



Sniedze Laivacuma

**EHINOKOZES DIAGNOSTIKAS
PILNVEIDOŠANA, IZMANTOJOT
ETIOLOĢISKUS, BIOĶĪMISKUS,
IMUNOLOĢISKUS UN
IMŪŅENĒTISKUS MARKĪERUS, UN
RISKA FAKTORU APZINĀŠANA
LATVIJĀ**

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – infektoloģija

Rīga, 2019



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Sniedze Laivacuma

EHINOKOKOZES DIAGNOSTIKAS
PILNVEIDOŠANA, IZMANTOJOT
ETIOLOĢISKUS, BIOĶĪMISKUS,
IMUNOLOĢISKUS UN
IMŪŅĒNĒTISKUS MARĶIERUS, UN
RISKA FAKTORU APZINĀŠANA
LATVIJĀ

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – infektoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. habil. med. profesore **Ludmila Vīksna**
Dr. sc. soc. docents **Andrejs Ivanovs**

Rīga, 2019

ANOTĀCIJA

Promocijas darba "Ehinokozes diagnostikas pilnveidošana, izmantojot etioloģiskus, bioķīmiskus, imunoloģiskus un imūnģenētiskus marķierus, un riska faktoru apzināšana Latvijā" ir veltīts Latvijā vēl pilnībā neapzinātai hroniski noritošai parazitārai slimībai, kuras diagnostikas un ārstēšanas principi būtu uzlabojami.

Saslimstība ar ehinokozozi Eiropas valstīs ir variabla, svārstoties 0,1–10/100000 gadījumu robežās, arī Latvijā katru gadu ir samērā liels pirmreizēji diagnosticētu ehinokozes gadījumu skaits neskatoties uz salīdzinoši nelielo iedzīvotāju skaitu. Būtiski, ka Latvija ģeogrāfiski atrodas blakus endēmiskiem šīs zoonozes rajoniem, piemēram, Krievijai, Baltkrievijai, Polijai, bet mērķtiecīgi pētījumi par saslimstību, riska faktoriem, diagnostiku un ārstēšanu tieši mūsu valstī nav bijuši.

Darba mērķis bija noteikt ehinokozes izplatību Latvijā, apzināt saslimšanas riska faktorus, pilnveidot diagnostikas un ārstēšanas taktiku.

Lai sasniegtu izvirzīto mērķi, pētījumā tika iekļauti vairāk nekā simts pacienti, kuru dati tika analizēti retrospektīvi, kā arī tika izveidota pacientu grupa, kura tika anketēta, lai konstatētu iespējamus riska faktorus, un šajā grupā arī tika meklēti iespējamie imūnģenētiskie riska faktori un iespējamie diagnostikā noderīgie imunoloģiskie marķieri.

Darba rezultātā tika noskaidrots, ka tiešām Latvijas pacientu populācijā var izdalīt riska faktorus, piemēram, risku saslimt palielina dzīvošana lauku sētā, un risks paaugstinās, pieaugot dzīves ilgumam, risku palielina arī mājlopu esamība un to kaušanas paradumi, arī dabiskā mēslojuma izmantošana piemājas dārzos un fakts, ka saimniecībā ir turēti kaķi.

Tika konstatēts arī, ka IL-10 noteikšana var būt lietderīga alveolārās ehinokozes gadījumā, jo tas varētu būt marķieris, kas ļauj precīzāk izvēlēties terapijas ilgumu šiem pacientiem.

Promocijas darbā, veicot HLA II klases gēnu alēļu sastopamības analīzi, konstatēts, ka ir alēles un haplotipi, pēc kuriem var noteikt smagākas slimības gaitas iespēju, savukārt, citi ir saistīti ar vieglu un nekomplicētu slimības gaitu.

Tika konstatēts, ka ir iemesls pieturēties rekomendētām terapijas shēmām, jo labāks ārstēšanas rezultāts būs tiem pacientiem, kuri terapiju saņem agrīni, proti, jau pirmā gada laikā pēc inficēšanās, kuriem ir pietiekoši gari terapijas kursi, vismaz nepārtraukti 6 mēneši, kā arī terapija tiek lietota katru gadu.

Analizējot bioķīmiskos parametrus, var secināt, ka risku nomirt palielina paaugstināts EGĀ, SF, GGT un bilirubīna līmenis.

Darba gaitā arī tika konstatēts, ka nozīmīgi ir imūnģenētiskie dati, jo tika secināts, ka cistiskās ehinokozes gadījumā par smagāku slimības gaitu var liecināt HLA-DRB1 alēles *17:01 un *04:01, -DQB1*03:02, -DQA1*04:01 un haplotipi HLA-DRB1*04/-DQB1*0301/-DQA1*0103, HLA-DRB1*11:01/-DQB1*0602-8/-DQA1*0103, bet alveolārās ehinokozes gadījumā par smagāku slimības gaitu var liecināt HLA-DRB alēles *17:01 un *11:01, -DQB1*03:01 un haplotipi HLA-DRB1*17:01/-DQB1*03:01/-DQA1*01:02, HLA-DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*01:03 un HLA-DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*03:01.

Savukārt par protektīvām cistiskās ehinokozes gadījumā var uzskatīt HLA-DRB1 alēles *01:01 un *15:01, -DQA1 *01:01, bet alveolārās ehinokozes gadījumā – HLA-DRB alēli *01:01. Kā protektīvus visās pacientu grupās var izdalīt šādus haplotipus: HLA-DRB1*01:01/-DQB1*03:01/-DQA1*01:01 un HLA-DRB1*01:01/-DQB1*02:01-2/-DQA1*02:01.

Viss minētais ļāva secināt, ka ehinokozes pacientu bioķīmiskajiem, imunoloģiskajiem un imūnģenētiskajiem faktoriem ir būtiska nozīme slimības diagnostikā un ārstēšanā, un tie daļēji ļauj paredzēt slimības gaitu un iznākumu.

ANNOTATION

The doctoral thesis “Improvement of Echinococcosis Diagnostics Using Ethiological, Biochemical, Immunological and Immunogenetic Markers and Identification of Infection Risk factors in Latvia” is devoted to the chronic parasitic disease that is not yet fully understood in Latvia and its diagnostic and treatment principles should be improved.

The incidence of echinococcosis in European countries varies, ranging from 0.1 to 10/100,000 cases, and Latvia also has a relatively high number of newly diagnosed cases every year despite the relatively small population. It is important to mention that Latvia is geographically close to endemic areas of this zoonosis, such as Russia, Belarus, Poland, but there have been no targeted studies of morbidity, risk factors, diagnosis and treatment in our country.

The aim of the thesis was to determine the prevalence of echinococcosis in Latvia, to identify risk factors of disease and to improve diagnostic and treatment tactics.

To achieve our goal the study included more than a hundred patients whose data were analyzed in retrospective manner and a group of patients was surveyed to identify potential risk factors also immunogenetic and we also sought for new immunologic markers that could improve diagnostics.

As a result of the analysis, it was found that risk factors can be distinguished in the Latvian patient population, for example, the risk will be increased if patient lives in a rural household as well if he owns livestock and slaughter them at home as well there is increased risk in owning dogs and cats.

It was also found that IL-10 detection may be useful in cases of alveolar echinococcosis, as it could be a marker that allows a more accurate choice of treatment duration for these patients.

The analysis of the prevalence of HLA Class II gene alleles revealed that there are alleles and haplotypes that can determine severity of the disease.

There is also a reason to comply with the recommended treatment regimens as better result of the treatment will be for those patients who receive treatment early, that is, in the first year after the detection of the infection, those who have longer courses of treatment, at least continuously for 6 months and those who have the treatment every year.

Analyzing biochemical parameters, it can be concluded that the risk of dying is increased in those patients who have increased levels of ESR, SF, GGT and bilirubin.

From immunogenetic data it was concluded that in the case of cystic echinococcosis, a more severe course of the disease may be connected with alleles HLA-DRB1*17:01 and

*04:01, -DQB1*03:02, -DQA1*04:01 and haplotypes HLA-DRB1*04/-DQB1*0301/-DQA1*0103, HLA-DRB1*11:01/-DQB1*0602-8/-DQA1*0103 but in case of alveolar echinococcosis more severe presentation with alleles *17:01 and *11:01, -DQB1*03:01 and haplotypes HLA-DRB1*17:01/-DQB1*03:01/-DQA1*01:02, HLA-DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*01:03 and HLA-DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*03:01.

On the other hand we concluded that following alleles may be protective: in case of cystic echinococcosis HLA-DRB1*01:01 and *15:01, -DQA1*01:01, in case of alveolar echinococcosis alleles HLA-DRB*01:01. And protective haplotypes in all patients were HLA-DRB1*01:01/-DQB1*03:01/-DQA1*01:01 and HLA-DRB1*01:01/-DQB1*02:01-2/-DQA1*02:01.

All of this has led to the conclusion that biochemical, immunological and immunogenetic markers of echinococcosis patients play an important role in the diagnosis and treatment of the disease, as well may partially predict the course and outcome of the disease.

SATURA RĀDĪTĀJS

ANOTĀCIJA.....	2
ANNOTATION.....	4
SAĪSINĀJUMI.....	8
IEVADS.....	10
Darba aktualitāte.....	10
Pētnieciskā darba mērķis.....	11
Pētnieciskā darba uzdevumi.....	11
Pētnieciskā darba hipotēzes.....	12
Darba zinātniskā novitāte.....	12
Darba ētiskie aspekti.....	12
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	13
1.1. Ehinokokozes epidemioloģija un izplatība pasaulē.....	13
1.1.1. <i>Echinococcus granulosus</i>	13
1.1.2. <i>Echinococcus alveolaris</i>	14
1.2. <i>Echinococcus</i> morfoloģija un dzīves cikls mūsdienu izpratnē.....	14
1.3. Saslimšanas riska faktoru daudzveidība Eiropas un Āzijas literatūrā.....	16
1.3.1. Uzvedības riska faktori.....	16
1.3.2. Ģenētiskie riska faktori.....	17
1.3.3. Klīniskās ainas īpatnības pacientiem ar ehinokokozi.....	18
1.3.3.1. Cistiskā ehinokokoze.....	18
1.3.3.2. Alveolārā ehinokokoze.....	20
1.4. Diagnostiskā pieeja ehinokokozes pacientiem.....	21
1.4.1. Radioloģiskā diagnostika.....	21
1.4.1.1. Radioloģiskā diagnostika cistiskās ehinokokozes gadījumos.....	21
1.4.1.2. Radioloģiskā diagnostika alveolārās ehinokokozes gadījumos.....	23
1.4.2. Seroloģiskā diagnostika mūsdienu speciālistu skatījumā.....	25
1.4.3. Cistu satura izmeklēšanas novērtējums un pretrunas.....	26
1.4.4. Histoloģiskā atrade.....	27
1.4.5. Imunoloģiskie marķieri kā terapijas izvēles kritērijs.....	28
1.5. Ārstēšanas metodes izvēle un novērtējums mūsdienu literatūrā.....	28
1.5.1. Cistiskā ehinokokoze.....	28
1.5.1.1. Medikamentozā terapija.....	29
1.5.1.2. PAIR.....	30
1.5.1.3. Viedokļi par parazīta evakuāciju ķirurģiskā ceļā.....	30
1.5.2. Alveolārā ehinokokoze.....	32
1.5.2.1. Medikamentozā terapija.....	32
1.5.2.2. Parazitāro audu evakuācija.....	33
1.5.2.3. Paliatīva terapija – endoskopiskas un perkutānas manipulācijas.....	34
2. MATERIĀLI UN METODES.....	36
2.1. Pētījumā iesaistītie pacienti.....	36
2.2. Anketēšana.....	36
2.3. Pētījuma metodes.....	37
2.3.1. Ehinokokozes diagnostika.....	38
2.3.1.1. Gadījuma definīcija.....	38
2.3.1.2. Seroloģiskā diagnostika.....	38
2.3.1.3. Asins klīniskie izmeklējumi.....	38
2.3.1.4. Asins bioķīmiskie izmeklējumi.....	39
2.3.1.5. Citokīnu noteikšana.....	39
2.3.1.6. HLA genotipēšana.....	40
2.3.1.7. Ultrasonoskopija.....	41

2.3.2. Datu statistiskā apstrāde	42
2.4. Pētījuma shēma.....	43
3. REZULTĀTI	44
3.1. Epidemioloģiskie dati	44
3.2. Diagnostikas īpatnības.....	47
3.3. Ārstēšanas dati.....	56
3.4. Imunoloģisko rādītāju analīze	80
3.5. Riska faktoru analīze	80
3.5.1. Epidemioloģiskie riska faktori	80
3.5.2. Ģenētiskie riska faktori.....	84
3.6. Pētījumā iekļauto pacientu mirstība	93
4. DISKUSIJA	95
SECINĀJUMI	108
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	110
LITERATŪRAS SARAKSTS	111
PIELIKUMI.....	126
1. pielikums.....	127
2. pielikums.....	128
3. pielikums.....	133

SAĪSINĀJUMI

ALAT – alanīnaminotransferāze

ASAT – aspartātaminotransferāze

ABZ – albendazols

BMZ – benzimidazoli

CE – cistiskā ehinokoze

CRO – C reaktīvais olbaltums

CT – datortomogrāfija (no angļu val.: *computer tomography*)

ECDC – Eiropas Slimību kontroles un profilakses centrs (no angļu val.: *European Centre of Disease Control and Prevention*)

Em2 – *Echinococcus multilocularis* 2. tipa antigēns

GGT – γ -glutamilttransferāze

HLA – cilvēka liekocitārais antigēns (no angļu val.: *human leucocyte antigene*)

IL – interleikīns

kg – kilograms

M – vidējais aritmētiskais (no angļu val.: *mean*)

max – maksimālā vērtība

Me – mediāna

Min – minimālā vērtība

mg – miligrams

MRCP – magnētiskās rezonanses holangiopankreatogrāfija

n – pacientu skaits

NaCl – nātrija hlorīds

OR – izredžu attiecība (no angļu val.: *Odds Ratio*)

p – p-vērtība, varbūtība, būtiskuma līmenis

PAIR – cistas satura perkutāna aspirācija, reaspirācija ar specifisku protoskolicīdu vielu un reaspirācija

PAS – histoloģiskā materiāla krāsošanas metode (no angļu val.: *periodic acid schiff*)

PET – pozitronu emisijas tomogrāfija

PVO – Pasaules Veselības organizācija

r – korelācijas koeficients

RR – relatīvais risks (no angļu val.: *relative risk*)

SD – standartnovirze (no angļu val.: *standard deviation*)

SF – sārmainā fosfatāze

TI – 95% ticamības intervāls

USG – ultrasonogrāfija

Q₁ – pirmā kvartīle

Q₃ – trešā kvartīle

IEVADS

Darba aktualitāte

Echinococcus infekcija ir parazitoze, kas izplatīta visā pasaulē. Tradicionāli uzskata, ka tā vairāk skar Āzijas valstis, galvenokārt Ķīnu, kā arī Eiropas centrālo daļu un atsevišķus reģionus Dienvidamerikā, bet pēdējos gados veikto pētījumu dati liecina par šīs infekcijas slimības izplatības reģiona paplašināšanos. Balstoties uz 2003. gadā uzsāktā Eiropas Savienības ehinokokozes monitoringa datiem, ko aprakstījuši tādi autori kā *Gottstein, Giraudoux un Soba*, aizvien plašākās teritorijās, tai skaitā Eiropas ziemeļu un austrumu rajonos, tiek reģistrēti saslimšanas gadījumi (Gottstein, 2010; Giraudoux et al., 2010; Soba et al., 2010). Tas arī bija iemesls pievērsties ehinokokozes detalizētai izpētei Latvijā.

Slimībai, ko apzīmē ar terminu „ehinokokoze”, ir divi varianti: cistiskā ehinokokoze, ko ierosina *Echinococcus granulosus*, kas no klīniskā viedokļa ir mazāk agresīvā ehinokokozes forma, jo vairumā gadījumu veido labi norobežotus cistām līdzīgus perēkļus; savukārt alveolārā ehinokokoze, ko ierosina *Echinococcus multilocularis*, ir saslimšana, kam raksturīga agresīva klīniskā gaita, kad parazīts veido audzējiem līdzīgus perēkļus ar infiltratīvu izplatību bojātajā orgānā. Turklāt *E. multilocularis* infekcijas gadījumā ir iespējama metastazēšanās, parazitam nokļūstot asins straumē vai žultsceļos, tādējādi radot papildus problēmas. Izšķir arī policistisko jeb „neotropisko” ehinokokozi, ko ierosina *Echinococcus vogeli* vai retāk sastopamais *Echinococcus oligarthus*. Abiem minētajiem ir raksturīga alveolārai ehinokokozei līdzīga, bet mazāk agresīva saslimšana. Šo formu izplatība līdz šim ir reģistrēta tikai Dienvidamerikas kontinentā. Inficējoties ar parazītu, galvenokārt tiek skartas aknas, retākos gadījumos iespējama perēkļu veidošanās plaušās, centrālās nervu sistēmas orgānos un kaulos (Eckert et al., 2001).

Arī mūsdienās ehinokokozes savlaicīga diagnostika un līdz ar to ārstēšana bieži ir novēlota, jo slimībai sākuma posmā nav izteiktas specifiskas klīniskās ainas un nereti diagnoze tiek noteikta, balstoties uz ultrasonoskopijas datiem, kas veikta citu medicīnisku indikāciju sakarā, un tikai pēc tam veikta specifiska seroloģiskā analīze. Nereti pacientam jau komplikāciju dēļ ir radušās sūdzības, kas vedina izdarīt specifiskas antivielu analīzes. Ja ehinokokoze, īpaši tās alveolārā forma, netiek ārstēta, tad 10 gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas > 90% gadījumu ir letāls iznākums (Kern et al., 2003). Svarīgi atzīmēt, ka ehinokokoze, ja netiek savlaicīgi atklāta un radikāli ārstēta, ir saslimšana, kas norit hroniski un prasa būtiskus finansiālus resursus, jo pretparazitārā terapija pacientiem bieži vien jāsaņem visu mūžu, lai apturētu infekcijas tālāku izplatīšanos (Eckert et al., 2001).

Saslimstība ar ehinokokozi Eiropas valstīs ir variabla, svārstoties 0,1–10/100000 gadījumu robežās (Gottstein, 2010; Giraudoux et al., 2010; Soba et al., 2010). Arī Latvijā katru gadu ir samērā liels pirmreizēji diagnosticētu ehinokokozes gadījumu skaits, neskatoties uz salīdzinoši nelielo iedzīvotāju skaitu. Būtiski, ka Latvija ģeogrāfiski atrodas blakus endēmiskiem šīs zoonozes rajoniem, piemēram, Krievijai, Baltkrievijai, Polijai, bet mērķtiecīgi pētījumi par saslimstību, riska faktoriem, diagnostiku un ārstēšanu tieši mūsu valstī nav bijuši, nav arī pieejami dati par pacientu dzīves kvalitāti, ja nav bijusi iespēja parazītu izdalīt radikālā ceļā ķirurģiski un ir nepieciešama gadiem ilga medikamentoza terapija.

Literatūrā ir pieejami, bet nepietiekami detalizēti, dati par imunoloģisko rādītāju, galvenokārt IL-4 un IL-10, izmantošanu papildus radioloģiskajām un seroloģiskajām diagnostikas metodēm, lai izvērtētu ehinokokozes ārstēšanas efektivitāti un precizētu tās tālāko attīstības taktiku (Nouir et al., 2008; Rigano et al., 1995).

Tādēļ ir svarīgi apkopot un analizēt datus par ehinokokozes izplatību un norisi, lai rastu agrīnas diagnostikas un radikālas terapijas iespējas.

Pētnieciskā darba mērķis

Noteikt, apkopot un analizēt ehinokokozes izplatību Latvijā, noskaidrot slimības norisi, pilnveidot diagnostikas un ārstēšanas taktiku un apzināt saslimšanas riska faktoros.

Pētnieciskā darba uzdevumi

1. Analizēt populācijas datus, lai noskaidrotu ehinokokozes izplatību Latvijas teritorijā.
2. Konstatēt riska faktoros, tai skaitā imūnģenētiskos, kas veicina inficēšanos ar *Echinococcus sp.*
3. Analizēt un salīdzināt ultrasonoskopijas un seroloģiskās izmeklēšanas datus pirms ārstēšanas un noteiktos izvēlētos laika posmos.
4. Prognozēt medikamentozās ārstēšanas efektu, izmantojot imunoloģiskos rādītājus – IL-4 un IL-10.
5. Apkopot un analizēt iegūtos datus un sagatavot rekomendācijas ārstiem, lai pilnveidotu ehinokokozes diagnostiku un ārstēšanu.

Pētnieciskā darba hipotēzes

1. Ehinokokozes pacienti ir sastopami gandrīz visā Latvijas teritorijā.
2. Ehinokokozes diagnostika un ārstēšana vairumā gadījumu ir novēlota un to ir iespējams ietekmēt, apzinot riska faktorus, kas ļautu uzlabot slimības profilaksi.
3. Ehinokokozes diagnostiku un novērošanas efektivitāti var uzlabot, regulāri veicot radioloģiskus un seroloģiskus izmeklējumus, kā arī nosakot imunoloģiskos rādītājus (IL-4, IL-10).
4. Imūnģenētiskie izmeklējumi var atklāt protektīvās un predisponējošās alēles.

Darba zinātniskā novitāte

Darba gaitā tika pierādīta saistība starp konkrētiem bioķīmiskajiem, imūnģenētiskajiem marķieriem un radioloģiskajiem raksturlielumiem un slimības attīstību un komplikētību, kā arī tās saistība ar terapijas raksturlielumiem, kas ļauj:

- izveidot ieteikumus praktizējošiem ārstiem, lai optimizētu pacientu izmeklēšanu un ārstēšanu;
- plānot farmakoloģiskās terapijas ilgumu un daļēji paredzēt tās efektivitāti.

Iepriekš minētais pilnveidotu veselības aprūpi ehinokokozes pacientiem un finansiālo resursu izmantošanu.

Savukārt uzvedības riska faktoru apzināšana un imūnģenētiskajos izmeklējumos noteikto protektīvo un predisponējošo alēļu konstatēšana ļautu veikt šo grupu pacientu apzināšanu un mērķētu izmeklēšanu, lai iespējami agrīni varētu diagnosticēt šo slimību.

Darba ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai 2012.gada 29. novembrī tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja (skat. pielikumā).

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Ehinokokoze epidemioloģija un izplatība pasaulē

1.1.1. *Echinococcus granulosus*

Echinococcus granulosus ir izplatīts visā pasaulē, tas ir sastopams visās klimata zonās. Visaugstākā prevalence ir Eirāzijas, Āfrikas un Dienvidamerikas kontinentos. Jāpiebilst, ka ir zonas, kur prevalence ir ļoti augsta, kā arī valstis, kur ir tikai sporādiski gadījumi, un ir arī valstis, kurās šī infekcija vispār nav reģistrēta.

Ziemeļeiropas valstīs ehinokokoze prevalence ir izteikti zema un inficēšanās gadījumi ir reti, un galvenokārt tie ir ievestie gadījumi. Ir arī valstis, piemēram, Islande, kur tiek uzskatīts, ka tajā ehinokokoze nav. Dienvidēiropā un Dienvidrietumeiropā cistiskā ehinokokoze ir sastopama biežāk, piemēram, dati no Apvienotās Karalistes rāda, ka Velsā, salīdzinot dažādus gadus, prevalence svārstās no 2,3 līdz 3,9 gadījumiem uz 100000 iedzīvotāju. Dati no Francijas arī rāda samērā augstu prevalenci, piemēram, Korsikas reģionā līdz pat 10 gadījumiem uz 100000 iedzīvotāju. Pētījumu dati par šīs parazītozes izplatību Spānijā liecina par prevalences krišanos – no vairāk kā 9 gadījumiem uz 100000 līdz 0,9 uz 100000 iedzīvotāju. Dati no Portugāles arī liecina par samērā augstu prevalenci – 2,2 gadījumi uz 100000 iedzīvotāju. Centrāleiropā dati par cistiskās ehinokokoze izplatību ir samērā ierobežoti, pētnieki no Šveices apgalvo, ka prevalence ir mainīga pamatiedzīvotāju un imigrantu vidū, respektīvi, 0,38 un 1,49 uz 100000 iedzīvotāju. Austrijā prevalence svārstās no 0,21 līdz 0,67 gadījumiem uz 100000 iedzīvotāju (Vuitton et al., 2004; Dakkak et al., 2010).

Cistiskā ehinokokoze ir izteikti izplatīta Dienvidēiropā un Dienvidaustrumeiropā. Piemēram, Itālijā prevalence svārstās no 0,46 līdz 10,1 uz 100000 iedzīvotāju atkarībā no reģiona. Savukārt Bulgārijā norāda uz prevalenci 1,9 līdz 15,8 uz 100000 iedzīvotāju (Vuitton et al., 2004; Dakkak et al., 2010).

Šī parazītoze ir ārkārtīgi izplatīta Āzijas valstīs, piemēram, Ķīnā prevalence atsevišķos reģionos ir līdz pat 42,2 gadījumiem uz 100000 iedzīvotāju (Wang et al., 2008).

Plaši publicētu datu par šo parazītu Latvijā nav, jo nav noteikts, ka par šo infekcijas slimību būtu jāziņo epidemioloģiskajiem dienestiem. Par šīs parazītozes gadījumiem cilvēkiem Latvijā ir atsevišķas šī promocijas darba autores publikācijas, kas tapušas, izstrādājot šo darbu.

1.1.2. *Echinococcus alveolaris*

Pirmais šīs parazitozes gadījums ir ticis diagnosticēts Vācijā 1852. gadā (Vuitton et al., 2004; Dakkak et al., 2010).

Par alveolārās ehinokokozes izplatību Eiropā datu daudzums ir ierobežots. Balstoties uz PVO ziņojumu, 2001. gadā prevalence svārstās no 0,02 līdz 1,4 gadījumiem uz 100000 iedzīvotāju. Atsevišķu pētījumu dati liecina par augstāku slimības prevalenci populācijās, kur ir izplatīta lauksaimniecība, pētījumu dati no Francijas un Vācijas liecina par prevalenci līdz pat 24 gadījumiem uz 100000 iedzīvotāju.

Vislielākā izplatība ir jau iepriekš pieminētajā Ķīnā, kur atsevišķās grupās prevalence sasniedz pat 200 gadījumus uz 100000 iedzīvotāju, tomēr autori norāda uz to, ka izplatība ir izteikti reģionāla un nav attiecināma uz visu valsti (Vuitton et al., 2004; Dakkak et al., 2010; Wang et al., 2008).

Datu par šo parazitozi Latvijā nav.

1.2. *Echinococcus* morfoloģija un dzīves cikls mūsdienu izpratnē

Cilvēkam ehinokokozi visbiežāk izraisa divas sugas: *Echinococcus granulosus* un *Echinococcus multilocularis*, kas attiecīgi izraisa cistisko un multilokulāro ehinokokozi.

Pieejamajā literatūrā tiek aprakstīts, ka pieaudzis *Echinococcus* īpatnis ir vismazākais no plakantārpiem, sasniedzot 2 līdz 8 mm garumu, un tā strobila jeb ķermenis sastāv no 3 vai retāk 4 proglotīdiem. Parasti viens no tiem ir nobriedis proglotīds, viens nenobriedis un viens gravīds proglotīds. Parazīta galviņa jeb skolekss sastāv no *rostellum*, ko veido divas 28 līdz 50 āķītšus saturošas rindas, četri izteikti piesūcekņi un īss kakliņš (Bogitsch et al., 2005; Mandell et al., 2015).

Pieauguši īpatņi parasti dzīvo dažādu plēsēju tievajās zarnās (Bogitsch et al., 2005).

Echinococcus oļiņas ir 30 līdz 38 nm lielas, tās nonāk ārējā vidē ar gravīdiem proglotīdiem, kas atrodas īstā saimnieka fēcēs. Nonācis ārējā vidē, proglotīds sabrūk un atbrīvojas oļiņas, kas morfoloģiski nav atšķiramas no citu plakantārpu oļiņām. Katrā oļiņā ir pilnībā attīstījusies onkosfēra, ko aptver vairāki apvalki, visbiežākais ir augsti rezistentais keratinizētais apvalks jeb *embriophore*, kā rezultātā oļiņa izskatās tumši svītrotā (Mandell et al., 2015). Oļiņas apkārtējā vidē ir izteikti rezistentas un mitrā vidē var saglabāt infekciozitāti pat veselu gadu, ja temperatūra ir +4 līdz +15 °C. Oļiņas ir jutīgas pret sausumu. Karsēšana 60–80 °C temperatūrā nonāvē oļiņas mazāk nekā 5 minūšu laikā, toties oļiņas spēj saglabāt dzīvotspēju sasalušā vidē (Mandell et al., 2015; Eckert et al., 2001; Fritsche et al., 2017).

Starpsaimnieks oliņas uzņem ar kontaminētu ūdeni vai augiem. Parasti *Echinococcus granulosus* starpsaimnieki ir aitas, retāk liellopi un cūkas, savukārt *Echinococcus multilocularis* starpsaimnieki parasti ir sīkie grauzēji. Cilvēks visbiežāk inficējas, neievērojot roku higiēnu pēc kontakta ar mājdzīvniekiem vai, piemēram, ļaujot sunim laizīt seju. Kā otrs nozīmīgs inficēšanās ceļš atzīmējams nepietiekami nomazgātu dārzeņu lietošana uzturā, kuri var būt kontaminēti ar lapsu vai suņu fēcēm (Bogitsc et al., 2005; Mandell et al., 2015; Eckert et al., 2001; Fritsche et al., 2017; McAdam et al., 2015).

Starpsaimniekam inficējoties, zarnu traktā kuņģa un tievo zarnu enzīmu (īpaša nozīme ir žultij) iedarbības rezultātā onkosfēra atbrīvojas no keratinizētā embriofora, ar āķīšu kustību un, iespējams, arī īpaša sekrēta palīdzību penetrē cauri tievo zarnu sieniņai un, nonākot vēnulās vai limfvados, pasīvi tiek aiznesta uz aknām, kur daļa tiek aizturēta, tomēr daļa onkosfēru sasniedz plaušas un dažas var nonākt arī nierēs, liesā, muskuļos, smadzenēs un citos orgānos. Kad onkosfēra ir sasniegusi tās mērķa vietu, tā attīstās par metacestodi. Laiks līdz protoskoleksu veidošanai (auglīgas metacestodes attīstība) var būt dažāds – līdz pat vairākiem mēnešiem. *E. granulosus* gadījumā var attīstīties vairāki tūkstoši protoskoleksu vienā cistā, bet *E. multilocularis* gadījumā attīstās daudz atsevišķu pūslīšu. Katrs protoskolekss ir spējīgs attīstīties par seksuāli nobriedušu pieaugušu tārpu, bet ir arī sterilas metacestodes. Kad protoskolekss nonāk piemērotā galīgā saimnieka organismā, tas pepsīna, paaugstinātas temperatūras, pH izmaiņu un žults iedarbības rezultātā izšķīļas, un apmēram 6 nedēļu laikā, atkarībā no sugas, attīstās seksuāli nobriedis pieaudzis plakantārps (Bogitsc et al., 2005; Mandell et al., 2015; Eckert et al., 2001; Fritsche et al., 2017; Moro et al., 2009; Brunetti et al., 2012).

Visi zīdītāji, ieskaitot cilvēku, kuru organismā no oliņas attīstās metacestode, var tikt uzskatīti par starpsaimniekiem. No epidemioloģiskā viedokļa raugoties, var izšķirt starpsaimniekus, kuriem ir nozīme parazīta dzīves cikla turpināšanā, un nejaušos jeb aberantos saimniekus, kuri ir „strupceļš” parazīta dzīves ciklā, jo tālāka infekcijas transmisija nenotiek; pie šīs grupas parasti pieder cilvēks (Bogitsc et al., 2005; Mandell et al., 2015).

Parazitārās cistas cilvēkam var būt trīs veidu – unilokulāras (parasti *E. granulosus* gadījumā), alveolāras (parasti *E. alveolaris* gadījumā) un oseālas (kaulu) cistas.

1. Unilokulārās cistas parasti ir vislielākās, sasniedzot pat 20 cm un vairāk. Nobriedušas cistas sieniņa parasti sastāv no diviem slāņiem: bieza, laminēta acelulāra ārējā slāņa, ko sauc arī par ektocistu, un iekšējā germinatīvā epitēlija, kas producē protoskoleksus un ko sauc arī par endocistu. Pie germinālā epitēlija uz kājiņas jeb pedicela ir piestiprinātas jaunas cistas, kas iestiepjās cistas šķidrumā. Katra no šīm piestiprinātajām cistām satur 10 līdz 30 protoskoleksus. Katrā no šīm cistām atkal var veidoties meitascistas, kas atkal var radīt

jaunas meitascistas, utt. Līdz ar to nobriedusi primārā cista var saturēt pat līdz 20 miljoniem protoskoleksu. Ja šāda cista plīst, tad katrs atbrīvojies protoskolekss var radīt jaunu cistu.

2. Oseālās jeb kaulu cistas attīstās kaulos, visbiežāk ribās, mugurkaula skriemeļos un garo kaulu augšējās daļās. Šīs cistas parasti attīstās kaulu smadzeņu dobumos, tās ir mazākas par unilokulārajām cistām un nesatur vai satur maz šķidrums un nesatur protoskoleksus.

3. Alveolārās cistas ārējais slānis ir ļoti plāns un laminēts un to ir grūti atdalīt no apkārtējiem audiem. Šīs cistas parasti ar saistaudu septām ir sadalītas vairākos neregulāros nodalījumos, kas ir pildīti ar želejveida substanci. Alveolārās cistas visbiežāk ir atrodamas aknās, un tās parasti attīstās, pumpurojoties no primārās cistas sienīgas. Saskaņā ar dažu autoru datiem cilvēkiem šīs cistas parasti ir sterilas un nesatur protoskoleksus (Bogitsc et al., 2005).

1.3. Saslimšanas riska faktoru daudzveidība Eiropas un Āzijas literatūrā

1.3.1. Uzvedības riska faktori

Visizplatītākais parazīta iegūšanas veids ir nejaušs kontakts ar augsni, ūdeni vai pārtikas produktiem, galvenokārt ogām, augļiem un dārzeņiem, kas kontaminēti ar suņa fēcēm. *Echinococcus* oliņas augsnē spēj saglabāt dzīvotspēju līdz pat vienam gadam. Tādi autori kā *Campos-Bueno* un ehinokozes pētniecībā atzītais *Possenti* apraksta, ka slimības riska faktori ir dzīvesveids, kas saistīts ar lopkopību, galvenokārt aitkopību. Tas tiek pamatots ar to, ka suņiem tiek izbaroti mājlopu iekšējie orgāni, tomēr nozīme ir arī citiem mājlopu veidiem.

Nozīme ir arī dārza esamībai un tam, kas tiek audzēts. Ņemot vērā atsevišķu pētījumu datus, liela nozīme ir dažādiem zaļajiem dārzeņiem, piemēram, salātlapas uzturā tiek lietotas bez termiskas apstrādes, kas varētu nonāvēt onkosfēras (*Campos-Bueno et al., 2000; Possenti et al., 2016*). Savukārt, plaši atzītais ehinokozes pētnieks *Kern* apraksta arī to, ka nozīme ir, piemēram, tādiem faktoriem kā dārza zemeņu ēšana un zāles stiebru košļāšana (*Possenti et al., 2016; Kern et al., 2004*).

Plašākā nozīmē var teikt arī, ka *Echinococcus granulosus* infekcijas iegūšanas risks vairāk saistās ar suņiem, piemēram, veids, kā tiek turēts dzīvnieks, jo brīvi dzīvojošs suns veicina lielāku risku. Svarīgi arī, vai dzīvnieks tiek regulāri attārpots, tas aprakstīts dažādos literatūras avotos no Eiropas un arī no Āzijas, piemēram, *Wang* un līdzautoru darbos (*Campos-Bueno et al., 2000; Possenti et al., 2016; Kern et al., 2004; Wang et al., 2006*). Savukārt, *Echinococcus multilocularis* iegūšanas risks vairāk saistīts ar meža dzīvniekiem,

galvenokārt lapsām, no mājdzīvniekiem – ar kaķiem, jo šie dzīvnieki uzturā lieto mazos grauzējus, kas ir šī parazīta veida galvenie starpsaimnieki (Campos-Bueno et al., 2000).

Publikācijās par Ķīnu, kas ir uzskatāma par ehinokozes riska zonu, tiek akcentēts, ka liela nozīme alveolārās ehinokozes izplatībā ir arī vides maiņai, piemēram, mežu izciršanai, kas rada vairāk pļavas, kam seko starpsaimnieku – mazo grauzēju – populācijas pieaugums, īsto saimnieku savairošanās un cilvēku inficēšanās gadījumu pieaugums (Wang et al., 2006). Atsevišķos literatūras avotos, piemēram, *Kern* un līdzautoru publikācijā, kā nozīmīgs riska faktors ir minēta malkas uzglabāšana dzīvniekiem pieejamā vietā un zaru un citu koku pacelšana no zemes (Kern et al., 2004). Kā abu ehinokoku izplatības riska faktors ir tīra ūdens nepieejamība un ūdens avotu veidi, piemēram, gruntsūdeņu lietošana palielina risku saslimt ar ehinokozī (Wang et al., 2006).

1.3.2. Ģenētiskie riska faktori

Gan cistiskās, gan alveolārās ehinokozes attīstība ir saistīta ar saimniekorganisma individuālajiem faktoriem, kā arī ar imunoloģiskajām reakcijām. Ir zināms, ka cilvēku uzņēmība ir dažāda, līdz ar to ir uzņēmīgāki un neuzņēmīgi jeb rezistenti indivīdi. Tam, iespējams, ir saistība HLA sistēmu, kas ir tieši saistīta ar iegūtajiem imūnajiem rezultātiem. Ir zināms, ka HLA atrodas uz 6. hromosomas īsā pleca 6p21.31-6p21.32 reģionā. HLA molekula ir atbildīga par peptīdu prezentāciju T limfocītiem, un tas iniciē dažādu imūnās sistēmas šūnu atbildi. HLA DRB1 ir vispolimorfākais no HLA II klases gēniem un tādēļ var tikt izmantots individuālai identifikācijai. No literatūras datiem var secināt, ka ir HLA alēles, kas ir saistītas ar paaugstinātu slimības attīstības risku, un alēles, kas saistītas ar pazeminātu slimības attīstības risku (Mosayebi et al., 2013).

Iepazīstoties ar veiktajiem pētījumiem par alveolāro ehinokozī, tika secināts, ka iegūtie rezultāti ir dažādi un vietām pretrunīgi, piemēram, jau 1998. gadā no Vācijā veiktā pētījuma datiem ir zināms, ka HLA-DRB1*11 ir saistīts ar samazinātu alveolārās ehinokozes attīstības risku, savukārt HLA-DQB1*09:01 – ar straujāku slimības progresiju (Eiermann et al., 1998). Savukārt no Irānā veiktā pētījuma datiem redzams, ka HLA-DRB1*04:0x ir saistīts ar paaugstinātu uzņēmību pret slimību, bet HLA-DRB1*07:01 – ar rezistenci (Mosayebi et al., 2013). Bet no datiem par Aļaskas populāciju var secināt, ka HLA-DRB1*09:01 un HLA-DRB1*16:01, 02 ir saistītas ar paaugstinātu slimības uzņēmību (Mosayebi et al., 2013). No Krievijas autores *Lukmanovas* veiktā pētījuma datiem bērniem HLA-DRB1*07, -DQB1*09, -DQB1*02 bija saistītas ar paaugstinātu slimības progresēšanas risku un HLA-DQB1*02 un -DRB1*03 ar lielāku slimības sarežģītību risku (cistu satura

superinfekcija ar bakteriāliem patogēniem) (Lukmanova et al., 2011). No 1998. gadā Eiropā veiktā pētījuma datiem izriet, ka HLA-DRB1*11 alēle tiek saistīta ar samazinātu slimības attīstības risku, savukārt HLA-DQB1*02 biežāk tiek konstatēta pacientiem ar progresējošu slimības gaitu (Eiermann et al., 1998). No Turcijā veiktā pētījuma datiem *Aydinli* secināja, ka pacientiem biežāk tika konstatētas HLA-DRB1*15, HLA-DQB1*02, 06, 07 alēles, turklāt HLA-DQB1*02, 06, 07 bija biežāk konstatētas pacientiem, kuriem bija komplikētāka slimības gaita (Aydinli et al., 2007).

Iepazīstoties ar pētījumiem par cistisko ehinokokozi, līdzīgi kā par alveolāro ehinokokozi, tika secināts, ka rezultāti ir dažādi. No kāda pētījuma datiem no Irānas par cistisko ehinokokozi var secināt, ka HLA-DQB1*03 ir saistīta ar pazeminātu cistiskās ehinokozes attīstības risku, šeit arī dati par HLA-DRB1*11 (Mosayebi et al., 2013). No Lebanonā veikta pētījuma datiem var secināt, ka HLA-DRB*14 un HLA-DRB1*01 alēles ir saistītas ar zemāku slimības iegūšanas risku, bet HLA-B*35 ar paaugstinātu risku. Pētnieki arī atzīmējuši, ka dati ir līdzīgi ar Krievijas datiem (Chakhtoura et al., 2007). No Saūda Arābijā veikta pētījuma datiem var secināt, ka attiecīgajā populācijā serotipi HLA-DR16 un HLA-DR7 bija saistīti ar augstāku slimības iegūšanas risku, bet HLA-DR1 un HLA-DR10 serotipi nodrošināja aizsardzību pret slimību (Hussein et al., 2012). No pētījuma, kas veikts Jemenā, var secināt, ka HLA-DR16 serotips ir saistīts ar paaugstinātu inficēšanās risku, bet HLA-DR1, DR8 un DR52 ar samazinātu risku (Al-Ghoury et al., 2010). No Ēģiptē veiktā pētījuma datiem izriet, ka arī HLA-DR3 tiek saistīts ar lielāku komplikētas saslimšanas attīstības risku (Azab et al., 2004). No Turcijā veiktā pētījuma datiem bērnu populācijā var secināt, ka HLA-DR15 un HLA-B44 varētu būt saistīta ar slimības attīstību, bet HLA-B18 un HLA-DR1 ar rezistenci, savukārt HLA-DR11 ir saistīta ar palielinātu izārstēšanās iespēju (Yalcin et al., 2010).

1.3.3. Klīniskās ainas īpatnības pacientiem ar ehinokokozi

Ehinokozes cistas var atrasties dažādos orgānos, bet visbiežāk tās ir aknās.

1.3.3.1. Cistiskā ehinokokoze

Cistiskās ehinokozes gadījumā cistas visbiežāk ir asimptomātiskas, tās var arī spontāni regresēt, parazitam ejot bojā, bet iespējama arī nespecifisku simptomu esamība. Ja cistas ir simptomātiskas, to izpausmes var būt dažādas, piemēram, vēdera apjoma palielināšanās, hepatomegālija, palpējams veidojums vēderā, nelaba dūša, vemšana un sāpes vēderā (Branci et al., 2012). Nopietnākās komplikācijas ir blakusesošo audu un struktūru

saspiešana un cistas šķidrums izlīšana vēdera dobumā vai citur (Bhutani et al., 2018, Ahmad et al., 2018). Kā nopietna komplikācija ir minama anafilaktiskā reakcija, kas var attīstīties pēc cistas spontānas plīšanas, kā arī pēc traumas vai intraoperatīvi. Tam ir arī otrs negatīvs aspekts, jo cistas sastāvā ir liels daudzums jaunu protoskoleksu, kas, nonākot dažādās vietās, var veidot lielu skaitu jaunu cistu. Dzelte var tikt novērota, bet samērā reti (Fischer et al., 2016; Giorgio et al., 2012).

Plaušu cistas visbiežāk ir nejauša atrade un klīniskie simptomi parādās, ja cista plīst, retāk tas var būt tādēļ, ka, cistai pieaugot izmēros, notiek blakusesošo audu kompresija (Fischer et al., 2016; Giorgio et al., 2012; Apaydin, Basaran, 2018).

Plīšanas gadījumā izpausmes ir klepus (53–62%), sāpes krūtīs (49–91%), kas vairāk raksturīgs lielām cistām, kā arī asins atklepošana (12–21%) un elpas trūkums, kas var būt ar akūtu sākumu (Fischer et al., 2016; Santivanez et al., 2010). Atsevišķos gadījumos krēpās ir atrodami makroskopiski parazitāru fragmenti. Plīsušas cistas, kurām ir savienojums ar elpceļiem, var sekundāri inficēties ar dažādām baktērijām vai sēnītēm (Hamalainen et al., 2015). Cistas, kas palielinās bez plīšanas, var noārdīt blakusesošās struktūras un izraisīt sāpes kaulos, asiņošanu vai elpceļu nospiešanu (Fischer et al., 2016; Kim et al., 2010; Usluer et al., 2010; Thapa et al., 2018). Ir atrodami dati par to, ka saturs no daļēji plīsušām cistām ir ar sāļu piegaršu (Fischer et al., 2016).

Pleiras iesaiste var notikt trīs gadījumos (Usluer et al., 2010):

- 1) plaušās esoša hidatīda cista plīst uz pleirālo telpu;
- 2) aknu vai, retāk, liesas cista plīst cauri diafragmai uz pleirālo telpu;
- 3) hidatīda cista lēnām veidojas un palielinās tieši pleiras telpā.

Kad cista plīst, var veidoties gan empiēma, gan pneimotorakss. Pacienti parasti novēro akūtus simptomus ar pēkšņām plēsošām sāpēm krūtīs, elpas trūkumu un šoku. Cistas var plīst arī uz bronhiālo koku un tad veidojas bronhopleirāla fistula ar hidropneimotoraksu, ir iespējama arī sekundāras infekcijas pievienošanās (Nick et al., 2010; Aribas et al., 2002).

Ja cistas atrodas miokardā, tajās var notikt deģeneratīvas izmaiņas un tās var kalcificēties, bet iespējama arī meitascistu veidošanās un plīšana. Visnopietnākā komplikācija arī šeit ir cistas plīšana. Ja plīsums notiek uz perikardu, tad tas noved pie akūta perikardīta, kas var progresēt par hronisku konstruktīvu perikardītu. Ja plīsums notiek uz sirds dobumiem, tad tā rezultātā izveidojas sistēmiski vai plaušu emboli. Ja cistu šķidrums nonāk asins cirkulācijā, tad tas var novest pie izteikta un bieži vien fatāla cirkulatora kolapsa, kas notiek anafilakses dēļ. Tiek uzskatīts, ka apmēram 10% pacientu ar kardiālām cistām attīstīsies klīniskie simptomi (Leslie et al., 2015; Separovic et al., 2018).

Ja cistas atrodas galvas smadzenēs, tad klīniskajā ainā vēro galvassāpes, krampjus vai intrakraniālā spiediena paaugstināšanos ar progresējošu gaitu, bieži vien novedot pie fokāla neiroloģiska deficīta klīniskās ainas (Del Brutto et al., 2017; Akcam et al., 2014). Ja cistas skar acis, tad izpausmes ir proptoze un oftalmoplēģija. Ja cistas skar muguras smadzenes, tad raksturīga ir saknīšu sāpju simptomātika, motors vai sensors deficīts zemāk par bojājuma vietu (Del Brutto et al., 2017).

Ir literatūras dati par to, ka nieres varētu būt trešais biežāk iesaistītais orgāns (< 2–3% gadījumu). Sākotnēji cistas ir asimptomātiskas, bet palielinoties tās var izraisīt sāpes muguras lejasdaļā vai izpausties kā palpējama masa, retāk var novērot hematūriju, kā arī hidatūriju un nieru kolikas. Nieru funkcija parasti nav izmainīta (Nadeem et al., 2013; Chang et al., 2016).

Ādas bojājumi *E. granulosus* infekcijas gadījumā ir reti, visbiežāk vēro urtikāriju (Patterson, 2016).

1.3.3.2. Alveolārā ehinokokoze

Alveolārās ehinokozes gadījumā process aknās ir ar agresīvāku gaitu, jo parazitā masa proliferē kā tumors, infiltrējot blakus esošos audus un struktūras, tā var saspīest blakusesošos aknu audus un žultsceļus, kas izraisa dzelti un aknu mazspēju (Fischer et al., 2016; Mandell et al., 2015; Stojkovic et al., 2015). Pacientu galvenās sūdzības ir diskomforts vēderā aknu rajonā un vēdera apjoma palielināšanās (Clinton White et al., 2016). Ir iespējama arī parazitā "metastazēšanās" uz attālākiem orgāniem (Wang et al., 2015). Kā komplikācijas var attīstīties hroniskas obstruktīvas biliāras saslimšanas, portālā hipertensija, hronisks *Budd-Chiari* sindroms (Mandell et al., 2015), atkārtoti holangīti un sepse, perēkļu nekrotisko dobumu bakteriālas infekcijas (Gottstein et al., 2015).

Izolēti ārpusaknu perēkļi alveolārās ehinokozes gadījumā attīstās samērā reti, no Francijā veiktā pētījuma datiem tas ir apmēram 4% pacientu (Piarroux et al., 2011), no citu pētījumu datiem apmēram 2% pacientu (Kern et al., 2003).

Plaušu bojājums var attīstīties vai nu kā metastātiska izplatība, vai arī tieši izplatoties caur diafragmu no aknām, var notikt intratorakāla perēkļa plīšana uz bronhiālo koku, pleiras dobumu vai videni. Ir aprakstīti gadījumi par tiešu izplatību uz labo ātriju caur *vena cava inferior* ar atkārtotām plaušu embolijas epizodēm (Vijayan et al., 2010).

Ja neiroloģiskās sistēmas bojājums ir saistīts ar *E. multilocularis* infekciju, tad neiroloģiskās izpausmes parasti progresē ātrāk un ar smagāku klīnisko gaitu. Parasti vēro fokāla neiroloģiska deficīta simptomātiku, krampjus, intrakraniālu hipertensiju. Muguras smadzeņu bojājums vairāk ir raksturīgs *E. granulosus*, bet klīniskā aina abiem ir līdzīga (Del Brutto et al., 2017, Batcik et al., 2016).

Alveolārās ehinokokoze gadījumā ir ziņojumi par ādas bojājumiem uz vēdera aknu ehinokokoze gadījumā, kā arī par subkutānām masām, kas sastāv no multiplām cistām bez citur lokalizēta parazitārās infekcijas perēkļa. Ir arī gadījumi, kad veidojas ādas fistulas (Patterson et al., 2016; Baldi et al., 2002).

1.4. Diagnostiskā pieeja ehinokokozei pacientiem

Jāņem vērā, ka liela daļa ehinokokozei gadījumu ir asimptomātiski, tomēr, ja pacientam ir palielinātas aknas vai palpējama masa vēdera dobumā, tad ir pamats domāt par šo parazītu. Ir literatūras avoti, kas atzīmē, – ja pacientiem no endēmiskiem šīs slimības apvidiem ir klepus ar sāļas garšas krēpām, tad ir pamats domāt par plaušu ehinokokozi.

1.4.1. Radioloģiskā diagnostika

1.4.1.1. Radioloģiskā diagnostika cistiskās ehinokokozei gadījumos

Lai diagnosticētu intraabdominālas cistas, izvēles metode ir USG vai CT vēdera dobuma orgāniem (Moro et al., 2013; Brunetti et al., 2018).

1995. gadā PVO Neformālā ehinokokozei darba grupa (*World Health Organization-informal Working Group on Echinococcosis* (WHO-IWGE)) izstrādāja standartizētu klasifikāciju iedalot cistiskās ehinokokozei perēkļus trīs grupās: 1.grupa – aktīva cistiskā ehinokokoze (CE) 1. un 2. stadija, 2.grupa – pārejas stadija (CE 3. stadija) un 3.grupa – neaktīva cistiskā ehinokokoze (CE 4. un 5. stadija). Šī klasifikācija ir atvasināta no 1981. gadā izveidotās *Gharbi* klasifikācijas, jo ir pievienots jēdziens “cistisks veidojums” (saīsināti CL, no angļu val. *cystic lesion*) jeb nediferencēta cista. Trešā stadija ir sadalīta divās apakšstadijās – CE 3.a stadija, kad ir atdalījusies endocista, un 3.b stadija, kad galvenokārt ir solīds veidojums ar meitaspūslīšiem tajā, savukārt CE 4. un 5. stadija jau ir vēlīnas un nav aktīvas (Moro et al., 2013). Jāpiebilst, ka minētā klasifikācija joprojām tiek izmantota (USG klasifikāciju sk. adaptētā 2.1. tabulā).

Aknu cistiskā ehinokokoze būtu jādiferencē no citiem tilpumprocesiem, piemēram, iedzimtām aknu cistām, žultsvadu cistām, amēbu vai bakteriāliem aknu abscesiem un primāriem un sekundāriem aknu audzējiem (Moro et al., 2013).

No *Brunetto* un *Rinaldi* pieejamo publikāciju datiem atsevišķās situācijās ir indicēta CT un MRI, un, ja iespējams, MRCP, piemēram, ja ir (Brunetti et al., 2010; Rinaldi et al., 2014):

- 1) subdiafragmatiska lokalizācija;
- 2) diseminēta slimība;

- 3) ekstraabdomināla lokalizācija;
- 4) komplikētas cistas (abscess, cistobiliāra fistula);
- 5) nepieciešama novērtēšana pirms ķirurģiskām manipulācijām.

Tomēr priekšroka dodama MRI, jo ar to labāk vizualizējami perēkļa reģioni, kas pildīti ar šķidrumu (Rinaldi et al., 2014).

CT dod precīzāku informāciju nekā USG, lai izvērtētu cistu morfoloģiju, izmēru, lokalizāciju, skaitu un attiecību pret apkārtesošajām struktūrām. CT redzamas eksogēnas meitascistas un cistas vēdera dobumā un tā var parādīt arī komplikācijas, piemēram, žultsvadu dilatāciju vai hidatīdu saturu žultsvados. CT ir mazāk atkarīga no operatora nekā USG un nodrošina ķirurgu ar precīzāku informāciju. CT hidatīdas cistas raksturo kā labi definētu norobežotu cistisku veidojumu ar skaidru saskatāmu membrānu, veidojumi neinfiltrē apkārtesošos audus un cistas varētu tikt klasificētas atbilstoši pazīmēm, adaptējot jau esošo USG klasifikāciju, lai gan šobrīd nav šādas oficiāli apstiprinātas klasifikācijas modeļa (Rinaldi et al., 2014; Pascal et al., 2017; Stojkovic et al., 2012).

T2 svērtā MRI izmeklējumā hidatīda cistas dod zemas intensitātes signāla joslu, kas ir raksturīga pazīme, reprezentējot ārējo, ar kolagēnu bagātu, cistas laminēto membrānu. Meitascistas izskatās kā cistiskas struktūras, kas piestiprinātas germinatīvajam slānim un ir zemāka blīvuma nekā cistiskais šķidrums T1 attēlos un augstāka blīvuma T2 attēlos. MRI ir specifiskāka par CT, īpaši gadījumos, kad atrod tauku densitātes saturu cistā, kas liecina par cistobiliāru savienojumu (Pascal et al. 2017).

Plaušu cistiskā ehinokokoze būtu jādiferencē no plaušu tuberkulozes, iedzimtām cistām, bronhogēnām cistām un plaušu abscesiem (Moro et al., 2013).

Lai diagnosticētu plaušu ehinokokozi, parasti varētu pietikt arī ar vienkāršu krūškurvja rentgenogrammu. Cista izskatīsies kā parasts sfērisks homogēns aizēnojums ar norobežotām vai izplūdušām kontūrām. Kontūru izplūšana varētu būt saistīta ar pericistisku atelektāzi, pneimoniju vai alerģisku reakciju. Meitascistu esamība lielākā apļveida struktūrā ir diagnosticējama. Ja cista ir plīsusi, tad var būt redzams gaisa vai šķidrums līmenis, vai "sīpola" pazīme. Pēc plīsuma palikusī cistas membrāna var salocīties un radīt "čūskas" pazīmi. Alternatīvā situācijā, ja cistas plīsums ir nepilns, tad varētu būt redzama peldoša membrāna, radot "ūdensrozes" pazīmi (Procop et al., 2008; Fraquet, 2015). CT varētu redzēt "meniska pazīmi" vai arī "ūdensrozes" pazīmi (Lev-Tzion et al., 2012).

Cistiskā ehinokokoze nierēs parasti izskatās galvenokārt kā intrarenālas, reizēm calcificētas cistas biežām sienām. Tās var būt arī kā perinefrītiskas masas, kas varētu plīst uz nieru savācēj sistēmu. US parasti vizualizē jauktas ehogenitātes multicistiskus veidojumus

(Viney et al., 2015). Neendēmiskos reģionos parasti ir svarīga diferencēšana no maligniem tumoriem (Choi et al., 2014).

CNS parasti redz vienu perēkli, multipli perēkļi uzskatāmi par neraksturīgiem, parasti tie ir lokalizēti parietālajos rajonos. Cistām ir cerebrospinālajam šķidrumam līdzīgs blīvums CT un CSŠ intensitāte MRI, tās ir sfēriskas un ar plānu sienīgu. Parasti vizualizē cistu un pericistu, kas ir perifēra kapsula un tā vislabāk vizualizējama ar MRI metodi (Thurnher et al., 2013; Akkaya et al., 2015).

1.4.1.2. Radioloģiskā diagnostika alveolārās ehinokokozes gadījumos

Ir svarīgi noteikt alveolārās ehinokokozes stadiju, lai konstatētu, cik daudz parazitāro audu atrodas organismā, cik liels ir primārais perēklis un cik lielā mērā process ir izplatījies pa organismu.

Alveolārās ehinokokozes stadiju noteikšanā ir jāņem vērā trīs faktori (Kern et al., 2006) (skatīt 1.1. un 1.2. tabulu):

- 1) primārā aknu perēkļa lokalizācija un izplatība;
- 2) blakusesošo orgānu iesaiste – vai larvas ir izplatījušās uz blakus esošajiem orgāniem, arī limfmezgliem;
- 3) metastāžu esamība – vai larvas ir izplatījušās uz attālākām organisma vietām.

1.1. tabula

Alveolārās ehinokokozes klasifikācija

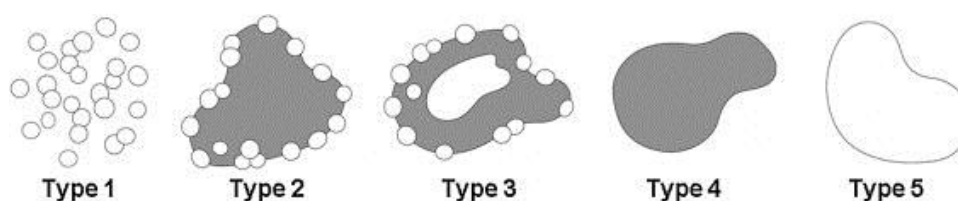
P – Primārā perēkļa lokalizācija		N – Blakusorgānu iesaiste		M – Attālu metastāžu esamība	
P ^x	Primāro veidojumu nav iespējams novērtēt	N ^x	Nav novērtējama	M ^x	Nav novērtējama
P ⁰	Nav konstatējams aknu veidojums	N ⁰	Nav reģionālas iesaistes	M ⁰	Nav metastāžu krūškurvja rentgenogrammā un galvas smadzeņu CT
P ¹	Perifērs veidojums bez žultsceļu vai asinsvadu iesaistes	N ¹	Ir blakusorgānu un audu iesaiste	M ¹	Ir attālas metastāzes
P ²	Centrāls veidojums ar žultsceļu vai asinsvadu iesaisti vienā daivā				
P ³	Centrāls veidojums ar žultsceļu vai asinsvadu iesaisti abās daivās vai divās aknu vēnās vai abos				
P ⁴	Jebkurš veidojums ar izplatību līdz portālai vēnai, apakšējai dobai vēnai vai aknu artērijām				

Alveolārās ehinokokozes stadijas

Stadija	P	N	M
I stadija	P ¹	N ⁰	M ⁰
II stadija	P ²	N ⁰	M ⁰
IIIa stadija	P ³	N ⁰	M ⁰
IIIb stadija	P ¹⁻³	N ¹	M ⁰
	P ⁴	N ⁰	M ⁰
IV stadija	P ⁴	N ¹	M ⁰
	Jebkurš P	Jebkurš N	M ¹

Augstāk minētās klasifikācijas īstenošanai ir nepieciešama kompleksa pacienta izmeklēšana, kas ietver fizikālo izmeklēšanu, USG, CT, kombinēto PET/CT un MRI, lai izvērtētu primāro parazitāro perēkli, tā izmēru, kā arī to, vai tas ir solīds, ar nekrozēm un vai larvas ir izplatījušās (Kern et al., 2006).

Literatūrā ir pieejami dati arī par iespējām veidot vienkāršāku, cistiskajai ehinokokozei līdzīgu klasifikāciju, kas balstīta uz USG, kur redz multiplus heteroehogēnus perēkļus ar kalcinātiem un iespējamiem nekrozes apvidiem (Kratzer et al, 2015; Gore et al., 2010; Madhusudhan et al., 2015), vai uz CT, kas vairāk koncentrējas uz primārā perēkļa morfoloģiju, uzsverot šīs metodes priekšrocības izvērtēt kalcifikāciju parazitārajos perēkļos (Gore et al., 2010; Graeter et al., 2016). Taču klasifikācija varētu būt balstīta, piemēram, arī tikai uz primārā perēkļa MR raksturojumu jeb Kodamas klasifikāciju, ko 2014. gadā izveidoja *Becce*, kas ļauj detalizētāk izpētīt perēkļa cistisko un solīdo komponenti, kā arī žultsceļu un asinsvadu iesaisti un ir sevišķi nozīmīga pirms ķirurģiskas iejaukšanās (Gore et al., 2010; *Becce* et al., 2014) (skatīt 1.1. attēlu).



1.1. att. Vienkāršots Kodomas klasifikācijas princips (*Becce* et al., 2014)

1. tips – perēklis sastāv no multiplām sīkām apaļas formas cistām bez solīda komponenta.
2. tips – perēklis sastāv no multiplām sīkām apaļas formas cistām ar solīdu komponentu.
3. tips – perēklis sastāv no multiplām sīkām apaļas formas cistām ar solīdu komponentu, kas apņēm vienu vai vairākas lielas neregulāras formas cistas.
4. tips – perēklis ir pilnībā solīds bez cistiskām komponentēm.
5. tips – liela un/vai neregulāra cista bez solīda komponenta.

Galvas smadzenēs ar MRI metodi alveolārās ehinokokozes perēklis parasti izskatīsies kā ļaundabīgs tumors un multipli perēkļi kā metastāzes smadzenēs. Perēklim multiplo

meitascistu dēļ varētu būt “bišu šūnu” izskats (Yang et al., 2015). Varētu būt vērojami arī kalcināti perēkļos un apkārt tiem tūska (Ma et al., 2012).

1.4.2. Seroloģiskā diagnostika mūsdienu speciālistu skatījumā

Kā viena no metodēm cistiskās ehinokozes apstiprināšanai tiek izmantota seroloģiskā diagnostika, bet tās mīnusi galvenokārt ir tas, ka rezultāts ir atkarīgs no slimības stadijas un cistas lokalizācijas (Stojkovic et al., 2014; Esmat et al., 2012; Shandro et al., 2017; Hernandez-Gonzalez et al., 2012), tādēļ tā nav galvenā diagnostikas metode. No *Stojkovic* un līdzautoru darbiem var secināt, ka agrīnu stadiju cistu (CE1 un CE2) antigēnie komponenti ir sekvestrēti no saimniekorganisma imūnās sistēmas, pateicoties parazīta multilaminētajam apvalkslānim un līdz ar to pacients ir seronegatīvs. Tad, kad endocista plīst, kas var notikt dabiskā ceļā vai pēc medicīniskas iejaukšanās, seroloģiskās analīzes kļūst pozitīvas. Arī vēlāk, kad cistā sākas involutīvas un deģeneratīvas izmaiņas (CE4 un CE5), seroloģiskās analīzes kļūst negatīvas (Stojkovic et al., 2014; Shandro et al., 2017; Wuestenberg et al., 2014; Scherer et al., 2009).

Sākotnēji parasti tiek izmantoti ļoti jutīgi seroloģiskie testi (netiešās hemaglutinācijas testi, IFA, ELISA testsistēmas, kurās tiek izmantots *E. granulosus* hidatīdā šķidrums antigēni, galvenokārt antigēns B (AgB) un antigēns 5 (Ag5), kas ir galvenie hidatīdu cistu šķidrums komponenti), tomēr šie testi parasti nav specifiski un tiem ir krusteniskas reakcijas ar citām plakantārpu infekcijām, kā arī gastrointestinālām malignitātēm. Kā otro soli izmanto ļoti specifiskus testus (ar imūnblotestu nosakot 8kDa/12kDa subvienības pret *E. granulosus* B antigēnu), šie testi tiek izmantoti apstiprinošajā diagnostikā (Stojkovic et al., 2014; Shandro et al., 2017; Wuestenberg et al., 2014).

No literatūras datiem var secināt, ka testiem, kas ir balstīti uz natīviem antigēniem, ir labāka jutība un testiem, kas ir balstīti uz rekombinantiem antigēniem, ir augstāks specifiskums (Hernandez-Gonzalez et al., 2012; Tamarozzi et al., 2016).

Ņemot vērā *Ayles* un *Kim* un līdzautoru publikāciju datus, var secināt, ka seroloģiskie testi ir 80–100% jutīgi un 88–96% specifiski aknu cistu gadījumos (Ayles et al., 2012; Kim et al., 2016). Kā *Ayles* un līdzautori apraksta, ir jāņem vērā, ka plaušu un CNS cistu gadījumā biežāk iespējami viltus negatīvi rezultāti. Tiek uzskatīts, ka plaušu ehinokozes gadījumā seroloģiskie testi var būt negatīvi līdz pat 50–56% gadījumu un diagnoze ir nosakāma kontekstā ar klīnisko ainu un radioloģisko atradi (Ayles et al., 2012). Cītu orgānu iesaistes gadījumā testu jutība ir vēl zemāka 25–56% (Ayles et al., 2012).

Ņemot vērā *Stojkovic, Esmat, Shandro* un līdzautoru pētījumu datus, jāsaprot arī tas, ka šobrīd seroloģiskie testi nav uzticama metode, lai izvērtētu terapijas efektu – izārstēšanos vai recidīvu (*Stojkovic et al., 2014; Esmat et al., 2012; Shandro et al., 2017*). No šobrīd pieejamās informācijas, piemēram, *Manzano-Roman* publikācijas, šobrīd tiek testētas dažādas antigēnu struktūras, piemēram, 6 rekombinantie antigēni – RecEgAgB1, RecEgAgB2, RecEgAg5, RecEgAgMDH, RecEgAgCaBP un RecEgAgAFFP, kuri varētu tikt izmantoti šim mērķim, balstoties uz principu, ka dažādās cistu stadijās tiek ekspresēti dažādi antigēni (*Manzano-Roman et al., 2015*). Kā arī uz imūnblotu balstītas testsistēmas, vērtējot dažādu antigēno joslu klātbūtni dažādās stadijās (*Mariconti et al., 2014*).

No *Stojkovic* un līdzautoru veiktajiem pētījumiem var secināt, ka alveolārās ehinokozes gadījumā seroloģiskajai diagnostikai ir apstiprinoša loma. Tiek uzskatīts, ka seroloģisko metožu rezultāti ir uzticamāki un tos var izmantot arī skrīningam (*Stojkovic et al., 2014*).

Augsta diagnostiskā jutība un specifiskums ir attīrītiem un rekombinantiem *E. multilocularis* antigēniem (Em2, Em2+, Em18), kas ticami ļauj diferencēt alveolāro un cistisko ehinokozī. ELISA attīrīto *E. multilocularis* antigēnu testsistēmas jutība ir 95% (*Shandro et al., 2017; Dulger et al., 2012*). Imūnblotmetode lielākajā daļā laboratoriju tiek izmantota kā apstiprinošā metode, bet to varētu izmantot arī kā sākotnējo testu. Jāpiemin, ka Em18-ELISA testu varētu izmantot arī, lai kontrolētu terapijas efektivitāti, jo ir konstatēta korelācija starp šī testa rezultātiem un PET-CT attēldiagnostikas rezultātiem (*Stojkovic et al., 2014; Shandro et al., 2017*). Savukārt kādā no pētījumiem tika pierādīts, ka anti-Em18/3-10 ir ļoti augsta paredzošā varbūtība medikamentozās terapijas efektivitātei (*Ammann et al., 2015*).

Jāņem vērā, ka 2014. gadā *Wuestenberg* ir publicējis, ka 10–12% gadījumu ehinokoku specifiskās antivielas vispār netiek producētas, kas noved pie viltus negatīviem rezultātiem. 10–15% gadījumu var vērot viltus pozitīvus rezultātus, galvenokārt pie autoimūnām slimībām, malignitātēm, arī grūtniecības laikā (*Wuestenberg et al., 2014, Scherer et al., 2009*). Kā arī ir zināms, ka seropozitivitāte dažādās populācijās ir augstāka nekā pozitīva radioloģiskā atrade, līdz ar to pozitīvas antivielas var nozīmēt iepriekšēju kontaktu ar parazītu bez infekcijas attīstības (*Mourglia-Ettlin et al., 2016*).

1.4.3. Cistu satura izmeklēšanas novērtējums un pretrunas

Vēsturiski no cistu perkutānas punktēšanas bija rekomendēts atturēties, baidoties no parazīta diseminācijas un iespējamām anafilaktiskām reakcijām. Tomēr šobrīd, gadījumos, kad diagnoze nav pilnībā skaidra, balstoties uz radioloģiskiem un seroloģiskiem

izmeklējumiem, kontrolētos apstākļos veikt punkciju ir iespējams, ņemot vērā, ka izmantojamas tievas adatas un pacients saņem pretparazitāro medikamentu (Kim et al., 2016).

Punktātu var analizēt histoloģiski, kā arī materiālā var noteikt parazīta DNS (Yamsaki et al., 2007).

1.4.4. Histoloģiskā atrade

Hidatīda cistas sienīņa sastāv no diviem slāņiem – ārējās laminētās membrānas un iekšējās germinatīvās membrānas. Laminētā membrāna ir apmēram 1 mm bieza un tās slāņainību labi izceļ GMS (*Gomori methenamine-silver*) krāsojums. Germinālā membrāna ir 20–25 mkm bieza un satur kodolus un kalcificētas daļiņas. Fertīlās cistās no germinālās membrānas atiet biezas kapsulas un atsevišķi protoskoleksi. Fertīlas cistas var saturēt tūkstošiem biezu kapsulu un katra kapsula var saturēt 10 un vairāk protoskoleksus. Cistiskās ehinokokozes gadījumā meitascistas parasti veidojas no primārās cistas germinatīvā slāņa. Kapsulas, protoskoleksi, āķīši, germinālās membrānas fragmenti un meitascistas var peldēt cistu šķidrumā. Meitascistas morfoloģiski ir identiskas vecāku cistām, reizēm tās var būt izkļuvušas no vecāku cistas un veidot eksogēnas meitascistas. Atsevišķas cistas ir sterilas un tajās nav atrodami protoskoleksi, biežās kapsulas un meitascistas (Lewin-Smith et al., 2015).

Cistas augot izraisa iekaisuma reakciju un laika gaitā ap tām veidojas bieza fibroza kapsula. Nekrotisku laminēto membrānu fragmenti var izraisīt akūtu iekaisuma reakciju, kad vēro eozinofiliju, granulomu ar gigantiskajām šūnām veidošanos un plašus nekrozes apvidus. Bojāgājuši protoskoleksi laika gaitā kalcificējas. Reizēm nekrozes apvidos var konstatēt āķīšus (Lewin-Smith et al., 2015).

Alveolārajai ehinokokozei vairāk raksturīgi plaši nekrotiski reģioni un parazīta membrānu esamība. Parazītam raksturīga tumoram līdzīga pumpurošanās, kā rezultātā veidojas multipli pūslīši, kuros varētu būt protoskoleksi. Parazītisko pūslīšu sienīņa sastāv no germinatīvā slāņa un laminētā slāņa (no angļu val. *Periodic-Acid-Schiff* (PAS)+), kuru aptver izteikti granulomatozi audi, kuros atrodami makrofāgi, fibroblasti un miofibroblasti, gigantiskas daudzkodolu šūnas un dažādas nespecifiskās atbildes šūnas, un tam apkārt limfocītu infiltrāti, kas radušies izteiktas imūnās atbildes rezultātā. Ir arī konstatējami kaolagēna un citu ekstracelulārās matricē proteīnu depozi. Fibrotiskais process jau no paša sākuma ir ļoti aktīvs, perēkļu centrā mēdz būt nekazeoza nekroze, kura var būt superinficēta ar sēnītēm vai baktērijām (Geramizadeh et al., 2012; Geramizadeh et al., 2016; Brunetti et al., 2010; Amano et al., 2018).

1.4.5. Imunoloģiskie marķieri kā terapijas izvēles kritērijs

Pamatojoties uz pieejamajiem pētījumu datiem, kā infekcijas aktivitātes rādītāji tika izvērtēti 2 imunoloģiskie marķieri IL-4 un IL-10.

Literatūrā ir pieejami vairāku autoru pētījumu dati, ka IL-4 varētu būt marķieris, kas norāda uz cistu aktivitāti cistiskās ehinokozes gadījumā (Petroni et al., 2017; Wang et al., 2014; Pang et al., 2014; Mourglia-Ettlin et al., 2011; Shan et al., 2011). Pētījumā, kas ticis veikts Ķīnā, secināts, ka IL-4 norāda uz slimības aktivitāti, jo tā līmenis cistiskās ehinokozes CE 1–3 stadijās ir ievērojami augstāks nekā veseliem indivīdiem vai pacientiem, kuriem ir CE 4–5 stadijas (Zhang et al., 2015). Ir pieejami dati arī par to, ka, ja pacientam ir augsts IL-4 līmenis, tad ir augstāks anafilakses risks operācijas laikā (Ye et al., 2016). Ir arī pieejami pētījumi par to, ka IL-4 līmenis pacientiem, kas sliktāk atbild ķirurģiskai vai farmakoloģiskai terapijai, saglabājas augsts (Naik et al., 2016).

Arī par IL-10 ir dati, ka paaugstināts tā līmenis varētu būt raksturīgs aktīvai infekcijai un tam ir nozīme parazīta izdzīvošanā gan cistiskās (Pang et al., 2014; Mourglia-Ettlin et al., 2011; Shan et al., 2011), gan alveolārās ehinokozes gadījumā (Tuxun et al., 2015). Pētījumā ar pelēm ir dati par to, ka inficētām pelēm IL-10 līmenis bija augstāks nekā veselām pelēm (Pan et al., 2017), citos pētījumos, kas arī veikti ar laboratorijas dzīvniekiem, secināts, ka paaugstināts šī interleikīna līmenis var liecināt par slimības aktivitāti un hronizāciju (Wang et al., 2014; Hu et al., 2015; Wang et al., 2015).

Tāpat ir arī pieejami pētījumi par to, ka IL-10 līmenis pacientiem, kas sliktāk atbild ķirurģiskai vai farmakoloģiskai terapijai, saglabājas augsts (Tuxun et al., 2015).

Kā arī ir pieejami dati, kur tiek aprakstīts, ka paaugstināts IL-4 un IL-10 līmenis ir nozīmīgs, atļaujot parazītam izvairīties no imūnās sistēmas un persistēt saimniekorganismā (Amri et al., 2009).

1.5. Ārstēšanas metodes izvēle un novērtējums mūsdienu literatūrā

1.5.1. Cistiskā ehinokoze

Cistiskās ehinokozes ārstēšanā šobrīd ir zināmas trīs metodes: medikamentozā terapija, ķirurģiskā ārstēšana un PAIR (cistas satura perkutāna aspirācija, reaspirācija ar specifisku protoskolicīdu vielu un reaspirācija), kā ceturto metodi varētu izdalīt nogaidošu taktiku, kad ir vēlīnu stadiju cistas, kuras ar lielāko varbūtību vairs nav fertilas un neaug.

1.5.1.1. Medikamentozā terapija

Inoperablos gadījumos tiek izmantota medikamentozā terapija ar benzimidizolu grupas preparātiem – albendazolu vai mebendazolu, vai ar heterociklisko pirazinisokvinolīna derivātu prazikvantelu (Hemphill et al., 2014).

Daudzi autori uzskata, ka albendazola aktivitāte ir augstāka, jo tam ir labāka absorbcija zarnu traktā un augstāka biopieejamība un tas sasniedz augstu koncentrāciju asinīs, žultī, aknu audos, citā šķidrumā un cistas sienā. Albendazola deva ir 10–15 mg/kg dienā, bet mebendazola deva ir 40–50 mg/kg (Smego et al., 2003; Da Silva et al., 2010; Nazligul et al., 2015; Gomez I Gavara et al., 2015; Velasco-Tirado et al., 2018).

Indikācijas ķīmijterapijai ir (Nazligul et al., 2015; Brunetti et al., 2010; Nunnari et al., 2012):

- 1) inoperabli pacienti ar primāru aknu vai plaušu ehinokokozi;
- 2) pacienti ar multiplām cistām divos vai vairāk orgānos, kā arī ar cistām *peritoneum* dobumā;
- 3) sekundāras ehinokozes novēršanai pirms operācijas, PAIR procedūras.

Kontrindikācijas ķīmijterapijai ir lielas cistas, kuras var plīst, tātad tuvu orgāna virsmai novietotas un inficētas, kalcificētas cistas. Ķīmijterapiju neiesaka izmantot pacientiem ar hroniskām aknu saslimšanām un kaulu smadzeņu nomākumu. Kā kontrindikācija ir minama agrīns grūtniecības laiks, tomēr nav atrodami droši pierādījumi par ķīmijterapijas nekaitīgumu visas grūtniecības laikā, terapija apsverama gadījumos, ja iespējamais ieguvums attaisno potenciālos riskus (Brunetti et al., 2010; Nunnari et al., 2012).

Izvērtējot 12 mēnešu ilgu ārstēšanas kursu ar benzimidizolu grupas medikamentiem, 10–30% pacientu novēroja cistu izzušanu, 50–70% pacientu cistās novēroja deģeneratīvas izmaiņas un 20–30% pacientu cistās nebija notikušas nekādas izmaiņas. Šobrīd tiek rekomendēts sešu mēnešu benzimidizolu kurss, kas var būt kursu veidā vai nepārtraukts (Nunnari et al., 2012; Walker et al., 2004). Prazikvantelam piemīt protoskolicidāla aktivitāte, kas paaugstina benzimidizolu efektivitāti, īpaši gadījumos, kad aizdomas par cistu plīšanu. Šādas terapijas gadījumā 75% pacientiem cistās novēro deģeneratīvas izmaiņas (Walker et al., 2004; Mandal et al., 2012; Alvela-Suarez et al., 2014).

Albendazolam un mebendazolam piemīt embriotoksisks un teratogēns efekts, tāpēc to nedrīkst lietot grūtniecības un laktācijas laikā, kā arī iespējamās blaknes – nelaba dūša, galvassāpes, aknu rādītāju izmaiņas, leukopēnija un reti alopēcija, kuras varētu monitorēt, nosakot medikamenta koncentrāciju serumā, bet to diemžēl nav iespējams darīt visās valstīs (Hemphill et al., 2014; Nunnari et al., 2012; Walker et al., 2004). Blaknes vērojamas līdz pat 35% gadījumu (Alvela-Suarez et al., 2014; Giorgio et al., 2001).

1.5.1.2. PAIR

PAIR (cistas satura perkutāna aspirācija, reaspirācija ar specifisku protoskolicīdu vielu un reaspirācija) ir visnenākā aknu cistu ārstēšanas metode, tā ir minimāli invazīva un ir minimāli sāpīga pacientam, un tai ir zems komplikāciju risks, kā arī tai ir zemas izmaksas un pacients ātri var tikt izrakstīts no slimnīcas un atgriezties savās ikdienas aktivitātēs, vai procedūra pat var būt ambulatora (Giorgio et al., 2001; Junghanss et al., 2008; Avdaj e al., 2014; Koroglu et al., 2014).

Šo metodi var pielietot vienkāršu cistu gadījumā – univezikulāras cistas, un 1. un 3.a tipa cistas no iepriekš minētās klasifikācijas (Giorgio et al., 2001; Tamarozzi et al., 2014).

Indikācijas PAIR procedūrai (Nazligul et al., 2015; Nunnari et al., 2012):

- 1) inoperabli pacienti (kontrindikācijas operācijai) un pacienti, kuri atsakās no ķirurģiskas ārstēšanas;
- 2) atrodamas šādas cistas:
 - anehogēni veidojumi > 5 cm diametrā, arī multipli;
 - cistas ar regulāru divslāņainu sienu;
 - septētas cistas, izņemot „bišu šūnu” tipa cistas.
- 3) recidīvs pēc operācijas vai neveiksmīga ķīmijterapija.

Kontrindikācijas PAIR procedūrai ir sarežģītas lokalizācijas vai virspusēji novietotas cistas, jo ir paaugstināts risks cistas saturam nokļūt vēdera dobumā, “bišu šūnu” cistas, komunicējošas cistas, neaktīvas vai kalcificētas cistas, plaušu cistas (Nazligul et al., 2015; Nunnari et al., 2012).

Procedūra ietver perkutānu cistas punkciju ultrasonogrāfijas kontrolē, cistas satura atsūkšanu, protoskolicīda aģenta ievadi (20% Na Cl šķīdums vai 95% etanols) vismaz uz 15–30 minūtēm un reaspirāciju. Jāpiebilst, ka daudzi ehinokozes izpēti vadošie speciālisti uzsver, ka PAIR būtu jāizmanto kopā ar medikamentozu terapiju, albendazols uzsākams vismaz 4–7 dienas pirms operācijas un turpināms 3–4 nedēļas ilgi (Smego et al., 2003; Da Silva et al., 2010; Giorgio et al., 2001; Junghanss et al., 2008). Lai izvairītos no ķīmiska holangīta, pirms protoskolicīdā aģenta ievades, cistas saturu vajadzētu izmeklēt, lai konstatētu, vai tur nav atrodama žults (Giorgio et al., 2001; Junghanss et al., 2008).

1.5.1.3. Viedokļi par parazīta evakuāciju ķirurģiskā ceļā

Parazīta ķirurģiskai evakuācijai izmanto divas galvenās metodes (Da Silva et al., 2010; Nunnari et al., 2012; Tomus et al., 2013; Tuxun et al., 2014; Li et al., 2014):

- hidatidektomiju, kad procedūras laikā tiek evakuēti tikai parazitārie audi; metode ir līdzīga PAIR, tikai procedūras nobeigumā ar augsta spiediena palīdzību tiek

aspirētas arī hidatīdās membrānas un viss pārējais saturs; šo procedūru var izpildīt laparotomijas vai laparoskopijas laikā vai perkutāni;

- cistektomiju, kad procedūras laikā cista tiek pilnībā evakuēta, lai nākotnē neattīstītos komplikācijas vai recidīvi; to var veikt laparotomijas vai laparoskopijas laikā.

Sarežģītākos gadījumos, piemēram, kad ir liels cistu skaits, var tikt izmantota aknu rezekcijas metode – segmentektomija, kas arī var tikt veikta laparoskopiski, vai lobektomija (Da Silva et al., 2010; Nunnari et al., 2012; Tuxun et al., 2014).

Jāpiebilst, ka ļoti svarīga, un to arī ir aprakstījis ehinokokozes pētniecības speciālists *Brunetti*, ir preoperatīva ķīmijterapija ar benzimidazolu grupas preparātiem, kas samazina cistas iekšējo spiedienu un līdz ar to atvieglo ķirurģisku cistas elimināciju, kā arī samazina sekundāras ehinokokozes attīstības risku. No vairāku autoru secinājumiem, piemēram, *Tuxun*, *Brunetti*, *Mihmani* un līdzautori, terapija ar albendazolu būtu uzsākama vismaz četras dienas pirms operācijas un turpināma 1–3 mēnešus ilgi (Brunetti et al., 2010; Tuxun et al., 2014; Mihmanli et al., 2016).

Indikācijas ķirurģiskai ārstēšanai ir (Brunetti et al., 2010; Nunnari et al., 2012):

- 1) lielas aknu cistas ar multiplām meitascistām;
- 2) tuvu orgāna virsmai novietotas cistas, kas var plīst spontāni vai traumas rezultātā;
- 3) inficētas cistas;
- 4) cistas, kurām ir savienojums ar žults ceļiem un/vai tās izdara spiedienu uz dzīvībai svarīgiem orgāniem;
- 5) cistas, kuras ir lokalizētas plaušās, galvas smadzenēs, nierēs, kaulos un citos orgānos.

Kontrindikācijas operatīvai ārstēšanai ir vispārīgās ķirurģiskās komplikācijas, piemēram, pacients atsakās no operācijas, gados veci pacienti, grūtnieces un pacienti ar smagām blakus saslimšanām, kā arī šī ārstēšana ir kontraindicēta pacientiem, kuriem ir multiplas cistas, cistas ar sarežģītu lokalizāciju, daļēji vai pilnībā kalcificētas cistas, kā arī mazas cistas (Brunetti et al., 2010).

Jāpiebilst, ka no *Brunetti* un *Stojkovic* publikācijām ir izdalāms arī vēl viens taktikas veids – novērošana un nogaidīšana, ko var izmantot nekomplīcētu, galvenokārt 4. un 5. stadijas cistu gadījumā. Šajos gadījumos rekomendē ilgstošu radioloģisku, piemēram, ar USG metodi, monitoringu un no ārstēšanas atturas (Brunetti et al., 2010; Stojkovic et al., 2016).

“CL” jeb vienkāršu cistu gadījumā no ārstēšanas atturas, kamēr nav pierādīta cistas parazitārā daba (Brunetti et al., 2010) (skatīt 1.3. tabulu).

Cistiskās ehinokozes ārstēšanas taktika (adaptēts no Tamarozzi et al., 2014)

Stadija pēc PVO ieteikumiem	Pieejamie resursi	Cista	Rekomendētā taktika
CE1	Optimāli	< 5 cm	ABZ
	Minimāli		PAIR
	Optimāli	> 5 cm	ABZ + PAIR
–	Minimāli	–	PAIR
CE2	Optimāli	–	Medikamenti + PAIR vai + Ķirurģiska ārstēšana
	Minimāli	–	Ķirurģiska ārstēšana
CE3a	Optimāli	< 5 cm	ABZ
	Minimāli		PAIR
	Optimāli	> 5 cm	ABZ + PAIR
	Minimāli		PAIR
CE3b	Optimāli	–	Medikamenti + Ne-PAIR metode
	Minimāli	–	Ne-PAIR metode
CE4	Optimāli	–	"Vēro un gaida"
CE5	Optimāli	–	"Vēro un gaida"

PVO – Pasaules Veselības organizācija

ABZ – albendazols

PAIR – cistas perkutāna aspirēšana, injicēšana un reaspirācija

1.5.2. Alveolārā ehinokoze

Alveolārās ehinokozes ārstēšana ir sarežģītāka nekā cistiskās ehinokozes, un terapijas variantu ir mazāk.

Alveolārās ehinokozes ārstēšanā *Brunetti* un *Nunnari* ar līdzautoriem iesaka ievērot šādus principus (Brunetti et al., 2010; Nunnari et al., 2012):

- 1) medikamentu lietošana ir obligāta visiem pacientiem, īslaicīgi pēc pilnīgas parazitāro audu rezekcijas un ilgstoši visos citos gadījumos;
- 2) kad vien iespējams, dodama priekšroka neoperatīvām manipulācijām nevis paliatīvām ķirurģiskām operācijām;
- 3) radikāla ķirurģiska rezekcija ir pirmās izvēles metode, kad vien tas ir anatomiski iespējams.

1.5.2.1. Medikamentoza terapija

Pielietojamie medikamenti ir tādi paši kā cistiskās ehinokozes gadījumā, bet terapija lielākoties ir agresīvāka un ilgstoša. Albendazola deva ir 10–15 mg/kg dienā, atsevišķos gadījumos varētu būt 20 mg/kg dienā, bet mebendazola deva ir 40–50 mg/kg. Terapija

lielākoties ir labi panesama un šobrīd ir dati par pacientiem, kas to saņem jau 10–20 gadus (Mihmanli et al., 2016; Meilinger et al., 2013).

No pieejamajiem literatūras datiem parazikvantels alveolārās ehinokozes gadījumā diemžēl nav efektīvs, savukārt *Hemphill*, *Brunetti* un *Nunnari* un līdzautoru publikācijās ir dati par konvencionālā un liposomālā amfotericīna B efektivitāti (Hemphill et al., 2014; Brunetti et al., 2010; Nunnari et al., 2012), kā arī ir dati par jaunu medikamentu meklējumiem, piemēram, pretmalārijas līdzekļiem, buparvakvonu (Rufener, Dick et al., 2018), meflokvīnu (Rufener, Ritler et al., 2018), bet dati par efektivitāti cilvēkiem pagaidām nav pieejami.

Turklāt valda vienprātība, ka terapija ir indicēta (Brunetti et al., 2010; Bardonnnet et al., 2013):

- 1) visiem inoperabliem pacientiem;
- 2) pacientiem pēc ķirurģiskas parazitāro audu rezekcijas.

Pēdējo gadu pētījumi rāda, ka terapijas ilgums varētu būt vismaz 2 gadi pēc radikālas operācijas, jo iespējamās nevizualizējamas parazitāro audu atliekas pie šķietami radikālas operācijas, vai pat visa mūža ilgumā inoperablos gadījumos. Citos gadījumos pie terapijas pārtraukšanas iemesliem minams persistents aminotransferāžu līmeņa paaugstinājums un leukopēnija ($< 1 \times 10^9/l$) (Hemphill et al., 2014; Brunetti et al., 2010; Atanasov et al., 2013).

Par terapijas kontrindikācijām publikāciju nav daudz, par tām ir uzskatāmas smagas, dzīvību apdraudošas, blaknes, kā arī rūpīgi apsverama medikamentu lietošana pacientēm grūtniecības laikā (Brunetti et al., 2010).

1.5.2.2. Parazitāro audu evakuācija

Par ārstēšanas galveno mērķi ir uzskatāma radikāla parazitārā perēkļa rezekcija un tā ir indicēta visiem, kam tā tehniski ir iespējama (Goja et al., 2018). Ekscīzija parasti notiek kā ļaundabīgu tumoru gadījumā un to klasificē attiecīgi: R0 – nav palikuši reziduālie parazitāri audi, R1 – ir palikuši mikroskopiski reziduālie parazitāri audi un R2 – palikuši makroskopiski parazitāri audi. Kā jau iepriekš minēts *Brunetti* un arī *Farrokh* darbos – terapija ar albendazolu pēc operācijas ir obligāta divus gadus (Brunetti et al., 2010; Farrokh et al., 2015).

Par kontrindikāciju ir uzskatāmi gadījumi, kad R0 ekscīzija nav iespējama, un tad būtu jāizvēlas citas procedūras.

Sevišķi smagos gadījumos apsverama aknu transplantācija (Farrokh et al., 2015; Aydinli et al., 2015; Hand et al., 2015):

- 1) skartas abas aknu daivas;

- 2) smaga aknu nepietiekamība ar tās simptomiem, piemēram, asiņošanu portālās hipertensijas dēļ (sekundāra biliāra ciroze, *Budd-Chiari* sindroms) un rekurents dzīvību apdraudošs holangīts;
- 3) nav iespējams veikt radikālu aknu rezekciju;
- 4) nav ārpusaknu parazitāro perēkļu (ir dati par to, ka šie gadījumi būtu jāskata individuāli).

1.5.2.3. Paliatīva terapija – endoskopiskas un perkutānas manipulācijas

Nepilnīgas parazitāta audu rezekcijas iemesls var būt liela skarto aknu daļa, attālas metastāzes, procesā iesaistīti aknu vārti, *vena cava*, diafragma un retroperitoneālā telpa (Brunetti et al., 2010).

Paliatīvu ārstēšanu var iedalīt divās grupās:

- 1) operatīvas procedūras, kad tiek rezecēta pieejamā parazitāta audu daļa, bet pārējie audi tiek atstāti;
- 2) neoperatīvas procedūras, piemēram, perkutāna žultsceļu vai abscesu drenāža, asinsvadu un žultsvadu stentu implantācija.

Mūsdienās paliatīvai ķirurģiskai ārstēšanai vairs nav indikāciju, jo lielāko daļu lokālo komplikāciju iespējams novērst ar neķirurģiskām manipulācijām (Brunetti et al., 2010; Giorgio et al., 2001; Mihmanli et al., 2016).

Par alveolārās ehinokozes ārstēšanu skatīt 1.4. tabulā.

1.4. tabula

Alveolārās ehinokozes ārstēšanas taktika (adaptēts no (Brunetti et al., 2010))

Klasifikācija pēc PVO ieteikumiem	Resursu pieejamība	Rekomendētā taktika
P1 N0 M0	Optimāla	Radikāla rezekcija (R0) + BMZ 2 gadus + PET/CT kontrole
	Minimāla	Radikāla rezekcija (R0) + BMZ 3 mēnešus
P2 N0 M0	Optimāla	Radikāla rezekcija (R0) + BMZ 2 gadus
	Minimāla	Radikāla rezekcija (R0) + BMZ 3 mēnešus
P3 N0 M0	Optimāla	BMZ ilgstoši + PET/CT sākotnēji un ik 2 gadus
	Minimāla	BMZ ilgstoši
P3 N1 M0	Optimāla	BMZ ilgstoši + PET/CT sākotnēji un ik 2 gadus
	Minimāla	Paliatīvās ārstēšanas metodes, ja nepieciešams

1.4. tabulas turpinājums

Klasifikācija pēc PVO ieteikumiem	Resursu pieejamība	Rekomendētā taktika
P4 N0 M0	Optimāla	BMZ ilgstoši + PET/CT sākotnēji un ik 2 gadus
	Minimāla	Paliatīvās ārstēšanas metodes, ja nepieciešams
P4 N1 M1	Optimāla	BMZ ilgstoši + PET/CT sākotnēji un ik 2 gadus
	Minimāla	Paliatīvās ārstēšanas metodes, ja nepieciešams

PVO – Pasaules Veselības Organizācija
 BMZ – benzinodazolu grupas pretparazitārie līdzekļi

PET – pozitronu emisijas tomogrāfija
 CT – datortomogrāfija

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.1. Pētījumā iesaistītie pacienti

Pētījumā tika analizētas 144 ehinokozes pacientu RAKUS un PSKUS pieejamā medicīniskā dokumentācija par laika periodu no 1999. gada 1. janvāra līdz 2015. gada 1. februārim. Pētījuma plānojums attēlots sadaļā “Pētījuma shēma”.

Kā iekļaušanas kritēriji, balstoties uz pieejamajām rekomendācijām pasaulē, tika izmantoti šādi rādītāji:

- 1) seroloģiski apstiprināta ehinokozes diagnoze;
- 2) radioloģiski (vismaz USG) apstiprināta ehinokoze;
- 3) viens no parazitozes skartajiem orgāniem ir aknas.

Atlases gaitā 28 pacienti pētījumā netika iekļauti, jo diagnoze nevar tikt uzskatīta par verificētu, ja ir tikai pozitīvas seroloģiskās analīzes, jo iespējamās krusteniskas reakcijas ar citiem lentveida parazītiem. Savukārt, citi pacienti tika izslēgti no pētījuma grupas, jo tikai vienkāršas cistas (radioloģiski nav ehinokozei tipiskās pazīmes) atrade aknās nevar tikt uzskatīta par ehinokozī, turklāt, ja to neapstiprina seroloģiskās analīzes.

Tādējādi pētījumā tika iekļauti 116 pacienti, kuriem laika periodā no 1999. gada 1. janvāra līdz 2015. gada 1. februārim, pirmo reizi tika apstiprināta ehinokozes diagnoze, ko promocijas darba pētījuma ietvaros var uzskatīt par ģenerālkopu (N = 116), jo minētās ārstniecības iestādēs ir apkopota informācija par visiem Latvijā ar ehinokozī slimojošajiem pacientiem minētajā laika posmā.

No iekļautajiem 116 pacientiem 87 ir sievietes un 29 vīrieši, kuru vidējais vecums bija 54,3 gadi (SD ± 16,2). *Echinococcus granulosus* infekcija tika verificēta 87 pacientiem, bet 29 – *Echinococcus multilocularis* infekcija.

2.2. Anketēšana

Papildus, lai noskaidrotu saslimšanas riska faktorus, tika veikta ehinokozes un no ehinokozes brīvu pacientu anketēšana par iespējamajiem saslimšanu ietekmējošajiem riska faktoriem. No 116 Latvijas ehinokozes pacientiem, kuru dati tika izmantoti sākotnējai analīzei, 31 pacients uz anketēšanas veikšanas brīdi bija miris, tādējādi 85 ehinokozes pacienti tika aicināti piedalīties aptaujā. 38 pacienti dažādu iemeslu dēļ nevēlējās ierasties uz anketēšanu, tāpēc informācija par potenciālajiem riska faktoriem tika iegūta no 47 pacientiem. Pieņemot, ka ģenerālkopā šai izlasei ir 85 pacienti, izlases kļūda sanāca 9,8%, rēķinot ar 95%

ticamības līmeni. Iegūtais kļūdas rezultāts pārsniedz ierasto 5% robežu, taču nepārsniedz 10%, tādējādi izgūto izlasi varētu attiecināt uz visu ģenerālpopulāciju.

Anketēšanā iesaistīto pacientu papildus atlase notika pēc šādiem kritērijiem:

- 1) pierādīts parazitozes gadījums – pozitīva seroloģiskā atrade un raksturīga radioloģiskā (galvenokārt, ultrasonogrāfiskā vai datortomogrāfiskā) aina;
- 2) diagnoze tika noteikta laika periodā no 1999. gada līdz 2015. gadam;
- 3) pacients vismaz 15 gadus bija dzīvojis Latvijā un bija dzīvs;
- 4) pacients deva individuālu piekrišanu piedalīties pētījumā.

Kontroles grupas indivīdi, balstoties uz pētījuma plānojumu, tika izvēlēti līdzīgi pacientiem pēc sekojošiem kritērijiem:

- 1) vecums (ar iespējamu novirzi +/- 5 gadi);
- 2) dzimums;
- 3) dzīvesvieta (dzīvojuši tajā pašā teritorijā, kur pacienti, vismaz 15 gadus);
- 4) pēdējo 5 gadu laikā ir bijusi veikta vēdera dobuma ultrasonogrāfija un būtiska patoloģija netika konstatēta.

Kontroles grupas indivīdi tika atlasīti no ģimenes ārstu un infektologu praksēm no dažādiem Latvijas novadiem, lai pētījuma dalībnieki pārstāvētu visus Latvijas statistiskos reģionus. Visi kontroles grupas indivīdi parakstīja, ka brīvprātīgi piekrīt piedalīties pētījumā.

Pētījumā izmantotā anketa tika apstiprināta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejā.

Visi pētījuma dalībnieki tika anketēti ārsta klātbūtnē. Anketa sastāvēja no 45 jautājumiem šādas grupās: 1) pacienta dzīves apstākļi (dzīvo dzīvoklī, mājā, lauku saimniecībā); 2) nodarbošanās, ja tā saistīta ar dzīvniekiem; 3) vai piederējuši suņi, kaķi (skaits, laika periods, turēšanas apstākļi, dzīvnieku uzvedība, attārpošanas paradumi); 4) vai piederējuši mājlopi (veids, laika periods, turēšanas apstākļi, kaušanas apstākļi); 5) vai ir piederējis piemājas dārzs (veids, laika periods, kas tiek audzēts, mēslošana); 6) ogošanas un sēņošanas paradumi; 7) ceļošanas anamnēze.

2.3. Pētījuma metodes

Darba gaitā izmantotie specifiskie un nespecifiskie laboratoriskie izmeklējumi tika veikti RAKUS Nacionālās mikrobioloģijas references laboratorijā un RSU Imunoloģijas un Imūnģenētikas starpkatedru laboratorijā. Iegūto rezultātu novērtējums veikts atbilstoši testsistēmu ražotāju anotācijām.

2.3.1. Ehinokokozes diagnostika

2.3.1.1. Gadījuma definīcija

Ehinokokozes gadījuma definīcija balstoties uz ECDC datiem (nepieciešams vismaz viens no minētajiem kritērijiem):

- histoloģiskas *Echinococcus* pazīmes (piemēram, redzami protoskoleksi cistas šķidrumā);
- *Echinococcus granulosus* patognomiska morfoloģiskā atrade operācijas laikā;
- tipiska radioloģiska atradne, kas apstiprināta ar seroloģisku diagnostikas metodi;
- pozitīva seroloģiskā atrade (augsti jutīga metode), kas apstiprināta ar augsta specifiskuma testsistēmu;
- *Echinococcus granulosus* vai *multilocularis* nukleīnskābju konstatēšana klīniskajā paraugā.

2.3.1.2. Seroloģiskā diagnostika

Ehinokokozes apstiprināšanai tika izmantota specifisko antivielu noteikšana vai nu pret *Echinococcus sp.* ar ELISA metodi, vai pret *Echinococcus granulosus*, izmantojot aglutinācijas reakciju. Kā apstiprinošā metode tika izmantota *Immunoblot* metode, nosakot specifiskās IgG klases antivielas pret *Echinococcus spp.* (iespēja identificēt *Echinococcus granulosus* un *Echinococcus multilocularis*).

***Echinococcus sp.* IgG:** Antivielas pret *Echinococcus sp.* noteiktas izmantojot ELISA metodi. Izmantotā testsistēma Novagnost *Echinococcus* IgG, Nova Tec Immundiagnostica GmbH, Vācija / Ridascreen *Echinococcus* IgG, R-biopharm, Vācija.

***Echinococcus granulosus* IgG:** Antivielas pret *Echinococcus granulosus* noteiktas izmantojot aglutinācijas reakciju (netiešā hemaglutinācija). Izmantotā testsistēma *Echinococcus* Serodiagnosis of hydatidosis by indirect haemagglutination; ELITech MICROBIO, Francija.

***Echinococcus sp.* IgG:** Antivielas pret *Echinococcus sp.* noteiktas izmantojot *Immunoblot* metodi. Izmantotā testsistēma ECHINOCOCCUS Western Blot IgG. Immunoblot assay for in vitro diagnostic use. LDBIO ECHINOCOCCUS Western Blot IgG., LDBIO Diagnostics, Francija.

2.3.1.3. Asins klīniskie izmeklējumi

Asins ainas izmeklēšanai izmantots piecu daļu diferencējošais asins analizators. Izmantotā aparatūra Hematology analyzer XT-4000i SYSMEX CORPORATION, Kobe, Japan. Asins ainas dati tika analizēti, nosakot pacientam diagnozi, un tad katru gadu, kamēr

pacients atradās novērošanā.

Ar automātisko analizatoru noteiktie hematoloģiskie raksturlielumi:

- WBC (leikocīti);
- RBC (eritrocīti);
- HGB (hemoglobīns);
- PLT (trombocīti);
- Lymph% (limfocītu relatīvais skaits);
- Neut% (neitrofīlo leikocītu relatīvais skaits);
- Eo% (eozinofilo leikocītu relatīvais skaits);
- Ba% (bazofilo leikocītu relatīvais skaits).

EGĀ (eritrocītu grimšanas ātrums) noteikšanai izmantota kapilārās fotometrijas metode. Izmantotā aparatūra Alifax Roller 20PN.

2.3.1.4. Asins bioķīmiskie izmeklējumi

Asins bioķīmisko rādītāju noteikšanai izmantota automatizēta izmeklēšana ar klīniskās ķīmijas analizatoriem. Izmantotā aparatūra Cobas Integra 400 plus, Roche. Asins bioķīmiskie dati tika apkopoti, kad pacientam tika noteikta diagnoze un tad katru gadu, kamēr pacients atradās novērošanā.

Ar automātisko analizatoru noteiktie bioķīmiskie raksturlielumi:

- ALAT, noteikts V/l;
- ASAT, noteikts V/l;
- SF, noteikts V/l;
- GGT, noteikts V/l;
- bilirubīns, kopējais, noteikts mkM/l;
- CRO, noteikts mg/dL.

2.3.1.5. Citokīnu noteikšana

Citokīnu (IL-4, IL-10) koncentrācijas noteikšana veikta RSU Klīniskās Imunoloģijas un Imūnģenētikas starpkatedru laboratorijā.

Citokīnu līmeņa noteikšanai izmantots izmeklējamā pacienta asins serums. Venozās asinis iegūtas venopunkcijā, izmantojot BD (*Becton Dickenson*) vakutainerus. Pacienta materiāls pēc iegūšanas centrifugēts, serums sadalīts *ependorf* stobriņos un sasaldēts – 70 °C līdz testa veikšanai.

IL-4, IL-10 līmenis noteikts pacienta izmeklējamajā materiālā, lietojot standarta ELISA (imūnfermentatīvo metodi), izmantojot *Vector-Best* testsistēmas, Krievija.

IFA-BEST (IL-4, IL-10) noteikšanai izmantota mikroplates cietās fāzes imūnfermentatīvā metode. Testā izmantotas monoklonālās antivielas pret dažādiem epitopiem. Kalibratori un izmeklējamais pacienta materiāls (100 mkl serums) reaģē ar monoklonālajām antivielām (MKA1), ar ko nosepta mikroplate, un reaģē ar monoklonālajām antivielām, kuras konjugētas ar peroksidāzi (100 mkl MKA2). Pēc inkubācijas veidojas komplekss MKA1 – cilvēka (IL-4, IL-10) – MKA2-peroksidāze. Pēc inkubācijas mazgā mikroplati, lai atdalītu nesaistītās antivielas. Pievieno hromogēnu (TMB), inkubē 25 minūtes un reakciju apstādina ar Stop–apstādināšanas šķīdumu. Rezultātu nolasa ar fotometru (*BiotechFluorescence Microplate Readers*), izmantojot noteiktu viļņu garumu – 450 nm. Fotokolorimetriski nolasītais optiskais blīvums ir tieši proporcionāls IL koncentrācijai izmeklējamajā materiālā. Pēc kalibratoru optiskajiem rādītājiem veido kalibrācijas līkni, no kuras nolasa izmeklējamā materiālā iegūtos (IL-4, IL-10) rezultātus. IL-4 mērīšanas diapazons: 0–100 pg/ml; jutība: 0,4 pg/ml; IL-10 mērīšanas diapazons: 0–500 pg/ml; jutība: 0,1 pg/ml.

2.3.1.6. HLA genotipēšana

HLA DRB1; DQA1; DQB1 gēnu tipēšana veikta RSU Klīniskās Imunoloģijas un Imūnģenētikas starpkatedru laboratorijā.

DNS tiek izdalīta no leukocītiem, izmantojot komerciālo *Qiagen* komplektu DNS izdalīšanai no asinīm (*QIAamp® DNA Blood Mini Kit*), atbilstoši ražotāja apstiprinātai metodikai.

HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 gēnu tipēšana tika veikta ar zemas izšķiršanas polimerāzes ķēdes reakciju (*low resolution RT PCR-SSP Real-time PCR, qualitative analysis, melting curve analysis*), lietojot sekvenču specifiskos praimerus atbilstoši ražotāja noteiktajai metodikai (*LLC DNA Technology, Russia*). Identificēti galvenie HLA DR/DQ alēļu tipi.

Pētījuma imūnģenētisko marķieru (HLA) noteikšanas daļā piedalījās tie paši 47 pacienti, kuri tika anketēti. HLA izmeklējumu rezultātu salīdzināšanai kā kontroles grupa tika izmantots materiāls no RSU Imunoloģijas un imūnģenētikas starpkatedru laboratorijas datu bāzes, respektīvi, laboratorijā noteikti HLA veseliem asins donoriem.

Nosakot imūnģenētiskos marķierus tika izmantoti jēdzieni “smaga” vai “komplicēta slimības” gaita, kas tika pielietoti, ja:

- 1) pacientam bija ehinokozes perēklis, kas lielāks par 10 cm;
- 2) pacientam bija pieci vai vairāk parazitāro audu perēkļi;

- 3) pacientam jau sākotnēji parazitāro audu izplatības dēļ nebija iespējama radikāla ķirurģiska iejaukšanās;
- 4) pacientam pēc šķietami radikālas operācijas bija infekcijas recidīvs.

2.3.1.7. Ultrasonoskopija

Ņemot vērā, ka bija pieejami tikai ultrasonogrāfijas aprakstu dati, pētījuma laikā, balstoties uz šiem datiem, tika noteiktas arī cistiskās ehinokokozes stadijas. Stadijas tika noteiktas, balstoties uz PVO rekomendācijām (skatīt 2.1. tabulu) (WHO Informal Working Group, 2003; Brunetti et al., 2010). Stadija tika atzīmēta diagnozes noteikšanas brīdī un tad katru gadu.

2.1. tabula

Cistiskās ehinokokozes ultrasonoskopiskā klasifikācija

Attēls	Attēlu raksturojums un piezīmes	Piezīmes
CL	<ul style="list-style-type: none"> • Statuss: aktīva cista. • Unilokulārs cistisks veidojums ar uniformu anehogēnu saturu, nav skaidri definēta cistas sienīņa. • Parasti apaļa, bet var būt ovāla. • Izmērs: CLs (< 5 cm), CLm (5–10 cm), CLI (> 10 cm) 	Parasti tās ir neparazitāras cistas, bet varētu būt agrīnas stadijas ehinokokozes cistas. Pēc US nav patognomu pazīmju. Parasti nepieciešamas papildus diagnostikas metodes.
CE1	<ul style="list-style-type: none"> • Statuss: aktīva cista. • Unilokulāra vienkārša cista ar uniformu anehogēnu saturu. Var būt “sniegpārslu pazīme”, kas veidojas kapsulai kustoties. • Cistas siena parasti nav redzama. • Parasti apaļa vai ovāla. • Izmērs: CE1s (< 5 cm), CE1m (5–10 cm), CE1l (> 10 cm). 	Parasti cista ir fertila. Patognomās pazīmes ir cistas siena un “sniegpārslu pazīme”.
CE2	<ul style="list-style-type: none"> • Statuss: aktīva cista. • Multivezikulāra, multiseptēta cista, kura var būt pilnīgi vai daļēji pildīta ar meitascistām. Cistu septas var radīt “riteņa spieķu” simptomu vai meitascistas var radīt “rozetes” vai “bišu šūnu” struktūru. • Cistas siena parasti ir redzama. • Parasti apaļa vai ovāla. • Izmērs: CE2s (< 5 cm), CE2m (5–10 cm), CE2l (> 10 cm) 	Parasti fertila cista. US pazīmes ir patognomas.
CE3	<ul style="list-style-type: none"> • Statuss: Pārejas. • Anehogēns saturs ar no sienīņas atdalījušos laminēto membrānu, kas peld centrā, ko raksturo kā “ūdensrozēs” pazīmi. • Unilokulāra cista, kas var saturēt meitascistas (anehogēnas) un ehogēnākus rajonus (pārtrauktas membrānas, deģeneratīvas meitascistas). Šīs cistas var atgādināt “kompleksas masas”. • Var būt nepareiza apaļa forma, jo spiediens cistā ir samazināts. • Izmērs: CE3s (< 5 cm), CE3m (5–10 cm), CE3l (> 10 cm). 	Pārejas stadijas cista, kurā sācies deģeneratīvs process. US pazīmes ir patognomas, galvenokārt deģeneratīvas pazīmes, kur cistas sienīņa ir atdalījusies un pārtraukta.

Attēls	Attēlu raksturojums un piezīmes	Piezīmes
CE4	<ul style="list-style-type: none"> • Statuss: Neaktīva cista. • Heterogēns hipoehogēns vai nehomogēns deģeneratīvs saturs. Nav meitascistu. • Var būt redzama “vilnas kamola” pazīme, kas liecina par deģeneratīvām membrānām. • Izmērs: CE4s (< 5 cm), CE4m (5–10 cm), CE4l (> 10 cm). 	Lielākā daļa cistu nav fertīlas. US pazīmes parasti nav patognomas un ir nepieciešami papildus diagnostiskie testi. Diferenciāldiagnostiski ir nozīme cistas sienas esamībai, laterālai konusveida ēnai, nelieliem kalcinātiem vai ehogēnai vai neehogēnai spirālei, ko redz aknu veidojumā.
CE5	<ul style="list-style-type: none"> • Statuss: Neaktīva cista. • To raksturo bieža kalcinēta sieniņa arkas formā, kas dod konusveida ēnu. Kalcinācijas pakāpe variē no daļējas līdz pilnīgai. • Izmērs: CE5s (< 5 cm), CE5m (5–10 cm), CE5l (> 10 cm) 	Cistas lielākajā daļā gadījumu nav fertīlas. Diagnoze parasti ir neskaidra. Pazīmes ir patognomas.

2.3.2. Datu statistiskā apstrāde

Pacientu raksturošanai izmantotas aprakstošās statistikas metodes. Kvantitatīvajiem datiem tika izvērtēts vidējais aritmētiskais (*Mean, M*) ar izkliedes rādītāju standartnovirzi (*Standard Deviation, SD*), bet, ja dati neatbilda normālajam sadalījumam, – mediāna (*Median, Me*) un starpkvartiļu amplitūda (*Interquartile range, IQR*).

Rezultāti tika izvērtēti ar 5% α -kļūdu, tādējādi, ja rezultātos iegūtā p-vērtība bija mazāka par 0,05, tika noraidīta nulles hipotēze un testa rezultāts tika atzīts par statistiski nozīmīgu.

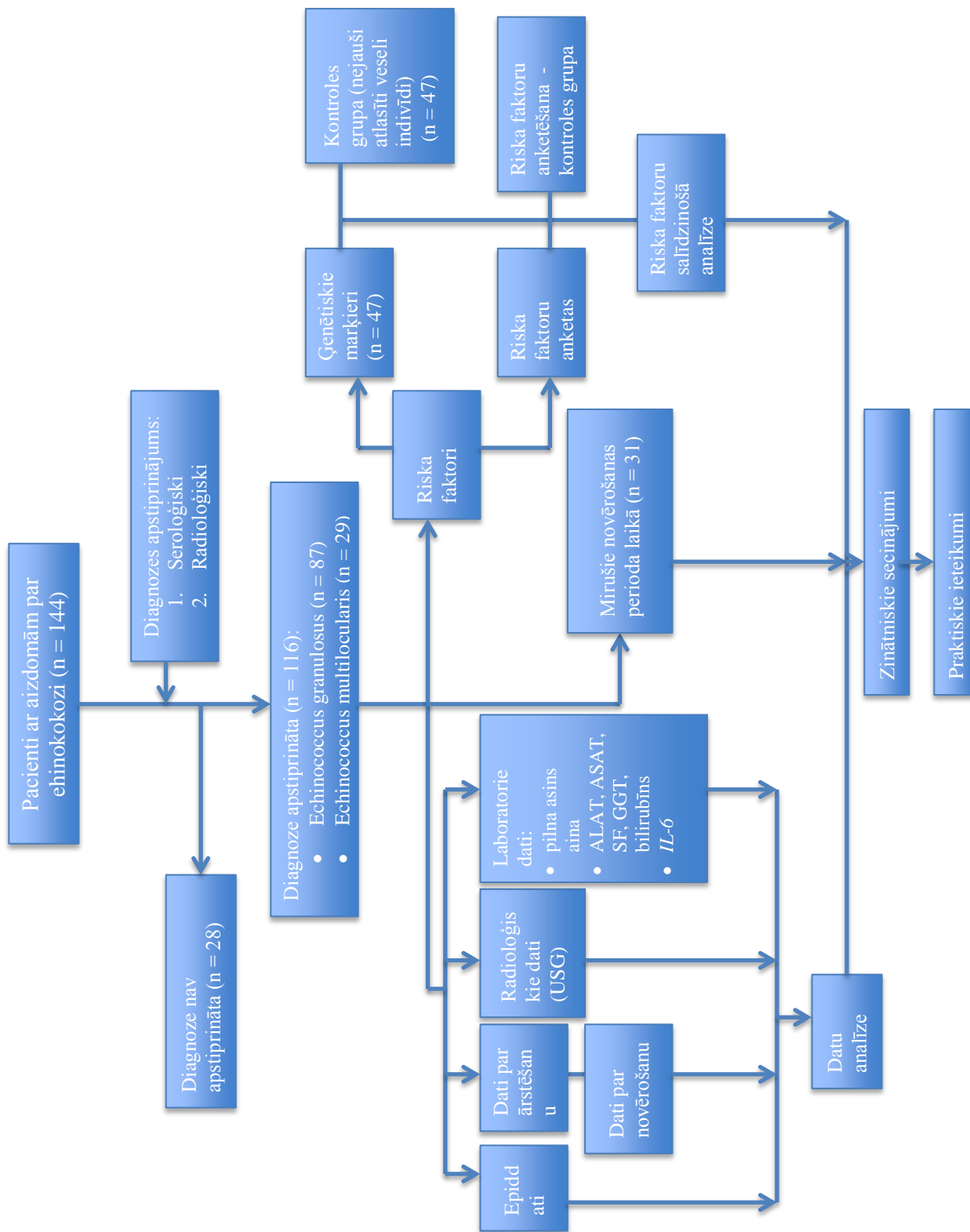
Pacientu grupu kvalitatīvo atšķirību izvērtēšanai (gan pētījuma grupu, gan kontroles grupu) tika izmantots Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) tests (*Pearson's chi-squared test (χ^2)*). 2×2 tabulām papildus tika izmantots Fišera eksaktais tests (*Fisher's exact test*), ja kādā no 2×2 tabulas šūnām sagaidāmā vērtība (*expected count*) bija mazāka par 5. Lai novērstu viltus pozitīvu rezultātu, tika izmantota *Bonferroni* korekcija. Lai izvērtētu riska heterogenitāti, tika izmantotas *Mantel-Haenszel* vai *Yates* korekcijas metodes.

Saistības noteikšanai starp mainīgajiem tika pielietota korelācijas analīze, Spīrmena rangu korelācijas koeficients (*Spearman's rank correlation coefficient, r_s*).

Lai novērtētu, kādi faktori ietekmē pacientu dzīvildzi, tikai izmantota Koksas regresija (*Cox proportional-hazards regression*).

Datu apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammu *IBM SPSS Statistics, Version 22.0*.

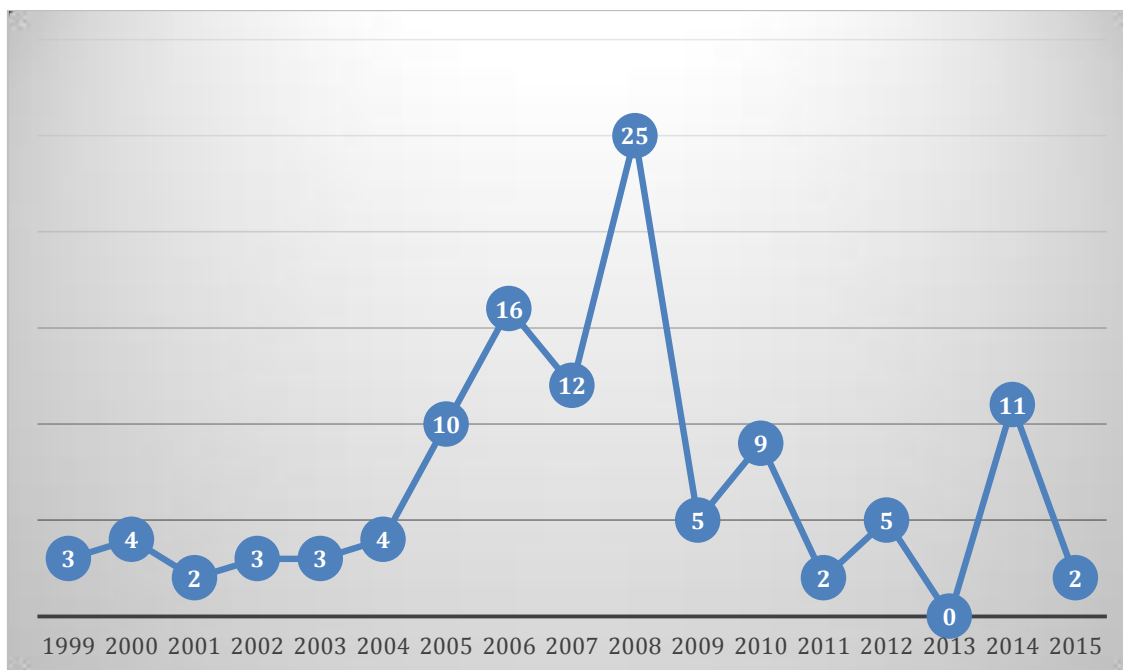
2.4. Pētījuma shēma



3. REZULTĀTI

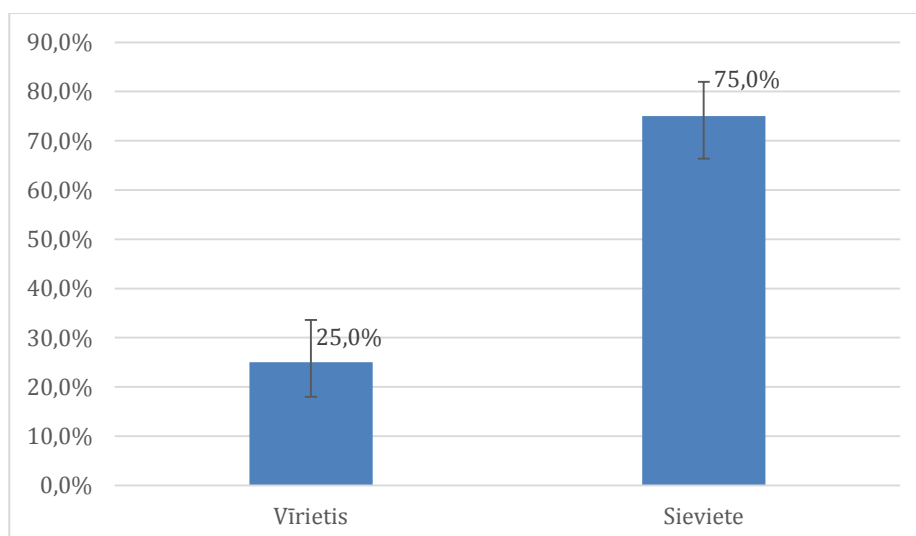
3.1. Epidemioloģiskie dati

Dati tika analizēti laika periodā no 1999. gada līdz 2015. gada februārim. Izvērtējot no jauna diagnosticēto gadījumu sadalījumu pa gadiem, var konstatēt, ka kopumā jauno gadījumu skaits ir svārstīgs, tomēr ir vērojama tendence, ka pēc 2004. gada jaunu gadījumu skaitam ir tendence pieaugt (skatīt 3.1. att.).



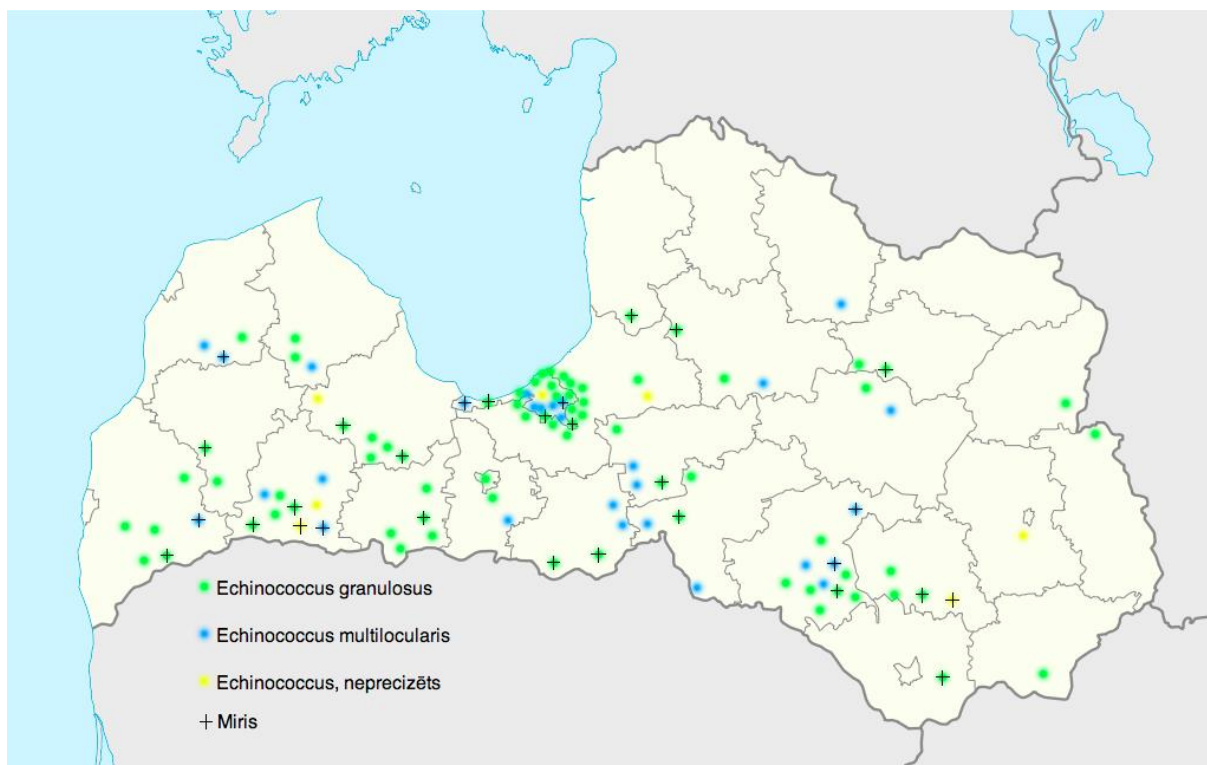
3.1. att. Apstiprināto ehinokozes gadījumu skaits

Kopumā tika analizēta 116 pacientu liela grupa, no kuriem pārliecinoši vairāk – 87 (75%) bija sievietes un tikai 29 (25%) bija vīrieši (skatīt 3.2. att.).



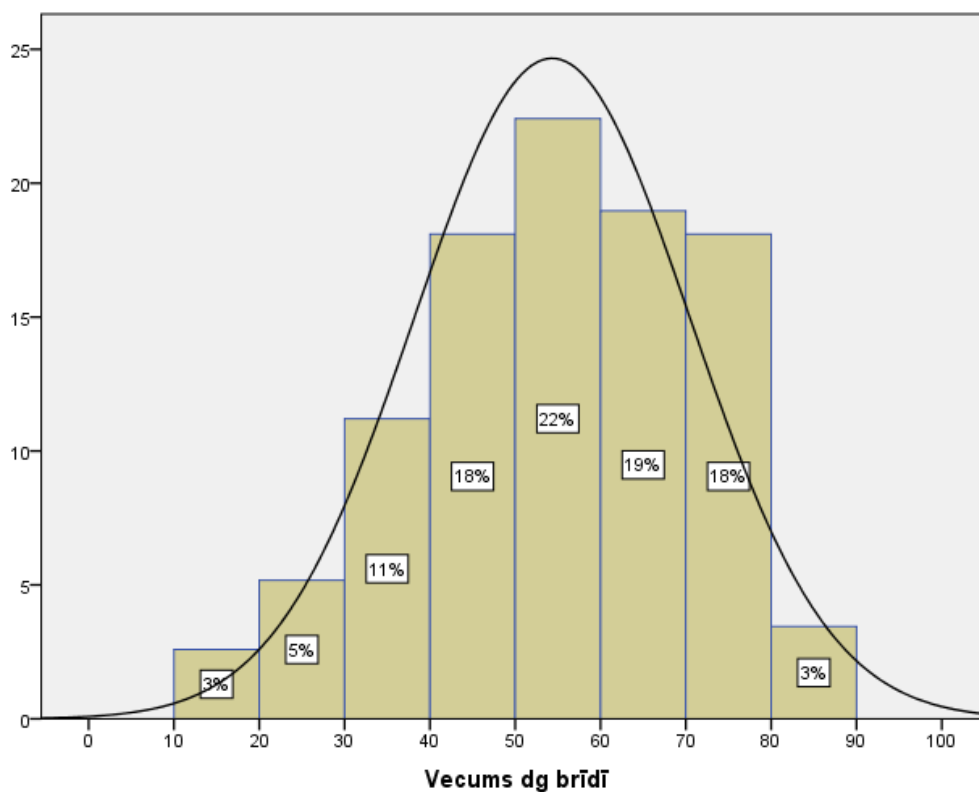
3.2. att. Ehinokozes pacientu sadalījums pēc dzimuma

Darba gaitā tika arī analizēts, kur pacienti dzīvojuši vairāk kā 15 gadus, pēc 3.3. attēla redzams, ka liela daļa pacientu dzīvojuši Kurzemē, atsevišķi Latgalē, tātad tuvāk Lietuvai, kur ir salīdzinoši liels šīs parazītozes gadījumu skaits katru gadu. Arī Rīgā ir samērā liels pacientu daudzums, tomēr jādomā, ka šajos gadījumos inficēšanās nav notikusi tur, bet gan reģionos. Salīdzinoši maz pacientu ir no Vidzemes reģiona, kas teritoriāli ir tuvāk Igaunijai, kur reģistrēto ehinokokozes gadījumu skaits ir ļoti mazs.



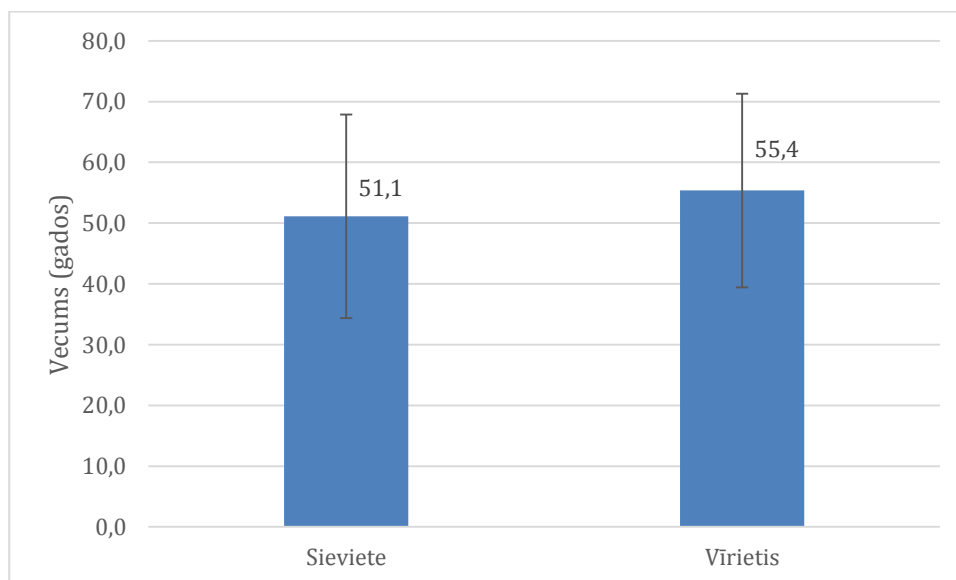
3.3. att. Ehinokokozes pacienti Latvijas teritorijā

Diagnozes noteikšanas laikā pacientu vidējais vecums bija 54,3 gadi ($SD \pm 16,2$), vecuma sadalījums atbilst normālsadalījumam (skatīt 3.4. att.).



3.4. att. Ehinokokoze pacientu vecuma sadalījums

Salīdzinot pacientu vecumu diagnozes noteikšanas brīdī, vīriešu un sieviešu vecums statistiski nozīmīgi neatšķīrās ($p = 0,219$) (skatīt 3.5. att.).



3.5. att. Ehinokokoze pacientu sadalījums pēc vecuma un dzimuma

Darba gaitā tika izvēlēts analizēt 12 biežākās sūdzības, kas aprakstītas arī pieejamajā literatūrā. Sūdzības bija variablas, tomēr lielākajā daļā gadījumu bija saistītas ar

gastrointestinālo sistēmu: visbiežāk 73 (62,9%) pacienti minēja ādas niezi, 29 (25,0%) diskomfortu vēderā un 24 (20,7%) pastiprinātu nogurdināmību (skatīt 3.1. tabulu).

3.1. tabula

Ehinokozes pacientu sūdzības un to biežums (N = 116)

Sūdzību veids	n ₁	Īpatsvars, %	95% TI-	95% TI+
Nieze	73	62,9	53,9%	71,2%
Slikta apetīte	11	9,5	5,4%	16,2%
Caureja, nelaba dūša, vemšana	2	1,7	0,5%	6,1%
Sāpes vēderā	5	4,3	1,9%	9,7%
Diskomforts vēderā	29	25,0	18,0%	33,6%
Nogurums	24	20,7	14,3%	28,9%
Rūgtums mutē	9	7,8	4,1%	14,1%
Dedzināšana	3	2,6	0,9%	7,3%
Dzelte	1	0,9	0,2%	4,7%
Svara zudums	6	5,2	2,4%	10,8%
Sāpes mugurā	1	0,9	0,2%	4,7%
Klepus	3	2,6	0,9%	7,3%

n₁ – pacientu skaits ar minēto pazīmi

TI – ticamības intervāls

Analizējot sūdzību raksturu, kas varētu būt saistīts ar infekcijas esamību un pacientu vecumu, ir redzams, ka sāpes vēderā raksturīgākas vecākiem pacientiem ($r_s = 0,189$, $p = 0,042$), savukārt pastiprināta nogurdināmība raksturīga jaunākiem pacientiem ($r_s = -0,206$, $p = 0,026$).

Analizējot sūdzību veidu un pacientu dzimumu, statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas.

3.2. Diagnostikas īpatnības

Pieejā diagnostikai ehinokozes gadījumā tika balstīta uz diviem parametriem – seroloģiskajiem datiem un ultrasonoskopisko (USG) atradi. Parasti pirmais tika veikts radioloģiskais izmeklējums, respektīvi USG, un tad diagnoze tika apstiprināta ar seroloģisko metodi.

Analizējot sākotnējo USG aprakstu 113 pacientiem (trīs pacientiem aknās ehinokozes perēkļi netika konstatēti), sākotnējā slēdzienā ehinokoze tika verificēta tikai 6 (5,3%) gadījumos, visbiežāk – 46 (40,7%) gadījumos slēdziens bija “aknu veidojums” neprecizējot, kas tas varētu būt, 25 (22,1%) gadījumos – cista, 18 (15,9%) – tumors un

16 (14,2%) – hemangioma, citi varianti tika minēti salīdzinoši retāk (skatīt 3.2. tabulu un 3.6. att.).

3.2. tabula

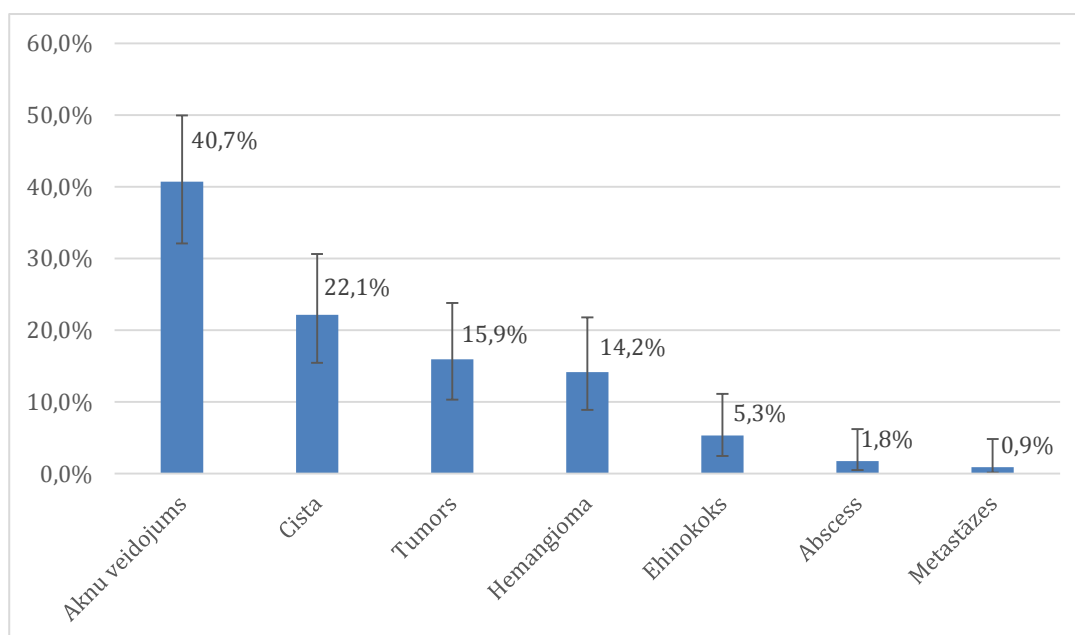
Sākotnējā veidojumu ultrasonoskopiskā interpretācija un to īpatsvars

USG apraksta autora piedāvātais slēdziens	n ₁	N	Īpatsvars, %	95% TI-	95% TI+
Aknu veidojums	46	113	40,7	32,1%	49,9%
Metastāzes	1	113	0,9	0,2%	4,8%
Hemangioma	16	113	14,2	8,9%	21,8%
Abscess	2	113	1,8	0,5%	6,2%
Cista	25	113	22,1	15,5%	30,6%
Ehinokoks	6	113	5,3	2,5%	11,1%
Tumors	18	113	15,9	10,3%	23,8%
Nav diferencētas aizdomas	3	116	2,6	0,9%	7,3%

USG – ultrasonogrāfija

n₁ – pacientu skaits ar minēto pazīmi

N – kopējais pacientu skaits



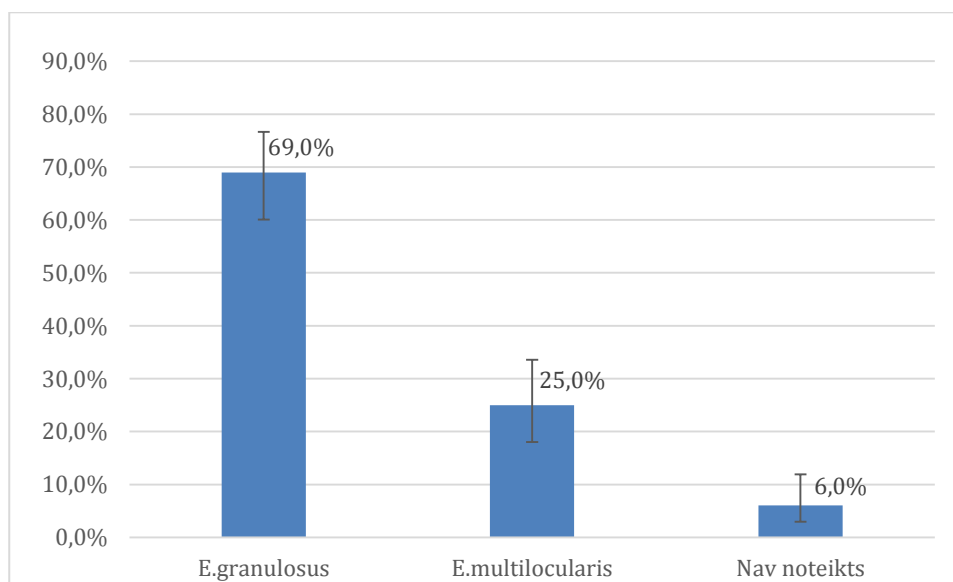
3.6. att. Sākotnējā veidojuma ultrasonoskopiskā interpretācija un to īpatsvars

Kopumā no 116 pacientiem, 80 pacientiem seroloģiski tika noteikta *Echinococcus granulosus* infekcija un 29 pacientiem *Echinococcus multilocularis* infekcijas diagnoze, septiņu pacientu gadījumos seroloģiski nebija iespējams diferencēt parazīta apakštipu (skatīt 3.3. tabulu un 3.7. att.).

Ehinokokozes seroloģiskā verifikācija (N = 116)

<i>Echinococcus</i> veids	n ₁	Īpatsvars, %	95% TI-	95% TI+
<i>E. granulosus</i>	80	69,0	60,1%	76,7%
<i>E. multilocularis</i>	29	25,0	18,0%	33,6%
Nav iespējams diferencēt	7	6,0	3,0%	11,9%

n₁ – pacientu skaits ar minēto pazīmi



3.7. att. Ehinokokozes seroloģiskā verifikācija

Analizējot iespējamo sakarību starp sākotnējām aizdomām par ehinokokozi (pēc USG) un seroloģisko apstiprinājumu, secināts, ka gadījumos, kad seroloģiski nav iespējams diferencēt parazitāta apakštipu, biežāk, arī pēc sākotnējām aizdomām, nediferencē veidojumu un biežāk ticis lietots termins “aknu veidojums” ($r_s = 0,205$, $p = 0,029$) (skatīt 3.4. tabulu).

Korelācija starp ehinokokozes veidu un sākotnējās USG verifikāciju

USG slēdziens	Rādītājs	<i>E. granulosus</i>	<i>E. multilocularis</i>	Nav noteikts
Aknu veidojums	r _s	-0,107	0,008	0,205*
	p	0,258	0,933	0,029
	n	113	113	113
Metastāzes	r _s	0,063	-0,056	-0,022
	p	0,505	0,559	0,814
	n	113	113	113
Hemangioma	r _s	-0,002	0,052	-0,096
	p	0,980	0,585	0,311
	n	113	113	113
Abscess	r _s	0,090	-0,079	-0,032
	p	0,344	0,406	0,738
	n	113	113	113

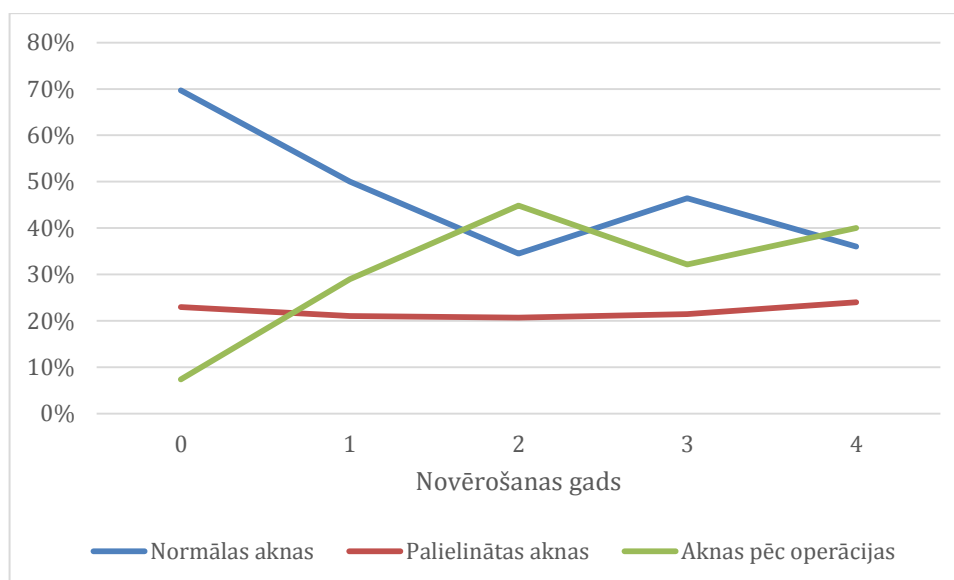
USG slēdziens	Rādītājs	<i>E. granulosus</i>	<i>E. multilocularis</i>	Nav noteikts
Cista	r _s	-0,012	0,077	-0,126
	p	0,901	0,416	0,183
	n	113	113	113
Ehinokoks	r _s	0,073	-0,049	-0,056
	p	0,441	0,608	0,555
	n	113	113	113
Tumors	r _s	0,082	-0,090	0,005
	p	0,386	0,345	0,960
	n	113	113	113

USG – ultrasonogrāfija;
r_s – korelācijas koeficients;

p – būtiskuma līmenis;
n – pacientu skaits

Izvērtējot iegūtos datus, kas atspoguļoti USG, var izdarīt vairākus secinājumus.

1. Aknas vairumam slimnieku sākotnēji (diagnozes noteikšanas laikā) ir normāla lieluma, ar tendenci laika gaitā mazināties, bet palielinās tādu pacientu skaits, kuriem tikusi veikta operācija (skatīt 3.8. att. un 3.5. tabulu).



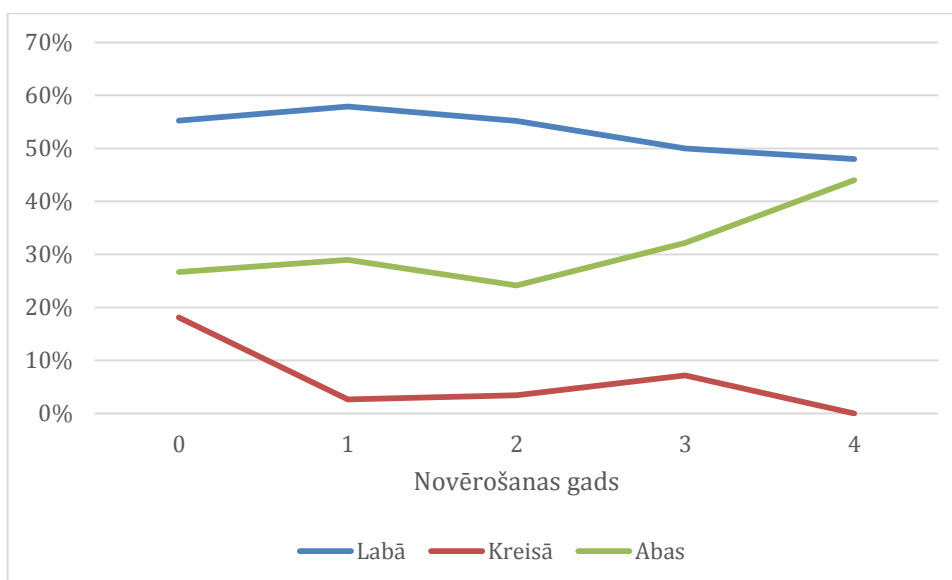
3.8. att. Aknu izmērs dinamiskā ik gadu novērošanas periodā

3.5. tabula

Aknu izmērs dinamiskā

Novērošanas gads	0	1	2	3	4
Pacienti ar neizmainītām aknām	70%	50%	34%	46%	36%
Pacienti ar palielinātām aknām	23%	21%	21%	21%	24%
Pacienti pēc operācijas	7%	29%	45%	32%	40%

2. Patoloģiskajā procesā pārsvarā ir iesaistīta aknu labā daiva, bet ir tendence, slimībai progresējot, abu daivu iesaistei palielināties (skatīt 3.9. att. un 3.6. tabulu).



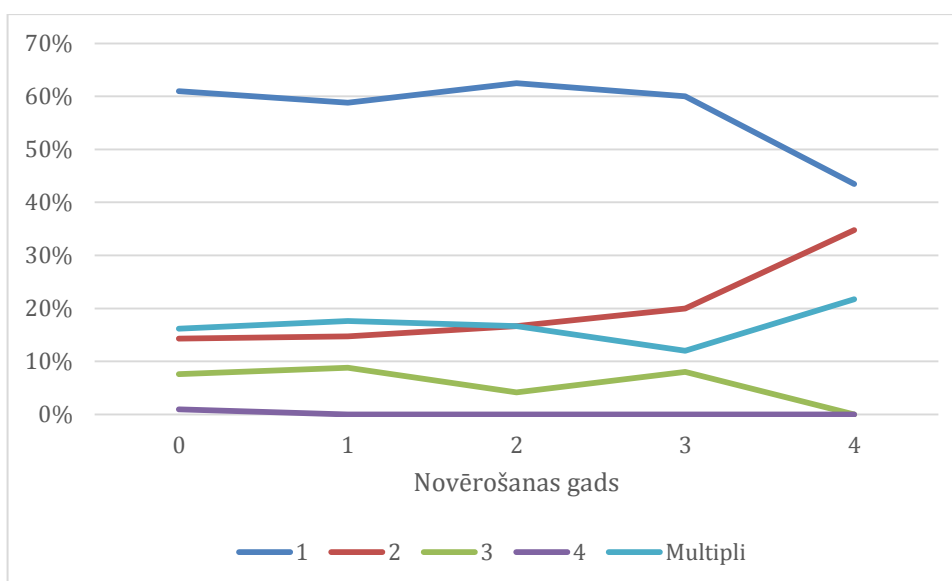
3.9. att. Aknu daivu iesaiste dinamikā

3.6. tabula

Aknu daivu iesaiste un to biežums dinamikā

Novērošanas gads	0	1	2	3	4
Iesaistīta aknu labā daiva	55%	58%	55%	50%	48%
Iesaistīta aknu kreisā daiva	18%	3%	3%	7%	0%
Iesaistītas abas aknu daivas	27%	29%	24%	32%	44%

3. Progresējot slimības gaitai laikā, ir konstatēta tendence pieaugt perēkļu skaitam (tomēr jāpiebilst, ka izvēlēts salīdzinoši īss laika periods, jo lielai daļai pacientu, pieaugot laikam, trūkst izmeklējumu) (skatīt 3.10. att. un 3.7. tabulu).

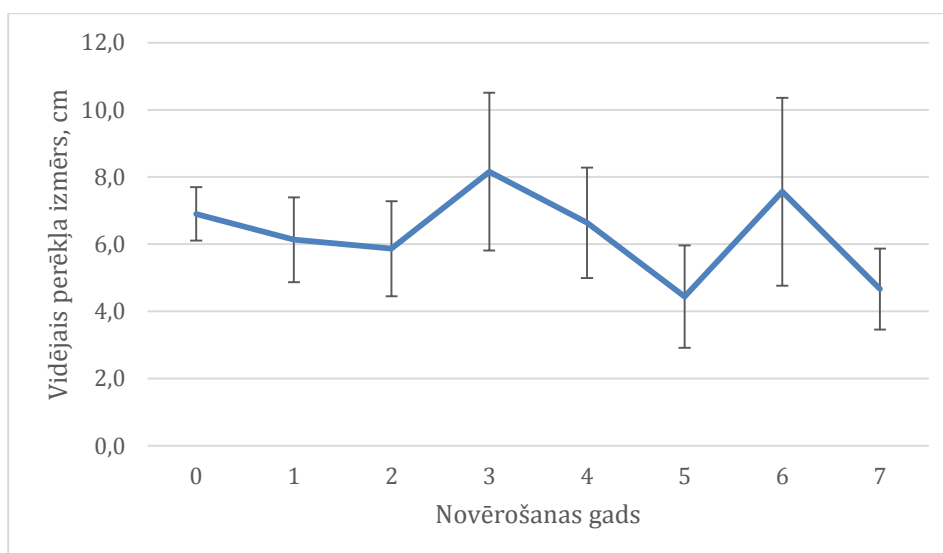


3.10. att. Aknu veidojumu skaits dinamikā

Aknu veidojumu skaits dinamikā

Novērošanas gads	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 perēklis	64	20	15	15	10	8	8	6	1	3	0
%	61,0	58,8	62,5	60,0	43,5	–	–	–	–	–	–
2 perēkļi	15	5	4	5	8	3	1	0	0	0	1
%	14,3	14,7	16,7	20,0	34,8	–	–	–	–	–	–
3 perēkļi	8	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0
%	7,6	8,8	4,2	8,0	0,0	–	–	–	–	–	–
4 perēkļi	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	–	–	–	–	–	–
Multipli perēkļi	17	6	4	3	5	0	0	0	0	0	0
%	16,2	17,6	16,7	12,0	21,7	–	–	–	–	–	–

4. Perēkļa izmēri laika gaitā pārliecinoši nemainās (nevar konstatēt ne pārliecinošu palielināšanos, ne samazināšanos) (skatīt 3.11. att. un 3.8., 3.9. tabulu).



3.11. att. Aknu perēkļu izmēri dinamikā

Aknu perēkļu izmēri dinamikā

Perēkļa izmērs	Pacientu skaits	M	SD	Min	Max	Q ₁	Me	Q ₃	p
USG sākotnēji:	105	6,9	4,2	0,8	25,0	3,7	6,3	10,0	0,302
USG 1 gadā	34	6,1	3,7	1,0	16,5	3,1	5,7	9,1	0,641
USG pēc 2 gadiem	24	5,9	3,5	0,4	13,0	3,3	5,3	9,0	0,692
USG pēc 3 gadiem	25	8,2	6,0	0,8	30,0	4,3	6,0	11,1	0,539
USG pēc 4 gadiem	23	6,6	4,0	2,0	18,0	4,0	5,0	10,0	0,202
USG pēc 5 gadiem	12	4,4	2,7	0,6	10,0	2,3	4,0	6,5	0,540
USG pēc 6 gadiem	8	7,6	4,0	2,0	14,0	4,3	7,0	11,1	0,957
USG pēc 7 gadiem	6	4,7	1,5	2,0	6,0	3,5	5,0	6,0	0,833

USG – ultrasonogrāfija
M – vidējais aritmētiskais
Me – mediāna
SD – standartdeviācija

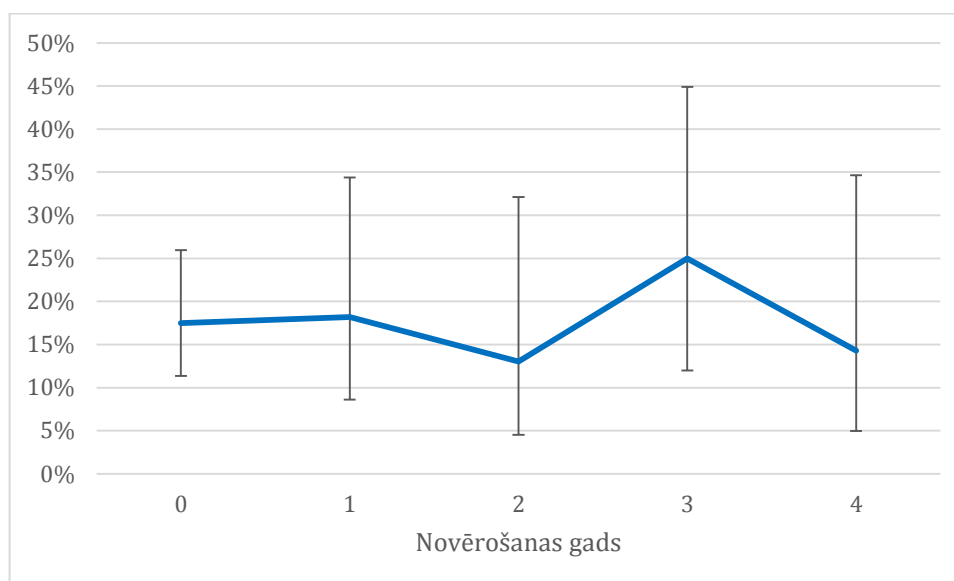
Min – minimālā vērtība
Max – maksimālā vērtība
Q₁ – pirmā kvartīle
Q₃ – trešā kvartīle

Aknu perēkļu izmaiņa dinamikā

USG laiks	Perēkļa izmērs (M, cm)	95% TI-	95% TI+
USG sākotnēji	6,9	6,1	7,7
USG pēc 1 gada	6,1	4,9	7,4
USG pēc 2 gadiem	5,9	4,5	7,3
USG pēc 3 gadiem	8,2	5,8	10,5
USG pēc 4 gadiem	6,6	5,0	8,3
USG pēc 5 gadiem	4,4	2,9	6,0
USG pēc 6 gadiem	7,6	4,8	10,4
USG pēc 7 gadiem	4,7	3,5	5,9

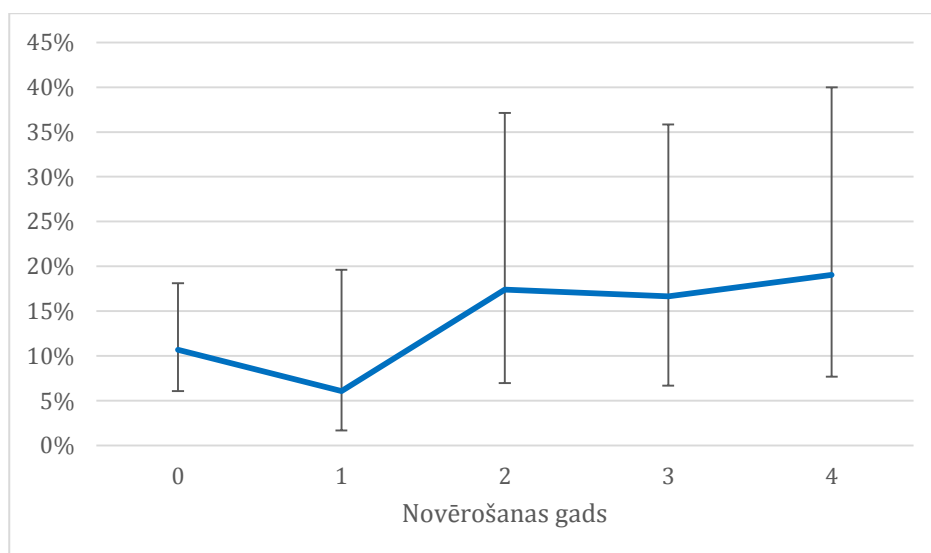
USG – ultrasonogrāfija
M – vidējais aritmētiskais
TI – ticamības intervāls

5. Darba gaitā konstatēts, ka pieaugot novērošanas ilgumam, slimībai progresējot, palielinās tādu pacientu skaits, kuriem parazitārajā procesā ir iesaistīti žultsvadi (skatīt 3.12. att.).



3.12. att. Parazitārā procesa izplatība, iesaistot žultsvadus

6. Redzams, ka laika gaitā, slimībai progresējot, palielinās tādu pacientu skaits, kuriem parazitārajā procesā ir iesaistīti aknu un tām piegulošie asinsvadi (skatīt 3.13. att.).



3.13. att. Parazitārā procesa izplatība, iesaistot asinsvadus

Tika arī meklēta sakarība, vai kādam no ehinokozes veidiem ir kāda raksturīgāka USG atrade (pēc aknu izmēra, daivas iesaistes, perēkļu skaita, izmēra), bet tāda netika iegūta.

Analizējot sakarību starp pacienta vecumu diagnozes noteikšanas brīdī un USG konstatētiem raksturlielumiem konstatēts – jo vecāks pacients, jo lielāks perēkļu skaits ($r_s = 0,215$, $p = 0,027$) (skatīt 3.10. tabulu un 3.14. att.).

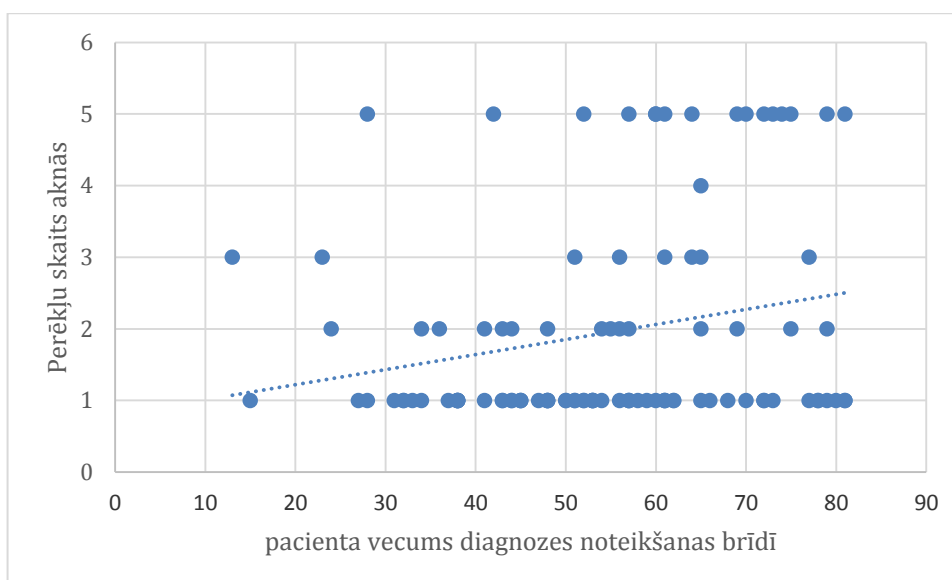
3.10. tabula

Pacienta vecuma korelācija ar aknu perēkļu lokalizāciju, izmēru un skaitu

USG dati	Rādītājs	Korelācija ar pacienta vecumu
USG sākotnēji: Perēkļa izmērs	r_s	-0,026
	p	0,795
	n	105
USG sākotnēji: Multipli perēkļi	r_s	0,215*
	p	0,027
	n	105
USG sākotnēji: Aknu izmērs	r_s	-0,081
	p	0,404
	n	109
USG sākotnēji: Labā aknu daiva	r_s	-0,128
	p	0,193
	n	105
USG sākotnēji: Kreisā aknu daiva	r_s	-0,040
	p	0,682
	n	105
USG sākotnēji: Abas aknu daivas	r_s	0,179
	p	0,067
	n	105

USG – ultrasonogrāfija
 r_s – korelācijas koeficients
 p – būtiskuma līmenis

n – pacientu skaits
 * – statistiski nozīmīga saistība



3.14. att. Sakarība starp pacienta vecumu un perēkļu skaitu aknās

Analizējot konstatēto sakarību starp sūdzību veidu un USG atradi, noskaidrots, ka perēklim atrodies aknu kreisajā daivā, biežāk pacienti sūdzējušies par rūgtumu mutē ($r_s = 0,365$, $p < 0,001$) (skatīt 3.11. tabulu).

3.11. tabula

Korelācija starp USG atradi un sūdzību veidu

Sūdzību veids	Rādītājs	USG sākumā	USG sākumā: Labā daiva	USG sākumā: Kreisā daiva	USG sākumā: Abas daivas	USG sākumā: Multipli perēkļi	USG sākumā: Perēkļa izmērs
Sūdzības	r_s	-0,008	-0,005	-0,025	0,027	0,029	0,113
	p	0,931	0,963	0,798	0,783	0,765	0,253
	n	109	105	105	105	105	105
Nieze	r_s	0,105	0,120	0,001	-0,136	-0,158	0,048
	p	0,276	0,221	0,994	0,167	0,107	0,629
	n	109	105	105	105	105	105
Slikta apetīte	r_s	-0,089	-0,015	0,115	-0,084	-0,108	0,116
	p	0,357	0,882	0,241	0,394	0,274	0,238
	n	109	105	105	105	105	105
Caureja, nelaba dūša, vemšana	r_s	0,032	0,021	0,011	-0,034	0,045	0,065
	p	0,741	0,828	0,911	0,733	0,651	0,510
	n	109	105	105	105	105	105
Sāpes vēderā	r_s	0,118	0,023	-0,060	0,026	0,072	0,030
	p	0,220	0,815	0,545	0,793	0,464	0,765
	n	109	105	105	105	105	105
Diskomforts vēderā	r_s	0,021	-0,103	-0,020	0,133	0,077	-0,008
	p	0,825	0,296	0,838	0,175	0,433	0,937
	n	109	105	105	105	105	105
Nogurums	r_s	-0,062	0,042	-0,042	-0,011	-0,135	0,089
	p	0,519	0,671	0,672	0,913	0,171	0,367
	n	109	105	105	105	105	105

Sūdzību veids	Rādītājs	USG sākumā	USG sākumā: Labā daiva	USG sākumā: Kreisā daiva	USG sākumā: Abas daivas	USG sākumā: Multipli perēkli	USG sākumā: Perēkļa izmērs
Rūgtums mutē	r_s	0,002	-0,191	0,365*	-0,103	-0,133	-0,146
	p	0,982	0,052	0,000	0,294	0,178	0,137
	n	109	105	105	105	105	105
Dedzināšana	r_s	-0,063	0,088	-0,046	-0,059	-0,076	-0,066
	p	0,517	0,371	0,641	0,549	0,442	0,501
	n	109	105	105	105	105	105
Dzelte	r_s	0,061	0,111	0,011	-0,135	-0,106	0,146
	p	0,532	0,258	0,911	0,170	0,281	0,137
	n	109	105	105	105	105	105
Svara zudums	r_s	0,129	0,088	-0,046	-0,059	-0,076	0,117
	p	0,181	0,371	0,641	0,549	0,442	0,236
	n	109	105	105	105	105	105
Sāpes mugurā	r_s	-0,110	-0,076	0,068	0,026	0,177	-0,018
	p	0,257	0,444	0,491	0,793	0,071	0,856
	n	109	105	105	105	105	105
Klepus	r_s	-0,063	-	-	-	-	-
	p	0,517	-	-	-	-	-
	n	109	105	105	105	105	105

USG – ultrasonogrāfija
 r_s – korelācijas koeficients
p – būtiskuma līmenis

n – pacientu skaits
* – statistiski nozīmīga saistība

3.3. Ārstēšanas dati

Lai novērtētu un analizētu pielietoto ārstēšanas taktiku apstiprinātas ehinokozes gadījumā, tika analizēti pacientu individuālie saņemtās terapijas raksturlielumi. Turpmāk tekstā tiek lietots jēdziens etiropās “terapijas kurss”, kas nozīmē, ka terapija ir saņemta vismaz 30 dienas.

Tika konstatēts, ka etiropo terapiju gada laikā pēc diagnozes noteikšanas uzsāka lielākajai daļai – 82 (70,7%) pacientu (skatīt 3.12. tabulu).

3.12. tabula

Etiropās terapijas uzsākšana pirmā gada laikā pēc diagnozes noteikšanas (N = 116)

Terapija uzsākta gada laikā	n_1	Īpatsvars, %	95% TI-	95% TI+
Jā	82	70,7	61,8%	78,2%
Nē	8	6,9	3,5%	13,0%
Nav nekad bijusi	26	22,4	15,8%	30,8%

n_1 – pacientu skaits ar minēto pazīmi
TI – ticamības intervāls

Savukārt analizējot saņemtās terapijas atbilstību pieejamajām rekomendācijām noskaidrojās, ka pirmajā novērošanas gadā terapiju vismaz sešus mēnešus saņēma tikai 9 (7,8%) pacienti.

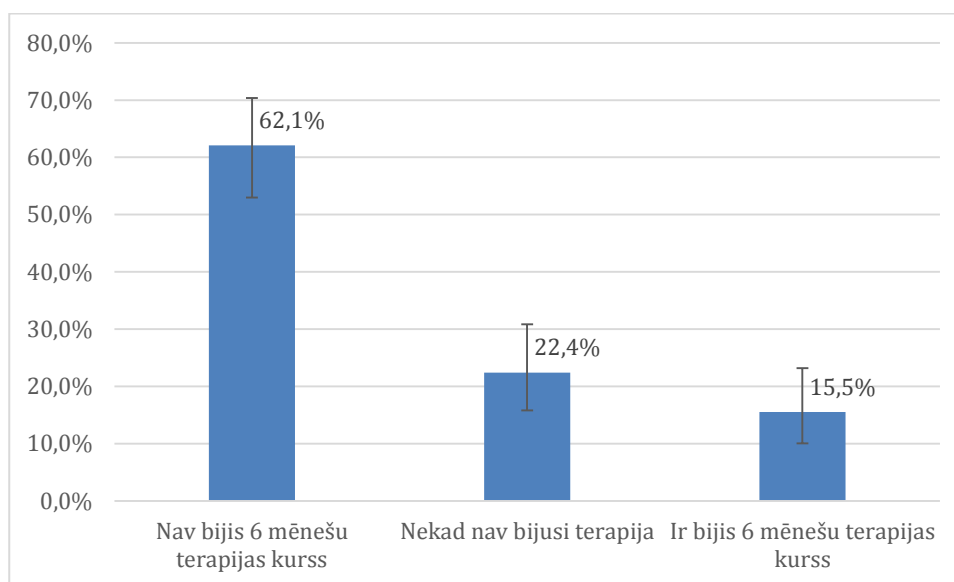
Konstatējot šo faktu, tika turpināts analizēt datus ar mērķi noskaidrot, vai katram pacientam jebkad ir bijis 6 mēnešus ilgs terapijas kurss un izrādījās, ka tas bijis tikai 18 (15,5%) pacientiem (skatīt 3.13. tabulu un 3.15. att.).

3.13. tabula

Pacienti, kuri jebkad ir saņēmuši 6 mēnešu terapijas kursu (N = 116)

Terapijas ilgums	n ₁	Īpatsvars, %	95% TI-	95% TI+
Nav bijis 6 mēnešu terapijas kurss	72	62,1%	53,0%	70,4%
Nekad nav bijusi terapija	26	22,4%	15,8%	30,8%
Ir bijis 6 mēnešu terapijas kurss	18	15,5%	10,0%	23,2%

n₁ – pacientu skaits ar minēto pazīmi
 TI – ticamības intervāls



3.15. att. **Pacienti, kuri ir saņēmuši 6 mēnešu terapijas kursu**

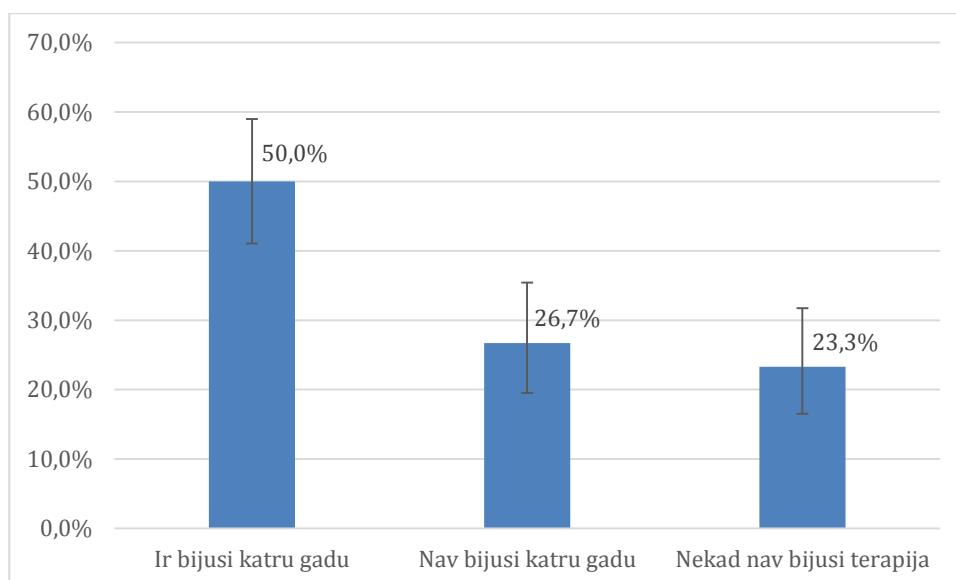
Datu analīze arī parādīja, ka etiotropā terapija katru gadu ir bijusi tikai 58 (50,0%) pacientiem (skatīt 3.14. tabulu un 3.16. att.).

3.14. tabula

Pacienti, kuri saņēmuši terapiju katru gadu (N = 116)

Terapija	n ₁	Īpatsvars, %	95% TI-	95% TI+
Nav bijusi katru gadu	32	26,7%	19,5%	35,4%
Nekad nav bijusi terapija	26	23,3%	16,5%	31,7%
Ir bijusi katru gadu	58	50,0%	41,0%	59,0%

n₁ – pacientu skaits ar minēto pazīmi
 TI – ticamības intervāls



3.16. att. Pacienti, kuri saņēmuši terapiju katru gadu

Izvērtējot iepriekš minētos parametrus kontekstā ar parazīta veidu, tika konstatēts, ka pastāv korelācija starp parazīta veidu – *Echinococcus multilocularis* un terapijas shēmu – vismaz sešus mēnešus pirmajā terapijas gadā ($r_s = 0,205$, $p = 0,028$). Tomēr tālāk analizējot šos pacientus, statistiski nozīmīga korelācija ar to, ka terapija tiktu saņemta katru gadu, netika novērota ($r_s = -0,085$, $p = 0,362$). Ar *Echinococcus granulosus* un terapijas parametriem, statistiski nozīmīgas sakarības netika novērotas.

Analizējot individuāli viena pacienta saņemto terapijas kursu skaitu novērošanas perioda laikā, var secināt, ka kopējā terapijas kursu skaita vidējais aritmētiskais lielums bija 6,0 (SD \pm 8,3), ar mediānu 2. Minimāli tie bija nulle kursi, tātad netika saņemts neviens terapijas kurss, bet maksimāli tika saņemti 43 terapijas kursi. Novērojām tendenci, ka jo tālāks novērošanas gads un sākot ar sesto novērošanas perioda gadu, (kas atbilst 2005. gadam) vērojama tendence terapijas kursu skaita mediānai pieaugt, bet sakarība nav statistiski nozīmīga, jo $p > 0,05$. Kā arī pēdējie novērošanas perioda gadi nevar tikt izvērtēti, jo pacientu skaits ir pārāk mazs (skatīt 3.15. tabulu).

3.15. tabula

Terapijas kursu skaits novērošanas perioda laikā

Terapijas kursu skaits	n	M	SD	Min	Max	Q ₁	Me	Q ₃	p
1. gadā	89	1,8	1,9	0,0	12,0	1,0	1,0	2,0	$\leq 0,0001$
2. gadā	55	1,5	2,0	0,0	12,0	0,0	1,0	2,0	0,003
3. gadā	44	1,1	2,0	0,0	12,0	0,0	1,0	1,0	$\leq 0,0001$
4. gadā	38	1,5	2,4	0,0	12,0	0,0	1,0	2,0	0,009
5. gadā	31	1,7	1,8	0,0	6,0	0,0	1,0	4,0	0,069
6. gadā	30	3,1	3,1	0,0	12,0	0,0	3,0	4,0	0,099
7. gadā	23	3,2	4,0	0,0	12,0	0,0	1,0	4,0	0,061

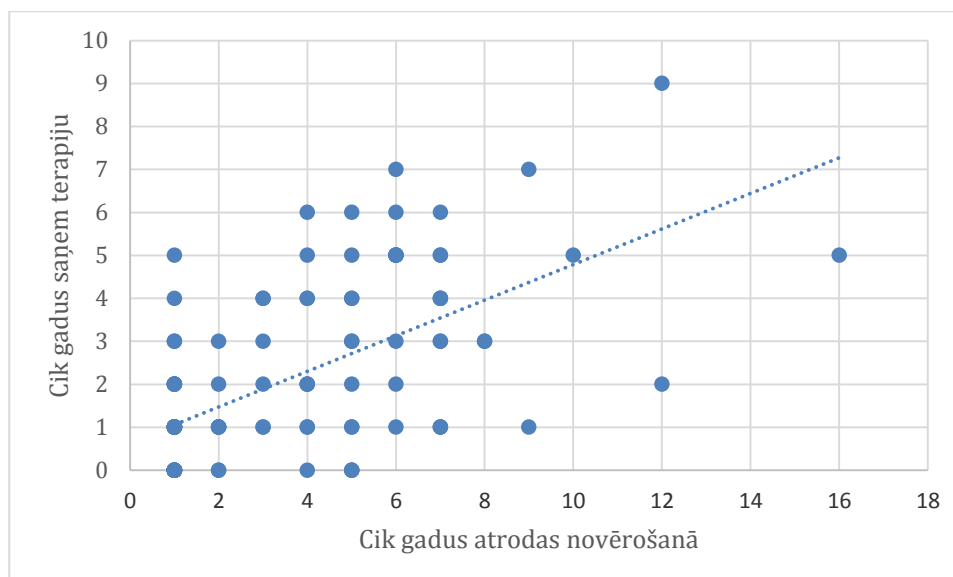
Terapijas kursu skaits	n	M	SD	Min	Max	Q ₁	Me	Q ₃	p
8. gadā	16	3,8	3,8	0,0	12,0	1,0	4,0	5,5	0,365
9. gadā	5	0,8	1,8	0,0	4,0	0,0	0,0	2,0	0,214
10. gadā	5	4,0	4,9	0,0	12,0	0,0	4,0	8,0	0,759

M – vidējais aritmētiskais
 Me – mediāna
 SD – standartdeviācija
 Min – minimālā vērtība

Max – maksimālā vērtība
 Q₁ – pirmā kvartīle
 Q₃ – trešā kvartīle
 p – būtiskuma līmenis

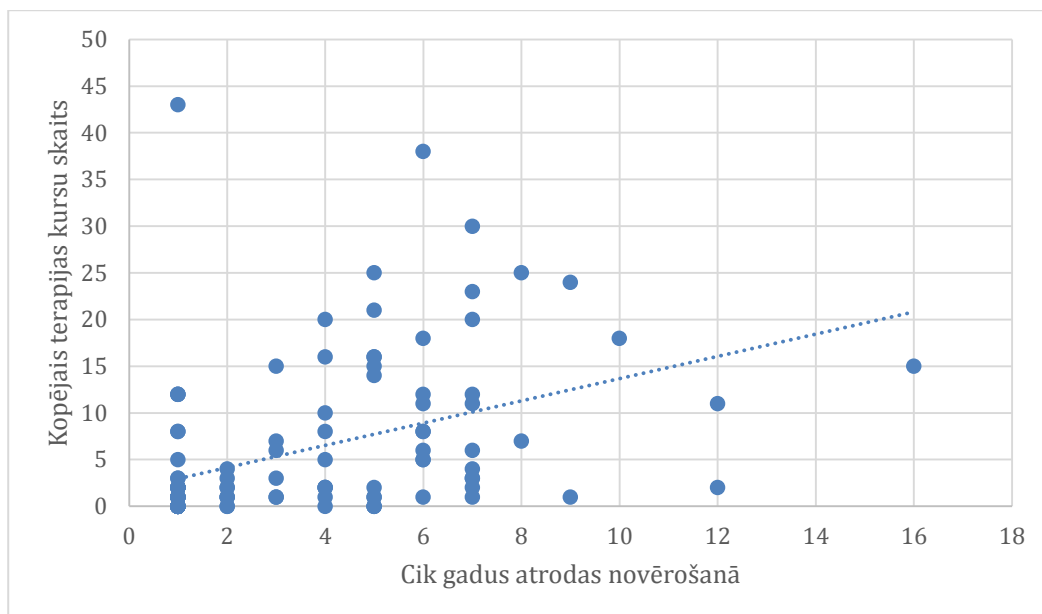
Izvērtējot pieejamos datus, var secināt, ka kopumā pacienta saņemtās terapijas ilguma mediāna ir viens gads ($p < 0,001$), kas ir ievērojami mazāk nekā bija gaidīts.

Izvērtējot, vai var novērot korelāciju starp to, cik gadus pacients atrodas novērošanā un cik gadus saņem terapiju, var novērot statistiski nozīmīgu korelāciju ($r_s = 0,604$, $p < 0,001$), tātad ilgāk esot novērošanā arī terapijas ilgums pagarinās (skatīt 3.17. att.).



3.17. att. **Korelācija starp atrašanos novērošanā un terapijas ilgumu**

Kā arī ir vērojama statistiski nozīmīga korelācija starp to, cik ilgi pacients atrodas novērošanā un kopējo terapijas kursu skaitu, tātad jo ilgāk pacientu novēroja, jo vairāk terapijas kursu pacients būs saņēmis ($r_s = 0,51$, $p < 0,001$) (skatīt 3.18. att.).



3.18. att. Korelācija starp atrašanos novērošanā un terapijas kursu skaitu

Tomēr korelāciju nevar novērot starp ehinokozes veidu un terapijas ilgumu, kā arī kopējo terapijas kursu skaitu (skatīt 3.16. un 3.17. tabulu).

3.16. tabula

Ehinokozes veids un terapijas ilgums

Rādītājs	<i>E. granulosus</i>	<i>E. multilocularis</i>	Nav noteikts
r_s	0,137	-0,121	-0,047
p	0,142	0,196	0,617
n	116	116	116

r_s – korelācijas koeficients
p – būtiskuma līmenis
n – pacientu skaits

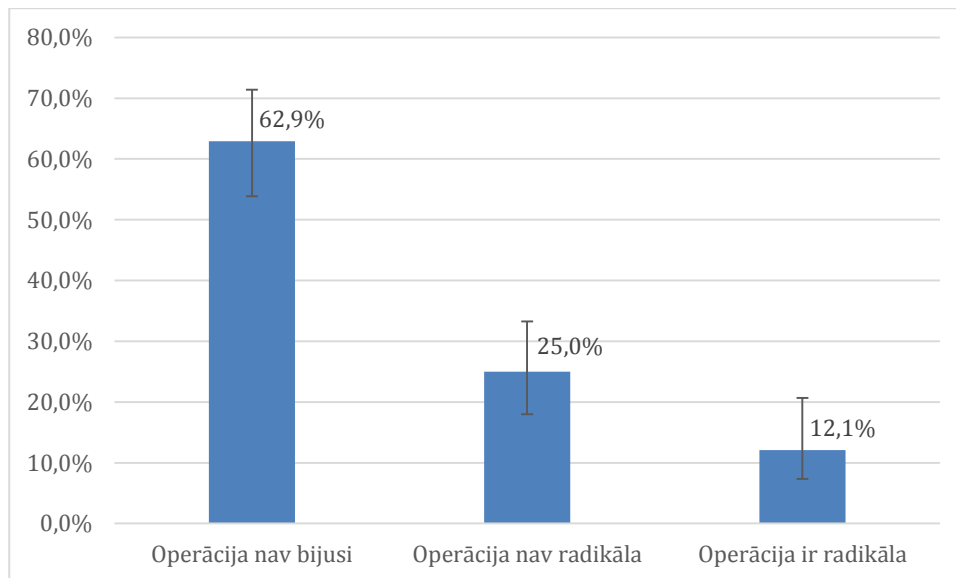
3.17. tabula

Ehinokozes veids un terapijas kursu skaits

Rādītājs	<i>E. granulosus</i>	<i>E. multilocularis</i>	Nav noteikts
r_s	0,005	0,039	-0,081
p	0,957	0,676	0,387
n	115	115	115

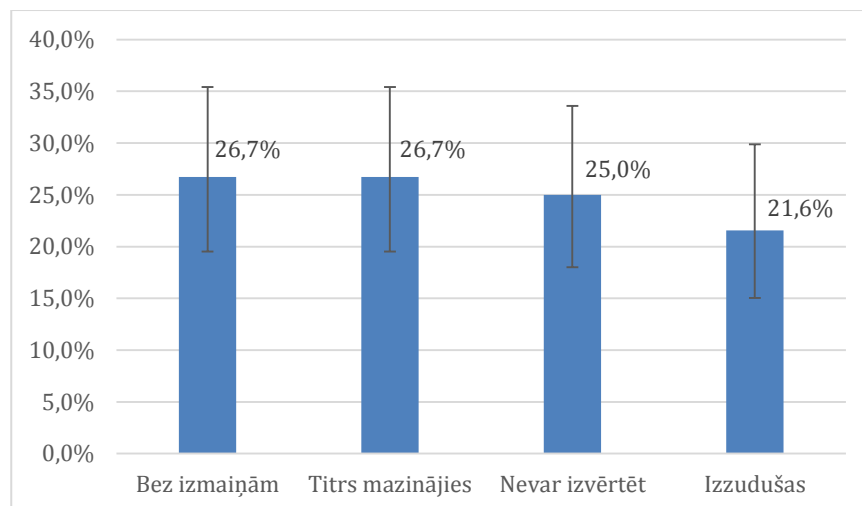
r_s – korelācijas koeficients
p – būtiskuma līmenis
n – pacientu skaits

Arī ķirurģiskās ārstēšanas esamība tika vērtēta kā nozīmīgs aspekts. Datu analīzes rezultātā tika secināts, ka tā ir bijusi 43 (37,11%) pacientiem un tikai 14 (12,1%) tā ir vērtējama kā radikāla, proti, parazitārie audi tika evakuēti pilnībā (skatīt 3.19. att.).



3.19. att. Ķirurģisku ārstēšanu saņēmušie pacienti

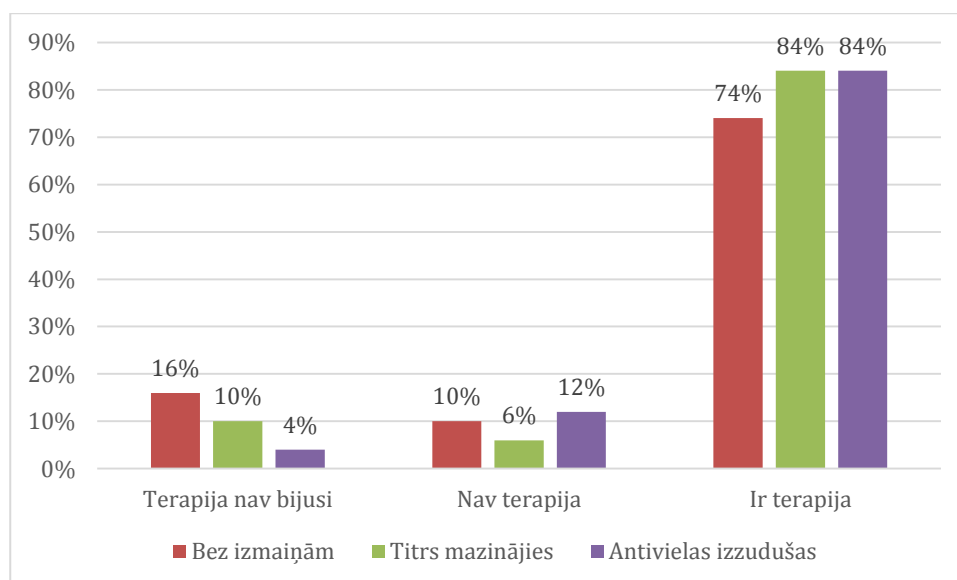
Svarīga ir iepriekš maz aprakstītā seroloģisko rādītāju analīze, sasaistot etiotropās terapijas efektivitāti ar specifisku slimības rādītāju – specifiskajām antivielām pret *Echinococcus* kā tādu un tā veidu. Analīzes rezultāti ļāva secināt, ka pozitīvs efekts tika novērots apmēram pusei, titrs mazinājās 31 (26,7%) pacientam, bet tās pilnībā izzuda 25 (21,6%) pacientiem (skatīt 3.20. att.).



3.20. att. Specifisko antivielu izmaiņas terapijas laikā

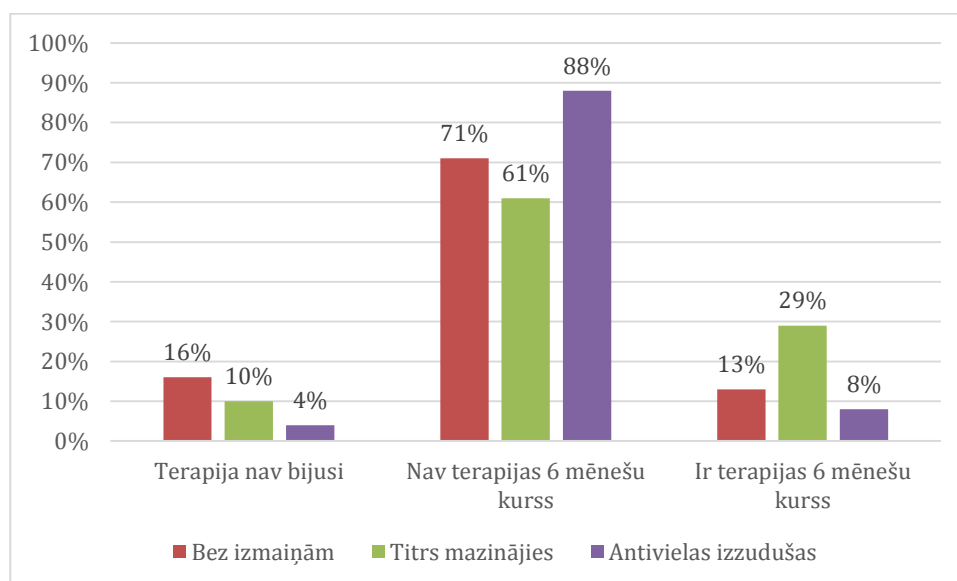
Ar mērķi noskaidrot, kādas ir optimālās pieejas terapijai – terapijas veida izvēle, ilgums, reižu vai kursu skaits, tika turpināta iegūto faktu analīze.

Izvērtējot antivielu titra izmaiņas var secināt, ka gadījumos, kad terapija uzsākta gada laikā pēc diagnozes verificēšanas, tad ir lielākas izredzes, ka antivielas izzudīs ($p < 0,001$) (skatīt 3.21. att. un 3.18. tabulu).



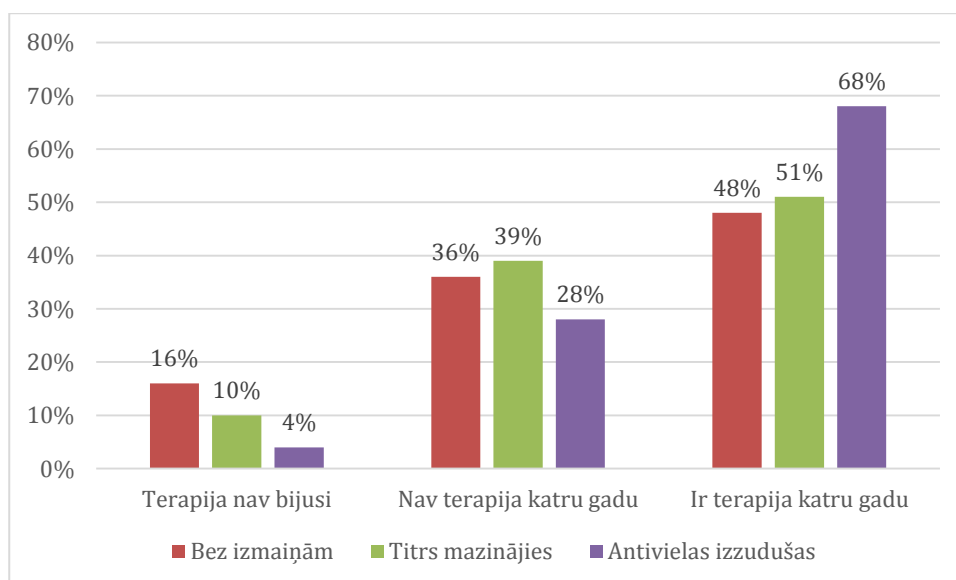
3.21. att. **Antivielu izmaiņas pacientiem, kuri terapiju saņēmuši pirmā gada laikā**

Arī jebkad bijis sešu mēnešu terapijas kurss palielina izredzes, ka antivielas izzudīs ($p < 0,001$) (skatīt 3.22. att. un 3.18. tabulu).



3.22. att. **Antivielu izmaiņas pacientiem, kuri saņēmuši sešu mēnešu ilgu terapijas kursu**

Arī, ja terapija ir bijusi katru gadu, tad ir lielākas izredzes, ka antivielas izzudīs ($p < 0,001$) (skatīt 3.23. att. un 3.18. tabulu).



3.23. att. Antivielu izmaiņas pacientiem, kuri terapiju saņēmuši katru gadu

3.18. tabula

Antivielu izmaiņu korelācija ar dažādiem terapijas parametriem

Kursu skaits	Rādītājs	Antivielas
Minimālais terapijas kursu skaits	r_s	-0,191
	p	0,151
	n	58
Maksimālais terapijas kursu skaits	r_s	-0,076
	p	0,570
	n	58
Terapija uzsākta gada laikā pēc diagnozes noteikšanas 0-terapija nav bijusi, 1 – nē, 2 – jā	r_s	0,379
	p	< 0,001*
	n	116
Terapija tiek saņemta vismaz 6 mēnešus gadā 1. gadā 1 – jā, 0 – nē	r_s	-0,056
	p	0,549
	n	116
Vai jebkad ir bijis 6 mēnešu terapijas kurss 0-terapija nekad nav bijusi 1 – nē, 2 – jā	r_s	0,346
	p	< 0,001*
	n	116
Terapija ir bijusi katru gadu 0-nekad nav bijusi, 1 – nē, 2 – jā	r_s	0,349
	p	< 0,001*
	n	116

r_s – korelācijas koeficients
p – būtiskuma līmenis

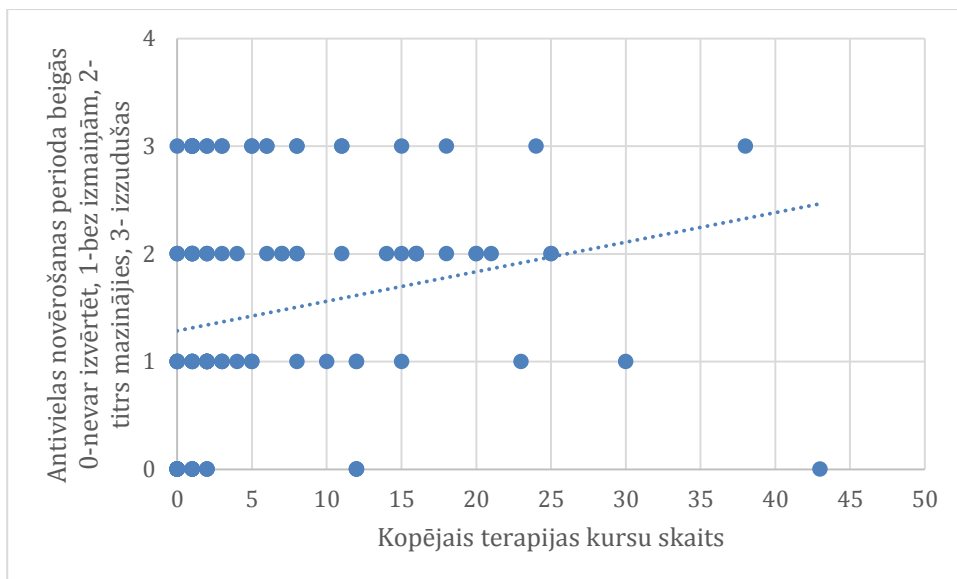
n – pacientu skaits
* – statistiski nozīmīga saistība

Nozīmīgi, ka var vērot sakarību, ka pieaugot terapijas ilgumam, antivielu izzušanas iespēja palielinās ($p < 0,001$) (skatīt 3.24. att.).



3.24. att. Korelācija starp terapijas ilgumu un antivielu izmaiņām

Kā arī var vērot sakarību, ka pieaugot terapijas kursu skaitam, pieaug antivielu izžušanas varbūtība ($p < 0,001$) (skatīt 3.25. att.).



3.25. att. Korelācija starp terapijas kursu skaitu un antivielu izmaiņām

Analizējot sakarību starp antivielu titra izmaiņām ārstēšanas laikā un ehinokozes veidu, tika konstatēts, ka atšķirību nav (skatīt 3.19. tabulu).

Sakarība starp ehinokozes veidu un antiviētu titru

Ehinokozes veids	Rādītājs	Antiviētas novērošanas perioda beigās
<i>E. granulosus</i>	r_s	0,141
	p	0,130
	n	116
<i>E. multilocularis</i>	r_s	-0,075
	p	0,426
	n	116
Nav noteikts	r_s	-0,139
	p	0,136
	n	116

r_s – korelācijas koeficients

p – būtiskuma līmenis

n – pacientu skaits

Sakarība starp operācijas kā ārstēšanas metodes izvēli un tās efektivitāti un ehinokozes veidu netika novērota (skatīt 3.21. un 3.20. tabulu).

Sakarība starp ehinokozes veidu un ķirurģisku ārstēšanu

Ehinokozes veids	Rādītājs	Operācijas esamība
<i>E. granulosus</i>	r_s	0,013
	p	0,887
	n	116
<i>E. multilocularis</i>	r_s	-0,031
	p	0,742
	n	116
Nav noteikts	r_s	0,030
	p	0,746
	n	116

r_s – korelācijas koeficients

p – būtiskuma līmenis

n – pacientu skaits

Kā vēl viens no terapijas efektivitātes kritērijiem, tika vērtēta slimības stadiju maiņa, balstoties uz USG datiem.

Stadiju maiņa novērošanas laikā attēlota 3.21. tabulā.

Slimības stadiju maiņa novērošanas perioda laikā

Gads	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I stadija	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	80	25	20	21	18	11	7	5	1	3	2
	0%	0%	0%	0%	–	–	–	–	–	–	–
	0%	0%	0%	0%	–	–	–	–	–	–	–
	5%	13%	16%	15%	–	–	–	–	–	–	–
II stadija	40	10	7	6	4	1	0	1	0	1	1
	80	25	20	21	18	11	7	5	1	3	2
	50%	40%	35%	29%	–	–	–	–	–	–	–
	39%	23%	18%	14%	–	–	–	–	–	–	–
	61%	59%	57%	50%	–	–	–	–	–	–	–
III stadija	24	10	11	14	13	10	7	3	1	2	1
	80	25	20	21	18	11	7	5	1	3	2
	30%	40%	55%	67%	–	–	–	–	–	–	–
	21%	23%	34%	45%	–	–	–	–	–	–	–
	41%	59%	74%	83%	–	–	–	–	–	–	–
IV stadija	15	5	2	1	1	0	0	1	0	0	0
	80	25	20	21	18	11	7	5	1	3	2
	19%	20%	10%	5%	–	–	–	–	–	–	–
	12%	9%	3%	1%	–	–	–	–	–	–	–
	29%	39%	30%	23%	–	–	–	–	–	–	–
V stadija	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	80	25	20	21	18	11	7	5	1	3	2
	1%	0%	0%	0%	–	–	–	–	–	–	–
	0%	0%	0%	0%	–	–	–	–	–	–	–
	7%	13%	16%	15%	–	–	–	–	–	–	–

Var secināt, ka salīdzinot pacientus, kuri nav saņēmuši terapiju, ar tiem pacientiem, kuri ir saņēmuši terapiju, otrajiem statistiski nozīmīgi samazinās stadijas mediāna un minimums, kas varētu norādīt uz to, ka terapija palēnina slimības gaitu, bet pilnībā to neaptur (skatīt 3.22. tabulu, 3.26., 3.27., 3.28. un 3.29. att.).

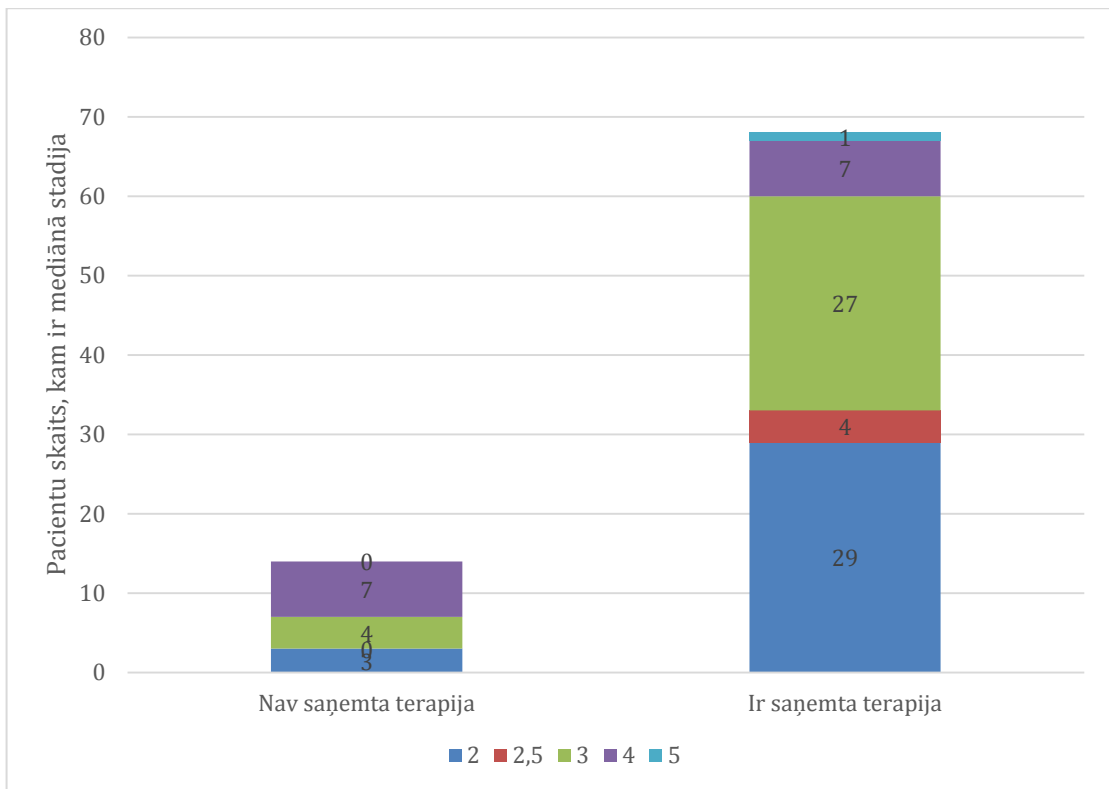
3.22. tabula

USG stadiju mediāna un minimums

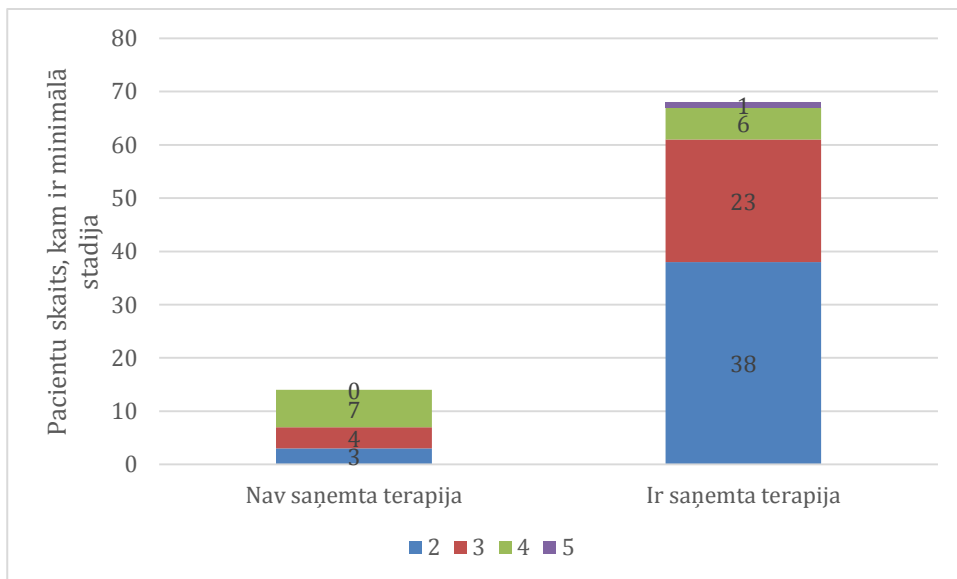
USG stadijas rādītāji	r_s	p	n
USG stadijas mediāna	-0,289*	0,009	82
USG stadijas minimums	-0,340*	0,002	82
USG stadijas maksimums	-0,204	0,066	82

USG – ultrasonogrāfija
 r_s – korelācijas koeficients
p – būtiskuma līmenis

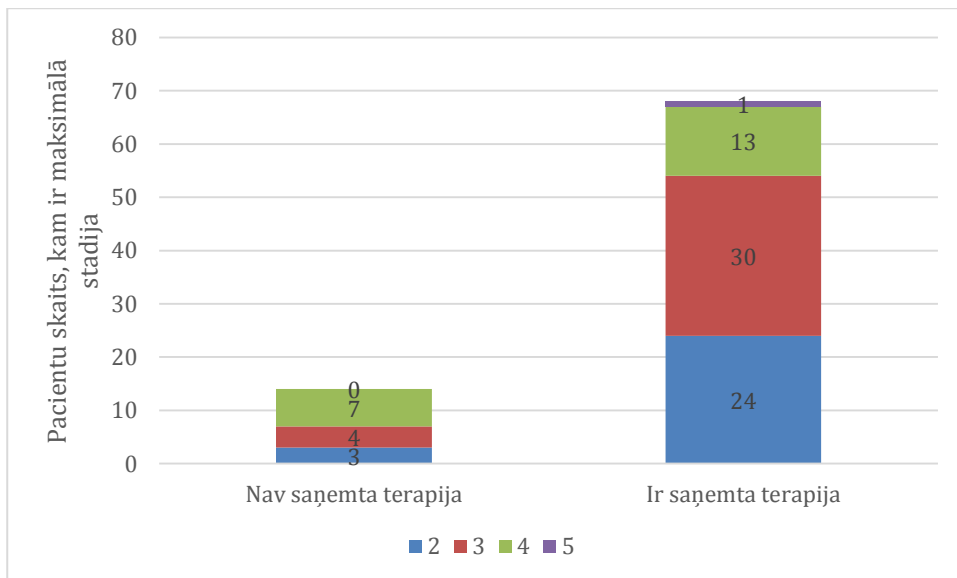
n – pacientu skaits
* – statistiski nozīmīga saistība



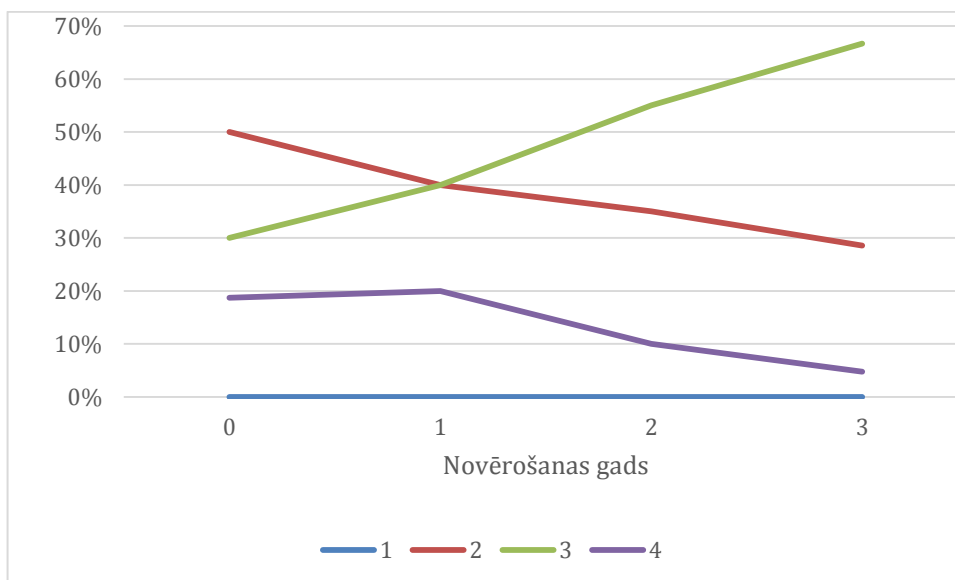
3.26. att. Pacientu skaits ar dažādām stadiju mediānām



3.27. att. Pacientu skaits ar viņu minimālajām stadijām

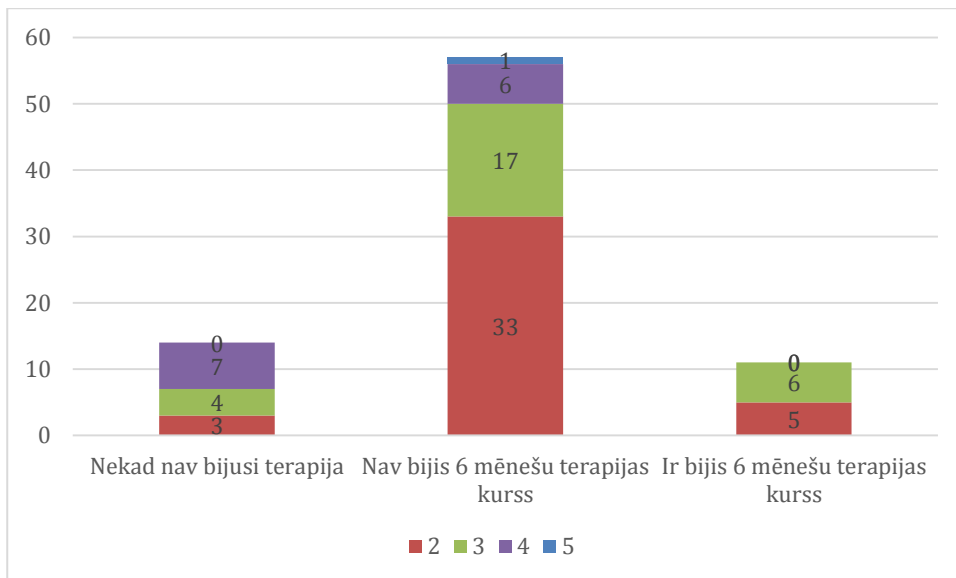


3.28. att. Pacientu skaits ar viņu maksimālajām stadijām



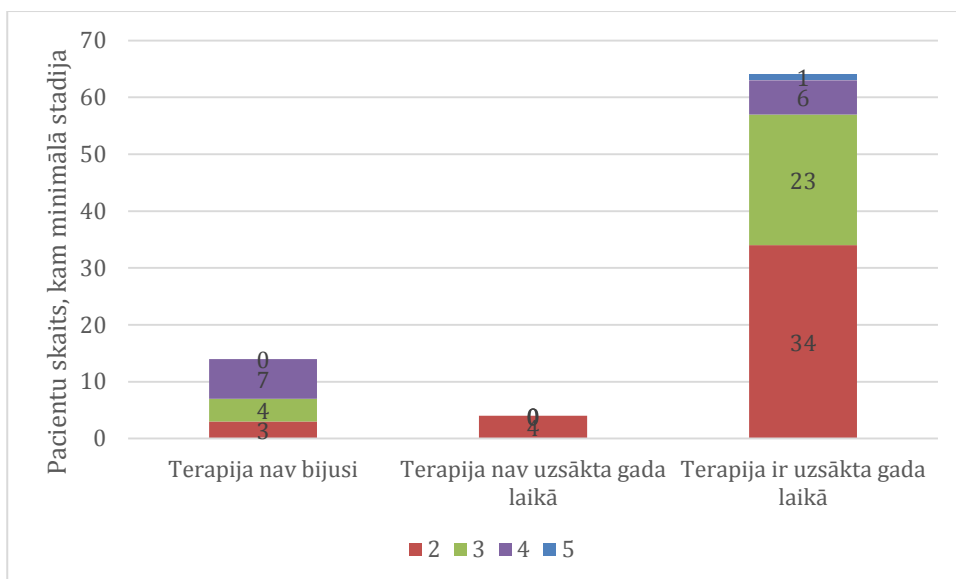
3.29. att. Stadiju maiņa

Ja pacienti ir saņēmuši sešus mēnešus ilgu terapijas kursu, tad ir tendence, ka stadijas mediāna būs zemāka ($p = 0,041$), kā arī būs zemāks stadijas minimums ($p = 0,019$) (skatīt 3.30. att.).



3.30. att. Stadiju mediānas atkarībā no tā, vai saņemta sešus mēnešus ilga terapija

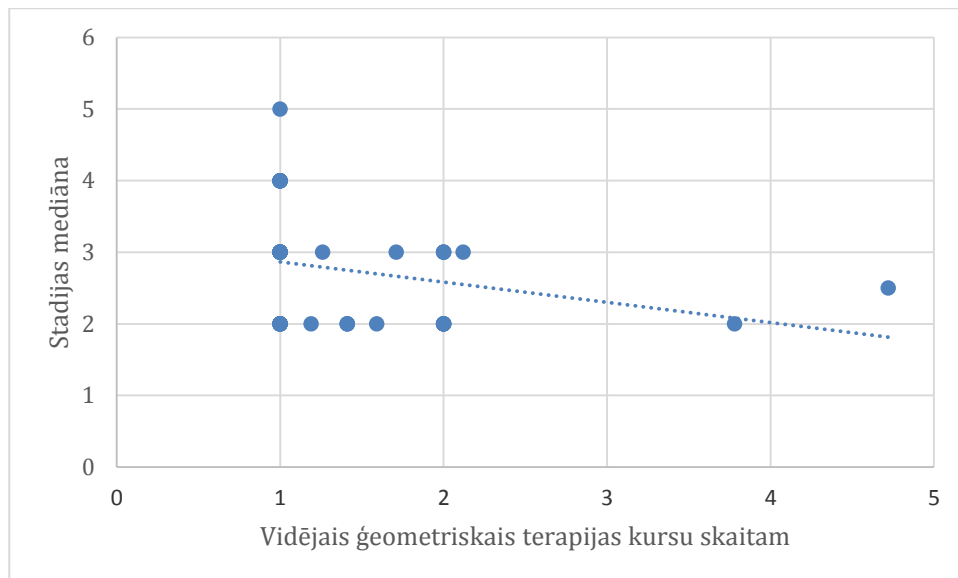
Ja pacienti ir saņēmuši terapiju pirmā gada laikā, tad ir tendence, ka būs zemāka minimālā stadija ($p = 0,037$) (skatīt 3.31. att.);



3.31. att. Stadiju mediānas atkarībā no tā, vai terapija uzsākta pirmā gada laikā

Analizējot, vai ir korelācija starp novērošanas ilgumu un USG noteiktās stadijas maiņu (vērtējot stadijas mediānu, minimumu un maksimumu), – tāda netika novērota.

Bet vērtējot sakarību starp terapijas kursu skaitu (vidējo ģeometrisko) un stadijas mediānu, var vērot statistiski nozīmīgu korelāciju, ka pieaugot terapijas kursu skaitam, mazinās stadijas mediāna ($r_s = -0,350$, $p = 0,017$) (skatīt 3.32. att. un 3.23. tabulu).



3.32. att. Korelācija starp terapijas kursu skaita vidējo ģeometrisko rādītāju un stadijas mediānu

3.23. tabula

Korelācija starp terapijas kursu skaita vidējo ģeometrisko rādītāju un stadijas mediānu (n = 46)

Rādītājs	r_s	p	n
Terapijas kursu skaits vidējais ģeometriskais, stadijas mediāna	-0,350*	0,017	46
Terapijas kursu skaits minimums, stadijas minimums	-0,239	0,109	46
Terapijas kursu skaits maksimums, stadijas maksimums	-0,265	0,075	46

r_s – korelācijas koeficients
p – būtiskuma līmenis

n – pacientu skaits
* – statistiski nozīmīga saistība

Vērtējot terapijas kursu skaitu un USG noteiktās stadijas, var secināt, ka jo ilgāk pacients saņem terapiju, jo raksturīgāk, ka stadijas mediāna mazinās. Pieaugot terapijas kursu skaitam, arī stadijas mediāna mazinās (skatīt 3.24. tabulu un 3.33., 3.34. att.).

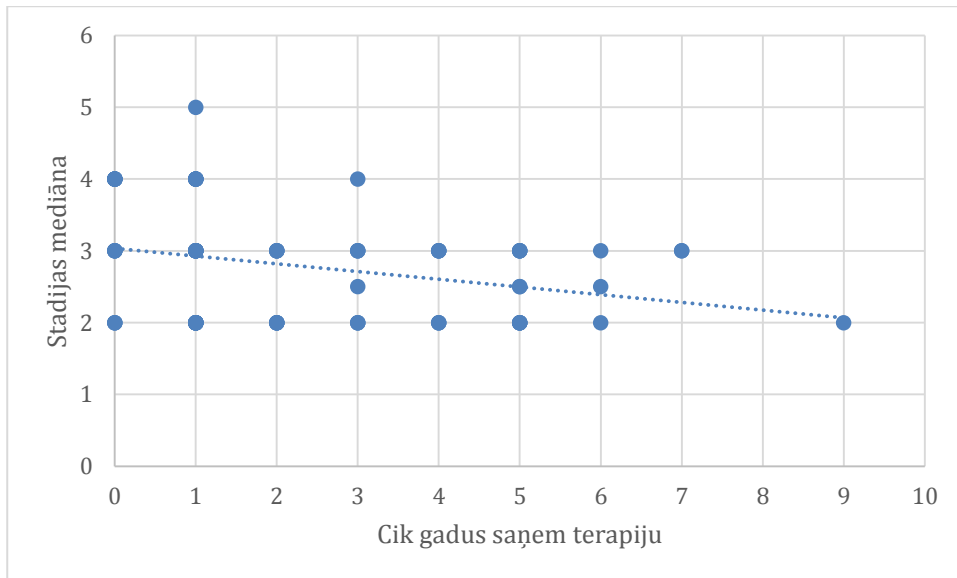
3.24. tabula

Korelācija starp terapijas ilgumu, kursu skaitu un slimības stadijas mediānu

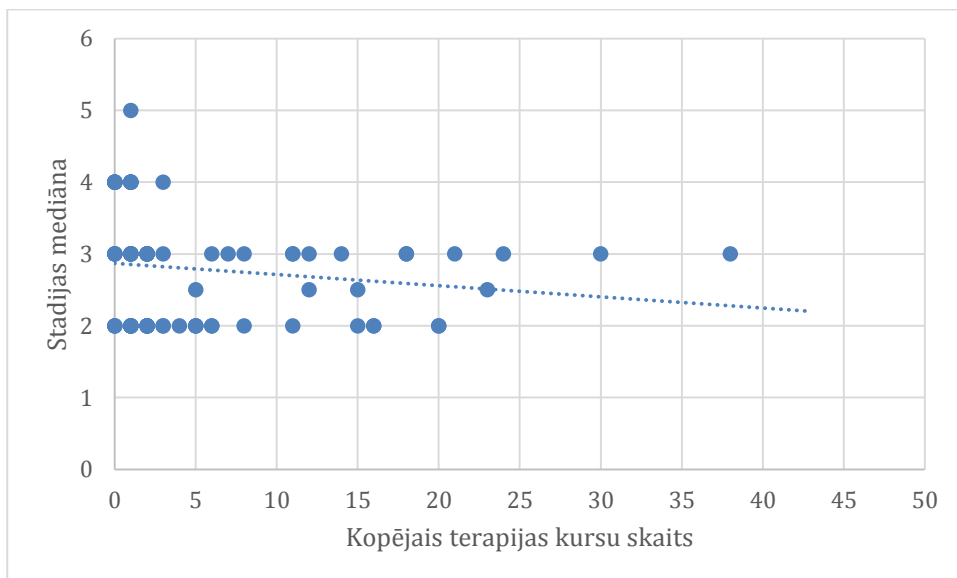
Terapija	Rādītājs	USG stadijas mediāna
Cik gadus saņem terapiju	r_s	-0,300*
	p	0,006
	n	82
Kopējais terapijas kursu skaits	r_s	-0,306*
	p	0,005
	n	82

r_s – korelācijas koeficients
p – būtiskuma līmenis

n – pacientu skaits
* – statistiski nozīmīga saistība



3.33. att. Korelācija starp terapijas ilgumu un slimības stadijas mediānu



3.34. att. Korelācija starp terapijas kursu skaitu un slimības stadijas mediānu

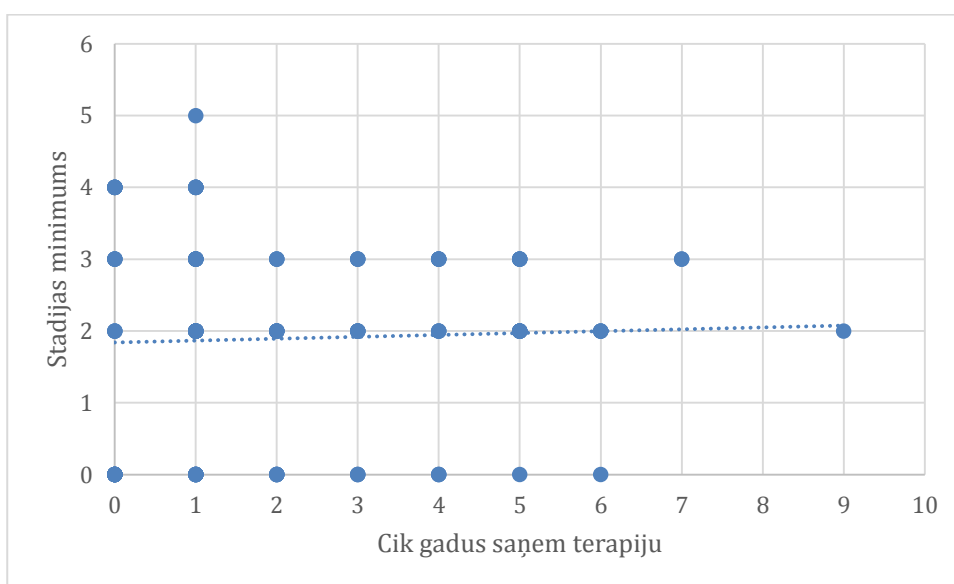
Vērtējot terapijas kursu skaitu un ar USG metodi noteiktās stadijas, var secināt, ja ilgāk pacients saņem terapiju, tad raksturīgi, ka stadijas minimums mazinās, kā arī pieaugot terapijas kursu skaitam, arī stadijas minimums mazinās (skatīt 3.25. tabulu un 3.35., 3.36. att.).

**Korelācija starp terapijas ilgumu, kursu skaitu un
slimības stadijas minimumu**

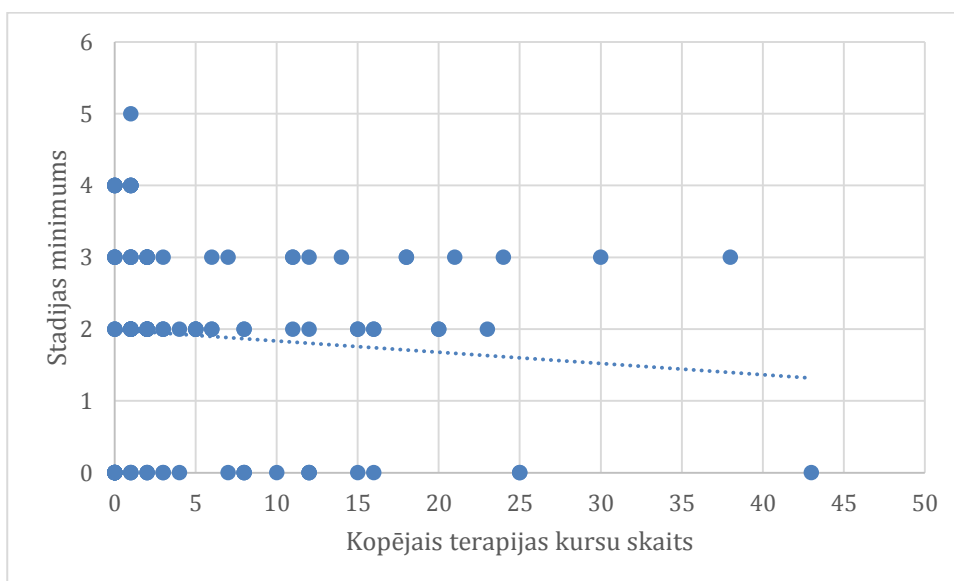
Terapija	Rādītājs	USG stadijas minimums
Cik gadus saņem terapiju	r_s	-0,357*
	p	0,001
	n	82
Kopējais terapijas kursu skaits	r_s	-0,334*
	p	0,002
	n	82

USG – ultrasonogrāfija
 r_s – korelācijas koeficients
 p – būtiskuma līmenis

n – pacientu skaits
 * – statistiski nozīmīga saistība



3.35. att. Korelācija starp terapijas ilgumu un slimības stadijas minimumu



3.36. att. Korelācija starp terapijas kursu skaitu un slimības stadijas minimumu

Ar stadijas maksimumu nozīmīga korelācija netika novērota (skatīt 3.26. tabulu).

3.26. tabula

Korelācija starp terapijas ilgumu, kursu skaitu un slimības stadijas maksimumu

Terapija	Rādītājs	USG stadijas maksimums
Cik gadus saņem terapiju	r_s	-0,128
	p	0,252
	n	82
Kopējais terapijas kursu skaits	r_s	-0,191
	p	0,085
	n	82

USG – ultrasonogrāfija
 r_s – korelācijas koeficients

p – būtiskuma līmenis
 n – pacientu skaits

Analizējot sakarību starp ehinokozes stadiju uz diagnozes noteikšanas brīdi un novērošanas perioda beigās, var secināt, ka stadijas vidēji pieaug par 0,2 punktiem (skatīt 3.27. tabulu un 3.37. att.).

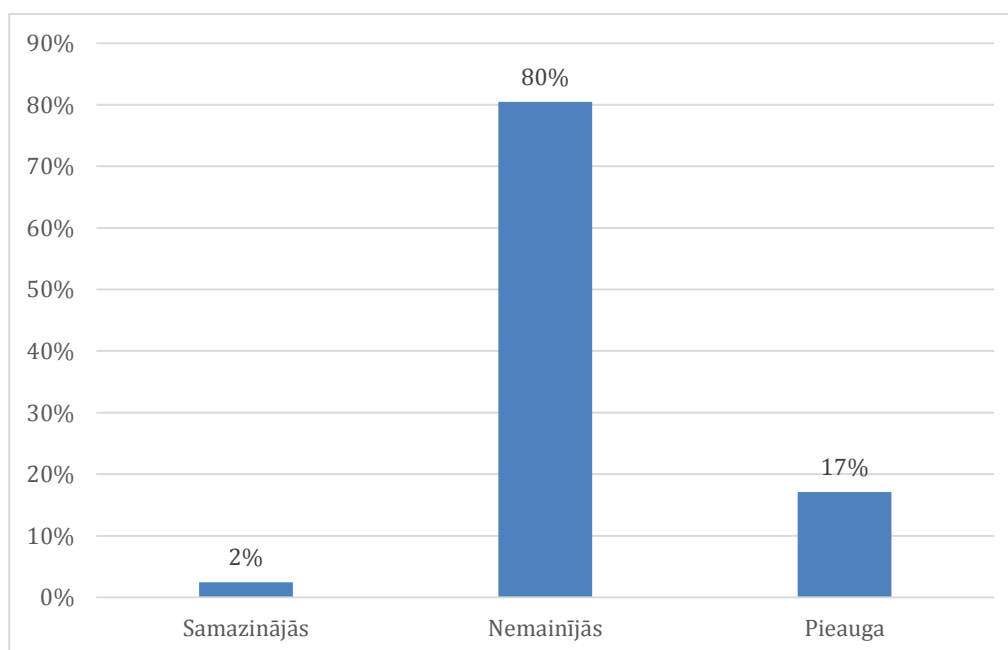
3.27. tabula

Ehinokozes stadija diagnozes noteikšanas brīdī un novērošanas perioda beigās

Ehinokozes stadija	M	Min	Max	Q ₁	Me	Q ₃
Stadija novērošanas sākumā	2,7	2	5	2	3	3
Stadija novērošanas beigās	2,9	2	5	2	3	3

M – vidējais aritmētiskais
 Me – mediāna
 Min – minimālā vērtība

Max – maksimālā vērtība
 Q₁ – pirmā kvartīle
 Q₃ – trešā kvartīle



3.37. att. Ehinokozes stadijas maiņa

Salīdzinot ārstētos un neārstētos pacientus, var secināt, ka ārstētajiem pacientiem bija vērojams, ka stadija ir ar tendenci paaugstināties ($p = 0,011$), salīdzinot ar neārstētajiem, kur stadijas maiņa nenotika (skatīt 3.28. tabulu un 3.38. att.).

3.28. tabula

Stadiju maiņa ārstētiem un neārstētiem pacientiem

Pacienti	Novērošanas periods	M	Q ₁	Me	Q ₃
Neārstētie pacienti	Stadija novērošanas sākumā	3,3	2,8	3,5	4
	Stadija novērošanas beigās	3,3	2,8	3,5	4
Ārstētie pacienti	Stadija novērošanas sākumā	2,6	2	2	3
	Stadija novērošanas beigās	2,8	2	3	3

M – vidējais aritmētiskais

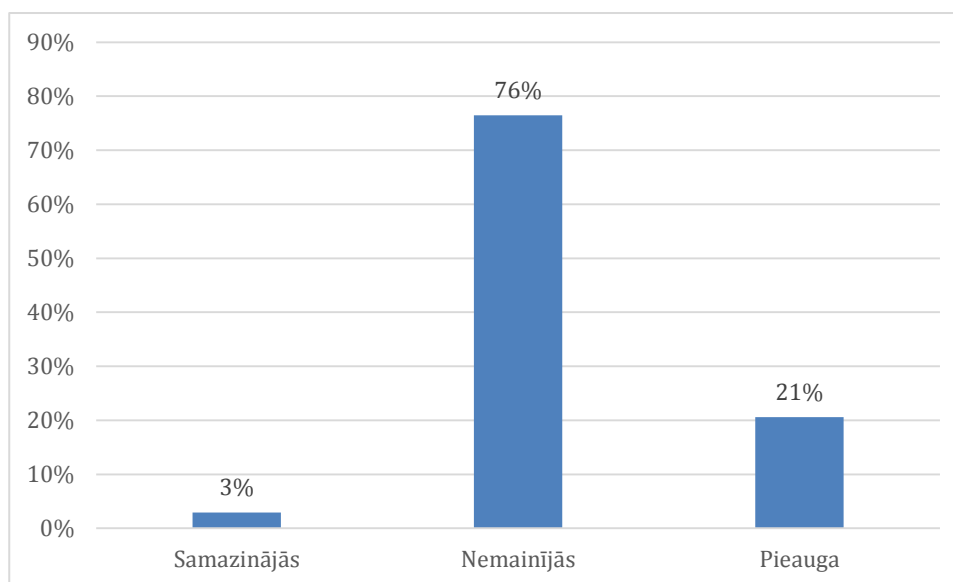
Me – mediāna

Min – minimālā vērtība

Max – maksimālā vērtība

Q₁ – pirmā kvartīle

Q₃ – trešā kvartīle



3.38. att. **Stadiju maiņa ārstētajiem pacientiem**

Citiem USG rādītājiem (aknu lielumam, aknu daivai, perēkļu skaitam un izmēram) nebija nozīmīgas korelācijas ar terapijas parametriem (skatīt 3.29. tabulu).

USG rādītāju korelācija ar terapijas parametriem

Terapija	Rādītājs	USG sākotnēji	USG sākotnēji: Labā	USG sākotnēji: Kreisā	USG sākotnēji: Abas	USG sākotnēji: Multipli perēkli	USG sākotnēji: Perēkļa izmērs
Terapija uzsākta gada laikā pēc diagnozes noteikšanas	r _s	0,003	0,057	00,000	-0,064	-0,095	-0,151
	p	0,974	0,562	10,000	0,514	0,333	0,125
	n	109	105	105	105	105	105
Terapija tiek saņemta vismaz 6 mēnešus gadā 1. gadā	r _s	0,180	0,042	-0,135	0,070	0,162	0,133
	p	0,061	0,671	0,170	0,476	0,098	0,177
	n	109	105	105	105	105	105
Vai jebkad ir bijis 6 mēnešu terapijas kurss	r _s	0,120	0,039	-0,052	0,002	0,008	0,075
	p	0,214	0,697	0,601	0,987	0,934	0,445
	n	109	105	105	105	105	105
Terapija ir bijusi katru gadu	r _s	-0,053	-0,050	0,008	0,049	0,009	-0,134
	p	0,583	0,614	0,935	0,619	0,927	0,172
	n	109	105	105	105	105	105

USG – ultrasonogrāfija
r_s – korelācijas koeficients

p – būtiskuma līmenis
n – pacientu skaits

Izvērtējot analīžu (pilnas asins ainas un tās komponentu, EGĀ un aknu bioķīmisko rādītāju – ALAT, ASAT, SF, GGT un bilirubīna) rezultātu datus pacientiem pirms un pēc ārstēšanas, lai konstatētu, vai tas varētu būt kritērijs, kas ļautu izvērtēt terapijas efektivitāti, tika konstatēts, ka tikai diviem no 12 analizētajiem rādītājiem bija statistiski nozīmīgas atšķirības:

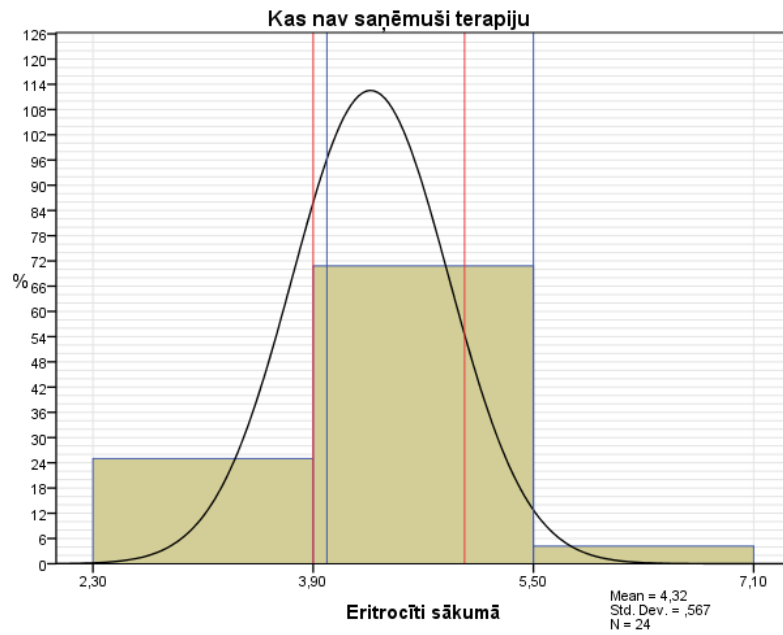
- eritrocītu skaitam ārstēto un neārstēto pacientu grupās novērošanas perioda sākumā un beigās (p = 0,035) (skatīt 3.30. tabulu un 3.39., 3.40., 3.41., 3.42. att.);
- sārmainās fosfatāzes lielumam ārstēto un neārstēto pacientu grupās novērošanas perioda sākumā un beigās (p = 0,002) (skatīt 3.31. tabulu un 3.43., 3.44., 3.45., 3.46. att.).

Eritrocītu skaita izmaiņas terapiju saņēmušiem un nesaņēmušiem pacientiem

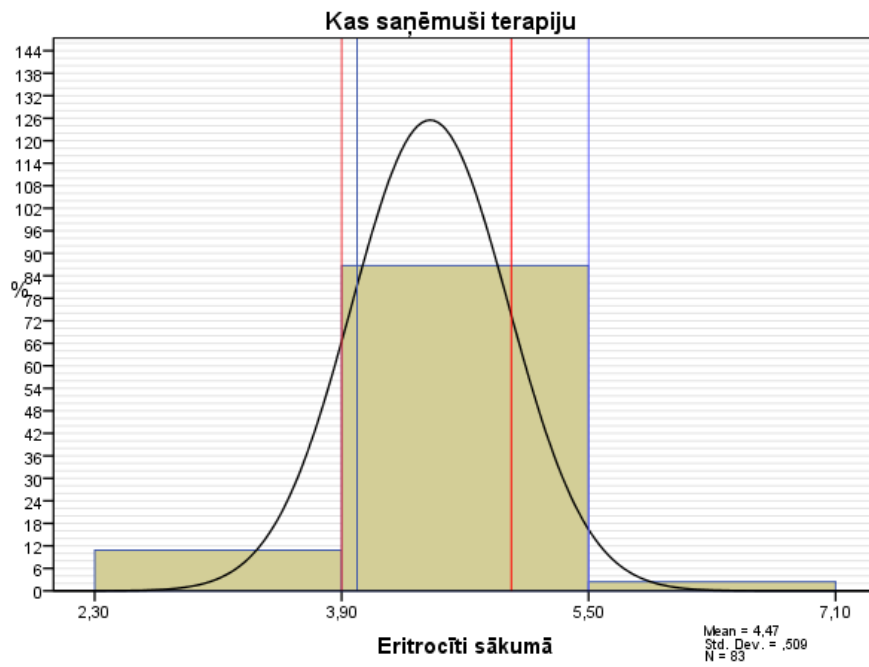
Pacienti	Rādītājs	n	M	SD	p
Neārstētie pacienti	Eritrocīti sākumā	24	4,32	0,56714898	0,451
	Eritrocīti beigās	24	4,39	0,65198471	–
Ārstētie pacienti	Eritrocīti sākumā	83	4,47	0,51	0,035*
	Eritrocīti beigās	83	4,57	0,46	–

n – pacientu skaits
M – vidējais aritmētiskais

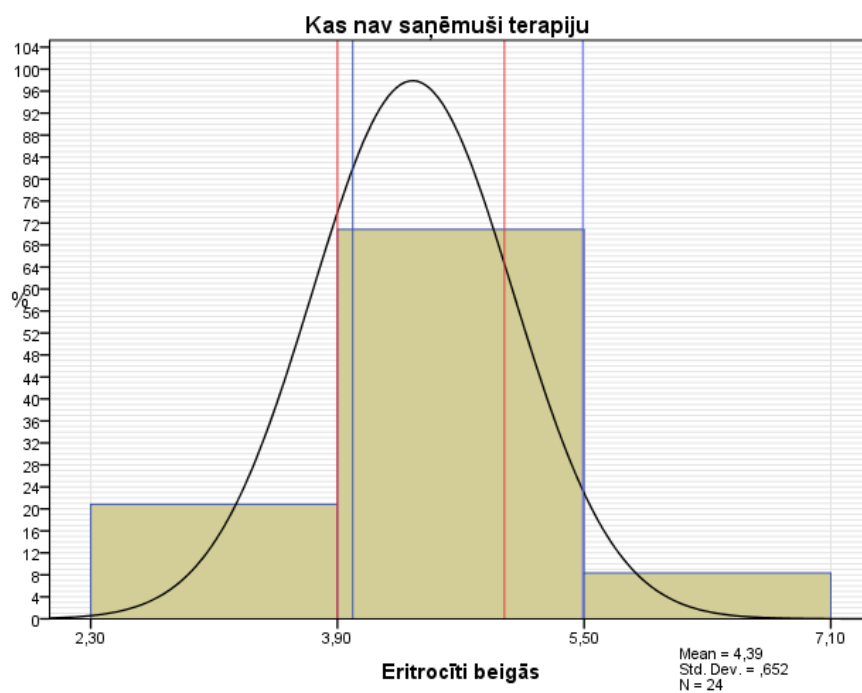
SD – standartdeviācija
p – būtiskuma līmenis
* – statistiski nozīmīga saistība



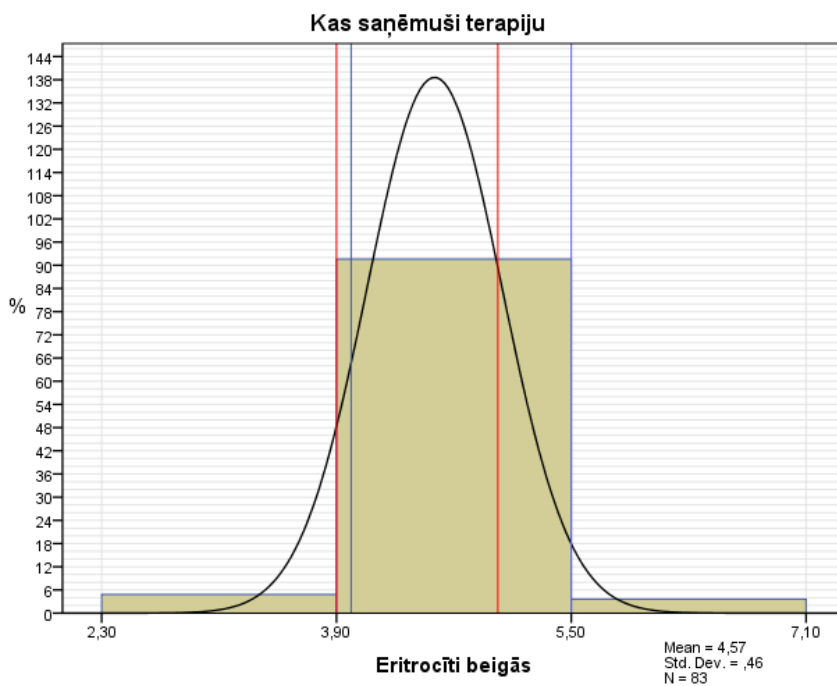
3.39. att. Eritrocītu skaits terapiju nesaņēmušiem pacientiem sākotnēji



3.40. att. Eritrocītu skaits terapiju saņēmušiem pacientiem sākotnēji



3.41. att. Eritrocītu skaits terapiju nesaņēmušiem pacientiem novērošanas perioda beigās



3.42. att. Eritrocītu skaits terapiju saņēmušiem pacientiem novērošanas perioda beigās

SF līmeņa maiņa terapiju saņēmušiem un nesaņēmušiem pacientiem

Pacienti	Rādītājs	Atmestās vērtības	n	Q ₁	Me	Q ₃	Vilkoksona testa p
Neārstētie pacienti	SF sākumā	–	20	94,50	133,50	285,00	0,063
	SF beigās	–	20	74,50	121,00	285,00	–
Ārstētie pacienti	SF sākumā	>1342,64	78	79,75	135,50	257,00	0,002*
	SF beigās	>1322,68	78	74,00	94,50	173,50	–

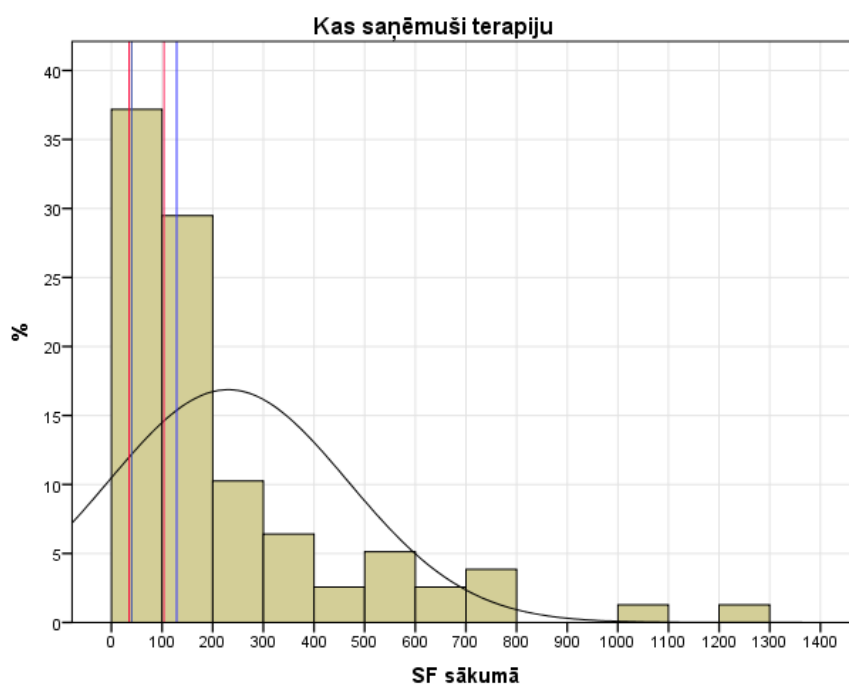
n – pacientu skaits

Me – mediāna

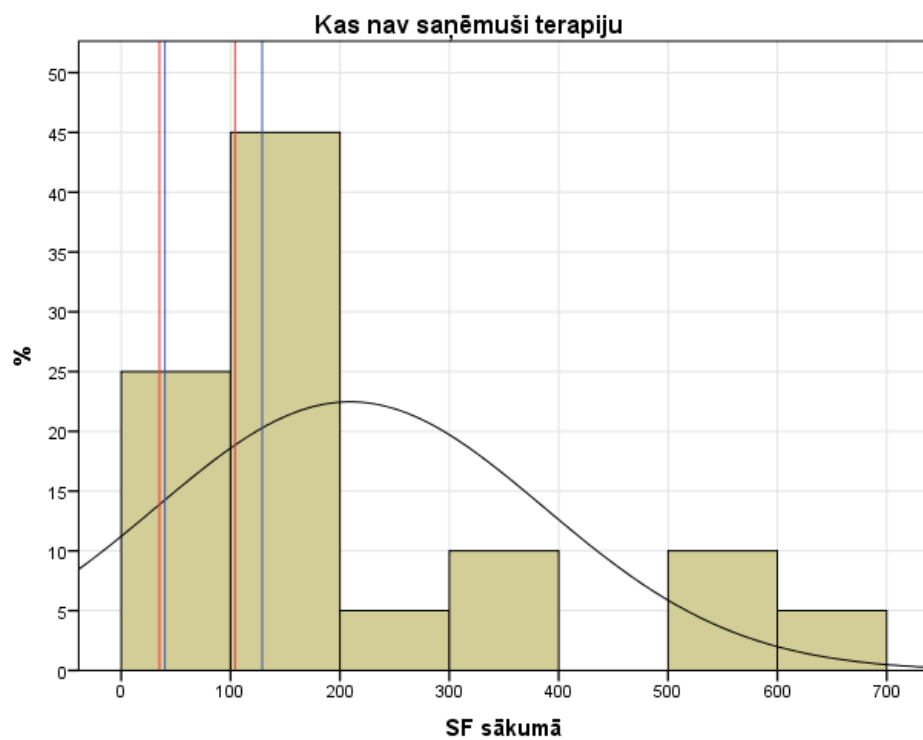
Q₁ – pirmā kvartīleQ₃ – trešā kvartīle

p – būtiskuma līmenis

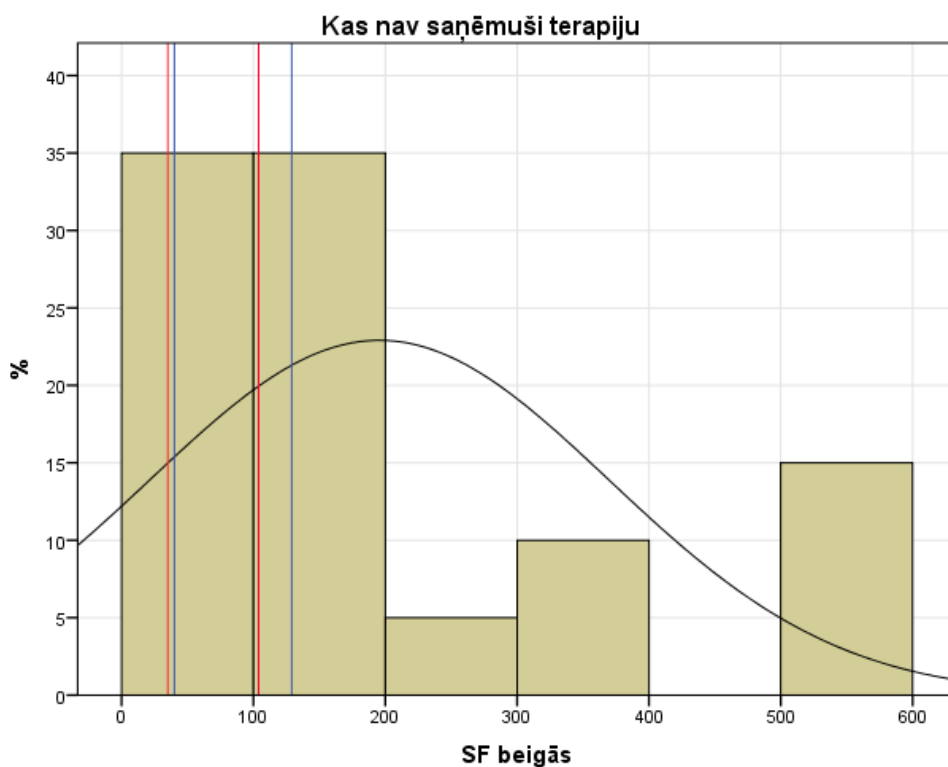
* – statistiski nozīmīga saistība



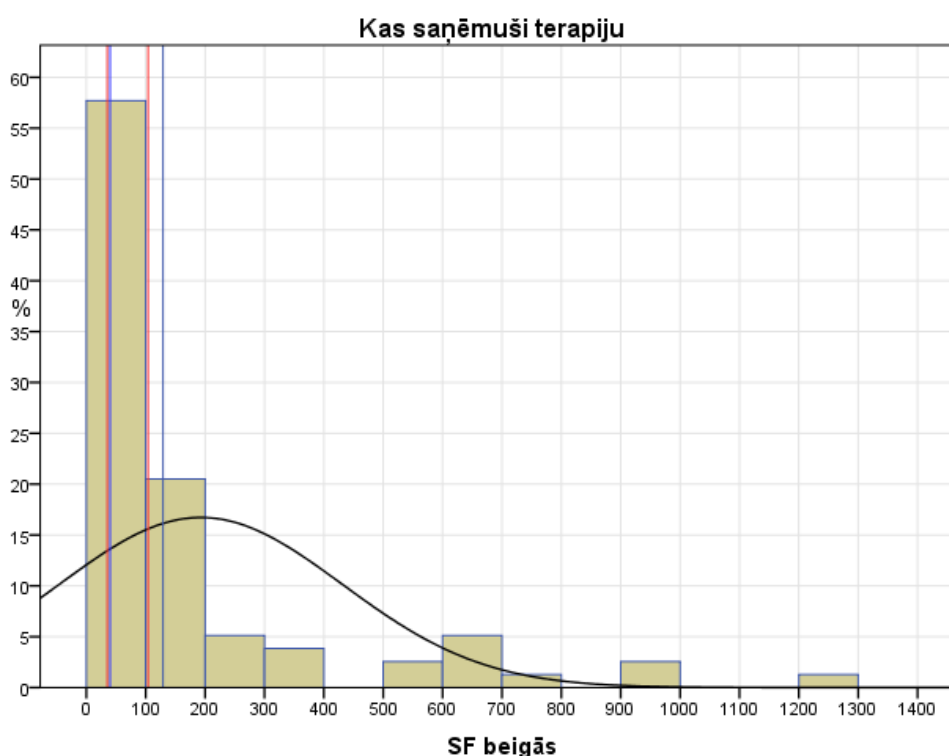
3.43. att. SF sākotnējais līmenis ārstētiem pacientiem



3.44. att. SF sākotnējais līmenis neārstētiem pacientiem



3.45. att. SF līmenis neārstētiem pacientiem novērošanas perioda beigās



3.46. att. SF līmenis ārstētiem pacientiem novērošanas perioda beigās

3.4. Imunoloģisko rādītāju analīze

Darba gaitā tika izvērtēti arī imunoloģiskie marķieri IL-4 un IL-10. IL-10 līmenis dažādiem pacientiem bija ļoti svārstīgs 0-507,5 pg/ml. IL-4 līmenis visiem pacientiem bija zem detekcijas līmeņa. Tika konstatēta statistiski nozīmīga korelācija ar IL-10 līmeņa paaugstināšanos un smagāku slimības gaitu alveolārās ehinokozes gadījumā ($r_s = 0,315$, $p = 0,031$).

3.5. Riska faktoru analīze

3.5.1. Epidemioloģiskie riska faktori

Salīdzinot ehinokozes pacientu grupu un kontroles grupu, var secināt, ka atšķirību vecuma ziņā nav ($p > 0,05$); jaunākais pacients bija 24 gadus vecs un vecākais pacients bija 84 gadus veca sieviete. Ehinokozes pacientu grupā sieviešu bija statistiski nozīmīgi vairāk ($p < 0,05$).

Analizējot anketas varēja secināt, ka attiecībā ar suņiem saistītajiem riska faktoriem, ka tie, kuriem bija bijuši suņi un kas netika turēti kontrolētos apstākļos, risks iegūt ehinokozī bija lielāks nekā tiem, kuri suņus turēja pie pavadas ārā vai suņu novietnēs (OR 6,526, 95%TI 1,629-26,151, $p < 0,01$). Riska faktoram “suņu turēšanas aspekti” bija

novērojama statistiski nozīmīga korelācija ar “redzēts, ka suns ēd mazos grauzējus un/vai nokauto dzīvnieku iekšējos orgānus” ($r_s = 0,754$; $p < 0,01$) (skatīt 3.32. tabulu).

3.32. tabula

Ar suņiem saistītie riska faktori

Riska faktors	Gadījumi	Kontroles grupa	OR	95% TI
Suņu skaits dzīves laikā				
0	14	8	1	–
1–5	28	30	3,320	0,181–60,849
> 5	4	8	4,418	0,157–124,413
Cik gadus ir piederējis suns				
0	8	14	1	–
1–10	9	14	0,416	0,118–1,463
11–20	18	10	0,468	0,136–1,611
> 20	11	8	1,309	0,396–4,323
Apstākļi, kādos ir turēti suņi				
Suņi turēti dzīvoklī, vienmēr tikuši pieskatīti	19	31	1	–
Suņi dzīvo nepieskatīti	9	10	1,468	0,506–4,265
Suņi dzīvo pie pavadas vai novietnē ($p < 0,01$)	12	3	6,526	1,629–26,151
Suņi lielākoties tiek pieskatīti, bet ne vienmēr	6	2	4,895	0,895–26,770
Suņi ir ēduši mazos grauzējus vai nokauto dzīvnieku iekšējos orgānus				
Nē	15	25	–	–
Jā	31	21	0,406	0,174–0,948
Suņu dzeršanas paradumi				
Suņi nav dzēruši no atklātām ūdenstilpnēm	15	23	–	–
Suņi ir dzēruši no atklātām ūdenstilpnēm	31	23	0,484	0,208–1,126
Suņi atrodas vietās, kur tiek gatavots ēdiens				
Nē	23	22	–	–
Jā	23	24	1,091	0,482–2,471
Suņu attārpošana				
Nekad	18	18	1	–
Regulāri	18	14	1,286	0,494–3,346
Neregulāri	10	14	0,714	0,252–2,025

OR – izredžu attiecība

TI – ticamības intervāls

Līdzīgi rezultāti arī bija vērojami attiecībā uz kaķiem, kur var secināt, ka risks iegūt ehinokokozi ir ievērojami augstāks tiem, kuriem kaķi ir piederējuši, nekā tiem, kuriem tie nav bijuši vai arī tie tiek turēti tikai iekštelpās (OR 3,325, 95% TI 1,044–10,585, $p < 0,05$). Riska faktoram “kaķu turēšanas aspekti” bija novērojama nozīmīga korelācija ar “redzēts, ka suns ēd mazos grauzējus un/vai nokauto dzīvnieku iekšējos orgānus” ($r_s = 0,717$; $p < 0,01$) (skatīt 3.33. tabulu).

Ar kaķiem saistītie riska faktori

Riska faktors	Gadījumi	Kontroles grupa	OR	95% TI
Kaķu skaits dzīves laikā				
0	10	18	1	–
1–5	29	25	0,238	0,050–1,131
> 5	7	3	0,497	0,116–2,129
Cik gadus kopumā ir piederējis kaķis				
0	11	18	1	–
1–5	6	5	0,285	0,089–0,918
6–15	14	16	0,560	0,126–2,479
> 15	15	7	0,408	0,129–1,288
Kaķu turēšanas apstākļi				
Kaķi nav bijuši vai arī tie tiek turēti tikai iekštelpās	10	19	1	–
Kaķi dzīvo nepieskatīti ($p < 0,05$)	14	8	3,325	1,044–10,585
Kaķi lielākoties tiek pieskatīti	22	19	2,200	0,825–5,870
Ir redzēts, ka kaķi ēd mazos graužējus vai nokauto dzīvnieku iekšējos orgānus				
Nē	17	28	–	–
Jā	29	18	0,377	0,162–0,875
Kaķu dzeršanas paradumi				
Kaķi nedzer no atklātām ūdenstilpnēm	24	31	–	–
Kaķi dzer no atklātām ūdenstilpnēm	22	15	0,528	0,227–1,229
Kaķu attārpošana				
Nekad	16	22	1	–
Regulāri	17	11	2,125	0,786–5,747
Neregulāri	13	13	1,375	0,504–3,784

OR – izredžu attiecība

TI – ticamības intervāls

Kā arī varēja novērot, ka ehinokozes iegūšanas risks ir saistīts ar to, ka cilvēkam ir biežs kontakts ar suņiem un kaķiem (OR 6,500; 95% TI 1,258–33,578; $p < 0,05$) (skatīt 3.34. tabulu).

Rīcība pie kontakta ar suņiem vai kaķiem

Riska faktors	Gadījumi	Kontroles grupa	OR	95% TI
Kontakts ar suņiem vai kaķiem				
Nav bijuši/netiek glaudīti	4	8	1	–
Reizēm tiek glaudīti	29	34	1,706	0,466–6,250
Bieži tiek glaudīti ($p < 0,05$)	13	4	6,500	1,258–33,578
Roku mazgāšana pēc suņu vai kaķu glaudīšanas				
Nekad	6	11	1	–
Vienmēr	15	14	1,964	0,573–6,740
Reizēm	25	21	2,183	0,690–6,904

OR – izredžu attiecība

TI – ticamības intervāls

Arī analizējot dzīves apstākļus, tika konstatēti nozīmīgi riska faktori, piemēram, risks bija augstāks tiem, kas dzīvo lauku sētās (OR 57,646; 95% TI 3,845–864,21; $p < 0,01$) un kuriem kāds no ģimenes ir mednieks (OR 4,498; 95%TI 1,085–18,640; $p < 0,05$) (skatīt 3.35. tabulu).

3.35. tabula

Riska faktori, kuri saistīti ar dzīves apstākļiem un ceļošanu

Riska faktors	Gadījumi	Kontroles grupa	OR	95% TI
Dzīves apstākļi				
Dzīvoklis	21	36	1	–
Privātmāja	10	8	3,038	0,838–11,010
Lauku sēta ($p < 0,01$)	15	2	57,646	3,845–864,218
Vai kādreiz ir dzīvots lauku sētā				
Nekad	11	7	1	–
Jā, arī šobrīd	12	6	5,288	0,508–55,038
Reizēm	23	33	15,631	0,832–293,635
Cik gadus dzīvo lauku sētā				
0	13	10	1	–
1–5	4	9	0,715	0,072–7,119
6–15	6	10	0,271	0,025–2,948
15 <	23	17	0,762	0,089–6,493
Vai ģimenē ir mednieki				
Nē	30	41	–	–
Jā ($p < 0,05$)	14	5	4,498	1,085–18,640
Vai ir būts ārpus Latvijas				
Jā	43	42	–	–
Nē	3	4	1,228	0,209–7,217
Cik ilgi gadus ir būts ārpus Latvijas				
1 >	38	36	1	–
1–5	3	6	0,688	0,103–4,348
5 <	5	4	1,455	0,308–6,884

OR – izredžu attiecība
TI – ticamības intervāls

Kā arī risks iegūt ehinokokozi ir statistiski nozīmīgi saistīts ar nodarbošanos ar lauksaimniecību (skatīt 3.36. tabulu).

3.36. tabula

Riska faktori, kas saistīti ar nodarbošanos

Riska faktors	Gadījumi	Kontroles grupa	OR	95% TI
Nodarbošanās ar lauksaimniecību				
Jā, arī šobrīd ($p < 0,05$)	27	13		–
Nekad	19	33	0,555	0,322–0,958
Pieder mājlopi				
Jā	28	17		–
Nē	18	29	1,252	0,256–6,115

3.36. tabulas turpinājums

Riska faktors	Gadījumi	Kontroles grupa	OR	95% TI
Dzīvnieku kaušana mājas apstākļos				
Nekad	17	29	1	–
Bieži	9	10	1,074	0,206–5,603
Reti	20	7	3,869	0,865–17,300

OR – izredžu attiecība
TI – ticamības intervāls

Nozīmīgi riska faktori saistībā ar brīvā laika pavadīšanu, piemēram, dārzkopību, ogošanu, sēņošanu, netika novēroti (skatīt 3.37. tabulu).

3.37. tabula

Riska faktori, kas saistīti ar brīvā laika pavadīšanu

Riska faktori	Gadījumi	Kontroles grupa	OR	95% TI
Ir bijis dārzs				
Nekad	8	10	1	–
Ir šobrīd	31	23	1,904	0,258–14,038
Ir bijis	7	13	1,270	0,152–10,653
Dārza mēslošana				
Netiek mēslots	12	13	1	–
Mākslīgais mēslojums	7	19	0,225	0,033–1,549
Dabiskais mēslojums	29	14	1,173	0,205–6,705
Sēņošana				
Nekad	2	7	1	–
Bieži	16	9	2,161	0,109–24,534
Reti	28	30	2,522	0,376–16,925
Ogošana				
Nekad	3	8	1	–
Bieži	13	7	2,306	0,236–22,527
Reti	30	31	2,555	0,461–14,146
Nepilnīgi termiski apstrādātas gaļas lietošana uzturā				
Nekad	33	36	1	–
Bieži	1	1	0,548	0,027–11,120
Reti	12	9	1,455	0,483–4,379

OR – izredžu attiecība
TI – ticamības intervāls

3.5.2. Ģenētiskie riska faktori

Imūnģenētiskās izmeklēšanas gaitā tika analizēta HLA II klases DRB1, DQA1 un DQB1 alēļu sastopamība gan visiem ehinokozes pacientiem kopumā, gan arī atsevišķi cistiskās un alveolārās ehinokozes grupās.

Kā kontroles grupa izmantots materiāls no RSU Klīniskās Imunoloģijas un Imūnģenētikas starpkatedru laboratorijas datu bāzes: HLA izmeklējumi 100 veselīgiem asins

donoriem vecuma grupā no 18 līdz 65 gadiem.

Cistiskās ehinokozes pacientu grupā biežāk tika atrastas šādas alēles – HLA-DRB1*17:01 (OR = 4,63; $p < 0,000$) un HLA-DRB1*07:01 (OR = 5,65; $p < 0,004$). Savukārt, alēle -DRB1*15:01 (OR = 0,19; $p = 0,001$) bija reti sastopamas cistiskās ehinokozes pacientu grupā un nozīmīgi retāk kontroles grupā. Jāpiebilst, ka atšķirības saistībā ar alēlēm HLA-DRB1*01:01, -DRB1*08:01 un -DRB1*13:01 sākotnēji šķita nozīmīgas, bet neizrādījās tādas pēc korekcijas ar Fišera metodi. Tātad, runājot par patogēnēzi, cistiskās ehinokozes gadījumā, iespējams, ka tikai HLA-DRB1*15:01 varētu būt protektīvs efekts.

Aleveolārās ehinokozes pacientu grupā nozīmīgi biežāk tika konstatētas šādas alēles – HLA-DRB1*17:01 (OR = 3,07; $p = 0,033$), -DRB1*07:01 (OR = 7,0; $p = 0,014$), bet ar alēli -DRB1* 11:01 atšķirības neizrādījās nozīmīgas pēc datu korekcijas ar Fišera metodi. Jādomā, ka tikai HLA-DRB1*17:01 un -DRB1*07:01 varētu būt nozīmīgs predisponējošs efekts. Savukārt, alēles -DRB1*13:01 (OR = 0,39; $p = 0,591$), -DRB1*15:01 (OR = 0,23; $p = 0,106$) un -DRB1*01:01 (OR = 0,78; $p = 0,545$) bija retāk vērojamas alveolārās ehinokozes pacientu grupā, bet biežāk kontroles grupā, tomēr atšķirības neizrādījās nozīmīgi ticamas (skatīt 3.38. tabulu).

HLA-DRB1 alēļu sastopamība pacientiem ar ehinokokozi un kontroles grupā

Alēles DRB1*	Alēles cistiskās ehinokokozes pacientiem (n = 58)	Gēna biežums	OR	95% TI	(p)	Alēles alveolārās ehinokokozes pacientiem (n = 16)	Gēna biežums	OR	95% TI	(p)	Kontroles alēles (n = 200)	Gēna biežums
*01:01	7	0,12	0,75	0,26–1,87	< 0,516	2	0,13	0,78	0,08–3,67	< 0,545	31	0,15
*15:01	3	0,05	0,19	0,04–0,63	< 0,001	1	0,06	0,23	0,01–1,58	< 0,106	45	0,23
*17:01	15	0,26	4,63	1,91–11,16	< 0,000	3	0,19	3,07	0,91–17,015	< 0,033	14	0,07
*04:01	7	0,12	1,06	0,36–2,73	< 0,905	2	0,13	1,10	0,55–9,38	< 0,122	23	0,12
*11:01	14	0,24	1,61	0,73–3,41	< 0,184	5	0,31	2,30	0,58–7,75	< 0,141	33	0,17
*13:01	5	0,09	0,56	0,16–1,56	< 0,243	1	0,06	0,39	0,01–2,76	< 0,591	29	0,15
*07:01	6	0,10	5,65	1,28–28,03	< 0,004	2	0,13	7,0	0,57–52,99	< 0,014	4	0,02
*08:01	1	0,02	0,23	0,01–1,60	< 0,110	–	–	ND	–	–	14	0,07
*09:01	–	–	ND	–	–	–	–	ND	–	–	2	0,01
*10:01	–	–	ND	–	–	–	–	ND	–	–	5	0,02

Zaļā krāsa – protektīvās alēles

Sarkanā krāsa – smagāka slimības riska alēles

n – alēļu skaits

ND - nav definēts

OR – izredžu attiecība

TI – ticamības intervāls

p – būtiskuma līmenis

Alēļu asociācijas *04:01/*11:01 (OR = 8,75, p = 0,002), *17:01/*13:01 (OR = 8,11, p = 0,037) un *11:01/*13:01 (OR = 4,90, p = 0,044) bija saistītas ar smagāku slimības gaitu abās pacientu grupās. Atsevišķi cistiskās ehinokozes grupā tās bija *04:01/*11:01 (OR = 7,78, p = 0,010), savukārt alveolārās ehinokozes grupā *17:01/*13:01 (OR = 16,33, p = 0,001), *04:01/*11:01 (OR = 5,65, p = 0,04) un *11:01/*13:01 (OR = 7,84, p = 0,022). Šajā grupā protektīvas alēles netika konstatētas (skatīt 3.39. tabulu).

3.39. tabula

Nozīmīgas HLA-DRB1 alēļu kombinācijas, kas varētu norādīt uz smagāku vai vieglāku slimības gaitu

Alēļu grupa	*17:01/*11:01	*17:01/*13:01	*04:01/*11:01	*11:01/*13:01
Visi pacienti n = 42 Gēna biežums (p)&OR(p)	0,13	0,05/8,11 (0,037)	0,15/8,75 (0,002)	0,09/4,90 (0,044)
Cistiskās ehinokozes pacienti (n = 29) Gēna biežums (p)&OR(p)	0,17/3,26 (0,029)	0,07/7,33(0,640)	0,14/7,78 (0,010)	0,054
Alveolārās ehinokozes pacienti (n = 8) Gēna biežums (p)&OR(p)	0,03	0,103/16,33 (0,001)	0,103/5,65 (0,04)	0,138/7,84 (0,022)
Kontroles grupa (n = 100) Gēna biežums	0,06	0,01	0,02	0,02

Sarkanā krāsa – smagāka slimības riska alēles
n – pacientu skaits

OR – izredžu attiecība
p – būtiskuma līmenis

Analizējot HLA-DQB1 alēļu grupu cistiskās ehinokozes pacientiem, tika konstatēts, ka smagāka slimības gaita varētu būt saistāma ar HLA-DQB1*03:02 (OR = 3,67; p = 0,02), HLA-DQB1*03:01 (OR = 2,01; p = 0,033). Savukārt, alēles HLA-DQB1*05:01 (OR = 0,25; p = 0,047), -DQB1*06:02-8 (OR = 0,31; p = 0,013) bija reti sastopamas cistiskās ehinokozes pacientu grupā, tātad tām varētu būt protektīvs efekts cistiskās ehinokozes attīstībā.

Alveolārās ehinokozes grupā varēja vērot saistību ar alēlēm HLA-DQB1*05:01 (OR = 3,18; p = 0,037), tātad jādomā, ka tām varētu būt nozīmīgs efekts attiecībā uz slimības patogēnēzi, radot smagāku slimības gaitu. Svarīgi piebilst, ka HLA-DQB1*05:01 cistiskās ehinokozes gadījumā bija protektīva alēle, bet alveolārās ehinokozes gadījumā tai ir pretējs efekts. Savukārt, alēles -DQB1*03:02 (OR = 8,03; p = 0,643), -DQB1*04:01-2 (OR = 11,48; p < 0,545) un -DQB1*06:02-8 (OR = 1,49; p = 0,091) bija retāk sastopamas pacientiem un biežāk kontroles grupā, bet atšķirības neizrādījās statistiski nozīmīgas (skatīt 3.40. tabulu).

HLA-DQB1 alēļu sastopamība pacientiem ar ehinokokozi un kontroles grupā

Alēles DQB1*	Alēles cistiskās ehinokokozes pacientiem (n = 58)	Gēna biežums	OR	95% TI	(p)	Alēles alveolārās ehinokokozes pacientiem (n = 16)	Gēna biežums	OR	95% TI	(p)	Kontroles alēles (n = 200)	Gēna biežums
*02:01-2	13	0,22	1,77	0,78–3,88	< 0,123	2	0,12	0,88	0,09–4,16	< 0,612	28	0,14
*03:01	19	0,33	2,01	0,98–4,02	< 0,033	6	0,37	2,48	0,69–8,03	< 0,088	39	0,19
*03:02	11	0,19	3,67	1,36–9,66	< 0,002	1	0,06	8,03	0,02–8,03	< 0,643	12	0,06
*03:03	5	0,09	1,25	0,34–3,9	< 0,077	–	–	ND	–	–	14	0,07
*04:01-2	1	0,02	0,37	0,01–2,80	< 0,300	1	0,06	11,48	0,03–11,48	< 0,545	9	0,04
*05:01	2	0,03	0,25	0,03–1,06	< 0,047	5	0,31	3,18	0,79–10,92	< 0,037	25	0,12
*05:02-4	–	–	ND	–	ND	–	–	ND	–	–	13	0,06
*06:01	2	0,03	0,61	0,06–2,94	< 0,529	–	–	ND	–	–	11	0,05
*06:02-8	5	0,09	0,31	0,09–0,83	< 0,013	1	0,06	1,49	0,01–1,49	< 0,091	47	0,23

Zaļā krāsa – protektīvās alēles

Sarkanā krāsa – smagāka slimības riska alēles

n – alēļu skaits

OR – izredžu attiecība

TI – ticamības intervāls

p – būtiskuma līmenis

Analizējot visus ehinokokozes pacientus saistībā ar HLA-DQB1 alēļu grupām, tika secināts, ka kombinācijām *03:01/*03:02 (OR = 17,68, p = 0,0004), *02:01-2/*03:01 (OR = 3,84, p = 0,047) un *03:02/*06:02-8 (OR = 4,02, p = 0,08) ir saistība ar smagāku klīnisko ainu.

Cistiskās ehinokokozes pacientu grupā kombinācijas *02:01-2/*03:01 (OR = 5,17, p = 0,024), *03:01/*03:02 (OR = 33,00, p = 0,014) un *03:02/*06:02-8 (OR = 5,94, p = 0,042) bija saistītas ar smagāku slimības gaitu un viena kombinācija *03:01/*03:02 (OR = 25,83, p = 0,0004) alveolārās ehinokokozes pacientu grupā. Un kā jau iepriekš minēts *03:01/*06:02-8 bija protektīvs efekts abās grupās – cistiskās ehinokokozes pacientiem OR = 0,89, p = 0,05 un alveolārās ehinokokozes pacientiem OR = 0,87, p = 0,05 (skatīt 3.41. tabulu).

3.41. tabula

Nozīmīgas HLA-DQB1 alēļu kombinācijas, kas varētu norādīt uz smagāku vai vieglāku slimības gaitu

Alēļu grupa	*02:01-2/*03:01	*03:01/*03:02	*03:01/*06:02-8	*03:02/*06:02-8
Visi pacienti (n = 37) Gēna biežums (p)&OR(p)	0,13/3,84 (0,04)	0,08/17,68 (0,000)	0,136/0,89 (0,06)	0,08/4,02 (0,008)
Cistiskās ehinokokozes pacienti (n = 29) Gēna biežums (p)&OR(p)	0,14/5,17 (0,033)	0,07/33,0 (0,014)	0,135/0,89 (0,05)	0,108/5,94 (0,042)
Alveolārās ehinokokozes pacienti (n = 8) Gēna biežums (p)&OR(p)	0,069/2,40 (0,311)	0,206/25,83 (0,0004)	0,137/0,87 (0,05)	0,034
Kontroles grupa (n = 100) gf	0,030	0,01	0,15	0,02

Zaļā krāsa – protektīvās alēles

Sarkanā krāsa – smagāka slimības riska alēles

n – pacientu skaits

gf – gēna biežums

OR – izredžu attiecība

TI – ticamības intervāls

p – būtiskuma līmenis

Tika analizēta arī HLA-DQA1 alēļu grupa un tika secināts, ka cistiskās ehinokokozes pacientiem biežāk sastopama un varētu norādīt uz augstāku slimības smaguma risku bija *04:01 (OR = 3,84, p = 0,05), savukārt *01:02 (OR = 0,28, p = 0,013) bija reti sastopama un iespējams ar protektīvu efektu. Alēles *01:03 (OR = 1,81, p = 0,181) un *02:01 (OR = 1,69, p = 0,204) bija retāk sastopamas nekā kontroles grupā, bet atšķirības neizrādījās statistiski nozīmīgas. Alveolārās ehinokokozes pacientiem šajā alēļu grupā *01:01 (OR = 1,89, p = 0,291) un *03:01 (OR = 1,48, p = 0,388) bija nozīmīgi retāk sastopamas nekā kontroles

grupā un tādēļ tām varētu būt protektīvs efekts, bet tas neizrādījās statistiski nozīmīgi (skatīt 3.42. tabulu).

HLA-DQA1 alēļu sastopamība pacientiem ar ehinokozozi un kontroles grupā

Alēles DQA1*	Alēles cistiskās ehinokozes pacientiem (n = 58)	Gēna biežums	OR	95% TI	(p)	Alēles alveolārās ehinokozes pacientiem (n = 16)	Gēna biežums	OR	95% TI	(p)	Kontroles alēles (n = 200)	Gēna biežums
*01:01	5	0,09	0,53	0,15–1,49	< 0,211	4	0,25	1,89	0,41–6,77	< 0,291	30	0,15
*01:02	4	0,07	0,28	0,07–0,82	< 0,013	2	0,12	0,54	0,06–2,49	< 0,417	42	0,21
*01:03	8	0,14	1,81	0,63–4,79	< 0,181	1	0,06	0,77	0,02–5,57	< 0,635	16	0,08
*02:01	10	0,17	1,69	0,66–4,01	< 0,204	2	0,12	1,16	0,12–5,58	< 0,552	22	0,11
*03:01	7	0,12	0,88	0,31–2,23	< 0,777	3	0,19	1,48	0,25–5,88	< 0,388	27	0,13
*04:01	8	0,14	3,84	1,18–12,31	< 0,006	1	0,06	1,6	0,03–13,35	< 0,506	8	0,04
*05:01	16	0,26	1,21	0,58–2,43	< 0,578	3	0,19	0,73	0,13–2,82	< 0,451	48	0,24

Zaļā krāsa – protektīvās alēles

Sarkanā krāsa – smagāka slimības riska alēles

n – alēļu skaits

OR – izredžu attiecība

TI – ticamības intervāls

p – būtiskuma līmenis

Alēļu kombinācijas *01:03/05:01 (OR = 5,65, p = 0,040) un *03:01/05:01 (OR = 3,47, p = 0,031) bija saistāma ar smagāku slimības norisi abās pacientu grupās, kā arī alveolārās ehinokozes grupā (OR = 12,78, p = 0,001) un alēle *01:01/*02:01 (OR = 10,78, p = 0,044) tikai alveolārās ehinokozes grupā (skatīt 3.43. tabulu).

3.43. tabula

Nozīmīgas HLA-DQA1 alēļu kombinācijas, kas varētu norādīt uz smagāku vai vieglāku slimības gaitu

Alēļu grupa	*01:03/*-05:01	*03:01/*-05:01	*01:01/*02:01
Visi pacienti n = 66 Gēna biežums (p)&OR(p)	0,121/6,76 (0,001)	0,151	0,05
Cistiskās ehinokozes pacienti (n = 29) Gēna biežums (p)&OR(p)	0,054	0,081	–
Alveolārās ehinokozes pacienti (n = 16) Gēna biežums (p)&OR(p)	–	0,241/4,23 (0,016)	0,25/10,78(0,044)
Kontroles grupa n = 100 Gēna biežums	0,020	0,002	0,03

Sarkanā krāsa – smagāka slimības riska alēles
n – pacientu skaits
OR – izredžu attiecība

TI – ticamības intervāls
p – būtiskuma līmenis

Analizējot 3.44. tabulā norādītos DRB1*/DQB1*/DQA1* genotipus, var secināt, ka *Echinococcus* infekcijai ir augsti nozīmīga asociācija visās grupās ar genotipiem HLA-DRB1*17:01/-DQB1*02:01-2/-DQA1*01:01 ar sastopamības biežumu 0,16, OR = 6,26; p = 0,006 salīdzinot ar kontroles grupu, kur tas bija 0,03 un HLA-DRB1*04:01/-DQB1*03:01/-DQA1*03:01 ar sastopamības biežumu 0,22, OR = 6,62, p = 0,001, salīdzinot ar kontroles grupu, kur tas bija 0,04 un HLA-DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*05:01 ar sastopamības biežumu 0,22, OR = 2,79, p = 0,047, salīdzinot ar kontroles grupu, kur tas bija 0,09 (skatīt 3.44. tabulu).

Trīs lokusu – DRB1/DQB1/DQA1- alēļu sadalījums pacientiem ar ehinokokozi un kontroles grupā

Haplotipu grupas	Visi pacienti (n = 42) Gēna biežums/OR(p)	Cistiskās ehinokokozes pacienti (n = 29) Gēna biežums/OR(p)	Alveolārās ehinokokozes pacienti (n = 16) Gēna biežums/OR (p)	Kontroles grupas pacienti (n = 100) Gēna biežums
*11:01/*03:01/*05:01	0,22/2,79 (0,047)	0,28/3,85 (0,015)	–	0,09
*15:01/*06:02-8/*05:01	0,03/0,15 (0,027)	0,03/0,19 (0,064)	–	0,16
*04:01/*03:01/*03:01	0,22/6,62(0,001)	0,28/9,14 (0,001)	–	0,04
*13:01/*02:01-2/*05:01	0,03/0,19 (0,065)	0,03/0,24 (0,128)	–	0,13
*17:01/*02:01-2/*01:01	0,16/6,26(0,006)	–	0,75/97,0 (0,000)	0,03
*11:01/*03:01/*01:03	0,11	0,05	0,17/20,63 (0,0001)	0,01
*11:01/03:01/*03:01	0,19	0,03	0,63/165 (0,000)	0,01

Zaļā krāsa – protektīvās alēles

Sarkanā krāsa – smagāka slimības riska alēles

n – pacientu skaits

OR – izredžu attiecība

p – būtiskuma līmenis

Analizējot tālāk jau iepriekš minēto 3.44. tabulu, var secināt, ka cistiskās ehinokokozes grupā ar smagāku slimības gaitu, var izdalīt šādus genotipus: HLA-DRB1*04:01/-DQB1*03:01/-DQA1*03:01 ar sastopamības biežumu 0,28, OR = 9,14, p = 0,001, salīdzinot ar kontroles grupu 0,04, un HLA-DRB1*11:01/-DQB1*06:02-8/-DQA1*01:03, ar sastopamības biežumu 0,08, OR = 8,74, p = 0,03, kas kontroles grupā bija 0,01 un -DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*05:01, ar sastopamības biežumu 0,28, OR = 3,85, p = 0,015, salīdzinot ar kontroles grupu, kur tas bija 0,09. Savukārt alveolārās ehinokokozes grupā var izdalīt šādus genotipus: HLA-DRB1*17:01/-DQB1*02:01-2/-DQA1*01:01, sastopamības biežums 0,75, OR = 97,0, p = 0,000, salīdzinot ar kontroles grupu, kurās tā bija 0,03, HLA-DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*01:03 ar sastopamības biežumu 0,17, OR = 20,63, p = 0,000, kas kontroles grupā bija 0,01 un HLA-DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*03:01 sastopamības biežums 0,63, OR = 165,0, p = 0,000, kas kontroles grupā bija 0,01.

Kā protektīvus visās pacientu grupās var izdalīt sekojošus haplotipus: -DRB1*15:01/-DQB1*06:02-8/-DQA1*03:01 ar sastopamības biežumu 0,03, OR = 0,15, p = 0,027, kas kontroles grupā bija 0,16 (skatīt 3.44. tabulu).

3.6. Pētījumā iekļauto pacientu mirstība

Pētījuma laikā tika konstatēts, ka 31 no 116 pacientiem bija miris; no mirušajiem 13 pacientiem kā nāves iemesls tika norādīta ehinokokoze, 5 pacientiem nāves iemesls varēja būt saistīts ar ehinokokozi, jo tika norādīts ar aknu patoloģiju saistīts iemesls. Starp citiem

nāves iemesliem bija malignitātes (prostatas vēzis, resnās vai taisnās zarnas vēzis, limfoma, plaušu vēzis, olnīcu vēzis), citas infekcijas slimības (pneimonija, spondilīts), čūlas slimība un ateroskleroze.

Darba gaitā tika arī vērtēta dažādu faktoru, tai skaitā, analīžu vērtību ietekme uz pacientu dzīvildzi. Ņemot vērā datus par pacientiem, kuriem kā nāves iemesls ir tikusi uzrādīta ehinokokoze, risku nomirt statistiski nozīmīgi palielina eritrocītu grimšanas ātruma lielāka vērtība ($p = 0,002$), augstākas SF ($p = 0,002$) un GGT ($p = 0,002$) vērtības, kā arī paaugstināts bilirubīna līmenis (kopējais bilirubīna līmenis $p = 0,010$, tiešā bilirubīna līmenis $p = 0,008$), savukārt, pacientiem, kuru nāves iemesls varētu būt saistīts ar ehinokokozi, statistiski nozīmīgi risku nomirt palielina zemāks eritrocītu skaits ($p = 0,027$) un augstāks EGĀ ($p = 0,027$) un GGT ($p = 0,025$) (skatīt 3.45. tabulu).

3.45. tabula

Pacientu nāves iemeslu saistība ar analīžu parametriem

Lielums	Nāves iemesls ir saistīts ar ehinokokozi	p	Nāves iemesls, iespējams, ir saistīts ar ehinokokozi	p
Eritrocītu skaits	-2,543	0,004	-1,737	0,027
Leikocītu skaits	0,185	0,322	0,133	0,621
Trombocītu skaits	0,002	0,428	-0,002	0,694
Eritrocītu grimšanas ātrums	0,029	0,002	0,024	0,046
ALAT	0,008	0,562	0,018	0,199
ASAT	0,012	0,409	0,017	0,274
SF	0,001	0,002	0,001	0,355
GGT	0,002	0,002	0,002	0,025
Kopējā bilirubīna līmenis	0,007	0,010	0,010	0,450
Saistītā bilirubīna līmenis	0,009	0,008	0,008	0,688
CRO	0,016	0,444	-0,021	0,699
Neitrofilo leikocītu skaits	0,078	0,054	0,047	0,345
Eozinofilo leikocītu skaits	0,096	0,673	0,443	0,089
Līmfocītu skaits	1,421	0,454	-8,991	0,794
Monocītu skaits	0,129	0,360	0,230	0,097
Bazofilo leikocītu skaits	-0,099	0,943	-	-

ALAT – alanīnaminotransferāze
ASAT – aspartātaminotransferāze
SF – sārmainā fosfatāze

GGT – gamma glutamiltransferāze
CRO – C reaktīvais olbaltums
p – būtiskuma līmenis

4. DISKUSIJA

Pētījumā tika iesaistīti 116 pacienti, kuriem ehinokozes diagnoze pirmo reizi tika noteikta laika periodā no 1999. gada līdz 2015. gada februārim. Analizējot no jauna reģistrēto gadījumu skaitu, var vērot tendenci, ka, sākot ar 2005. gadu, no jauna pierādīto gadījumu skaitam ir tendence palielināties, sasniedzot visaugstāko līmeni 2008. gadā – kad gada laikā tika diagnosticēti 25 gadījumi, tad samazinoties un saglabājot līmeni 5–10 jaunie gadījumi katru gadu. Jādomā, ka gadījumu skaita pieaugums varētu būt saistīts ar jaunu seroloģisko diagnozes noteikšanas metožu parādīšanos un radioloģisko izmeklējumu plašāku pieejamību, kā arī uzlabojoties medicīnas profesionāļu zināšanām par šo parazītu. Balstoties uz ECDC publicētajiem datiem par situāciju Eiropā, var secināt, ka ehinokoze Latvijā var tikt uzskatīta par retu patoloģiju, jo salīdzinot ar pieejamajiem datiem par Eiropu 2005. gadā konstatēti 304 gadījumi – lielākā daļa Vācijā (109), Polijā (34), Portugālē (78) (ECDC, 2006). Gadījumu skaitam ir tendence pieaugt, jo

- 2006. gadā konstatēti 455 gadījumi – visvairāk Vācijā (124), Polijā (65), Spānijā (98) (ECDC, 2007);
- 2007. gadā 834 gadījumi – Bulgārijā (461), Vācijā (89) un Spānijā (125) (ECDC, 2009);
- 2008. gadā 891 gadījumi, no tiem visvairāk Bulgārijā (386), Vācijā (102) un Spānijā (125) (ECDC, 2009);
- 2009. gadā 790 gadījumi – 70,5% no tiem Bulgārijā (323), Vācijā (106), Rumānijā (42) un Spānijā (86) (ECDC, 2010);
- 2010. gadā apstiprināti 750 gadījumi un 72,7% no tiem bija Bulgārijā (291), Vācijā (117), Rumānijā (55) un Spānijā (82) (ECDC, 2011);
- 2011. gadā 781 gadījums – lielākā daļa Bulgārijā (307), Vācijā (142), Rumānijā (53) un Spānijā (53) (ECDC, 2012);
- 2012. gadā 810 gadījumi – Bulgārijā (320), Vācijā (114), Rumānijā (96) un Spānijā (96) (ECDC, 2013);
- 2013. gadā 811 gadījums – Bulgārijā (278), Vācijā (121), Rumānijā (55) un Spānijā (94) (ECDC, 2014);
- 2014. gadā 806 gadījumi – Bulgārijā (302), Vācijā (112) un Spānijā (77) (ECDC, 2015) un
- 2015. gadā 872 gadījumi – lielākā daļa Bulgārijā (313), Vācijā (145) un Spānijā (83) (ECDC, 2016).

Salīdzinot ar citām Baltijas valstīm, Latviju var ierindot pa vidu, jo Lietuvā gadījumu skaits svārstās no 12–33 gadījumiem gadā, bet Igaunijā lielākajā daļā apskatīto gadu jaunu gadījumu nav, izņemot 2007. gadu, kad bijuši divi gadījumi, 2013. gadu, kad pa trīs gadījumiem un 2014. gadā viens gadījums (ECDC, 2006, 2007, 2008, 2008, 2009, 2010, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016). Tomēr jāatceras, ka Latvijā ehinokokoze nav obligāti ziņojama infekcijas slimība, līdz ar to patiesais gadījumu skaits varētu būt arī lielāks.

Analizējot pacientu dzimumu, lielākā daļa pacientu – 75% (87) bija sievietes un tikai 25% bija vīrieši, līdzīgi dati ir arī pētniekiem no Polijas (Nahorski et al., 2013), Ķīnas (Zhang et al., 2015, Yu et al., 2008), Čehijas (Kolatova et al., 2015), Azerbaidžānas (Vahedi et al., 2012) un Irānas (Hajipirloo et al., 2013). Bet analizējot divus pētījumus, kas veikti Peru, vienā ir uzsvērts, ka lielākā daļa pacientu ir vīrieši (Moro et al., 2004), bet otrā, ka atšķirības dzimumu starpā nav (Reyes et al., 2012). Arī pētījumā, kas veikts Spānijā, konstatēts, ka biežāk slimo vīrieši (Herrador et al., 2016). Pētījumā no Itālijas dažādiem reģioniem konstatēts, ka dzimumu atšķirības nav (Tamarozzi et al., 2015), bet pētījumā, kas veikts tieši Sicīlijas reģionā secināts, ka biežāk slimo vīrieši (Cappello et al., 2013). Savukārt pētījumos, kas veikti Irānā (Sarkari et al., 2010) un Rumānijā (Moldovan et al., 2012) secināts, ka atšķirību starp dzimumiem nav. Šīs atšķirības dzimumu starpā varētu būt saistītas ar nodarbošanos, jo, ņemot vērā, ka inficēšanās bieži vien ir saistīta ar dzīves apstākļiem, darbu ar mājlopiem un citiem mājdzīvniekiem, kas būs apskatīts tālāk. Dažādās valstīs ir dažādas tradīcijas – vai šos darbus vairāk dara sievietes vai vīrieši. Kā arī nozīmīgi varētu būt, vai šajā reģionā izplatīta medniecība, ar ko biežāk nodarbojas vīrieši, kuriem ir lielāks kontakts ar dzīvniekiem, tai skaitā suņiem, un tas pamato šīs dzimumu atšķirības. Ekonomiski mazāk attīstītos reģionos, piemēram, dažādos Ķīnā veiktos pētījumos, inficēšanās risks varētu būt saistīts ar kontaminētu ūdeni, tai skaitā, darbs ar kanalizācijas sistēmām.

Diagnozes noteikšanas brīdī pētījumā iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 54,3 gadi, lielākā pacientu daļa bija vecuma grupā no 50 līdz 60 gadiem, kas varētu būt izskaidrojams ar slimības lēno gaitu, jo inficēšanos iespējams notiek agrīni, bet asimptomātiskais periods ir garš. Analizējot, vai kādam no dzimumiem diagnozes noteikšanas vecums atšķīrās, statistiski nozīmīga atšķirība netika konstatēta. Dati no citiem pētījumiem ir dažādi un pat pretrunīgi. Piemēram, saskaņā ar ECDC datiem, laika posmā no 2005. gada līdz 2010. gadam lielākajā daļā ziņojumu minēts, ka vairums pacientu Eiropas reģionā ir vecuma grupā no 45 līdz 64 gadiem (ECDC, 2005-2015), kas būtu līdzīgi mūsu iegūtajiem datiem. Principā būtiskas atšķirības nav arī Polijā (Nahorski et al., 2013), kur vienā no pētījumiem minēts, ka pacientu vidējais vecums ir 47,7 gadi. Tomēr ir arī ziņojumi no valstīm, kas ir pretrunā ar mūsu rezultātiem, piemēram, pētījumā no Ķīnas minēts, ka pacientu vidējais

vecums ir 45,6 gadi (Zhang et al., 2015), no Peru minēts, ka pacientu vidējais vecums ir 47 gadi (Moro et al., 2004), Spānijā veiktā pētījumā konstatēts, ka lielākā daļa pacientu ir vecuma grupā virs 45 gadiem (Herrador et al., 2016), tomēr no citiem datiem vecuma grupā 65–74 gadi (Rojo-Vasquez et al., 2011). Pētījumā no dažādiem Itālijas reģioniem konstatēts, ka pacientu vidējais vecums ir 59,8 gadi un 57% pacientu ir vecāki par 60 gadiem (Tamarozzi et al., 2015), bet citā pētījumā, ka vidējais vecums ir 40 gadi (Brundu et al., 2014). Skatot precīzāk Sicīlijas reģionu, konstatēts, ka vidējais pacientu vecums ir 46 gadi (Cappello et al., 2013). Pētījumā no Irānas konstatēts, ka lielākais pacientu īpatsvars ir vecuma grupā 30–39 gadi (Sarkari et al., 2010) vai pat 20–39 gadi (Ahmadi et al., 2011; Gholami et al., 2018), bet no Pakistānas ir dati, ka lielākā daļa pacientu ir vecuma grupā 20–31 gads (Khan et al., 2018), jādodomā, ka šajos reģionos dzīves apstākļi ietekmē to, ka pacienti ir salīdzinoši jauni. Arī pētījumā no Rumānijas uzsvērts, ka visaugstākā incidence ir vecuma grupā 45–65 gadi (Botezatu et al., 2018) vai 60–69 gadi (Moldovan et al., 2012).

Atsevišķās valstīs šī slimība pētīta bērnu vidū, piemēram, pētījumā no Bulgārijas (Jordanova et al., 2015) un Argentīnas (Dopchiz et al., 2009).

Nemot vērā analizētos pētījumus var secināt, ka daudzos reģionos, sevišķi Eiropā, pacientu vecumam nozīmīgu atšķirību nav. Pacienti lielākoties ir vidēja vecuma, ko var skaidrot ar ehinokozes ilgo inkubācijas un asimptomātisko periodu, kas nav licis pacientiem vērsties pie ārsta. Protams, reģionos, kur slimība ir ļoti izplatīta un ekspozīcija ar parazītu oļiņām ir ilgstoša un bieža, pacienti ir jaunāki, pat bērni, kā jau minēts, piemēram, Bulgārijā (Jordanova et al., 2015), kas Latvijā ir tikai atsevišķi gadījumi. Pretrunā tam tomēr ir citas valstis, jo, piemēram, Rumānijā, kas arī ir endēmisks reģions, pacientu vecums ir virs 60 gadiem, tādēļ jādodomā, ka bez ekspozīcijas nozīmīgi ir citi faktori, piemēram, pacienta paša jeb ģenētiskie faktori, kas arī tika pētīts šajā darbā un būs izklāstīts tālāk.

Analizējot Latvijas teritoriju kontekstā ar pacientu dzīvesvietu, var secināt, ka liela daļa pacientu ir no Zemgales un no Latgales ziemeļu daļas, savukārt Vidzemē praktiski nav šīs slimības gadījumu. Jādodomā, ka tas ir saistīts ar slimības gadījumu skaitu kaimiņvalstīs, jo Lietuvā ir salīdzinoši daudz gadījumu, kas varētu izskaidrot lielāku mūsu pacientu skaitu Latgalē, savukārt Igaunijā gadījumu ir ļoti maz (Marcinkute et al., 2013), līdz ar to arī mūsu valsts ziemeļu daļā gadījumu ir mazāk. Protams, šeit jāņem vērā arī iespējami inficēto dzīvnieku migrācija pāri valstu robežām.

Pētījumā tika analizētas arī pacientu sūdzības, kas viņiem lika vērsties pēc medicīniskās palīdzības. Analizējot sūdzības, tika secināts, ka 73 gadījumos pacienti bija minējuši, ka galvenā sūdzība bija ādas nieze, kas varētu būt izskaidrojama ar vairāk vai mazāk izteiktu holestāzi, kas veidojusies, jo ir žultsceļu nospiedums, bet dzelte vēl nav klīniski

konstatējama. Turklāt iespējams, ka šī sūdzība – ādas nieze, varētu būt saistīta ar alerģisku reakciju pret parazītu. Tas skaidrots literatūrā tādējādi, ka parazīti ir spēcīgi IgE izdales izsaucēji (Bakiri et al., 2010), savukārt citi autori uzskata, ka alerģizāciju var izsaukt arī minimāli cistu bojājumi, kad cistu saturs nonāk saskarē ar imūnās sistēmas šūnām (Siracusano et al., 2009). Mūsu dati nepārprotami apliecina pirmo skaidrojumu, jo tika secināts, ka daļai pacientu ir paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, kas ir viens no holestāzes marķieriem, tomēr nevar izslēgt arī otrās teorijas nozīmi, kas kopumā būtu jāņem vērā izvēloties ārstēšanas metodes. Saskaņā ar mūsu pētījuma datiem, 29 gadījumos bija sūdzības par diskomfortu vēderā, kas ir plaši aprakstīts literatūrā (Nunnari et al., 2012; Branci et al., 2012, Fischer et al., 2016; Siracusano et al., 2012; Symeonidis et al., 2013), bet 24 gadījumos pastiprināta nogurdināmība, kas medicīniskajā literatūrā minēts kā agrīni simptomi, kas varētu būt skaidrojams ar parazīta un saimniekorganisma mijiedarbību, turklāt minēts, ka biežāk to vēro alveolārās ehinokozes gadījumā (Nunnari et al., 2012).

Tika minētas arī tādas sūdzības kā pasliktināta apetīte, rūgtums mutē, sāpes vēderā, dedzināšana, nelaba dūša, vemšana, šķidra vēdera izeja, kas minētas arī citu autoru publikācijās un varētu būt saistītas ar hepatomegāliju un no tās izejošo orgānu saspiedumu vai kairinājumu (Nunnari et al., 2012; Branci et al., 2012, Fischer et al., 2016; Siracusano et al., 2012; Symeonidis et al., 2013). Parasti sūdzību intensitāte ir saistīta ar parazītāro audu plašumu, kas raksturīgs, jo palielinās parazītārais veidojums.

Pie iniciālajām, tāpat tām, ar kurām pacients vērsās pēc palīdzības, sūdzībām tika minēta arī dzelte, bet tas ir saistāms ar vēlīnu ehinokozes diagnostiku, kad jau ir attīstījušās nopietnas komplikācijas – maģistrālo žultsceļu nospiedums vai infiltrācija ar parazītāriem audiem (Fischer et al., 2016; Siracusano et al., 2012; Symeonidis et al., 2013; King et al., 2015; Stojkovic et al., 2015).

Tika arī secināts, ka sāpes vēderā bija raksturīgas vecākiem cilvēkiem, kas varētu būt saistīts ar lielāku parazītāro audu izplatību – plašāku aknu un tām blakusesošo audu iesaisti. Savukārt pastiprināta nogurdināmība bija raksturīga jaunākiem pacientiem, jāpiebilst, ka šāda sakarība pieejamajos literatūras avotos iepriekš nebija minēta.

Domājot par iespējamām sakarībām starp pacientu dzimumu un sūdzībām, arī tika meklēta korelācija, tomēr tāda netika konstatēta.

Pacientu diagnoze tika balstīta uz diviem kritērijiem – radioloģisko atradi, galvenokārt USG, un seroloģisko atradi, kas bija atbilstoši rekomendācijām Eiropā (WHO, 2003).

Praktiski visiem (113 no 116) pacientiem tika konstatēts, ka jau sākotnēji parazītārais process ir skāris aknas. Tomēr, izvērtējot pirmā izmeklējuma datus, var secināt, ka diagnozes noteikšana ir sarežģīta, jo tikai sešiem pacientiem jau sākotnēji tika noteikta precīza diagnoze,

tādēļ svarīgi, ka diagnozes verificācijai tiek izmantota arī otra metode. Visbiežāk USG tika aprakstīts aknu veidojums un netika precizēts, kas tas varētu būt, savukārt 25 gadījumos veidojums tika aprakstīts vienkārši kā cista, kas varētu atbilst agrīnām cistiskās ehinokozes stadijām, kad vēl nav tai raksturīgo pazīmju (WHO, 2003). Radioloģiskā atrade kā tumors tika raksturota 18 gadījumos, kas varētu būt diferenciāldiagnoze alveolārās ehinokozes gadījumos, jo, kā jau minēts iepriekš, šai ehinokozes formai raksturīga līdzīga gaita kā ļaundabīgiem audzējiem (Liu et al., 2014; Kratzer et al., 2015). Veidojumu 16 gadījumos aprakstīja kā hemangiomu, kas arī aprakstīts kā alveolārās ehinokozes diferenciāldiagnoze (Liu et al., 2014; Kratzer et al., 2015). Retāk veidojums tika aprakstīts kā abscess vai metastāzes, arī metastāzes varētu būt diferenciāldiagnozes variants alveolārās ehinokozes gadījumā (Kratzer et al., 2015). Savukārt, trīs gadījumos sākotnēji USG netika konstatētas nekādas aknu izmaiņas, kas vēlāk izrādījās kļūdaini, ko grūti skaidrot. Kā iespējamie iemesli varētu būt neliels veidojums, veidojums ļoti augstu aknu labajā daivā, kā arī nevar izslēgt aparatūras kvalitāti, kas arī ir nozīmīgs kritērijs.

Analizējot sākotnējo USG aprakstu un vēlāk apstiprināto diagnozi, netika konstatēta sakarība, kurai vajadzētu būt no literatūras datiem, jo katram ehinokozes veidam tomēr ir tipiska atrade un kritēriji (WHO, 2003; Kratzer et al., 2015; Madhusudhan et al., 2015).

Sākotnējā USG atrade tika analizēta sīkāk un tika konstatēts, ka visbiežāk aknas diagnozes noteikšanas brīdī ir parasta lieluma, bet ir tendence, ka pieaug tādu pacientu skaits, kuriem aknas ir operētas, ir iesaistīta aknu labā daiva, kas aprakstīts arī citu autoru publikācijās un kas skaidrojams ar aknu apasiņošanas īpatnībām (Nunnari et al., 2012; Zhang et al., 2015; Agudelo et al., 2016; Piarroux et al., 2011; Branci et al., 2011). Ir tendence, ka laika gaitā palielinās tādu pacientu skaits, kuriem ir iesaistītas abas aknu daivas, kas atkal var tikt skaidrots ar slimības progresiju. Progresējot slimībai, t. i., ejot laikam, ir vērojama tendence, ka samazinās tādu pacientu skaits, kuriem ir viens perēklis, kas iniciāli bija 61% pacientu, bet pieaug tādu pacientu skaits, kuriem ir divi vai multipli (≥ 5) perēkļi. Arī citos pētījumos ir aprakstīti līdzīgi dati (Nunnari et al., 2012; Zhang et al., 2015; Agudelo et al., 2016; Piarroux et al., 2011; Branci et al., 2012; Wuestenberg et al., 2014), piemēram, Turcijā tika konstatēts, ka solitāras cistas bija 60% pacientu (Piarroux et al., 2011), 16,2% tika konstatētas multiplas cistas, arī no citiem literatūras datiem 20–40% ir multiplas cistas (Nunnari et al., 2012). Sicīlijā veiktā pētījuma dati ļauj secināt, ka pacientiem biežāk bija multiplas cistas (60% gadījumu) (Cappello et al., 2013).

Kā arī ir vērojama tendence, ka pieaug tādu pacientu skaits, kuriem ir iesaistīti aknu vai tām piegulošie asinsvadi, ir arī vērojama tendence, ka pieaug pacientu skaits, kuriem

iesaistīti (infiltrēti) žultsvadi, kas norāda uz slimības progresiju un iespējams arī uz pielietotās terapijas neefektivitāti.

Uz diagnozes noteikšanas brīdi perēkļa lielums bija 6,9 cm (SD ± 4,2), mediāna 6,3 cm. No Turcijā veiktā pētījuma datiem izriet, ka sākotnēji cistas bija $5,2 \pm 116,5$ mm (Wuestenberg et al., 2014), no Ķīnas – 7,4 cm (Zhang et al., 2015), kas principā ir līdzīgi mūsu iegūtajiem rezultātiem. Tomēr netika novērota statistiski nozīmīga sakarība, ka perēkļi laika gaitā palielinātos, ņemot vērā, kā tālāk būs aprakstīts, tika konstatēts, ka ārstēšana mūsaprāt ne vienmēr bija atbilstoša pieejamajām vadlīnijām.

Tā kā pacientu skaits nav liels un slimība progresē salīdzinoši lēnu, jautājums par visefektīvāko ārstēšanas taktiku ir diskusiju avots un arī autore ar darba grupu darba gaitā analizēja datus par to, kā pacienti tiek ārstēti un vai ir vērojamas sakarības starp ārstēšanas taktiku un slimības iznākumu.

No iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka specifisko terapiju ar albendazolu gada laikā pēc diagnozes noteikšanas saņēma 70,7% pacientu, tomēr iedziļinoties terapijas shēmās bija redzams, ka daļā gadījumu terapija netika saņemta pilnībā, jo sešus mēnešu nepārtraukta terapija pirmā gada laikā tika nozīmēta tikai 7,8% gadījumu, bet jebkad ārstēšanas laikā sešu mēnešu kurss tika saņemts 15,5% gadījumu. Jābilst, ka šādas terapijas shēmas nevar tikt uzskatītas par optimālām, jo terapijai būtu jābūt sākotnēji trīs līdz seši mēneši un gadījumos, ja parazitārais perēklis nevar tikt radikāli operēts, tai jābūt pastāvīgai (Hemphill et al., 2014; Tamarozzi et al., 2014; Vuitton, 2009). Savukārt no visiem pacientiem, kuriem netika veiktas ķirurģiskas manipulācijas, katru gadu terapiju bija saņēmuši tikai puse pacientu. Tomēr jāpiemin arī, ka pacientiem, kuriem alveolārās ehinokokoze dēļ ir bijusi ķirurģiska iejaukšanās, medikamentoza terapija būtu bijusi jāsaņem vismaz divus gadus (Hemphill et al., 2014; Tamarozzi et al., 2014), tomēr darba gaitā analizētajiem pacientiem šī sakarība netika novērota, kas paaugstina risku slimības recidīviem.

Darba gaitā tika iegūta nozīmīga korelācija starp parazitāta veidu un terapijas ilgumu vienā no parametriem ($p = 0,028$) – *Echinococcus multilocularis* gadījumos pacienti bija saņēmuši vismaz sešu mēnešu ilgu terapiju pirmā ārstēšanas gada laikā, tomēr tālāka sakarība ar kopējo terapijas ilgumu un kursu skaitu vairs netika novērota, kas ir negatīvi, jo inoperablos gadījumos terapijai būtu jābūt ilgstošai, iespējams, pat visu atlikušo mūžu.

Analizējot visu novērošanas laiku, var secināt, ka kursu skaita vidējais aritmētiskais lielums bija 6,0 (SD ± 8,3) un kursu mediāna bija 2, kas ir ļoti maz un jāpiebilst, ka daļa pacientu nekad nebija saņēmuši nevienu terapijas kursu, bet lielākais rādītājs bija 43 kursi terapijas novērojuma perioda laikā un šie galējie dati kopumā norāda uz mūsu veselības aprūpes vājajām vietām. Arī literatūrā ir pieejami dati par līdzīga ilguma terapiju (Steinmetz

et al., 2014), līdzīgi dati arī pētījumā no pediatrikās populācijas (Moroni et al., 2016). Savukārt terapijas kopējā ilguma mediāna bija viens gads, kas ir izteikti mazs. Ir arī vērojama statistiski nozīmīga korelācija starp to, cik ilgi pacients ir novērots un cik gadus saņem terapiju ($p < 0,001$), un lielāku kopējo terapijas kursu skaitu ($p < 0,001$).

Var vērot arī tendenci, ka pēc 2005. gada terapijas kursi vienam pacientam kļūst biežāki, ko varētu skaidrot ar to, ka iespējams ir bijis iemesls, kāpēc speciālistiem ir pieaugušas zināšanas par šo samērā reto parazitozi.

Lai gan ķirurģiska ārstēšana tiek uzskatīta par labāko metodi, jo vienīgi tā iespējama radikāla parazīta evakuācija (Alvela-Suarez et al., 2014; Bildik et al., 2007), no novērošanā esošajiem pacientiem to bija saņēmuši 37,1% pacientu. To varētu skaidrot ar to, ka lielā daļā gadījumu parazitoze jau bija ar komplikētu gaitu un radikāla iejaukšanās vairs nebija iespējama.

Lai vērtētu, cik efektīva ir terapija, tika izmantotas divas metodes – specifisko antivielu titra izmaiņas un cistu stadiju maiņa USG.

Vērtējot antivielu titra izmaiņas, pozitīvu efektu novēroja vairāk kā pusei pacientu – tās izzuda 21,6% pacientu, bet titrs mazinājās 26,7% pacientu. Tika novērota arī statistiski nozīmīga korelācija starp terapijas uzsākšanu pirmā gada laikā un antivielu izzušanu, starp jebkad bijušu sešu mēnešu terapijas kursu un antivielu izzušanu. Pieaugot terapijas ilgumam un kursu skaitam, statistiski nozīmīgi ($p < 0,001$) pieaug antivielu izzušanas varbūtība.

Vērtējot ehinokozes stadijas maiņu kontekstā ar terapiju, varēja vērot nozīmīgu sakarību starp saņemto terapijas kursu skaitu un stadijas mediānu – jo ilgāk tiek saņemta terapija un pieaug terapijas kursu skaits, jo mazāks ir stadijas minimums, kas varētu norādīt uz to, ka ārstēšanai ir pozitīvs efekts, jo mazinās cistu, tātad parazitārā procesa, aktivitāte. Tomēr mazinās arī mediāna, ko izskaidrot ir grūtāk, bet iespējams, ka tas ir saistīts ar iepriekš aprakstītajām terapijas shēmām un ilgumiem, kas bieži vien nevarēja tikt uzskatītas par optimālām, ja tās salīdzina ar literatūrā pieejamo informāciju. Tomēr situācija nav unikāla, jo līdzīgi dati par nepieturēšanos starptautiskām vadlīnijām ir arī no citām valstīm (Nabarro et al., 2015).

Analizējot parazitozes sākotnējo stadiju un kāda tā bija novērošanas perioda beigās, var secināt, ka stadijas pieaugums ir 0,2, kas ir minimāls, bet tomēr var tikt uzskatīts par pozitīvu tendenci. Kā arī var secināt, ka ārstētajiem pacientiem bija vērojams, ka stadija ir ar tendenci paaugstināties, salīdzinot ar neārstētajiem, kur stadijas maiņa nenotika ($p = 0,011$). Minēto var uzskatīt par pozitīvu tendenci, tomēr salīdzinot ar datiem no pieejamās literatūras, rezultātiem vajadzētu būt pārliecinošākiem, jo, piemēram, pieejamajās publikācijās ir minēts, ka pēc 1–2 terapijas gadiem 50–75% 1. stadijas cistu un 30–55% 2. un 3. stadijas cistu bija

kļuvušas neaktīvas vai izzudušas (Nazligul et al., 2015; Stojkoviz et al., 2009). Tomēr arī šeit jāpatur prātā jau iepriekš aprakstītais, kas daļēji arī varētu skaidrot nepārliciecināmo efektu, ka mūsu pētījumā grupā liela daļa pacientu adekvātu terapiju nebija saņēmuši.

Diemžēl citiem USG rādītājiem – aknu lielumam, aknu daivas iesaistei, perēkļu skaitam un izmēriem – nevarēja novērot sakarību ar terapijas parametriem.

Darba gaitā tika mēģināts arī izvērtēt, vai ir sakarība starp ārstēšanu saņēmušiem un nesaņēmušiem pacientiem novērošanas perioda sākumā un beigās un dažādiem asins ainas un aknu bioķīmiskajiem parametriem. Statistiski nozīmīgas atšķirības izrādījās eritrocītu skaitam un sārmainās fosfatāzes lielumam. Ja eritrocītu skaita atšķirības ir grūti izskaidrot un literatūrā arī nav datu par šī rādītāja nozīmīgumu, tad SF mazināšanās ārstētajiem pacientiem ir vērtējams kā pozitīvs rādītājs, jo visticamāk tas nozīmē to, ka mazinās holestāze, iespējams, ka tas saistīts ar parazitāro audu mazināšanos apjomā, kā arī to, ka albendazols neiedarbojas toksiski (dati no pētījuma ar pelēm) (Albani et al., 2015).

Izvērtējot vai ir analīžu parametri, kas varētu norādīt uz lielāku mirstību, kā statistiski nozīmīgi izrādījās paaugstināti EGĀ, SF, GGT un bilirubīna līmeņi, kas var tikt izskaidrots ar to, ka to pieaugumu veicina slimības progresija, jo palielinoties parazitāro audu apjomam, notiek apkārtesošo struktūru, tai skaitā, žultsceļu, nospiešana un infiltrācija, kas rada žults atceses traucējumus un minētie holestātiskie rādītāji pieaug. Kā arī attīstoties žults stāzei, pieaug tās inficēšanās iespēja, kas varētu izskaidrot iekaisuma marķieru, piemēram, EGĀ līmeņa paaugstināšanos. Tādēļ varētu būt apsverama šo parametru iekļaušana diagnostiskos algoritmos.

Atbilstoši norādēm literatūrā, kā iespējamie prognostiskie rādītāji darba gaitā tika izvērtēti arī imunoloģiskie marķieri IL-4 un IL-10. Tika konstatēta statistiski nozīmīga korelācija starp IL-10 līmeņa paaugstināšanos un smagāku slimības gaitu alveolārās ehinokozes gadījumā. Arī literatūrā ir pieejami dati par IL-10 – paaugstināts tā līmenis varētu būt raksturīgs aktīvai infekcijai un tam ir nozīme parazitā izdzīvošanā gan cistiskās (Pang et al., 2014; Mourglia-Ettlin et al., 2011; Shan et al., 2011), gan alveolārās ehinokozes gadījumā (Tuxun et al., 2015). Pētījumā ar pelēm ir dati par to, ka inficētām pelēm IL-10 līmenis bija augstāks nekā veselām pelēm (Pan et al., 2017). Citos pētījumos, kas arī ir ar laboratorijas dzīvniekiem, secināts, ka paaugstināts interleikīna līmenis var liecināt par slimības aktivitāti un hronizāciju (Wang et al., 2014; Hu et al., 2015; Wang et al., 2015). Ir arī pieejami pētījumi, kuros secināts, ka IL-10 līmenis pacientiem, kas sliktāk atbild ķirurģiskai vai farmakoloģiskai terapijai, saglabājas augsts (Naik et al., 2016; Amri et al., 2009). Kā arī ir pieejami dati, kur tiek aprakstīts, ka paaugstināts IL-10 līmenis ir nozīmīgs, atļaujot parazitāram izvairīties no imūnās sistēmas un persistēt saimniekorganismā (Amri et al.,

2009). Līdz ar to var uzskatīt, ka būtu apsverama biežāka šī marķiera izmantošana klīniskajā praksē. IL-4 līmenis pētāmajā pacientu grupā bija zem detekcijas līmeņa, tomēr to varētu arī izskaidrot ar ehinokozes īpatnībām, jo ir pieejami dati par to, ka šīs parazitārās saslimšanas gadījumos interleikīna līmenis varētu būt zemāks, piemēram $\geq 0,39$ pg/mL (Petroni et al., 2015). Līdz ar to ehinokozes gadījumos būtu nepieciešams izmantot vai nu testsistēmas, kurām ir zemāks detekcijas līmenis, vai arī būtu izmantojami citi imunoloģiskie rādītāji. Kā arī svarīgi piebilst, ka šiem imunoloģiskajiem marķieriem varētu būt loma, uzlabojot ehinokozes diagnostiku, tomēr tie nav specifiski šai parazitozei. Līdz ar to, lai tos varētu pilnvērtīgi izmantot, būtu jāizslēdz dažādi faktori, piemēram, pacientu blakussaslimšanas, vecums, kas diemžēl ne vienmēr ir iespējams.

No vienas puses dažādās teritorijās iegūtie dati par riska faktoriem ir līdzīgi pēc būtības, tomēr katrā valstī un teritorijā tiem ir atšķirību nianses.

Balstoties uz iegūtajiem datiem, konstatēts, ka lielākā daļa pacientu bija sievietes, kas ir līdzīgi arī ar citu pētījumu datiem (Acosta-Jamett et al., 2014; Harandi et al., 2011; Wang et al., 2014).

Salīdzinot mūsu pētījumā iegūtos riska faktorus, var secināt, ka līdzīgi dati ir arī citos pētījumos dažādās pasaules vietās.

Kā nozīmīgus var minēt faktorus, kas saistīti ar mājlopu turēšanu un kaušanas paradumiem. Piemēram, fakts, ka ir piederējuši mājlopi Latvijas populācijā izrādījās nozīmīgs riska faktors, līdzīgi minēts arī pētījumā no Turcijas (Akalin et al., 2014). Tomēr no mūsu rezultātiem, izvērtējot dzīvnieku sugu, neviena no dzīvnieku šķirnēm neuzrādīja nozīmīgu risku. Arī “mājlopu kaušana mājas apstākļos” ir nozīmīgs riska faktors, līdzīgi arī pētījumos, kas veikti Čīlē (Acosta-Jamett et al., 2014), Peru (Moro et al., 2008), Argentīnā (Larrieu et al., 2002), Mongolijā (Acosta-Jamett et al., 2014) un Ķīnā (Yuan et al., 2017). Jādomā, ka tas ir saistīts ar iekšējo orgānu izbarošanu suņiem. Vienā no pētījumiem, kas veikts Ķīnā, kas ir ehinokozes endēmiskais reģions, kā nozīmīgs riska faktors tika minēts “nokauto mājlopu iekšējo orgānu izbarošana suņiem” (Wang et al., 2014), līdzīgi dati arī no Peru (Moro et al., 2008) un Argentīnas (Larrieu et al., 2002). No mūsu datiem arī šis neizrādījās nozīmīgs faktors, tomēr šeit būtu jāņem vērā dažādie ikdienas sadzīves paradumi, kas ir izteikti atšķirīgi Latvijā un Ķīnā, un Dienvidamerikas valstīs. Iespējams, ka nozīme ir arī slimības zemajai prevalencei Latvijā, jo anketēšanas laikā, jautājot par to, vai ir redzēti izmainīti dzīvnieku iekšējie orgāni, neviens no pacientiem nebija atbildējuši apstiprinoši. Analizējot dzīves apstākļus, kā nozīmīgs riska faktors izrādījās dzīvošana “lauku sētā” un risks paaugstinās, pieaugot dzīvošanas ilgumam šādos apstākļos, līdzīgi dati ir kādā no meta analītiskajām publikācijām (Posesemi et al., 2016) un arī līdzīga dizaina pētījumā no Argentīnas (Larrieu et

al., 2002) un Indijas (Fomda et al., 2015). Šo faktu varētu skaidrot ar to, ka ilgāk dzīvojot minētajos apstākļos, pieaug ekspozīcijas ilgums un lielāka iespēja inficēties ar apkārtējā vidē esošajām ehinokoku oliņām, kā arī dzīvošana laukos parasti nozīmē arī to, ka ir mājlopi, piemājas dārzs un citi faktori, kas varētu noteikt paaugstinātu risku inficēties.

Daudzos pētījumos kā nozīmīgi tiek minēti dažādi ar mājdzīvniekiem, galvenokārt, suņiem un kaķiem un to turēšanu saistīti faktori. Mūsu pētījumā fakts, ka ir piederējis suns, neizrādījās nozīmīgs riska faktors, kas ir līdzīgi uzsvērts arī pētījumos, kas veikti Irānā (Harandi et al., 2011) un Turcijā (Akalın et al., 2014), turpretim citos avotos, piemēram, Argentīnā (Bingham et al., 2014), tas ir nozīmīgs riska faktors. No mūsu datiem risku palielina dzīvnieku skaits un var secināt, jo vairāk dzīvnieku ir piederējis dzīves laikā, jo lielāks risks. To apstiprina dati par suņu skaitu pētījumā, kas veikts Peru (Alkalın et al., 2014), Pakistānā (Haleem et al., 2018), Argentīnā (Moro et al., 2008) un vairāk kā 5 suņi Ķīnā (Wang et al., 2014; Yang et al., 2006; Li et al., 2015). Nozīmīgi neizrādījās dzīvnieku turēšanas apstākļi, tas, ka suns dzīvo nepieskatīts, kas ir norādīts kā riska faktors vairākos citos pētījumos, piemēram, no Peru (Moro et al., 2008). No mūsu datiem arī fakts, ka pieder brīvi dzīvojošs kaķis var tikt uzskatīts par riska faktoru, tomēr līdzīgus datus literatūrā neatradām. Pētījumos, kas tikuši veikti Čīlē (Acosta-Jamett et al., 2014) un Argentīnā (Larrieu et al., 2002), kā nozīmīgs faktors ir minēts “suņu attārpošanas paradumi”, respektīvi, ja tas netiek darīts regulāri, taču mūsu pētījumā, šis faktors nenorādīja uz statistiski nozīmīgu risku, jo neregulāru attārpošanu atzīmēja gan pacienti, gan kontroles grupas indivīdi.

Dažādos avotos, kā nozīmīgs riska faktors tiek minēts “piemājas dārzs” un “nemazgātu dārzeņu lietošana uzturā”. Visaugstākais risks ir tādiem dārzeņiem, kas parasti netiek termiski apstrādāti, piemēram salātlapas un garšaugi (WHO, 2011; Camps-Bueno et al., 2000; Moro et al., 2008; Larrieu et al., 2002). No mūsu datiem, tas neizrādījās nozīmīgs riska faktors, kas varētu tikt skaidrots ar to, ka Latvija tomēr ir zemi endēmisks reģions šīs parazītozes ziņā un iespējams, ka oliņu koncentrācija nav tik augsta. Kā iespējami riska faktori var tikt atzīmēti brīvā laika paradumi, piemēram, nodarbošanās ar medniecību, arī literatūrā ir pieejami dati par augstāku prevalenci medniekiem un viņu ģimenēm (Li et al., 2015). Kā iespējami nozīmīgu var izdalīt arī ogošanu, lai gan šobrīd pārlicinošu datu par to pieejamajā literatūrā nav.

Savukārt, pētījumā, kas ticis veikts Turcijā, kā nozīmīgs riska faktors minēts “roku mazgāšanas paradumi” (Bakal et al., 2012), līdzīgi dati arī no Ķīnas rietumiem (Yuan et al., 2017), tomēr arī šis faktors mūsu pētījumā, lai gan anketā bija iekļauti jautājumi par roku mazgāšanu pēc kontakta ar mājdzīvniekiem un mājlopiem vai pēc dārza darbiem, nenorādīja uz statistiski nozīmīgu slimības iegūšanas risku.

Viens no pētījumā izvirzītajiem darba mērķiem un uzdevumiem bija noteikt ehinokozes pacientu vidū sastopamās MHC HLA II klases gēnu alēles un to saistību ar slimības smagumu.

Jāpiebilst, ka par ehinokozes attīstību un pacientu imūnģenētiskajiem faktoriem, literatūras dati ir ierobežoti un PubMed datu bāzē izmantojamas bija 10 publikācijas, jo daļa pētījumu nebija pieejami angļu vai krievu valodā, kā arī daļai nebija pieejama pati oriģinālā publikācija. Tādēļ diskusijas daļā autore galvenokārt runās tikai par tām alēlēm, par kurām ir bijuši salīdzināšanai pieejami dati.

Analizējot HLA DRB1 gēnu alēļu sastopamību, var secināt, ka pacientiem ar smagāku cistiskās ehinokozes gaitu biežāk ir sastopamas alēles *17:01 un *07:01. Alēles *07:01 saistība ar paaugstinātu slimības risku ir aprakstīta pētījumā no Ķīnas, bet jāpiebilst, tas gan ir saistībā ar alveolāro ehinokozozi (Mosayebi et al., 2013). Reti sastopamas, tātad varētu būt protektīvas, cistiskās ehinokozes pacientu grupā ir alēles *01:01 un *15:01. Līdzīgi dati par alēles *01:01 protektīvo dabu ir minēti Krievijas (Lukmanova et al., 2011), Lebanonas (Chakhtoura et al., 2007), Saūda Arābijas (Hussein et al., 2012) un Turcijas (Aydinli et al., 2007) pētījumos. Pacientiem ar alveolāro ehinokozozi biežāk sastopamās alēles ir *17:01, *11:01 un *07:01. Par alēli *11:01 jāpiemin, ka pretrunīgi dati ir ar Vācijā veikto pētījumu, kur šī alēle tiek uzskatīta par protektīvu alveolārās ehinokozes gadījumā (Eiermann et al., 1998), līdzīgi dati arī no Turcijas (Aydinli et al., 2007), savukārt no dažādu Eiropas valstīs veikto pētījumu datiem var secināt, ka tai, iespējams, ir protektīvs raksturs cistiskās ehinokozes gadījumā (Eiermann et al., 1998). Alveolārās ehinokozes gadījumā kā protektīva tika izdalīta alēle *01:01. Jāpiebilst, ka dati, kas ir līdzīgi mūsu iegūtajiem, ir no tuvākiem reģioniem, piemēram, Eiropas vai Krievijas, savukārt, daļēji atšķirīgi dati ir no dažādām Āzijas valstīm un iespējams, ka šīs nesakritības ir izskaidrojamas ar ģenētiskām rasu atšķirībām. Darba gaitā tika izanalizētas arī alēļu asociācijas un tika secināts, ka visiem ehinokozes pacientiem kombinācijas *04:01/*11:01, *17:01/*13:01 un *11:01/*13:01 bija saistītas ar smagāku slimības gaitu abās pacientu grupās. Atsevišķi cistiskās ehinokozes grupā tā bija *04:01/*11:01, savukārt alveolārās ehinokozes grupā *17:01/*13:01. Šajā grupā protektīvas alēļu kombinācijas netika konstatētas. Svarīgi piebilst, ka literatūrā dati par alēļu kombinācijām nav pieejami.

Analizējot HLA-DQB1 alēļu sastopamību, var konstatēt, ka cistiskās ehinokozes pacientu grupā nozīmīgi biežāk ir sastopamas alēles *03:02 un *03:01, savukārt alveolārās ehinokozes grupā *05:01. Šeit mūsu datiem pretrunā ir literatūrā pieejamie dati no Irānas, kur šī alēle tieši tiek saistīta ar zemāku cistiskās ehinokozes attīstības risku (Mosayebi et al., 2013), kas varētu būt izskaidrojams ar to, ka šajā populācijā jau varētu būt nozīmīgas

ģenētiskas atšķirības no Latvijas populācijas. Svarīgi piebilst, ka alēlēm *05:01 un *06:02-8 cistiskās ehinokozes gadījumā bija protektīvs efekts, bet alveolārās ehinokozes gadījumā pretēji – to biežāk sastop pacientiem ar smagu slimības gaitu. Analizējot visus ehinokozes pacientus saistībā ar HLA-DQB1 alēļu grupām, tika secināts, ka kombinācijām *03:01/*03:02, *02:01-2/*03:01 un *03:02/*06:02- ir saistība ar smagāku klīnisko ainu, bet kombinācijai *03:01/*06:02-8 varētu būt protektīvs efekts. Analizējot alēļu kombinācijas attiecībā uz pacientu grupām – cistiskās ehinokozes pacientu grupā kombinācijas *02:01-2/*03:01, *03:01/*03:02 un *03:02/*06:02-8 bija saistītas ar smagāku slimības gaitu un tā bija tikai viena kombinācija *03:01/*03:02 alveolārās ehinokozes pacientu grupā.

Analizējot HLA-DQA1 alēļu sastopamību, var konstatēt, ka cistiskās ehinokozes pacientu grupā nozīmīgi biežāk ir sastopama alēle *04:01, bet reti sastopama ir alēle *01:02. Alveolārās ehinokozes pacientu grupā statistiski nozīmīgas alēles atrast neizdevās. Pieejamajos literatūras avotos datu par HLA-DQA1 alēļu saistību ar ehinokokozi nebija. Šeit iegūtie dati varētu tikt izmantoti līdzīgos pētījumos citās Baltijas un arī Eiropas valstīs, kas dotu daudz lielāku datu bāzi iespējamo līdzību un atšķirību konstatēšanai. Runājot par alēļu kombinācijām, tika secināts, ka *01:03/05:01 un *03:01/05:01 bija saistāma ar smagāku slimības norisi abās pacientu grupās un tikai *01:01/02:01 alveolārās ehinokozes pacientu grupā.

Analizējot padziļināti, var secināt, ka cistiskās ehinokozes grupā ar smagāku slimības gaitu, var izdalīt šādus haplotipus: HLA-DRB1*04:01/-DQB1*03:01/-DQA1*03:01, HLA-DRB1*11:01/-DQB1*03:01/-DQA1*05:03. Savukārt alveolārās ehinokozes grupā var izdalīt šādus genotipus: HLA-DRB1*17:01/DQB1*02:01-2/DQA1*01:01, HLA-DRB1*11:01/DQB1*03:01/DQA1*03:01.

Kā protektīvus visās pacientu grupās var izdalīt sekojošus haplotipus: DRB1*15:01/DQB1*06:02-8/DQA1*03:01 un HLA-DRB1*13:01/DQB1*02:01-2/DQA1*05:01.

Darba gaitā ir tikuši pētīti iespējamie uzvedības riska faktori un ģenētiskie riska faktori, tomēr autore gribētu piebilst, ka ne tikai tiem ir nozīme. Slimības attīstībā nenoliedzami ir nozīme arī paša parazīta faktoriem, piemēram, genotipam, kas šajā darbā nav ticis pētīts, bet būtu apsverama šādu datu iegūšana citos perspektīvos pētījumos.

Imūnģenētiskie dati varētu būt nozīmīgi, lai atbilstoši pacienta īpatnībām varētu plānot terapiju, jo šobrīd nav pieejami dati par to, kāds būtu optimālais terapijas ilgums un vai to ir iespējams pārtraukt, neveicinot infekcijas recidīvu. Zināms, ka ir pacienti, kuriem slimība progresē lēni un nerada nopietnas komplikācijas, bet jāpatur prātā, ka ir pacientu grupa, kurai pat neilga terapijas pārtraukšana izraisa strauju parazitārā procesa aktivitātes pieaugumu.

Pētījuma laikā tika konstatēts, ka 31 no 116 pacientiem bija miris, mirušajiem 13 pacientiem kā nāves iemesls tika norādīta ehinokokoze, pieciem pacientiem nāves iemesls varēja būt saistīts ar ehinokokozi, jo kā iemesls tika norādīts ar aknu patoloģiju saistīts iemesls. Tomēr jāņem vērā, ka šis skaitlis varētu izrādīties lielāks, jo iespējams, ka nav tikusi izvērtēta ehinokokozes ietekme uz organismu kopumā un varētu būt, ka, piemēram, gadījumos, kad kā nāves iemesls ir uzrādīta infekcija, ehinokokoze ir bijusi nozīmīgs nāves veicinātājs, ņemot vērā jau iepriekš aprakstītās izmaiņas aknu parametros, kas varēja radīt olbaltumvielu, tai skaitā antivielu, sintēzes traucējumus, vai arī jau minētās interleikīnu izmaiņas, kas var būt saasinājušas infekcijas norisi.

Pētījuma rezultātā var konstatēt, ka pacienta stāvoklim, ko raksturo gan bioķīmiski, gan imūnģenētiski lielumi, ir liela nozīme terapijas efektivitātē, un tos ņemot vērā, jādomā, ka ir iespējams paaugstināt terapijas efektivitāti. Rezultāti arī apstiprina to, ka imūnģenētiskie faktori var dot būtisku ieskatu par slimības gaitu, tai skaitā, parazitārā procesa aktivitāti.

Veiktais pētījums dod nozīmīgu informāciju – ģenētiskās predispozīcijas un imūnās sistēmas iespējamo aizsardzību pret ehinokokozes attīstību. Ir nepieciešams turpināt slimības gaitas molekulāro mehānismu pētījumus, lai nākotnē būtu iespējams prognozēt un paredzēt tās iznākumus, kas nozīmētu, ka tiek piedāvāti jauni līdzekļi un pieejas ārstēšanā, kā arī sagatavotas terapijas iespējas.

SECINĀJUMI

1. Latvijā kā statistiski nozīmīgi riska faktori ehinokokozes iegūšanai izrādījās:
 - 1) dzīvošana lauku sētā, īpaši ilgstoša;
 - 2) fakts, ka piederējuši mājlopi;
 - 3) fakts, ka mājinieki nodarbojas ar medniecību;
 - 4) ir piederējuši suņi un kaķi;
 - 5) suņi un kaķi dzīvo nepieskatīti un ir ēduši mazos grauzējus vai nokauto mājlopu iekšējos orgānus.
2. Lielākas izredzes, ka antivielas ārstēšanas rezultātā būs izzudušas, ja:
 - 1) terapija ir bijusi jau pirmā gada laikā pēc diagnozes noteikšanas;
 - 2) jebkad ir bijis sešu mēnešu terapijas kurss;
 - 3) terapija ir bijusi katru gadu;
 - 4) pieaugot terapijas ilgumam un kursu skaitam, palielinās antivielu izzušanas varbūtība.
3. Terapiju saņēmušajiem pacientiem tiek novērota sakarība, ka cistiskās ehinokokozes stadija ir ar tendenci palielināties.
4. IL-10 līmeņa paaugstināšanās var tikt izmantota kā pazīme, kas var liecināt par smagāku un komplikētu slimības gaitu alveolārās ehinokokozes gadījumā.
5. Lielāku risku nomirt statistiski nozīmīgi pastiprina paaugstināts EGĀ, SF, GGT un bilirubīna līmenis.
6. Cistiskās ehinokokozes gadījumā par smagāku slimības gaitu var liecināt HLA-DRB1 alēles *17:01 un *07:01, DQB1*03:01 un 03:02, DQA1*04:01 un haplotipi HLA-DRB1*04:01/DQB1*03:01/DQA1*03:01, HLA-DRB1*11:01/DQB1*03:01/DQA1*05:01.
7. Alveolārās ehinokokozes gadījumā par smagāku slimības gaitu var liecināt HLA DRB alēles *17:01 un *07:01, DQB1*05:01 un haplotipi HLA-DRB1*17:01/DQB1*02:01-2/DQA1*01:01, HLA-DRB1*11:01/DQB1*03:01/DQA1*01:03 un HLA-DRB1*11:01/DQB1*03:01/DQA1*03:01.
8. Cistiskās ehinokokozes gadījumā par protektīvām var uzskatīt HLA DRB1 alēles *15:01, DQB1*05:01 un *06:02-8, DQA1*01:02, alveolārās ehinokokozes gadījumā par protektīvām var uzskatīt HLA DRB alēles *01:01, *15:01 un *13:01, HLA DQB1*06:02-8, HLA DQA1*01:02 un *05:01.

9. Kā protektīvus visās pacientu grupās var izdalīt šādus haplotipus:
DRB1*15:01/DQB1*06:02-8/DQA1*03:01 un HLA-DRB1*13:01/ DQB1*02:01-
2/DQA1*05:01.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Rekomendācijas par diagnostiku:

- 1) diagnosticējot ehinokokozi, balstoties uz darba rezultātiem un gadījumu definīciju, tiek rekomendēts izmantot gan radioloģisko, gan seroloģisko atradi. Pārlicinoša radioloģiskā atrade diagnostikai ir vērtējama augstāk nekā negatīva seroloģiskā atrade;
- 2) diagnosticējot ehinokokozi, izmantot visas sekojošās metodes: ELISA, IF, IB seroloģiskās diagnostikas metodes, ņemot vērā, ka pirmās divas varētu būt jutīgākas, bet trešā ir specifiskāka. Kā arī jāņem vērā, ka viena negatīva metode neizslēdz diagnozi, un būtu vēlams izmantot visas.

2. Rekomendācijas par ārstēšanu:

- 1) medikamentozā ārstēšana:
 - a) būtu jāuzsāk pēc iespējas ātrāk pēc diagnozes noteikšanas;
 - b) tai būtu jābūt vismaz sešus mēnešus ilgi, ar sekojošu USG datu izvērtēšanu;
 - c) tai būtu jābūt pietiekoši ilgi, ja radikāla parazitā rezekcija nav iespējama, un pretparazitārie medikamenti būtu jālieto visu mūšu.
- 2) ārstēšanas ilguma plānošanā neskaidros gadījumos izmantojama ģenētisko alēļu identificēšana, jo ir pierādīts, ka atsevišķas alēles ir saistāmas ar komplikētāku slimības gaitu;
- 3) ārstēšanas rezultāts jāvērtē kompleksi, izmantojot gan radioloģiskos, gan seroloģiskos, gan imunoloģiskos un imūnģenētiskos datus, un nedrīkst paļauties tikai uz vienu no rādītājiem.

Literatūras saraksts

1. Acosta-Jamett, G., Weitzel, T., Boufana, B., Adones, C., Bahamonde, A., Abarca, K., Craig, P. S., Reiter-Owona, I. 2014. Prevalence and risk factors for echinococcal infection in a rural area of northern Chile: a household-based cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis.* Aug 28; 8(8): e3090. doi: 10.1371/journal.pntd.0003090. eCollection 2014 Aug. PubMed PMID: 25167140; PubMed Central PMCID: PMC4148223.
2. Agudelo Higueta, N. I., Brunetti, E., McCloskey, C. 2016. Cystic echinococcosis. *J Clin Microbiol.* Mar; 54(3): 518–523. doi: 10.1128/JCM.02420-15. Epub 2015 Dec 16. Review. PubMed PMID: 26677245; PubMed Central PMCID: PMC4767951.
3. Ahmad, B. S., Afzal, A., Ashraf, P., Abubakar, S. A., Munir, A. 2018. Manifestation of hydatid cyst of liver with pancreatitis, cholangitis and jaundice: A case report. *J Pak Med Assoc.* Jul; 68(7): 109–1099.
4. Ahmadi, N. A., Badi, F. 2011. Human hydatidosis in Tehran, Iran: a retrospective epidemiological study of surgical cases between 1999 and 2009 at two university medical centers. *Trop Biomed.* Aug; 28(2): 450–456. PubMed PMID: 22041768.
5. Akalin, S., Kutlu, S. S., Caylak, S. D., Onal, O., Kaya, S., Bozkurt, A. I. 2014. Seroprevalence of human cystic echinococcosis and risk factors in animal breeders in rural communities in Denizli, Turkey. *J Infect Dev Ctries.* Sep 12; 8(9): 1188–1194. doi: 10.3855/jidc.4343. PubMed PMID: 25212084.
6. Akcam, A. T., Ulku, A., Koltas, I. S., Izol, V., Bicer, O. S., Kilicbagir, E., Sakman, G., Poyrazoglu, H., Erman, T., Aridogan, I. A., Parsak, C. K., Inal, M., Iskit, S. 2014. Clinical characterization of unusual cystic echinococcosis in southern part of Turkey. *Ann Saudi Med.* Nov-Dec; 34(6): 508–516. doi: 10.5144/0256-4947.2014.508. PubMed PMID: 25971825; PubMed Central PMCID: PMC6074578.
7. Akkaya, H., Akkaya, B., Gönülcü, S. 2015. Hydatid disease involving some rare sites in the body. *Turkiye Parazitol Derg.* Mar; 39(1): 78–82. doi: 10.5152/tpd.2015.3669. PubMed PMID: 25917591.
8. Albani, C. M., Pensel, P. E., Elissondo, N., Gambino, G., Elissondo, M. C. 2015. In vivo activity of albendazole in combination with thymol against *Echinococcus multilocularis*. *Vet Parasitol.* Sep 15; 212(3-4): 193–199. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.06.030. Epub 2015 Jul 10. PubMed PMID: 26190130.
9. Al-Ghoury, A. B., El-Hamshary, E. M., Azazy, A. A., Hussein, E. M., Rayan, H. Z. 2010. HLA class II alleles: susceptibility or resistance to cystic echinococcosis in Yemeni patients. *Parasitol Res.* Jul; 107(2): 355–361. doi: 10.1007/s00436-010-1868-0. Epub 2010 Apr 28. PubMed PMID: 20424860.
10. Alvela-Suárez, L., Velasco-Tirado, V., Belhassen-Garcia, M., Novo-Veleiro, I., Pardo-Lledías, J., Romero-Alegria, A., Pérez del Villar, L., Valverde-Merino, M. P., Cordero-Sánchez, M. 2014. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg.* May; 90(5): 819–822. doi: 10.4269/ajtmh.13-0059. Epub 2014 Mar 10. PubMed PMID: 24615131; PubMed Central PMCID: PMC4015571.
11. Amano, T., Hayashi, S., Nishida, T., Matsubara, T., Takahashi, K., Nakamatsu, D., Tomimaru, Y., Yamamoto, M., Nakajima, S., Fukui, K., Tamura, H., Adachi, S., Dono, K., Inada, M. 2018. Alveolar echinococcosis mimicking a hepatic neoplasm with lymph node metastasis: A case report. *Case Rep Gastroenterol.* Oct 2; 12 (3): 587–596. doi: 10.1159/000492461.
12. Ammann, R. W., Stumpe, K. D., Grimm, F., Deplazes, P., Huber, S., Bertogg, K., Fischer, D. R., Müllhaupt, B. 2015. Outcome after discontinuing long-term benzimidazole treatment in 11 patients with non-resectable alveolar echinococcosis with negative FDG-PET/CT and anti-EmII/3-10 serology. *PLoS Negl Trop Dis.* Sep 21; 9(9): e0003964. doi:

- 10.1371/journal.pntd.0003964. eCollection 2015. PubMed PMID: 26389799; PubMed Central PMCID: PMC4577091.
13. Amri, M., Mezioug, D., Touil-Boukoffa, C. 2009. Involvement of IL-10 and IL-4 in evasion strategies of *Echinococcus granulosus* to host immune response. *Eur Cytokine Netw.* Jun; 20(2): 63–68. doi: 10.1684/ecn.2009.0154. PubMed PMID: 19541591.
 14. Apaydin, T., Başaran, C. 2018. A giant cystic echinococcosis of the lung in East Turkey. *Ann Med Surg (Lond).* Oct 12; 36: 5–53. doi: 10.1016/j.amsu.2018.10.009.
 15. Aribas, O. K., Kanat, F., Gormus, N., Turk, E. 2002. Pleural complications of hydatid disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Mar; 123(3): 492–497. PubMed PMID: 11882820.
 16. Atanasov, G., Benckert, C., Thelen, A., Tappe, D., Frosch, M., Teichmann, D., Barth, T. F., Wittekind, C., Schubert, S., Jonas, S. 2013. Alveolar echinococcosis-spreading disease challenging clinicians: a case report and literature review. *World J Gastroenterol.* Jul 14; 19(26): 4257–4261. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4257. Review. PubMed PMID: 23864792; PubMed Central PMCID: PMC3710431.
 17. Avdaj, A., Namani, S. 2014. Surgical treatment of hepatic echinococcosis in Prizren (Kosovo). *Ann Med Surg (Lond).* Aug 28; 3(4): 130–133. doi: 10.1016/j.amsu.2014.06.001. eCollection 2014 Dec. PubMed PMID: 25568800; PubMed Central PMCID: PMC4284450.
 18. Aydinli, B., Ozturk, G., Arslan, S., Kantarci, M., Tan, O., Ahiskalioglu, A., Özden, K., Colak, A. 2015. Liver transplantation for alveolar echinococcosis in an endemic region. *Liver Transpl.* Aug; 21(8): 1096–1102. doi: 10.1002/lt.24195. PubMed PMID: 26074280.
 19. Aydinli, B., Pirim, I., Polat, K. Y., Gursan, N., Atamanalp, S. S., Ezer, M., Donmez, R. 2007. Association between hepatic alveolar echinococcosis and frequency of human leukocyte antigen class I and II alleles in Turkish patients. *Hepatol Res.* Oct; 37(10): 806–810. Epub 2007 Jun 15. PubMed PMID: 17573956.
 20. Ayles, H. M., Lou, B. S. 2012. *Handbook of Liver Disease*, 3d ed. Hepatic abscesses and Cysts. Chapter 28, 363–379. Saunders, Elsevier Inc.
 21. Azab, M. E., Bishara, S. A., Helmy, H., Oteifa, N. M., El-Hoseiny, L. M., Ramzy, R. M., Ahmed, M. A. 2004. Association of some HLA-DRB1 antigens with *Echinococcus granulosus* specific humoral immune response. *J Egypt Soc Parasitol.* Apr; 34(1): 183–196. PubMed PMID: 15125526.
 22. Bakal, U., Kazez, A., Akyol, M., Kocakoc, E., Simsek, S. 2012. A portable ultrasound based screening study on the prevalence and risk factors of cystic echinococcosis in primary school children in East Turkey. *Acta Trop.* Aug; 123(2): 91–95. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.03.011. Epub 2012 Apr 16. PubMed PMID: 22531011.
 23. Bakiri, A. H., Mingomataj, E. C. 2010. Parasites induced skin allergy: a strategic manipulation of the host immunity. *J Clin Med Res.* Dec 11; 2(6): 247–255. doi: 10.4021/jocmr456w. PubMed PMID: 22043257; PubMed Central PMCID: PMC3194028.
 24. Baldi, A., Rossiello, L., Rossiello, R., et al. 2002. Echinococcal cysts with primary cutaneous localization. *Br J Dermatol* 147: pp. 807.
 25. Bardonnnet, K., Vuitton, D. A., Grenouillet, F., Manton, G. A., Delabrousse, E., Blagosklonov, O., Miguet, J. P., Bresson-Hadni, S. 2013. 30-yr course and favorable outcome of alveolar echinococcosis despite multiple metastatic organ involvement in a non-immune suppressed patient. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* Jan 2; 12:1. doi: 10.1186/1476-0711-12-1. PubMed PMID: 23281596; PubMed Central PMCID: PMC3564901.
 26. Batçık, O. E., Öğrenci, A., Koban, O., Ekşi, M. Ş., Bilge, T. 2016. Cerebral alveolar echinococcosis concomitant with liver and lung lesions in a young adult patient: Case report and literature review. *Turkiye Parazitol Derg.* Sep; 40(3): 169–171. doi: 10.5152/tpd.2016.4624. PubMed PMID: 27905289.
 27. Bece, F., Pomoni, A., Uldry, E., Halkic, N., Yan, P., Meuli, R., Schmidt, S. 2014. Alveolar

- echinococcosis of the liver: diffusion-weighted MRI findings and potential role in lesion characterisation. *Eur J Radiol.* Apr; 83(4): 625–631. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.12.025. Epub 2014 Jan 7. PubMed PMID: 24457140.
28. Ben Nour, N., Nuñez, S., Gianinazzi, C., Gorcii, M., Müller, N., Nouri, A., Babba, H., Gottstein, B. 2008. Assessment of Echinococcus granulosus somatic protoscolex antigens for serological follow-up of young patients surgically treated for cystic echinococcosis. *J Clin Microbiol.* May; 46(5): 1631–1640. doi: 10.1128/JCM.01689-07. Epub 2008 Mar 26. PubMed PMID: 18367566; PubMed Central PMCID: PMC2395101.
 29. Bhutani, N., Kajal, P. 2018. Hepatic echinococcosis: A review. *Ann Med Surg (Lond).* Nov 2; 36: 99–105. doi: 10.1016/j.amsu.2018.10.032. eCollection 2018 Dec.
 30. Bildik, N., Cevik, A., Altintas, M., Ekinçi, H., Canberk, M., Gülmen, M. 2007. Efficacy of preoperative albendazole use according to months in hydatid cyst of the liver. *J Clin Gastroenterol.* 41(3): 312–316.
 31. Bingham, G. M., Budke, C. M., Larrieu, E., Del Carpio, M., Mujica, G., Slater, M. R., Moguillansky, S. 2014. A community-based study to examine the epidemiology of human cystic echinococcosis in Rio Negro Province, Argentina. *Acta Trop.* Aug; 136: 81–88. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.04.005. Epub 2014 Apr 15. PubMed PMID: 24742907.
 32. Bogitsh, B. J., Oeltmann, T. O., Carter, C. E. 2005. *Human Parasitology*. 3rd ed. Saint Luis, US: Academic Press.
 33. Botezatu, C., Mastalier, B., Patrascu, T. 2018. Hepatic hydatid cyst – diagnose and treatment algorithm. *J Med Life.* Jul-Sep; 11(3): 203–209. doi: 10.25122/jml-2018-0045.
 34. Branci, S., Ewertsen, C., Thybo, S., Nielsen, H. V., Jensen, F., Wettergren, A., Larsen, P. N., Bygbjerg, I. C. 2012. Cystic echinococcosis of the liver: experience from a Danish tertiary reference center (2002-2010). *J Travel Med.* Jan-Feb; 19(1): 28–34. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00577.x. Epub 2011 Dec 8. PubMed PMID: 22221809.
 35. Brundu, D., Piseddu, T., Stegel, G., Masu, G., Ledda, S., Masala, G. 2014. Retrospective study of human cystic echinococcosis in Italy based on the analysis of hospital discharge records between 2001 and 2012. *Acta Trop.* Dec; 140: 91–96. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.08.011. Epub 2014 Aug 19. PubMed PMID: 25149351.
 36. Brunetti, E., Tamarozzi, F., Macpherson, C., Filice, C., Piontek, M. S., Kabaalioglu, A., Dong, Y., Atkinson, N., Richter, J., Schreiber-Dietrich, D., Dietrich, C. F. 2018. Ultrasound and cystic echinococcosis. *Ultrasound Int Open.* Sep; 4(3): E70–E78. doi: 10.1055/a-0650-3807.
 37. Brunetti, E., White, C. A. 2012. Cestode Infestations. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2012.06.01, Volume 26, Issue 2, Pages 421–435.
 38. Brunetti, E., Vuitton, D. A. 2010. Writing Panel for the WHO-IWGE. *Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Cystic and Alveolar Echinococcosis in Humans.* *Acta Trop.* 114: 1–16.
 39. Campos-Bueno, A., López-Abente, G., Andrés-Cercadillo, A. M. 2000. Risk factors for Echinococcus granulosus infection: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* Mar; 62(3): 329–334. PubMed PMID: 11037773.
 40. Cappello, E., Cacopardo, B., Caltabiano, E., Li Volsi, S., Chiara, R., Sapienza, M., Nigro, L. 2013. Epidemiology and clinical features of cystic hydatidosis in Western Sicily: a ten-year review. *World J Gastroenterol.* Dec 28; 19(48): 9351–9358. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9351. PubMed PMID: 24409062; PubMed Central PMCID: PMC3882408.
 41. Chaâbane-Banaoues, R., Oudni-M'rad, M., Cabaret, J., M'rad, S., Mezhoud, H., Babba, H. 2015. Infection of dogs with Echinococcus granulosus: causes and consequences in an hyperendemic area. *Parasit Vectors.* Apr 17; 8: 231. doi: 10.1186/s13071-015-0832-3. PubMed PMID: 25888846; PubMed Central PMCID: PMC4422137.
 42. Chakhtoura, M., Al-Awar, G., Abdelnoor, A. M. 2007. Human leukocyte antigen (HLA)

- associations, antibody titers and circulating immune complexes in patients with cystic echinococcosis. *Acta Parasitologica*, 52(4), 414–418; ISSN 1230-2821.
43. Chang, A. H., Blackburn, B. G., Hsieh, M. H. 2016. *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed. 17, 421–446. Saunders, Elsevier.
 44. Choi, H., Park, J. Y., Kim, J. H., Moon du, G., Lee, J. G., Bae, J. H. 2014. Primary renal hydatid cyst: mis-interpretation as a renal malignancy. *Korean J Parasitol*. Jun; 52(3): 295–298. doi: 10.3347/kjp.2014.52.3.295. Epub 2014 Jun 26. PubMed PMID: 25031471; PubMed Central PMCID: PMC4096642.
 45. Cooper, L. T., Knowlton, K. U. 2015. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed. 67, 1589–1602. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
 46. Dakkak, A. 2010. Echinococcosis/hydatidosis: a severe threat in Mediterranean countries. *Vet Parasitol*. Nov 24; 174(1-2): 2–11. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.08.009. Epub 2010 Aug 20. Review. PubMed PMID: 20888694.
 47. Da Silva, A. M. 2010. Human echinococcosis: a neglected disease. *Gastroenterol Res Pract*. pii: 583297. doi: 10.1155/2010/583297. Epub 2010 Aug 31. PubMed PMID: 20862339; PubMed Central PMCID: PMC2939407.
 48. Del Brutto, O. H., Figueroa, J. J., Garcia, H. H. 2017. *Youmans and Winn Neurological Surgery*, 242–251, Saunders, Elsevier.
 49. Dopchiz, M. C., Elissondo, M. C., Andresiuk, M. V., Maiorini, E., Gutiérrez, A. M., Muzulin, P. M., Rosenzvit, M. C., Lavallén, C. M., Denegri, G. 2009. Pediatric hydatidosis in the south-east of the Buenos Aires province, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. Apr-Jun; 41(2): 105–111. PubMed PMID: 19623901.
 50. Dulger, A. C., Esen, R., Begenik, H., Aytemiz, E., Demirtas, L., Aslan, M. 2012. Alveolar echinococcosis of the liver: a single center experience. *Pol Arch Med Wewn*. 122(4): 133–138. Epub 2012 Mar 13. PubMed PMID: 22415340.
 51. ECDC. EU case definitions. Pieejams: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=19>
 52. Eckert, J., Gemmel, M. A., Meslin, F. X., Pawlowski, W. Z. 2001. *WHO/OIE Manual of Echinococcosis in Human and Animals: a Public Health Problem of Global Concern*. WHO/OIE.
 53. EFSA (European Food Safety Authority), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2013. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2011. *EFSA Journal*. 11(4): 3129, 250pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3129.
 54. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2015. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2014. *EFSA Journal*. 13(12): 4329, 190 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4329.
 55. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2016. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA Journal*. 14(12): 4634, 231 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4634.
 56. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), 2015. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food borne outbreaks in 2013. *EFSA Journal*. 13(1): 3991, 165 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.3991 .
 57. Eiermann, T. H., Bettens, F., Tiberghien, P., Schmitz, K., Beurton, I., Bresson-Hadni, S., Ammann, R. W., Goldmann, S. F., Vuitton, D. A., Gottstein, B., Kern, P. 1998. *HLA and Alveolar Echinococcosis*. Tissue Antigens. Aug; 52(2): 124–129. PubMed PMID: 9756400.

58. Esmat, G., Zayed, N. 2012. *Zakim & Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 6th ed. Parasitic Liver Disease. Chapter 35, 644–655. Saunders, Elsevier Inc.
59. Farrokh, D., Zandi, B., Pezeshki Rad, M., Tavakoli, M. 2015. Hepatic alveolar echinococcosis. *Arch Iran Med*. Mar; 18(3): 199–202. doi: 0151803/AIM.0013. PubMed PMID: 25773697.
60. Filippou, D., Tselepis, D., Filippou, G., Papadopoulos, V. 2007. Advances in liver echinococcosis: diagnosis and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Feb; 5(2): 152–159. Epub 2006 Dec 6. Review. PubMed PMID: 17157079.
61. Fischer, P. R., Cabada, M. M., White, A. C. 2016. *Textbook of Pediatrics*, 20th Ed., Chapter 304, 1753–1756.e1. Elsevier, Inc.
62. Fomda, B. A., Khan, A., Thokar, M. A., Malik, A. A., Fazili, A., Dar, R. A., Sharma, M., Malla, N. 2015. Sero-epidemiological survey of human cystic echinococcosis in Kashmir, North India. *PLoS One*. Apr 27; 10(4): e0124813. doi: 10.1371/journal.pone.0124813. eCollection 2015. PubMed PMID: 25915867; PubMed Central PMCID: PMC4411056.
63. Franquet, T. 2015. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, Pulmonary Infections in Adults*. 6th ed. Chapter 12, 246–266.e2, Elsevier Limited.
64. Fritsche, T. R., Pritt, B. S. 2017. *Medical Parasitology*. In: McPherson, R. A., Pincus, M. R., eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 1231–1283. e3.
65. Geramizadeh, B., Baghernezhad, M. 2016. Hepatic alveolar hydatid cyst: A brief review of published cases from Iran in the last 20 years. *Hepat Mon*. Sep 11; 16(10): e38920. eCollection 2016 Oct. Review. PubMed PMID: 27882065; PubMed Central PMCID: PMC5116105.
66. Geramizadeh, B., Nikeghbalian, S., Malekhosseini, S. A. 2012. Alveolar echinococcosis of the liver: report of three cases from different geographic areas of Iran. *Hepat Mon*. Sep; 12(9): e6143. doi: 10.5812/hepatmon.6143. Epub 2012 Sep 5. PubMed PMID: 23087758; PubMed Central PMCID: PMC3475026.
67. Gholami, S., Tanzifi, A., Sharif, M., Daryani, A., Rahimi, M. T., Mirshafiee, S., Sarvi, S. 2018. Demographic aspects of human hydatidosis in Iranian general population based on serology: A systematic review and meta-analysis. *Vet World*. Nov; 11(10): 1385–1396. doi: 10.14202/vetworld.2018.
68. Giorgio, A., Calisti, G., de Stefano, G., Farella, N., Scognamiglio, U., Giorgio, V. 2012. Percutaneous treatment of hydatid liver cysts: an update. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. Dec 1; 7(3): 231–236. Review. PubMed PMID: 23061784.
69. Giorgio, A., Tarantino, L., de Stefano, G., Francica, G., Mariniello, N., Farella, N., Perrotta, A., Aloisio, V., Esposito, F. 2001. Hydatid liver cyst: an 11-year experience of treatment with percutaneous aspiration and ethanol injection. *J Ultrasound Med*. Jul; 20(7): 729–738. PubMed PMID: 11444731.
70. Giraudoux, P., Mouzon, P., Knapp, J., et al. 2010. Epidemiology trends of human alveolar echinococcosis in France-Comte from 1980 to 2010. *Epidemiology of Alveolar Echinococcosis in Europe*, Nancy, France, December 8–9, 2010. Abstracts. Pieejams: www.echino.eu.
71. Goja, S., Saha, S. K., Yadav, S. K., Tiwari, A., Soin, A. S. 2018. Surgical approaches to hepatic hydatidosis ranging from partial cystectomy to liver transplantation. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. Aug; 22(3): 208–215. doi: 10.14701/ahbps.2018.22.3.208.
72. Gomez, I. Gavara, C., López-Andújar, R., Belda Ibáñez, T., Ramia Ángel, J. M., Moya Herraiz, Á., Orbis Castellanos, F., Pareja Ibars, E., San Juan Rodríguez, F. 2015. Review of the treatment of liver hydatid cysts. *World J Gastroenterol*. Jan 7; 21(1): 124–131. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.124. Review. PubMed PMID: 25574085; PubMed Central PMCID: PMC4284328.
73. Gore, R. M., Levine, M. S. *High-Yield Imaging: Gastrointestinal, Hepatic Echinococcal Disease*. 615–617.

74. Gottstein, B. 2010. Current facts and trends in human alveolar echinococcosis. *Epidemiology of Alveolar Echinococcosis in Europe*, Nancy, France, December 8–9, 2010. Abstracts. Pieejams: www.echino.eu.
75. Gottstein, B., Stojkovic, M., Vuitton, D. A., Millon, L., Marcinkute, A., Deplazes, P. 2015. Threat of alveolar echinococcosis to public health – a challenge for Europe. *Trends Parasitol.* Sep; 31(9): 407–412. doi: 10.1016/j.pt.2015.06.001. Epub 2015 Jun 23. Review. PubMed PMID: 26115902.
76. Graeter, T., Kratzer, W., Oeztuerk, S., Haenle, M. M., Mason, R. A., Hillenbrand, A., Kull, T., Barth, T. F., Kern, P., Gruener, B. 2016. Proposal of a computed tomography classification for hepatic alveolar echinococcosis. *World J Gastroenterol.* Apr 7; 22(13): 3621–3631. doi: 10.3748/wjg.v22.i13.3621. PubMed PMID: 27053854; PubMed Central PMCID: PMC4814648.
77. Hajipirloo, H. M., Bozorgomid, A., Alinia, T., Tappeh, Kh. H., Mahmodlou, R. 2013. Human cystic echinococcosis in west azerbaijan, northwest iran: a retrospective hospital based survey from 2000 to 2009. *Iran J Parasitol.* Apr; 8(2): 323–326. PubMed PMID: 23914247; PubMed Central PMCID: PMC3724159.
78. Haleem, S., Niaz, S., Qureshi, N. A., Ullah, R., Alsaïd, M. S., Alqahtani, A. S., Shahat, A. A. 2018. Incidence, risk factors, and epidemiology of cystic echinococcosis: A complex socioecological emerging infectious disease in Khyber Pakhtunkhwa, province of Pakistan. *Biomed Res Int.* Sep 12; 2018: 5042430. doi: 10.1155/2018/5042430.
79. Hämäläinen, S., Kantele, A., Arvonen, M., Hakala, T., Karhukorpi, J., Heikkinen, J., Berg, E., Vanamo, K., Tyrväinen, E., Heiskanen-Kosma, T., Oksanen, A., Lavikainen, A. 2015. An autochthonous case of cystic echinococcosis in Finland, *Euro Surveill.* 20(42). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.42.30043. PubMed PMID: 26538367.
80. Hand, J., Huprikar, S. 2015. Liver transplantation for alveolar echinococcosis: Acceptable when necessary but is it preventable? *Liver Transpl.* Aug; 21(8): 1013–1015. doi: 10.1002/lt.24197. PubMed PMID: 26077173.
81. Harandi, M. F., Moazezi, S. S., Saba, M., Grimm, F., Kamyabi, H., Sheikhzadeh, F., Sharifi, I., Deplazes, P. 2011. Sonographical and serological survey of human cystic echinococcosis and analysis of risk factors associated with seroconversion in rural communities of Kerman, Iran. *Zoonoses Public Health.* Dec; 58(8): 582–588. doi: 10.1111/j.1863-2378.2011.01407.x. Epub 2011 May 6. PubMed PMID: 21824361.
82. Hemphill, A., Stadelmann, B., Rufener, R., Spiliotis, M., Boubaker, G., Müller, J., Müller, N., Gorgas, D., Gottstein, B. 2014. Treatment of echinococcosis: albendazole and mebendazole--what else? *Parasite.* 21:70. doi: 10.1051/parasite/2014073. Epub 2014 Dec 22. Review. PubMed PMID: 25526545; PubMed Central PMCID: PMC4271654.
83. Hernandez-Gonzalez, A., Santivanez, S., Garcia, H. H., Rodriguez, S., Munoz, S., Ramos, G., et al. 2012. Improved serodiagnosis of cystic echinococcosis using the new recombinant 2B2t antigen. *PLoS Negl Trop Dis.* 6(7): e1714. doi: 10.1371/journal.pntd.0001714.
84. Herrador, Z., Siles-Lucas, M., Aparicio, P., Lopez-Velez, R., Gherasim, A., Garate, T., Benito, A. 2016. Cystic echinococcosis epidemiology in Spain based on hospitalization records, 1997-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* Aug 22; 10(8): e0004942. doi: 10.1371/journal.pntd.0004942. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27547975; PubMed Central PMCID: PMC4993502.
85. <http://www.who.int/echinococcosis/epidemiology/eng>
86. Hu, D., Song, X., Xie, Y., Zhong, X., Wang, N., Zheng, Y., Gu, X., Wang, T., Peng, X., Yang, G. 2015. Molecular insights into a tetraspanin in the hydatid tapeworm *Echinococcus granulosus*. *Parasit Vectors.* Jun 10; 8: 311. doi: 10.1186/s13071-015-0926-y. PubMed PMID: 26055542; PubMed Central PMCID: PMC4464875.
87. Hussein, E. M., Al-Mohammed, H. I., Al-Mulhim, A. S., Aboulmagd, E. 2012. HLA class II DRB1 resistance and susceptible markers in hydatidosis Saudi patients in association to the

- clinical course and gender. *J Egypt Soc Parasitol.* Dec; 42(3): 573–582. PubMed PMID: 23469632.
88. Jordanova, D. P., Harizanov, R. N., Kaftandjiev, I. T., Rainova, I. G., Kantardjiev, T. V. 2015. Cystic echinococcosis in Bulgaria 1996-2013, with emphasis on childhood infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Jul; 34(7): 1423–1428. doi: 10.1007/s10096-015-2368-z. Epub 2015 Apr 12. PubMed PMID: 25864190.
 89. Junghanss, T., da Silva, A. M., Horton, J., Chiodini, P. L., Brunetti, E. 2008. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *Am J Trop Med Hyg.* Sep; 79(3): 301–311. Review. PubMed PMID: 18784219.
 90. Kern, P., Ammon, A., Kron, M., Sinn, G., Sander, S., Petersen, L. R., Gaus, W., Kern, P. 2004. Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. *Emerg Infect Dis.* Dec; 10(12): 2088–2093. PubMed PMID: 15663843; PubMed Central PMCID: PMC3323393.
 91. Kern, P., Bardonnnet, K., Renner, E., Auer, H., Pawlowski, Z., Ammann, R. W., Vuitton, D. A., Kern, P. 2003. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982–2000. *Emerg Infect Dis.* Mar; 9(3): 343–349. PubMed PMID: 12643830; PubMed Central PMCID: PMC2958541.
 92. Kern, P., Wen, H., Sato, N., Vuitton, D. A., Gruener, B., Shao, Y., Delabrousse, E., Kratzer, W., Bresson-Hadni, S. 2006. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitol Int.* 55 Suppl: 283–287. Epub 2005 Dec 15. Review. PubMed PMID: 16343985.
 93. Khan, A., Zahoor, S., Ahmed, H., Malik, U., Butt, R. A., Muzam, M. S., Kilinc, S. G., Noor, N., Zahoor, S., Afzal, M. S., Mansur, H., Irum, S., Simsek, S. 2018. A retrospective analysis on the cystic echinococcosis cases occurred in Northeastern Punjab Province, Pakistan. *Korean J Parasitol.* Aug; 56(4): 385–390. doi: 10.3347/kjp.2018.56.4.385.
 94. Kim, A. Y., Chung, R. T. 2016. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th ed. Bacterial, Parasitic, and Fungal Infections of the Liver, Including Liver Abscesses. Chapter 84, 1374–1392.e4. Saunders, Elsevier Inc.
 95. Kim, K., Weiss, L. M., Tanowitz, H. B. 2016. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 6th ed. 39, 682–698.e8. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
 96. Kolářová, L., Matějů, J., Hrdý, J., Kolářová, H., Hozáková, L., Žampachová, V., Auer, H., Stejskal, F. 2015. Human alveolar echinococcosis, Czech Republic, 2007-2014. *Emerg Infect Dis.* Dec; 21(12): 2263–2265. doi: 10.3201/eid2112.150743. PubMed PMID: 26583699; PubMed Central PMCID: PMC4672410.
 97. Köroğlu, M., Erol, B., Gürses, C., Türkbey, B., Baş, C. Y., Alparslan, A. Ş., Köroğlu, B. K., Toslak, İ. E., Çekiç, B., Akhan, O. 2014. Hepatic cystic echinococcosis: percutaneous treatment as an outpatient procedure. *Asian Pac J Trop Med.* Mar; 7(3): 212–215. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60023-7. PubMed PMID: 24507642.
 98. Kratzer, W., Gruener, B., Kaltenbach, T. E., Ansari-Bitzenberger, S., Kern, P., Fuchs, M., Mason, R. A., Barth, T. F., Haenle, M. M., Hillenbrand, A., Oeztuerk, S., Graeter, T. 2015. Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: Echinococcosis multilocularis Ulm classification-ultrasound. *World J Gastroenterol.* Nov 21; 21(43): 12392–12402. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12392. PubMed PMID: 26604646; PubMed Central PMCID: PMC4649122.
 99. Larrieu, E. J., Costa, M. T., del Carpio, M., Moguillansky, S., Bianchi, G., Yadon, Z. E. 2002. A case-control study of the risk factors for cystic echinococcosis among the children of Rio Negro province, Argentina. *Ann Trop Med Parasitol.* Jan; 96(1): 43–52. PubMed PMID: 11989533.
 100. Lev-Tzion, R., Goldbart, A. D. 2012. Endobronchial echinococcosis presenting as non-resolving pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* Jul; 47(7): 716–718. doi: 10.1002/ppul.21597. Epub 2011 Dec 7. PubMed PMID: 22162447; PubMed Central PMCID: PMC3307883.

101. Lewin-Smith, M. R., Neafie, R. C. 2015. *Pathology of Infectious Diseases, Helminth Infections*. 27, 575–609. Saunders, Elsevier Inc.
102. Li, D., Gao, Q., Liu, J., Feng, Y., Ning, W., Dong, Y., Tao, L., Li, J., Tian, X., Gu, J., Xin, D. 2015. Knowledge, attitude, and practices (KAP) and risk factors analysis related to cystic echinococcosis among residents in Tibetan communities, Xiahe County, Gansu Province, China. *Acta Trop*. Jul; 147: 17–22. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.02.018. Epub 2015 Mar 7. PubMed PMID: 25757370; PubMed Central PMCID: PMC4441730.
103. Liu, W., Delabrousse, É., Blagosklonov, O., Wang, J., Zeng, H., Jiang, Y., Wang, J., Qin, Y., Vuitton, D. A., Wen, H. 2014. Innovation in hepatic alveolar echinococcosis imaging: best use of old tools, and necessary evaluation of new ones. *Parasite*. 21:74. doi: 10.1051/parasite/2014072. Epub 2014 Dec 23. Review. PubMed PMID: 25531446; PubMed Central PMCID: PMC4273719.
104. Lukmanova, G. I., Gumerov, A. A., Elicheva, Z. M., Lukmanova, L. I. 2011. Distribution of HLA specificity frequencies in patients with cystic echinococcosis. *Med Parazitol (Mosk)*. Oct-Dec; (4):14–16. Russian. PubMed PMID: 22308705.
105. Madhusudhan, K. S., Srivastava, D. N., Dash, N. R., Venuthurimilli, A., Sharma, R., Gamanagatti, S., Gupta, A. K. 2015. Alveolar echinococcosis of liver: a diagnostic problem in a nonendemic area. *Curr Probl Diagn Radiol*. Mar-Apr; 44(2): 221–226. doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.08.006. Epub 2014 Nov 18. PubMed PMID: 25795033.
106. Mandal, S., Mandal, M. D. 2012. Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Asian Pac J Trop Med*. Apr; 5(4): 253–260. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60035-2. Review. PubMed PMID: 22449514.
107. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2015. 8th ed. Canada: Elsevier Inc. 3227–3236.e1.
108. Manzano-Román, R., Sánchez-Ovejero, C., Hernández-González, A., Casulli, A., Siles-Lucas, M. 2015. Serological diagnosis and follow-up of human cystic echinococcosis: A new hope for the future? *Biomed Res Int*. 428205. doi: 10.1155/2015/428205. Epub 2015 Oct 4. Review. PubMed PMID: 26504805; PubMed Central PMCID: PMC4609352.
109. Marcinkutė, A., Šarkūnas, M., Moks, E., Saarma, U., Jokelainen, P., Bagrade, G., Laivacuma, S., Strupas, K., Sokolovas, V., Deplazes, P. 2015. Echinococcus infections in the Baltic region. *Vet Parasitol*. Oct 30; 213(3-4): 121–131. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.07.032. Epub 2015 Jul 31. Review. PubMed PMID: 26324242.
110. Mariconti, M., Bazzocchi, C., Tamarozzi, F., Meroni, V., Genco, F., Maserati, R., Brunetti, E. 2014. Immunoblotting with human native antigen shows stage-related sensitivity in the serodiagnosis of hepatic cystic echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg*. Jan; 90(1): 75–79. doi: 10.4269/ajtmh.13-0341. Epub 2013 Dec 2. PubMed PMID: 24297816; PubMed Central PMCID: PMC3886432.
111. Ma, Z. L., Ma, L. G., Ni, Y. 2012. Cerebral alveolar echinococcosis: a report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg*. Jul; 114(6): 717–720. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.12.004. Epub 2012 Jan 12. PubMed PMID: 22244254.
112. McAdam, A. J., Milner, D. A., Sharpe, A. H. 2015. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Chapter 8, 341–402.
113. Meilinger, M., Stoeckl, C., Pollheimer, M., Kern, P., Reisinger, E. C., Seeber, K., Krause, R., Flick, H., Hoenigl, M. 2013. Progressive alveolar echinococcosis after discontinuation of anthelmintic therapy. *Parasit Vectors*. Oct 1; 6(1): 287. doi: 10.1186/1756-3305-6-287. PubMed PMID: 24289745; PubMed Central PMCID: PMC3849844.
114. Mihmanli, M., Idiz, U. O., Kaya, C., Demir, U., Bostanci, O., Omeroglu, S., Bozkurt, E. 2016. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *World J Hepatol*. Oct 8; 8(28): 1169–1181. Review. PubMed PMID: 27729953; PubMed Central PMCID: PMC5055586.

115. Moldovan, R., Neghina, A. M., Calma, C. L., Marincu, I., Neghina, R. 2012. Human cystic echinococcosis in two south-western and central-western Romanian counties: a 7-year epidemiological and clinical overview. *Acta Trop.* Jan; 121(1): 26–29. doi: 10.1016/j.actatropica.2011.10.003. Epub 2011 Oct 12. PubMed PMID: 22019934.
116. Moro, P. L., Caverio, C. A., Tambini, M., Briceño, Y., Jiménez, R., Cabrera, L. 2008. Identification of risk factors for cystic echinococcosis in a peri-urban population of Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Jan; 102(1): 75–78. Epub 2007 Oct 18. PubMed PMID: 17949765.
117. Moro, P. L., Lopera, L., Cabrera, M., Cabrera, G., Silva, B., Gilman, R. H., Moro, M. H. 2004. Short report: endemic focus of cystic echinococcosis in a coastal city of Peru. *Am J Trop Med Hyg.* Sep; 71(3): 327–329. PubMed PMID: 15381815.
118. Moro, P., Schantz, P. M. 2009. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis.* Mar; 13(2): 125–133. doi: 10.1016/j.ijid.2008.03.037. Epub 2008 Oct 19. Review. PubMed PMID: 18938096.
119. Moro, P. L., Schantz, P. M. 2013. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Cystic echinococcosis.* 9th ed. 128, 908–912. Elsevier Inc.
120. Moroni, S., Moscatelli, G., Bournissen, F. G., González, N., Ballering, G., Freilij, H., Salgueiro, F., Altcheh, J. 2016. Abdominal cystic echinococcosis treated with albendazole. *A Pediatric Cohort Study. PLoS One.* Sep 2; 11(9): e0160472. doi: 10.1371/journal.pone.0160472. eCollection 2016. PubMed PMID: 27589236; PubMed Central PMCID: PMC5010188.
121. Mosayebi, M., Dalimi Asl, A., Moazzeni, M., Mosayebi, G. 2013. Differential genomics output and susceptibility of Iranian patients with unilocular hydatidose. *Iran J Parasitol.* Oct; 8(4): 510–515. PubMed PMID: 25516730; PubMed Central PMCID: PMC4266113.
122. Mourglia-Ettlin, G., Amezcua-Vesely, M. C., Fraga, R., Baz, A., Merino, M. C., Gruppi, A., Dematteis, S. 2011. Echinococcus granulosus glycoconjugates induce peritoneal B cell differentiation into antibody-secreting cells and cytokine production. *Parasite Immunol.* Nov; 33(11): 621–631. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01326.x. PubMed PMID: 21992445.
123. Mourglia-Ettlin, G., Miles, S., Hernández, A., Dematteis, S. 2016. Antibody profiling in ultrasound normal individuals with positive serology for cystic echinococcosis. *Parasite Immunol.* Feb; 38(2): 93–100. doi: 10.1111/pim.12302. PubMed PMID: 26729409.
124. Nabarro, L. E., Amin, Z., Chiodini, P. L. 2015. Current management of cystic echinococcosis: a survey of specialist practice. *Clin Infect Dis.* Mar 1; 60(5): 721–728. doi: 10.1093/cid/ciu931. Epub 2014 Nov 24. PubMed PMID: 25422388.
125. Nadeem, M., Biyabani, S. R., Pervez, S. 2013. Renal failure: unusual clinical presentation of an isolated intrarenal hydatid cyst. *BMJ Case Rep.* Nov 15; 2013. pii: bcr2013200616. doi: 10.1136/bcr-2013-200616. PubMed PMID: 24243503; PubMed Central PMCID: PMC3830382.
126. Nahorski, W. L., Knap, J. P., Pawłowski, Z. S., Krawczyk, M., Polański, J., Stefaniak, J., Patkowski, W., Szostakowska, B., Pietkiewicz, H., Grzeszczuk, A., Felczak-Korzybska, I., Gołąb, E., Wnukowska, N., Paul, M., Kacprzak, E., Sokolewicz-Bobrowska, E., Niścigorska-Olsen, J., Czyrznikowska, A., Chomicz, L., Cielecka, D., Myjak, P. 2013. Human alveolar echinococcosis in Poland: 1990-2011. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(1): e1986. doi: 10.1371/journal.pntd.0001986. Epub 2013 Jan 3. PubMed PMID: 23301116; PubMed Central PMCID: PMC3536814.
127. Naik, M. I., Tenguria, R. K., Haq, E. 2016. Detection of serum cytokines before and after pharmacological and surgical treatment in patients with cystic echinococcosis. *J Helminthol.* Jan; 90(1): 91–95. doi: 10.1017/S0022149X15000085. Epub 2015 Mar 2. PubMed PMID: 25726962.
128. Nazligul, Y., Kucukazman, M., Akbulut, S. 2015. Role of chemotherapeutic agents in the management of cystic echinococcosis. *Int Surg.* Jan; 100(1): 112–114. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00068.1. Review. PubMed PMID: 25594649; PubMed Central PMCID: PMC4301274.
129. Nunnari, G., Pinzone, M. R., Gruttadauria, S., Celesia, B. M., Madeddu, G., Malaguarnera, G.,

- Pavone, P., Cappellani, A., Cacopardo, B. 2012. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol.* Apr 7; 18(13): 1448–1458. doi: 10.3748/wjg.v18.i13.1448. Review. PubMed PMID: 22509076; PubMed Central PMCID: PMC3319940.
130. Pang, N., Zhang, F., Ma, X., Zhang, Z., Zhao, H., Xin, Y., Wang, S., Zhu, Y., Wen, H., Ding, J. 2014. Th9/IL-9 profile in human echinococcosis: their involvement in immune response during infection by *Echinococcus granulosus*. *Mediators Inflamm.* 781649. doi: 10.1155/2014/781649. Epub 2014 Mar 30. PubMed PMID: 24799769; PubMed Central PMCID: PMC3985320.
 131. Pan, W., Hao, W. T., Shen, Y. J., Li, X. Y., Wang, Y. J., Sun, F. F., Yin, J. H., Zhang, J., Tang, R. X., Cao, J. P., Zheng, K. Y. 2017. The excretory-secretory products of *Echinococcus granulosus* protoscoleces directly regulate the differentiation of B10, B17 and Th17 cells. *Parasit Vectors.* Jul 21; 10(1): 348. doi: 10.1186/s13071-017-2263-9. PubMed PMID: 28732522; PubMed Central PMCID: PMC5520350.
 132. Pascal, G., Azoulay, D., Belghiti, J., Laurent, A. 2017. Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas, 6th ed. *Hydatid disease of the liver.* Chapter 74, 1102–1121.e3.
 133. Patterson, J. W. 2016. *Weedon's Skin Pathology*, 4th ed. 29, 761–766.e3. Elsevier Limited.
 134. Petrone, L., Vanini, V., Amicosante, M., Corpolongo, A., Gomez Morales, M. A., Ludovisi, A., Ippolito, G., Pozio, E., Teggi, A., Goletti, D. A. 2017. T-cell diagnostic test for cystic echinococcosis based on antigen B peptides. *Parasite Immunol.* Dec; 39(12). doi: 10.1111/pim.12499. PubMed PMID: 29171068; PubMed Central PMCID: PMC5846893.
 135. Piarroux, M., Piarroux, R., Giorgi, R., Knapp, J., Bardonnnet, K., Sudre, B., Watelet, J., Dumortier, J., Gérard, A., Beytout, J., Abergel, A., Manton, G., Vuitton, D. A., Bresson-Hadni, S. 2011. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: results of a survey in 387 patients. *J Hepatol.* Nov; 55(5): 1025–1033. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.018. Epub 2011 Feb 25. PubMed PMID: 21354448.
 136. Possenti, A., Manzano-Román, R., Sánchez-Ovejero, C., Boufana, B., La Torre, G., Siles-Lucas, M., Casulli, A. 2016. Potential risk factors associated with human cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* Nov 7; 10(11): e0005114. doi: 10.1371/journal.pntd.0005114. eCollection 2016 Nov. Review. PubMed PMID: 27820824; PubMed Central PMCID: PMC5098738.
 137. Procop, G. W., Neafie, R. C. 2008. *Pulmonary Pathology, Human Parasitic Pulmonary Infections.* 1st ed. Chapter 14, 287–314. Churchill Livingstone, Elsevier Inc.
 138. Reyes, M. M., Taramona, C. P., Saire-Mendoza, M., Gavidia, C. M., Barron, E., Boufana, B., Craig, P. S., Tello, L., Garcia, H. H., Santivañez, S. J. 2012. Human and canine echinococcosis infection in informal, unlicensed abattoirs in Lima, Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 6(4): e1462. doi: 10.1371/journal.pntd.0001462. Epub 2012 Apr 3. PubMed PMID: 22509413; PubMed Central PMCID: PMC3317905.
 139. Riganò, R., Profumo, E., Ioppolo, S., Notargiacomo, S., Ortona, E., Teggi, A., Siracusano, A. 1995. Immunological markers indicating the effectiveness of pharmacological treatment in human hydatid disease. *Clin Exp Immunol.* Nov; 102(2): 281–285. PubMed PMID: 7586679; PubMed Central PMCID: PMC1553412.
 140. Rinaldi, F., Brunetti, E., Neumayr, A., Maestri, M., Goblirsch, S., Tamarozzi, F. 2014. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists. *World J Hepatol.* May 27; 6(5): 293–305. doi: 10.4254/wjh.v6.i5.293. Review. PubMed PMID: 24868323; PubMed Central PMCID: PMC4033287.
 141. Rojo-Vazquez, F. A., Pardo-Lledias, J., Francos-Von Hunefeld, M., Cordero-Sanchez, M., Alamo-Sanz, R., Hernandez-Gonzalez, A., Brunetti, E., Siles-Lucas, M. 2011. Cystic echinococcosis in Spain: current situation and relevance for other endemic areas in Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* Jan 25; 5(1): e893. doi: 10.1371/journal.pntd.0000893. Review. PubMed PMID: 21283615; PubMed Central PMCID: PMC3026768.

142. Rufener, R., Dick, L., D'Ascoli, L., Ritler, D., Hizem, A., Wells, T. N. C., Hemphill, A., Lundström-Stadelmann, B. 2018. Repurposing of an old drug: In vitro and in vivo efficacies of buparvaquone against *Echinococcus multilocularis*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* Dec; 8(3): 440–450. doi: 10.1016/j.ijpddr.2018.10.011.
143. Rufener, R., Ritler, D., Zielinski, J., Dick, L., da Silva, E. T., da Silva Araujo, A., Joekel, D. E., Czock, D., Goepfert, C., Moraes, A. M., de Souza, M. V. N., Müller, J., Mevissen, M., Hemphill, A., Lundström-Stadelmann, B. 2018. Activity of mefloquine and mefloquine derivatives against *Echinococcus multilocularis*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* Aug; 8(2): 331–340. doi: 10.1016/j.ijpddr.2018.06.004.
144. Santivanez, S., Garcia, H. H. 2010. Pulmonary cystic echinococcosis. *Curr Opin Pulm Med.* May; 16(3): 257–261. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283386282. Review. PubMed PMID: 20216420; PubMed Central PMCID: PMC3362862.
145. Sarkari, B., Sadjjadi, S. M., Beheshtian, M. M., Aghaee, M., Sedaghat, F. 2010. Human cystic echinococcosis in Yasuj District in Southwest of Iran: an epidemiological study of seroprevalence and surgical cases over a ten-year period. *Zoonoses Public Health.* Mar; 57(2): 146–150. doi: 10.1111/j.1863-2378.2008.01200.x. Epub 2009 Jan 19. PubMed PMID: 19175567.
146. Scherer, K., Gupta, N., Caine, W. P., Panda, M. 2009. Differential diagnosis and management of a recurrent hepatic cyst: a case report and review of literature. *J Gen Intern Med.* Oct; 24(10): 1161–1165. doi: 10.1007/s11606-009-1062-1. Epub 2009 Jul 25. Review. PubMed PMID: 19633897; PubMed Central PMCID: PMC2762501.
147. Separovic Hanzevacki, J., Gasparovic, H., Reskovic Luksic, V., Ostojic, Z., Biocina, B. 2018. Staged management of a giant cardiac hydatid cyst: a case report. *BMC Infect Dis.* Dec 27; 18(1): 694. doi: 10.1186/s12879-018-3599-2.
148. Shandro, J. R., Jauregui, J. M. 2017. *Auerbach's Wilderness Medicine*, 7th ed. Wilderness-Acquired Zoonoses. Chapter 34, 692–728.e7. Elsevier, Inc.
149. Shan, J. Y., Ji, W. Z., Li, H. T., Tuxun, T., Lin, R. Y., Wen, H. 2011. TLR2 and TLR4 expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic cystic echinococcosis and its relationship with IL-10. *Parasite Immunol.* Dec; 33(12): 692–696. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01335.x. PubMed PMID: 21923667.
150. Siracusano, A., Delunardo, F., Teggi, A., Ortona, E. 2012. Host-parasite relationship in cystic echinococcosis: an evolving story. *Clin Dev Immunol.* 639362. doi: 10.1155/2012/639362. Epub 2011 Oct 31. Review. PubMed PMID: 22110535; PubMed Central PMCID: PMC3206507.
151. Siracusano, A., Teggi, A., Ortona, E. 2009. Human cystic echinococcosis: old problems and new perspectives. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 474368. doi: 10.1155/2009/474368. Epub 2009 Nov 1. PubMed PMID: 19888428; PubMed Central PMCID: PMC2771156.
152. Smego, R. A. Jr, Bhatti, S., Khaliq, A. A., Beg, M. A. 2003. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* Oct 15; 37(8): 1073–1083. Epub 2003 Sep 23. PubMed PMID: 14523772.
153. Soba, B., Logar, J. 2010. Serological evidence for human alveolar echinococcosis in Slovenia (2006–2010). *Epidemiology of Alveolar Echinococcosis in Europe*, Nancy, France, December 8–9, 2010. Abstracts. Pieejams: www.echino.eu.
154. Steinmetz, S., Racloz, G., Stern, R., Dominguez, D., Al-Mayahi, M., Schibler, M., Lew, D., Hoffmeyer, P., Uçkay, I. 2014. Treatment challenges associated with bone echinococcosis. *J Antimicrob Chemother.* Mar; 69(3): 821–826. doi: 10.1093/jac/dkt429. Epub 2013 Nov 11. Review. PubMed PMID: 24222611.
155. Stojkovic, M., Gottstein, B., Junghanss, T. 2014. *Manson's Tropical Diseases*. 23d ed., *Echinococcosis*. 56, 795–819.e3. Elsevier Limited.

156. Stojkovic, M., Mickan, C., Weber, T. F., Junghanss, T. 2015. Pitfalls in diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: a sentinel case series. *BMJ Open Gastroenterol.* Jul 16; 2(1): e000036. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000036. eCollection 2015. PubMed PMID: 26462284; PubMed Central PMCID: PMC4599161.
157. Stojkovic, M., Rosenberger, K., Kauczor, H. U., Junghanss, T., Hosch, W. 2012. Diagnosing and staging of cystic echinococcosis: how do CT and MRI perform in comparison to ultrasound? *PLoS Negl Trop Dis.* 6(10): e1880. doi: 10.1371/journal.pntd.0001880. Epub 2012 Oct 25. PubMed PMID: 23145199; PubMed Central PMCID: PMC3493391.
158. Stojkovic, M., Rosenberger, K. D., Steudle, F., Junghanss, T. 2016. Watch and wait management of inactive Cystic Echinococcosis – does the path to inactivity matter – analysis of a prospective patient cohort. *PLoS Negl Trop Dis.* Dec 19; 10(12): e0005243. doi: 10.1371/journal.pntd.0005243. eCollection 2016 Dec. PubMed PMID: 27992434; PubMed Central PMCID: PMC5207761.
159. Stojkovic, M., Zwahlen, M., Teggi, A., Vutova, K., Cretu, C. M., Virdone, R. 2009. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 3(9): e524.
160. Symeonidis, N., Pavlidis, T., Baltatzis, M., Ballas, K., Psarras, K., Marakis, G., Sakantamis, A. 2013. Complicated liver echinococcosis: 30 years of experience from an endemic area. *Scand J Surg.* 102(3): 171–177. doi: 10.1177/1457496913491877. PubMed PMID: 23963031.
161. Tamarozzi, F., Covini, I., Mariconti, M., Narra, R., Tinelli, C., De Silvestri, A., Manzoni, F., Casulli, A., Ito, A., Neumayr, A., Brunetti, E. 2016. Comparison of the diagnostic accuracy of three rapid tests for the serodiagnosis of hepatic cystic echinococcosis in humans. *PLoS Negl Trop Dis.* Feb 12; 10(2): e0004444. doi: 10.1371/journal.pntd.0004444. eCollection 2016 Feb. PubMed PMID: 26871432; PubMed Central PMCID: PMC4752287.
162. Tamarozzi, F., Nicoletti, G. J., Neumayr, A., Brunetti, E. 2014. Acceptance of standardized ultrasound classification, use of albendazole, and long-term follow-up in clinical management of cystic echinococcosis: a systematic review. *Curr Opin Infect Dis.* Oct; 27(5): 425–431. doi: 10.1097/QCO.0000000000000093. Review. PubMed PMID: 25101556.
163. Tamarozzi, F., Rossi, P., Galati, F., Mariconti, M., Nicoletti, G. J., Rinaldi, F., Casulli, A., Pozio, E., Brunetti, E. 2015. The Italian registry of cystic echinococcosis (RIEC): the first prospective registry with a European future. *Euro Surveill.* May 7; 20(18). pii: 21115. PubMed PMID: 25990235.
164. Tamarozzi, F., Vuitton, L., Brunetti, E., Vuitton, D. A., Koch, S. 2014. Non-surgical and non-chemical attempts to treat echinococcosis: do they work? *Parasite.* 21: 75. doi: 10.1051/parasite/2014071. Epub 2014 Dec 23. Review. PubMed PMID: 25531730; PubMed Central PMCID: PMC4273701.
165. Thapa, B., Sapkota, R., Kim, M., Barnett, S. A., Sayami, P. 2018. Surgery for parasitic lung infestations: roles in diagnosis and treatment. *J Thorac Dis.* Oct; 10 (Suppl 28): S3446–S3457. doi: 10.21037/jtd.2018.08.32.
166. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2007. 2009. *EFSA J* , 223.
167. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2009. 2011. *EFSA J* 9(3): 2090.
168. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2010. 2012. *EFSA J* 10(3): 2597. doi:10.2903/j.efsa.2012.2597.
169. The Community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in the European Union in 2008. 2010. *EFSA Journal*; 8(1): 1496.
170. The Community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents, antimicrobial resistance and foodborne outbreaks in the European Union in 2005. 2006. *The*

171. The Community summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents, antimicrobial resistance and foodborne outbreaks in the European Union in 2006. 2007. *The EFSA Journal*, 130.
172. Thurnher, M. M. 2013. *Imaging of the Brain. Other Infections of The Brain*. Chapter 42, 889–908. Saunders, Elsevier Inc.
173. Tomuş, C., Zaharie, F., Mocan, L., Bartoş, D., Zaharie, R., Iancu, C., Nadim, A. H. 2013. Minimal invasive treatment of abdominal multiorgan echinococcosis. *Int Surg*. Jan-Mar; 98(1): 61–64. doi: 10.9738/CC111.1. PubMed PMID: 23438278; PubMed Central PMCID: PMC3723166.
174. Tuxun, T., Ma, H. Z., Apaer, S., Zhang, H., Aierken, A., Li, Y. P., Lin, R. Y., Zhao, J. M., Zhang, J. H., Wen, H. 2015. Expression of Toll-Like Receptors 2 and 4 and Related Cytokines in Patients with Hepatic Cystic and Alveolar Echinococcosis. *Mediators Inflamm*. 632760. doi: 10.1155/2015/632760. Epub 2015 Nov 9. PubMed PMID: 26635448; PubMed Central PMCID: PMC4655286.
175. Tuxun, T., Zhang, J. H., Zhao, J. M., Tai, Q. W., Abudurexti, M., Ma, H. Z., Wen, H. 2014. World review of laparoscopic treatment of liver cystic echinococcosis--914 patients. *Int J Infect Dis*. Jul; 24: 43–50. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.012. Epub 2014 Apr 16. Review. PubMed PMID: 24747089.
176. Usluer, O., Ceylan, K. C., Kaya, S., Sevinc, S., Gursoy, S. 2010. Surgical management of pulmonary hydatid cysts: is size an important prognostic indicator? *Tex Heart Inst J*. 37(4): 429–434. PubMed PMID: 20844615; PubMed Central PMCID: PMC2929855.
177. Vahedi, M. A., Vahedi, M. L. 2012. Demographics of patients with surgical and nonsurgical cystic echinococcosis in East Azerbaijan from 2001 to 2012. *Pak J Biol Sci*. Feb 15; 15(4): 186–191. PubMed PMID: 22816176.
178. Velasco-Tirado, V., Alonso-Sardón, M., Lopez-Bernus, A., Romero-Alegria, Á., Burguillo, F. J., Muro, A., Carpio-Pérez, A., Muñoz Bellido, J. L., Pardo-Lledias, J., Cordero, M., Belhassen-García, M. 2018. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. Jul 5; 18(1): 306. doi: 10.1186/s12879-018-3201-y.
179. Vijayan, V. K., Kilani, T. 2010. Emerging and established parasitic lung infestations. *Infect Dis Clin North Am*. Sep; 24(3): 579–602. doi: 10.1016/j.idc.2010.04.002. Review. PubMed PMID: 20674793.
180. Vuitton, D. A. 2009. Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus? *Expert Rev Anti Infect Ther*. Mar; 7(2): 145–149. doi: 10.1586/14787210.7.2.145. Review. PubMed PMID: 19254162.
181. Vuitton, D. A., Economides, P. The WHO-IWGE EurEchinoReg Network. Echinococcosis in Western Europe, a risk assessment/risk management approach. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Pieejams: ftp://ftp.fao.org/upload/Agrippa/666_en.doc.
182. Walker, M., Rossignol, J. F., Torgerson, P., Hemphill, A. 2004. In vitro effects of nitazoxanide on *Echinococcus granulosus* protoscoleces and metacestodes. *J Antimicrob Chemother*. 54 (3): 609–616. doi: 10.1093/jac/dkh386.
183. Wang, J., Vuitton, D. A., Müller, N., Hemphill, A., Spiliotis, M., Blagosklonov, O., Grandgirard, D., Leib, S. L., Shalev, I., Levy, G., Lu, X., Lin, R., Wen, H., Gottstein, B. 2015. Deletion of fibrinogen-like protein 2 (FGL-2), a novel CD4+ CD25+ Treg effector molecule, leads to improved control of *Echinococcus multilocularis* infection in Mice. *PLoS Negl Trop Dis*. May 8; 9(5): e0003755. doi: 10.1371/journal.pntd.0003755. eCollection 2015 May. PubMed PMID: 25955764; PubMed Central PMCID: PMC4425495.
184. Wang, H., Li, J., Pu, H., Hasan, B., Ma, J., Jones, M. K., Zheng, K., Zhang, X., Ma, H.,

- McManus, D. P., Lin, R., Wen, H., Zhang, W. 2014. Echinococcus granulosus infection reduces airway inflammation of mice likely through enhancing IL-10 and down-regulation of IL-5 and IL-17A. *Parasit Vectors*. Nov 20; 7: 522. doi: 10.1186/s13071-014-0522-6. PubMed PMID: 25409540; PubMed Central PMCID: PMC4256745.
185. Wang, H., Lu, C., Liu, X., Zhang, W. 2015. Metastatic and prognostic factors in patients with alveolar echinococcosis. *Int J Clin Exp Pathol*. Sep 1; 8(9): 11192–11198. eCollection 2015. PubMed PMID: 26617841; PubMed Central PMCID: PMC4637656.
 186. Wang, Q., Huang, Y., Huang, L., Yu, W., He, W., Zhong, B., Li, W., Zeng, X., Vuitton, D. A., Giraudoux, P., Craig, P. S., Wu, W. 2014. Review of risk factors for human echinococcosis prevalence on the Qinghai-Tibet Plateau, China: a prospective for control options. *Infect Dis Poverty*. Jan 29; 3(1):3. doi: 10.1186/2049-9957-3-3. PubMed PMID: 24475907; PubMed Central PMCID: PMC3910240.
 187. Wang, Q., Qiu, J., Yang, W., Schantz, P. M., Raoul, F., Craig, P.S., Giraudoux, P., Vuitton, D. A. 2006. Socioeconomic and behavior risk factors of human alveolar echinococcosis in Tibetan communities in Sichuan, People's Republic of China. *Am J Trop Med Hyg*. May; 74(5): 856–862. PubMed PMID: 16687693.
 188. Wang, Z., Wang, X., Liu, X. 2008. Echinococcosis in China. *A review of the epidemiology of Echinococcus spp. Ecohealth*. Jun; 5(2): 115–126. doi: 10.1007/s10393-008-0174-0. Epub 2008 May 28. Review. PubMed PMID: 18787915.
 189. White, A. C., Brunetti, E. 2016. *Goldman-Cecil Medicine*, 25th ed354, 2147–2153.e2. Saunders, Elsevier Inc.
 190. WHO Informal Working Group. 2003. *International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings*. *Acta Trop*. Feb; 85(2): 253–261. PubMed PMID: 12606104.
 191. WHO 2011. *Report of the WHO Informal Working Group on cystic and alveolar echinococcosis surveillance, prevention and control, with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Organisation for Animal Health*. Geneva, Switzerland.
 192. Wuestenberg, J., Gruener, B., Oeztuerk, S., Mason, R. A., Haenle, M. M., Graeter, T., Akinli, A. S., Kern, P., Kratzer, W. 2014. Diagnostics in cystic echinococcosis: serology versus ultrasonography. *Turk J Gastroenterol*. Aug; 25(4): 398–404. doi: 10.5152/tjg.2014.7112. PubMed PMID: 25254522.
 193. Yalcin, E., Kiper, N., Tan, C., Ozcelik, U., Dogru, D., Cobanoglu, N., Kose, M., Pekcan, S., Aslan, A. T., Ersoy, F. 2010. The role of human leucocyte antigens in children with hydatid disease: their association with clinical condition and prognosis. *Parasitol Res*. Mar; 106(4): 795–800. doi: 10.1007/s00436-009-1719-z. Epub 2010 Jan 29. PubMed PMID: 20111876.
 194. Yamasaki, H., Nakaya, K., Nakao, M., Sako, Y. A. I. 2007. Significance of molecular diagnosis using histopathological specimens in cestode zoonoses. *Trop. Med. Health*, 35, 307–321.
 195. Yang, G., Zhang, Q., Tang, G., Xu, H., Yang, Z., Guo, J., Liang, L., Qi, Y. 2015. Role of magnetic resonance spectroscopy and susceptibility weighted imaging in cerebral alveolar echinococcosis. *Iran J Parasitol*. Jan-Mar; 10(1): 122–127. PubMed PMID: 25904955; PubMed Central PMCID: PMC4403531.
 196. Yang, Y. R., Sun, T., Li, Z., Zhang, J., Teng, J., Liu, X., Liu, R., Zhao, R., Jones, M. K., Wang, Y., Wen, H., Feng, X., Zhao, Q., Zhao, Y., Shi, D., Bartholomot, B., Vuitton, D. A., Pleydell, D., Giraudoux, P., Ito, A., Danson, M. F., Boufana, B., Craig, P. S., Williams, G. M., McManus, D. P. 2006. Community surveys and risk factor analysis of human alveolar and cystic echinococcosis in Ningxia Hui Autonomous Region, China. *Bull World Health Organ*. Sep; 84(9): 714–721. Erratum in: *Bull World Health Organ*. 2006 Oct;84(10):840. PubMed PMID: 17128341; PubMed Central PMCID: PMC2627473.
 197. Ye, J., Zhang, Q., Xuan, Y., Chen, S., Ma, L., Zhang, Y., Zheng, H. 2016. Factors associated

with echinococcosis-induced perioperative anaphylactic shock. *Korean J Parasitol.* Dec; 54(6): 769–775. doi: 10.3347/kjp.2016.54.6.769. Epub 2016 Dec 31. PubMed PMID: 28095662; PubMed Central PMCID: PMC5266365.

198. Yu, S. H., Wang, H., Wu, X. H., Ma, X., Liu, P. Y., Liu, Y. F., Zhao, Y. M., Morishima, Y., Kawanaka, M. 2008. Cystic and alveolar echinococcosis: an epidemiological survey in a Tibetan population in southeast Qinghai, China. *Jpn J Infect Dis.* May; 61(3): 242–246. PubMed PMID: 18503183.
199. Yuan R, Wu H, Zeng H, Liu P, Xu Q, Gao L, Li Y, Li R, Huang D, Yu C, Sun X. Prevalence of and risk factors for cystic echinococcosis among herding families in five provinces in western China: a cross-sectional study. *Oncotarget.* 2017 Sep 23;8(53):91568–91576. doi: 10.18632/oncotarget.21229.
200. Zhang, F., Pang, N., Zhu, Y., Zhou, D., Zhao, H., Hu, J., Ma, X., Li, J., Wen, H., Samten, B., Fan, H., Ding, J. 2015. CCR7(lo)PD-1(hi) CXCR5(+) CD4(+) T cells are positively correlated with levels of IL-21 in active and transitional cystic echinococcosis patients. *BMC Infect Dis.* Oct 26; 15: 457. doi: 10.1186/s12879-015-1156-9. PubMed PMID: 26503442; PubMed Central PMCID: PMC4624577.
201. Zhang, T., Zhao, W., Yang, D., Piao, D., Huang, S., Mi, Y., Zhao, X., Cao, J., Shen, Y., Zhang, W., Liu, A. 2015. Human cystic echinococcosis in Heilongjiang Province, China: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* Mar 10; 15:29. doi: 10.1186/s12876-015-0256-8. PubMed PMID: 25887470; PubMed Central PMCID: PMC4358864.
202. Ziaei Hezarjaribi, H., Fakhar, M., Rahimi Esboei, B., Soosaraei, M., Ghorbani, A., Nabyan, N., Teshnizi, S. H. 2017. Serological evidence of human cystic echinococcosis and associated risk factors among general population in Mazandaran Province, northern Iran. *Ann Med Surg (Lond).* Apr 11; 18: 1–5. doi: 10.1016/j.amsu.2017.04.012. eCollection 2017 Jun. PubMed PMID: 28458883; PubMed Central PMCID: PMC5396856.

PIELIKUMI

Ētikas komitejas atļauja

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67409089

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Sniedze Laivacuma, pētniece
Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra

Pētījuma nosaukums: „Ehinokozes problēmas apzināšana Latvijā, diagnostikas pilnveidošana, izmantojot etimoloģiskus, bioķīmiskus, imunoloģiskus un ģenētiskus marķierus in pacientu dzīves kvalitātes novērtēšana”

Iesniegšanas datums: 29.11.2012.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot ar pacientiem (bez kāda apdraudējuma veselībai) klīniski-analitisku darbu kā arī pacientu stacionārās un ambulatorās kartes izpēti, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsaktot priekšlikumus. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība, brīvprātīga informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pētījuma pieteikums atbilst medicīnas ētikas prasībām.

Pētījuma populācija: nav norādīta

Komitejas lēmums: piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., asoc. prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 29.11.2012.



Anketa par ehinokokozes riska faktoriem

Jautājumi par ehinokokozes riska faktoriem

1. Vai jums dzīves laikā ir piederējis suns?
 1. Jā (*ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, atbildiet uz 2.-9. jautājumu*)
 2. Nē (*ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, izlaidiet 2.-9. jautājumu*)
2. Cik suņi jums ir piederējuši dzīves laikā?
 1. 1-2
 2. 3-5
 3. 6-10
 4. >10
3. Cik gadus Jums ir piederējis suns
 1. < 1
 2. 1-5
 3. 6-10
 4. 10-15
 5. 16-20
 6. >20
4. Vai Jūsu suns ir dzīvojis nepieskatīts?
 1. Jā, suns dzīvo tikai ārā savā vaļā
 2. Jā suns dzīvo tikai ārā, bet pie ķēdes
 3. Jā, suns reizēm tiek atstāts viens ārā
 4. Nē, suns dzīvo tikai mājā un ārā tiek vests pie pavadas
5. Vai Jūs esat kādreiz redzējis, ka Jūsu suns ēd kādu lauku dzīvnieku, piemēram, peli vai zaķi.
 1. Jā, vairākas reizes.
 2. Jā, atsevišķas reizes.
 3. Nē, nekad.
6. Vai Jūs esat redzējis, ka Jūsu suns dzer ūdeni no kādas dabiskas ūdenskrātuves, piemēram, upes vai dīķa.
 1. Jā, vairākas reizes
 2. Jā, atsevišķas reizes
 3. Nē, nekad
7. Vai Jūsu suns mēdz atrasties vietā, kur Jūs gatavojat ēdienu sev un saviem mājiniem.
 1. Jā, bieži
 2. Jā, reizēm
 3. Nē, nekad
8. Vai Jūs savam sunim kādreiz esat devis ēst dzīvnieku iekšējos orgānus.
 1. Jā, bieži
 2. Jā, reizēm
 3. Nē, nekad
9. Vai Jūsu suns tiek attārpots (tiek dotas īpašas preparzītu tabletes)
 1. Regulāri katru gadu
 2. Reizēm, nevaru precizēt, cik bieži
 3. Nekad nav ticis attārpots

10. Vai Jums ir piederējis kaķis?
 1. Jā (*ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, atbildiet uz 11.-17.jautājumu*)
 2. Nē (*ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, izlaidiet 11.-17.jautājumu*)
11. Cik kaķi jums ir piederējuši dzīves laikā?
 1. 1-2
 2. 3-5
 3. 6-10
 4. >10
12. Cik gadus Jums ir piederējis piederējis kaķis
 1. < 1
 2. 1-5
 3. 6-10
 4. 10-15
 5. 16-20
 6. >20
13. Vai Jūsu kaķis ir dzīvojis nepieskatīts?
 1. Jā, kaķis dzīvo tikai ārā
 2. Jā, kaķis reizēm tiek atstāts viens ārā
 3. Nē, kaķis dzīvo tikai mājā
14. Vai Jūs esat kādreiz redzējis, ka Jūsu kaķis ēd kādu lauku dzīvnieku, piemēram, peli vai kādu citu
 1. Jā, vairākas reizes
 2. Jā, atsevišķas reizes
 3. Nē, nekad
15. Vai Jūs esat redzējis, ka Jūsu kaķis dzer ūdeni no kādas dabiskas ūdenskrātuves, piemēram, upes vai dīķa.
 1. Jā, vairākas reizes
 2. Jā, atsevišķas reizes
 3. Nē, nekad
16. Vai Jūs savam kaķim kādreiz esat devis ēst dzīvnieku iekšējos orgānus.
 1. Jā, bieži
 2. Jā, reizēm
 3. Nē, nekad
17. Vai Jūsu kaķis tiek attārpots (tiek dotas īpašas pretparazītu tabletes)
 1. Regulāri katru gadu
 2. Reizēm, nevaru precizēt, cik bieži
 3. Nekad nav ticis attārpots
18. Vai Jūs rotaļājaties un glaudiet savu suni un kaķi.
 1. Jā, bieži
 2. Reizēm
 3. Nekad
19. Vai ir bijuši gadījumi, kad pēc rotaļāšanās un dzīvnieka glaudīšanas Jūs nemazgājat rokas.
 1. Bieži
 2. Reizēm
 3. Reti
 4. Nekad

20. Jūs šobrīd dzīvojat
1. Dzīvoklī
 2. Privātmājā
 3. Lauku sētā
21. Vai Jūs kādreiz esat dzīvojis lauku sētā
1. Dzīvoju šobrīd
 2. Esmu dzīvojis pastāvīgi savas dzīves laikā
 3. Esmu epizodiski pavadījis laiku, piemēram, atvaļinājuma laikā vai brīvdienās
 4. Nekad
22. Cik gadus Jūs esat dzīvojis lauku sētā
1. < 1
 2. 1-5
 3. 6-10
 4. 11-15
 5. 16-20
 6. 21-25
 7. 26-30
 8. >30
23. Kur atrodas/atradās šī lauku sēta (nosauciet pilsētu vai apgabalu)
1.
 2.
 -
24. Vai Jums ir piederējuši mājlopi
1. Jā (*ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, atbildiet uz 25. jautājumu*)
 2. Nē (*ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, izlaidiet 25.jautājumu*)
25. Jums ir piederējuši (iespējams atzīmēt vairākus variantus)
1. govīs
 2. aitas
 3. kazas
 4. cūkas
 5. zirgi
 6. citi
26. Vai Jūs vai Jūsu mājiniēki ir kāvuši mājas apstākļos kādus mājlopus
1. Bieži.
 2. Reizēm
 3. Reti
 4. Nekad
27. Vai Jūsu suņiem vai kaķiem ir bijuši pieejami mājās nokauto dzīvnieku iekšējie orgāni vai pārpalikumi.
1. Bieži.
 2. Reizēm.
 3. Reti.
 4. Nekad.
28. Vai Jūs kādreiz esat redzējis/redzējusi, ka nokauto dzīvnieku iekšējie orgāni ir izmainīti vai izskatās neparasti, piemēram, tajos ir cistiskas vai pūšļveidīgas struktūras.
1. Bieži.
 2. Reizēm.
 3. Reti.
 4. Nekad.

29. Vai Jūs esat strādājis lopkautuvē vai citā darbā, kas saistīts ar nokautiem dzīvniekiem vai to daļām.
1. Jā.
 2. Nē.

30. Vai Jūsu darbs ir saistīts ar dzīvniekiem
1. Jā
 2. Nē

31. Ja atbildējāt "jā" uz iepriekšējo jautājumu, lūdzu, uzrakstiet, kādu darbu Jūs strādājat/esat strādājis

Darba veids	Ilgums

32. Vai Jūs vai Jūsu mājinieki ir bijuši mednieki
1. Jā (ja atzīmējāt šo atbildi, lūdzu atbildiet uz 33. jautājumu)
 2. Nē (ja atzīmējāt šo atbildi, lūdzu, izlaidiet 33. jautājumu)

33. Jūs vai Jūsu mājinieki ir bijuši mednieki
1. 1-5 gadus
 2. 6-10 gadus
 3. 11-15 gadus
 4. 16-20 gadus
 5. >20 gadus

34. Vai Jūs esat uzturā lietojuši termiski neapstrādātu (jēlu) gaļu vai dzīvnieku iekšējos orgānus
1. Bieži
 2. Reizēm
 3. Reti
 4. Nekad

35. Vai Jūs esat lauksaimnieks/lauksaimniece
1. Jā, esmu arī šobrīd
 2. Esmu bijis/bijusi savas dzīves laikā
 3. Nē, nekad

36. Vai Jums ir savs dārzs
1. Jā, ir (ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu atbildiet uz 37.-39.jautājumu)
 2. Ir bijis, bet vairs nav (ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu atbildiet uz 37.-39.jautājumu)
 3. Nekad nav bijis

37. Jūs savā dārzā audzējat (iespējams atzīmēt vairākus variantus)
1. Sakņaugus (kartupeļus, burkānus, bietes utt.)
 2. Citus dārzeņus (gurķus, tomātus utt.)
 3. Salātlapas
 4. Garšaugus (dilles, baziliku utt.)
 5. Ogas (zemenes, avenes utt.)

38. Ar ko Jūs mēslojat savu dārzu
1. Minerālmēslojums
 2. Dabiskais mēslojums
 3. Cits (lūdzu ierakstiet)

39. Vai Jūs lietojat uzturā nemazgātus dārzeņus no sava dārza
1. Bieži
 2. Reizēm
 3. Reti
 4. Nekad
40. Vai Jūs sēņojat
1. Bieži
 2. Reizēm
 3. Reti
 4. Nekad
41. Vai Jūs ogojat
1. Bieži
 2. Reizēm
 3. Reti
 4. Nekad
42. Vai esat bijis/bijusi ārpus Latvijas savas dzīves laikā
1. Jā
 2. Nē
43. Lūdzu, uzrakstiet, kur ārpus Latvijas esat bijis/bijusi
1. ...
 2. ...
 3. ...
 4. ...
 5. ...
 6. ...
 7. ...
 8. ...
 9. ...
 10. ...
44. Vai esat dzīvojis ārpus Latvijas ilgāku laiku
1. Jā (*ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, atbildiet uz 45.jautājumu*)
 2. Nē
45. Lūdzu, uzrakstiet, kur ārpus Latvijas esat dzīvojis/dzīvojusi

Vieta (valsts, apgabals utt.)	Cik ilgi tur dzīvojāt (mēneši, gadi utt.)

Analīžu rādītāji ehinokokozes pacientiem novērošanas periodā

Rādītājs	Grupa	Atmestās vērtības	n	M	SD	Q ₁	Me	Q ₃	t-tests atkarīgām izlasēm p	Vilksona testa p
Eritrocīti sākumā	n	-	24	4,32	0,56714898	-	-	-	0,451	-
Eritrocīti beigās	n	-	24	4,39	0,65198471	-	-	-	-	-
Eritrocīti sākumā	s	-	83	4,47	0,51	-	-	-	0,035	-
Eritrocīti beigās	s	-	83	4,57	0,46	-	-	-	-	-
Leikocīti sākumā	n	-	23	6,26	1,50	-	-	-	0,099	-
Leikocīti beigās	n	> 12,34	23	6,56	1,57	-	-	-	-	-
Leikocīti sākumā	s	> 11,28	79	6,19	1,46	-	-	-	0,251	-
Leikocīti beigās	s	> 12,09	79	6,19	1,71	-	-	-	-	-
Trombocīti sākumā	n	-	24	-	-	191,5	255,5	293,25	-	0,091
Trombocīti beigās	n	-	24	-	-	191,5	247,5	273,75	-	-
Trombocīti sākumā	s	> 613,26	80	-	-	194,75	231,5	282,25	-	0,107
Trombocīti beigās	s	-	80	243,12	92,87	194,25	225,5	278,5	-	-
Eritrocītu grimšanas ātrums sākumā	n	-	23	-	-	8,00	29,00	50,00	-	0,091
Eritrocītu grimšanas ātrums beigās	n	-	23	-	-	7,00	34,00	50,00	-	-
Eritrocītu grimšanas ātrums sākumā	s	> 89,61	78	-	-	8,00	15,50	29,25	-	0,107
Eritrocītu grimšanas ātrums beigās	s	> 166,01	78	-	-	6,00	13,00	27,25	-	-
ALAT sākumā	n	-	25	-	-	14,00	22,00	30,50	-	0,677
ALAT beigās	n	-	25	-	-	15,50	24,00	29,50	-	-
ALAT sākumā	s	> 278,75	79	-	-	15,00	21,00	37,00	-	0,659
ALAT beigās	s	> 184,83	79	-	-	15,00	22,00	34,00	-	-
ASAT sākumā	n	-	14	-	-	19,75	24,5	35,75	-	0,674
ASAT beigās	n	-	14	-	-	17,75	20,5	30,5	-	-
ASAT sākumā	s	> 151,38	67	-	-	18,00	23,00	39,00	-	0,318
ASAT beigās	s	> 182,19	67	-	-	17,00	24,00	37,00	-	-
SF sākumā	n	-	20	-	-	94,50	133,50	285,00	-	0,063
SF beigās	n	-	20	-	-	74,50	121,00	285,00	-	-
SF sākumā	s	> 1342,64	78	-	-	79,75	135,50	257,00	-	0,002
SF beigās	s	> 1322,68	78	-	-	74,00	94,50	173,50	-	-
GGT sākumā	n	-	16	-	-	18,50	37,00	112,00	-	0,528
GGT beigās	n	> 655,45	16	-	-	18,50	40,50	69,75	-	-
GGT sākumā	s	> 1021,47	61	-	-	20,00	35,00	106,50	-	0,531
GGT beigās	s	> 1063,42	61	-	-	20,00	35,00	90,50	-	-
Kopējais bilirubīns sākumā	n	-	19	-	-	7,20	10,00	13,00	-	0,891
Kopējais bilirubīns beigās	n	-	19	-	-	8,00	11,00	14,00	-	-
Kopējais bilirubīns sākumā	s	> 139,06	68	-	-	7,00	12,00	16,90	-	0,340
Kopējais bilirubīns beigās	s	> 320,48	68	-	-	7,00	9,50	17,15	-	-
Saisītais bilirubīns sākumā	n	-	19	-	-	3,00	4,20	10,00	-	0,279
Saisītais bilirubīns beigās	n	-	19	-	-	3,00	4,30	10,00	-	-
Saisītais bilirubīns sākumā	s	> 101,07	68	-	-	3,00	5,00	9,95	-	0,075
Saisītais bilirubīns beigās	s	> 284,92	68	-	-	2,10	4,05	8,08	-	-
CRO sākumā	n	-	2	-	-	-	-	-	-	-

Rādītājs	Grupa	Atmestās vērtības	n	M	SD	Q ₁	Me	Q ₃	t-tests atkarīgām izlasēm p	Vilksona testa p
CRO beigās	n	-	2	-	-	-	-	-	-	-
CRO sākumā	s	> 115,74	17	-	-	1,45	3,40	20,30	-	0,735
CRO beigās	s	> 115,19	17	-	-	1,55	3,46	18,5	-	-
Neitrofilie leukocīti sākumā	n	-	22	-	-	53,48	62,00	65,50	-	0,799
Neitrofilie leukocīti beigās	n	-	22	-	-	53,78	59,90	65,50	-	-
Neitrofilie leukocīti sākumā	s	-	76	-	-	51,00	57,05	64,75	-	0,574
Neitrofilie leukocīti beigās	s	-	76	-	-	48,40	56,50	63,98	-	-
Eozinofīlie leukocīti sākumā	n	-	22	-	-	0,80	2,70	4,43	-	0,202
Eozinofīlie leukocīti beigās	n	-	22	-	-	0,18	2,00	3,35	-	-
Eozinofīlie leukocīti sākumā	s	> 12,81	77	-	-	1,00	2,30	4,00	-	0,163
Eozinofīlie leukocīti beigās	s	> 10,31	77	-	-	1,00	2,00	3,30	-	-
Limfocīti sākumā	n	-	21	-	-	22,50	29,00	33,15	-	0,445
Limfocīti beigās	n	-	21	-	-	22,50	29,00	32,35	-	-
Limfocīti sākumā	s	-	81	-	-	24,05	31,00	37,00	-	0,429
Limfocīti beigās	s	-	81	-	-	26,40	32,00	38,30	-	-
Monocīti sākumā	n	-	22	-	-	6,00	8,80	10,00	-	0,799
Monocīti beigās	n	-	22	-	-	6,75	8,10	10,55	-	-
Monocīti sākumā	s	> 17,39	79	-	-	7,00	8,00	10,00	-	0,549
Monocīti beigās	s	> 30,90	79	-	-	7,00	8,00	10,20	-	-
Bazofīlie leukocīti sākumā	n	-	10	-	-	0,00	0,25	0,43	-	0,500
Bazofīlie leukocīti beigās	n	-	10	-	-	0,00	0,25	0,50	-	-
Bazofīlie leukocīti sākumā	s	> 30,79	38	-	-	0,00	0,20	0,63	-	0,839
Bazofīlie leukocīti beigās	s	> 31,57	38	-	-	0,00	0,25	0,63	-	-