

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Ieva  
STUNDIENĖ

TRANSKUTANINĖ BLAUZDINIO NERVO  
STIMULIACIJA: NAUJO TUŠTINIMOSI  
SUTRIKIMŲ GYDYMO METODO  
EFEKTYVUMO ĮVERTINIMAS  
IR GALIMŲ SĖKMINGO GYDYMO  
RODIKLIŲ PAIEŠKA

DAKTARO DISERTACIJA

BIOMEDICINOS MOKSLAI, MEDICINA (06 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2010–2014 m. Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

prof. dr. habil. **Jonas Valantinas**

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

# TURINYS

SANTRUMPOS .....	5
ĮVADAS .....	7
Tiriamoji problema ir darbo aktualumas .....	7
Tyrimo tikslas ir uždaviniai .....	9
Tyrimo naujumas ir praktinė reikšmė .....	9
Ginamieji disertacijos teiginiai .....	10
LITERATŪROS APŽVALGA .....	11
Vidurių užkietėjimas .....	11
Išmatų nelaikymas .....	13
Neuromoduliacija ir tuštinimosi sutrikimai .....	14
Perkutaninė ir transkutaninė blauzdinio nervo stimuliacija .....	15
Blauzdinio nervo stimuliacijos poveikis išmatų nelaikantiems pacientams .....	16
Perkutaninės blauzdinio nervo stimuliacijos poveikis lėtiniu vidurių užkietėjimu sergantiems pacientams .....	25
TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI .....	26
Tiriamieji .....	26
Ištyrimas .....	27
Transkutaninė blauzdinio nervo stimuliacijos procedūra .....	29
Transkutaninės blauzdinio nervo stimuliacijos efektyvumo vertinimas .....	29
Lėtiniu vidurių užkietėjimu sergančių pacientų grupė .....	29
Išmatų nelaikančių pacientų grupė .....	30
Tyrimo imtis ir statistinė duomenų analizė .....	32
TYRIMO REZULTATAI .....	35
Lėtiniu vidurių užkietėjimu sergančių pacientų grupės rezultatai .....	35
Išmatų nelaikančių pacientų grupės rezultatai .....	46

REZULTATŲ APTARIMAS .....	56
TBNS efektyvumas ir jo įvertinimas .....	56
Stimuliacijos parametrai ir režimas .....	59
Fiziologiniai parametrai .....	61
Tyrimo trūkumai .....	62
Šalutiniai neurostimuliacijos poveikiai .....	63
Sėkmingo gydymo rodiklių paieška .....	63
IŠVADOS .....	65
PASIŪLYMAI KLINIKINEI PRAKTKAI IR TYRIMAMS .....	66
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	67
DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS .....	81
1 priedas. Vidurių užkietėjimo sunkumo vertinimo skalė (KESS) .....	82
2 priedas. Gastrointestininis gyvenimo kokybės klausimynas .....	84
3 priedas. Išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimynas .....	88

## SANTRUMPOS

- GIGK – Gastrointestinis gyvenimo kokybės klausimynas
- GIGK e – Gastrointestino gyvenimo kokybės klausimyno emocijų skalė
- GIGK ff – Gastrointestininio gyvenimo kokybės klausimyno fizinio funkcionavimo skalė
- GIGK s – Gastrointestininio gyvenimo kokybės klausimyno simptomų skalė
- GIGK sf – Gastrointestininio gyvenimo kokybės klausimyno socialinio funkcionavimo skalė
- IN – išmatų nelaikymas
- INGK – Išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimynas
- INGK depr. – Išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimyno depresijos skalė
- INGK drov. – Išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimyno drovėjimosi skalė
- INGK e – Išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimyno emocijų skalė
- INGK gb – Išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimyno gyvenimo būdo skalė
- KESS – *Knowles Eccersley Scott Symptom Scoring System*
- KNM – kryžmeninių nervų moduliacija
- LVU – lėtinis vidurių užkietėjimas
- PBNS – perkutaninė blauzdinio nervo stimuliacija
- TBNS – transkutaninė blauzdinio nervo stimuliacija
- TKP – tarpkvartilinis plotis.



# ĮVADAS

## Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

### *Lėtinio vidurių užkietėjimo problema*

Vidurių užkietėjimas yra dažniausiai pacientų įvardijamas virškinimo sistemos skundas, kuris vargina apie 12–19 %, kai kurių autorių duomenimis – net iki 27,2 % populiacijos ir labai blogina pacientų gyvenimo kokybę [1–3]. Moterys LVU serga 2,2–3 kartus dažniau nei vyrai [4]. Senstant sergamumas didėja [5].

LVU gydymas pradedamas dietos ir gyvenimo būdo pokyčiais, išmatų tūrį didinančiais ir (ar) osmosiniais vidurius laisvinančiais vaistais, biologinio atsakomojo ryšio principu pagrįstomis treniruotėmis [6–8]. Daliai pacientų maksimalus konservatyvus gydymas yra neveiksmingas [9, 10]. Esant lėto tranzito vidurių užkietėjimui, kai kuriais, ypač sunkiais, atvejais gali būti atliekama subtotalinė kolektomija su ileo-rektaline anastomoze [11] arba kairioji išplėstinė hemikolektomija. Nors dažniausiai po kolektomijos tuštinimasis padažnėja, bet apie 41 % pacientų išlieka pilvo skausmas, manoma, kad dėl panenterinio motorikos sutrikimo, kuris būdingas daugeliui pacientų [6]. Po kolektomijos 14 % pacientų atsiranda viduriavimas ir (ar) išmatų nelaikymas, 18 % – plonųjų žarnų obstrukcija dėl sąaugų [6, 9, 12]. Evakuacijos sutrikimų chirurginis gydymas taip pat dažnai yra neveiksmingas ir lemia daug komplikacijų [6, 13].

### *Išmatų nelaikymo problema*

Išmatų nelaikymas – viena iš sunkiausiai sprendžiamų būklių koloproktologijoje. Ji sukelia fizinių ir psichologinių problemų [14, 15], socialinę izoliaciją ir reikšmingai pablogina gyvenimo kokybę [16, 17]. Ši patologija reikalauja nemažų socialinių ekonominių išteklių [18, 19], dalis pacientų praranda darbą [20].

Išmatų nelaikymas yra ypač aktuali vyresnio amžiaus žmonių liga [21]. Paplitimas tarp suaugusiųjų, įvairių autorių duomenimis, svyruoja nuo 0,5 % iki 28 % [22–26]. Ypač didelis sergamumas tarp gyvenančiųjų globos namuose [27, 28]. Išmatų nelaikymo paplitimo įvairavimas yra platus, priklausomai nuo fizinės ir psichinės gyvenotojų būklės. Bendras sergamumas yra apie 45 %, svyruoja nuo 10–15 % iki 70 % [29]. Moterys išmatų nelaiko šeši–aštuonis kartus dažniau negu vyrai [30, 31]. Moterų sergamumas išmatų nelaikymu didėja senstant: jaunesnių nei 40 metų ši sutrikimą

turi 6 %, vyresnių – apie 15 %. Išmatų nelaikymu serga nuo 6 % iki 10 % vyrų, su amžiumi sergamumas šiek tiek padidėja. Išmatų nelaikymas su amžiumi sunkėja. Vis dėlto tikslus sergamumas nežinomas [32], nes dėl drovėjimosi ir socialinės izoliacijos tik 15–45 % išmatų nelaikančių pacientų kreipiasi į gydytojus [33–35]. Daugelis asmenų, kuriuos vargina ši liga, nustoja dalyvauti socialiniame gyvenime ir bando ją slėpti nuo savo šeimų, draugų ir net nuo gydytojų [29]. Asmenys, kurie nelaiko išmatų, dažnai patiria gėdą ir sumišimą, taip pat fizinį diskomfortą. Kai kurie žmonės ima vengti bendravimo, nukenčia jų darbingumas, kiti kasdieninę veiklą derina pagal tuštinimosi pobūdį, stengiasi, kad šalia visada būtų tualetas, vengia veiklos, kuri gali provokuoti išmatų nelaikymą [29].

Nepaisant didelio poveikio pacientams, jų šeimoms ir visuomenei, išmatų nelaikymas dažnai ignoruojamas ir yra ištirtas mažiau nei dauguma kitų patologinių būklių. Atsižvelgiant į tai, jog visuomenė sensta, tikėtina, jog išmatų nelaikymo aktualumas ateityje vis didės [36].

Išmatų nelaikymo gydymas yra sudėtingas, nes tiek konservatyvūs, tiek chirurginiai gydymo metodai dažnai būna neveiksmingi [37, 38]. Chirurginis gydymas yra invazinis, dažnai sukeliantis komplikacijų [9, 10], be to, dažnai neefektyvus [36, 38, 39].

### *Neuromoduliacija ir tuštinimosi sutrikimai*

Pastaruoju metu neuromoduliacija yra viena iš greičiausiai besivystančių medicinos sričių. Tai „tarpinė grandis“ tarp konservatyvių ir chirurginių gydymo metodų. Šiuo metu klinikinėje praktikoje šlapimo bei išmatų nelaikymui bei vidurių užkietėjimui gydyti gan plačiai taikoma nuolatinė žemos amplitudės kryžmeninių nervų moduliacija (KNM). KNM yra minimaliai invazinė procedūra, bet implantuojant neurostimuliatorių yra infekcijos bei kitų komplikacijų rizika, šio metodo taikymas yra brangus [40–44]. Periferinę kryžmeninio nervinio rezginio neuromoduliaciją galima atlikti ir neinvaziniu, techniškai paprastesniu neuromoduliacijos būdu – stimuliuojant blauzdinį nervą, t. y. atliekant transkutanią blauzdinio nervo stimuliaciją (TBNS) [45]. TBNS yra naujas, alternatyvus KNM, bet neinvazinis šlapimo nelaikymo, dirglios šlapimo pūslės ir IN [41, 45, 46] gydymo metodas.

TBNS yra paprastas, gerai toleruojamas ir pigus gydymo metodas. Jis gali būti atliekamas ambulatoriškai arba pacientas gali jį taikyti namuose savarankiškai. Literatūroje daug diskutuojama dėl šio metodo efektyvumo išmatų nelaikantiems pacientams ir nėra duomenų apie jo veiksmingumą LVU sergantiems pacientams.



## Tyrimo tikslas ir uždaviniai

**Tyrimo tikslas** – perspektyviojo tyrimo būdu įvertinti transkutaninės blauzdinio nervo stimuliacijos (TBNS) efektyvumą išmatų nelaikančių ir lėtiniu vidurių užkietėjimu sergančių pacientų gydymui bei poveikį šių pacientų gyvenimo kokybei, taip pat nustatyti sėkmingo gydymo rodiklius.

### **Tyrimo uždaviniai:**

Nustatyti:

1. TBNS, atliekamos du kartus per savaitę 6 savaites, efektyvumą LVU sergantiems pacientams, kuriems maksimalus konservatyvus gydymas yra neveiksmingas;
2. TBNS, atliekamos du kartus per savaitę 6 savaites, efektyvumą išmatų nelaiškantiems pacientams, kuriems maksimalus konservatyvus gydymas yra neveiksmingas;
3. Kaip dėl TBNS poveikio kinta išmatų nelaikymu ir LVU sergančių pacientų gyvenimo kokybė;
4. Kaip dėl TBNS poveikio kinta išmatų nelaikymu ir LVU sergančių pacientų funkcinį storosios žarnos tyrimų duomenys;
5. Galimus sėkmingo TBNS gydymo rodiklius.

## Tyrimo naujumas ir praktinė reikšmė

*Naujumas:*

1. Pirmą kartą ištyrėme TBNS poveikį LVU sergantiems pacientams.
2. Vertinome TBNS poveikį išmatų nelaikantiems pacientams, naudodami kitokius stimuliacijos parametrus ir dažnumą: 20 Hz dažnį ir sukeltą motorinį atsaką intensyvumą (suprasensorinė stimuliacija), procedūras atlikome 2 kartus per savaitę 6 savaites.

*Praktinė reikšmė:*

Įrodėme, kad TBNS yra efektyvus vaistams atsparaus LVU ir išmatų nelaikymo gydymo metodas, kuris gali būti naudojamas klinikinėje praktikoje. Be to, pasiūlėme pacientams priimtinesnį metodą – retesnes TBNS procedūras.

## Ginamieji disertacijos teiginiai

1. TBNS, atliekama du kartus per savaitę 6 savaites, yra efektyvus gydymo metodas pusei LVU sergančių pacientų, kuriems maksimalus konservatyvus gydymas yra neveiksmingas.
2. TBNS, atliekama du kartus per savaitę 6 savaites, yra efektyvus gydymo metodas pusei išmatų nelaikymu sergančių pacientų.
3. TBNS gerina išmatų nelaikymu ir LVU sergančių pacientų gyvenimo kokybę.

# LITERATŪROS APŽVALGA

## Vidurių užkietėjimas

Dažniausi vidurių užkietėjimo simptomai yra retas tuštinimasis, pasunkėjęs išstūmimas, pilvo pūtimas ir skausmas [3]. Vidurių užkietėjimas kliniškai skirstomas į pirminį (dar vadinamą funkcinį arba idiopatinį) ir antrinį [4]. Antrinis vidurių užkietėjimas gali atsirasti dėl daugelio priežasčių – sisteminių ar neurogeninių ligų, organinių storosios žarnos ligų, įvairių vaistų vartojimo, bet dauguma pacientų kenčia dėl pirminio vidurių užkietėjimo [3, 47, 48].

Pirminio vidurių užkietėjimo patofiziologinį mechanizmą lemia daugelis veiksnių: dieta, gaubtinės žarnos motorikos ir absorbcijos sutrikimai, anorektalinė motorinė ir sensorinė funkcija, elgesio ir psichologiniai veiksniai [49], centrinė aferentinių ir eferentinių nervinių laidų moduliacija [4].

Vidurių užkietėjimą stengėsi apibrėžti įvairios darbo grupės [50–52]. Vieni iš dažniausiai vartojamų – 2006 metais priimti funkcinio vidurių užkietėjimo Romos III kriterijai. Remiantis Romos III kriterijais, LVU galima diagnozuoti, kai šešis ar daugiau mėnesių pasireiškia bent du iš šešių simptomų: stanginimasis tuštinantis, kietos išmatos, nevisiško išsituštinimo jausmas, anorektalinės blokados jutimas, pagalba rankomis tuštinantis ir retesnis nei tris kartus per savaitę tuštinimasis [53]. Taigi, gali varginti įvairūs simptomai, kurie dažniausiai reikšmingai blogina pacientų gyvenimo kokybę [1–3, 54, 55].

Pagal patofiziologinius mechanizmus LVU yra skirstomas į keletą potipių [56, 57]. Lėto tranzito vidurių užkietėjimui būdingas užsitęsęs išmatų slinkimas gaubtine žarna. Evakuacijos sutrikimai apibūdinami kaip sutrikusi išmatų evakuacija iš tiesiosios žarnos. Daliai pacientų būdingas šių potipių derinys, kai kartu yra tiek lėtas tranzitas storąja žarna, tiek evakuacijos sutrikimas [58, 59]. Kai kurie autoriai, tarp jų ir Amerikos gastroenterologų draugija [60], išskiria normalaus tranzito vidurių užkietėjimą, kai tyrimai rodo normalų išmatų tranzito storąja žarna laiką ir anorektalinę funkciją [56]. Dalis autorių kaip vieną iš potipių išskiria dirgliosios žarnos sindromą esant vidurių užkietėjimui, tuo atveju vienas iš pagrindinių simptomų yra pilvo skausmas [50]. Pagal Romos III klasifikaciją, dirgliosios žarnos sindromas esant vidurių užkietėjimui išskiriamas kaip atskira liga.

Evakuacijos sutrikimai pagal Romos klasifikaciją taip pat priskiriami prie vidurių užkietėjimo. Šiai būklei apibūdinti literatūroje vartojama daug sinonimų: anizmas, neatsipalaiduojantis gaktinis tiesiosios žarnos raumuo, dissinerginė defekacija ir obstrukcinė defekacija [4]. Funkciniai defekacijos sutrikimai apibūdinami kaip paradoksinis susitraukimas arba nepakankamas dubens dugno raumenų atsipalaidavimas bandant tuštintis arba nepakankama stūmimo jėga [51, 61].

Normalų tuštinimąsi nulemia sudėtinga kolorektalinių motorinių ir sensorinių funkcijų sąveika ir tinkamas elgesys: tiesioji ir riestinė žarna turi būti prisipildžiusios normalios konsistencijos išmatomis, turi būti suvokiamas ir (ar) jaučiamas tiesiosios žarnos išsiplėtimas ir tinkamu metu atliekama sąmoninga defekacija (pilvo raumenų sutraukimas, gaktinio tiesiosios žarnos raumens bei išangės rauko atpalaidavimas). Evakuacijos sutrikimai gali atsirasti dėl įvairių šių funkcijų sutrikimų: 1) bandant tuštintis neatsipalaiduoja išorinis išangės raukas ir (ar) gaktinis tiesiosios žarnos raumuo (anizmas) [62]; 2) yra padidėjęs vidinio išangės rauko spaudimas [63–65], 3) neadekvati tiesiosios žarnos stūmimo jėga tuštinantis [66]; 4) sumažėjęs tiesiosios žarnos jautrumas ir tonusas [67]; 5) anatomiciniai tiesiosios žarnos pakitimai, tokie kaip didelės rektocelės arba tiesiosios žarnos iškritimas [68]; 6) pernelyg didelis dubens dugno nusileidimas [64]; ir 7) nesuderintas juslinis komponentas (noras tuštintis) ir normalus motorinis gaubtinės žarnos aktyvumas prieš tuštinimąsi [69]. Vienu metu gali būti kelios šios disfunkcijos ir tuo atveju nėra aišku, ar jos yra vidurių užkietėjimo priežastis, ar pasekmė. Taip pat būtina prisiminti, kad šie pakitimai dažnai yra nespecifiniai – t. y. jie pasitaiko apie 20 % normaliai besituštinančių sveikų žmonių [49, 70]. Todėl tyrimais nustatytus dissinerginės defekacijos požymius visada reikia derinti su klinikiniais simptomais [48].

Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad lėto tranzito vidurių užkietėjimo varginamiems pacientams yra sumažėjęs gaubtinės žarnos fazinis motorinis aktyvumas, gastrokolinis refleksas ir didelės amplitudės susitraukimų skaičius [48, 71, 72]. Sulėtėjęs gaubtinės žarnos tranzitas gali būti dėl susilpnėjusio gaubtinės žarnos motorinio aktyvumo, bet gali būti ir antrinis dėl sąmoningo išmatų sulaikymo [49], defekacijos sutrikimų [63, 73] arba dėl nepakankamo kalorijų kiekio suvartojimo [74]. Ištyrus lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergančių pacientų žarnų mėginius po kolektomijos, manoma, kad motorika gali sutrikti dėl sumažėjusio intersticinių *Cajal* ląstelių, žarnų ritmo vedlių, kiekio [75] arba dėl per didelės progesterono receptorių ekspresijos ant gaubtinės žarnos cirkuliaraus raumens ląstelių [76, 77]. Vis dėlto struktūriniai gaubtinės žarnos pokyčiai neturėtų būti laikomi pagrindine sutrikusios motorikos priežastimi,

nes daliai šių pacientų tranzito laikas normalizuojasi po gydymo biologinio atsakomojo ryšio principu pagrįstomis treniruotėmis [7], be to, vyresnių nei 60 metų amžiaus vyrų ir moterų sergamumas LVU tampa panašus [49, 78].

LVU sergantiems pacientams taip pat nustatytas pakitęs (sumažėjęs arba padidėjęs) gaubtinės žarnos jautrumas. Padidėjusiu jautrumu galima paaiškinti dalies pacientų simptomus (pilvo skausmą ir pūtimą) [60].

Chirurginis LVU gydymas, dėl dažnų pooperacinių komplikacijų, turėtų būti atliekamas tik sunkiausiais atvejais, kai yra lėtas storosios žarnos tranzitas ir neefektyvūs kiti gydymo metodai [3]. Svarbu tinkamai atrinkti pacientus, kuriems bus efektyvus chirurginis gydymas [9, 10]. Evakuacijos sutrikimų, atsiradusių dėl sumažėjusio jautrumo ir dissinergijos, chirurginis gydymas nėra efektyvus. Esant mechaninei obstrukcijai gali būti taikomas chirurginis gydymas, bet dažnai jis nėra pakankamai efektyvus ir lemia daug komplikacijų [6].

Taigi, esant atkakliam LVU, kai gydymas vaistais yra neveiksmingas, kaip vieną iš alternatyvų galima bandyti TBNS.

### Išmatų nelaikymas

Išmatų nelaikymas – tai nevalingas išmatų pašalinimas, kuris gali atsirasti dėl daugelio priežasčių: anatominių, neurologinių ir funkcinių [33]. Šią patologiją gali lemti daugelis veiksnių: pakitęs tiesiosios žarnos jautrumas ir tiesiosios žarnos ampulės kaupiamoji geba, tuštinimosi sutrikimai, netinkami tuštinimosi įpročiai, dubens dugno ir išangės rauko disfunkcija [29, 79]. Išmatų nelaikymas pagal simptomų pobūdį skirstomas į staigų, pasyvų ir mišrų. Staigus noras tuštintis ir staigus išmatų nelaikymas yra dažniausiai susiję su išorinio išangės rauko skersaruožių raumenų disfunkcija arba su dideliu žarnos slėgiu esant viduriavimui. Pasyvus išmatų nelaikymas – kai pacientas nepajunta, kad nesulaikė išmatų, be noro tuštintis. Dažniausiai tai vyksta dėl vidinio išangės rauko lygiųjų raumenų disfunkcijos arba įstrigus išmatoms tiesiojoje žarnoje [80].

Išmatų nelaikymo gydymas dažniausiai pradedamas nuo konservatyvių priemonių: vaistų, dubens dugno raumenų stiprinimo pratimų, biologinio atsakomojo ryšio principu pagrįstomis treniruotėmis [37] ir psichosocialine pagalba [38]. Konservatyvus gydymas padeda tik daliai ligonių [37, 38], kai kurių autorių duomenimis, tik apie 50 % pacientų [81], o kitiems būna neveiksmingas [31, 80]. Tokiais atvejais

sprendžiama chirurginio gydymo galimybė: sfinkteroplastika (jei yra išangės rauko defektas), dirbtinis išangės raukas, dinaminė graciloplastika [82] arba galiausiai – stomos suformavimas. Ekstrasfinkteriniai mechanizmai taip pat turi daug reikšmės sulaikant išmatas, todėl net ir esant išangės rauko defektui chirurginis gydymas dažnai būna neveiksmingas [83].

Apibendrinant galima teigti, kad prieš apsisprendžiant dėl chirurginio gydymo, reikia išbandyti visus neinvazinius ar minimaliai invazinius metodus.

### Neuromoduliacija ir tuštinimosi sutrikimai

Neuromoduliacija šiuo metu yra pirmiausia pasirenkamas gydymas išmatų nelaikantiems pacientams, kuriems neefektyvios biologinio atsakomojo ryšio principu pagrįstos treniruotės, išskyrus pacientus, turinčius didelį išangės rauko defektą [84–86]. Neuromoduliacija taip pat yra pirmiausia pasirenkamas gydymas LVU sergančioms pacientams, kuriems maksimalus konservatyvus gydymas (vidurius laisvinantys vaistai, dubens raumenų pratimai, biologinio atsakomojo ryšio principu pagrįstos treniruotės) yra neveiksmingas [87]. Manoma, kad dėl neuromoduliacijos poveikio kinta veikiamo organo nervų sistemos aktyvumas [3]. Nervai ir raumenys sudaryti iš elektrai jaudrių ląstelių su jonų kanalais, kurie atsidaro ir leidžia srovei tekėti tarp užląstelinio skysčio ir citoplazmos. Širdies raumens *Purkinje* ląstelės ir storosios žarnos intersticinės *Cajal* ląstelės pačios geba generuoti elektros impulsus ir perduoti juos iš ląstelės į ląstelę. Elektrinė stimuliacija gali veikti visus šių ląstelių tipus. Poveikį lemia stimuliacijos vieta, elektros srovės dažnis bei stiprumas [3].

Dubens nervų neuromoduliacija gali būti atliekama tiesiogiai (t. y. atliekant kryžmeninių nervų stimuliaciją) arba netiesiogiai (t. y. atliekant blauzdinio nervo stimuliaciją) [87]. Tiesioginė kryžmeninių nervų stimuliacija yra labiausiai paplitęs ir išplėtotas metodas. Visuotinai pripažinta, kad šis gydymo metodas turėtų būti vadinamas kryžmeninių nervų neuromoduliacija (KNM), ne stimuliacija, nes dėl jo poveikio vyksta nervų neuromoduliacija [3].

KNM – laiko patikrintas išmatų nelaikymo gydymo metodas. Išmatų nelaikantiems pacientams pirmą kartą atliktas 1995 metais [88]. Tai efektyvus gydymo metodas, nepriklausomai nuo išmatų nelaikymo etiologijos [21, 43, 89–94], be to, efektyvus visų tipų LVU gydyti [6, 95, 96]. Didelėje metaanalizėje patvirtintas jo poveikis gydant išmatų nelaikymą ir gerinant pacientų gyvenimo kokybę [97]. Šio gydymo

metodo efektyvumas – 70–80 % [42, 95, 98–100]. Remiantis ilgalaikių tyrimų duomenimis, po 10 metų visas efektas išlieka beveik 50 % pacientų, t. y. išmatų nelaiškymas jiems neatsinaujina [101]. Tai yra brangus gydymo metodas, kuriam atlikti reikalinga apmokyta specialistų komanda [87]. Norint taikyti šį metodą, reikalingas implantuojamas stimulatorius, kurio elektrodas operacijos metu įduriamas ties kryžmeniniu nerviniu rezginiu. Tai minimaliai invazinis metodas, bet pasitaiko ir tokių komplikacijų kaip skausmas, infekcija, stimulatoriaus laido migravimas [89, 96]. Prieš implantuojant nuolatinį stimulatorių, atliekamas pradinis 2–3 savaitių įvertinimas, kuris vadinamas periferinio nervo įvertinimo faze. Jos metu išorinio laikino elektros stimuliacijos prietaiso laidas perkutaniškai įduriamas per trečiąją kryžmens angą iki S3 kryžinio nervo. Po 2–3 savaitių objektyviai vertinamas stimuliacijos poveikis: pacientas pildo tuštinimosi dienoraštį ir klausimynus. Jei klinikinis pagerėjimas pakankamas, pacientui siūloma implantuoti nuolatinį stimulatorių [6].

KNM veikimo mechanizmas daugialypis, ne visai aiškus. Manoma, kad sukeliama daugybiniai fiziologiniai poveikiai: moduluojami dubens dugno ir storosios žarnos nervai ir raumenys, veikiama išangės raukų funkcija, rektalinis jautrumas ir motorika, motoriniai ir sensoriniai nervai, centrinė nervų sistema [96, 102].

Pastaruoju metu nebemanoma, kad išangės rauko defektas yra pagrindinė išmatų nelaikymo priežastis ir kad lėtas storosios žarnos tranzitas yra pagrandinis LVU lemiantis veiksnys. Turime vis daugiau įrodymų, kad tuštinimosi sutrikimai daugeliu atveju atsiranda dėl keletu įvairių anorektalinių ir gaubtinės žarnos fiziologinių sutrikimų. Taip pat daugėja duomenų, kad KNM keičia motorinę ir (ar) sensorinę gaubtinės ir tiesiosios žarnos bei išangės kanalo funkcijas, kurių sutrikimai būdingi tiek išmatų nelaikymui, tiek LVU. Tokiu būdu paaiškinamas KNM teigiamo poveikio „paradoksas“ iš pirmo žvilgsnio priešingoms patologijoms [103].

### **Perkutaninė ir transkutaninė blauzdinio nervo stimuliacija**

Blauzdinio nervo stimuliacijos technika kilo iš tradicinės kinų medicinos, kurioje akupunktūrinis taškas, esantis virš blauzdinio nervo, dažnai derinant su taškais, esančiais kryžkaulio ir gaktos srityje, naudojamas dubens srities ligoms gydyti [104]. Pirmą kartą TBNS 1983 metais aprašė *McGuire* ir bendraautorai [105], kurie šį metodą taikė hiperaktyvia šlapimo pūslės sergantiems pacientams gydyti. Daugelyje tyrimų įrodyta, kad blauzdinio nervo stimuliacija mažina hiperaktyvią šlapimo pūslę

turinčių pacientų simptomus ir keičia urodinaminius duomenis [106–108]. Tai yra saugus ir efektyvus gydymo metodas tiek trumpalaikiam, tiek ilgalaikiam gydymui [108–111].

Blauzdinis nervas yra mišrus juntamasis– motorinis nervas, sudarytas iš skaidulų, išeinančių iš 4-o ir 5-o juosmeninių ir 1-o, 2-o ir 3-io kryžmeninių nervų, kurie inervuoja šlapimo pūslę ir tiesiąją žarną. Stimuliuojant periferines šio nervo skaidulas, esančias čiurnos srityje, impulsas perduodamas į kryžmeninius nervus ir refleksiškai neuromoduliuojama tiesioji žarna bei išangės raukai [41, 112, 113]. Be to, moduluojami kylantieji stuburo smegenų nerviniai laidai ir padidėja smegenų žievėje sukeltų pirminių potencialų amplitudė [103, 155–158]. Taigi manoma, kad blauzdinio nervo stimuliacija lemia tokius pačius išangės ir tiesiosios žarnos funkcijos pokyčius, kaip ir KNM. Blauzdinis nervas yra lengvai pasiekiamas ir jo stimuliacijai nereikia nei operacijos, nei anestezijos [113]. Blauzdinio nervo stimuliacijai naudojamas išorinis stimulatorius, kurio du elektrodai tvirtinami čiurnos srityje pagal blauzdinio nervo eigą. Stimuliacijai gali būti naudojami adatiniai elektrodai – perkutaninei blauzdinio nervo stimuliacijai (PBNS) arba priklijuojami elektrodai – transkutaninei blauzdinio nervo stimuliacijai (TBNS).

Iki šiol PBNS poveikis tirtas pacientams, sergantiems hiperaktyvia šlapimo pūslė [107, 108, 114] ir lytine disfunkcija [115], taip pat neurogeninių sutrikimų nulemta hiperaktyvia šlapimo pūslė [116, 117], išmatų nelaikymu [112, 118], lėtiniu dubens skausmu [119, 120], intersticiniu cistitu [121, 122] ir lėto tranzito vidurių užkietėjimu [123].

### **Blauzdinio nervo stimuliacijos poveikis išmatų nelaikantiems pacientams**

Pirmą kartą teigiamas PBNS poveikis išmatų nelaikymui aprašytas 2003 metais *Shafik* ir bendraautorių atliktame tyrime [112], kuriame dalyvavo 32 idiopatiniai išmatų nelaikymu sergantys pacientai, neturintys išangės raukų defektų. Tyrime dalyvavo ir kontrolinė grupė – 20 išmatų nelaikančių pacientų, kuriems procedūros metu stimuliacijos aparatas buvo pritvirtintas kaip ir tiriamųjų grupei, bet stimuliacija nebuvo atliekama. Stimuliacija buvo atliekama 4 savaites kas antrą dieną po 30 min., naudoti adatiniai elektrodai. Stimuliacijos parametrai: 0,5–10 mA, 200  $\mu$ s, 20 Hz. Vėlesni stebėjimai atlikti po 16–30 (vidutiniškai 23) mėnesių. Padažnėjus simptomams



PBNS buvo atliekama du kartus per savaitę. Gydomo efektyvumui įvertinti prieš ir po stimuliacijos naudota išmatų nelaikymo sunkumo įvertinimo skalė, analogiška *Wexner* išmatų nelaikymo skalei [124], ir paties paciento subjektyvus pagerėjimo įvertinimas (geras, vidutinis, nepakankamas) [112]. Didesnis nei 50 % pagerėjimas gautas 84,3 % (27 iš 32) pacientų. Pakartotinio gydymo prireikė 8 (29,6 %) pacientams, iš jų teigiamas poveikis buvo 6 (75 %). Išmatų nelaikymo pagerėjimas buvo susijęs ir su anorektalinės manometrijos parametru pagerėjimu. Kontrolinės grupės pacientams teigiamo poveikio nenustatyta. Koreliacijos tarp klinikinio pagerėjimo ir pacientų amžiaus bei išmatų nelaikymo trukmės nebuvo [10, 112].

Tyrimė nemažai metodinių trūkumų: lygintos nevienodo dydžio pacientų grupės, tikėtina, jog kontrolinės grupės pacientai suprato, kad jiems stimuliacija nevykdoma. Autoriai nepateikė grupių lyginamųjų charakteristikų bei išsamios statistinės analizės [10].

*Queralto* ir bendraautorai [45] aprašė 10 idiopatinio išmatų nelaikymu sergančių pacientų, kuriems buvo taikyta TBNS – naudoti priklijuojami elektrodai. Tyrimė dalyvavo idiopatinio išmatų nelaikymu sergantys pacientai, kuriems konservatyvus gydymas buvo neveiksmingas. Nebuvo atsižvelgta į nelaikymo stiprumą bei pobūdį, į funkcinis tiesiosios žarnos bei išangės kanalo pakitimus. Išmatų nelaikymo stiprumui vertinti naudota *Wexner* išmatų nelaikymo skalė [125]. Stimuliacija buvo atliekama 4 savaites kasdien po 20 min. (10–35 mA, 200 μs, 10 Hz) priklijuojamais elektrodais. Esant teigiamam poveikiui gydymas pratęstas dar 2 mėnesiams 5 dienas per savaitę [45]. Po keturių savaitių 8 iš 10 pacientų buvo didesnis nei 60 % pagerėjimas, kuris visiems 8 pacientams išliko ir po 12 savaitių. Anorektalinės manometrijos parametrai prieš ir po gydymo reikšmingai nesiskyrė.

*Queralto* ir bendraautorių [45] atliktame tyrimė dar kartą patvirtinti pradiniai *Shafik* ir bendraautorių [112] duomenys, kad PBNS gali būti efektyvi didelei daliai idiopatinio išmatų nelaikymu sergančių pacientų. Be to, tai efektyvu esant tiek kietų, tiek skystų išmatų nelaikymui, gali būti naudojamas skirtingas stimuliacijos protokolas, priklijuojami elektrodai. Pagrindinis tyrimo trūkumas – neilga trukmė, tik 4 savaitės, ir labai mažas pacientų skaičius.

*Mentes* ir bendraautorai [126] aprašė 2 pacientus, kuriems PBNS buvo atliekama dėl išmatų nelaikymo, atsiradusio po dalinės stuburo traumos. PBNS atlikta naudojant adatinius elektrodus, taikytas toks pats stimuliacijos protokolas ir parametrai kaip ir *Shafik* ir bendraautorių. Stimuliacijos poveikis buvo teigiamas, bet mažesnis nei anksčiau atliktuose tyrimuose – *Wexner* išmatų nelaikymo skalės ir išmatų nelai-

kymo sunkumo indekso [127] balai pagerėjo 30 %. Teigiamas poveikis nustatytas ir atliekant anorektalinę manometriją – po gydymo sumažėjo tiesiosios žarnos jutimo slenkstis, padidėjo ramybės bei maksimalus rauko suspaudimo slėgis. Po gydymo šiek tiek pagerėjo ir išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimyno balai [124].

Kadangi aprašyti tik du pacientai, statistinė duomenų analizė negalima, bet remiantis šio tyrimo duomenimis įmanu daryti prielaidą, kad PBNS galėtų būti efektyvus gydymo metodas ir dėl centrinės nervų sistemos ligų atsiradusiam išmatų nelaikymui.

*Vitton* 2009 m. aprašė TBNS poveikį 12 pacientų, kuriems išmatų nelaikymas atsirado dėl uždegiminės žarnų ligos [128]. Tris mėnesius kasdien jiems buvo atliekama TBNS priklijuojamais elektrodais. Šešioms pacientams anksčiau buvo taikytas chirurginis tiesiosios žarnos gydymas. Naudotas analogiškas *Queralto* [45] TBNS protokolas – pacientai stimuliacijas atlikdavo patys, kasdien po 20 minučių priklijuojamais elektrodais. Skyrėsi tik tyrimo trukmė – ne 4, o 12 savaičių. Simptomų pokyčiai vertinti dar ir vizualinės analogijos skale nuo 0 iki 5, gyvenimo kokybės pokyčiai – nuo 0 iki 100. Po 3 mėnesių 5 pacientams (41,6 %) simptomai labai sumažėjo, >50 % pacientų gyvenimo kokybė pagerėjo, bet tik vienam pacientui smarkiai sumažėjo *Wexner* išmatų nelaikymo skalės balai.

Gali būti, kad nepakankamo PBNS poveikio priežastis – labai heterogeniška tyrimo populiacija ir išmatų nelaikymo etiologija. Be to, pacientai stimuliaciją atliko savarankiškai, todėl galimi technikos netikslumai.

*De la Portilla* ir bendraautorai [129], PBNS gydę 16 pacientų, turinčių įvairios etiologijos išmatų nelaikymą – daugiausia pooperacinį, bet taip pat ir neuropatinį, idiopatinį bei atsiradusį dėl vidinio išangės rauko defektų, – gavo ženklų pagerėjimą. Tyrime dalyvavo sunkiu išmatų nelaikymu sergantys pacientai ( $\geq 10$  *Wexner* balas, > 4 skystų išmatų nelaikymo epizodai per 28 dienas). PBNS atlikta adatiniais elektrodais 1 kartą per savaitę 12 savaičių, procedūros trukmė – 30 minučių. Jei po 12 savaičių nustatytas teigiamas poveikis, gydymas pratęstas dar 8 mėnesiams. Po gydymo pacientai buvo stebimi dar 6 mėnesius. Gyvenimo kokybė vertinta naudojant išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimyną (INGK) ir vizualinės analogijos skalę nuo 1 iki 10 [129].

Gerai rezultatai (> 40 % *Wexner* išmatų nelaikymo skalės balo pagerėjimas) nustatyti 62,5 % (10 iš 16) pacientų. Tokie pat rezultatai dar po 8 mėnesių išliko 7 iš 16 pacientų (44 %). Šis poveikis 31 % pacientų buvo ir po 6 mėnesių baigus gydymą. Reikšmingas pagerėjimas gautas ir trijų gyvenimo kokybės klausimyno skalių: depresijos,

elgesio ir drovėjimosi. Šiame tyrime taip pat nustatyti anorektalinės manometrijos duomenų pokyčiai: reikšmingai padidėjo maksimalus rauko suspaudimo slėgis, bet ramybės slėgis bei jutimo slenkstis nekito.

Tyrimo trūkumai – mažas pacientų skaičius ir labai heterogeniška tyrimo populiacija.

*Govaert* ir bendraautorai [41] atliko perspektyvų daugiacentrį klinikinį tyrimą, kuriame PBNS buvo gydomi 22 išmatų nelaikymu sergantys pacientai. Tyrime dalyvavo įvairaus sunkumo ir etiologijos (idiopatinis, po gimdymo atsiradusiu ar jatrogeniniu) išmatų nelaikymu sergantys pacientai. Daliai jų diagnozuoti raukų defektai, daliai – pakitę fiziologiniai parametrai. PBNS buvo atliekama kaip ir *Portilla* ir bendraautorių [129], tik 2 kartus per savaitę 6 savaites. Jei po 6 savaitių gautas teigiamas PBNS poveikis, gydymas palaipsniui retinant stimuliacijos dažnumą pratęstas iki metų laiko. Iš 22 tyrime dalyvavusių pacientų 18 (81,8 %) nustatytas subjektyvus pagerėjimas ir pradėtas palaikomasis gydymas. Didesnis nei 50 % nelaikymo epizodų sumažėjimas po 6 savaitių buvo 14 (63,4 %) pacientų, po 1 metų – 13 iš 14 pacientų. Tuštinimosi sulaukymo laikas prailgėjo nuo 10 iki 15 minučių. Klivlando klinikos išmatų nelaikymo (KKIN) skalės balų vidurkis po 6 savaitių sumažėjo nuo 11,6 iki 8,2 ir iki 5,9 po 1 metų laiko. Gyvenimo kokybė pagerėjo 63,4 % pacientų [41]. Šio tyrimo metu trims pacientams pasitaikė lengvas, manoma, kad su gydymu susijęs šalutinis poveikis. Dviem pacientams praėjus 2–3 valandoms po gydymo pasireiškė skrandžio skausmas, kuris truko kelias valandas. Vienas pacientas skundėsi kojos tirpimu, kuris truko 2 valandas tik po pirmosios PBNS procedūros. Šalutiniai poveikiai buvo reti, nesunkūs ir greitai praeinantys.

Tyrimo trūkumai – nedidelė ir heterogeniška pacientų populiacija. PBNS – minimaliai invazinė technika, todėl gali pasitaikyti ir komplikacijų bei šalutinių poveikių. Vis dėlto daugelio šalutinių poveikių galima išvengti naudojant priklijuojamus elektrodus.

*Findley* ir bendraautorai [130] atliko retrospektyviają 13 išmatų nelaikymu sergančių ir PBNS gydytų pacientų duomenų analizę. PBNS gydytos moterys sirgo įvairios etiologijos išmatų nelaikymu: idiopatinis, po gimdymo atsiradusiu ir jatrogeniniu. Pakitę fiziologiniai tiesiosios žarnos parametrai nustatyti 7 pacientėms. PBNS buvo atliekama kaip ir *Portilla* ir bendraautorių – 12 savaitių stimuliacijos ir 1 mėnuo stebėjimo. Poveikiui įvertinti naudotas tuštinimosi dienaštis, INKG klausimynas ir ICIQ-B gyvenimo kokybės klausimynai. Po 12 savaitių gydymo išmatų nelaikymo (kietų, skystų ir dujų) epizodų skaičius sumažėjo visiems pacientams. Didesnis nei

50 % pagerėjimas buvo 10 iš 13 pacientų. Nustatyti nedideli teigiami gyvenimo kokybės klausimynų pokyčiai. Vis dėlto tai retrospektyvus, labai mažos imties tyrimas.

*Vitton* ir bendraautorių [131] atliktame tyrime dalyvavo 24 išmatų nelaikymu sergantys pacientai, turintys įvairios etiologijos išmatų nelaikymą. TBNS priklijuojamais elektrodais buvo atliekama 20 minučių per dieną 3 mėnesius, ją atlikdavo pats pacientas. Stimuliacijos parametrai – 10 Hz, 200  $\mu$ s, 10–30 mA. Poveikiui vertinti naudota *Wexner* išmatų nelaikymo skalė, vizualinės analogijos skalė nuo 0 iki 5, Gastrointestininis gyvenimo kokybės klausimynas. Po 3 mėnesių 13 pacientų (54 %) ženklus pagerėjimas gautas pagal vizualinės analogijos skalę. Gydyimą pratęsė 11 pacientų, kuriems ir po 15 mėnesių buvo pagerėjimas. Tačiau *Wexner* išmatų nelaikymo skalės balai po 3 mėnesių ir tyrimo pabaigoje sumažėjo nenaug (nuo 14 iki 12,  $p < 0,025$ ). Taigi, rezultatas po 3 mėnesių panašus kaip ir *Queralto* [45] atliktame tyrime. Sėkmingo gydymo prognozės veiksnių nenustatyta.

Tyrimo trūkumai: poveikiui vertinti naudota *Wexner* skalė ir vizualinės analogijos skalė, o ne išmatų nelaikymo dažnis. Be to, stimuliacijas atlikdavo patys pacientai, todėl galimi metodikos netikslumai.

2010–2013 metais publikuoti keturi prospektyvieji nekontroliuojami klinikiniai tyrimai iš tos pačios institucijos [83, 87, 118, 132]. Didžiausiame iš jų, kuriame buvo vertintas trumpalaikis PBNS poveikis [118], dalyvavo išmatų nelaikymu sergančių 100 pacientų. Pirmą kartą PBNS efektyvumas vertintas atsižvelgiant į išmatų nelaikymo pobūdį: esant staigiam, pasyviam ir mišriam nelaikymui. Gydomo efektyvumui vertinti naudota KKIN skalė. Atlikta 12 PBNS procedūrų po 30 min. vieną arba du kartus per savaitę [133]. Staigiu ( $n = 25$ ) išmatų nelaikymu sergančių pacientų grupėje po gydymo gautas statistiškai reikšmingas pagerėjimas: KKIN skalės balas sumažėjo nuo  $11,0 \pm 4,1$  iki  $8,3 \pm 4,8$ , pagerėjo gebėjimas sulaikyti išmatas (1 min. prieš, 5 min. po gydymo), sumažėjo išmatų nelaikymo epizodų skaičius per savaitę (mediana 4 prieš, 0 po gydymo), padidėjo INGK klausimyno elgesio (nuo  $1,43 \pm 0,36$  iki  $1,92 \pm 0,73$ ) ir depresijos (nuo  $2,36 \pm 0,63$  iki  $2,88 \pm 0,79$ ) skalių balai.

Mišriu išmatų nelaikymu sergančių pacientų grupės KKIN klausimyno balas po gydymo gerokai sumažėjo nuo  $12,8 \pm 3,7$  iki  $9,1 \pm 4,4$ , padidėjo gebėjimas sulaikyti išmatas (1 min. prieš, 5 min. po gydymo), sumažėjo išmatų nelaikymo epizodų skaičiaus per savaitę mediana (nuo 5 iki 1). Reikšmingai pagerėjo visi gyvenimo kokybės klausimyno skalių balai (gyvenimo būdo – nuo  $2,4 \pm 0,95$  iki  $2,9 \pm 0,93$ , elgesio – nuo  $1,74 \pm 0,61$  iki  $2,36 \pm 0,77$ , depresijos – nuo  $2,89 \pm 0,91$  iki  $3,27 \pm 0,77$ , drovėjimosi – nuo  $2,03 \pm 0,89$  iki  $2,6 \pm 0,89$ ) [118].

Pasyviu išmatų nelaikymu sergančių pacientų grupėje ( $n = 15$ ) po gydymo KKin skalės balas sumažėjo nuo  $11,5 \pm 4,1$  iki  $9,41 \pm 4,3$ , gebėjimas sulaikyti tuštinimąsi pagerėjo nuo 5 iki 12 min., išmatų nelaikymo epizodų skaičiaus per savaitę mediana sumažėjo nuo 4 iki 3, bet šis pagerėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas. INGK klausimyno depresijos ir gyvenimo būdo skalių balai statistiškai reikšmingai skyrėsi ( $2,85 \pm 0,79$  prieš,  $3,23 \pm 0,87$  po ir  $2,96 \pm 1,1$  prieš,  $3,14 \pm 1,06$  po gydymo). Nors pasyvaus išmatų nelaikymo pacientų grupėje nustatytas pagerėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas, šioje grupėje buvo mažai pacientų ( $n = 15$ ), palyginti su staigaus ir mišraus išmatų nelaikymo grupėmis (atitinkamai  $n = 25$  ir  $n = 60$ ) [85].

Didžiausio tyrimo, kuriame vertintas ilgalaikis PBNS poveikis, rezultatus taip pat publikavo *Hotouras* ir bendraautoriai [87]. Tyrime dalyvavo 115 pacientų, kuriems PBNS buvo atliekama nuo 12 iki 42 mėnesių (mediana – 26). Po pradinio gydymo etapo (12 PBNS sesijų po 30 min. vieną arba du kartus per savaitę) pradėtas palaikomasis gydymas retinant PBNS procedūrų dažnį iki vieno karto per mėnesį 6 mėnesius.

KKin balas nuo  $12,0 \pm 3,9$  prieš gydymą po 12 PBNS sesijų sumažėjo iki  $9,4 \pm 4,6$  ( $p < 0,0001$ ), po palaikomojo gydymo buvo  $10,0 \pm 4,3$  ( $p < 0,0001$ ). Gebėjimo sulaikyti tuštinimąsi mediana taip pat pailgėjo nuo 1 (0–45) min. prieš gydymą iki 5 (0–60) min. po 12 gydymo sesijų ( $p < 0,0001$ ), po palaikomojo gydymo – iki 4 (0–60) min. ( $p = 0,0002$ ). Išmatų nelaikymo epizodų per savaitę skaičiaus mediana taip pat sumažėjo nuo 5 (0–35) prieš gydymą iki 1 (0–27) po 12 PBNS sesijų ( $p < 0,0001$ ) ir iki 1 (0–24) po palaikomojo gydymo ( $p < 0,0001$ ). Išmatų nelaikymo epizodų skaičius  $\geq 50\%$  sumažėjo 52,2% (60/115) pacientų [87]. Po gydymo pagerėjo ir pacientų gyvenimo kokybė: INGK klausimyno gyvenimo būdo skalės balų mediana nuo 2,4 (1,0–4,0), po 12 procedūrų padidėjo iki 3,3 (1,0–4,0), ( $p < 0,04$ ), po palaikomojo gydymo – 3,0 (1,0–4,0), ( $p < 0,04$ ).

Autoriai teigia, kad PBNS yra efektyvus išmatų nelaikymo gydymo metodas. PBNS poveikis ilginiui mažėja, todėl efektui palaikyti rekomenduojamas palaikomasis gydymas.

*Eleouet* ir bendraautorių [134] atliktame perspektyviajame nekontroliuojamame tyrime dalyvavo 32 sunkiu išmatų nelaikymu sergantys pacientai. Visiems pacientams nustatyti žemi ramybės ir išangės rauko suspaudimo slėgiai, pusei jų – išangės rauko defektas. TBNS prikljuojamais elektrodais atliko patys pacientai namuose 2 kartus per dieną po 20 min. (10 Hz, 200  $\mu$ s, 10–38 mA). Po 1 mėnesio vertinta 10 cm vizualinės analogijos skalė ir gydymas pratęstas pacientams, kuriems nustatytas bent 10% pagerėjimas. Po 3 ir 6 mėnesių vertinta KKin skalė, INGK klausimy-

nas, KESS (*Knowles-Eccersley-Scott-Symptom*) vidurių užkietėjimo skalė ir nerimo bei depresijos skalė. Subjektyvus pagerėjimas po 1 mėnesio gautas 63 % (20) pacientų ir tik 32 % buvo  $\geq 25$  % pagerėjimas. KKin skalės balai 14 pacientų sumažėjo 25 %, penkiems – 50 %. Po 3 ir 6 mėnesių pacientams, kuriems buvo subjektyvus pagerėjimas, reikšmingas pagerėjimas nustatytas ir pagal visas gyvenimo kokybės klausimyno skales. Šalutinių poveikių nepasitaikė. Vidurių užkietėjimo ir nerimo skalėse po 3 mėnesių pastebėti nedideli teigiami pokyčiai. Sėkmingo gydymo rodiklių šiame tyrime taip pat nerasta [134].

Šio tyrimo rezultatai priešingi daugumai kitų tyrimų, kuriuose tirtas TBNS poveikis išmatų nelaikymui – po gydymo pagerėjimas buvo labai menkas. Vėliau dalis tų pačių autorių atliko ir didesnės apimties, atsitiktinių imčių, imituota stimuliacija kontroliuojamą klinikinį tyrimą [135], kuriame reikšmingo skirtumo tarp TBNS ir imituotos stimuliacijos grupės nebuvo. Tyrime dalyvavę 144 išmatų nelaikymu sergantys pacientai buvo gydomi 3 mėnesius 2 kartus per dieną po 20 minučių. Vienai pacientų grupei buvo atliekama TBNS, kitai – stimuliacija tik imituota (elektrodai priklijuoti, bet stimuliacija nevykdyta). Pradinis poveikis vertintas pagal išmatų nelaikymo ir staigaus noro tuštintis epizodų kartų per savaitę pokytį prieš ir po gydymo. Nė vienoje grupėje nenustatyta didesnio nei 50 % išmatų nelaikymo epizodų sumažėjimo. TBNS grupėje išmatų nelaikymo epizodų per savaitę mediana nuo 1,7 (0–23) prieš gydymą sumažėjo iki 1 (0–14,3) ( $p = 0,004$ ). Imituotos stimuliacijos grupėje – nuo 2,9 (0–25) iki 1,6 (0–23,6) ( $p = 0,06$ ). Po 3 mėnesių statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nerasta. Išmatų nelaikymo sunkumo rodiklis  $> 30$  % sumažėjo 34 (47 %) TBNS grupės pacientams, imituotos stimuliacijos grupėje – 19 pacientų (27 %) (šansų santykis 2,4, 95 % pasikliautinis intervalas 1,1–5,1,  $p = 0,02$ ). Anorektalinės manometrijos pokyčių nenustatyta.

Šiame tyrime taip pat yra metodinių netikslumų. Analizuoti ne visų pacientų duomenys, statistinė analizė taip pat turi trūkumų. Neaišku, dėl kokios priežasties 13 pacientų nebaigė gydymo ir nebuvo įtraukti į galutinę analizę. Imituota stimuliacija buvo atliekama su placebo stimulatoriumi, kuris buvo panašus į tikrą stimulatorių, bet stimuliacija nebuvo atliekama. Vis dėlto atlikti aklą tokio pobūdžio tyrimą yra sudėtinga, nes tinkamas elektrodo uždėjimas ir srovės amplitudė patvirtinama sensoriniu ir (ar) motoriniu kojos atsaku. Be to, imituota stimuliacija kelia daug abejonių, nes pacientai dažniausiai supranta, kad jiems stimuliacija neatliekama [21]. Kadangi šiuose dviejuose tų pačių autorių atliktuose tyrimuose [134, 135] gauti kitiems tyrimams prieštaringi rezultatai, tai verčia suabejoti tyrimo metodikos tikslumu.

PBNS ir TBNS poveikis išmatų nelaikantiems pacientams lygintas tik viename tyrime [136]. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į tris grupes. Vienai pacientų grupei (n = 11) buvo atliekama PBNS, kitai (n = 11) – TBNS. Trečiajai, kontrolinei arba imituotos stimuliacijos grupei (n = 8) buvo priklijuojami elektrodai, bet stimuliacija neatliekama. Procedūros buvo atliekamas po 30 minučių du kartus per savaitę. Po 6 savaičių išmatų nelaikymo epizodų skaičius daugiau nei 50 % sumažėjo 9 PBNS grupės pacientams ir 5 TBNS grupės pacientams ir tik 1 iš 8 imituotos stimuliacijos grupės pacientų. Statistiškai reikšmingas pasyvaus išmatų nelaikymo epizodų sumažėjimas nustatytas PBNS, bet ne TBNS grupėje. Statistiškai reikšmingas *St. Mark* [137] išmatų nelaikymo skalės balo sumažėjimas gautas tiek PBNS (nuo 19 iki 12,7), tiek TBNS (nuo 18,5 iki 14,7) grupėse. Placebo grupėje pagerėjimo nebuvo. PBNS grupės pacientai po gydymo daug ilgiau galėjo sulaikyti tuštinimąsi (1,9 min. prieš gydymą ir 6,7 min. po gydymo). Šio pokyčio nebuvo TBNS ir placebo grupėje. Reikšmingų išangės kanalo slėgio pokyčių nerasta.

Šiame tyrime taip pat nemažai metodinių trūkumų: mažas pacientų skaičius, stimuliacijos imitavimas taip pat kelia abejonių. Imituotos stimuliacijos grupės pacientams kiekvienos procedūros pradžioje stimuliacija buvo įjungiamą 30 sekundžių, todėl tai irgi galėjo turėti tam tikrą poveikį. Be to, imituota stimuliacija kontroliuota tik TBNS grupės, todėl sunku spręsti apie PBNS poveikį.

*Thomas* ir bendraautorių [138] atliktame atsitiktinių imčių tyrime bandyta nustatyti optimalų TBNS režimą. Tyrime dalyvavo 30 išmatų nelaikančių pacientų, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Pacientai TBNS atlikdavo savarankiškai namuose. Viena grupė TBNS 6 savaites atlikdavo kasdien, kita – du kartus per savaitę. Po 6 savaičių gydymas nutrauktas, o pacientai stebėti iki prieš gydymą buvusių simptomų atsinaujinimo. Efektas vertintas pagal išmatų nelaikymo skaičiaus per savaitę pokytį prieš ir po gydymo. Stimuliacijos parametrai: 10 Hz, 200  $\mu$ s.

Kasdienės stimuliacijos grupėje išmatų nelaikymas visiškai išnyko 3 pacientams. Šios grupės pacientams statistiškai reikšmingai sumažėjo nelaikymo epizodų skaičius per savaitę – nuo 5 (mediana) iki 3,5 ( $p = 0,025$ ). Du kartus per savaitę atliekamos TBNS grupėje taip pat nustatytas nelaikymo epizodų medianos sumažėjimas nuo 6,5 (5) iki 3 (6,5), bet skirtumas nebuvo statistiškai patikimas ( $p = 0,31$ ). Kasdienės TBNS grupėje išmatų nelaikymas sumažėjo 60 % (mediana), du kartus per savaitę atliekamos TBNS grupėje – 50 %. Tuštinimosi dažnis ir gebėjimas sulaikyti tuštinimąsi prieš ir po gydymo skyrėsi mažai. Vertinant INKG klausimyną, kasdienės stimuliacijos grupėje po gydymo pastebėti ženklūs teigiami pokyčiai, įvertinti

gyvenimo būdo (nuo  $2,2 \pm 1,7$  iki  $2,6 \pm 1,65$ ,  $p = 0,04$ ) ir drovėjimosi (nuo  $1,7 \pm 0,85$  iki  $2,15 \pm 0,4$ ,  $p = 0,04$ ) skalių balais. Jokių šalutinių poveikių nepasireiškė [138]. Baidus gydymą kasdienės stimuliacijos grupėje simptomai atsinaujino po 4 (mediana) (tarpkvartilinis plotis – 2,75) savaitių. Du kartus per savaitę atliekamos stimuliacijos grupėje simptomų atsinaujinimo mediana taip pat buvo 4 (tarpkvartilinis plotis – 3,5) savaitės [85].

Šis tyrimas taip pat turi trūkumų: du kartus per savaitę atliekamos TBNS grupėje pacientų išmatų nelaikymas buvo sunkesnis – jų išmatų nelaikymo epizodų mediana prieš gydymą buvo didesnė nei kasdienės stimuliacijos grupėje. Be to, tyrime dalyvavo mažai pacientų, stimuliacijas atliko jie patys.

*Thomas* ir bendraautoriai [138] atliko prospektyvųjį tyrimą, kuriame vertino abi pusės TBNS efektyvumą išmatų nelaikymui gydyti. Kasdien po 30 minučių 6 savaites TBNS abiejų kojų čiurnų srityse atliko 17 išmatų nelaikančių pacientų. Poveikis vertintas pagal išmatų nelaikymo kartų per savaitę pokytį prieš ir po gydymo. Po 6 savaitių gydymo išmatų nelaikymo epizodų skaičiaus per savaitę mediana labai sumažėjo – nuo 6 (tarpkvartilinis plotis – 8,25) iki 2 (tarpkvartilinis plotis – 7,25) ( $p = 0,03$ ). Po 6 savaitių tik 2 pacientams visiškai išnyko išmatų nelaikymas. Nelaikymo epizodų sumažėjimas  $\geq 50\%$  nustatytas 10 (59 %) pacientų [139]. Po gydymo labai pagerėjo gebėjimas sulaikyti tuštinimąsi – nuo 3 (mediana) iki 5 minučių ( $p = 0,03$ ). *St. Mark* išmatų nelaikymo skalės balo pokyčio negauta. Ženkliai pagerėjo INKG klausimyno gyvenimo būdo skalės ir SF-36 gyvenimo kokybės klausimyno įverčiai.

Pacientai procedūras atlikdavo namuose savarankiškai. Po 6 savaitių gydymas nutrauktas ir pacientai stebėti, kol simptomai atsinaujindavo iki pradinio (prieš gydymą buvusio) lygio. Simptomai atsinaujino po 3 (mediana) savaitių. Deja, šis tyrimas labai mažos apimties.

Apibendrinant galima teigti, kad PBNS ir TBNS išlieka santykinai nauji ir nepakankamai ištirti išmatų nelaikymo gydymo metodai. Labai sunku lyginti iki šiol atliktus tyrimus dėl skirtingų tyrimo metodikų, stimuliacijos technikų, režimo, gydymo trukmės ir rezultatų vertinimo [10]. Aprašytų tyrimų populiacijos labai skirtingos – skirtinga išmatų nelaikymo etiologija ir sunkumas. Visi tyrėjai teigia, kad PBNS yra paprastas, lengvai atliekamas, nesukeliantis sunkių komplikacijų ir nebrangus gydymo metodas. Efektyvumas, įvairių autorių duomenimis, labai svyruoja – 32–82 % pacientų gautas didesnis nei 50% pagerėjimas. Daugiausia yra trumpalaikio staigaus ir mišraus išmatų nelaikymo gydymo efektyvumo įrodymų. Trūksta duomenų apie idealų gydymo protokolą, apie palaikomąjį gydymą (intervalų trukmė tarp palaiko-



mojo gydymo sesijų) ir ilgalaikį poveikį [87]. Daugumoje tyrimų pacientai buvo stebėti trumpai – 1,5–3 mėnesius, todėl tokiuose tyrimuose yra placebo poveikio rizika. Placebo poveikis būna trumpalaikis, priešingai, ilgalaikis gydymo efektas jį paneigia. Todėl mūsų tyrime pacientai buvo stebimi 6 mėnesius.

Apie TBNS efektyvumą turime dar mažiau duomenų nei apie PBNS ir tai išlieka diskusijų objektas. Vis dėlto TBNS yra neinvazinis, komplikacijų nesukeliantis ir pacientams priimtinesnis metodas. Vienintelis trūkumas tas, kad jis dažniausiai atliekamas kasdien net 3 mėnesius. Todėl nusprendėme atlikti TBNS procedūras rečiau – du kartus per savaitę, bet padidinti stimuliacijos dažnį (iki 20 Hz) ir intensyvumą, sukeliantį motorinį atsaką (suprasensorinė stimuliacija).

### **Perkutaninės blauzdinio nervo stimuliacijos poveikis lėtiniu vidurių užkietėjimu sergantiems pacientams**

Pirmojo ir mūsų žiniomis vienintelio tyrimo apie PBNS poveikį lėto tranzito vidurių užkietėjimui rezultatai publikuoti 2011 metais [123]. Tyrime dalyvavo 18 lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergančių pacientų, kuriems atlikta 12 PBNS sesijų po 30 minučių. Gydymas truko nuo 4 iki 12 savaičių. Po gydymo labai sumažėjo *Wexner* vidurių užkietėjimo skalės balo mediana nuo 18 iki 14 ( $p = 0,003$ ), padidėjo tuštinimosi dažnio mediana nuo 9 (2–48) iki 16 kartų per mėnesį (1–35) ( $p = 0,048$ ), sumažėjo vartojamų vaistų kiekis ( $p = 0,025$ ), pagerėjo pacientų gyvenimo kokybė. Trims pacientams po gydymo normalizavosi žarnų tranzito laikas, bet tai nebuvo statistiškai reikšminga.

Iki šiol atliktuose tyrimuose TBNS poveikis LVU sergantiems pacientams nebuvo tirtas. Be to, nėra duomenų nei apie TBNS, nei apie PBNS poveikį obstrukcine defekacija ir normalaus tranzito vidurių užkietėjimu sergantiems pacientams. Todėl mes tyrėme TBNS poveikį visiems LVU tipams.

# TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Nuo 2011 metų lapkričio iki 2014 metų birželio atliktas prospektyvusis tyrimas, kuriame išmatų nelaikymu ir LVU sergantys pacientai buvo gydomi TBNS.

## Tiriamieji

Dalyvauti tyrime buvo kviečiami visi pacientai, kurie 2011–2013 metais kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės „Santariškių klinika“ dėl išmatų nelaikymo ir LVU ir atitiko visus 1 lentelėje nurodytus įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus. 2011 m. liepos 7 d. gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteo leidimas Nr. 158200-07-364-91 atlikti biomedicininį tyrimą. Kiekvienas pacientas pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Tyrėjas pildė parengtą formą (tiriamojo duomenų anketos forma – *Exel* byla), kurioje užregistruoti visi tyrimai ir stebėjimai, atlikti ryšium su šiuo tyrimu.

1 lentelė. Pacientų įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai

<b>Įtraukimo kriterijai:</b>
Pasirašo informuoto asmens sutikimo formą, sutinka su griežtu stebėjimo tvarkaraščiu ir tyrimų planu
Kietų ir (ar) skystų išmatų nelaikymas arba funkcinis vidurių užkietėjimas (remiantis Romos III kriterijais (2 lentelė) [53])
Stabili psichika
Nesėkmingas konservatyvus gydymas (dietos korekcija, vaistai)
Pakankamas motorinis ir (ar) sensorinis atsakas į TBNS
Simptomų trukmė – mažiausiai vieneri metai
<b>Neįtraukimo kriterijai:</b>
Didelis vidinio ir (ar) išorinio išangės rauko defektas (>120 laipsnių)
Organiniai tiesiosios žarnos pakitimai, lemiantys išmatų nelaikymą ar vidurių užkietėjimą
Tiesiosios žarnos iškritimas
Neurologinės ligos, lemiančios LVU ar išmatų nelaikymą (išsėtinė sklerozė, <i>spina bifida</i> , Parkinsono liga ir kt.)
Uždegiminės žarnų ligos
Nepastovus tuštinimosi pobūdis (vidurių užkietėjimą keičia viduriavimo epizodai)
Stoma <i>in situ</i>
Sunkus kojų veninis nepakankamumas ir (ar) dideli odos pokyčiai
Implantuotas širdies stimulatorius, defibriliatorius
Cukrinis diabetas
Nėštumas arba planuojamas nėštumas

1. Turi būti du ar daugiau kriterijų:
    - a. Stanginimasis mažiausiai 25 % tuštinimūsi metu
    - b. Kietos ar „šratų“ pavidalo išmatos mažiausiai 25 % tuštinimūsi metu
    - c. Nevisiško išsytuštino jausmas mažiausiai 25 % tuštinimūsi metu
    - d. Anorektalinės blokados jutimas mažiausiai 25 % tuštinimūsi metu
    - e. Pagalba rankomis mažiausiai 25 % tuštinimūsi metu
    - f. Tuštinimasis rečiau nei tris kartus per savaitę
  2. Nevartojant vaistų – viduriavimas retai
  3. Nepakanka kriterijų dirgliosios žarnos sindromui diagnozuoti
- 

\* Kriterijai nustatomi paskutinius 3 mėnesius, simptomų pradžia – bent prieš 6 mėnesius iki diagnozės nustatymo

## Ištyrimas

Prieš tyrimą visi į tyrimą įtraukti pacientai apklausti, išsiaiškinta detali ligos anamnezė, proktologinė anamnezė (ligos bei operacijos), gretutinės ligos, vartojami vaistai. Visiems pacientams atliktas fizinis ištyrimas, kolonoskopija arba irigoskopija organinėms priežastims atmesti, defekografija ir funkciniai anorektaliniai tyrimai: anorektalinė manometrija bei rektalinio jautrumo įvertinimo tyrimas. Išmatų nelaukiantiems pacientams papildomai atliktas endoanalinis ultragarsinis tyrimas, įvertinta vidinio ir išorinio išangės raukų būklė. Vidurių užkietėjimu sergantiems pacientams papildomai atliktas žarnų tranzito tyrimas naudojant rentgenokonstrastinius žymenis.

Defekografijos tyrimas atliktas standartiniu VUL Santarišių klinikose taikomu metodu. Valandą prieš tyrimą ligoniui buvo duodama išgerti 200 ml skystos bario sulfato suspensijos plonajai žarnai išryškinti. Tokiu būdu nustatomos ir įvertinamos enterocelės. Pacientai buvo guldomi ant kairiojo šono, į tiesiąją žarną suleidžiama 150–200 ml tirštos grietinės konsistencijos bario sulfato masės ir atliekamos tiesinės ir šoninės dinaminės rentgenogramos. Vertinta tiesiosios žarnos konfigūracija ir dubens dugno nusileidimo laipsnis ramybėje, sutraukus tarpvietę ir tuštinimosi metu [140]. Šiuo tyrimu nustatyta, ar iki galo išsytuština tiesioji žarna, išmatuotas anorektalinis kampas [56].

Atliekant anorektalinės manometrijos tyrimą naudoti keturių spindžių vandens perfuzijos kateteriai su balionėliu. Matuotas vidutinis ir maksimalus išangės kanalo ramybės spaudimas bei vidutinis ir maksimalus spaudimas sutraukiant išangės rauką. Esant LVU, papildomai vertinti slėgių tiesiojoje žarnoje ir išangės kanale pokyčiai stanginant. Vertinta, ar nėra dissinerginės defekacijos požymių.

Anorektalinės manometrijos tyrimo metu visiems pacientams vertintas rektoanalinis slopinimo refleksas (angl. *rectoanal inhibitory reflex*). Tai spaudimo sumažėjimas 10–15 mmHg, sukliamas išplėtus tiesiąją žarną. Normoje vidinis išangės raukas turėtų atsipalaiduoti balionėlių pripildžius 50 ml oro arba vandens. Rektoanaliniu slopinimo refleksu vertinamas žarnų raumeninio dangalo rezginio (*plexus myentericus*) vientisumas tarp tiesiosios žarnos ir išangės kanalo. Jo nebūna sergant Hiršprungo liga [141, 142].

Visiems pacientams anorektalinės manometrijos tyrimo metu matuotas tiesiosios žarnos jautrumas. Šiam įvertinimui į tiesiąją žarną įstumiamas ant kateterio pritvirtintas balionėlis, kuris palaipsniui pildomas oro ir taip plečia tiesiąją žarną. Vertinamas pirmasis pojūtis (norma 30–60 ml), noras tuštintis (norma 60–160 ml), maksimalus toleruojamas tūris (norma 160–270 ml).

Endoanalinis ultragarsinis tyrimas atliktas naudojant Aloka 2D endoanalinį ultragarsinį daviklį (7,5 MHz, 10 MHz). Pacientas guldomas ant kairiojo šono, į tiesiąją žarną įkišamas daviklis, vertinamas vidinio ir išorinio išangės raukų vientisumas [143].

Storosios žarnos tranzito laikas vertintas VUL Santariškių klinikose atliekamu G. Devroede pasiūlytu supaprastintu rentgenokonstrastiniu metodu. Pacientai turėjo praryti 30 rentgenokonstrastinių žymeklių. Po 24 ir po 120 valandų jiems buvo atliktos pilvo apžvalginės rentgenogramos. Pacientai šio tyrimo metu nevartojo vidurių laisvinamųjų vaistų, klizmų ar kitų žarnų motoriką veikiančių preparatų. Jiems skirta daug skaidulų turinti dieta. Jei po 120 valandų žarnoje buvo likę daugiau nei 20 % rentgenokonstrastinių žymeklių ir jie buvo išsidėstę per visą storosios žarnos ilgį, buvo diagnozuojamas lėto tranzito vidurių užkietėjimas [56, 144].

Nagrinėjant LVU sergančių pacientų pogrupius, obstrukcine defekacija sergantys pacientai atrinkti remiantis funkcinio defekacijos sutrikimų (Romos III) kriterijais [51]:

1. Pacientas turi atitikti diagnostinius funkcinio vidurių užkietėjimo kriterijus [50].
2. Mėginant tuštintis turi būti mažiausiai du iš toliau išvardytų kriterijų:
  - a. Baliono išstūmimo testo arba defekografijos metu įrodytas tuštinimosi sutrikimas;
  - b. Anorektalinės manometrijos arba elektromiografijos būdu nustatyta, kad nepakankamai atsipalaiduoja išangės raukas ar gaktinis tiesiosios žarnos raumuo arba rauko bazinis ramybės spaudimas sumažėja mažiau nei 20 %;
  - c. Anorektalinės manometrijos metu nustatyta nepakankama stūmimo jėga.

\* Kriterijai nustatomi paskutinius 3 mėnesius, simptomų pradžia – bent prieš 6 mėnesius iki diagnozės nustatymo.

Visi tyrimo dalyviai pildė tuštinimosi dienoraštį (išmatų nelaikymo ar pasunkėjusio tuštinimosi epizodų kiekis, tuštinimosi dažnis, išmatų konsistencija, vaistai, digitacijos, klizmos ir kt.): prieš pradedant gydymą bei gydymo metu – po 6 savaitių, 3 bei 6 mėnesių.

### Transkutaninė blauzdinio nervo stimuliacijos procedūra

TBNS buvo atliekama naudojant išorinį elektrostimuliacijos aparatą *NeuroTrack TENS* (*Verity Medical*), kurio elektrodai priklijuoti pagal blauzdinio nervo eigą. Neigiamas elektrodas – čiurnos srityje už vidinės kulkšnies, teigiamas – 10 cm aukščiau [45, 134]. Elektrodų klijavimo vietas parodytos 1 paveiksle.

Stimuliacijos parametrai: 200  $\mu$ s, 20 Hz, 10–38 mA. Tinkamai priklijavus elektrodus, stimuliuojant gautas tipinis atsakas – kojos nykščio fleksija ir (ar) dilgčiojimo pojūtis. Po to pasirinktas stimuliacijos intensyvumas – vos sukeliantis motorinį atsaką [41]. Vienos procedūros trukmė – 30 minučių. TBNS buvo atliekama ambulatoriškai 2 kartus per savaitę 6 savaites. Jei po 6 savaitių (12 gydymo procedūrų) nustatytas teigiamas TBNS poveikis, gydymas pratęstas palaikomoja terapija, o nesant poveikio – gydymas nutrauktas.

Palaikomoji terapija: TBNS buvo atliekama 1 kartą per savaitę 6 savaites, vėliau po kartą kas 2 savaites 6 kartus (6 kartai per 12 savaitių). Atsinaujinus ar vėl padažnėjus simptomams, buvo grįžtama prie paskutinio efektyvaus palaikomojo gydymo režimo.



1 pav. TBNS elektrodų klijavimo vietas

### Transkutaninės blauzdinio nervo stimuliacijos efektyvumo vertinimas

#### *Lėtiniu vidurių užkietėjimu sergančių pacientų grupė*

TBNS poveikis LVU buvo vertinamas naudojant KESS (*Knowles Eccersley Scott Symptom Scoring System*) vidurių užkietėjimo sunkumo klausimyną (priedas 1) [145, 146]. Visiems tyrimo naudotiems klausimynams gautas autorių leidimas juos

naudoti mūsų tyrime. Pacientai užpildė KESS klausimynus prieš pirmąją gydymo sesiją ir po 6 gydymo savaitių. Teigiamu TBNS poveikiu vidurių užkietėjimu sergantiems pacientams buvo laikomas  $\geq 5$  balų KESS klausimyno balo sumažėjimas po 6 gydymo savaitių [123]. Tuo atveju, jei gautas teigiamas TBNS poveikis ir gydymas buvo tęsiamas, KESS klausimynai dar buvo pildomi po 3 ir 6 gydymo mėnesių.

Naudojant LVU sergančių pacientų tuštinimosi dienoraštį, vertinti tuštinimosi dažnio, naudojamų laisvinamųjų vaistų ir (ar) klizmų skaičiaus pokyčiai prieš ir po 6 savaitių gydymo. Pacientams, kuriems gautas teigiamas TBNS poveikis, po 6 gydymo savaitių pakartotas anorektalinės manometrijos tyrimas bei storosios žarnos tranzito tyrimas lėto tranzito vidurių užkietėjimo atveju.

KESS vidurių užkietėjimo sunkumo vertinimo klausimyną sudaro 11 klausimų. Kiekvienas KESS anketos klausimas turi po kelis galimus atsakymų variantus, kurie vertinami balais nuo 0 iki 4. Maksimali surenkamų balų suma yra 39. Mažesnė nei 10 balų suma rodo, kad pacientui nėra vidurių užkietėjimo. Nuo 10 iki 30 balų rodo esant vidurių užkietėjimą, o daugiau nei 30 balų – sunkų vidurių užkietėjimą [146].

### *Išmatų nelaikančių pacientų grupė*

TBNS poveikis išmatų nelaikymui buvo vertinamas naudojant dviejų savaitių tuštinimosi dienoraštį prieš gydymą ir po 6 gydymo savaitių. Teigiamu TBNS poveikiu išmatų nelaikymu sergantiems pacientams buvo laikoma  $\geq 50$  % išmatų nelaikymo epizodų per dvi savaites sumažėjimas po 6 gydymo savaitių [41]. Jei gautas pakankamas efektas, gydymas pratęstas iki 6 mėnesių. Prieš pradėdant TBNS, po 6 savaitių ir esant efektui – po 3 bei 6 mėnesių išmatų nelaikymu sergantiems pacientams taip pat vertinti Klivlando klinikos išmatų nelaikymo skalės (KKIN) (*Cleveland Clinic Florida Faecal Incontinence Score*) [127] (3 lentelė) ir *Wexner* išmatų nelaikymo skalės įverčiai (4 lentelė). Pacientams, kuriems TBNS poveikis buvo teigiamas, po 6 gydymo savaitių pakartotas anorektalinės manometrijos ir tiesiosios žarnos jautrumo tyrimas.

**3 lentelė.** Klivlando klinikos išmatų nelaikymo skalė (naudojama išmatų nelaikymo sunkumui vertinti 0–20; kuo didesnis skaičius, tuo sunkesni simptomai)

	Dujos	Skystos išmatos	Kietos išmatos	Įklotai
Kartais	1	4	7	1
> 1 per savaitę	2	5	8	2
Kasdien	3	6	9	3

4 lentelė. *Wexner* išmatų nelaikymo skalė (naudojama IN sunkumui vertinti; 0 – nėra nelaikymo, 20 – visiškas nelaikymas)

Nelaikymo tipas	Dažnis				
	Niekada	Retai	Kartais	Dažnai	Visada
Kietos išmatos	0	1	2	3	4
Skystos išmatos	0	1	2	3	4
Dujos	0	1	2	3	4
Įklotai	0	1	2	3	4
Gyvenimo būdo pokyčiai	0	1	2	3	4

Niekada – 0; retai – <1/mėn.; kartais – <1/sav., ≥1/mėn.; dažnai – <1/d., ≥1/sav.; visada – >1/d.

### Gyvenimo kokybė

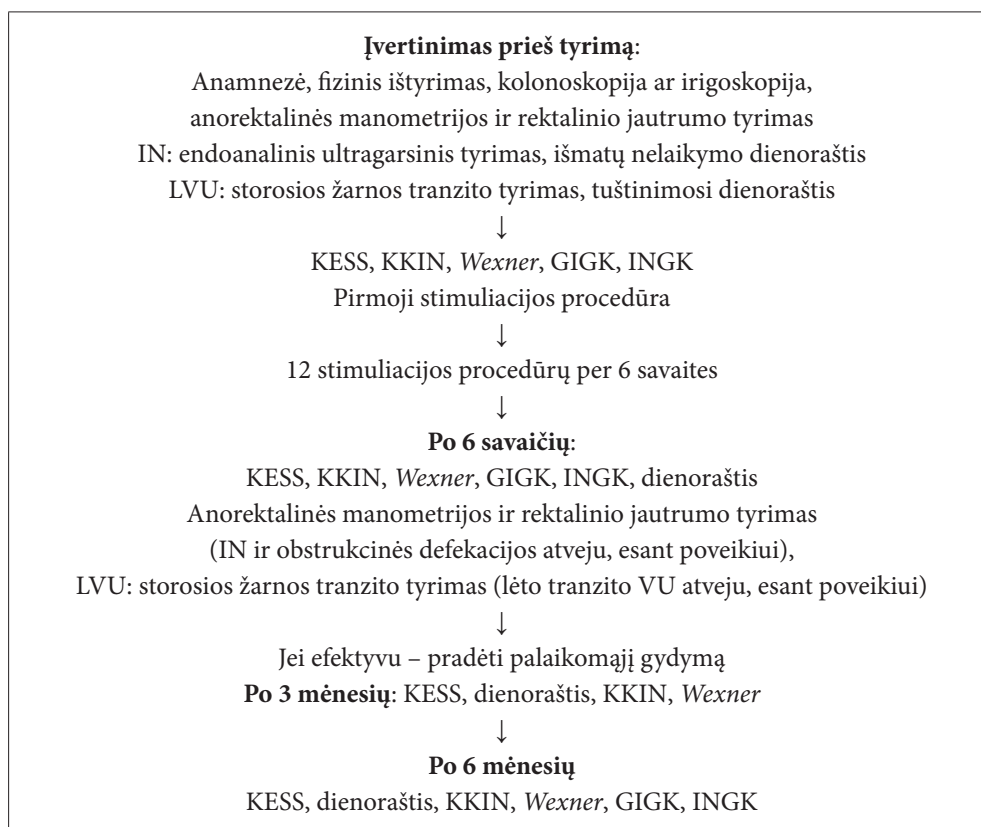
TBNS poveikis vertintas ir pacientų gyvenimo kokybei: prieš pradėdant gydymą, po 6 savaičių ir esant poveikiui – po 6 mėnesių visi išmatų nelaikymu ir LVU sergantys pacientai pildė Gastrointestinalinį gyvenimo kokybės klausimyną (GIGK) (*Gastrointestinal Quality of Life Index*) (priedas 2) [147], išmatų nelaikantys pacientai – ir Išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimyną (INGK) (*Fecal Incontinence Quality of Life*) (priedas 3) [124, 125].

GIGK sudaro 36 klausimai apie ligos simptomus, fizinę būklę, emocijas, socialinę disfunkciją ir gydymo vaistais efektyvumą. Kiekvienas klausimas vertinamas nuo 0 iki 4, blogiausias įvertinimas 0, geriausias – 4. Maksimali viso klausimyno balų suma – 144 balai, simptomų skalės – 76, emocijų skalės – 20, fizinio funkcionavimo skalės – 28, socialinio funkcionavimo – 16 balų.

INGK yra specialus išmatų nelaikymui skirtas gyvenimo kokybės klausimynas. Jį sudaro 29 klausimai, vertinamos keturios sritys (gyvenimo būdas, elgesys, depresija ir drovėjimasis) nuo 1 iki 4 balų. Apskaičiuojamas kiekvienos skalės balų vidurkis [124].

Vertinant anamnezės, klausimynų ir anorektalinės fiziologijos duomenis, buvo bandoma nustatyti rodiklius, kurie leistų tiksliau atrinkti pacientus, tinkamus šiam gydymo metodui, ir pasiekti geresnių gydymo rezultatų.

Tyrimo metu pacientai taip pat buvo stebėti dėl nepageidaujamų gydymo TBNS reiškinių. Tyrimo protokolai ir įvertinimo intervalai vaizduojami 2 paveiksle.



2 pav. Tyrimo protokolai ir įvertinimo intervalai

## Tyrimo imtis ir statistinė duomenų analizė

### Imties dydžio skaičiavimas

Išmatų nelaikymo ir LVU atvejais gydymo efektyvumas vertinamas lyginant tam tikro rodiklio vidurkį po gydymo su atitinkamo rodiklio vidurkiu prieš gydymą. Šiam tikslui taikomas Stjudento kriterijus priklausomoms imtims.

Tikrinama hipotezė:

$$H_0: \mu_{x-y} = 0$$

Alternatyva:

$$H_1: \mu_{x-y} = c, c \neq 0$$

Stjudento kriterijaus priklausomoms imtims statistika  $t$  esant teisingai  $H_1$  hipotezei (alternatyvai) turi necentrinį Stjudento skirstinį su  $n - 1$  laisvės laipsniu ir necentrizavimo parametru  $\lambda = d\sqrt{n}$ , kur



$$d = \frac{|\mu_{x-y}|}{\sigma_{x-y}}, \mu_{x-y} - \text{skirtumo vidurkis, } \sigma_{x-y} - \text{skirtumo standartinis nuokrypis.}$$

Todėl kriterijaus galia dvipusei hipotezei apskaičiuojama naudojant formulę:

$$1 - \beta = \pi = 1 - T_{n-1, \lambda}(t_{n-1, 1-\alpha/2}) + T_{n-1, \lambda}(-t_{n-1, 1-\alpha/2}) \quad (\text{form. 1})$$

$T_{n-1, \lambda}(\cdot)$  – sukaupytasis necentrinis Stjudento kriterijaus skirstinys su necentriškumo parametru  $\lambda = d\sqrt{n}$ ,

$t_{n-1, \alpha}$  –  $\alpha$ -asis Stjudento skirstinio su  $n-1$  laisvės laipsniu kvantilis,  $\pi$  – kriterijaus galia,  $\beta$  – II tipo klaidos tikimybė,  $\alpha$  – I tipo klaidos tikimybė (reikšmingumo lygmuo).

Imties dydis gaunamas išsprendus (form. 1) netiesinę lygtį iteracijų metodu.

Pradinė reikšmė imama lygi  $n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{\beta})^2}{d^2}$  darant pasiskirstymo pagal normalųjį skirstinį prielaidą.

Imties skaičiavimams naudota G\*Power 3.1.5 programa.

Išmatų nelaikymu sergančių pacientų imties dydžio skaičiavimai

Tariant, kad išmatų nelaikymo epizodų vidurkis po 6 savaičių sumažės bent 50 % lyginant su pradiniu vidurkiu, remiantis literatūra [95] ir pirminiais duomenimis ( $n = 10$  pacientų) tikimasi, kad išmatų nelaikymo epizodų per 2 savaites vidurkis prieš gydymą bus apie 15,6, o skirtumo standartinis nuokrypis – apie 10 išmatų nelaikymo epizodų per 2 savaites (efekto dydis Koheno  $d = 0,78$ ). Imties dydis Stjudento kriterijui priklausomoms imtims su 90 % galia ir reikšmingumo lygmeniu 0,05 yra 20 pacientų.

Vidurių užkietėjimu sergančių pacientų imties dydžio skaičiavimai

Vertinome, kad gydymas yra efektyvus, jei nustatytas 5 ar daugiau balų KESS skalės pokytis (sumažėjimas). Pagal pradinius duomenis ( $n = 30$ , surinkti iki 2013 m. balandžio 5 d.) tikimasi skirtumo standartinį nuokrypį būsiant apie 5 balus (Koheno  $d = 1$ ). Imties dydis Stjudento kriterijui priklausomoms imtims su 90 % galia ir reikšmingumo lygmeniu 0,05 yra 13 pacientų.

## Statistinė duomenų analizė

Kiekybinių duomenų normalumas buvo tikrintas naudojant Šapiro ir Vilko kriterijų (*Shapiro-Wilk test*). Rodiklių palyginimui prieš ir po gydymo naudotas Stjudento kriterijus priklausomoms imtims (*paired t-test*), kai duomenys lyginamose grupėse buvo pasiskirstę normaliai, arba Vilkoksono kriterijų (*Wilcoxon signed-ranks test*), kai duomenys nebuvo normaliai pasiskirstę.

Ieškant sėkmingo gydymo rodiklių, pradiniai efektyvus ir neefektyvus gydymo grupių duomenys palyginti naudojant Stjudento kriterijų nepriklausomoms imtims (*Independent t test*), kai duomenys pasiskirstę normaliai, arba Mano, Vitnio ir Vilkoksono kriterijų (*Mann-Whitney U test*), kai jie nebuvo pasiskirstę normaliai.

Koreliacijai tarp rodiklių įvertinti skaičiuotas Spirmeno (*Spearman*) koreliacijos koeficientas.

Kategoriniai rodikliai palyginti naudojant Fišerio tikslųjų kriterijų (*Fischer`s exact test*).

Pasirinktas reikšmingumo lygmuo 0,05 (t. y.  $p < 0,05$ ). Visos apskaičiuotos p reikšmės dvipusės.

Duomenys analizuoti SPSS Statistics 17.0 programa.

## TYRIMO REZULTATAI

Tyrime dalyvavo tuštinimosi sutrikimų turintys 69 pacientai, iš jų 20 pacientų ne-  
laikė išmatų, 49 sirgo LVU. Visiems pacientams atliktas numatytas ištyrimas prieš  
pradedant gydymą, per 6 savaites atlikta 12 TBNS procedūrų, visi pildė tuštinimosi  
dienoraštį bei klausimynus.

### Lėtiniu vidurių užkietėjimu sergančių pacientų grupės rezultatai

Tyrime dalyvavo 49 LVU sergantys pacientai, jų demografiniai ir funkcinių kolo-  
rektalinių tyrimų duomenys prieš gydymą parodyti 5 lentelėje.

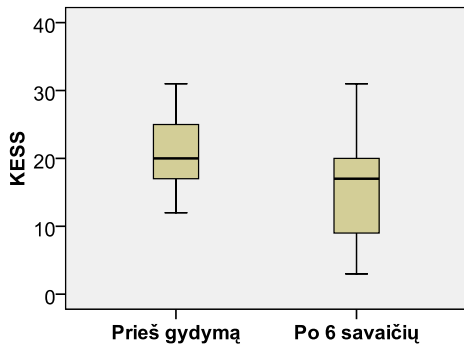
5 lentelė. LVU sergančių pacientų duomenys prieš gydymą

<b>Demografiniai duomenys:</b>	
Amžius (metais)	Vidurkis 52,41 ± 17,73 Mediana 52 (25–82)
Lytis (vyrai/moterys)	4/45
Vidurių užkietėjimo trukmė (metais)	Vidurkis 13,78 ± 9,53 Mediana 12 (1–50)
<b>Anorektalinės manometrijos duomenys:</b>	
Ramybės spaudimas (mmHg)	Vidurkis 48,23 ± 14,93 Mediana 50 (15–78)
Spaudimas sutraukiant išangės rauką (mmHg)	Vidurkis 104,76 ± 25,08 Mediana 105,5 (50–160)
Dissinerginė defekacija anorektalinės manometrijos metu	21 (42,86 %)
<b>Rektalinio jautrumo duomenys:</b>	
Pirmasis pojūtis (ml)	Mediana 40 (10–250) Vidurkis 63,47 ± 63,71
Noras tuštintis (ml)	Mediana 125 (40–350) Vidurkis 138,67 ± 81
Maksimalus toleruojamas tūris (ml)	Mediana 200 (80–500) Vidurkis 232,14 ± 98,24
Padidėjęs tiesiosios žarnos jautrumas	9 pacientai (18,37 %)
Sumažėjęs tiesiosios žarnos jautrumas	15 pacientų (30,61 %)
<b>Defekografija</b>	
Nevisiškas rektalinis išsiuštėjimas	33 pacientai (67,3 %)
<b>Lėtas tranzitas</b>	10 (20,4 %)

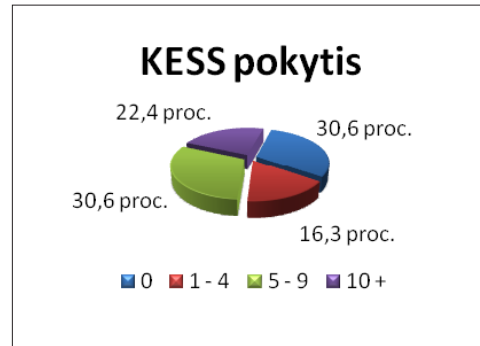
## TBNS poveikio vertinimas lėtiniu vidurių užkietėjimu sergantiems pacientams

Teigiamas TBNS poveikis (KES balo sumažėjimas  $\geq 5$ ) nustatytas 26 iš 49 (53,1 %) LVU sergančių pacientų.

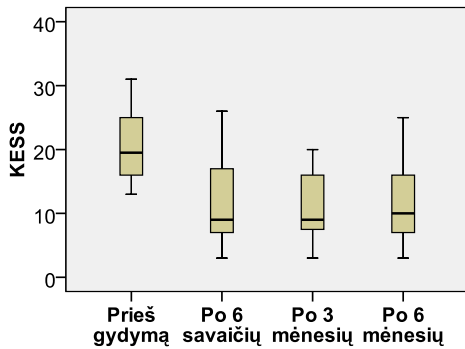
Visų tyrime dalyvavusių LVU sergančių pacientų KES klausimyno balo vidurkis po 6 savaičių gydymo labai pagerėjo – nuo  $20,88 \pm 5,19$  iki  $15,61 \pm 7,19$  (mediana – nuo 20 (12–31) iki 17 (3–31),  $p < 0,001$ ) (3 pav.). KES balo sumažėjimas  $\geq 10$  balų gautas 11 (22,4 %) pacientų (4 pav.). Po 6 savaičių gydymo mažesnis nei 10 KES balas ( $< 10$  – nėra vidurių užkietėjimo) buvo 14 pacientų (28,6 %).



3 pav. KES skalės balų pokytis po 6 savaičių gydymo TBNS



4 pav. LVU sergančių pacientų KES pokytis po 6 savaičių gydymo TBNS



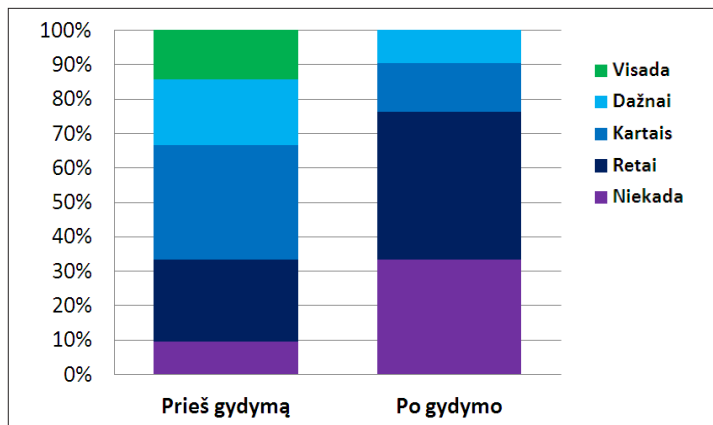
5 pav. LVU sergančių pacientų efekto grupės KES balo pokyčiai po 6 savaičių, 3 mėnesių ir 6 mėnesių gydymo TBNS

Vertinant pokyčius efekto grupėje (26 pacientai su teigiamu TBNS poveikiu), KES klausimyno balo vidurkis po 6 savaičių gydymo TBNS sumažėjo nuo  $20,58 \pm 5,22$  iki  $11,27 \pm 5,78$  (mediana nuo 19,5 (13–31) iki 9 (3–26),  $p < 0,001$ ). Šie pacientai tęsė palaikomąjį gydymą. Po 3 mėnesių gydymo TBNS KES balo vidurkis buvo  $11,1 \pm 5,24$  (mediana 9 (3–20),  $p < 0,001$ ) po 6 mėnesių –  $11,78 \pm 6,18$  (mediana 10 (3–25) ( $p < 0,001$ )) (5 pav.).

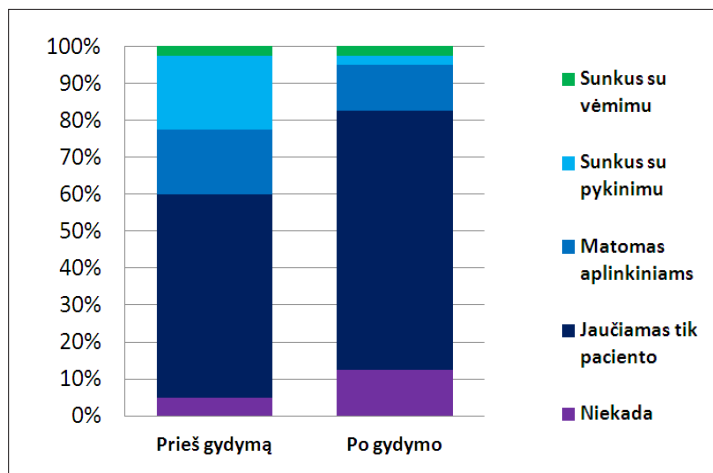
Bendras tuštinimosi kartų per dvi savaites vidurkis padidėjo nuo  $4,65 \pm 2,48$  (prieš gydymą) iki  $7,47 \pm 3,51$  (po gydymo) (mediana – nuo 4 (1–12) iki 7 (1–14),  $p < 0,001$ ). Pacientų, kuriems gautas teigiamas TBNS poveikis, tuštinimosi kartų per dvi savaites vidurkis po 6 savaičių gydymo padidėjo nuo  $4,65 \pm 2,62$  (mediana 4 (2–12) iki  $9,69 \pm 2,74$  (mediana 10 (4–14),  $p < 0,001$ ).

Bendro per dvi savaites sunaudotų laisvinamųjų vaistų, žvakučių ir klizmų skaičiaus mediana po gydymo sumažėjo nuo 4 (0–44) (vidurkis  $7,57 \pm 8,87$ ) iki 2 (0–28) (vidurkis  $4,35 \pm 5,93$ ), ( $p < 0,001$ ). Efekto grupės pacientų naudotų laisvinamųjų vaistų per dvi savaites skaičiaus mediana po 6 savaičių gydymo sumažėjo nuo 4 (0–44) (vidurkis  $8,85 \pm 10,5$ ) iki 0 (0–16) (vidurkis  $3 \pm 5,25$ ), ( $p < 0,001$ ). Po 6 savaičių 12 pacientų (24,5 %) visai nevartojo laisvinamųjų vaistų.

Po 6 savaičių gydymo TBNS akivaizdžiai sumažėjo ir su vidurių užkietėjimu susiję simptomai: pilvo skausmas ir pūtimas (6 a pav., 6 b pav. ).



6 a pav. LVU sergančių pacientų pilvo skausmo pokyčiai prieš gydymą ir po 6 savaičių gydymo



6 b pav. LVU sergančių pacientų pilvo pūtimo pokyčiai prieš gydymą ir po 6 savaičių gydymo

## Gyvenimo kokybės pokyčiai

Pagerėjo TBNS gydytų LVU sergančių pacientų gyvenimo kokybė: bendras GIGK klausimyno balo vidurkis po 6 savaičių gydymo padidėjo nuo  $92,98 \pm 16,06$  iki  $104,76 \pm 18,38$  (mediana nuo 94 (60–124) iki 105 (60–136)), ( $p < 0,001$ ). Statistiškai reikšmingai pagerėjo visų keturių GIGK klausimyno skalių įverčiai (6 lentelė).

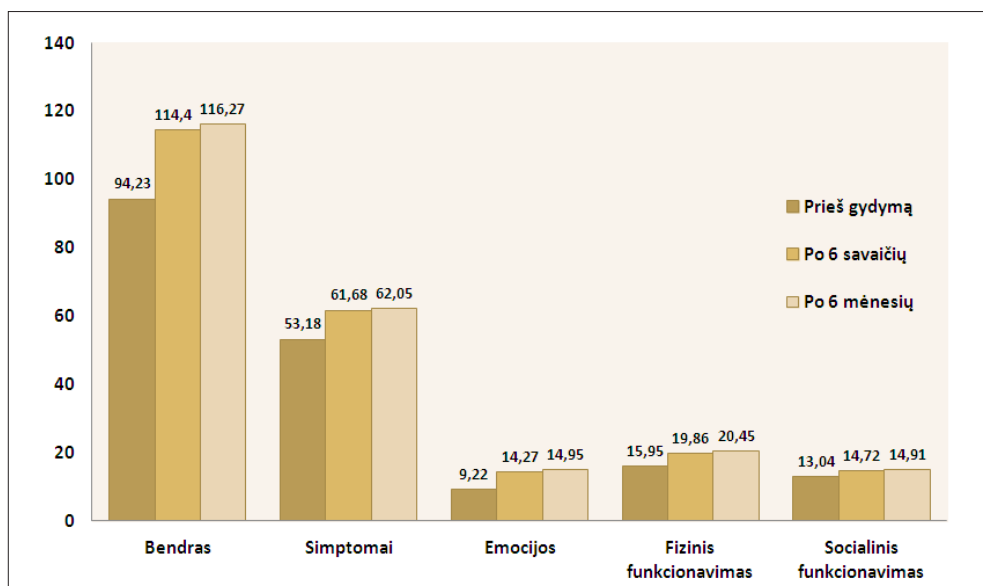
6 lentelė. LVU sergančių pacientų Gastrointestininio gyvenimo kokybės klausimyno skalių balai prieš gydymą ir po 6 savaičių gydymo TBNS

	Prieš gydymą			Po 6 savaičių gydymo			P reikšmė
	Vidurkis	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	Vidurkis	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	
GIGK s	52,78±7,16	53 (7)	32–69	57,86±8,5	57 (12)	32–75	<0,001
GIGK e	9,55±4,56	10 (8)	1–18	12,41±4,04	12 (5)	3–20	<0,001
GIGK ff	15,47±5,57	15 (9)	2–25	17,82±5,67	18 (10)	2–26	<0,001
GIGK sf	12,41±2,86	13 (5)	5–16	13,35±2,63	14 (4)	7–16	0,001

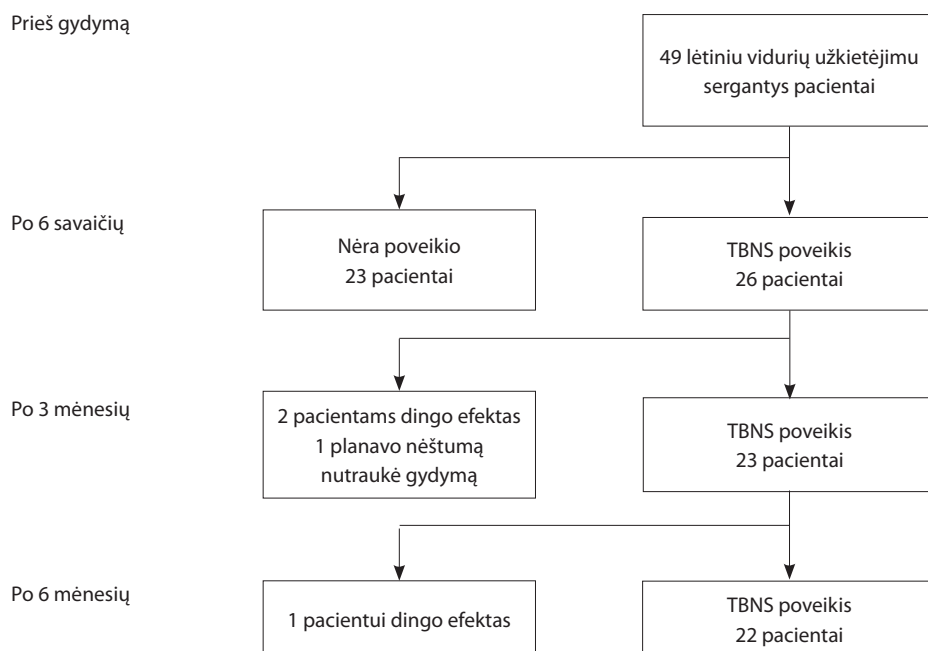
Efeko grupėje po šešių savaičių GIGK klausimyno balai nuo  $94,22 \pm 16,25$  (mediana 96 (67–124)) prieš gydymą padidėjo iki  $114,4 \pm 14$  (mediana 117,5 (89–136),  $p < 0,001$ ), po 6 mėnesių –  $116,27 \pm 13,93$  (mediana 116 (92–137),  $p = 0,04$ ). Simptomų skalės balas nuo  $53,18 \pm 7,4$  (mediana 54 (37–69)) padidėjo iki  $61,68 \pm 6,58$  (mediana (62,5 (45 – 71),  $p < 0,001$ ), po 6 mėnesių –  $62,04 \pm 6,7$  (mediana 61 (55–73),  $p = 0,04$ ). Emocijų skalės balas nuo  $9,22 \pm 4,75$  (mediana 9,5 (1–18)) padidėjo iki  $14,27 \pm 3,13$  (mediana 15 (9–20),  $p < 0,001$ ), po 6 mėnesių –  $14,95 \pm 3,13$  (mediana 15 (9–20),  $p = 0,04$ ). Fizinio funkcionavimo skalės balas nuo  $15,95 \pm 5,7$  (mediana 14,5 (7–25)) padidėjo iki  $19,86 \pm 5,15$  (mediana 21,5 (10–26),  $p < 0,001$ ), po 6 mėnesių –  $20,45 \pm 5,13$  (mediana 22 (11–27),  $p = 0,031$ ). Socialinio funkcionavimo skalės balas padidėjo nuo  $13,04 \pm 3,01$  (mediana 14 (5–16)) iki  $14,72 \pm 1,86$  (mediana 16 (11–16),  $p = 0,001$ ), po 6 mėnesių –  $14,91 \pm 1,6$  (mediana 16 (12–16),  $p = 0,016$ ) (7 pav.).

Visi pacientai gerai toleravo gydymą ir nepasireiškė jokių šalutinių gydymo poveikių.

Du pacientai nutraukė palaikomąjį gydymą, nes dingo efektas (vienas po 3 mėnesių, kitas po 5 mėnesių). Viena pacientė nusprendė planuoti nėštumą, todėl po 3 mėnesių efektyvaus gydymo jį nutraukė. Tyrime dalyvavusių LVU sergančių pacientų srautai parodyti 8 pav.



7 pav. Efekto grupės LVU sergančių pacientų GIGK klausimyno balų pokyčiai prieš gydymą, po 6 gydymo savaičių ir 6 mėnesių



8 pav. Tyrime dalyvavusių LVU sergančių pacientų srautai

## Lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergančių pacientų grupė

Storosios žarnos tranzito tyrimas atliktas prieš pradėdant gydymą ir esant lėto tranzito vidurių užkietėjimui bei teigiamam TBNS poveikiui – po 6 gydymo savaičių. Efektas stebėtas 4 iš 10 lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergančių pacientų. Du iš jų atsisakė kartoti storosios žarnos tranzito tyrimą dėl neigiamo rentgenologinių tyrimų poveikio. Dviem pacientams po 6 savaičių gydymo TBNS storosios žarnos tranzito laikas normalizavosi.

## Obstrukcinės defekacijos grupė

Obstrukcinės defekacijos kriterijus atitiko 31 pacientė (visos moterys), iš jų efektas gautas 17 pacienčių (54,8 %). Obstrukcinės defekacijos grupės pacienčių rodikliai prieš gydymą ir po 6 savaičių gydymo pavaizduoti 7 lentelėje.

7 lentelė. Obstrukcinės defekacijos grupės pacienčių rodikliai prieš gydymą ir po 6 savaičių gydymo

	Prieš			Po			p
	Vidurkis ± SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	Vidurkis ± SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	
Amžius	50,81 ± 18,13	50 (35)	25–80	–	–	–	–
Skundų trukmė	13,1 ± 10,49	10 (15)	1–50	–	–	–	–
Tuštini mosi kartai	5,19 ± 2,8	4 (4)	2–12	7,77 ± 3,39	7 (5)	2–14	<0,001
KESS	21,13 ± 5,33	20 (8)	12–31	15,61 ± 6,59	17 (11)	4–29	<0,001
Vaistai	6,48 ± 6,16	4 (4)	0–28	3,58 ± 4,15	3 (5)	0–14	<0,001
GIGK	92,61 ± 15,87	94 (28)	67–124	104,03 ± 17,8	105 (27)	67–136	<0,001
GIGK s	53,45 ± 7,11	54 (7)	37–69	57,84 ± 7,08	57 (9)	44–70	<0,001
GIGK e	9,35 ± 4,13	10 (7)	3–18	12,19 ± 4,21	12 (5)	3–20	0,001
GIGK ff	14,77 ± 5,68	14 (9)	2–24	17,32 ± 6,05	17 (11)	2–26	<0,001
GIGK sf	11,9 ± 2,94	12 (5)	5–16	13,03 ± 2,79	14 (5)	7–16	0,003

Obstrukcinės defekacijos grupės pacientėms, kurioms gautas efektas, po 6 savaičių gydymo TBNS pakartotas anorektalinės manometrijos tyrimas. Duomenys palyginti su prieš pradėdant gydymą gautais duomenimis, statistškai patikimo slėgių skirtumo nenustatyta. Išangės rauko vidutinio ramybės spaudimo vidurkis prieš gydymą buvo 50,49 ± 14,55 (mediana – 50 (18,74–78)) mmHg, po 6 sav. gydymo – 50,13 ± 13,76 (mediana 50 (20–74,5)) mmHg (p = 0,819). Rauko sutraukimo vidutinio spau-



dimo vidurkis prieš gydymą –  $110,72 \pm 22,23$  (mediana 110 (75–160)), po 6 savaičių gydymo –  $112,294 \pm 21,32$  (mediana 113 (75–157),  $p = 0,616$ ).

Įvertinus šios grupės pacienčių rektalinį jautrumą, statistiškai patikimų pokyčių prieš gydymą ir po 6 gydymo savaičių taip pat nepastebėta. Pirmojo pojūčio prieš gydymą mediana buvo 50 (10–250) ml, vidurkis  $75,29 \pm 73,83$  ml, po gydymo 50 (20–200) ml, vidurkis  $68,23 \pm 61,57$  ml ( $p = 0,223$ ). Statistiškai nepatikimas buvo ir noro tuštintis sumažėjimas: mediana nuo 160 (50–350) (vidurkis –  $154,7 \pm 88,47$ ) ml po gydymo sumažėjo iki 150 (50–320) (vidurkis –  $145 \pm 81,28$ ) ml ( $p = 0,224$ ). Maksimalus toleruojamas tūris prieš ir po gydymo taip pat nesiskyrė: prieš gydymą mediana buvo 220 (100–500) (vidurkis –  $240,59 \pm 108,83$ ), po gydymo – 220 (120–470) (vidurkis –  $232,35 \pm 92,43$ ),  $p = 0,330$ .

### Normalaus tranzito vidurių užkietėjimo grupė

Aštuoniems LVU sergantiems pacientams nebuvo nei lėto storosios žarnos tranzito, nei obstrukcinės defekacijos požymių. Jiems diagnozuotas normalaus tranzito vidurių užkietėjimas. Šioje grupėje TBNS efektas po 6 savaičių pastebėtas 5 pacientams (62,5 %).

### Sėkmingo gydymo rodiklių paieška

Prognoziniams sėkmingo LVU sergančių pacientų gydymo TBNS rodikliams nustatyti lyginome pradinis pacientų duomenis efektyvaus ir neefektyvaus gydymo grupėse. Jokie abiejų grupių pradiniai duomenys prieš gydymą statistiškai reikšmingai nesiskyrė (8 lentelė). Pagal TBNS gydymo efektyvumą palyginti ir šių pacientų prieš gydymą gauti funkcinį kolorektalinių tyrimų duomenys (9 lentelė). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nerasta, t. y. sėkmingo gydymo rodiklių nenustatėme.

Pradiniai LVU sergančių pacientų duomenys suskirstyti į tris grupes pagal po 6 savaičių gydymo gautą KESS balo pokytį: KESS sumažėjimas  $\geq 10$  balų, KESS sumažėjimas nuo 5 iki 9 balų ir KESS sumažėjimas  $< 5$  balai, t.y. efekto nėra. Atliktas porinis pradinių duomenų palyginimas Mano ir Vitnio testu su Bonferonio korekcija (10 lentelė). Statistiškai reikšmingai skyrėsi GIGK klausimyno emocijų skalės „KESS  $\downarrow \geq 10$  balų“ ir „nėra efekto“ grupės ( $p = 0,046$ ) (9 pav.). Tarp kitų grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta.

8 lentelė. Pradinių LVU sergančių pacientų duomenų palyginimas efektyvaus ir neefektyvaus TBNS gydymo grupėse

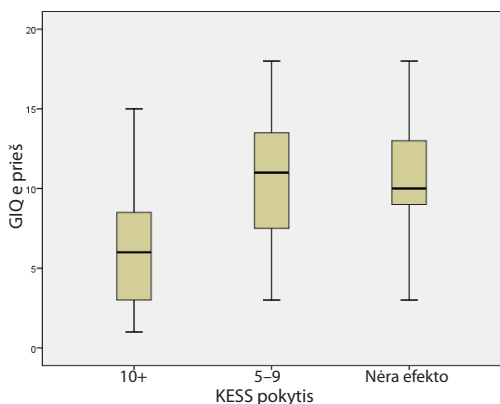
Pradiniai duomenys	Efektas yra			Efekto nėra			P reikšmė
	Vidurkis±SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	Vidurkis±SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	
Amžius	50,5 ± 15,92	51 (23,75)	27–82	54,57 ± 19,73	54 (37)	25–80	0,496
Skundų trukmė (metais)	13,77 ± 8,98	10 (13,5)	1–30	13,78 ± 10,32	15 (15)	1–50	0,904
Tuštiniimosi kartai	4,65 ± 2,62	4 (65)	2–12	4,65 ± 2,37	4 (65)	1–12	0,734
KESS balas	20,58 ± 5,22	19,5 (9)	13–31	21,22 ± 5,26	20 (9)	12–31	0,581
Vaistai	8,85 ± 10,5	4 (11)	0–44	6,13 ± 6,5	4 (4)	0–28	0,761
GIGK b	91,65 ± 16,45	87,5 (28,25)	67–124	94,48 ± 15,83	96 (22)	60–123	0,541
GIGK s	52,65 ± 7,22	53,5 (9)	37–69	52,91 ± 7,25	53 (6)	32–67	0,809
GIGK e	8,73 ± 4,91	8,5 (9,25)	1–18	10,48 ± 4,04	10 (4)	3–18	0,202
GIGK ff	15 ± 5,9	14 (11)	4–25	16 ± 5,26	17 (7)	2–24	0,405
GIGK sf	12,5 ± 3,17	12,5 (6)	5–16	12,3 ± 2,53	13 (4)	7–16	0,606

9 lentelė. Pradinių LVU sergančių pacientų funkcinių kolorektalinių tyrimų duomenys pagal TBNS efektą

	Visi pacientai	TBNS neefektyvi	TBNS efektyvi	P reikšmė
<b>Storosios žarnos tranzitas</b>				
Normalus, n (%)	39	17 (43,6)	22 (56,4)	
Lėtas, n (%)	10	6 (60)	4 (40)	0,483
<b>Defekografija</b>				
Visiškas išsytuštinimas, n (%)	16	7 (44)	9 (56)	
Nevisiškas išsytuštinimas, n (%)	33	16 (48,5)	17 (51,5)	0,75
<b>Tiesiosios žarnos jautrumas (ml), mediana (min–max)</b>				
Pirmasis pojūtis	40 (10–250)	45 (10–250)	40 (10–250)	0,813
Noras tuštintis	125 (40–350)	120 (40–350)	130 (50–350)	0,613
Maksimalus toleruojamas tūris	200 (80–500)	225 (80–500)	200 (90–500)	0,508
Dissinerginė defekacija anorektalinės manomterijos tyrime	21	11	10	0,324

10 lentelė. Porinis pradinųjų LVU sergančių pacientų duomenų palyginimas

Pradiniai duomenys	Efektas: KESS $\downarrow \geq 10$ , n=11			Efektas: KESS $\downarrow 5 - 9$ , n=15			Nėra efekto, n=23			P
	Vidurkis $\pm$ SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min-max	Vidurkis $\pm$ SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min-max	Vidurkis $\pm$ SD	Mediana (TKP)	Rėžiai, min-max	
Amžius	53,55 $\pm$ 18,68	56 (39)	27-82	48,27 $\pm$ 13,8	48 (23)	28-70	54,57 $\pm$ 19,73	54 (37)	25-80	0,568
Skundų trukmė metais	14,09 $\pm$ 9,32	10 (20)	3-30	13,53 $\pm$ 9,05	10 (13)	1-30	13,78 $\pm$ 10,32	15 (15)	1-50	0,985
Tuštini mosi kartai	4 $\pm$ 1,18	4 (1)	2-6	5,13 $\pm$ 3,27	4 (4)	2-12	4,65 $\pm$ 2,37	4 (3)	1-12	0,802
KESS	21,09 $\pm$ 5,19	20 (3)	13-31	20,2 $\pm$ 5,4	19 (10)	14-31	21,22 $\pm$ 5,26	20 (9)	12-31	0,781
Vaistai	9,64 $\pm$ 13,64	4 (4)	0-44	8,27 $\pm$ 7,94	4 (11)	1-28	6,13 $\pm$ 6,5	4 (4)	0-28	0,946
GIGK b	90,64 $\pm$ 17,18	87 (24)	67-123	92,4 $\pm$ 16,47	88 (29)	71-124	94,48 $\pm$ 15,83	96 (22)	60-123	0,772
GIGK s	53,36 $\pm$ 5,64	55 (8)	45-63	52,13 $\pm$ 8,35	52 (12)	37-69	52,91 $\pm$ 7,25	53 (6)	32-67	0,894
GIGK e	6,36 $\pm$ 4,63	6 (6)	1-15	10,47 $\pm$ 4,49	11 (7)	3-18	10,48 $\pm$ 4,04	10 (4)	3-18	0,041
GIGK ff	14,64 $\pm$ 6,56	12 (14)	7-25	15,27 $\pm$ 5,59	15 (11)	4-23	16 $\pm$ 5,26	17 (7)	2-24	0,636
GIGK sf	13,64 $\pm$ 2,84	15 (4)	8-16	11,67 $\pm$ 3,22	11 (4)	5-16	12,3 $\pm$ 2,53	13 (4)	7-16	0,191



9 pav. Pradiniai GIGK klausimyno emocijų skalės balai skirtingo po gydymo KESS balo sumažėjimo grupėse

### Pradinių LVU sergančių pacientų rodiklių tarpusavio koreliacijos

Apskaičiuotos LVU sergančių pacientų pradinių duomenų tarpusavio koreliacijos. Neparametrinės Spirmeno (*Spearman*) koreliacijos duomenys pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė. LVU sergančių pacientų pradinių duomenų tarpusavio koreliacijos

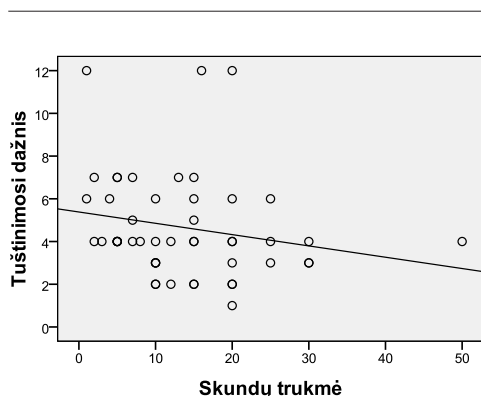
	Amžius		Skundų trukmė metais		Tuštinimosi dažnis		KESS balas	
	r	p	R	P	R	P	R	P
Amžius	1,000	.						
Skundų trukmė metais	-0,023	0,877	1,000	.				
Tuštinimosi dažnis	-0,073	0,618	-0,305	0,033	1,000	.		
KESS balas	0,154	0,292	0,514	<0,001	-0,361	0,011	1,000	.
GIGK b	-0,185	0,204	0,081	0,580	-0,108	0,460	-0,368	0,009
GIGK s	-0,072	0,624	-0,137	0,347	0,026	0,860	-0,384	0,006
GIGK e	-0,316	0,027	0,212	0,143	-0,152	0,297	-0,100	0,494
GIGK ff	-0,133	0,364	0,180	0,215	-0,094	0,522	-0,322	0,024
GIGK sf	0,092	0,529	0,062	0,673	-0,115	0,430	-0,257	0,075

Tuštinimosi dažnis neigiamai koreliuoja su skundų trukme, t. y. kuo skundų trukmė ilgesnė, tuo rečiau šie pacientai tuštinasi ( $r = -0,305$ ,  $p = 0,033$ ) (10 pav.). KESS balas ir skundų trukmė koreliuoja teigiamai, t. y. kuo skundų trukmė ilgesnė, tuo didesnis KESS balas ( $r = 0,514$ ,  $p < 0,001$ ).

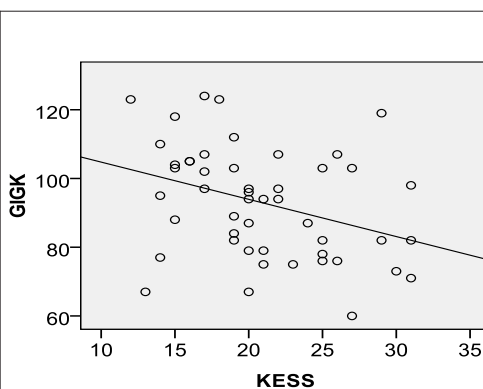
GIGK klausimyno balas neigiamai koreliuoja su KESS balu, t. y. kuo KESS balas didesnis, tuo blogesnė pacientų gyvenimo kokybė ( $r = -0,368$ ,  $p = 0,009$ ) (11 pav.). Analogiškai GIGK klausimyno simptomų skalės (12 pav.) ir fizinio funkcionavimo skalės balai neigiamai koreliuoja su KESS balu ( $r = -0,384$ ,  $p = 0,006$ ).

Tarp amžiaus ir GIGK emocijų skalės balo yra statistiškai reikšminga neigiama koreliacija, t. y. kuo vyresnis žmogus, tuo jo emocinė būseną blogesnė ( $r = -0,316$ ,  $p = 0,027$ ) (13 pav.).

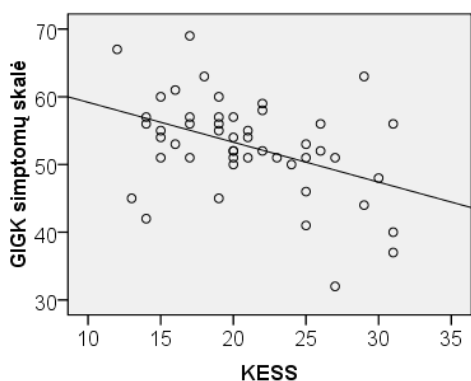
GIGK klausimyno emocijų skalė statistiškai reikšmingai nekoreliuoja nei su skundų trukme ( $r = 0,212$ ,  $p = 0,143$ ), nei su tuštinimosi dažniu ( $r = -0,152$ ,  $p = 0,297$ ), nei su KESS ( $r = -0,100$ ,  $p = 0,494$ ) (14 pav.).



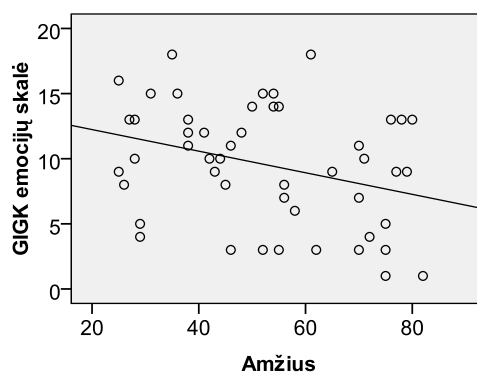
10 pav. Neigiama tuštinimosi dažnio ir skundų trukmės koreliacija



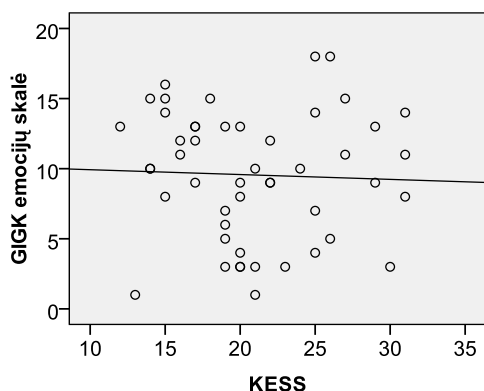
11 pav. Neigiama GIGK klausimyno ir KESS balų koreliacija



12 pav. Neigiama GIGK klausimyno simptomų skalės ir KESS balų koreliacija



13 pav. Neigiama GIGK emocijų skalės ir pacientų amžiaus koreliacija



14 pav. Tarp GIGK klausimyno emocijų skalės ir KESS balo koreliacijos nėra

### Išmatų nelaikančių pacientų grupės rezultatai

Tyrime dalyvavo 20 išmatų nelaikančių pacientų, jų demografiniai ir funkciniai kolorektaliniai tyrimai prieš gydymą pateikiami 12 lentelėje.

12 lentelė. Išmatų nelaikymu sergančių pacientų duomenys prieš gydymą TBNS

<b>Demografiniai duomenys:</b>	
Amžius (metais)	Vidurkis 64,1 ± 14,32 Mediana 68,5 (30–84)
Lytis (vyrai/moterys)	4/16
Išmatų nelaikymo trukmė (metais)	Vidurkis 6,03 ± 5,44 Mediana 4 (1–18)
<b>Anorektalinės manometrijos duomenys:</b>	
Ramybės spaudimas (mmHg)	Vidurkis 36,61 ± 19,74 Mediana 35 (15–94)
Spaudimas sutraukiant išangės rauką (mmHg)	Vidurkis 75,31 ± 23,87 Mediana 75 (40–109)
<b>Rektalinio jautrumo duomenys:</b>	
Pirmasis pojūtis	Mediana 35 (10–80); Vidurkis 40 ± 19,67;
Noras tuštintis	Mediana 109 (40–200) Vidurkis 109 ± 43,27
Maksimalus toleruojamas tūris	Mediana 185 (100–400) Vidurkis 191 ± 74,68
Padidėjęs tiesiosios žarnos jautrumas	4 pacientai (20 %)
Sumažėjęs tiesiosios žarnos jautrumas	3 pacientai (15 %)

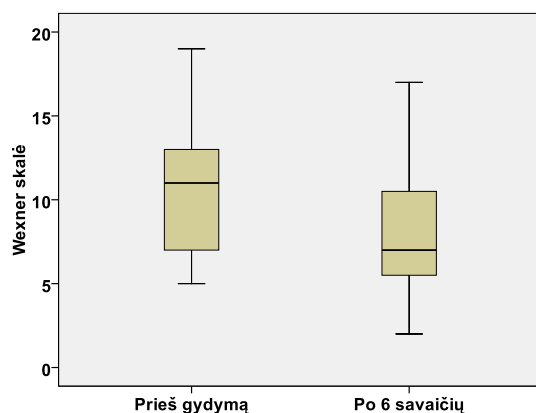
Endoanalinio ultragarsinio tyrimo duomenys:	
Išangės raukai be defektų (vientisi)	15
Išorinio išangės rauko defektas	2 (dalinis)
Vidinio išangės rauko defektas	3

### TBNS poveikio vertinimas išmatų nelaikantiems pacientams

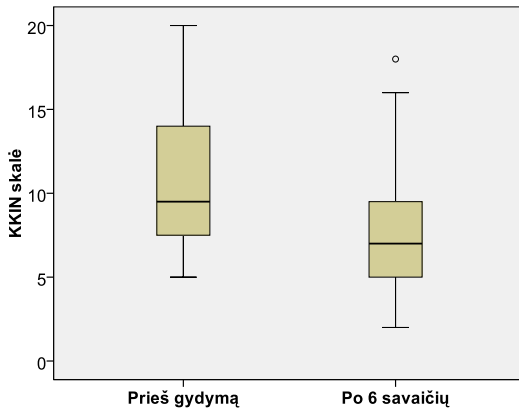
Po 6 savaičių 11 iš 20 išmatų nelaikymu sergančių pacientų (55 %) pastebėtas teigiamas TBNS efektas, t. y. 50 % ar didesnis išmatų nelaikymo epizodų per 2 savaites sumažėjimas. Išmatų nelaikymo epizodų skaičius po 6 savaičių gydymo sumažėjo nuo medianos 4 (2–84) (vidurkis  $15,15 \pm 23,4$ ) iki 2 (0–56) (vidurkis  $6,75 \pm 12,47$ ) ( $p = 0,002$ ).

Pacientams, kuriems buvo teigiamas TBNS poveikis, išmatų nelaikymo epizodų skaičiaus mediana po 6 savaičių sumažėjo nuo 4 (2–70) (vidurkis  $16,4 \pm 22,86$ ) iki 1 (0–10) (vidurkis  $2,5 \pm 3,75$ ) ( $p = 0,005$ ).

Po 6 savaičių gydymo labai pagerėjo *Wexner* balo vidurkis nuo  $10,95 \pm 3,73$  (mediana 11 (2–19)) iki  $7,85 \pm 3,76$  (mediana 7 (2–17)) (15 pav.) ( $p = 0,002$ ) ir *KKIN* skalės balo vidurkis nuo  $10,9 \pm 4,34$  (mediana 9,5 (5–20)) iki  $7,8 \pm 3,96$  (mediana 7 (2–18)) ( $p = 0,002$ ) (16 pav.).

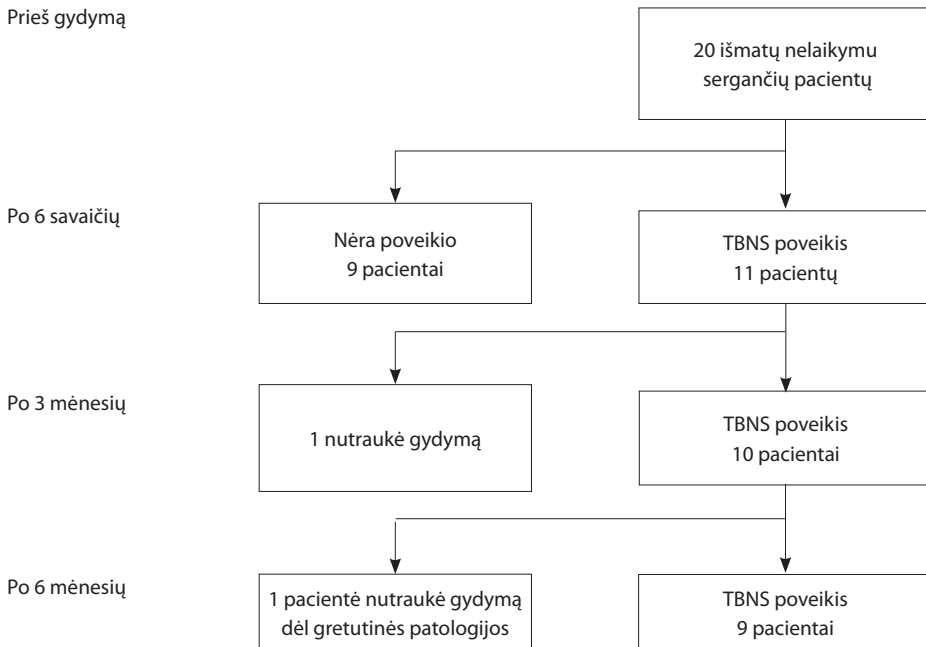


15 pav. IN sergančių pacientų  
*Wexner* skalės balo pokytis po  
6 savaičių gydymo TBNS



16 pav. IN sergančių pacientų KKKIN skalės balo pokytis po 6 savaičių gydymo TBNS

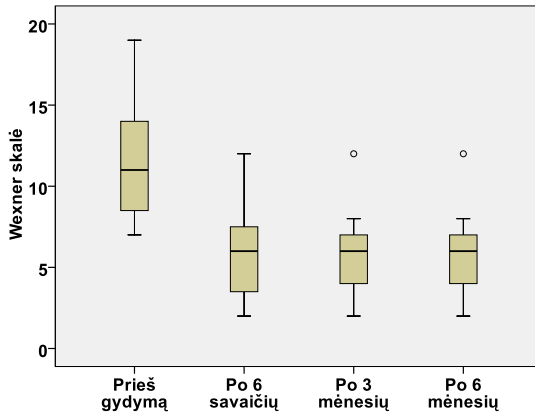
Du išmatų nelaikantys pacientai, kuriems gydymas buvo efektyvus, nutraukė TBNS procedūras. Vienas iš jų susirado darbą (po 6 gydymo savaičių), todėl nebeturėjo laiko atvykti tolesnio gydymo. Vienai vyresnio amžiaus pacientei echoskopiskai buvo pastebėtas darinys inkste, todėl ji po sėkmingo 3 mėnesių gydymo TBNS procedūras nutraukė. Tyrimo dalyvavusių pacientų srautai parodyti 17 pav.



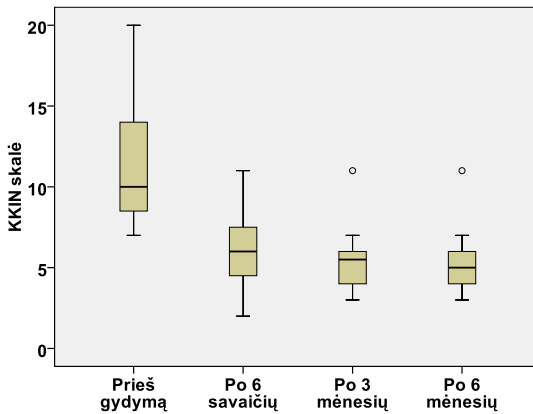
17 pav. Tyrimo dalyvavusių išmatų nelaikančių pacientų srautai



Teigiamo poveikio grupėje po 6 savaičių gydymo reikšmingai sumažėjo *Wexner* skalės balų vidurkis nuo  $11,4 \pm 4,03$  (mediana 11 (7–19)) iki  $5,7 \pm 2,95$  (mediana 6 (2–12)) ( $p = 0,005$ ), po 3 mėnesių išliko  $5,4 \pm 2,9$  (mediana 4,7 (2–12),  $p = 0,004$ ), po 6 mėnesių –  $5,7 \pm 3,03$  (mediana 6 (2–12),  $p = 0,004$ ) (18 pav.). *KKIN* skalės balų vidurkis nuo  $11,1 \pm 4,48$  (mediana 9,5 (7–20)) po 6 savaičių sumažėjo iki  $5,7 \pm 2,58$  (mediana 5,5 (2–11)) ( $p = 0,005$ ), po 3 mėnesių –  $5,6 \pm 2,27$  (mediana 5,5 (3–11),  $p = 0,004$ ), po 6 mėnesių –  $5,5 \pm 2,4$  (mediana 5 (3–11),  $p = 0,004$ ) (19 pav.).



18 pav. Išmatų nelaikančių efekto grupės pacientų *Wexner* skalės balų pokyčiai prieš gydymą, po 6 savaičių, 3 mėnesių ir 6 mėnesių gydymo TBNS



19 pav. Išmatų nelaikančių efekto grupės pacientų *KKIN* skalės balų pokyčiai prieš gydymą, po 6 savaičių, 3 mėnesių ir 6 mėnesių gydymo TBNS

## Gyvenimo kokybės pokyčiai

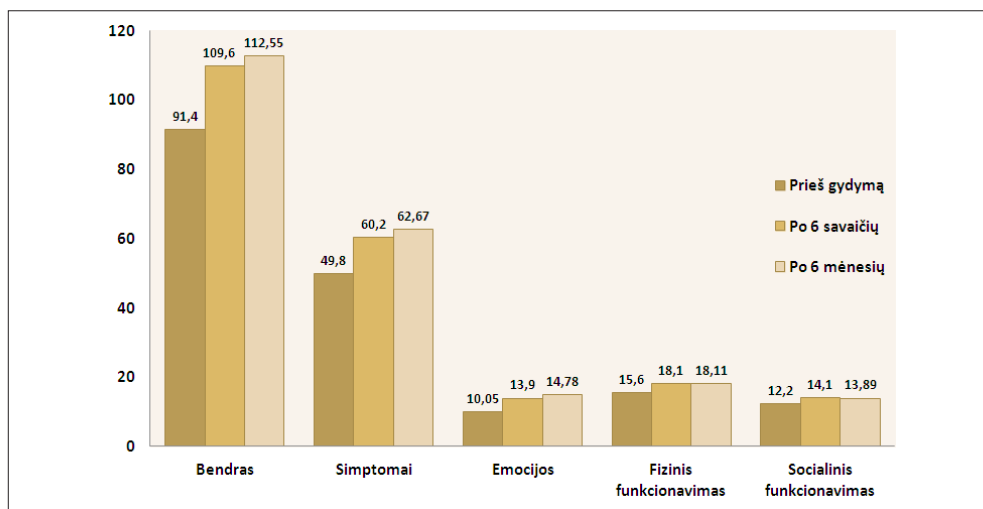
Pagerėjo TBNS gydytų išmatų nelaikymu sergančių pacientų gyvenimo kokybė: bendras GIGK klausimyno balo vidurkis po 6 savaičių gydymo padidėjo nuo  $88,9 \pm 19,02$  ( $90,5$  (55–121)) iki  $101,9 \pm 18,03$  (mediana 104 (75–132),  $p < 0,001$ ). Po 6 savaičių visų keturių GIGK klausimyno skalių balai statistiškai reikšmingai pagerėjo (13 lentelė).

**13 lentelė.** Išmatų nelaikymu sergančių pacientų gyvenimo kokybės klausimynų rodikliai prieš gydymą ir po 6 gydymo savaičių

	Prieš gydymą			Po gydymo			P
	Vidurkis $\pm$ SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	Vidurkis $\pm$ SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	
GIGK	$88,9 \pm 19,02$	90,5 (28,75)	55–121	$101,9 \pm 18,03$	104 (30,25)	75–132	<0,001
GIGK s	$49,35 \pm 10,16$	48 (15,25)	28–66	$56,5 \pm 9,36$	56,5 (18,5)	43–71	0,001
GIGK e	$10,05 \pm 3,05$	10,5 (5,5)	5–17	$12,6 \pm 3,41$	12,5 (6)	5–18	<0,001
GIGK ff	$14,3 \pm 5,92$	14,5 (8)	5–24	$16,05 \pm 5,57$	18 (10,75)	7–23	0,037
GIGK sf	$12,1 \pm 3,4$	12,5 (6,5)	4–16	$13,6 \pm 2,84$	14,5 (4,75)	7–16	0,005

Efekto grupėje po šešių savaičių GIGK klausimyno balai nuo  $91,4 \pm 21,82$  (mediana 93,5 (55–121)) prieš gydymą padidėjo iki  $109,6 \pm 18,15$  (mediana 112,5 (75–132),  $p = 0,005$ ), po 6 mėnesių –  $112,55 \pm 18,3$  (mediana 116 (78–132),  $p < 0,004$ ). Simptomų skalės balas nuo  $49,8 \pm 10,32$  (mediana 50,5 (36–63)) padidėjo iki  $60,2 \pm 9,16$  (mediana (63 (43–71),  $p = 0,005$ ), po 6 mėnesių –  $62,67 \pm 8,29$  (mediana 64 (44–71),  $p = 0,04$ ). Emocijų skalės balas nuo  $10,5 \pm 3,6$  (mediana 11,5 (6–17)) padidėjo iki  $13,9 \pm 3$  (mediana 15 (9–18),  $p = 0,005$ ), po 6 mėnesių –  $14,78 \pm 3,03$  (mediana 15 (10–18),  $p = 0,04$ ). Fizinio funkcionavimo skalės balas nuo  $15,6 \pm 6,62$  (mediana 17 (5–24)) padidėjo iki  $18,1 \pm 5,9$  (mediana 21 (7–23),  $p = 0,017$ ), po 6 mėnesių –  $18,11 \pm 5,78$  (mediana 21 (8–23),  $p = 0,031$ ). Socialinio funkcionavimo skalės balas padidėjo nuo  $12,2 \pm 3,82$  (mediana 13,5 (4–16)) iki  $14,1 \pm 3,03$  (mediana 16 (7–16),  $p = 0,017$ ), po 6 mėnesių –  $13,89 \pm 3,48$  (mediana 14 (7–19),  $p = 0,016$ ). Efekto grupės GIGK klausimyno pokyčiai pavaizduoti 20 pav.

Ligai specifinio INKG klausimyno visų skalių balai po 6 savaičių gydymo pagerėjo, pokytis statistiškai reikšmingas (14 lentelė).



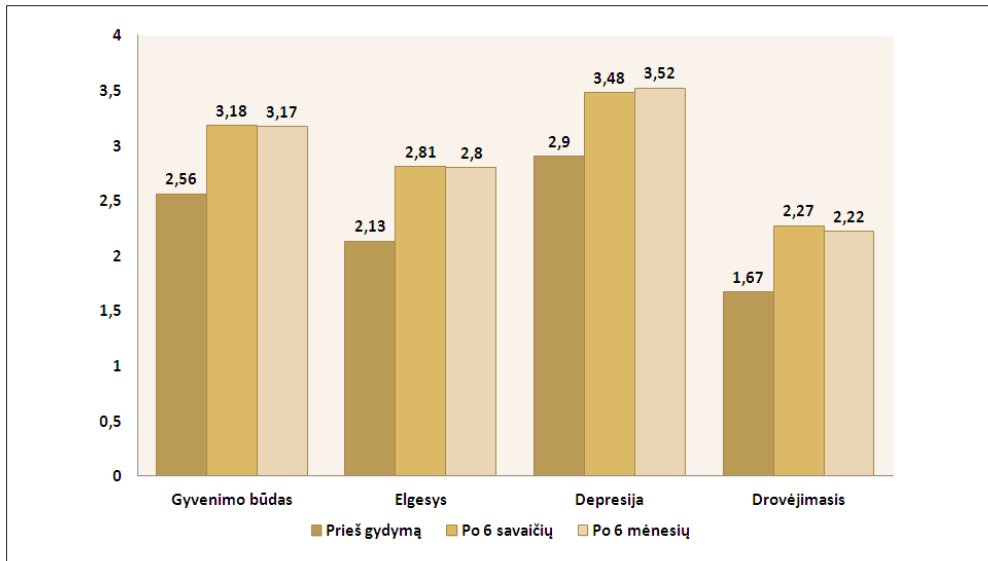
20 pav. Efekto grupės IN pacientų GIGK klausimyno balų pokyčiai prieš gydymą, po 6 savaičių ir po 6 mėnesių gydymo

14 lentelė. Išmatų nelaikymu sergančių pacientų IN GK klausimyno skalių balų pokyčiai prieš gydymą ir po 6 savaičių gydymo

	Prieš gydymą			Po gydymo			P
	Vidurkis±SD	Mediana (TKP)	Rėžiai, Min –Max	Vidurkis±SD	Mediana (TKP)	Rėžiai, Min –Max	
INGK gb	2,56 ± 0,8	2,55 (1,5)	1,2–3,75	2,92±0,83	3,1 (1,34)	1,3–4	0,001
INGK e	2,05 ± 0,7	2,05 (1,19)	1–3,25	2,49 ± 0,75	2,62 (1,5)	1,125–3,57	0,003
INGK depr.	2,76 ± 0,56	2,67 (0,82)	2–3,8	3,08 ± 0,65	3 (1,12)	2,17–4,14	0,007
INGK drov.	1,83 ± 0,62	2 (1,02)	1–2,67	2,2 ± 0,66	2,5 (1,01)	1–3	0,003

Efekto grupėje IN GK klausimyno gyvenimo būdo skalės balų vidurkis nuo  $2,56 \pm 0,78$  (mediana 2,8 (1,5–3,7)) po 6 savaičių padidėjo iki  $3,18 \pm 0,77$  (mediana 3,39 (1,9–4),  $p = 0,005$ ), po 6 mėnesių – iki  $3,17 \pm 0,72$  (mediana 3,2 (1,9–4),  $p = 0,04$ ). Elgesio skalės balų vidurkis nuo  $2,13 \pm 0,76$  (mediana 2,12 (1,11–3,25)) po 6 savaičių gydymo padidėjo iki  $2,81 \pm 0,63$  (mediana 2,88 (1,5–3,57),  $p = 0,005$ ), po 6 mėnesių – iki  $2,8 \pm 0,61$  (mediana 2,87 (1,5–3,58),  $p = 0,04$ ).

Depresijos skalės balų vidurkis nuo  $2,9 \pm 0,62$  (mediana 2,93 (2–3,8)) po 6 savaičių gydymo padidėjo iki  $3,48 \pm 0,55$  (mediana 3,6 (2,57–4,14),  $p = 0,005$ ), po 6 mėnesių –  $3,52 \pm 0,5$  (mediana 3,5 (2,57–4,14),  $p = 0,04$ ). Drovėjimosi skalės balų vidurkis nuo  $1,67 \pm 0,61$  (mediana 1,67 (1–2,67)) padidėjo iki  $2,27 \pm 0,66$  (mediana 2,5 (1–3),  $p = 0,007$ ), po 6 mėnesių – iki  $2,22 \pm 0,67$  (mediana 2,66 (1–3),  $p = 0,08$ ). Efekto grupės INKG klausimyno pokyčiai pavaizduoti 21 pav.



21 pav. Efekto grupės išmatų nelaikančių pacientų INKG klausimyno balų pokyčiai prieš gydymą, po 6 savaičių ir po 6 mėnesių gydymo TBNS

Išmatų nelaikantiems pacientams, kuriems nustatytas efektas, po 6 savaičių gydymo TBNS pakartotas anorektalinės manometrijos tyrimas. Duomenys palyginti su prieš pradedant gydymą gautais duomenimis, statistiškai patikimo slėgių skirtumo nepastebėta. Išangės rauko maksimalaus ramybės spaudimo mediana prieš gydymą buvo 40 (20–94) (vidurkis  $43,45 \pm 20,66$ ) mmHg, po 6 sav. gydymo – 40 (25–95) (vidurkis  $44,45 \pm 19,85$ ) mmHg ( $p = 0,375$ ). Maksimalaus rauko sutraukimo spaudimo mediana prieš gydymą buvo 80 (51–120) (vidurkis –  $82,72 \pm 20,98$ ), po 6 savaičių gydymo – 80 (55–120) (vidurkis –  $83,18 \pm 19,27$ ) ( $p = 0,508$ ).

Įvertinus efekto grupės pacientų rektalinį jautrumą, statistiškai patikimų pokyčių prieš gydymą ir po 6 gydymo savaičių taip pat nepastebėta. Pirmojo pojūčio prieš gydymą mediana buvo 40 (10–80) (vidurkis  $39,09 \pm 21,54$ ) ml, po gydymo 40 (20–70) ml, vidurkis  $40 \pm 15,49$  ml ( $p = 0,813$ ). Statistiškai nepatikimas buvo ir noro tuštintis medianos sumažėjimas: nuo 120 (40–200) (vidurkis –  $104,54 \pm 47,4$ ) ml po gydymo

sumažėjo iki 110 (50 – 180) (vidurkis – 107,27 ± 37,71) ml (p = 0,613). Maksimalus toleruojamas tūris prieš gydymą ir po jo taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė: prieš gydymą mediana buvo 150 (100–400) (vidurkis – 184,545 ± 83,35), po gydymo – 150 (110–350) (vidurkis – 182,72 ± 66,34) (p = 0,508).

### Sėkmingo gydymo rodiklių paieška

Prognoziniams sėkmingo išmatų nelaikančių pacientų gydymo TBNS rodikliams nustatyti lyginome pradinis pacientų duomenis efektyvaus ir neefektyvaus gydymo grupėse. Abiejų pacientų grupių duomenys prieš gydymą statistiškai reikšmingai nesiskyrė (15 lentelė), t. y. sėkmingo gydymo rodiklių nenustatėme.

15 lentelė. Išmatų nelaikančių pacientų efektyvaus ir neefektyvaus TBNS gydymo grupių pradinių duomenų palyginimas

	Efektas yra			Efekto nėra			P
	Vidurkis±SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	Vidurkis±SN	Mediana (TKP)	Rėžiai, min–max	
Amžius	63,5±17,78	70 (25,25)	30–82	64,7±10,76	66 (17,75)	52–84	0,623
Skundų trukmė	4,1±3,9	2 (8,25)	1–10	7,95±6,26	4,5 (11,75)	1,5–18	0,062
KKIN balas	11,1±4,48	9,5 (5,75)	7–20	10,7±4,42	9,5 (9)	5–18	0,731
Wexner balas	11,4±4,03	11 (7,5)	7–19	10,5±3,57	10,5 (5,5)	5–17	0,674
IN dažnis	16,4±22,86	4 (27,5)	2–70	13,9±25,11	4,5 (12)	2–84	0,699
GIGK	91,4±21,82	93,5 (32,5)	55–121	86,4±16,53	86,5 (27,5)	57–110	0,496
GIGK s	49,8±10,32	50,5 (21,75)	36–63	48,9±10,54	47,5 (13,75)	28–66	0,791
GIGK e	10,5±3,6	11,5 (6)	6–17	9,6±2,5	9,5 (3,5)	5–13	0,703
GIGK ff	15,6±6,62	17 (10,5)	5–24	13±5,14	11 (8,5)	7–23	0,270
GIGK sf	12,2±3,82	13,5 (5)	4–16	12±3,13	11,5 (7)	8–16	0,760
INGK gb	2,56±0,78	2,8 (1,4)	1,5–3,7	2,55±0,87	2,5 (1,42)	1,2–3,75	1,000
INGK e	2,13±0,76	2,12 (1,47)	1,11–3,25	1,97±0,66	1,81 (0,97)	1–3,25	0,545
INGK depr.	2,9±0,62	2,93 (1,15)	2–3,8	2,62 ± 0,48	2,62 (0,62)	2–3,67	0,211
INGK drov.	1,67±0,61	1,67 (1,08)	1–2,67	2 ± 0,61	2 (1,35)	1–2,67	0,246

Pradinių išmatų nelaikančių pacientų  
rodiklių tarpusavio koreliacijos

Apskaičiuotos išmatų nelaikančių pacientų pradinių rodiklių tarpusavio koreliacijos. Neparimetrinės Spirmeno (*Spearman*) koreliacijos duomenys pateikiami 16 lentelėje.

16 lentelė. Išmatų nelaikančių pacientų pradinių rodiklių tarpusavio koreliacijos

	Amžius		Skundų trukmė metais		Klivlando skalės balas		Wexner skalės balas		Išmatų nelaikymo dažnis	
	r	P	R	P	R	P	R	P	R	p
Amžius	1,000	.								
Skundų trukmė (m)	0,256	0,276	1,000	.						
KKIN skalė	0,020	0,933	0,435	0,055	1,000	.				
Wexner skalė	-0,199	0,400	0,286	0,222	0,897	<0,001	1,000	.		
IN dažnis	0,116	0,627	0,046	0,846	0,505	0,023	0,663	0,001	1,000	.
GIGK	0,257	0,274	-0,241	0,307	-0,288	0,219	-0,445	0,049	-0,405	0,077
GIGK s	0,143	0,547	-0,256	0,277	-0,202	0,392	-0,382	0,097	-0,372	0,106
GIGK e	0,342	0,140	-0,075	0,753	-0,434	0,056	-0,454	0,044	-0,333	0,151
GIGK ff	0,114	0,633	-0,396	0,084	-0,223	0,344	-0,268	0,254	-0,254	0,279
GIGK sf	0,203	0,390	-0,082	0,730	-0,116	0,625	-0,238	0,312	-0,213	0,368
INGK gb	-0,077	0,747	-0,316	0,175	-0,437	0,054	-0,508	0,022	-0,456	0,043
INGK e	0,066	0,781	-0,417	0,067	-0,532	0,016	-0,636	0,003	-0,532	0,016
INGK depr.	0,235	0,319	-0,058	0,808	-0,377	0,101	-0,509	0,022	-0,539	0,014
INGK drov.	-0,255	0,278	-0,363	0,116	-0,675	0,001	-0,610	0,004	-0,443	0,050

Tarp Wexner skalės ir GIGK yra neigiama statistiškai reikšminga koreliacija – kuo didesnis Wexner skalės balas, tuo blogesnė pacientų gyvenimo kokybė. Tarp Wexner skalės balo ir GIGK emocijų skalės yra statistiškai reikšminga koreliacija. Kuo didesnis Wexner balas, tuo blogesnė emocinė būklė. Tarp Wexner skalės balo ir INGK klausimyno visų skalių yra neigiama statistiškai reikšminga koreliacija. Tarp išmatų nelaikymo dažnio ir INGK klausimyno visų skalių yra neigiama statistiškai

reikšminga koreliacija, t. y. kuo didesnis nelaikymo dažnis, tuo blogesnė gyvenimo kokybė. Tarp KKIN skalės ir INGK elgesio ir drovėjimosi skalių yra neigiama statistiškai reikšminga koreliacija. KKIN skalė statistiškai reikšmingai nekoreliuoja nei su GGIK klausimyno balais, nei su INGK gyvenimo būdo ir depresijos skalių balais.

# REZULTATŲ APTARIMAS

## TBNS efektyvumas ir jo įvertinimas

Mūsų atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad TBNS gali būti efektyvus konservatyviam gydymui atsparaus LVU gydymo metodus. Mūsų žiniomis, tai yra pirmasis tyrimas, kuriame vertintas TBNS poveikis visoms lėtinio vidurių užkietėjimo formoms: lėto bei normalaus tranzito vidurių užkietėjimui ir obstrukcinei defekacijai. Teigiamas TBNS poveikis, apibrėžtas kaip KESS sumažėjimas 5 ar daugiau balų, nustatytas daugiau nei pusei pacientų. Efekto grupėje po 6 savaičių gydymo KESS balo vidurkis sumažėjo beveik 10 balų. Labai padidėjo tuštinimosi dažnis, sumažėjo vartojamų vaistų kiekis ir pilvo skausmas bei pūtimas. Po gydymo taip pat pagerėjo pacientų gyvenimo kokybė. Statistiškai reikšmingai pagerėjo visų GIGK klausimyno skalių įverčiai.

Remdamiesi šio tyrimo rezultatais, galime teigti, kad du kartus per savaitę šešias savaites atliekama TBNS gali būti efektyvi išmatų nelaikantiems pacientams, kuriems maksimalus konservatyvus gydymas neveiksmingas. TBNS poveikis, apibrėžtas kaip 50 % ar didesnis išmatų nelaikymo epizodų sumažėjimas per dvi savaites, gautas daugiau nei pusei pacientų (55 %). Po gydymo labai sumažėjo išmatų nelaikymo dažnis ir KIN skalės balas, pagerėjo pacientų gyvenimo kokybė. Statistiškai reikšmingai pagerėjo visų INK klausimyno ir GIGK klausimyno skalių įverčiai.

Mūsų atlikto tyrimo rezultatus sudėtinga palyginti su kitų tyrimų rezultatais, nes įvairiuose TBNS ir PBNS tyrimuose, kuriuose dalyvavo išmatų nelaikymu ir LVU sergantys pacientai, gydymo efektyvumas vertintas skirtingais metodais, naudoti skirtingi pacientų įtraukimo kriterijai.

Tiriant KNM poveikį vidurių užkietėjimui, efektas dažniausiai vertintas pagal tuštinimosi dažnio pokyčius [6]. Vis dėlto tuštinimosi dažnis nėra vienintelis vidurių užkietėjimo simptomas. Remiantis Romos III kriterijais, mažiausiai 6 mėnesius turėtų pasireikšti du ar daugiau iš šių simptomų: stanginimasis tuštinantis, kietos išmatos, nevisiško išsituštinimo jausmas, anorektalinės blokados jutimas, pagalba rankomis ir retesnis nei tris kartus per savaitę tuštinimasis [53]. Todėl, savo tyrime pirminių baigčių vertinimui naudojome KESS klausimyno balo pokytį, o ne tuštinimosi dažnį.



Vidurių užkietėjimo sunkumo vertinimui sukurta nemažai klausimynų, tokių kaip *Wexner* vidurių užkietėjimo skalė, obstrukcinės defekacijos skalė ir kt. Šiuo metu nėra visuotinai priimtų kriterijų, kuri skalė turėtų būti naudojama. Taip pat nėra ir visuotinai pripažintų standartizuotų vidurių užkietėjimu sergančių pacientų įtraukimo į klinikinius tyrimus kriterijų [95, 148]. Šiame tyrime naudojome KESS klausimyną, nes manome, kad jis yra informatyvus bei naudingas, ir jį naudojame savo kasdienėje praktikoje. Mūsų tyrime po 6 savaičių efektas pastebėtas 52,5 % LVU sergančių pacientų. Šį rezultatą galima palyginti su tyrimais, kuriuose nagrinėtas KNM poveikis LVU sergantiems pacientams. Perkutaninėje nervo įvertinimo fazėje KNM efektas nustatytas nuo 42 % iki 73 % pacientų [6, 95].

Vieninteliame tyrime, kuriame 18 lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergančių pacientų buvo gydomi PBNS, efektas pasireiškė trečdaliui pacientų. Storosios žarnos tranzito laikas normalizavosi tik trimis pacientams (16,6 %) [123]. Mūsų tyrime dalyvavusių lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergančių pacientų grupės rezultatai po gydymo labai panašūs – teigiamas poveikis nustatytas 37,5 % pacientų. Geresni rezultatai buvo obstrukcinės defekacijos (54,8 %) ir normalaus tranzito vidurių užkietėjimo grupėje (62,5 %).

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose tirtas PBNS ir TBNS poveikis išmatų nelaukiantiems pacientams, gydymo efektyvumas svyruoja nuo 54 % iki 84,3 % [41, 45, 50, 96, 112, 134, 140]. Pateikti skaičiai panašūs į KNM poveikį. Vis dėlto daugumoje jų vertintas trumpalaikis šio gydymo poveikis. Panašius rezultatus gavome ir mes: po 6 savaičių teigiamas poveikis buvo 55 % išmatų nelaikančių pacientų, po 6 mėnesių – 45 % pacientų.

Daugelyje tyrimų pirminių baigčių vertinimui buvo naudotos įvairios išmatų nelaikymo skalės ar net vizualinės analogijos skalė, o ne išmatų nelaikymo epizodų pokytis prieš ir po gydymo. Be to, naudoti įvairūs stimuliacijos parametrai ir režimai. Gydymo efektui vertinti savo tyrime naudojome išmatų nelaikymo epizodų per dvi savaites pokytį prieš ir po gydymo. Tyrimuose, kuriuose išmatų nelaikantys pacientai buvo gydomi KNM, efektyvumo įvertinimui dažniausiai naudotas išmatų nelaikymo epizodų sumažėjimas per tam tikrą laiką [44, 91, 149, 150]. Manoma, kad šis parametras yra objektyviausias.

Be to, kadangi tai yra diskretus skaičiavimo rezultatas, šiam kintamajam būdingas Puasono (*Poisson*) skirstinys, be to dar ir turintis perteklinę dispersiją (angl. *overdispersed*), t. y. jis turi didesnę kintamumą, nei numatomas. Tai sukelia didelių sunku-

mų apibrėžiant kliniškai reikšmingą išmatų nelaikymo epizodų sumažėjimo vidurkį populiacijoje su didele pradine nelaikymo epizodų dispersija. Siekiant išspręsti šią problemą, šiuolaikiniuose klinikiniuose tyrimuose [40, 44, 91] efektui apibrėžti naudojamas kategorinis kintamasis – dalis pacientų (%), kuriems 50 % ar daugiau sumažėja išmatų nelaikymo epizodų skaičius per laiko vienetą.

*Horrocks* ir bendraautoriai 2014 metais publikavo sisteminę apžvalgą apie PBNS ir TBNS poveikį išmatų nelaikantiems pacientams. Remdamiesi vienu kontroliuotu atsitiktinių imčių TBNS tyrimu ir keliais nekontroliuojamais nedidelės apimties tyrimais, pagal pacientų, kuriems išmatų nelaikymo epizodų skaičius sumažėjo bent 50 % per savaitę, proporciją apskaičiavo šio metodo efektyvumą: PBNS – 63–82 %, o TBNS – 0–45 % [38]. Reikia atkreipti dėmesį, kad iki šiol nėra atlikta kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo, kuriame PBNS poveikis būtų vertintas išmatų nelaikantiems pacientams. Vis dėlto TBNS turi savo pranašumą prieš PBNS, nes yra neinvazinis, paprasčiau atliekamas gydymo metodas ir patys pacientai gali jį atlikti namuose.

Dauguma autorių teigia, kad KNM efektyvumas tuštinimosi sutrikimais sergantiems pacientams negali būti vertinamas vien tik IN epizodų dažnio pokyčiais ar vidurių užkietėjimo sunkumo vertinimo skalių balų pokyčiais. Gydymo efektyvumui nustatyti kartu turi būti vertinamas ir šių pacientų gyvenimo kokybės pokytis [40, 151]. Be to, ligai specifinis gyvenimo kokybės klausimynas taip pat būtinas išmatų nelaikymu sergančių pacientų gydymo metodams įvertinti [151]. Dažniausiai šie pacientai yra nerimastingi ir socialiai neįgalūs [21]. Dėl šios priežasties savo tyrime gyvenimo kokybei įvertinti naudojome INGK ir GIGK klausimynus. Kaip ir daugumoje PBNS ir TBNS tyrimų, po gydymo mūsų pacientų gyvenimo kokybė pagerėjo.

Esant vidurių užkietėjimui, dažniausiai kartu būna ir pilvo skausmas bei pūtimas, kurie blogina pacientų gyvenimo kokybę. Todėl savo tyrime analizavome ne tik KESS klausimyno balą prieš gydymą ir po jo, bet ir vertinome TBNS poveikį atskiriems simptomams. Po 6 savaičių gydymo TBNS didelei daliai LVU sergančių pacientų sumažėjo ar išnyko pilvo skausmas ir pūtimas. Iš iki šiol atliktų KNM poveikio vidurių užkietėjimui tyrimų pilvo skausmo ir pūtimo pokyčiai po gydymo vertinti tik viename [96].

Nedaug yra duomenų apie ilgalaikį TBNS poveikį. Mes vertinome TBNS poveikį ir po 6 mėnesių trukmės gydymo, t. y. pacientams, kuriems po 6 savaičių gydymas buvo efektyvus, jį pratęsėme iki 6 mėnesių. Daugumoje tyrimų vertintas tik trumpalaikis TBNS poveikis – nuo 1 iki 3 mėnesių laiko. Ilgesnės nei 6 mėnesių TBNS

trukmės tuštinimosi sutrikimais sergančių pacientų gydymui iki šiol nėra aprašyta.

Daugiau duomenų apie KNM yra tiriant išmatų nelaikančius pacientus nei sergančius LVU. Turimais duomenimis, geresni rezultatai šiuo metu gaunami išmatų nelaikantiems pacientams. Reikia atkreipti dėmesį, kad šioms abiem patologijoms naudojami tie patys KNM stimuliacijos parametrai ir režimas. Gali būti, kad LVU reikalingas ilgesnis ar intensyvesnis gydymas. KNM metu perkutaninė nervo įvertinimo fazė atliekama tik 2–3 savaites ir tada vertinamas gydymo efektyvumas bei sprendžiama dėl ilgalaikio gydymo galimybės. Gali būti, kad tai yra per trumpas laikas daliai LVU sergančių pacientų, kad būtų gautas efektas [6]. Analogiškai gali būti ir su TBNS poveikiu LVU sergantiems pacientams.

Kalbant apie LVU iškyla klausimas, kas yra normalaus tranzito vidurių užkietėjimas: ar tai viena iš pirminio vidurių užkietėjimo formų, ar dirgliosios žarnos sindromas su vidurių užkietėjimu. Remiantis Romos III kriterijais [50] funkcinis vidurių užkietėjimas apibrėžtas kaip sutrikimas, kuriam būdingas pasunkėjęs, retas ar nevishiškas išsitsuštinimas ir nebūdingi dirgliosios žarnos sindromo kriterijai, t. y. nėra būdingas pilvo skausmas [4]. Taigi, pagal Romos III kriterijus, dirgliosios žarnos sindromas yra atskira patologija, nepriklausanti LVU. Bet esant LVU dažniausiai būna ir pilvo skausmas, kuriuo skundėsi ir mūsų tyrimo dalyviai. Kliniškai atskirti normalaus tranzito vidurių užkietėjimą nuo dirgliosios žarnos sindromo yra sudėtinga, šios dvi patologijos „susikloja“ [167]. Be to, ne visi autoriai pripažįsta normalaus tranzito vidurių užkietėjimą. Taigi, jeigu vertinsime, kad nėra normalaus tranzito vidurių užkietėjimo, galėsime teigti, kad dalis mūsų TBNS gydytų pacientų sirgo dirgliosios žarnos sindromu. Kitas diskutuotinas klausimas – ar DŽS su vidurių užkietėjimu tikrai yra atskira patologija, nepriklausanti LVU? Kai kurie tyrėjai mano, kad tai nėra atskira patologija [168–170]. Be to, ir pats terminas „funkcinis“, kuris yra vartojamas Romos III kriterijuose, yra diskutuotinas.

### **Stimuliacijos parametrai ir režimas**

Naudojant PBNS ginekologinėms ligoms gydyti, gauta duomenų, kad PBNS poveikis priklauso nuo stimuliacijos parametrų. Po PBNS daugiau kraujo pritekėjo į dubens organus. Padidinus srovės dažnumą, kraujo pritekėjimas į gimdos arterijas sumažėjo [165]. Tyrimuose, kuriuose tirtas transkutaninės elektrinės nervo stimulia-

cijos poveikis lėtiniam skausmui, įrodyta, kad geresni rezultatai gaunami naudojant didesnę stimuliacijos dažnį ir intensyvumą (srovės stiprumą) [104, 166].

Atliekant TBNS dažniausiai naudojami tokie parametrai: 10 Hz, 200  $\mu$ s, 10–38 mA; PBNS – 20 Hz, 200  $\mu$ s, 10–38 mA. Mes savo tyrime atlikdami TBNS naudojome tokius PBNS stimuliacijos parametrus: 20 Hz, 200  $\mu$ s, 10–38 mA. Įprastai atliekant TBNS ar PBNS, tinkamai priklijavus ar įdūrus elektrodus, stimuliuojant matomas tipinis atsakas – kojos nykščio fleksija ir (ar) dilgčiojimo pojūtis. Tada pasirenkamas stimuliacijos intensyvumas – vos mažesnis nei sukeliantis motorinį atsaką. Užfiksavę kojos nykščio fleksiją ir (ar) dilgčiojimo pojūtį stimuliacijos intensyvumo nemažiname. Taigi, atlikome suprasensorinę stimuliaciją ir naudojome didesnę nei įprastai TBNS dažnį. Darome prielaidą, kad todėl ir gavome geresnį efektą nei *Leori* ir bendraautorių [135] aprašytame TBNS tyrime, net ir atlikdami procedūras 2 kartus per savaitę, o ne kasdien. *Dinning* ir bendraautoriai tyrė KNM poveikį storosios žarnos motorikai [163]. Jie įrodė, kad dėl didesniu intensyvumu atliekamos KNM (kai pacientas jaučia stimuliaciją – suprasensorinė) poveikio lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergantiems pacientams labai padaugėjo antegradinių storosios žarnos bangų. Pacientai pradėjo dažniau tuštintis, sumažėjo suvartojamų laisvinamųjų vaistų kiekis. Autorių manymu [164], subsensorinė stimuliacija (kai pacientas stimuliacijos nejaučia), kaip paprastai atliekama klinikinėje praktikoje, gali neturėti teigiamą poveikį žarnos motorikai. Vis dėlto *Kamm* ir bendraautorių [96] tyrime, kuriame buvo atliekama subsensorinė KNM, po 6 gydymo mėnesių pusei lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergančių pacientų žarnų tranzito laikas buvo normalus. Šiems pacientams padažnėjo ir tuštinimasis. Priešingai, yra duomenų, kad KNM išmatų nelaikantiems pacientams lėtina storosios žarnos tranzitą. Stimuliacijos poveikio skirtumas skirtingomis sąlygomis lieka neaiškus, bet manoma, kad KNM normalizuoja žarnų tranzitą, moduliudama enterinę nervų sistemą ir nugaros smegenų laidus [6].

Gydymas TBNS ir PBNS nėra standartizuotas ir jų optimalūs režimai nežinomi. Įvairūs skirtingi režimai aprašyti literatūroje – nuo dviejų kartų per dieną tris mėnesius iki kas antrą dieną keturias savaites [95, 144]. Daugumoje PBNS tyrimų, kai naudojami adatiniai elektrodai, stimuliacija buvo atliekama du kartus per savaitę [46]. TBNS tyrimuose, kuriuose dalyvavo išmatų nelaikantys pacientai, TBNS buvo atliekama kiekvieną dieną, stimuliaciją atlikdavo patys pacientai. Be to, kai kuriuose tyrimuose gydymo efektas vertintas po ilgiau trukusio gydymo kurso – po trijų ar daugiau mėnesių [131, 134]. Galima tikėtis, kad po trijų mėnesių kasdienės stimu-

liacijos ir mūsų pacientams TBNS gydymo efektyvumas būtų geresnis. Vis dėlto, kad procedūra būtų atliekama tinkamai ir vienodomis sąlygomis, TBNS ambulatoriškai du kartus per savaitę 6 savaites atliko apmokytas medicinos personalas.

### Fiziologiniai parametrai

PBNS ir TBNS poveikis fiziologiniams tiesiosios žarnos parametrams vertintas tik keliuose išmatų nelaikančių pacientų tyrimuose [45, 112, 126, 129, 159] ir juose gauti prieštaringi duomenys. Dalyje tyrimų, kuriuose KNM buvo gydomi LVU sergantys pacientai, aprašyti anorektalinio jautrumo ir motorikos pokyčiai. Daugelio tyrimų duomenys prieštaringi. Kai kuriuose tyrimuose nustatytas tiesiosios žarnos jautrumo slenksčio norui tuštintis ir maksimaliam toleruojamam tūriui sumažėjimas (t. y. jautrumo padidėjimas) [96]. Kitų pastovių anorektalinės fiziologijos pokyčių nerasta. KNM tyrimuose su išmatų nelaikantiems pacientais pastovių fiziologinių parametru pokyčių taip pat nenustatyta [6, 97, 103]. Vertinome anorektalinės manometrijos ir tiesiosios žarnos jautrumo pokyčius efekto grupės pacientams prieš gydymą ir po gydymo. Nei LVU sergantiems, nei išmatų nelaikantiems pacientams statistiškai reikšmingų pokyčių po gydymo nenustatėme. Vis dėlto manome, kad anorektalinės manometrijos tyrimas ateityje turėtų padėti geriau suprasti teigiamą PBNS poveikį [131].

Daliai vidurių užkietėjimu sergančių pacientų nustatomas sumažėjęs tiesiosios žarnos jautrumas [160–162]. Sumažėjęs tiesiosios žarnos jautrumas nustatomas apie pusę dirgliosios žarnos sindromu su vidurių užkietėjimu sergančių pacientų [48]. Beveik visuose iki šiol atliktuose klinikiniuose tyrimuose KNM ir PBNS poveikis vertintas neatsižvelgiant į padidėjusį ar sumažėjusį tiesiosios žarnos jautrumą – tai yra reikšmingų fiziologijos pokyčių galėjo atsirasti kai kuriuose pacientų pogrupiuose, bet skaičiuojant bendrą matematinę vidurkį galėjo likti užmaskuoti. Taip pat pripažįstama, kad nėra visuotinai priimtų anorektalių fiziologinių tyrimų standartų [103]. Tarp mūsų tiriamųjų taip pat buvo pacientų, turinčių padidėjusį ir sumažėjusį tiesiosios žarnos jautrumą. Šie pakitimai nustatyti tiek išmatų nelaikantiems, tiek LVU sergantiems pacientams.

KNM tyrimuose su LVU sergančiais pacientais daliai tiriamųjų storosios žarnos tranzitas pagreitėjo, t. y. esant lėto tranzito vidurių užkietėjimui po gydymo KNM, tranzitas normalizavosi [6, 96, 163]. Mūsų tyrime storosios žarnos tranzitas taip pat normalizavosi dviem pacientams. Kiti du pacientai, kuriems buvo nustatytas lėtas storosios žarnos tranzitas ir po gydymo gautas efektas, atsisakė kartoti tranzito ty-

rimą. Dėl to ir dėl mažo lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergančių pacientų skaičiaus statistinių skaičiavimų negalime atlikti. Be to, daliai šių pacientų kartu buvo ir obstrukcinė defekacija. *Collins* ir bendraautorių atliktame tyrime [123], kuriame PBNS buvo gydomi lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergantys pacientai, trims iš 18 pacientų tranzitas normalizavosi.

## Tyrimo trūkumai

Mūsų tyrime dalyvavo nedidelė išmatų nelaikančių pacientų grupė. Nors epidemiologiniai tyrimai rodo, kad išmatų nelaikančių pacientų yra nemažai, klinikinėje praktikoje gerokai dažniau susiduriama su vidurių užkietėjimu sergančiais pacientais, nei su išmatų nelaikančiais. Taip yra todėl, kad tik 15–45 % išmatų nelaikymu sergančių pacientų kreipiasi į gydytojus, o kiti drovosi ar jiems stinga žinių apie gydymo galimybes [22, 38]. Ši problema būdinga ne tik Lietuvos pacientams. Daugelis aprašytų TBNS ir PBNS klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išmatų nelaikymu sergantys pacientai, taip pat yra nedidelės apimties, o pacientų populiacija heterogeniška [10, 46].

Mūsų tirtų LVU sergančių pacientų grupė gana heterogeniška: didžiausią dalį sudaro obstrukcine defekacija sergančios pacientės, 10 pacientų, kuriems sulėtėjęs tranzitas storąją žarną, ir 8 normalaus tranzito vidurių užkietėjimu sergantys pacientai. Tyrimuose, kuriuose LVU sergantys pacientai yra gydomi KNM, taip pat kartu yra vertinami skirtingi užkietėjimo tipai. Kai kuriais atvejais netgi neatsižvelgiama, ar yra obstrukcinei defekacijai būdingų požymių. Pati funkcinė obstrukcinė defekacija gali atsirasti dėl daugelio priežasčių, todėl yra labai heterogeniška patologija.

Kitas mūsų tyrimo trūkumas buvo nestandartizuotas LVU sergančių pacientų gydymas vidurių laisvinamaisiais vaistais. Pacientų buvo prašoma tęsti iki tyrimo vartotus vaistus ir (ar) klizmavimą, jei reikia – keisti vaistų dozę. Pacientams, kuriems nustatytas teigiamas TBNS poveikis, labai sumažėjo vartojamų laisvinamųjų vaistų kiekis ir (ar) klizmavimo dažnis. Po 6 savaičių 12 pacientų (24,5 %) visai nevartojo nei laisvinamųjų vaistų, nei klizmų.

## Šalutiniai neurostimuliacijos poveikiai

KNM gydomiems pacientams – net 58–85 % – būdingos dažnos komplikacijos ir šalutiniai poveikiai [171, 172]. Dauguma šalutinių poveikių susiję su efektyvumo sumažėjimu ar praradimu. Taip pat dažnai pasitaikė kojos skausmas ar diskomfortas. Net trečdaliui pacientų reikėjo papildomos chirurginės intervencijos. Keliuose tyrimuose, kuriuose išmatų nelaikantys pacientai buvo gydomi minimaliai invazine procedūra – PBNS, nustatyti lengvi, greitai praeinantys ir reti šalutiniai poveikiai: skrandžio skausmas, parestzija arba kojos tirpimas ir kraujavimas iš dūrio vietos ar paraudimas [10, 41, 110, 112, 135]. Iš PBNS metodu gydomų šlapinimosi sutrikimais sergančių pacientų 16,3 % pasitaikė vidutinio sunkumo šalutinių poveikių: generalizuotas tinimas, išmatų nelaikymo pablogėjimas, galvos skausmas, hematurija, stimuliacijos netoleravimas, kojos mėšlungis, protarpinis kojos ir (ar) piršto skausmas, vazovagalinis atsakas į adatos dūrį [111]. Kaip ir daugumoje kitų tyrimų [45, 50, 131, 134, 140], kuriuose naudoti prikljuojami elektrodai (atlikta TBNS), mes taip pat nepastebėjome jokių šalutinių šio gydymo poveikių. Pacientai gerai toleravo procedūras ir laikėsi gydymo režimo. Apibendrinami galime teigti, kad TBNS yra saugus gydymo metodas, kuris nesukelia sunkių, ilgalaikių šalutinių poveikių, dėl kurių būtų atliekamos papildomos intervencijos [104].

## Sėkmingo gydymo rodiklių paieška

Efektas gautas apie pusei pacientų. Todėl svarbu atrinkti tam tikras ligonių grupes, kurioms gydymas TBNS bus efektyvus – t. y. nustatyti sėkmingo gydymo rodiklius.

*Van Balken* ir bendraautoriai, PBNS metodu gydydami 132 dirglia šlapimo pūsle ir dubens skausmu sergančius pacientus, ieškojo sėkmingo gydymo rodiklių. Autoriai nustatė, kad žemas SF-36 klausimyno balas prieš gydymą yra nesėkmingo gydymo rodiklis [173]. *Govaert* ir bendraautoriai [95] klinikiniame tyrime, kuriame LVU sergantys pacientai buvo gydomi KNM, nustatė, kad jaunesnis paciento amžius yra reikšmingas sėkmingo gydymo prognozės rodiklis. *Carriero* ir bendraautoriai [174] teigia, kad psichologinis pacientų įvertinimas gali padėti atrenkant LVU sergančius pacientus KNM. Geresnis efektas nustatytas tiems lėto tranzito vidurių užkietėjimu sergantiems pacientams, kurių psichologinis įvertinimas buvo normos ribose.

Nė viename PBNS ir TBNS tyrime, kuriame dalyvavo tuštinimosi sutrikimų turintys pacientai, sėkmingo gydymo rodiklių nebuvo nustatyta [83, 112]: anamnezės ir demografiniai duomenys, simptomų sunkumas, išangės raukų defektai, anorektaliniai fiziologiniai duomenys ir gretutinės ligos nebuvo susiję su teigiamu ar neigiamu PBNS poveikiu. Sėkmingo TBNS gydymo rodiklių mums taip pat nepavyko rasti.

Apibendrinant galima teigti, kad PBNS šiuo metu tampa refrakteriško išmatų nelaikymo antrinio pasirinkimo gydymu, nes procedūras ambulatoriškai gali atlikti slaugos personalas [41, 112] arba pats pacientas savo namuose [131, 134]. Nors šio metodo efektyvumo išmatų nelaikymo gydymui įrodymų nėra daug, atrodo, kad PBNS yra veiksmingas ir gyvenimo kokybę gerinantis gydymo metodas.



## IŠVADOS

1. TBNS, atliekama du kartus per savaitę 6 savaites, yra efektyvi 53,1 % LVU sergančių pacientų, kuriems maksimalus konservatyvus gydymas yra neveiksmingas.
2. TBNS, atliekama du kartus per savaitę 6 savaites, yra efektyvi 55 % išmatų nelaikymu sergančių pacientų.
3. Dėl TBNS poveikio gerėja išmatų nelaikymu ir LVU sergančių pacientų gyvenimo kokybė.
4. Anorektalinė manometrija ir rektalinio jautrumo duomenys prieš gydymą ir po 6 savaičių gydymo TBNS statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei išmatų nelaikančių, nei LVU sergančių pacientų.
5. Sėkmingo TBNS gydymo rodikliai lieka neaiškūs.

## PASIŪLYMAI KLINIKINEI PRAKTKAI IR TYRIMAMS

TBNS siūlome naudoti klinikinėje praktikoje išmatų nelaikančių bei LVU sergančių pacientų gydymui, jei jiems maksimalus konservatyvus gydymas yra neveiksmingas.

Reikia didesnės apimties atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų, kuriuose būtų įvertintas TBNS poveikis LVU sergantiems pacientams, nustatyti efektyviausi stimuliacijos parametrai ir režimas. Taip pat stinga duomenų apie ilgalaikį TBNS poveikį, todėl svarbu tęsti sėkmingo gydymo rodiklių paiešką.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(9): 1582-91; quiz 1, 92.
2. Singh G, Lingala V, Wang H, Vadhavkar S, Kahler KH, Mithal A, et al. Use of health care resources and cost of care for adults with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(9): 1053-8.
3. van Wunnik BP, Baeten CG, Southwell BR. Neuromodulation for constipation: sacral and transcutaneous stimulation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25(1): 181-91.
4. Chatoor D, Emmanuel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23(4): 517-30.
5. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(4): 750-9.
6. Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G, Nicholls RJ, Vaizey CJ. Sacral nerve stimulation for constipation. *Br J Surg.* 2013; 100(2): 174-81.
7. Chiotakakou-Faliakou E, Kamm MA, Roy AJ, Storrie JB, Turner IC. Biofeedback provides long-term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. *Gut.* 1998; 42(4): 517-21.
8. Rao SS, Seaton K, Miller M, Brown K, Nygaard I, Stumbo P, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(3): 331-8.
9. Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ. Outcome of colectomy for slow transit constipation. *Ann Surg.* 1999; 230(5): 627-38.
10. Findlay JM, Maxwell-Armstrong C. Posterior tibial nerve stimulation and faecal incontinence: a review. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26(3): 265-73.
11. Riss S, Herbst F, Birsan T, Stift A. Postoperative course and long term follow up after colectomy for slow transit constipation – is surgery an appropriate approach? *Colorectal Dis.* 2009; 11(3): 302-7.
12. Žeromskas P, Markauskaitė V, Bunevičiūtė R, Stundienė I, Jotautas V, Poškus E, et al. Lėto pasąžo vidurių užkietėjimo operacinio gydymo rezultatai Medicinos teorija ir praktika. 2012; 18(4.2): 631-5.

13. Žeromskas P, Petrik P, Pivoriūnas J. Obstrukcinės defekacijos operacinio gydymo efektyvumo įvertinimas ir palyginimas. *Medicinos teorija ir praktika*. 2013; 19(1): 6-10.
14. Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, Schleck C, McKeon K, Melton LJ. Symptoms and quality of life in community women with fecal incontinence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(8): 1004-9.
15. Kamm MA. Faecal incontinence. *BMJ*. 1998; 316(7130): 528-32.
16. Collings S, Norton C. Women's experiences of faecal incontinence: a study. *Br J Community Nurs*. 2004; 9(12): 520-3.
17. Damon H, Guye O, Seigneurin A, Long F, Sonko A, Faucheron JL, et al. Prevalence of anal incontinence in adults and impact on quality-of-life. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006; 30(1): 37-43.
18. Finne-Soveri H, Sorbye LW, Jonsson PV, Carpenter GI, Bernabei R. Increased work-load associated with faecal incontinence among home care patients in 11 European countries. *Eur J Public Health*. 2008; 18(3): 323-8.
19. Miner PB, Jr. Economic and personal impact of fecal and urinary incontinence. *Gastroenterology*. 2004; 126(1 Suppl 1): S8-13.
20. Norton NJ. The perspective of the patient. *Gastroenterology*. 2004; 126(1 Suppl 1): S175-9.
21. Thin NN, Horrocks EJ, Hotouras A, Palit S, Thaha MA, Chan CL, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of neuromodulation in the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg*. 2013; 100(11): 1430-47.
22. Nelson RL. Epidemiology of fecal incontinence. *Gastroenterology*. 2004; 126(1 Suppl 1): S3-7.
23. Perry S, Shaw C, McGrother C, Matthews RJ, Assassa RP, Dallosso H, et al. Prevalence of faecal incontinence in adults aged 40 years or more living in the community. *Gut*. 2002; 50(4): 480-4.
24. Whitehead WE, Borrud L, Goode PS, Meikle S, Mueller ER, Tuteja A, et al. Fecal incontinence in US adults: epidemiology and risk factors. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 512-7, 7.e1-2.
25. Goode PS, Burgio KL, Halli AD, Jones RW, Richter HE, Redden DT, et al. Prevalence and correlates of fecal incontinence in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(4): 629-35.
26. Aitola P, Lehto K, Fonsell R, Huhtala H. Prevalence of faecal incontinence in adults aged 30 years or more in general population. *Colorectal Dis*. 2010; 12(7): 687-91.

27. Teunissen TA, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ, Lagro-Janssen AL. Prevalence of urinary, fecal and double incontinence in the elderly living at home. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004; 15(1): 10-3; discussion 3.
28. Bartolo DC, Paterson HM. Anal incontinence. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23(4): 505-15.
29. Landefeld CS, Bowers BJ, Feld AD, Hartmann KE, Hoffman E, Ingber MJ, et al. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: prevention of fecal and urinary incontinence in adults. *Ann Intern Med.* 2008; 148(6):449-58.
30. Rogers RG, Abed H, Fenner DE. Current diagnosis and treatment algorithms for anal incontinence. *BJU Int.* 2006; 98 Suppl 1: 97-106; discussion 7-9.
31. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, Wilson D. The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. *BJOG.* 2000; 107(12): 1460-70.
32. Kuehn BM. Silence masks prevalence of fecal incontinence. *JAMA.* 2006; 295(12): 1362-3.
33. Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC. Faecal incontinence in adults. *Lancet.* 2004; 364(9434):621-32.
34. Edwards NI, Jones D. The prevalence of faecal incontinence in older people living at home. *Age Ageing.* 2001; 30(6): 503-7.
35. Alsheik EH, Coyne T, Hawes SK, Merikhi L, Naples SP, Kanagarajan N, et al. Fecal incontinence: prevalence, severity, and quality of life data from an outpatient gastroenterology practice. *Gastroenterology research and practice.* 2012; 2012: 947694.
36. Brown SR, Wadhawan H, Nelson RL. Surgery for faecal incontinence in adults. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013; 7: Cd001757.
37. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012; 7: Cd002111.
38. Horrocks EJ, Thin N, Thaha MA, Taylor SJ, Norton C, Knowles CH. Systematic review of tibial nerve stimulation to treat faecal incontinence. *Br J Surg.* 2014.
39. Malouf AJ, Norton CS, Engel AF, Nicholls RJ, Kamm MA. Long-term results of overlapping anterior anal-sphincter repair for obstetric trauma. *Lancet.* 2000; 355(9200): 260-5.

40. Hetzer FH, Hahnloser D, Clavien PA, Demartines N. Quality of life and morbidity after permanent sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Arch Surg.* 2007; 142(1): 8-13.
41. Govaert B, Pares D, Delgado-Aros S, La Torre F, Van Gemert WG, Baeten CG. A prospective multicentre study to investigate percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2010; 12(12): 1236-41.
42. Leroi A-M, Parc Y, Lehur P-A, Mion Fo, Barth X, Rullier E, et al. Efficacy of Sacral Nerve Stimulation for Fecal Incontinence. *Ann Surg.* 2005; 242(5): 662-9.
43. Jarrett ME, Mowatt G, Glazener CM, Fraser C, Nicholls RJ, Grant AM, et al. Systematic review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation. *Br J Surg.* 2004; 91(12): 1559-69.
44. Dudding TC, Meng Lee E, Faiz O, Pares D, Vaizey CJ, McGuire A, et al. Economic evaluation of sacral nerve stimulation for faecal incontinence. *Br J Surg.* 2008; 95(9): 1155-63.
45. Queralto M, Portier G, Cabarrot PH, Bonnaud G, Chotard JP, Nadrigny M, et al. Preliminary results of peripheral transcutaneous neuromodulation in the treatment of idiopathic fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis.* 2006; 21(7): 670-2.
46. van der Pal F, van Balken MR, Heesakkers JP, Debruyne FM, Bemelmans BL. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: is maintenance treatment necessary? *BJU Int.* 2006; 97(3): 547-50.
47. Holzer B, Rosen HR, Novi G, Ausch C, Holbling N, Hofmann M, et al. Sacral nerve stimulation in patients with severe constipation. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(5): 524-29; discussion 9-30.
48. Rao SS, Meduri K. What is necessary to diagnose constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25(1): 127-40.
49. Basilisco G, Coletta M. Chronic constipation: a critical review. *Dig Liver Dis.* 2013; 45(11): 886-93.
50. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130(5): 1480-91.
51. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130(5): 1510-8.
52. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100 Suppl 1: S5-s21.

53. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006; 130(5): 1377-90.
54. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(9): 938-49.
55. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23(8): 697-710.
56. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003; 349(14): 1360-8.
57. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009; 19(1): 117-39, vii.
58. Knowles CH, Dinning PG, Pescatori M, Rintala R, Rosen H. Surgical management of constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21 Suppl 2: 62-71.
59. Zaslavsky C, De Barros SG, Gruber AC, MacIel AC, Da Silveira TR. Chronic functional constipation in adolescents: clinical findings and motility studies. *J Adolesc Health*. 2004; 34(6): 517-22.
60. American Gastroenterological A, Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1): 211-7.
61. Rao SS. Dyssynergic defecation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001; 30(1): 97-114.
62. Rao SS, Mudipalli RS, Stessman M, Zimmerman B. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterol Motil*. 2004; 16(5): 589-96.
63. Nullens S, Nelsen T, Camilleri M, Burton D, Eckert D, Iturrino J, et al. Regional colon transit in patients with dys-synergic defaecation or slow transit in patients with constipation. *Gut*. 2012; 61(8): 1132-9.
64. Bharucha AE, Fletcher JG, Seide B, Riederer SJ, Zinsmeister AR. Phenotypic Variation in Functional Disorders of Defecation. *Gastroenterology*. 2005; 128(5): 1199-210.
65. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR, 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1): 218-38.

66. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93(7): 1042-50.
67. Gladman MA, Dvorkin LS, Lunniss PJ, Williams NS, Scott SM. Rectal hyposensitivity: a disorder of the rectal wall or the afferent pathway? An assessment using the barostat. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(1): 106-14.
68. Collinson R, Wijffels N, Cunningham C, Lindsey I. Laparoscopic ventral rectopexy for internal rectal prolapse: short-term functional results. *Colorectal Dis.* 2010; 12(2): 97-104.
69. Dinning PG, Bampton PA, Andre J, Kennedy ML, Lubowski DZ, King DW, et al. Abnormal predefecatory colonic motor patterns define constipation in obstructed defecation. *Gastroenterology.* 2004; 127(1): 49-56.
70. Rao SS, Hatfield R, Soffer E, Rao S, Beaty J, Conklin JL. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(3): 773-83.
71. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(12): 2405-16.
72. Hagger R, Kumar D, Benson M, Grundy A. Colonic motor activity in slow-transit idiopathic constipation as identified by 24-h pancolonic ambulatory manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2003; 15(5): 515-22.
73. Emmanuel AV, Kamm MA. Response to a behavioural treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation. *Gut.* 2001; 49(2): 214-9.
74. Chiarioni G, Bassotti G, Monsignorini A, Menegotti M, Salandini L, Di Matteo G, et al. Anorectal dysfunction in constipated women with anorexia nervosa. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75(10): 1015-9.
75. Lyford GL, He CL, Soffer E, Hull TL, Strong SA, Senagore AJ, et al. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut.* 2002; 51(4): 496-501.
76. Xiao ZL, Pricolo V, Biancani P, Behar J. Role of progesterone signaling in the regulation of G-protein levels in female chronic constipation. *Gastroenterology.* 2005; 128(3): 667-75.
77. Cong P, Pricolo V, Biancani P, Behar J. Abnormalities of prostaglandins and cyclooxygenase enzymes in female patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology.* 2007; 133(2): 445-53.
78. Choung RS, Locke GR, 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(11-12): 1521-8.



79. Bouguen G, Ropert A, Laine F, Pequin P, Morcet J, Bretagne JF, et al. Effects of transcutaneous tibial nerve stimulation on anorectal physiology in fecal incontinence: a double-blind placebo-controlled cross-over evaluation. *Neurogastroenterol Motil.* 2013.
80. Kamm MA. Faecal incontinence. *BMJ.* 2003; 327(7427): 1299-300.
81. Hayden DM, Weiss EG. Fecal incontinence: etiology, evaluation, and treatment. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011; 24(1): 64-70.
82. Tillin T, Gannon K, Feldman RA, Williams NS. Third-party prospective evaluation of patient outcomes after dynamic graciloplasty. *Br J Surg.* 2006; 93(11): 1402-10.
83. Boyle DJ, Prosser K, Allison ME, Williams NS, Chan CL. Percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of urge fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2010; 53(4): 432-7.
84. Jarrett ME, Dudding TC, Nicholls RJ, Vaizey CJ, Cohen CR, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence related to obstetric anal sphincter damage. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(5): 531-7.
85. Thomas GP, Dudding TC, Rahbour G, Nicholls RJ, Vaizey CJ. A review of posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2013; 15(5): 519-26.
86. George AT, Maitra RK, Maxwell-Armstrong C. Posterior tibial nerve stimulation for fecal incontinence: Where are we? *World J Gastroenterol.* 2013; 19(48): 9139-45.
87. Hotouras A, Murphy J, Walsh U, Allison M, Curry A, Williams NS, et al. Outcome of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) for Fecal Incontinence: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2013.
88. Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Gall FP. Electrical stimulation of sacral spinal nerves for treatment of faecal incontinence. *Lancet.* 1995; 346(8983): 1124-7.
89. Mowatt G, Glazener C, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence and constipation in adults: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn.* 2008; 27(3): 155-61.
90. Leroi AM, Parc Y, Lehur PA, Mion F, Barth X, Rullier E, et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a multicenter double-blind crossover study. *Ann Surg.* 2005; 242(5): 662-9.

91. Tjandra JJ, Chan MK, Yeh CH, Murray-Green C. Sacral nerve stimulation is more effective than optimal medical therapy for severe fecal incontinence: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51(5): 494-502.
92. Wexner SD, Collier JA, Devroede G, Hull T, McCallum R, Chan M, et al. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a 120-patient prospective multicenter study. *Ann Surg*. 2010; 251(3): 441-9.
93. Matzel KE, Kamm MA, Stosser M, Baeten CG, Christiansen J, Madoff R, et al. Sacral spinal nerve stimulation for faecal incontinence: multicentre study. *Lancet*. 2004; 363(9417):1270-6.
94. Boyle DJ, Murphy J, Gooneratne ML, Grimmer K, Allison ME, Chan CL, et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54(10): 1271-8.
95. Govaert B, Maeda Y, Alberga J, Buntzen S, Laurberg S, Baeten CG. Medium-term outcome of sacral nerve modulation for constipation. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55(1): 26-31.
96. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, Jarrett M, Wang Z, Buntzen S, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut*. 2010; 59(3): 333-40.
97. Tan E, Ngo NT, Darzi A, Shenouda M, Tekkis PP. Meta-analysis: sacral nerve stimulation versus conservative therapy in the treatment of faecal incontinence. *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26(3): 275-94.
98. Malouf AJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, Kamm MA. Permanent sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Ann Surg*. 2000; 232(1): 143-8.
99. Melenhorst J, Koch SM, Uludag O, van Gemert WG, Baeten CG. Sacral neuromodulation in patients with faecal incontinence: results of the first 100 permanent implantations. *Colorectal Dis*. 2007; 9(8): 725-30.
100. Oerlemans DJ, van Kerrebroeck PE. Sacral nerve stimulation for neuromodulation of the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*. 2008; 27(1): 28-33.
101. George AT, Kalmar K, Panarese A, Dudding TC, Nicholls RJ, Vaizey CJ. Long-term outcomes of sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55(3): 302-6.
102. Gourcerol G, Vitton V, Leroi AM, Michot F, Abysique A, Bouvier M. How sacral nerve stimulation works in patients with faecal incontinence. *Colorectal Dis*. 2011; 13(8): e203-11.
103. Carrington EV, Knowles CH. The influence of sacral nerve stimulation on anorectal dysfunction. *Colorectal Dis*. 2011; 13 Suppl 2: 5-9.

104. Biemans JM, van Balken MR. Efficacy and effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of pelvic organ disorders: a systematic review. *Neuromodulation*. 2013; 16(1): 25-33; discussion
105. McGuire EJ, Zhang SC, Horwinski ER, Lytton B. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol*. 1983; 129(1): 78-9.
106. Govier FE, Litwiller S, Nitti V, Kreder KJ, Jr., Rosenblatt P. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol*. 2001; 165(4): 1193-8.
107. van Balken MR, Vandoninck V, Gisolf KW, Vergunst H, Kiemeney LA, Debruyne FM, et al. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol*. 2001; 166(3): 914-8.
108. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA, Khan AU, Wooldridge LS, Davis GL, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMiT trial. *J Urol*. 2010; 183(4): 1438-43.
109. Peters KM, Carrico DJ, MacDiarmid SA, Wooldridge LS, Khan AU, McCoy CE, et al. Sustained therapeutic effects of percutaneous tibial nerve stimulation: 24-month results of the STEP study. *Neurourol Urodyn*. 2013; 32(1): 24-9.
110. Finazzi-Agro E, Petta F, Sciobica F, Pasqualetti P, Musco S, Bove P. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2010; 184(5): 2001-6.
111. Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol*. 2009; 182(3): 1055-61.
112. Shafik A, Ahmed I, El-Sibai O, Mostafa RM. Percutaneous peripheral neuromodulation in the treatment of fecal incontinence. *Eur Surg Res*. 2003; 35(2): 103-7.
113. Peters KM. Alternative approaches to sacral nerve stimulation. *International urogynecology journal*. 2010; 21(12): 1559-63.
114. Ridout AE, Yoong W. Tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome unresponsive to medical therapy. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 30(2): 111-4.
115. van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BL. Sexual functioning in patients with lower urinary tract dysfunction improves after percutaneous tibial nerve stimulation. *Int J Impot Res*. 2006; 18(5): 470-5; discussion 6.

116. Kabay SC, Kabay S, Yucel M, Ozden H. Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28(1): 62-7.
117. Kabay S, Kabay SC, Yucel M, Ozden H, Yilmaz Z, Aras O, et al. The clinical and urodynamic results of a 3-month percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment in patients with multiple sclerosis-related neurogenic bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28(8): 964-8.
118. Hotouras A, Thaha MA, Boyle DJ, Allison ME, Currie A, Knowles CH, et al. Short-term outcome following percutaneous tibial nerve stimulation for faecal incontinence: a single-centre prospective study. *Colorectal Dis.* 2012; 14(9): 1101-5.
119. van Balken MR, Vandoninck V, Messelink BJ, Vergunst H, Heesakkers JP, Debruyne FM, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2003; 43(2): 158-63; discussion 63.
120. Kim SW, Paick JS, Ku JH. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation in patients with chronic pelvic pain: a preliminary study. *Urol Int.* 2007; 78(1): 58-62.
121. Bernstein AJ, Peters KM. Expanding indications for neuromodulation. *Urol Clin North Am.* 2005; 32(1): 59-63.
122. Zhao J, Bai J, Zhou Y, Qi G, Du L. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2008; 71(6): 1080-4.
123. Collins B, Norton C, Maeda Y. Percutaneous tibial nerve stimulation for slow transit constipation: a pilot study. *Colorectal Dis.* 2012; 14(4): e165-70.
124. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, et al. Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43(1): 9-16; discussion -7.
125. Rockwood TH. Incontinence severity and QOL scales for fecal incontinence. *Gastroenterology.* 2004; 126(1 Suppl 1): S106-13.
126. Menten BB, Yuksel O, Aydin A, Tezcaner T, Leventoglu A, Aytac B. Posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence after partial spinal injury: preliminary report. *Tech Coloproctol.* 2007; 11(2): 115-9.
127. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36(1): 77-97.
128. Vitton V, Damon H, Roman S, Nancey S, Flourie B, Mion F. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for fecal incontinence in inflammatory bowel disease patients: a therapeutic option? *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(3): 402-5.

129. de la Portilla F, Rada R, Vega J, Gonzalez CA, Cisneros N, Maldonado VH. Evaluation of the use of posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal incontinence: preliminary results of a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52(8): 1427-33.
130. Findlay JM, Yeung JM, Robinson R, Greaves H, Maxwell-Armstrong C. Peripheral neuromodulation via posterior tibial nerve stimulation - a potential treatment for faecal incontinence? *Ann R Coll Surg Engl*. 2010; 92(5): 385-90.
131. Vitton V, Damon H, Roman S, Mion F. Transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence: effects on symptoms and quality of life. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25(8): 1017-20.
132. Allison M. Percutaneous tibial nerve stimulation for patients with faecal incontinence. *Nurs Stand*. 2011; 25(24): 44-8.
133. Hotouras A, Allison M, Currie A, Knowles CH, Chan CL, Thaha MA. Percutaneous tibial nerve stimulation for fecal incontinence: a video demonstration. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55(6): 711-3.
134. Eleouet M, Siproudhis L, Guillou N, Le Couedic J, Bouguen G, Bretagne JF. Chronic posterior tibial nerve transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) to treat fecal incontinence (FI). *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25(9): 1127-32.
135. Leroi AM, Siproudhis L, Etienney I, Damon H, Zerbib F, Amarenco G, et al. Transcutaneous electrical tibial nerve stimulation in the treatment of fecal incontinence: a randomized trial (CONSORT 1a). *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(12): 1888-96.
136. George AT, Kalmar K, Sala S, Kopanakis K, Panarese A, Dudding TC, et al. Randomized controlled trial of percutaneous versus transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in faecal incontinence. *Br J Surg*. 2013; 100(3): 330-8.
137. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut*. 1999; 44(1): 77-80.
138. Thomas GP, Dudding TC, Bradshaw E, Nicholls RJ, Vaizey CJ. A pilot study to compare daily with twice weekly transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for faecal incontinence. *Colorectal Dis*. 2013; 15(12): 1504-9.
139. Thomas GP, Dudding TC, Nicholls RJ, Vaizey CJ. Bilateral transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56(9): 1075-9.
140. Van Koughnett JA, da Silva G. Anorectal physiology and testing. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013; 42(4): 713-28.

141. Rao SS, Azpiroz F, Diamant N, Enck P, Tougas G, Wald A. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2002; 14(5): 553-9.
142. Azpiroz F, Enck P, Whitehead WE. Anorectal functional testing: review of collective experience. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(2): 232-40.
143. Taylor SA. Imaging pelvic floor dysfunction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23(4): 487-503.
144. Kim ER, Rhee PL. How to interpret a functional or motility test - colon transit study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012; 18(1): 94-9.
145. Amend B, Khalil M, Kessler TM, Sievert KD. How does sacral modulation work best? Placement and programming techniques to maximize efficacy. *Current urology reports.* 2011; 12(5): 327-35.
146. Knowles CH, Eccersley AJ, Scott SM, Walker SM, Reeves B, Lunniss PJ. Linear discriminant analysis of symptoms in patients with chronic constipation: validation of a new scoring system (KESS). *Dis Colon Rectum.* 2000; 43(10): 1419-26.
147. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmulling C, Neugebauer E, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg.* 1995; 82(2): 216-22.
148. Remes-Troche JM, Rao SS. Neurophysiological testing in anorectal disorders. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2008; 2(3): 323-35.
149. Hetzer FH, Bieler A, Hahnloser D, Lohlein F, Clavien PA, Demartines N. Outcome and cost analysis of sacral nerve stimulation for faecal incontinence. *Br J Surg.* 2006; 93(11): 1411-7.
150. Mowatt G, Glazener C, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(3): Cd004464.
151. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen RC, Nicholls RJ, Kamm MA. Medium-term results of permanent sacral nerve stimulation for faecal incontinence. *Br J Surg.* 2002; 89(7): 896-901.
152. Rao SS, Seaton K, Miller MJ, Schulze K, Brown CK, Paulson J, et al. Psychological profiles and quality of life differ between patients with dyssynergia and those with slow transit constipation. *J Psychosom Res.* 2007; 63(4): 441-9.
153. Stark ME. Challenging problems presenting as constipation. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(3): 567-74.
154. Nehra V, Bruce BK, Rath-Harvey DM, Pemberton JH, Camilleri M. Psychological disorders in patients with evacuation disorders and constipation in a tertiary practice. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(7): 1755-8.

155. Chung JM, Lee KH, Hori Y, Endo K, Willis WD. Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalamic tract cells. *Pain*. 1984; 19(3): 277-93.
156. Finazzi-Agro E, Rocchi C, Pachatz C, Petta F, Spera E, Mori F, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation produces effects on brain activity: study on the modifications of the long latency somatosensory evoked potentials. *NeuroUrol Urodyn*. 2009; 28(4): 320-4.
157. Griffin KM, Pickering M, O'Herlihy C, O'Connell PR, Jones JF. Sacral nerve stimulation increases activation of the primary somatosensory cortex by anal canal stimulation in an experimental model. *Br J Surg*. 2011; 98(8): 1160-9.
158. Giani I, Novelli E, Martina S, Clerico G, Luc AR, Trompetto M, et al. The effect of sacral nerve modulation on cerebral evoked potential latency in fecal incontinence and constipation. *Ann Surg*. 2011; 254(1): 90-6.
159. Arroyo A, Parra P, Lopez A, Pena E, Ruiz-Tovar J, Benavides J, et al. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PPTNS) in faecal incontinence associated with an anal sphincter lesion: Results of a prospective study. *Int J Surg*. 2013.
160. Gladman MA, Aziz Q, Scott SM, Williams NS, Lunniss PJ. Rectal hyposensitivity: pathophysiological mechanisms. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21(5): 508-16, e4-5.
161. Gladman MA, Scott SM, Chan CL, Williams NS, Lunniss PJ. Rectal hyposensitivity: prevalence and clinical impact in patients with intractable constipation and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46(2): 238-46.
162. Gladman MA, Lunniss PJ, Scott SM, Swash M. Rectal hyposensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(5): 1140-51.
163. Dinning PG, Fuentealba SE, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. Sacral nerve stimulation induces pan-colonic propagating pressure waves and increases defecation frequency in patients with slow-transit constipation. *Colorectal Dis*. 2007; 9(2): 123-32.
164. Dinning PG, Hunt LM, Arkwright JW, Patton V, Szczesniak MM, Wiklendt L, et al. Pancolonic motor response to subsensory and suprasensory sacral nerve stimulation in patients with slow-transit constipation. *Br J Surg*. 2012; 99(7): 1002-10.
165. Cakmak YO, Akpınar IN, Yoldemir T, Cavdar S. Decreasing bleeding due to uterine fibroid with electroacupuncture. *Fertil Steril*. 2011; 96(1): e13-5.

166. Claydon LS, Chesterton LS, Barlas P, Sim J. Dose-specific effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimental pain: a systematic review. *Clin J Pain*. 2011; 27(7): 635-47.
167. Wong RK, Palsson OS, Turner MJ, Levy RL, Feld AD, von Korff M, et al. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(10): 2228-34.
168. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 Suppl 1: S1-4.
169. Bharucha AE, Locke GR, Zinsmeister AR, Seide BM, McKeon K, Schleck CD, et al. Differences between painless and painful constipation among community women. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(3): 604-12.
170. Drossman DA, Morris C, Hu Y, Leserman J, Dalton C, Toner B, et al. Further characterization of painful constipation (PC): clinical features over one year and comparison with IBS. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42(10): 1080-8.
171. Maeda Y, Lundby L, Buntzen S, Laurberg S. Suboptimal outcome following sacral nerve stimulation for faecal incontinence. *Br J Surg*. 2011; 98(1): 140-7.
172. Maeda Y, Lundby L, Buntzen S, Laurberg S. Sacral nerve stimulation for constipation: suboptimal outcome and adverse events. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(7): 995-9.
173. van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BL. Prognostic factors for successful percutaneous tibial nerve stimulation. *Eur Urol*. 2006; 49(2): 360-5.
174. Carriero A, Martellucci J, Talento P, Ferrari CA. Sacral nerve stimulation for constipation: do we still miss something? Role of psychological evaluation. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25(8): 1005-10.



## DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

Publikacijos recenzuojamuose medicinos leidiniuose:

1. Ieva Stundienė, Paulius Žeromskas, Jonas Valantinas. Perkutaninė blauzdinio nervo stimuliacija: naujas išmatų nelaikymo gydymo metodas. Literatūros apžvalga. *Medicinos teorija ir praktika*. 2011; 17 (3): 369–375.
2. Ieva Stundienė, Paulius Žeromskas, Jonas Valantinas. Transcutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of faecal incontinence: results of a prospective study. *Acta Medica Lituanica*. 2014; 21 (2): 91–98.
3. Ieva Stundienė, Paulius Žeromskas, Johann Pfeifer, Jonas Valantinas. Good results with transcutaneous tibial nerve stimulation for advanced chronic constipation treatment. *Lietuvos chirurgija* (priimtas straipsnis)

Tarptautinės konferencijos:

1. Ieva Stundienė, Paulius Žeromskas, Jonas Valantinas. Tibial nerve stimulation – a new treatment method of defecation disorders. *Evolutionary medicine: new solutions for the old problems* (stendinis pranešimas) 2012 m. birželio 12–15 d.
2. Ieva Stundienė, Paulius Žeromskas, Jonas Valantinas. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in the treatment of functional constipation. *European society of Coloproctology 8 metinis ir mokslinis suvažiavimas, Belgradas, Serbija*, 2013 m. rugsėjo 25–27 d. (stendinis pranešimas).
3. Ieva Stundienė, Paulius Žeromskas, Jonas Valantinas. Peripheral Transcutaneous Neuromodulation in the Treatment of Idiopathic Constipation: Preliminary Results of a Pilot Study. 21<sup>st</sup> United European Gastroenterology Week, 2013 m. spalio 12–16 d., Berlynas, Vokietija (stendinis pranešimas). National Scholar Award, Poster of Excellence.

## Vidurių užkietėjimo sunkumo vertinimo skalė

(Knowles-Eccersley-Scott-Symptom (KESS) scoring system)

Versija 2, 2011.07.06

---

### Teigiamą atsakymą prašome pabraukti

Retai – iki 25 % (ketvirčio) tuštinimūsi;

Kartais – nuo 25 % (ketvirčio) iki 50 % (pusės) tuštinimūsi;

Paprastai – daugiau kaip 50 % (pusę) tuštinimūsi.

---

#### 1. Vidurių užkietėjimo trukmė

0. 0–18 mėnesių (pusantrų metų)
1. Nuo 18 mėnesių iki 5 metų
2. Nuo 5 iki 10 metų
3. Nuo 10 iki 20 metų
4. Daugiau kaip 20 metų

#### 2. Vidurius laisvinančių vaistų vartojimas

0. Niekada
1. Retkarčiais ar trumpam
2. Nuolat, ilgą laiką
3. Nuolat, ilgą laiką, nepadėdavo

#### 3. Tuštinimosi dažnis (*naudojant gydymą*)

0. 1–2 kartus per 1–2 dienas
1. 2 kartus ar rečiau per savaitę
2. Rečiau nei kartą per savaitę
3. Rečiau kaip kartą per 2 savaites

#### 4. Nesėkmingi tuštinimosi bandymai

0. Niekada, retai
1. Kartais
2. Paprastai
3. Visada, prireikia pagalbos rankomis

#### 5. Nevisiško pasituštinimo pojūtis

0. Niekada
1. Retai
2. Kartais
3. Paprastai
4. Visada

#### 6. Pilvo skausmas

0. Niekada
1. Retai
2. Kartais
3. Paprastai
4. Visada

## 7. Pilvo pūtimas

0. Niekada
1. Jaučiamas tik Jūsų
2. Matomas aplinkiniams
3. Sunkus, sukeliantis sotumo, pilnumo jausmą, pykinimą
4. Sunkus, sukeliantis vėmimą

## 8. Klizmavimas, kita pagalba tuštinantis

0. Niekada
1. Klizmos ar žvakutės, kartais
2. Klizmos ar žvakutės, nuolat
3. Pagalba rankomis, kartais
4. Pagalba rankomis, visada

## 9. Užtrukimas tualete (*minutėmis*)

0. Iki 5 minučių
1. 5–10 minučių
2. 10–30 minučių
3. Daugiau kaip 30 minučių

Balų suma: .....

Išvada: .....  
.....  
.....

Vertinimo kriterijai:

- 0 balų – normalus tuštinimasis.
- $\geq 10$  balų – vidurių užkietėjimas.
- 30 balų – sunkus užkietėjimas.

DATA:

## 10. Sunkumas tuštinantis,

**stanginimasis** (*sukeliantis skausmą*)

0. Niekada
1. Retai
2. Kartais
3. Paprastai
4. Visada

## 11. Išmatų kietumas (*nevartojančioms vidurių laisvinančių vaistų*)

0. Skystos, minkštos ar normalios
1. Kartais kietos
2. Visada kietos
3. Visada kietos, paprastai iš kietų atskirų gabalų

## Gastrointestininis gyvenimo kokybės klausimynas

Versija 1, 2011.06.14

Prašome pažymėti  šalia Jums tinkamo atsakymo

- |   |  |
|---|--|
| <p>1. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites Jums skaudėjo pilvą?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 visą laiką      <input type="checkbox"/> 1 dažnai<br/><input type="checkbox"/> 2 kartais      <input type="checkbox"/> 3 retai<br/><input type="checkbox"/> 4 niekada</p>                         | <p>5. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites vargino atsirūgimai?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 visą laiką      <input type="checkbox"/> 1 dažnai<br/><input type="checkbox"/> 2 kartais      <input type="checkbox"/> 3 retai<br/><input type="checkbox"/> 4 niekada</p>          |
| <p>2. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites jautėte pilnumą epigastriume (duobutėje)?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 visą laiką      <input type="checkbox"/> 1 dažnai<br/><input type="checkbox"/> 2 kartais      <input type="checkbox"/> 3 retai<br/><input type="checkbox"/> 4 niekada</p>    | <p>6. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites vargino pilvo gurguliavimas?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 visą laiką      <input type="checkbox"/> 1 dažnai<br/><input type="checkbox"/> 2 kartais      <input type="checkbox"/> 3 retai<br/><input type="checkbox"/> 4 niekada</p>  |
| <p>3. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites pūtė pilvą ?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 visą laiką      <input type="checkbox"/> 1 dažnai<br/><input type="checkbox"/> 2 kartais      <input type="checkbox"/> 3 retai<br/><input type="checkbox"/> 4 niekada</p>                                 | <p>7. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites vargino dažnas tuštinimasis?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 visą laiką      <input type="checkbox"/> 1 dažnai<br/><input type="checkbox"/> 2 kartais      <input type="checkbox"/> 3 retai<br/><input type="checkbox"/> 4 niekada</p>  |
| <p>4. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites vargino pernelyg didelis dujų pasišalinimas?</p> <p><input type="checkbox"/> 0 visą laiką      <input type="checkbox"/> 1 dažnai<br/><input type="checkbox"/> 2 kartais      <input type="checkbox"/> 3 retai<br/><input type="checkbox"/> 4 niekada</p> | <p>8. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites valgymas Jums teikė malonumą?</p> <p><input type="checkbox"/> 4 visą laiką      <input type="checkbox"/> 3 dažnai<br/><input type="checkbox"/> 2 kartais      <input type="checkbox"/> 1 retai<br/><input type="checkbox"/> 0 niekada</p> |

9. Kaip dėl ligos sumažėjo Jūsų vartojamo maisto asortimentas?
- 0 labai sumažėjo     1 vidutiniškai  
 2 nedaug sumažėjo     3 beveik nesumažėjo  
 4 visai nesumažėjo
10. Kaip per pastarąsias 2 savaites sekėsi įveikti kasdienes stresines situacijas?
- 0 labai sunkiai     1 sunkiai  
 2 vidutiniškai     3 gerai  
 4 labai gerai
11. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites liūdėjote, kad sergate?
- 0 visą laiką     1 dažnai  
 2 kartais     3 retai  
 4 niekada
12. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites buvote sunerimęs dėl savo ligos?
- 0 visą laiką     1 dažnai  
 2 kartais     3 retai  
 4 niekada
13. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites džiaugėtės gyvenimu?
- 4 visą laiką     3 dažnai  
 2 kartais     1 retai  
 0 niekada
14. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites buvote susierzinęs dėl savo ligos?
- 0 visą laiką     1 dažnai  
 2 kartais     3 retai  
 4 niekada
15. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites jautėtės pavargęs?
- 0 visą laiką     1 dažnai  
 2 kartais     3 retai  
 4 niekada
16. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites nesijautėte sveikas ?
- 0 visą laiką     1 dažnai  
 2 kartais     3 retai  
 4 niekada
17. Kiek kartų per praeitą savaitę kėlėtės naktį?
- 0 kiekvieną naktį     1 5–6 naktis  
 2 3–4 naktis     3 1–2 naktis  
 4 niekada
18. Ar nerimaujate dėl ligos pasikeitusios savo išvaizdos?
- 0 labai nerimauju     1 vidutiniškai  
 2 kažkiek     3 labai nedaug  
 4 visiškai ne
19. Kiek fizinių jėgų netekote dėl ligos?
- 0 labai daug     1 daug  
 2 vidutiniškai     3 nedaug  
 4 nė kiek
20. Kiek ištvermės netekote dėl ligos?
- 0 daug     1 vidutiniškai  
 2 nedaug     3 labai mažai  
 4 nei kiek

21. Kiek dėl ligos jaučiatės neįgalus?
- 0 visiškai                       1 vidutiniškai  
 2 kažkiek                       3 labai mažai  
 4 nė kiek
22. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites buvote pajėgus atlikti kasdieninius darbus (darbas, namų ruošą)?
- 4 visą laiką                       3 beveik visą laiką  
 2 kartais                       1 retai  
 0 niekada
23. Kaip dažnai per pastarąsias dvi savaites galėjote dalyvauti įprastinėje laisvalaikio veikloje?
- 4 visą laiką                       3 didžiąją dalį  
 2 vidutiniškai                       1 labai retai  
 0 niekada
24. Ar per pastarąsias 2 savaites nerimavote dėl Jums skiriamo gydymo vaistais?
- 1 labai nerimavau                       2 vidutiniškai  
 2 kartais                       3 retai  
 4 visiškai ne
25. Kaip dėl ligos pablogėjo asmeniniai santykiai su artimais žmonėmis (šeima ar draugais)?
- 0 labai pablogėjo                       1 vidutiniškai  
 2 kažkiek                       3 labai nedaug  
 4 nepablogėjo
26. Kaip dėl ligos pablogėjo Jūsų lytinis gyvenimas?
- 0 labai                       1 vidutiniškai  
 2 kažkiek                       3 labai nedaug  
 4 nepablogėjo
27. Kaip dažnai per pastarąsias dvi savaites vargino skrandžio turinio patekimas į burną (regurgitacija)?
- 0 visą laiką                       1 dažnai  
 2 kartais                       3 retai  
 4 niekada
28. Kaip dažnai per pastarąsias dvi savaites jautėtės nesmagiai dėl to, kad lėtai valgote?
- 0 visą laiką                       1 didžiąją dalį laiko  
 2 kartais                       3 retai  
 4 niekada
29. Kaip dažnai per pastarąsias dvi savaites buvo sunku nuryti maistą?
- 0 visą laiką                       1 beveik visą laiką  
 2 kartais                       3 retai  
 4 niekada
30. Kaip dažnai per pastarąsias dvi savaites buvo staigus noras tuštintis?
- 0 visą laiką                       1 beveik visą laiką  
 2 kartais                       3 retai  
 4 niekada

31. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites vargino viduriavimas?

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 0 visą laiką | <input type="checkbox"/> 1 didžiąją dalį laiko |
| <input type="checkbox"/> 2 kartais    | <input type="checkbox"/> 3 retai               |
| <input type="checkbox"/> 4 niekada    |  |

32. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites buvo užkietėję viduriai?

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 0 visą laiką | <input type="checkbox"/> 1 didžiąją dalį laiko |
| <input type="checkbox"/> 2 kartais    | <input type="checkbox"/> 3 retai               |
| <input type="checkbox"/> 4 niekada    |  |

33. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites vargino pykinimas?

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 0 visą laiką | <input type="checkbox"/> 1 didžiąją dalį laiko |
| <input type="checkbox"/> 2 kartais    | <input type="checkbox"/> 3 retai               |
| <input type="checkbox"/> 4 niekada    |  |

34. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites matėte kraujo išmatose?

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 0 visą laiką | <input type="checkbox"/> 1 didžiąją dalį laiko |
| <input type="checkbox"/> 2 kartais    | <input type="checkbox"/> 3 retai               |
| <input type="checkbox"/> 4 niekada    |  |

35. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites jautėte rėmenį?

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 0 visą laiką | <input type="checkbox"/> 1 dažniausiai |
| <input type="checkbox"/> 2 kartais    | <input type="checkbox"/> 3 retai       |
| <input type="checkbox"/> 4 niekada    |  |

36. Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites vargino išmatų nelaikymas?

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 0 visą laiką | <input type="checkbox"/> 1 beveik visą laiką |
| <input type="checkbox"/> 2 kartais    | <input type="checkbox"/> 3 retai             |
| <input type="checkbox"/> 4 niekada    |  |

### 3 PRIEDAS

## Išmatų nelaikymo gyvenimo kokybės klausimynas

Versija 1, 2011.06.14

A. Jūsų sveikata yra:

1. o Puiki
2. o Labai gera
3. o Gera
4. o Vidutiniška
5. o Bloga

B. Nurodykite, kiek dėl išmatų nelaikymo Jums yra / nėra aktualus kiekvienas žemiau pateiktas teiginys. (Jei jis aktualus dėl kitų priežasčių nei išmatų nelaikymas, pažymėkite kvadratėlį „Netaikoma“.)

Dėl išmatų nelaikymo:	Beveik visą laiką	Dažnai	Retai	Niekada	Netaikoma
a. Bijau išeiti į viešas vietas	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
b. Vengiu lankytis pas draugus	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
c. Vengiu nakvoti ne namie	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
d. Man sudėtinga išeiti į tokias vietas kaip kinas ar bažnyčia	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
e. Prieš išeidamas iš namų stengiuosi mažiau valgyti	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
f. Kai nesu namuose, stengiuosi būti kuo arčiau tualetu	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
g. Kasdienę veiklą derinu pagal savo tuštinimosi pobūdį	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
h. Vengiu keliauti	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
i. Nerimauju, kad laiku nespėsiu į tualetą	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
j. Jaučiu, kad nekontroliuoju savo tuštinimosi	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
k. Negaliu ilgai sulaukyti tuštinimosi – nespėju į tualetą	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
l. Nelaikau skystų išmatų, bet to neįveičiu	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
m. Stengiuosi būti labai arti tualetu, kad išvengčiau „nelaimingų atsitikimų“.	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>



C. Nurodykite, kiek sutinkate / nesutinkate su kiekvienu žemiau pateiktu teiginiu.  
(Jei jis aktualus dėl kitų priežasčių nei išmatų nelaikymas, pažymėkite kvadratėlį „Netaikoma“.)

Dėl išmatų nelaikymo:	Visiškai sutinku	Iš dalies sutinku	Iš dalies nesutinku	Visiškai nesutinku	Netaikoma
a. Man gėda	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
b. Negaliu daryti daugelio dalykų, kuriuos norėčiau daryti	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
c. Nerimauju, kad nesulaikysiu išmatų	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
d. Jaučiuosi prislėgtas	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
e. Nerimauju, kad kiti gali pajusti blogą kvapą	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
f. Jaučiuosi nesveikas	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
g. Mažiau džiaugiuosi gyvenimu	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
h. Mano lytinis gyvenimas ne toks aktyvus, kaip norėčiau	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
i. Jaučiuosi kitoks nei kiti žmonės	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
j. Nuolat galvoju, kad galiu nesulaikyti išmatų	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
k. Aš vengiu lytinių santykių	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
l. Vengiu keliauti lėktuvu arba traukiniu	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
m. Vengiu valgyti viešoje vietoje	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
n. Atėjęs į naują vietą, pirmiausiai susirandu tualetą	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>

D. Ar per pastarąjį mėnesį liūdėjote, buvote netekę vilties, ar turėjote tiek rūpesčių, kad viskas atrodė beprasmiška.

1. o Visą laiką
2. o Beveik visą laiką
3. o Dažnai
4. o Kartais
5. o Retai
6. o Visiškai ne

