

DR. ILZE MATĪŠE-VAN HOUTANA, IVARS LŪSIS, INGA PIGIŅKA-VJAČESLAVOVA,  
DACE STANKEVIČA, ALEKSANDRS OZOLS UN KRISTĪNE DREVINSKA



# Suņu MEGAESOPHAGUS/ POLINEIROPĀTIJAS

## uzliesmojuma izpēte zem lupas – atskaite par paveikto, atrasto un turpmāko

Pusotra gada laikā kopš megaesophagus/polineiropātijas (ME/PNP) uzliesmojuma sākuma ir iegūti atkārtoti apstiprinājumi tam, ka saslimšana ir saistīta ar vienu barības zīmolu. Sākts kā Latvijas mēroga valsts finansēts pētījums, tas ir kļuvis par pētījumu, kas tiek veikts par plašas sabiedrības līdzekļiem. No vietēja pretrunīgi vērtēta projekta tas ir kļuvis par pētniecības projektu, kurā ir iesaistīti vairāku valstu zinātnieki un kura gaitai seko līdz Eiropas pārtikas drošības institūcijas, jo pētījums skar pārtikas ražošanas ķēdes drošības jautājumus. Pētniecība nav galā – mums nav visu atbilžu, lai kā to gribētos.

Sāksim no nesenākajiem notikumiem. Pirms mēneša notika zinātniskā konference-diskusija „Suņu *megaesophagus* / polineiropātijas uzliesmojums”. Konference notika angļu valodā, lai pētījumā iesaistītie ārzemju eksperti varētu nepastarpināti piedalīties un dalīties ar saviem atklājumiem ar Latvijas zinātniekiem un klātesošajiem veterinārārstiem. Šī konference kalpoja gan kā atskaite par līdz šim padarīto suņu ME/PNP izpētē, gan kā zinātniska diskusija starp zinātniekiem un veterinārārstiem, kā arī uzaicinātajām institūcijām (VMF, ZM, PVD, BIOR).

Par ME / PNP slimību esam jau rakstījuši iepriekš: Veterinārā žurnāla 2015. gada vasaras numurā (#2) un 2016. gada pavasara numurā

(#1). Šajā rakstā informēsim par jaunumiem izpētē, kas paveikts ar sabiedrības atbalstu (līdzekļi saziēdoti ziedot.lv) ar atskatu uz jau zināmo. Viss padarītais ir ar kopējiem spēkiem paveikts, t. sk., ar lielu Latvijas praktizējošo veterinārārstu atbalstu un iesaistīšanos. Pētnieku komandas „Latvijas” daļa kopš 2015. gada ir palikusi nemainīga. **Pētnieku komandas rindas 2016. gadā ir papildinājuši ārzemju speciālisti** – neirologi **Jānis Jeserevičs**, **Sigita Cizinauskas** (Somija), **Clair Rusbridge** (Anglija), neiropatologs **Kaspar Matiasek** (Vācija), epidemiologs **Arvo Viltrop** (Igaunija) un toksikologs **Steve Ensley** (ASV).

Nevienam no veterinārārstiem, kas ir saskārušies ar ME / PNP gadījumiem Latvijā, nav šaubu, ka gadījumu skaits daudzas reizes pārsniedz parasto ME gadījumu skaitu, pie kura bijām pieraduši līdz 2013. gadam un kuram līdzīgu atrodam, aptaujājot mazo dzīvnieku klīnikas kaimiņvalstīs. Šāds viedoklis ir ne tikai Latvijas veterinārārstiem, bet arī ārzemju speciālistiem un veterinārārstu profesionālajām organizācijām – FVE, FECAVA, kuru pārstāvji – **Dr. Andrew Robinson(FVE viceprezidents)** un **Dr. Gavor (FECAVA prezidents)** piedalījās konferences diskusijā. Uzliesmojumu labi ilustrē gadījumu skaits ap Jelgavu līdz 2013. gadam un pēc 2013. gada (**1. attēls**).



► 1. attēls. Salīdzinošs reģistrēto *megaesophagus* gadījumu skaits suņiem divos 3-gadu periodos Jelgavas reģionā. No 2014.–2016. gadam reģistrēto gadījumu skaits vairāk nekā 10x pārsniedz ME gadījumu skaitu no 2011. līdz 2013. gadam

No izpētes sākuma ir palikusi konsekventa **gadījuma definīcija**: reģistrēts tiek **jebkurš suns, kam ir rentgenoloģiski apstiprināts ME** (ME esamību rentgenā apstiprina viens radiologs – Aleksandrs Ozols) un kura īpašnieks

piekrīt piedalīties ME pētījumos. Pēc šādu kritēriju vākti slimības gadījumiem sagaidījām, ka **slimo suņu grupā būs iekļauti gan sporādiski, gan ar uzliesmojumu saistīti gadījumi**.

► Suņu ME/PNP izpēte – dažādos posmos paveiktais, iegūtie rezultāti un progress izpratnē par slimību

Kategorijas	2015. gada pavasaris	2015. gada maijs – decembris	2016. gada janvāris – augusts
<b>PAVEIKTAIS</b>			
<b>Pētījums</b>	Retrospektīvais – VMF internatūras darbi	ZM finansēts BIOR pētījums	Ziedot.lv finansēts pētījums
<b>Finansējums</b>	0	35 000 Eur	32 000 EUR
<b>Mērķi</b>	= Apzināt ME gadījumus, kas diagnosticēti Latvijas veterinārajās klīnikās no <b>2014. g. aprīļa līdz 2015. g. aprīlim</b> = Ar aptaujas palīdzību uzziņāt riska faktorus un slimības īpatnības	= Reģistrēt jaunus ME gadījumus = Savākt klīniskos un barības paraugus = Saistīt paraugus ar informāciju anketās = Veikt slimo suņu patoloģisko izmaiņu analīzi = Veikt suņu un barības paraugu izmeklēšanu uz toksīniem, kas var ierosināt ME (Latvija, Zviedrija, Somija)	= Reģistrēt jaunus ME/PNP gadījumus = Veikt neiroloģiskos izmeklējumus slimajiem suņiem ar elektromiogrāfu = Veikt padziļinātu nervu izpēti ar ME/PNP mirušajiem suņiem (VMF un Mīnhenē, Vācijā) = Turpināt suņu un barības izmeklējumus uz neirotoksīniem (ASV) = <b>Kontroles grupas (klīniku pacienti – suņi bez ME/PNP)</b> anketu savākšana; epidemioloģiskā pētījuma pabeigšana

<b>Savāktais materiāls</b>	= Savāktas 67 anketas	= Savāktas 64 anketas = Savākti slimo un mirušo suņu un viņu ēstās barības paraugi	= Savāktas anketas par kontroles grupas suņiem , kam nav ME/PNP =Savākti mirušo suņu aužu paraugi
<b>Veiktie izmeklējumi</b>	---	= Slimie suņi: hematoloģija, seruma bioķīmija, urīnanalīzes = Slimie suņi un barība: smagie metāli, tallijs, akrilamīds, botulisms = Barība: šūnu kultūras, mikotoksīni, mikrobioloģija, ķīmiskie rādītāji	= Slimie suņi: holīnesterāzes inhibīcijas tests; gāzu hromatogrāfija (plašs toksīnu skrīnings); minerālvielu panelis; B vitamīni; miastēnijas antivielas = Barība: kokcidiostati, gāzu hromatogrāfija (plašs toksīnu skrīnings); minerālvielu panelis; vitamīni; kvantitatīvās analīzes
<b>REZULTĀTI- ATAINO, KAS JAUNS KONSTATĒTS KATRĀ PERIODĀ</b>			
<b>Gadījumu skaits</b>	<b>Apstiprināti 70 gadījumi</b>	<b>Apstiprināti 70 gadījumi</b>	<b>Apstiprināti &gt;90 gadījumi</b>
<b>ME/PNP klīniskais raksturojums</b>	= Regurgitācija, elpošanas traucējumi, balss zudums, svara zudums	= Tāpat kā iepriekšējā periodā + nespēks, slodzes nepanesība	= Tāpat kā iepriekšējos periodos + muskuļu atrofija, nervu impulsa traucējumi, palēnināta nervu signāla vadāmība
	Slimība skar pieaugušus, lielākoties vidēja un liela izmēra suņus; 33% suņi bezšķirnes;64% vīr. dz. suņi	Slimības skarto suņu vid. svars 38kg; 28% suņu bezšķirnes; 71% vīr. dz. suņi	<b>Kontroles grupā</b> suņu vidējais svars būtiski mazāks; 42% bezšķirnes un 48% vīr. dz.
	-	= Viegla iekaisuma aina asinīs + stresa leukogramma = ↑kreatīna kināze; ↓ Ca; viegli ↑ sārm. fosfatāze, ASAT, ALAT	= Pazemināts B1, B6 un B12 vitamīnu līmenis asinīs = Miastēnijas antivielas konstatētas 1/10 suņiem = 2x ↑Fe līmenis asinīs un aknās
	-	= Barības vada dilatācija ir neatgriezeniska, lai gan klīniski novēro uzlabojumu daļai suņu	= Klīnisks uzlabojums, bet paliekoši nervu bojājumi ilgu laiku pēc barības nomaiņas = Daļai suņu novēro progresējošu novājēšanu
	Letalitāte 30%	Letalitāte 20%	Letalitāte 25%
<b>Epidemioloģija</b>	<b>95% slimo suņu ēduši sauso Dogo</b> (vienu pašu vai kopā ar citu barību)	<b>95% slimo suņu ēduši sauso Dogo</b> (vienu pašu vai kopā ar citu barību)	<b>&gt;90% slimo suņu ēduši Dogo</b> (vienu pašu vai kopā ar citu barību); <b>kontroles suņu grupā ar sauso Dogo baroti mazāk kā 20%.</b>
	Ilgs laiks starp slimības pirmajām pazīmēm un slimības diagnozi	Slimības pazīmes atsevišķiem suņiem novērotas jau 2013. gadā	Gadījumu skaitam tendence samazināties 2016. g. jūnijā, jūlijā, augustā (augustā tikai 1)
	Vakcinēti suņi – 75%; pret endo un ektoparazītiem apstrādāti – 75%	Vakcinēti suņi – 74%; pret endoparazītiem apstrādāti – 72%	Kontroles suņu populācijā <b>lielākam</b> % suņu veikta slimību profilakse(>80%)

<b>Patoloģija</b>	-	= Sekcēti 13 suņi; visiem ME = 83% suņu mikroskopiskas izmaiņas nervos (subperineirāla tūska) un muskuļos (atrofija) = Aspirācijas pneimonija 50%	= Sekcēti 19 suņi; visiem ME = 100% suņu izmaiņas nervos un muskuļos = Vissmagākā muskuļu atrofija barības vadā = Pakāļkājas nervi skarti > priekšējās = Trahejas muskuļa atonija, kuņģa dilatācija un atonija; urīnpūšļa dilatācija un atonija
	-	-	= Speciāla nervu izmeklēšana (Vācija): izmaiņas visos izmeklētajos nervos -- vidēja izmēra nervu šķiedru aksonos un sekundāri – nervu šķiedru mielīna apvalkos.
<b>Toksikoloģija</b>	-	= Negatīvi rezultāti (suņu asinis un barība) → izslēgti sekojoši etioloģiskie faktori: smagie metāli, tallijs, akrilamīds, botulisms = Negatīvi rezultāti (barība) – nav atrasti mikotoksīni = Poz. rezultāts – traucēta šūnu augšana <i>in vitro</i> kultūrā	= Poz. rezultāti – holīnesterāzes inhibīcija smadzenēs = Poz. rezultāti – barībā vairākas reizes paaugstināts Fe, Mn, Mg līmenis un atsevišķos paraugos – urīnviela = Neg. rezultāti – barībā nav atrasts liels daudzums pesticīdu vai kokcidiostati
<b>IZPRATNE PAR SLIMĪBU ATTIECĪGĀ PERIODA BEIGĀS</b>			
	ME ir galvenā slimības klīniskā izpausme ar balsenes paralīzi un sekundāru aspirācijas pneimoniju daļai suņu. Slimība nav iedzimta. Riska faktors – sausās barības Dogo izēdināšana.	Pamatslimība ir polineirropātija. ME un balsenes paralīzes cēlonis ir nervu bojājums, kura rezultātā rodas muskuļu atrofija un citi funkcionāli traucējumi. Slimība nav infekciozas dabas. Riska faktors – sausās barības Dogo izēdināšana	Polineirropātija smagāk skar ķermeņa garāko nervu distālos galus. Galvenais bojājums ir nervu aksonu daļā ar sekundāru bojājumu mielīna apvalkā. Bojājumi ir daļēji, bet ne pilnībā atgriezeniski. Toksīnam iespējams ir holīnesterāzes inhibitora daba. Sunim, kas barots tikai ar sauso Dogo barību, iespēja saslimt ar ME/PNP ir >100x lielāka nekā sunim, kas barots ar citu barību

### ME/PNP KLĪNISKĀ AINA, DIAGNOSTIKA UN ĀRSTĒŠANA

ME/PNP klīniskā aina ir aprakstīta jau iepriekš. Īsumā atgādināsim, kam pievērst uzmanību. **Klīniskās pazīmes** slimības skartajiem suņiem var parādīties pēkšņi, bet var arī attīstīties pakāpeniski ilgākā laika periodā. Saimnieki visbiežāk sūdzas par to, ka suns zaudē svaru, atņem barību

un ātri nogurst. Iztaujājot rūpīgāk, bieži ir arī ziņas par balsis aizsmakumu vai zudumu un pie slodzes izteiktu aizdusu. Barības atņemšana visvairāk izteikta ir naktīs, sunim atrodoties miera stāvoklī. Ēstgriba parasti ir saglabāta. „Atņemtās masas” parasti ir barība vai daudz putaina šķidrums. **Klīniskās izmeklēšanas** laikā biežāk konstatētās izmaiņas ir novājēšana un muskuļu atrofija.

Dažiem suņiem svara zudums ir ļoti izteikts un progresējošs, bet daļa suņu paliek labā kondīcijā. Tiem suņiem, kam ir skarta balsene, var novērot paātrinātu elpošanu un ātri progresējošu aizdusu pie nelielas fiziskas slodzes (īss skrējieni). Ķermeņa temperatūra parasti ir normas robežās. Taču suņiem ar ME komplikāciju, aspirācijas pneimoniju, var būt drudzis, klepošana un blakustrokšņi plaušās. Atsevišķi suņi ir īpaši predisponēti pneimonijas attīstībai un viņiem novēro bieži recidivējošu aspirāciju un iekaisumu. **Lai diagnosticētu ME, ir nepieciešams veikt krūškurvja rentgenuzņēmumu.** Visbiežāk paplašināto barības vadu var redzēt, ja tas ir pildīts ar gaisu, barību vai šķidrumu (**2. attēls**). Ja nav pārliecības par diagnozi, tad nepieciešams atkārtot rentgenoloģisko izmeklēšanu pēc kontrastvielas izbarošanas. Papildus rentgenuzņēmumā jānovērtē arī aspirācijas pneimonijas pazīmes plaušās (**2. attēls**). Rentgenus var arī nosūtīt konsultācijai Aleksandram Ozolam.

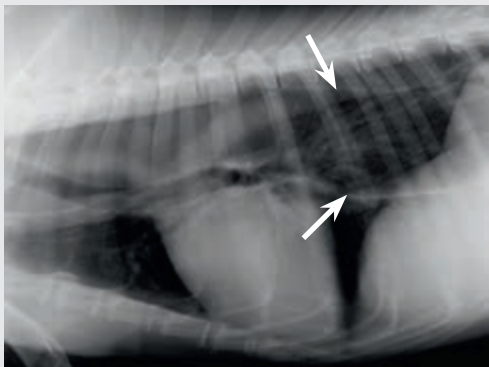
Ar ME/PNP sindromu sirgstošajiem suņiem asinīs novēro visumā nelielas izmaiņas. Tās ir saistītas ar vieglu iekaisumu, stresu, muskuļu un aknu bojājumu (skat. tabulu). Biežāk nekā parasti – 15% slimu suņu konstatē *Dirofilaria repens* invāzija. *D. repens* invāziju bieži novēro kā sekundāru

slimību un to saista ar pazeminātu imūnsistēmas reakciju. *D. repens* invāzija nav tieši saistīta ar ME attīstību. To Latvijā reģistrē jau kopš 2005. gada un vidējais invāzijas līmenis ir 3–7% robežās.

Slimību un cēloņu klāsts, kas var izraisīt ME/PNP ir samērā plašs, tāpēc veterinārārstiem ir rūpīgi jāizsver papilddiagnotikas iespējas, lai noteiktu, vai konkrētais gadījums ir sporādiskais ME un tam var būt kāds ārstējams cēlonis vai saistīts ar izliesmojumu un tā ārstēšana ir simptomātiska. **Jebkurā gadījumā lūgums katru ME gadījumu reģistrēt LVB ME reģistrā. Diferenciāldiagnozes, sunim ar ME/PNP ir sekojošas:**

- *Miastenia gravis* – imūnmediēta slimība, kuru izraisa antivielas pret acetilholīna receptoriem → pārbaudīt uz AchR antivielām (Laboklin ~30 EUR vai UC Davis laboratorija Kalifornijā ~85 EUR). Bez tam ieteicams rūpīgi Rtg novērtēt videnes apvidu – vai tur nav audzējs – tīmoma, kurš var veidot antivielas pret AchR;
- Hipotireodisms – ME un polineuropātija var būt retas hipotireodisma izpausmes. Ieteicamie testi – T4 kopējais, T4 brīvais, TSH (visus var noteikt Laboklin – 33,50 EUR; tikai pirmos 2 var noteikt BIOR–9,20 EUR);

A



B



- **2. attēls.** Krūšu kurvja rentgena attēli suņiem ar ME/PNP:  
 A – megaesophagus (zilās bultiņas iezīmē barības vada sienas);  
 B – aspirācijas pneimonija (plaušās iezīmētas ar ovālu)

- ▶ Neosporoze, toksoplazmoze (seroloģiskā izmeklēšana uz toksoplazmozi BIOR – 6.88 EUR; toksoplazmoze un neosporoze – Laboklin; cenu noskaidrot Vetfondā);
- ▶ Audzēju ierosinātas metabolās izmaiņas;
- ▶ Hipoadrenokorticisms (Adisona slimība) – asins aina + seruma bioķīmija + hormonu testi;
- ▶ Polimiozīts – dažādas izcelsmes; seruma bioķīmijā – ↑CK; biopsijā muskuļu izmaiņas (deģeneratīvas un iekaisīgas);
- ▶ ledzimts ME vai PNP;
- ▶ Toksīnu izraisīts – *C. botulinum* toksīni, organofosfāti, smagie metāli, tallijs, akrilamīds.

Latvijas uzliesmojumā slimības skartajiem suņiem ir samazināti B vitamīni (B1, B6, B12) – viens vai vairāki, taču šo vitamīnu zems līmenis nav uzskatāms par primāro cēloni, jo B hipovitaminožu gadījumā nervu bojājumi ir atgriezeniski, un veselības stāvoklis uzlabojas pēc adekvāta B vitamīnu līmeņa nodrošināšanas. Daži no Latvijas ārstiem ir ziņojuši par manāmu, bet ne pilnīgu veselības uzlabojumu slimajiem suņiem pēc B vitamīnu injekcijām. Tāpēc šie vitamīni noteikti iekļaujami ārstniecības režīmā.

Latvijas slimajiem suņiem ir plaši izmeklēti vairākgdziedzera rādītāji – brīvais un kopējais tiroksīns (T4) un TSH. Secinājumi – tiroksīna līmenis suņiem ir zemākajās normas robežās un TSH ir normas robežās. Šādi rādītāji raksturīgi slimiem suņiem (*sick euthyroid*). Arī *miasthenija gravis* raksturīgās antivielas ir izmeklētas daļai no uzliesmojumā skartajiem suņiem. Tikai 1 no 10 suņiem tika konstatētas antivielas, tāpēc kopā ar citiem pierādījumiem šo slimību var izslēgt no uzliesmojuma cēloņu diferenciāldiagnozēm.

**Ārstēšana galvenokārt ir simptomātiska.** Svarīgākais ir barības veida un konsistences maiņa. Ieteicams barot suni ar mīkstu, putrveida konsistences barību ar augstu kaloriju saturu. Tā var būt pašu gatavota barība vai kāda no komerciālajām barībām. Tā jāpievērš uzmanība no paaugstinājuma, lai barības vads būtu pēc iespējas vertikālāk. Var izmantot

speciālus krēslus – „*megaesophagus Bailey chair*” (**3. attēls**). Papildus ieteicams nozīmēt B vitamīnu injekcijas. Optimāls sastāvs nervu darbības uzlabošanai ir cilvēkiem paredzētajam preparātam Milgamma. Ja ir izveidojusies aspirācijas pneimonija, tad jāārstē ar plaša spektra antibiotikām, šķīdumu infūzijām. Ja regurgitācija ir izteikta, visus medikamentus ir jāievada injekciju veidā.



▶ **3. attēls.** Suns Kurmis ievietots viņam speciāli pagatavotā vertikālās barošanas krēslā (*Bailey chair*). Kurmim ir bijušas vairākas aspirācijas pneimonijas

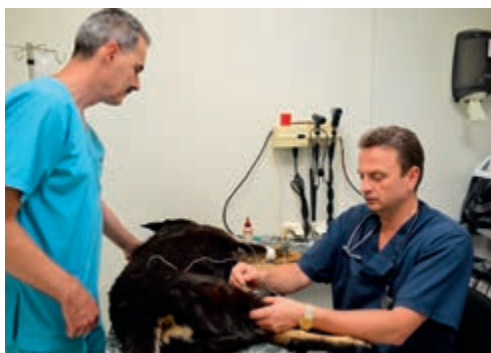
**Diemžēl slimības prognoze ir šaubīga.** 20–25% no saslimušajiem suņiem iet bojā, pārsvārā no aspirācijas pneimonijas vai PNP pazīmju progresēšanas (novājēšana, neiromuskulāri traucējumi). 75–80% suņu pazīmes pakāpeniski mazinās. Ar laiku var atgriezties balsis, mazināties slodzes neizturība. ME nepazūd, taču regurgitācijas biežums ievērojami mazinās.

**Kādā veidā var apstiprināt PNP?** Ja ir aizdomas uz polineuropātiju, vislabākais veids, kā to apstiprināt ir, veicot speciālu muskuļu un nervu darbības funkcionālo vērtējumu. Tam ir nepieciešams elektromiogrāfs, kas pašreiz Latvijā nav pieejams nevienā veterinārajā klīnikā. Pateicoties mūsu kolēģu – **Somijas neirologu Sigitas**



**Cizinauskas un Jāņa Jesereviča** palīdzībai elektromiogrāfijas (EMG) un nervu impulsu vadāmības izmeklējumi tika veikti 13 suņiem šā gada jūlijā (**4. attēls**). Visi suņi bija baroti ar Dogo un visiem, izņemot vienu suni, bija diagnosticēta PNP (ar vai bez ME), balstoties uz klīniskajām pazīmēm un rentgenoloģiski. Suņiem pirms EMG tika veikta pilna neiroloģiskā izmeklēšana. Suņiem konstatētas sekojošas izmaiņas:

- ▶ pazemināti spinālie refleksi (ģeneralizēti, fleksoru vai patellārais) – 84% ;
- ▶ muskuļu atrofija (dažādās lokalizācijās) – 92%;
- ▶ izmainīti EMG rādītāji – 100% suņu pakajkāju muskuļiem, 84% suņu priekškāju muskuļiem;
- ▶ palēnināta nervu impulsu vadāmība – 77% suņu.



- ▶ **4. attēls.** Suņu neiroloģiskā izmeklēšana ar speciālu aparāturu – elektromiogrāfu muskuļu un nervu funkcionālo traucējumu raksturošanai. Attēlā Aleksandrs Ozols un somu neirologs Dr. *Sīgits Cizinauskas*

**Kopumā neiroloģiskie un EMG izmeklējumu rezultāti apstiprināja polineuropātiju visiem izmeklētajiem suņiem, tai skaitā, arī sunim, kuram pēc īpašnieku sniegtās informācijas, nav veselības traucējumi.** Muskuļu izmaiņas norāda uz denervāciju, savukārt, palēninātā impulsu vadīšana norāda uz bojājumiem mielīna apvalkā. Izmaiņas bija smagākas sunim, kam ME/PNP diagnoze uzstādīta visnesenāk un kurš līdz diagnozes uzstādīšanas brīdim barots ar Dogo. Pārējiem 11 suņiem Dogo izbarošana

pārtraukta 3–16 mēnešus pirms neiroloģiskās izmeklēšanas. **Rezultāti liecina, ka visiem izmeklētajiem suņiem ir ģeneralizēti perifērās nervu sistēmas traucējumi un distāla polineuropātija ar vissmagākajiem bojājumiem ekstremitāšu distālajās daļās** – zem elkoņa un ceļa. PNP tika apstiprināta 2 suņiem, kuriem bija ME klīniskās pazīmes (regurgitācija, svara zudums), bet vizuāli paplašinātu barības vada nekonstatēja. Iespējams, ka šiem suņiem bija barības vada dismotilitāte. Tas apstiprina aizdomas, ka LVB reģistrā iekļauto suņu skaits, kam ir rentgenoloģiski apstiprināts ME, ir tikai neliela daļa no polineuropātijas uzliesmojumā skartajiem suņiem.

## **PATOLOĢISKĀS PĀRMAIŅAS – AR UZSVĀRU UZ IZMAIŅĀM NERVU SISTĒMĀ**

**Kopumā 2015.–2016. gadā sekcijā apstiprināta diagnoze ME vairāk nekā 30 suņiem.** Līdzīgi kā veterinārajās klīnikās pirms 2014. gada diagnoze ME ir bijusi reta, tāpat arī sekciju zālēs VMF un BIORā iepriekšējos gados šī slimības diagnoze bijusi reta – 2014. gadā konstatēta tikai 1 sunim, bet no 2000. gada līdz 2014. – nevienam sunim. **Sarunās ar docentu Parčinski atklājās, ka savas ilgās karjeras laikā ME suņiem viņš diagnosticējis tikai vienu reizi – vairākiem viena metiena boksera šķirnes kučēniem.**

2015. gadā izmeklētajiem suņiem tika veikta pilna patologanatomiskā un histoloģiskā izmeklēšana. Visbiežāk konstatētās izmaiņas (82% suņu) bija tūska zem nervu apvalkiem un muskuļu atrofija (skeleta un barības vada muskulatūrā), par ko jau iepriekš ziņots (raksts VŽ, informācija LVB mājas lapā, LVB konference 2016). **Balstoties uz šiem novērojumiem, slimības nosaukumam „megaesophagus” 2016. gada pavasarī pievienojām arī „polineuropātija”, jo tas sevī ietver norādi uz primāro bojājumu nervos.** Svarīgi ir arī uzsvērt to, kas netika atrasts – suņiem ar ME netika atrastas izmaiņas nervu sistēmā, kas liecinātu par infekciozu vai autoimūnu etioloģiju. 2015. gada sekciju

rezultāti un pārrunas ar ārvalstu neirologiem un neiropatologiem liecināja, ka nepieciešama detalizētāka nervu un muskuļu audu izpēte, tāpēc 2016. gadā izmeklētajiem suņiem iekļauti paraugi no barības vada inervējošiem nerviem (*n. vagus*), perifērajiem nerviem, ganglijiem, muguras smadzenēm un skeleta muskuļiem no vairākām ķermeņa vietām. 2016. gada sekēto suņu grupā prevalēja vīriešu kārtas (84%), vidēja un liela auguma (89,5%) suņi, lielā mērā sakrīt ar retrospektīvā un prospektīvā pētījuma rezultātiem. Visiem suņiem sekcijā apstiprināts ME ar barības vada paplašinājumu līdz pat 15 cm apkārtmērā (**5. attēls**). Mikroskopiskajā izmeklēšanā konstatēta barības vada muskuļu deģenerācija, atrofija un atsevišķu šķiedru nekroze, kā arī gangliju šūnu zudums. Visiem 2016. gadā izmeklētajiem suņiem konstatēta polineuropātija. Dažādiem suņiem skarti dažādi nervi, un bojājumu smagums bija nevienmērīgs. Visbiežāk novērots maza diametra motoro nervu

bojājumi ciskas, gūžas un priekškājas apvidū un izmaiņas *n. facialis* un *n. laryngealis cranialis*. Pakaļkājas nervi bija skarti biežāk nekā priekškājas. Šis rezultāts sakrīt ar slimo suņu neiroloģisko izmeklējumu rezultātiem. Nervu bojājumi izpaužas ar tūsku un fibroblastiem līdzīgu šūnu proliferāciju zem nervu apvalka (*Renaut bodies*). Paralēli polineuropātijai visiem suņiem tika konstatēta šķērsvītrotu muskuļaudu atrofija (neatkarīgi no suņa kondīcijas – **6. attēls**). Ar polineuropātiju saistītas izmaiņas novērotas arī iekšējos orgānos: trahejas sākumdaļas dilatācija, retāk – urīnpūšļa un kuņģa dilatācija ar sienas hipotoniju/atoniju (**5., 7. attēls**). Lielai daļai suņu konstatēts enterīts.

Patologanatomiskā izmeklēšana ļauj secināt, ka polineuropātija skar ne tikai simpātisko nervu sistēmu (skeleta muskulatūru), bet arī parasimpātisko nervu sistēmu, kas caur *n. vagus* regulē kuņģa-zarnu motoriku. Biežāk novērotās izmaiņu lokalizācijas (barības vads, balsene un pakaļkāja)



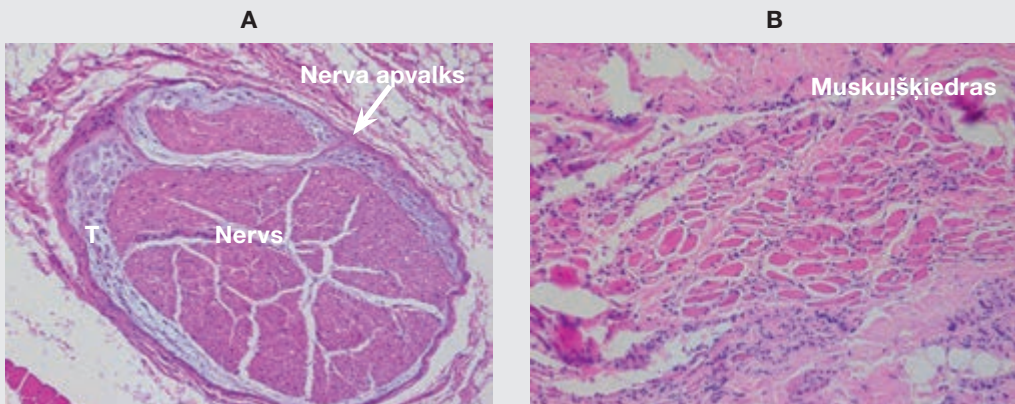
► **5. attēls.** A – barības vada dilatācija visā garumā. Barības vads gareniski atvērts  
B – trahejas sākumdaļas dilatācija



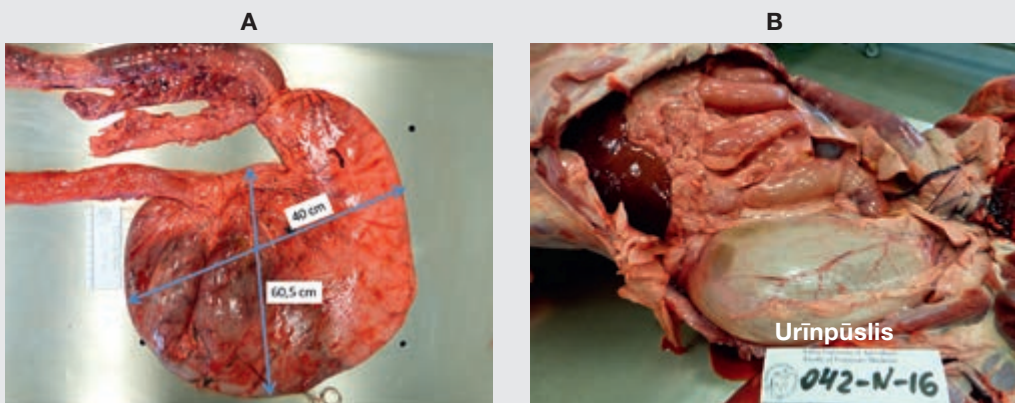
sakrīt ar inervācijas zonām, par kurām atbild 2 visgarākie nervi dzīvnieku ķermenī: *n. laryngealis recurrens* un *n. sciaticus*. Iespējams, ka vienojošais visiem skartajiem nerviem ir acetilholīns kā mediators. Toksikoloģiskajos izmeklējumos lielākajai daļai izmeklēto suņu konstatēta acetilholīnu noārdošā fermenta – holinesterāzes

aktivitātes samazināšanās smadzeņu audos. Nav zināms, vai tas pats notiek arī perifērajos nervos.

Parastā gaismas mikroskopija nav pietiekoshi jutīga metode, lai raksturotu izmaiņas nervu struktūrā – gan aksonos, kas pārvada impulsus, gan mielīna apvalkā, kas apņem aksonus



► 6. attēls. Mikroskopiskās izmaiņas nervos (A) un muskuļos suņiem ar ME/PNP. Zem nervu apvalka ir tūska (T) un fibroblastiem līdzīgu šūnu proliferācija (*Renaut body*). Muskuļšķiedrās (B) izteikta atrofija. Tās apņem fibrozie audi



► 7. attēls. Kuņģa (A) un urīnpūšļa (B) dilatācija ar izteiktu sienas atoniju suņiem ar ME/PNP.

un atbild par impulsa pārvadīšanas ātrumu, gan Švanna šūnās, kas ir atbildīgas par mielīna apvalku veidošanu. Izmaiņas var būt jebkurā no šīm struktūrām un, protams, arī pašā neirona ķermenī. Šo ļoti **specializēto nervu bojājumu izmeklēšanu piekrita veikt vācu neiropatologs Dr. Kaspar Matiasek no Minhenes universitātes.** Viņam tika nosūtīti gan svaigi audi, gan formalīnā fiksēti audi. Viņa secinājumi uz šo brīdi ir sekojoši: **izmaiņas skar vidēja izmēra nervu šķiedru aksonus un sekundāri – to mielīna apvalkus.** Slimībai ir vairāk raksturīgas izteiktas izmaiņas nervu distālajā galā. Izmaiņas ir novērojamas visos nervos un tās variē no vieglām līdz masīvām. Tādējādi **Dr. Matiasek rezultāti saskan ar neiroloģiskajā izmeklēšanā iegūtajiem rezultātiem. Angļu neiroloģes Dr. Clair Rusbridge komentārs par šiem rezultātiem: izmaiņas raksturīgas toksiskai polineiropātijai.**

## TOKSIKOĻĢISKIE IZMEKLĒJUMI

Jau no ME pētniecības pirmajām dienām bija skaidrs, ka toksikoloģiskajai izmeklēšanai būs liela loma uzliesmojuma cēloņa noskaidrošanā, jo toksīnu saraksts, kas var izraisīt ME/PNP, ir daudz garāks nekā visas citas etioloģijas kopā. Tā kā uzliesmojumā skartajiem suņiem vienojošais faktors bija barība, tad izmeklējumos tika iekļauts gan materiāls no slimajiem suņiem ar rentgenoloģiski apstiprinātu ME, gan no viņu patērētās barības diagnozes uzstādīšanas brīža. 2015. gada maijā ZM piekrita sekojošiem ME/PNP izmeklējumiem: smagie metāli, akrilamīds, tallijs, botulisms, holīnesterāze inhibīcija, organofosfāti, jonofori un nezināmas vielas. Izmeklējumos arī tika iekļautas barības analīzes – mikrobioloģiskā, ķīmiskā, mikotoksīnu u. c. vielu. Līdz 2015. gada beigām bija veikta puse no toksikoloģiskajiem izmeklējumiem. **Ne slimo suņu audos, ne barībā netika konstatēti smagie metāli, tallijs, akrilamīds, botulīna toksīni.** Arī vispārējās barības kvalitātes rādītājos netika konstatētas būtiskas novirzes no normas, taču, pārbaudot desmit

dažādu sēriju paraugus šūnu kultūrās, **divi no Dogo barības paraugiem izraisīja būtisku šūnu augšanas kavēšanu.** Turpmākie suņu audu un barības izmeklējumi tika veikti ASV un Vācijā. **2016. gadā veiktajos izmeklējumos slimo suņu smadzenēs konstatēta fermenta holīnesterāzes<sup>1</sup> aktivitātes būtiska samazināšanās lielākajai daļai suņu.** Visbiežāk šādu efektu izraisa pesticīdi (organofosfāti un karbamāti), taču GC/MS skrīninga testā lielā daudzumā šīs vielas netika atrastas ne barībā, ne suņu audos. Tas ļauj izslēgt augstu pesticīdu saturu suņu barībā, tomēr paliek aizdomas uz neirotoksīnu ar inhibējošu iedarbību uz holīnesterāzi kā ME/PNP uzliesmojuma izraisīto faktoru. Bez pesticīdiem ir citi savienojumi, kas var izraisīt holīnesterāzes inhibīciju, un turpmākie pētījumi būs virzīti šo savienojumu izpētei.

ASV veiktajos izmeklējumos konstatētas novirzes metālu saturošos savienojumos gan suņu audos, gan arī sausajā Dogo barībā. **Barībā konstatēts vairāk nekā 2–6x paaugstināts dzelzs, mangāna un magnija saturs, salīdzinot ar AAFCO ieteikto šo metāla savienojumu daudzumu.** Suņu audos un asinīs dzelzs līmenis divas reizes pārsniedza normālo līmeni. Tāpēc vēl viens tuvāko pētījumu virziens būs vērsts uz paaugstināto metāla jonu ietekmi uz suņu organismu un saistību ar ME/PNP.

Bieži tiek dzirdēts pieņēmums, ka ME/PNP izraisa tikai atsevišķu sēriju sausās Dogo barības paraugi. Mūsu dati liecina par pretējo – slimajiem suņiem ir izbaroti ļoti dažādu sēriju barība (>30) un šajā paraugu bankā, kas glabājas BIORā, ir gan „eksemplāri” no parastās Dogo barības pieaugušajiem suņiem (ar gaļu vai vistas gaļu), gan arī Dogo Pro līnija. Izmeklējumiem iesniegtie paraugi tika izvēlēti no dažādām barības sērijām – piemēram uz smagajiem metāliem, akrilamīdu pārbaudīti 17 dažādi barības paraugi no 14 dažādām barības sērijām.

<sup>1</sup> Holīnesterāze – ferments, kas noārda acetilholīnu – vienu no nervu sistēmas ķīmiskajiem signāliem impulsu pārraidīšanai sinapsēs.

## EPIDEMIOĻĢIJA: KO ESAM UZZINĀJUŠI PAR RISKĀ FAKTORIEM NO KONTROLES GRUPAS

2016. gadā tika pabeigts gadījumu-kontroles epidemioloģiskais pētījums, kura galvenais mērķis bija noskaidrot riska faktoros, kas predisponē suņus uz saslimšanu ar ME/PNP. LVB darba grupas veiktā gadījumu-kontroles pētījuma datu analīze pārliecinoši pierāda, ka **suņiem, kas baroti tikai ar sauso barību Dogo, ir vairāk nekā 100x lielāka iespēja saslimt ar ME/PNP, nekā suņiem (odds ratio – krusteniskā attiecība), kas baroti ar citu komerciālu barību.**

Lai izprastu, cik būtisks ir skaitlis „>100”, palīdzēs šāda līdzība: līdzīgos epidemioloģiskos pētījumos pirms 65 gadiem angļu mediķi *B. Hill* un *R. Doll* konstatēja, ka smēķētājiem ir gandrīz 10x lielāka iespēja saslimt ar plaušu vēzi, nekā nesmēķētājiem (krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 9.1). **Krusteniskās attiecības 4-20, uzskata par ciešām. Jo ciešāka saistība, jo ticamāks cēlonis.** Tāpēc LVB pētnieku grupa secināja, ka krusteniskā attiecība >100 norāda uz ļoti ciešu saikni starp ME/PNP saslimšanu un suņa barošanu ar Dogo. Iespējamība, ka šāda saistība parādījusies nejauši, ir ārkārtīgi zema. **Kā zinātniskās konferences diskusijā teica igauņu epidemiologs Dr. Arvo Viltrop: „Karalis ir kails. Sauksim karali vārdā.”**

Epidemioloģiskais gadījumu-kontroles pētījums parādīja, ka ME/PNP izcelsmē nav loma vakcinācijām un pretparazitāriem līdzekļiem – tie bija biežāk lietoti kontroles suņiem, liecinot par augstāku veselības aprūpi kontroles grupā. Mazāks risks saslimt ar ME/PNP konstatēts sievišķā dzimuma suņiem, suņiem, kam barībā pievienotas piedevas un vitamīni, dota jēla gaļa vai mājās gatavota barība.

**Bez ļoti ciešās krusteniskās attiecības ir vēl citi fakti, kas ME/PNP puzzle pastiprina saikni ar Dogo:**

- ▶ ar sauso Dogo baroto suņu proporcija nemainīgi ir **virs 90% visos trijos pēc dažādas metodikas un dažādos laika posmos**

**veiktos pētījumos** (tai skaitā, par 2014. gadā diagnosticētajiem gadījumiem);

- ▶ lielākajai daļai suņu veselība uzlabojas pēc barības nomaiņas;
- ▶ **ME/PNP konstatēta vairākiem suņiem Igaunijā, kas baroti ar sauso Dogo;**
- ▶ 2016. gadā vasaras mēnešos novērota strauja ME/PNP gadījumu samazināšanās (no >30 februārī līdz vienam gadījumam augustā). Tas ir noticis paralēli ražotāja sūdzībām par kritumu Dogo tirdzniecībā un Dogo izņemšanai no Rimi un Super Neto 2016. gada maijā un ražotāja sūdzībām par kritumu Dogo tirdzniecībā.

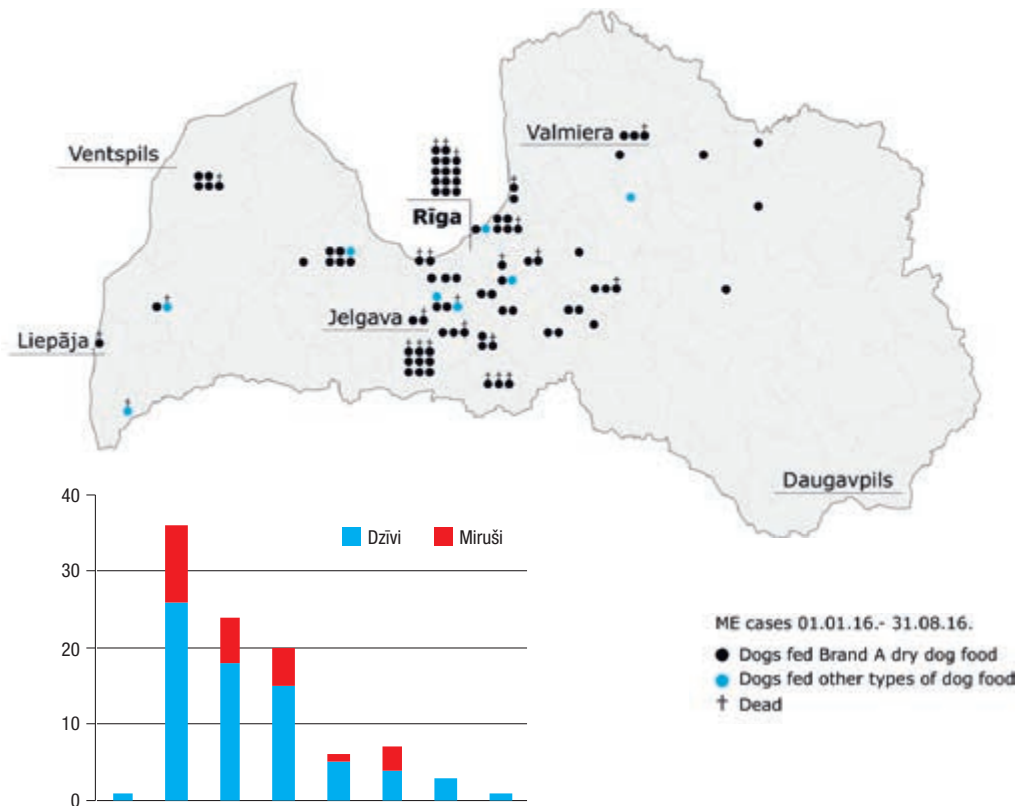
Kopumā 2016. gadā līdz augustam reģistrēti vairāk nekā 90 ME/PNP gadījumi, un >90% no šiem suņiem ir baroti ar Dogo (vienu pašu vai kopā ar citu barību) **(8. attēls).**

## TURPMĀKIE DARBI

Lai gan īsā laikā esam atraduši atbildes uz daudziem svarīgiem jautājumiem par ME/PNP Latvijā, tomēr joprojām daudz pētāmā ir ME/PNP patoģenēzes jomā. Nepieciešams kvantitatīvi salīdzināt izmaiņas nervos, ganglijos un smadzenēs starp polinieropātijas skartajiem suņiem un kontroles suņiem. Šis darbs būs pamats Daces Stankevičas doktora disertācijai VMF. Turpināsies sadarbība ar neiropatologu *Dr. Matiasek* Vācijā, lai noskaidrotu nervu audu ultrastrukturālās izmaiņas. Aijovas štata universitātē turpināsies toksikoloģiskie izmeklējumi, kā arī mēs ceram uz sadarbību toksikoloģijas jomā ar Notingemas universitāti Anglijā un Organiskās sintēzes institūtu Latvijā. Visam šim darbam paralēli tiek gatavotas starptautiskas zinātniskas publikācijas, lai informētu gan veterinārārstus, gan zinātniekus ārpus Latvijas par problēmu, no kuras var mācīties. Darba ir daudz.

## KO DARĪT VETIŅIEM?

**Lai gan ME gadījumu skaits ir sarucis, ir ļoti svarīgi vēl joprojām turpināt ME/PNP gadījumu reģistrāciju.** To plānojam darīt



► 8. attēls. Reģistrēto *megeosopagus*/polineiropātības gadījumu skaits, izplatība un dinamika 2016. gadā (dati līdz augustam; grafikā ar kolonām attēlots gadījumu skaits/mēnesī)

vismaz līdz šī gada beigām. Tas nozīmē, ka **par katru suni, kuram esat diagnosticējuši ME, nepieciešams aizpildīt reģistrācijas anketu** (informācija un saite pieejama LVB mājas lapā). **Gadījumu reģistrācija ir neatkarīga no suņa vecuma, turēšanas un barošanas īpatnībām.** Jūsu ieguldītais laiks atmaksājas – mūsu kopīgo pūļu rezultātā ME gadījumi pēdējos mēnešos ir samazinājušies! Papildinformācija par ME/PNP izpēti, ārstēšanu u.t.t. atrodama LVB mājas lapā (sadaļā veterinārārstiem).

### NOBEIGUMĀ

ME/PNP izpēte veterinārārstiem, kas ieguldījuši pētījumā neskaitāmas stundas, ir bijis kontrastiem piesātināts „projekts”. Šis pētījums nebūtu bijis iespējams bez daudziem jo daudziem atbalstītājiem – praktizējošiem veterinārārstiem, iesaistītajiem pētniekiem, brīvprātīgajiem, organizācijām un suņu īpašniekiem! Liels paldies visiem! Turamies un turpinām strādāt – tas ir nozīmīgi Latvijas veterinārmedicīnas profesijai un prestižam, Latvijas suņiem un viņu īpašniekiem, un veterinārārstu saimei ārpus Latvijas robežām. **VŽ**