in patients with Hashimoto thyroiditis more risky?" *J Surg Res.* 2012;178(2):529-532.
48. Megiorni F., Pizzuti A. "HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing". *J Biomed Sci.* 2012;19:88.
49. Meloni G.F., Tomasi P.A., Bertocelli A., Fanciulli G., Delitala G., Meloni T. "Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia". *J Endocrinol Invest.* 2001;24:298–302.
50. Menconi F., Marcocci C., Marinò M. "Diagnosis and classification of Graves' disease". *Autoimmun Rev.* 2014 Apr–May;13(4-5):398-402.
51. Mizokami T., Salvi M., Wall J.R. "Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic or secondary epiphenomenon?" *J Endocrinol Invest.* 2004 Mar;27(3):221-229.
52. Mooney P.D., Hadjivassiliou M., Sanders D.S. "Coeliac disease". *Br Med J.* 2014 Mar; 348:30-34.
53. Nabwera H.M., Nguyen-van-Tam J.S., Logan R.F.A. "Prevalence of Helicobacter pylori infection in Kenyan schoolchildren aged 3–15 years and risk factors for infection". *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:483–487.
54. Pandit A.A., Warde M.V., Menon P.S. "Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis". *Diagn Cytopathol.* 2003 Feb;28(2):63-65.

55. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Volta U., Arnone G., Pantieri G., Talerico T., Muscari A., Zoli M. "Increased prevalence of coeliac disease in autoimmune thyroiditis is restricted to aged patients". *Exp Geront.* 2003 May;38(5):589-595.
56. Röss K., Harro M., Maaros H.I., "High prevalence of coeliac disease: need for increasing awareness among physicians". *Dig Liver Dis.* 2007;39:136-139.
57. Richard C., Weetman P. J., Weetman P. A. "Disease Associations with Autoimmune Thyroid Disease". *Thyroid.* 2002 Nov;12(11): 977-988.
58. Sategna-Guidetti C., Bruno M., Mazza E., Carlino A., Predebon S., Tagliabue M., Brossa C. "Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease". *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:927–931.
59. Sattar N., Lazare F., Kacer M., Aguayo-Figueroa L., Desikan V., Garcia M., Lane A., Chawla A., Wilson T. "Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease". *J Pediatr.* 2011 Feb;158(2):272-275.
60. Tagami T., Tamanaha T., Shimazu S., Honda K., Nanba K., Nomura H., Yoriko S.U., Usui T., Shimatsu A., Naruse M. "Lipid Profiles in the Untreated Patients with Hashimoto Thyroiditis and the Effects of Thyroxine Treatment on Subclinical Hypothyroidism with Hashimoto Thyroiditis". *Endocr J.* 2010;57(3):253-258.
61. Toh B.H. "Diagnosis and classification of autoimmune gastritis". *Autoimmun Rev.* 2014 Jan;13:459-462.
62. Tommasini A., Not T., Kiren V., Baldas V., Santon D., Trevisiol C., Berti I., Neri E., Gerarduzzi T., Bruno I., Lenhardt A., Zamuner E., Spano A., Crovella S., Martellosi S., Torre G., Sblattero D., Marzari R., Bradbury A., Tamburlini G., Ventura A. "Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay". *Arch Dis Child.* 2004;89:512–515.
63. Tozzoli R., Barzilai O., Ram M., Villalta D., Bizzaro N., Sherer Y., Shoenfeld Y. "Infections and autoimmune thyroid diseases: Parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology". *Autoimmun Rev.* 2008 Dec;8(2):112-115.
64. Tozzoli R., Kodermaz G., Perosa A.R., Tampoia M., Zucano A., Antico A., Bizzaro N. "Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: A five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases". *Autoimmun Rev.* 2010 Dec;10(2):80-83.

65. Valentino R., Savastano S., Maglio M., Paparo F., Ferrara F., Dorato M., Lombardi G., Troncone R. "Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis". *Eur J Endocrinol.* 2002;146:479–483.
66. Valentino R., Savastano S., Tommaselli A.P., Dorato M., Scarpitta M.T., Gigante M., Micillo M., Paparo F., Petrone E., Lombardi G., Troncone R. "Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity". *Horm Res.* 1999;51:124–127.
67. Van der Pals M., Ivarsson A., Norström F., Högberg L., Svensson J., Carlsson A. "Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Children with Celiac Disease Compared to Healthy 12-Year Olds". *Autoimmune Diseases.* 2014; vol. 2014, Article ID 417356, 6 pages.
68. Vanderpump M.P. "The epidemiology of thyroid disease". *Br Med Bull.* 2011 Jun;99(1): 39-51.
69. Vestgaard M., Nielsen L.R., Rasmussen A.K., Damm P., Mathiesen E.R. "Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome". *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1336-1342.
70. Volta U., Ravaglia G., Granito A., Forti P., Maioli F., Petrolini N., Zoli M., Bianchi F.B. "Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis". *Digestion.* 2001;64:61–65.
71. Wang Y., Zhu S., Xu Y., Wang X., Zhu Y. "Interaction between gene A-positive Helicobacter pylori and human leukocyte antigen II alleles increase the risk of Graves disease in Chinese Han population: An association study". *Gene.* 2013 Nov;531(1):84-89.
72. Weetman A.P. "Graves' disease". *N Engl J Med.* 2000;343(17):1236-1248.
73. Wiebolt J, Achterbergh R., den Boer A., van der Leij S., Marsch E., Suelmann B., de Vries R., van Haefen T.W. "Clustering of additional autoimmunity behaves differently in Hashimoto's patients compared with Graves' patients". *Eur J Endocrinol.* 2011 May; 164(5):789-794.
74. Wiersinga W.M. "Thyroid hormone replacement therapy". *Horm Res.* 2001;56(1):74–81.
75. Wilhelm S.M., McHenry C.R. "Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States". *World J Surg.* 2010 Jun;34(6): 1261–1264.
76. World Gastroenterology Organisation. "WGO Practice Guideline - Celiac Disease". 2012 Apr;1-21.

77. Wu T.C.H., Jones N.L. "Helicobacter pylori Infection and Autophagy: A Paradigm for Host–Microbe Interactions". *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging*. 2014;2:211-223.

PIELIKUMS

Anketa

Anketa PersonalID

Anketas Datums

Vārds Dzimums
 Vīrietis
 Sieviete

Uzvārds

Personas Kods Vecums

Vai operēts vairogdziedzeris?

Vai apstarots vairogdziedzeris?

Diagnoze pēc BMC ārsta anketas, medicīnas iestādes dokumentācijas vai konsultācijas slēdziena

Cukura diabēts 1 tips (DM1)

Cik gadu?

Komplikācijas

Reimatoīdais poliartrīts

Fe deficīts

B12 deficīts

Neprecizēta anēmija

Celiakija

BezGlutēna diēta

Hašimoto tireoidīts

Greivsa slimība

AutoimūnTiroīd

USI apraksts

USI aprakstā mezgli

Kairinātu zarnu sindroms

Ja KZS, tad kāds tips?

Funkcionāla dispepsija
GEAS

Čūlas slimība

Iekaisīga zarnu slimība
Ja Jā, kāda zarnu slimība?

Vai saņēmu L-tiroksīnu pie autoimūna tireoidīta (Hašimoto)?

Ja JĀ, kāda deva?

Vai saņēmu antitiroīdu medikamentu pie autoimūna tireoidīta (Greivsa)?

Ja JĀ, kādu medikamentu?

Kāda deva?

Cita autoimūna slimība? Jā Nē

Ja JĀ, kāda?

NodozaStruma

Vai pašam bijis ļaundabīgs audzējs?

Ja JĀ, kāds?

Ja cits, kāds?

Kunģa audzējs I pak.radiniekiem Nav Ir

Zarnu audzējs I pak. radiniekiem Nav Ir

Vieta BMC numura uzlīmei <div style="text-align: center;">I daļa – INTERVIJA</div>	Vieta anketas numura uzlīmei Vieta pacienta numura uzlīmei
Pacienta Nr. <input style="width: 100px;" type="text"/>	
1. Pacienta Vārds _____	
Uzvārds _____	Dzimums Sieviete <input type="checkbox"/> Vīrietis <input type="checkbox"/>
Personas kods <input style="width: 150px;" type="text"/>	Pilni gadi <input style="width: 50px;" type="text"/>
2. Kāds ir Jūsu telefona numurs _____	
3. Kur Jūs esat dzimis? Kurzeme <input type="checkbox"/> Vidzeme <input type="checkbox"/> Latgale <input type="checkbox"/> Zemgale <input type="checkbox"/> Rīga <input type="checkbox"/> Cita valsts _____	
4. Kur dzimuši Jūsu tuvinieki (atzīmējiet tikai to, ko Jūs zināt, izmantojot augstākminētos reģionu apzīmējumus)? Tēvs _____ Tēva tēvs _____ Tēva māte _____ Māte _____ Mātes tēvs _____ Mātes māte _____	
5. Kāda ir Jūsu un Jūsu tuvinieku tautība? Jūsu _____ Tēva _____ Tēva tēva _____ Tēva mātes _____ Mātes _____ Mātes tēva _____ Mātes mātes _____	
6. Kāds ir Jūsu ģimenes stāvoklis? Precējies <input type="checkbox"/> Neprecējies <input type="checkbox"/> Šķīries <input type="checkbox"/> Atraitnis <input type="checkbox"/> Dzīvojat civillaulībā <input type="checkbox"/>	
7. Jūs dzīvojat ? Viens <input type="checkbox"/> Ar ģimeni <input type="checkbox"/> Ar partneri <input type="checkbox"/> Ar vecākiem <input type="checkbox"/>	
8. Vai Jums ir brāļi vai māsas? Nē <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Ja jā, cik? Māsas _____ Brāļi _____ Pusmāsas _____ Pusbrāļi _____	
9. Vai Jums ir dvīņubrālis vai dvīņumāsa? Nē <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Ja jā, cik? Māsa _____ Brālis _____	
10. Vai Jums ir savi bērni? Nē <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Ja jā, cik? Meitas _____ Dēli _____	
11. Kāda ir Jūsu izglītība? Augstākā <input type="checkbox"/> Vidējā profesionālā <input type="checkbox"/> Vidējā <input type="checkbox"/> Pamatskolas izglītība <input type="checkbox"/>	
12. Vai Jūs esat Černobiļas AES avārijas seku likvidators? Nē <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/>	
13. Vai Jūs dzīves laikā esat bijis pakļauts kaitīgiem vides vai darba faktoriem? Nē <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Ja jā, kādiem? _____	
14. Vai Jums ir alerģija (izņemot medikamentu nepanesību)? Nē <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Iespējams <input type="checkbox"/> Nezinu <input type="checkbox"/> Ja zināt, tad pret ko _____ kā izpaužas alerģija _____	
15. Vai Jums ir medikamentu nepanesamība? Nē <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Iespējams <input type="checkbox"/> Nezinu <input type="checkbox"/> Ja ir, – lūdzu, norādiet kurus medikamentus nepanesat? Novokaīns <input type="checkbox"/> Hormoni <input type="checkbox"/> Sirds zāles <input type="checkbox"/> Vakeīnas <input type="checkbox"/> Kontrastvielas <input type="checkbox"/> Vitamīni <input type="checkbox"/> Antibiotiķi <input type="checkbox"/> Aspirīns <input type="checkbox"/> Pretsāpju <input type="checkbox"/> Asinsspiediena <input type="checkbox"/> Citi <input type="checkbox"/> _____	
RAKUS Zinātnes daļa, Audu centrs, versija no 30.05.2013	
1	

16. Vai Jūs regulāri lietojat medikamentus.....? Nē

- Pret bezmiegu Pret sirdslēkmēm Pret sirds ritma traucējumiem Pret sāpēm
 Pret krampjiem Pret paaugstinātu A/S Pret elpas trūkumu Antibiotikas
 Hormonu preparātus Hormonālo kontracepciju Pret paaugstinātu glikozes līmeni
 Pret gremošanas traucējumiem Vitamīnus Zāles prostatas ārstēšanai
 Cits _____

17. Vai Jums ir veikta kuņģa izmeklēšana (endoskopija, „kobra”), kurā asins analīzē vai elptestā ir atrasta kuņģa baktērija (helikobaktērija)?

Nē Jā Nav datu

Vai kuņģa baktērija (helikobaktērija) tika ārstēta/veikta eradikācija? Nē Jā Nav datu

Kad kuņģa baktērija (helikobaktērija) tika ārstēta pēdējo reizi? mm/gggg _____

Vai tika veikts pilns ārstēšanas kurss (vismaz 1 nedēļu) - vismaz 2 medikamenti, tai skaitā antibiotikas?

Nē Jā Nav datu

18. Vai Jūs šobrīd smēķējat?

Nē Jā Ja jā, cik gadus? _____ Cik cigaretes vidēji dienā? _____

19. Vai Jūs dzīves laikā jebkad esiet smēķējis un šobrīd atmetis?

Nē Jā Ja jā, cik gadus kopumā esat smēķējis? _____ Cik cigaretes vidēji dienā? _____

20. Vai bieži esat uzturējies/uzturaties piesmēķētās telpās?

Nē Jā

21. Cik bieži Jūs lietojat alkoholu?

Nelietoju Izņēmuma gadījumos 1-2 reizes nedēļā

Vismaz 3 reizes nedēļā Katru dienu Lietoju agrāk

22. Cik daudz vidēji vienā reizē lietojat alkoholu?

Vienu glāzīti Dažas glāzītes Līdz labsajūtai Kamēr vairs nav ko dzert

23. Kāds ir Jūsu dzīvesveids šobrīd un agrāk?

Dzīvesveids	Pārsvarā sēžu, guļu, pārvietojos ar automašīnu, fiziska slodze ne biežāk kā reizi nedēļā. Fiziski neaktīvs.	Eju kājām iepirkties, pastaigāties, bet fiziska slodze ne biežāk kā 4 reizes nedēļā. Fiziski mazaktīvs.	Strādāju fiziski smagu darbu, bieži braucu ar velosipēdu, skrienu, peldu, sportoju vairāk kā 4 reizes nedēļā. Fiziski aktīvs.	Esmu profesionāls sportists
Agrāk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pēdējā laikā	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24. Vai Jūs esat veģetārietis?

Nē Jā Ja jā, cik gadus? _____

25. Cik ilgi ir dzīvojuši Jūsu tuvinieki?

Lūdzu ierakstiet mirušo tuvinieku vecumu atbilstošajā vietā.

Lūdzu neatzīmēt tos tuviniekus, priekšlaicīgi gājuši bojā - krituši karā, gājuši bojā izsūtījumā, nelaimes gadījumos un tamlīdzīgi.

	Dzīvs	Gājis bojā	Nav datu	<=20	21-30g.v.	31-40g.v.	41-50g.v.	51-60g.v.	61-70g.v.	71-80g.v.	>=81g.v.
Tēvs											
Māte											
Tēva tēvs											
Tēva māte											
Mātes tēvs											
Mātes māte											
Brālis 1											
2											
3											
4											
5											
6											
Māsa 1											
2											
3											
4											
5											
6											
Dēls 1											
2											
3											
4											
5											
6											
Meita 1											
2											
3											
4											
5											
6											

27. Vai Jūsu ģimenē ir bijuši saslimšanas gadījumi ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām?

Nē Jā Nav datu

Ja jā, tad, lūdzu, ierakstiet saslimšanas aptuveno vecumu atbilstošajā vietā!

Slimība	Jums pašam/at	Tēva		Mātes		Brāļiem			Māsām			Dēļiem			Meitām		
		Tēvam	Mātei	Tēvam	Mātei	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Augsts asinsspiediens																	
Stenokardija																	
Miokarda infarkts																	
Insults																	
Paaugstināts holesterīns																	
Sirds mazspēja																	
Kāda cita, bet nezināt kāda																	

Kāda cita sirds asinsvadu sistēmas slimība? Lūdzu ierakstiet kāda un kam no ģimenes un asinsradniekiem _____

28. Vai Jūsu ģimenē ir bijuši saslimšanas gadījumi ar kādu no vielmaiņas slimībām?

Nē Jā Nav datu

Ja jā, tad, lūdzu, ierakstiet kurš tuvinieks un aptuveni kādā vecumā _____

Slimība	Jums pašam/at	Tēvam	Mātei	Tēva		Mātes		Brāļiem			Māsām			Dēļiem			Meitām		
				Tēvam	Mātei	Tēvam	Mātei	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1. tipa cukura diabēts																			
2. tipa cukura diabēts																			
Cukura diabēts, bet nezina kāds																			
Kāda cita, bet nezināt kāda																			
Aptaukošanās																			
Vairogdziedzera slimības	*																		
Virsnieru slimība (Adisona sl.)																			

*Lūdzu ierakstiet kāda (tikai pašam/at) ? hipotireoze, hipotireoze, Greiva sl., Hašimoto, cita _____

Kāda cita vielmaiņas vai endokrīnā slimība pašam respondentam? _____

29. Vai Jūs vai Jūsu ģimenē ir bijuši saslimšanas gadījumi ar citām hroniskām slimībām?

Nē Jā Nav datu Ja jā, tad kurš radnieks un saslimšanas aptuvenais vecums

Slimība	Radnieks	Saslimšanas vecums

30. Vai pēdējo 3 gadu laikā griezāties pēc palīdzības vai bijāt uz plānveida vizīti pie kāda no nosaukto specialitāšu ārstiem?

Ģimenes ārsts _____ Nē Jā Infektologs _____ Nē Jā Asins vai asinsrades orgānu slimību speciālists (hematologs) _____ Nē Jā Trombocitopēnija Hemolītiska anēmija Neitropēnija Vielmaiņas un endokrīno slimību speciālists (endokrinologs) _____ Nē Jā Nervu sistēmas slimību speciālists (neirologs) _____ Nē Jā Miastrēnija Multiplā skleroze Citas deminilizējošas nervu sistēmas slimības (polineuropātijas) Acu slimību speciālists (oftalmologs, okulists) _____ Nē Jā Uveīts (acs ābola asins vadu iekaisums) Ausu, kakla, deguna ārsts (LOR) _____ Nē Jā Plaušu slimību speciālists (pulmonologs) _____ Nē Jā Gremošanas slimību speciālists (gastroenterologs) _____ Nē Jā Krona slimība Čūlainais kolīts Celiakija Primāra biliāra ciroze Autoimūns hepatīts Primārs sklerotizējošs holangīts Autoimūns gastrīts Ādas slimību speciālists (dermatologs) _____ Nē Jā Psoriāze Vitiligo Alopecija (matu izkrišana norobežotā laukumā) Pemfigus Skeleta, locītavu slimību speciālists (traumatologs) _____ Nē Jā Kardiologs _____ Nē Jā Reimatologs (kaulu, locītavu, saistaudu un sistēmiskās slimības) _____ Nē Jā Reimatoīds artrīts Ankilozējošs spondilīts Sistēmas sarkanā vilkēde Dermatomiozīts Sklerodermija Vaskulīts Citas saistaudu slimības Onkologs _____ Nē Jā Ginekologs _____ Nē Jā Antifosfolipīdu sindroms Nieru sistēmas slimību speciālists (nefrologs) _____ Nē Jā Glomerulonefrīts Uroģenitālās sistēmas slimību speciālists (urologs) _____ Nē Jā Veselības un darbaspēju ekspertīzes ārstu valsts komisija (VDEĀK) _____ Nē Jā

31. Vai Jums šobrīd ir kādas veselības problēmas izņemot to, kuras dēļ griezāties pie ārsta?

Nē Jā Nav datu

Ja jā, – lūdz, miniet ārstu uzstādītās diagnozes, ja tās ir zināmas.

32. Vai Jums pēdējo 3 mēnešu laikā ir veikta vakcinācija? Nē Jā Pret ko? _____ Nezinu

33. Vai Jums ir veikta

Asins pārlišana Nē Jā Kurā gadā? _____ Nezinu

Imunoglobīnu terapija (pie neiroloģiskām slimībām vai primāra imunodeficīta) Nē Jā Kurā gadā? _____ Nezinu

Ķīmijterapija Nē Jā Kurā gadā? _____ Nezinu

Staru terapija Nē Jā Kurā gadā? _____ Nezinu

Orgāna transplantācija Nē Jā Kurā gadā? _____ Kāda? _____

34. (Tikai uroloģiskiem pacientiem)

Vai pēdējā mēneša laikā Jums ir veikts kāds uroloģisks izmeklējums? _____ Nē Jā

Ja jā, – lūdzu, precizējiet, kāds?

Prostatas biopsija _____

Prostatas izmeklējums caur taisno zarnu _____

Izmeklējumi caur urīnizvadkanālu (cistoskopija, katetera ievadīšana) _____

Vai Jums agrāk ir bijusi kāda prostatas vai sēklinieku operācija? _____ Nē Jā

Ja jā, – lūdzu, precizējiet, kāda?

Sterilizācija (vazektomija) _____

Prostatas operācija _____ (kāda _____)

Sēklinieku operācija _____ (kāda _____)

Vai Jums pēdējā gada laikā ir bijis asins piejaukums urīnā?

Nē Jā Nav datu

Jautājumi 35. - 41. netiek jautāti. Jā

35. Kāda bija Jūsu matu krāsa 18 gadu vecumā?

Ruda Gaiša vai blonda Brūna Melna

36. Kāda ir Jūsu acu krāsa?

Zila Zaļa Pelēka Brūna vai melna Cita

37. Kāda ir Jūsu ādas krāsa pirms saulēšanas, vietās kas nav pieejamas saulei (piemēram, roku iekšpusē)?

Ļoti gaiša Gaiša Brūngana Brūna Cita

38. Kā Jūs reaģējat uz sauli?

Vienmēr apdeg, nekad nosauļojas Parasti apdeg, dažreiz nosauļojas

Nekad neapdeg, vienmēr nosauļojas Dažreiz apdeg, parasti nosauļojas

39. Lūdzu aplūkojiet seju attēlus. Katrai sejai raksturīgs noteikts vasaras raibumu daudzums.

Kura no sejām vislabāk attēlo vasaras raibumu skaitu uz Jūsu sejas vasaras beigās bērnībā?

Nemaz Maz Nedaudz Daži Daudz Ļoti daudz

40. Kura no sejām vislabāk attēlo vasaras raibumu skaitu uz Jūsu sejas vasaras beigās kā pieaugušajam?

Nemaz Maz Nedaudz Daži Daudz Ļoti daudz

41. Vairumam cilvēku ir dažas dzimumzīmes. Dzimumzīmes ir brūni punktiņi uz ķermeņa, kas nerodas un nepazūd saules ietekmē. Dažas dzimumzīmes ir gludas, citas nedaudz paceļas virs ādas. Attēli raksturo dzimumzīmju skaitu.

Kurš no attēliem vislabāk raksturo Jūsu dzimumzīmju skaitu patlaban?

Nemaz Maz Nedaudz Daži Daudz

II daļa – MĒRĪJUMI

1. Pētījuma dalībnieka augums _____ cm, svars _____ kg
2. Pētījuma dalībnieka vēdera apkārtmērs _____ cm, gurnu apkārtmērs _____ cm
3. Pētījuma dalībnieka arteriālais asinsspiediens pirms intervijas _____ / _____ Hg/mm
4. Pētījuma dalībnieka arteriālais asinsspiediens pēc intervijas _____ / _____ Hg/mm
5. Pētījuma dalībnieka pulsa frekvence _____

Kad Jūs pēdējo reizi esat ēdis? _____ / _____ / _____ (dd/mm/gggg) _____ / _____ (hh/mm)

Anketēšana pabeigta	_____ / _____ / 2013 _____ / _____ (dd/mm/gggg) (hh/mm)
Asins paraugu ņemšana pabeigta	<input type="checkbox"/> Nē <input type="checkbox"/> Jā, _____ / _____ / 2013 _____ / _____ (dd/mm/gggg) (hh/mm)
Asins paraugu apstrāde (centrifugēšana, dalfšana)	<input type="checkbox"/> Nē <input type="checkbox"/> Jā, _____ / _____ / 2013 _____ / _____ (dd/mm/gggg) (hh/mm)
Asins paraugu kvalitāte	Hemolīze <input type="checkbox"/> Lipēmisks <input type="checkbox"/> Nepietiekams daudzums <input type="checkbox"/>
Asins paraugu sasaldēšana (laiks) <input type="checkbox"/> -20°C	_____ / _____ / 2013 _____ / _____ (dd/mm/gggg) (hh/mm)
Asins paraugu sasaldēšana (datums) <input type="checkbox"/> -80°C	_____ / _____ / 2013 _____ / _____ (dd/mm/gggg) (hh/mm)

Anketētājs: _____