

Astra Zviedre

SERUMA CITOKĪNU PĀRMAIŅAS
AKŪTA APENDICĪTA UN AKŪTA
MEZENTERIĀLA LIMFADENĪTA
GADĪJUMĀ BĒRNIEM

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – bērnu ķirurģija

Rīga, 2016

Promocijas darbs izstrādāts: valsts terciārās aprūpes iestādē – VSIA Bērnu klīniskā universitātes slimnīcā (BKUS), Bērnu ķirurģijas klīnikā un klīniskajā laboratorijā, Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Bērnu ķirurģijas un Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedrā

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. asociētais profesors **Arnis Eņģelis**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. biol. profesors **Pēteris Tretjakovs**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. docents **Arvīds Irmejs**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesors **Aleksandrs Zaķis**, Latvijas Universitāte

Dr. med. **Karin Varik**, Tartu universitātes slimnīca, Igaunija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2016. gada 23. martā plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu

Medicīnas promocijas padomes priekšsēdētājs:

Dr. habil. med. profesors **Jānis Gardovskis**

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore **Anita Villeruša**

SATURS

1. Ievads	4
1.1. Pētījuma zinātniskā novitāte	6
1.2. Pētījuma praktiskais pielietojums	7
2. Materiāls un metodes	9
2.1. Pētījuma uzbūve	9
2.2. Pētījuma subjektu datu atlase	9
3. Rezultāti	13
3.1. AA un AML incidence bērniem un izmaiņas laika periodā no 2010. līdz 2013. gadam	13
3.2. Pirmreizējo hospitalizācijas gadījumu raksturojums pacientiem ar aizdomām par AA VSIA BKUS (2010. – 2013.)	14
3.3. Pacientu subjektīvā un objektīvā stāvokļa datu novērtēšanas rezultāti	15
3.4. Laboratorisko datu novērtēšanas rezultāti	16
3.5. CGSIM vērtības AA un AML grupu pacientiem	18
3.6. CGSIM un WBC robežvērtības pacientiem ar AA un AML agrīnā diagnostikā	21
3.7. CGSIM un CRP robežvērtības pacientiem ar komplikētu un nekomplikētu AA agrīnā diagnostikā	22
3.8. Radioloģisko izmeklējumu rezultātu novērtēšana	24
3.9. Alvarado skalas pazīmju novērtēšanas dati AA un AML gadījumā	24
4. Diskusija	27
5. Secinājumi	39
6. Praktiskās rekomendācijas	41
Izmantotā literatūra	41
Publikācijas un tēzes par darba tēmu	45

1. IEVADS

Par spīti strukturētai valsts terciārās aprūpes sistēmai medicīnā, plaši pieejamām modernām vizuālās diagnostikas metodēm un plaša spektra antibakteriālo līdzekļu izmantošanu ārstēšanā, akūta vēdera sāpju sindroma novērtēšana pediatrijā ir ļoti apgrūtināta. Vēdera sāpēm bērnu vecumā ir dažāda izcelsme, sākot no vienkāršām vēdera izejas problēmām līdz potenciāli bīstamiem neatliekamiem ķirurģiskiem stāvokļiem pediatrijā [Bundy *et al.*, 2007]. Visā pasaulē, tajā skaitā arī Latvijā, vieni no biežākajiem akūtiem vēdera dobuma iekasuma procesiem bērnu vecumā ir akūts apendicīts (AA) un akūts mezenteriāls limfadenīts (AML). Minēto veselības traucējumu gadījumā svarīgi nodrošināt steidzamu diagnostiku un atbilstošu ārstēšanu. AA un AML klīniskā gaita ir līdzīga, taču ārstēšanas taktika abos saslimšanas gadījumos, iespējams, būs atšķirīga. Ja AML gadījumā ārstēšana ir konservatīva un nav nepieciešama neatliekama pacienta hospitalizācija, tad AA gadījumā pacientam visbiežāk jānodrošina neatliekama hospitalizācija un ķirurģiskā palīdzība. Literatūrā tiek minēts, ka Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) vidēji katru gadu stacionārā, pediatrijas nodaļā, tiek ārstēti 77 000 pacienti ar aizdomām par AA, savukārt Lielbritānijā ik gadu vidēji stacionārā tiek uzņemti 40 000 bērni ar akūtām sāpēm vēderā un aizdomām par AA [Bundy *et al.*, 2007; Humes *et al.*, 2006].

Latvijā laikposmā no 2000. līdz 2009. gadam pirmreizēji stacionēti vidēji 1162 bērni gadā ar AA vecumā līdz 18 gadiem. VSIA Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā (VSIA BKUS) attiecīgi šajā pat laika periodā vidēji gadā ārstējušies 225 pacienti ar AA vecumā līdz 18 gadiem, kam veikta ķirurģiska ārstēšana [Šurna *et al.*, 2011].

VSIA BKUS pacientu dati (2000. – 2009.) liecina, ka vidēji 18,8% līdz 21% gadījumu ārstēšanas uzsākšana ir bijusi novēlota, kad nepieciešama ne vien pamatslimības, bet arī jau komplikāciju ārstēšana [Šurna *et al.*, 2011].

Savlaicīga AA un AML diagnostika uzlabo pacienta turpmāko dzīves kvalitāti. Tā samazina negatīvu apendektomiju iespējamību, apendicīta perforāciju, saīsinot hospitalizācijas laiku, kā arī paātrinot atveseļošanās procesu un samazinot risku attīstīties zarnu trakta necaurejamībai vēlīnā pēcoperācijas periodā pārciestas komplikētas vēdera dobuma infekcijas dēļ [Myers *et al.*, 2012]. Citokīnu grupas seruma iekaisuma mediatoru (CGSIM) noteikšana nākotnē varētu kalpot kā neiztrūkstošs diagnostisks marķieris AA un AML gadījumā bērniem vecuma grupā no 7 līdz 18 gadiem, kas varētu saīsināt diferenciālās diagnostikas laiku un atvieglotu atbilstošas ārstēšanas metodes izvēli.

Pētnieciskā darba tēma ir aktuāla, jo pieejamā informācija par CGSIM analīzi saistībā ar akūtiem vēdera dobuma stāvokļiem pediatrijā joprojām ir nepilnīga, kas norāda uz papildus pētījumu nepieciešamību. Tādēļ arī šajā pētījumā esam centušies identificēt būtiskākos CGSIM diagnostiskos marķierus AA un AML gadījumā, kā arī noskaidrot to kopsakarības ar citām klīniskām diagnostikas metodēm.

Pētījuma mērķis: Analizēt AA un AML saslimstības izmaiņas Latvijā (2010. – 2013.) un noskaidrot stacionāra iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu sakritību, kā arī izpētīt CGSIM ((epiteliālās augšanas faktors (EGF), interleikīns (IL)-10, IL-12(p70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-8, monocītu hemotakses proteīns (MCP-1), tumora nekrozes faktors alfa (TNF- α)) diferenciāli diagnostisko nozīmi un izvērtēt biomarķieru saistību ar citām diagnostiskām metodēm AA un AML gadījumā bērniem.

Pētījuma uzdevumi:

1. Noskaidrot AA un AML saslimstības biežumu un tās dinamiku Latvijā un VSIA BKUS laikposmā no 2010. līdz 2013. gadam.

2. Raksturot pirmreizējos hospitalizācijas gadījumus bērniem (0–18 gadi) ar aizdomām par AA VSIA BKUS un izvērtēt iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu sakritību laikposmā no 2010. līdz 2013. gadam.

3. Izpētīt atšķirības starp klīniskajām pazīmēm pēc Alvarado skalas kritērijiem pacientiem ar AA un AML, kā arī bērniem ar komplikētu un nekomplikētu AA.

4. Noteikt un analizēt CGSIM (EGF, IL-10, IL-12(p70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-8, MCP-1, TNF- α) koncentrāciju robežvērtības un to atšķirības starp AA un AML pacientiem vecumā no 7 līdz 18 gadiem.

5. Izvērtēt un salīdzināt klīniskos, laboratoriskos un radioloģiskos datus bērniem ar AA un AML.

6. Izstrādāt Latvijas apstākļiem piemērotu AA prognozēšanas un rīcības algoritmu bērniem ar aizdomām par AA vecumā no 7 līdz 18 gadiem slimnīcu Neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļām (NMPN) un ambulatoram aprūpes etapam.

Pētījuma hipotēzes:

- CGSIM koncentrāciju atšķirības ir nozīmīgas AA un AML diferenciālajā diagnostikā.
- CGSIM kombinācijā ar citām klīniskām izmeklēšanas metodēm var uzlabot AA diagnostisko precizitāti.

1.1. Pētījuma zinātniskā novitāte

Pētījumā pirmo reizi Latvijā analizēti AA un AML diagnostiskie dati, kas balstīti uz šobrīd pasaulē atzītām, pierādītām laboratoriskām metodēm, klīniskajiem kritērijiem un vienkāršotiem radioloģiskiem izmeklējumiem bērniem vecumā no 7 līdz 18 gadiem. Identificējot būtiskākos CGSIM serumā saslimšanas gadījumos ar AA un AML bērnu vecumā, tie var kalpot kā papildus marķieri minēto slimību diferenciālā diagnostikā.

Šāds jaukta tipa gadījumu kontroles, prospektīvs pētījums bērnu ķirurģijā Latvijā līdz šim nav veikts. Datu analīzei izmantota kompleksā pieeja. Sākotnēji novērtētas AA un AML incidences izmaiņas Latvijā un VSIA BKUS

laikposmā no 2010. līdz 2013. gadam. Papildus izvērtēta arī AA diagnostiskā precizitāte NMPN pētāmajā populācijā VSIA BKUS.

Epidemioloģiskās situācijas raksturojums AA un AML gadījumā sniedz ieskatu galvenajās problēmās saistībā ar iepriekšminēto saslimšanu diagnostiku, reģistrācijas sistēmu valstī un slimību prognozi.

Darbā detalizētāk analizēta dažādu AA un AML diagnostisko metožu precizitāte, lai izvērtētu to praktisko pielietojumu. Pētnieciskajā darbā noteiktas CGSIM robežvērtības (angļu val. – *cut-off vērtības*) agrīnai AA pacientu identificēšanai.

Alvarado skala kā viena no AA diagnostikas metodēm VSIA BKUS NMPN līdz šim nav tikusi izmantota, taču pētījuma rezultātu analīze atklāja, ka tā varētu tikt izmantota kā pietiekoši jutīga metode kopā ar laboratoriskajiem un ultrasonogrāfijas (USG) izmeklējumiem AA gadījumu agrīnai pacientu identificēšanai.

Promocijas pētījuma dati atspoguļo būtiskas atšķirības dažādu diagnostisko metožu rezultātos AA gadījumā salīdzinājumā ar AML gadījumiem bērniem vecumā no 7 līdz 18 gadiem. AA komplikāciju biežums, novēlotu AA gadījumu un negatīvu apendektomiju skaits raksturo valsts veselības aprūpes sistēmas kvalitāti bērniem ar AA. Tāpēc darbā analizētā informācija varētu būt noderīga dažādu diagnostisko algoritmu izstrādē NMPN, bērnu ķirurgu, ģimenes ārstu un pediatru klīniskajās praksēs Latvijā.

1.2. Pētījuma praktiskais pielietojums

Galvenā pētnieciskā darba novitāte ir CGSIM (EGF, IL-10, IL-12(p70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-8, MCP-1, TNF- α) diferenciāli diagnostiskā nozīme un biomarķieru saistība ar citām diagnostiskām metodēm AA un AML gadījumā bērniem vecuma grupā no 7 līdz 18 gadiem. Konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp asevišķiem iekaisuma marķieru (C reaktīvā proteīna

(CRP), IL-6, IL-10, IL-12(p70), IL-17, IL-1 β , IL-4, EGF, MCP-1 un TNF- α) līmeņiem bērniem ar AA un AML, kā arī starp biomarķieru vērtībām pacientiem ar nekomplicētu un komplikētu AA. Noteiktas laboratorisko marķieru (leikocītu skaita (WBC), CRP, IL-6, IL-8, IL-10 MCP-1) koncentrācijas robežvērtības serumā agrīnai AA pacientu identificēšanai. Ņemot vērā slimības ilgumu un pētījumā salīdzinātos klīniskos, laboratoriskos un radioloģiskos datus bērniem ar AA un AML, izstrādāts Latvijas apstākļiem piemērots AA prognozēšanas un rīcības algoritms bērniem vecumā no 7 līdz 18 gadiem (skat. Praktiskās rekomendācijas).

2. MATERIĀLS UN METODEDES

2.1. Pētījuma uzbūve

Pētījums “Seruma citokīnu pārmaiņas akūta apendicīta un akūta mezenteriāla limfadenīta gadījumā bērniem” tika uzsākts 2010. gada 1. oktobrī un veidots no trīs sadaļām:

- Sistemātiska literatūras apskata par AA un AML epidemioloģiju, klīniskām izpausmēm, diagnostikas metodēm un prognozi bērniem.
- AA un AML incidences aprēķiniem Latvijā un VSIA BKUS ārstētiem bērniem.
- Nosakot un analizējot CGSIM diagnostisko nozīmi un saistību ar citām klīniskām izmeklēšanas metodēm AA un AML gadījumā VSIA BKUS ārstētiem bērniem.

Pētījuma dizains ir jaukta tipa prospektīvs gadījuma – kontroles pētījums.

Promocijas darbs veikts valsts terciārās aprūpes iestādē, VSIA BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā un klīniskajā laboratorijā, Rīgas Stradiņa universitātes Bērnu ķirurģijas un Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedrā no 2010. līdz 2013. gadam.

Pētījums apstiprināts ar VSIA BKUS medicīnas ētikas komisijas lēmumu (Reģ. Nr. 40003457128). Visu pētījumā iekļauto bērni un vecāki / aizbildņi parakstīja rakstisku informētās piekrišanas formas bērna dalībai pētījumā.

2.2. Pētījuma subjektu datu atlase

Promocijas darbā izvirzītā mērķa sasniegšanai un hipotēžu pārbaudei tika izmantota kompleksa pieeja. Retrospektīvo datu analīzei tika izmantoti VSIA BKUS pacientu medicīniskās dokumentācijas dati no elektroniskās datu uzskaites un uzglabāšanas sistēmas “Andromeda” un Nacionālās veselības

dienestā pieejamās informācija saistībā ar AA un AML saslimstību Latvijā laikposmā no 2010. līdz 2013. gadam. Atbilstoši pirmajam pētījuma darba uzdevumam, lai raksturotu hospitalizācijas gadījumus, iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu atšķirību pacientiem ar aizdomām par AA, tika atlasīti 1228 dati no VSIA BKUS pacientu elektroniskās datu uzskaites un uzglabāšanas sistēmas “Andromed” (2010. – 2013.) atbilstoši SSK-10 diagnožu klasifikācijai. Pētījuma analīzē tika iekļauti tikai pirmreizējie hospitalizācijas gadījumi. Pacientu atlases kritēriji bija: iestāšanās diagnoze – aizdomas par AA vai AML un bērna vecums no 0 līdz 18 gadi. Hospitalizācijas gadījumi klasificēti atbilstoši SSK-10 diagnožu kodiem: akūts apendicīts (K35), cita veida apendicīts (K36), neprecizēts apendicīts (K37), citas aklās zarnas piedēkļa slimības (K38), citas funkcionālas zarnu slimības (K59); gastrīts un duodenīts (K29), nespecifisks apzarņa limfadenīts (I88.0) un citas slimības: limfoleikoze (C91.0), nervu saknīšu un pinuma patoloģija (G54.8), siekalu dziedzeru slimības (K11.2), gastroezofageālā atviļņa slimība (K21), akūts limfadenīts (L04) [SSK-10, 1992].

Prospektīvai datu atlasei, lai izpildītu pētījuma uzdevumus par citokīnu nozīmi AA un AML diagnostikā bērniem, no 178 pētījuma subjektiem, kuri bija stacionēti VSIA BKUS ķirurģijas klīnikā, atbilstoši pētījuma iekļaušanas kritērijiem prospektīvi tika atlasīti 57 pacienti, no kuriem 31 pacients bija ar AA (AA grupa) un 26 pacienti – ar AML (AML grupa). Detalizētākai analīzes veikšanai par 31 pacientu ar AA tika izveidotas nekomplīcēta un komplīcēta AA grupas. Pacienti ar diagnožu kodu K35.8 tika iekļauti nekomplīcēta AA grupā, bet pacienti ar izrakstīšanās diagnožu kodiem K35.2 un K35.3 tika ieskaitīti komplīcēta AA grupā.

Lai mērķtiecīgi tiktu izpildīti pētījuma uzdevumi un apstiprināta vai neapstiprināta izvirzītā hipotēze par CGSIM nozīmi AA un AML diagnostikā, papildus AA un AML pacientiem tika iekļauta kontroles grupa (C grupa) – 17 pacienti ar plānveidā operētām ķirurģiskām saslimšanām bez iekaisuma

klātbūtnes organismā. VSIA BKUS 17 pacientu iekļaušana tika veikta pētījuma noteiktajā laika posmā neatkarīgi no AA un AML grupas pacientu iekļaušanas. C grupa tika izveidota ar mērķi noteikt citokīnu referentās vērtības un tās salīdzināt ar AA un AML pacientu rezultātiem.

Rakstiskas informētās piekrišanas formas no pacientu vecākiem vai likumiskiem pārstāvjiem iegūtas saskaņā ar protokolu, kuru apstiprinājusi VSIA BKUS medicīnas ētikas komisija. Visiem pacientiem ar aizdomām par AA NMPN tika veikta bērnu ķirurga apskate, iegūti un izvērtēti asins paraugi un / vai izdarīta kāda no vizuālām izmeklēšanas metodēm vēdera dobuma orgāniem USG vai datortomogrāfija (DT). Visiem pētījuma pacientiem tika savākti venozo asiņu paraugi CGSIM noteikšanai – stundu pirms operācijas un 24. un 72. stundā pēc operācijas. C grupai paraugi tika iegūti pēc līdzīgas shēmas. Pacientiem ar AML (AML grupa) paraugi tika ievākti stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas, 24. un 72. stundā pēc konservatīvās ārstēšanas uzsākšanas.

2.3. Datu statistiskā analīze

Pētījuma dati tika analizēti pēc bioloģisko pētījumu datu apstrādē pieņemtām standarta metodēm – veicot aprakstošo, salīdzinošo un analītisko statistiku. Pētījumam nepieciešamie dati tika savādīti un sakodēti SPSS for Windows 20.0 statistisko datu apstrādes programmā. Atbilstoši pētījuma uzdevumiem, tika izveidoti jauni kategoriju mainīgie saistībā ar analīzē iekļautajiem faktoriem.

Pētījumā iekļautajajiem mainīgajiem lielumiem tika aprēķināti centrālās tendences rādītājs – pazīmes vidējā aritmētiskā vērtība, mediāna, kā arī izkliedes rādītāji – standartnovirze (SD), pazīmes minimālā un maksimālā vērtība. Datu atbilstības normālsadalījumam tika izmantots Šapiro-Vilka (*Shapiro-Wilk*) tests, gadījumos, kad tie neatbilda normālsadalījumam, datiem tika attēlota mediāna ar intervālu (25. un 75. percentīle).

Datu analīzē pētāmo populāciju apakšgrupu salīdzināšanai 2×2 tabulās izmantots Hi-kvadrāta (*Chi square* jeb χ^2) un Fišera (*Fisher's exact test*) testi. Jo lielāks ir χ^2 , jo lielākas ir atšķirības starp novērotajām pazīmēm grupās. Trīs vai vairāk neatkarīgu grupu salīdzināšanai veikts Kruskola-Valisa (*Kruskal-Wallis*) H tests. Tajos gadījumos, kad minētais tests norādīja uz statistiski ticamām atšķirībām ($p < 0,05$), tālākā datu analīzē tika pielietots Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U tests, kas parāda atšķirību ticamības pakāpi starp atsevišķām grupām [Peacock et al., 2011].

Pētījumā pielietoto diagnostikas metožu (Alvarado skalas, laboratorisko un USG izzmeklējumu) nozīmes un precizitātes noteikšanai AA un AML gadījumos tika aprēķināti jutības un specifiskuma rādītāji, kā arī atsevišķos gadījumos pozitīvā paredzošā vērtība jeb PPV (*Positive predictive value*) un negatīvā paredzošā vērtība jeb NPV (*Negative predictive value*). PPV un NPV vērtības ir savstarpēji saistītas ar slimības izplatību, pieņemot ka pārējie faktori ir nemainīgi. PPV palielinās, pieaugot slimības izplatībai populācijā un NPV atbilstoši samazinās [Peacock et al., 2011, Parikh et al., 2008, Fawcett, 2009, Erkel et al., 1998].

CGSIM, WBC, absolūtais neitrofilo leikocītu skaita (ANC) koncentrāciju robežvērtību noteikšanai stundu pirms operācijas un 24. stundā pēc operācijas AA gadījumā, kā arī stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas un 24. stundā pēc ārstēšanas uzsākšanas AML gadījumos, tika izmantota ROC analīze (*Receiver Operating Characteristic*). Šī metode sniedz laboratorisko rādītāju koncentrāciju robežvērtības jutību un specifiskumu. Robežvērtību kvalitātes salīdzināšanai izmantots laukums zem līknes AUC (*Area under Curve*), kura vērtība ir no 0,5 līdz 1,0 – perfekts tests. Iespējamību attiecība (*LR – likelihood ratio*) tika izmantota, lai precīzāk raksturotu pētījumā noteiktā parametra (CGSIM, WBC, ANC) diagnostisko paredzēšanas līmeni AA gadījumā.

3. REZULTĀTI

3.1. AA un AML incidence bērniem un izmaiņas laika periodā no 2010. līdz 2013. gadam

Lai spriestu par AA un AML kopējo saslimstību valstī, papildus tika analizēti dati no Nacionālā veselības dienesta, kas atspoguļo pirmreizēji reģistrēto gadījumu (gan ambulatori, gan stacionāri) skaitu bērniem ar iepriekšminētajām diagnozēm.

Vidējais incidences samazinājums analizētajā laika periodā (2010. – 2013.) ar AA vidēji ir par 1,8 gadījumiem uz 10 000 iedzīvotāju, pusaudžu vecumā (15–18 gadi) novērots straujāks samazinājums – par 5,3/10 000, taču incidences samazinājums nebija statistiski ticams. Savukārt kopējai AML perioda incidencei tika novērots neliels pieaugums – par 0,16 gadījumiem uz 10 000 iedzīvotāju, taču arī tas netika novērots kā statistiski ticams (skat. 3.1.1. tab.).

3.1.1. tab.

AA un AML incidences izmaiņas bērniem no 2010. līdz 2013. gadam
(uz 10 000 iedzīvotāju)

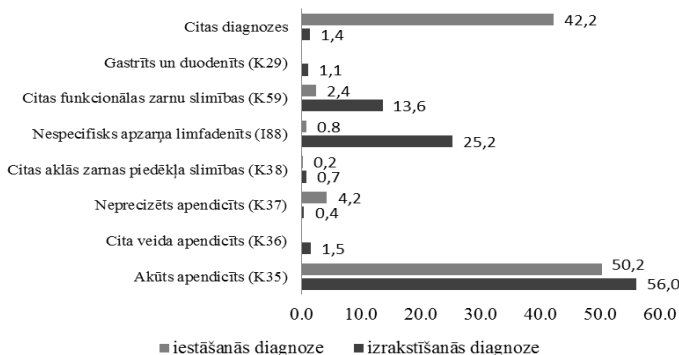
	2010	2011	2012	2013	uz 10 000 iedzīvotāju*	p vērtība
AA						
7–14 gadi	57,1	49,9	47,6	59,2	0,38	NS
15–18 gadi	68,9	72,9	63,4	54,3	–5,3	NS
Kopā	61,8	58,6	53,1	57,6	–1,8	NS
AML						
7–14 gadi	17,0	21,3	18,2	16,8	–0,34	NS
15–18 gadi	8,9	14,9	12,2	11,8	0,61	NS
Kopā	13,7	18,9	16,1	15,2	0,16	NS

Paskaidrojums: * Vidējais samazinājums/pieaugums gadā; NS – nav statistiski ticams

3.2. Pirmreizējo hospitalizācijas gadījumu raksturojums pacientiem ar aizdomām par AA VSIA BKUS (2010.–2013.)

VSIA BKUS kopumā tika apsekoti 1228 bērni vecumā līdz 18 gadiem ar aizdomām par AA. Pētījuma analīzē tika iekļauti 690 zēni (56,2%) un 538 meitenes (43,8%). Visbiežāk hospitalizācijas gadījumi novēroti bērniem vecuma grupā no 10 līdz 14 gadiem (37,9%). Analizētajā laika periodā bērniem saskāšanās ar aizdomām par akūtu AA vidēji tika reģistrēta 307 (SD ± 146) gadījumos. Viena no biežāk minētajām sākotnējām diagnozēm hospitalizācijas brīdī bija AA (K35) – 50,2% (95%TI 47,3–53,0) gadījumos no visiem analizētajiem pacientiem, savukārt 0,8% (95%TI 0,4–1,4) gadījumu iestāšanās diagnoze stacionārā bija AML. 42,2% (95%TI 39,4–45,0) gadījumu – iestāšanās diagnoze stacionārā nebija precizēta.

Izvērtējot iestāšanās un izrakstīšanās diagnozes pacientiem ar aizdomām par AA laikposmā no 2010. – 2013. gadam, 76,2% (95%TI 73,8–78,5) gadījumu no visiem analizētajiem pacientiem konstatēja diagnožu nesakrītību. Tā visbiežāk tika novērota pacientiem ar AML un citām funkcionālām zarnu slimībām, kad sākotnēji pacienti tika hospitalizēti ar aizdomām par AA (skat. 3.2.1. att.).



3.2.1. att. VSIA BKUS stacionāro bērnu iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu sakrītība, 2010.–2013., %

3.3. Pacientu subjektīvā un objektīvā stāvokļa datu novērtēšanas rezultāti

Statistiski ticamas atšķirības gadījumu īpatsvarā starp AA un AML grupu, tika novērotas šādām subjektīvām pazīmēm: sliktai dūšai – ($\chi^2 = 7,7$; $p = 0,008$) un vemšanai ($\chi^2 = 8,1$; $p = 0,006$) (skat. 3.3.1. tab.).

3.3.1. tab.

AA un AML subjektīvā stāvokļa novērtēšanas datu salīdzinājums

Pazīmes	AA grupa (n=31)	AML grupa (n=26)	p vērtība
Slikta dūša	21 (67,7%)	8 (30,8%)	0,008
Vemšana	16 (51,6%)	4 (15,4%)	0,006
Sāpes VLAK	31 (100%)	25 (96,2%)	NS
Sāpju migrācija	5 (16,1%)	1 (3,8)	NS
Dizūrija	1 (3,2%)	-	NS

Paskaidrojums: p vērtība – pēc *Fisher's Exact* testa $<0,05$; NS – nav statistiski ticams

Kā redzams, tad slikta dūša un vemšana AML grupā bija sastopama vidēji par 36 procentu punktiem retāk nekā AA grupā. Statistiskā ticamība netika novērota saistībā ar sāpju lokalizāciju, sāpju migrāciju un dizūriju. Būtībā visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika novērotas sāpes vēdera labajā apakšējā kvadrantā (VLAK), dizūrija tika konstatēta tikai vienam pacientam AA grupā.

Analizējot sūdzības pacientiem ar nekomplicētu ($n = 21$) un komplicētu ($n = 10$) AA, varam secināt, ka sūdzības par sliktu dūšu retāk tika novērotas pacietiem ar nekomplicētu AA nekā pacientiem ar komplicētu AA, lai gan atšķirības netika novērtētas kā būtiskas.

Analizējot pacientu objektīvo stāvokli grupu starpā tika apskatīti vairāki simptomi: pasīva vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence, pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi, novājināti zarnu peristaltikas trokšņi un aksilārā ķermeņa temperatūra $> 37,3^{\circ}\text{C}$. Pozitīvi vēderplēves kairinājuma

simptomi tika konstatēti statistiski nozīmīgi biežāk AA grupas pacientiem ($n = 21$) jeb 67,7% (95%TI 50,0–82,3) nekā AML grupas ($n = 6$) jeb 23,1% (95%TI 9,9–42,0) pacientiem ($\chi^2 = 11,3$; $p = 0,001$). Izmainīti zarnu peristaltikas trokšņi abās pacientu grupās vidēji tika novēroti 25% gadījumu, savukārt novājināti – vidēji pusei no tiem, nedaudz biežāk AA pacientu grupā. Izmainīta vēdera priekšējās muskulatūras rezistence (pasīva) biežāk tika novērota AA gadījumos ($n = 25$) jeb 80,6% (95%TI 63,7–90,8) gadījumu salīdzinājumā ar AML pacientiem ($n = 8$) jeb 30,8% (95%TI 16,5–50,0). Pasīva vēdera priekšējās muskulatūras rezistence vidēji trīs reizes biežāk tika novērota AA gadījumos ($\chi^2 = 15,5$; $p = 0,001$).

3.4. Laboratorisko datu novērtēšanas rezultāti

Tādiem bioloģiskajiem rādītājiem kā WBC, CRP un ANC netika novērotas atšķirības grupu starpā visos trijos mērījumos. AA grupas pacientiem pirmā mērījuma laikā jeb vienu stundu pirms operācijas WBC mediāna bija $11,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ (8,6 – 17,9), savukārt, AML grupas pacientiem pirmā mērījuma laikā jeb stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas – $9,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (8,4 – 12,8). ANC mediānas rādītājs vienu stundu pirms operācijas (AA pacientu grupā bija $8,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6,2 – 15,5) un stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas AML pacientu grupā – $7,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6,2 – 10,4). CRP mediānas rādītājs vienu stundu pirms operācijas AA grupā bija 12,3 mg/L (3,1 – 45,5) un stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas AML grupā – 15,9 mg/L (6,3 – 31,5).

Apskatot mediānas vērtības WBC, CRP, ANC starp pacientiem ar nekomplicētu un komplicētu AA, arī netika novērotas statistiski ticamas atšķirības, lai gan pacientiem ar komplicētu AA mediānie lielumi bija nedaudz augstāki. WBC mediāna koncentrācija stundu pirms operācijas attiecīgi nekomplicēta AA gadījumā bija 10,7 mg/L (8,4 – 17,8) bet komplicēta

AA gadījumā – 15,6 mg/L (9,4 – 19,3). Savukārt, CRP mediāna koncentrācija stundu pirms operācijas nekomplicēta AA gadījumā bija 11,5 mg/L (3,2 – 40,0), bet komplicēta AA gadījumā – 26,5 mg/L (1,5 – 50,0).

Analizējot laboratoriskos rādītājus detalizētāk (pirmajā paraugā) pēc slimības ilguma (no simptomu parādīšanās brīža līdz stacionēšanas brīdim NMPN) parādīšanās abās pacientu grupās, būtiskas atšķirības netiek konstatētas. Taču varam secināt, ka CRP savu maksimumu sasniedz no 25. līdz 48. stundai abās pacientu grupās, AA gadījumā ANC visaugstākā koncentrācija tiek novērota no 13. līdz 24. stundai. AML gadījumā WBC koncentrācija dinamikā samazinās, bet AA gadījumā WBC 48 stundu laikā būtiski neizmainās (skat. 3.4.1. tab.).

3.4.1. tab.

WBC, CRP un ANC koncentrācija (mediāna, 25. un 75. percentīle) AA un AML pacientiem atkarībā no slimības ilgumu pirmā mērījuma laikā

Slimības ilgums, h	WBC × 10 ³ /μL	CRP, mg/L	ANC × 10 ³ /μL
AA			
0 – 12 h	13,7 (11,3–17,0)	6,6 (2,9–23,9)	8,4 (8,2–15,1)
13 – 24 h	13,5 (10,4–19,0)	12,2 (3,0–30,7)	12,8 (6,9–17,5)
25 – 48 h	13,8 (8,4–19,0)	28,9 (5,8–85,8)	6,2 (5,9–15,5)
AML			
0 – 12 h	11,4 (9,0–12,7)	8,5 (1,3–21,3)†	9,4 (8,4–18,3)
13 – 24 h	10,5 (8,4–12,2)	6,8 (6,4–20,9)	7,1 (5,8–8,3)
25 – 48 h	9,9 (7,7–13,2)	22,4 (11,0–33,8)†	7,0 (5,6–11,0)

Paskaidrojums: h – stunda; †p = 0,01 salīdzinājumā 0 – 12 h ar 25 – 48 h

Komplicēta AA gadījumā no 25. līdz 48. slimības stundai CRP koncentrācija tika konstatēta statistiski nozīmīgi augstāka kā nekomplicēta AA gadījumā. Nekomplicēta AA gadījumā CRP koncentrācijas paaugstināšanās novērojama tikai no 13. slimības stundas. Nekomplicēta AA gadījumā WBC koncentrācijas pieaugums vērojams līdz 12. slimības stundai, tad koncentrācija pakāpeniski samazinās. Komplicēta AA gadījumā CRP, WBC un ANC

koncentrācijas sasniegušas augstāku līmeni kā nekomplīcēta AA gadījumā (skat. 3.4.2. tab.).

3.4.2. tab.

WBC, CRP un ANC koncentrācija (mediāna, 25. un 75. percentīle) nekomplīcēta un komplīcēta AA pacientiem atkarībā no slimības ilguma

Slimības ilgums, h	WBC × 10 ³ /μL	CRP, mg/L	ANC × 10 ³ /μL
AA nekomplīcēts			
0–12 h	13,7 (11,8–17,1)	6,6 (3,7–18,6)	8,3 (8,2–9,0)
13–24 h	11,2 (9,8–18,0)	11,0 (3,3–22,0)	8,9 (6,2–9,0)
25–48 h	10,8 (8,3–15,5)	10,6 (0,9–43,1)†	6,0 (5,6–13,2)
AA komplīcēts			
0–12 h	13,4 (9,9–15,0)	22,8 (1,9–24,0)	11,8 (8,6–12,0)
13–24 h	18,1 (11,4–20,0)	15,8 (0,2–18,0)	16,6 (16,2–16,9)
25–48 h	14,4 (10,7–29,8)	57,6 (27,7–172,2)†	12,1 (6,2–19,7)

Paskaidrojums: h – stundas; †p = 0,05 salīdzinājumā starp nekomplīcētu un komplīcētu AA 25 – 48 h

3.5. CGSIM vērtības AA un AML grupu pacientiem

Tādām citokīnu koncentrācijām kā IL-10 un IL-6 statistiski ticamas atšķirības starp AA un C grupu tika novērotas visos trijos mērījumos (IL-6(1) – 8 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, (p = 0,02); IL-6(2) – 9,3 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, (p = 0,006); IL-6(3) – 3,4 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, (p = 0,05); IL-10(1) – 6,1 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, (p = 0,02); IL-10(2) – 4,0 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, (p = 0,000); IL-10(3) – 3,6 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, (p = 0,000). AA grupu pacientiem seruma citokīnu IL-6 un IL-10 koncentrācijas līmenis statistiski ticami bija augstāks, salīdzinājumā ar šo citokīnu līmeni AML grupu pacientiem pirmā mērījuma laikā (IL-6(1) – 8 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, (p = 0,005); IL-10(1) – 6,1 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, (p = 0,005) (skat. 3.5.1. tab.).

CGSIM koncentrāciju atšķirības starp pētījuma grupām pirmā mērījuma laikā

CGSIM (pg/mL)	AA grupa (n=31)	AML grupa (n=26)	C grupa (n=17)	Kruskal- Wallis tests, p vērtība	Mann- Whitney U tests, p vērtība
	Mediāna (25. un 75. percentīle)				
IL-10	6,1 (3,2–17,0)	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–3,2)	0,005	0,02* 0,005†
IL-6	8,0 (3,2–97,6)	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–11,7)	0,0003	0,01* 0,0002†

Paskaidrojums: *p < 0,05 AA grupa salīdzinājumā ar C grupu; †p < 0,05 AA grupa salīdzinājumā ar AML grupu

AA pacientiem IL-6 un MCP-1 gadījumā tika novērota statistiski ticama atšķirība citokīnu koncentrācijai serumā laika dinamikā (vienu stundu pirms operācijas līdz 72. stundai pēc ķirurģiskas iejaukšanās): *Wilks' Lambda* tests 0,80; $F(2;29) = 3,5$; $p = 0,04$.

AML pacientiem MCP-1 gadījumā tika novērota statistiski ticama atšķirība citokīnu koncentrācijai serumā laika dinamikā (no stacionēšanas brīža pēc diagnozes uzstādīšanas līdz 72. stundai pēc konservatīvas ārstēšanas uzsākšanas): *Wilks' Lambda* tests 0,70; $F(2;24) = 5,0$; $p = 0,01$.

Detalizētākai rezultātu analīzei, CGSIM tika analizēti arī AA pacientu vidū. Citokīnu mediānas vērtības gan stundu pirms operācijas, gan 24. un 72. stundā pēc operācijas visos paraugos bija salīdzinoši augstākas pacientiem ar komplikēto AA nekā pacientiem ar nekomplikēto AA. CGSIM mediānas vērtības arī dinamikā samazinājās abās pacientu grupās. Savukārt pirmajā citokīnu paraugā jeb stundu pirms operācijas statistiski ticamas atšķirības starp nekomplikētu un komplikētu AA pacientiem tika novērotas IL-6, IL-8 un MCP-1: (IL-6(1) – 5,4 pg/mL vs. 257,8 pg/mL, ($p = 0,001$); IL-8(1) – 9,3 pg/mL vs. 36,2 pg/mL, ($p = 0,02$); MCP-1(1) – 341,3 pg/mL vs. 653,9 pg/mL, ($p = 0,03$)) (3.5.2. tab.).

3.5.2. tab.

Citokīnu koncentrācija serumā (mediāna (25.–75.percentīle)) vienu stundu pirms operācijas pacientiem ar nekomplicētu un komplicētu AA, pg/mL

CGSIM (pg/mL)	Mediāna (25. un 75. percentīle)		p vērtība
	nekomplicēts AA (n=21)	komplicēts AA (n=10)	<i>Mann-Whitney tests</i>
IL-6	5,4 (3,2–15,6)	257,8 (67,5–343,3)	0,001
IL-8	8,0 (5,5–43,2)	36,2 (16,8–121,3)	0,02
MCP-1	341,3 (215,1–563,4)	653,9 (468,9–2165,8)	0,03

Lai spriestu, kā mainās citokīnu koncentrācija asinīs saistībā ar slimības ilgumu, tika analizētas to citokīnu vērtības, kuras statistiski ticami atšķīrās stundu pirms operācijas jeb stacionēšanas brīdī starp komplicētu un nekomplicētu AA (skat. 3.5.3. tab.).

3.5.3. tab.

Citokīna koncentrācija serumā (mediāna (25.–75.percentīle)) atkarībā no slimības ilguma pacientiem ar nekomplicētu un komplicētu AA, pg/mL

Slimības ilgums, h	IL-6	IL-8	MCP-1
Nekomplicēts AA			
0 – 12 h	6,7 (3,2–75,8)	8,8 (6,8–39,4)	483,5 (276,3–842,6)
13 – 24 h	7,8 (3,2–57,9)	8,0 (5,6–40,4)	389,2 (204,9–548,2)
25 – 48 h	3,2 (3,2–6,5)	5,0 (2,6–64,0)	244,1 (182,7–335,5)
Komplicēts AA			
0 – 12 h	205,3 (97,6–312,9)	186,2 (88,9–283,5)	1309,1 (496,7–1500,2)
13 – 24 h	389,4 (7,4–400,5)	17,3 (15,1–25,0)	811,1 (411,1–1120,3)
25 – 48 h	209,4 (45,4–317,0)	34,1 (14,2–109,4)	495,8 (255,8–3645,3)

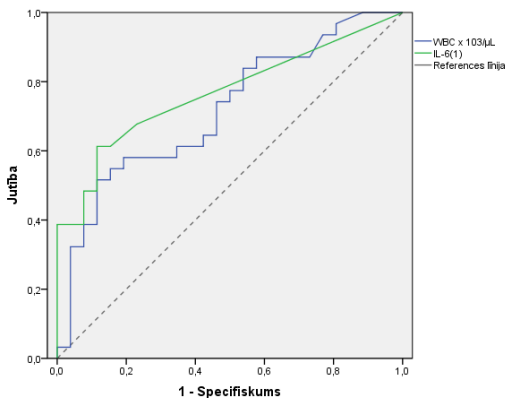
Paskaidrojums: h – stunda

IL-6, IL-8 un MCP-1 koncentrācijas paaugstināšanās vērojama jau pirmo 12. stundu laikā abu AA grupās, bet izteiktāka koncentrācijas palielināšanās konstatēta komplicēta AA gadījumā. IL-6 koncentrācijas maksimums novērojams no 12. līdz 24. stundai abu AA gadījumā.

3.6. CGSIM un WBC robežvērtības pacientiem ar AA un AML agrīnā diagnostikā

Lai noteiktu CGSIM nozīmi AA diagnosticēšanā, izmantota ROC analīze, salīdzinot robežvērtību laukumus zem līknes jeb AUC vērtību, par pamatu ņemot vērtības, kas $\geq 0,7$, kas ir zemākā robeža, lai testa vērtību uzskatītu par kvalitatīvu, kā arī tā jutība un specifiskums būtu optimālās attiecībās.

ROC analīzes rezultāti parādīja, ka pārsvarā visām citokīnu vērtībām serumā gan AA, gan AML pacientiem AUC vērtība bija robežās no 0,4 līdz 0,6, kas liecina par zemu jutību un specifiskumu konkrētajam citokīnu rādītājam. Izņēmumi bija IL-6 un WBC koncentrāciju robežvērtības, kad, nosakot pacientus ar AA, IL-6 AUC vērtība bija 0,77 (95%TI 0,64–0,89; $p = 0,001$), bet WBC AUC vērtība bija 0,72 (95%TI 0,58–0,85; $p = 0,005$). Nosakot abu rādītāju koncentrāciju robežvērtības (*cut-off* vērtības) serumā vienu stundu pirms operācijas AA pacientu identificēšanai, optimālā IL-6 *cut-off* vērtība bija $\geq 4,3$ pg/mL ar 67,7% jutību un 76,9% specifiskumu, LR+ 2,93, LR– 0,42, bet WBC *cut-off* vērtība bija $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ ar 74,2% jutību un 53,8% specifiskumu, LR+ 1,6 un LR– 0,5 (skat. 3.6.1. att.).

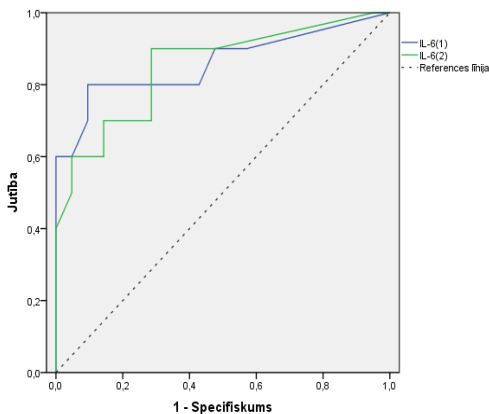


3.6.1. att. ROC līkne seruma citokīnam IL-6 un WBC stundu pirms operācijas AA pacientiem, pg/mL

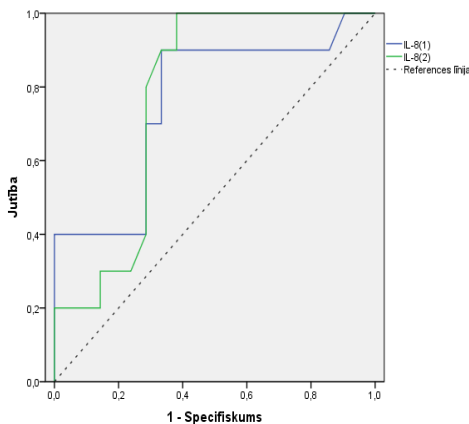
3.7. CGSIM un CRP robežvērtības pacientiem ar komplikētu un nekomplicētu AA agrīnā diagnostikā

ROC analīzes rezultāti kā statistiski ticamas citokīnu koncentrācijas serumā ($AUC \geq 0,7$) atklāja IL-6 un IL-8 gadījumos pacientiem ar komplikētu AA stundu pirms operācijas un 24. stundā pēc operācijas, kā arī MCP-1 koncentrācijai pirms operācijas un IL-10 koncentrācijai 24. stundā pēc operācijas. No akūtās fāzes proteīniem CRP koncentrācijas izmaiņas serumā ticami atšķīrās starp nekomplicētu un komplikētu AA.

IL-6 koncentrācijai stundu pirms operācijas *cut-off* vērtība bija $\geq 39,2$ pg/mL komplikēta AA gadījumā ar AUC vērtību 0,86 (95%TI 0,69–1,0; $p = 0,001$) un jutību 80,0%, specifiskumu 81,0% un LR+ 4,2, LR– 0,3, savukārt, IL-6 koncentrācijas *cut-off* vērtība 24. stundā pēc operācijas bija $\geq 9,4$ ar AUC vērtību 0,85 (95%TI 0,69–1,0; $p = 0,002$) un jutību 90,0%, specifiskumu 76,2% un LR+ 3,8, LR– 0,1 (skat. 3.7.1. att.).



3.7.1. att. ROC līkne seruma citokīnam IL-6 stundu pirms operācijas un 24. stundā pēc operācijas pacientiem ar komplikētu AA, pg/mL



3.7.2. att. ROC līkne seruma citokīnam IL-8 stundu pirms operācijas un 24. stundā pēc operācijas pacientiem ar komplikētu AA, pg/mL

IL-8 koncentrācijai stundu pirms operācijas ar *cut-off* vērtība bija $\geq 12,3$ pg/mL komplikēta AA gadījumā ar AUC vērtību 0,76 (95%TI 0,57–0,95; $p = 0,02$) un jutību 90,0%, specifiskumu 66,7% un LR+ 2,7, LR– 0,2, savukārt, IL-8 koncentrācijas *cut-off* vērtība 24. stundā pēc operācijas bija $\geq 11,6$ pg/mL ar AUC vērtību 0,78 (95%TI 0,61–0,94; $p = 0,01$) un 90,0% un specifiskumu 61,9% un LR+ 2,4, LR– 0,2 (skat. 3.7.2. att.).

MCP-1 koncentrācijai stundu pirms operācijas *cut-off* vērtība bija $\geq 400,2$ pg/mL komplikēta AA gadījumā ar AUC vērtību 0,75 (95%TI 0,55–0,96; $p = 0,03$) un jutību 90,0%, bet specifiskumu 66,7% un LR+ 2,7, LR– 0,2.

IL-10 koncentrācijai serumā 24. stundā pēc operācijas *cut-off* vērtība bija $\geq 4,7$ pg/mL komplikēta AA gadījumā ar AUC vērtību 0,76 (95%TI 0,58–0,94; $p = 0,02$) un jutību 80,0%, bet specifiskumu 76,2% un LR+ 3,4, LR– 0,3.

CRP koncentrācijai serumā stundu pirms operācijas *cut-off* vērtība bija $\geq 8,4$ mg/L komplikēta AA gadījumā ar AUC vērtību 0,71 (95%TI 0,48–0,94; $p = 0,05$) un jutību 80,0%, bet specifiskumu 51,4% un LR+ 1,7, LR– 0,4.

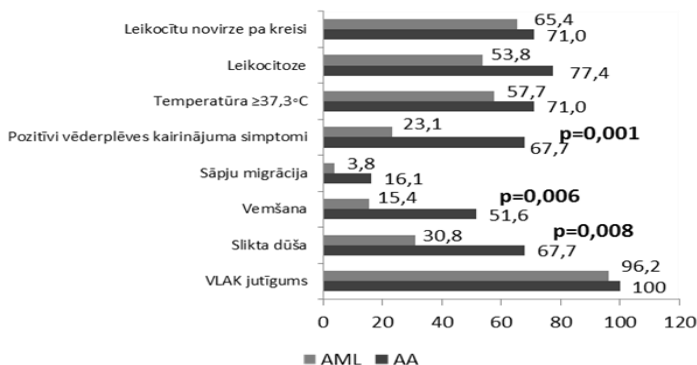
3.8. Radioloģisko izmeklējumu rezultātu novērtēšana

USG izmeklējumi tika veikti visiem pētījuma slimniekiem ar AA un AML. USG izmeklējuma laikā visiem pacientiem ar AML tika identificēti mezenteriālie limfmezgli šķērsizmērā > 10 mm, jo tas bija arī viens no pētījuma ieslēgšanas kritērijiem. Savukārt, AA gadījumos saistībā ar to diagnostiku, izmantojot USG metodi, ņemot vērā kritērijus, kas noteica aklās zarnas piedēkļa šķērsdiametru ≥ 7 mm un sienu biezumu ≥ 2 mm, jutība bija 64,5% (95%TI 46,9–78,9) un specifiskums – 76,9% (95%TI 56,4–90,9), PPV – 70,0% (95%TI 57,7–91,3), NPV – 64,5% (95%TI 46,9–78,9) un precizitāte – 71,9% (95%TI 59,2–81,9), $p = 0,007$. Detalizētāk analizējot USG datus saistībā ar koprolīta klātbūtni un pacientu izrakstīšanās AA diagnozēm, konstatēja, ka komplikēta AA gadījumā biežāk tika konstatēts koprolīts 30,0% (95%TI 10,8–60,3) kā nekomplikēta AA gadījumā 19% (95%TI 7,7–40,0).

3.9. Alvarado skalas pazīmju novērtēšanas dati AA un AML gadījumā

Statistiski ticamas atšķirības gadījumu īpatsvarā starp AA un AML grupām saistībā ar Alvarado skalas subjektīvajiem un objektīvajiem kritērijiem tika novērotas: sliktai dūšai, vemšanai un pozitīviem vēderplēves kairinājuma simptomiem.

Pacientu īpatsvarā pēc Alvarado skalas rezultāta ≥ 7 balles, tika novērotas statistiski ticamas atšķirības saistībā ar pacienta izrakstīšanās diagnozi ($\chi^2 = 13,0$; $p = 0,001$). AA gadījumā pacientiem biežāk tiek novērotas Alvarado skalas vērtība ≥ 7 balles – 71,0% (95%TI 53,4–83,9) pret 23,1% (95%TI 11,0–42,1) AML gadījumā (skat. 3.9.1.att.).



3.9.1. att. Alvarado skalas kritēriju īpatsvars AA un AML pacientiem, %

Pacientu īpatsvarā pēc Alvarado skalas ar vērtībām ≤ 4 un 9 – 10 balles, tika konstatētas ticamas atšķirības saistībā ar pacienta izrakstīšanās diagnozi ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,02$ un $\chi^2 = 7,8$; $p = 0,006$). AML gadījumā visbiežāk tika novērota skalas vērtība ≤ 4 balles – 42,3% (95%TI 25,5–61,1) ($n = 11$), savukārt AA gadījumā visbiežāk 7 – 8 balles – 45,2% (95%TI 29,2–62,2) ($n = 14$). Alvarado skala ar vērtību 9 – 10 balles tika novērota tikai AA gadījumā – 25,8% (95%TI 13,7–43,2) ($n = 8$).

Analizējot Alvarado skalas kā metodes precizitāti AA diagnosticēšanā, ar skalas vērtību ≥ 7 balles, tika iegūta 71,0% jutība (95%TI 53,4–83,9), 76,9% specifiskums (95%TI 57,9–89,0), PPV 78,6% (95%TI 60,5–89,8), 67,0% NPV (95%TI 50,8–82,7) un precizitāte – 73,7% (95%TI 61,0–83,4) ar LR+ 3,1 un LR– 3,8.

Veicot datu analīzi saistībā ar skalas ballēm sīkākā dalījumā, tika konstatēts, ka visos gadījumos AUC bija < 7 , līdz ar to turpmākos datu aprēķinos tika izmantota grupa ≥ 7 balles. Attiecīgi līdz 4 ballēm (AUC = 0,35; $p = 0,06$), 5 – 6 balles (AUC = 0,59; $p = 0,08$), 7 – 8 balles (AUC = 0,39; $p = 0,15$), 9 – 10 balles (AUC = 0,37; $p = 0,09$). Kombinējot dažādas pazīmes ar Alvarado skalu ≥ 7 ballēm, tika konstatēta visaugstākā AA diagnostiskā

precizitāte pazīmju kopumam: Alvarado skala ≥ 7 balles, WBC $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ un IL-6 $\geq 4,3$ pg/mL (AUC = 0,89, LR+ 1,9 un LR- 0,1). Savukārt, precīzāku AA gadījumu atklāšanu nodrošina papildus USG izmeklējums vēdera dobuma orgāniem, ja pacientiem tiek noteikti atbilstoši kritēriji: Alvarado skala ≥ 7 balles un IL-6 $\geq 4,3$ pg/mL ar 100% specifiskumu un PPV (skat. 3.9.1. tab.).

3.9.1. tab.

Alvarado skalas izmaiņas saistībā ar citiem faktoriem AA diagnostikā

Pazīmes	Jutība, % (95%TI)	Specifis- kums, % (95%TI)	PPV, % (95%TI)	NPV, % (95%TI)	Precizitāte, % (95%TI)	LR+	LR-
2 pazīmes: ≥ 7 balles un papildus faktors							
IL-6 $\geq 4,3$ pg/mL	77,2 (23,7–76,3)	66,7 (60,0–92,3)	89,5 (26,7–81,1)	44,4 (18,9–73,3)	71,0 (53,4–83,9)	2,3	0,3
USG	63,6 (43,0–80,3)	66,7 (30,0–90,3)	87,5 (64,0–96,5)	33,3 (13,8–60,9)	64,3 (45,8–79,3)	1,9	0,5
WBC $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$	90,9 (72,2–97,5)	16,7 (3,0–56,4)	80,0 (60,9–91,1)	33,3 (6,1–79,2)	75,0 (56,6–87,3)	1,1	0,5
CRP $\geq 8,4$ mg/L	54,5 (34,7–73,1)	33,3 (9,7–70,0)	75,0 (50,5–89,8)	16,7 (4,7–44,8)	50,0 (32,6–67,4)	0,8	1,4
ANC $\geq 6,7 \times 10^3/\mu\text{L}$	90,0 (59,6–98,2)	25,0 (4,6–69,9)	75,0 (45,4–88,3)	50,0 (46,8–91,1)	71,4 (45,4–88,3)	1,2	0,4
3 pazīmes: ≥ 7 balles un un IL-6 $\geq 4,3$pg/mL un papildus faktors							
WBC $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$	94,1 (73,0–99,0)	50,0 (9,5–90,5)	94,1 (73,0–99,0)	50,0 (9,5–90,5)	89,5 (68,6–97,1)	1,9	0,1
USG	64,7 (41,3–82,7)	100 (34,2–100)	100 (74,1–100)	25,0 (7,1–59,1)	68,4 (46,0–84,6)	–	0,4
CRP $\geq 8,4$ mg/L	47,1 (26,2–69,0)	50,0 (9,5–90,5)	88,9 (56,5–98,0)	10,0 (1,8–40,4)	47,6 (27,3–68,3)	0,9	1,1

4. DISKUSIJA

Svarīgākās un biežākās bērnu ķirurģijas diagnostikas problēmas NMPN un ambulatorajās medicīnas iestādēs ir neatliekamie vēdera dobuma iekaisuma procesi, ko raksturo vēdera sāpju sindroms. Akūtam vēdera sāpju sindromam bērnu vecumā ir vairāki iemesli. Daži autori šos iemeslus ir klasificējuši deviņās lielās grupās: pirmā grupa – neatliekami ķirurģiski stāvokļi vēdera dobumā, kam steidzīgi nepieciešama ķirurģiska ārstēšana, otrā grupa – AA un AML, trešā grupa – zarnu trakta daļēja vai pilnīga necaurejamība, ceturtnā grupa – vīrusu un baktēriju izraisīts gastroenterīts, piektā grupa – čūlas slimība un akūts gastroduodenīts, sestā grupa – hepatobiliāra un aizkuņģa dziedzera saslimšana, septītā grupa – vīrusu saslimšana un infekcijas slimība, kas neskar kuņģa zarnu traktu, astotā grupa – funkcionāli kuņģa zarnu trakta traucējumi un devītā grupa – nespecifiskas akūtas sāpes vēderā [Kim et al., 2014]. Visā pasaulē un tajā skaitā arī Latvijā AA un AML ir dominējošākie neatliekamie vēdera dobuma iekaisuma procesi bērnu vecumā, kas prasa steidzamu diagnostiku un ārstēšanu [Brătucu et al., 2013; Dinu and Moraru, 2011; Šurna et al., 2011; Sikorska-Wiśniewska et al., 2006]. Sākot ar 1930. gadu, epidemioloģiskie dati ASV un Eiropā liecināja par AA incidences samazināšanās tendenci, bet, neskatoties uz to, AA joprojām ir viens no biežākajiem ķirurģisku akūtu vēdera sāpju iemesliem minētajos reģionos [Kang et al., 2003]. Atsaucoties arī uz retrospektīvu datu analīzi Latvijā par AA epidemioloģisko situāciju valstī no 2004. līdz 2009. gadam, tika konstatēts ka šajā laika periodā bijusi izteikta AA pacientu skaita samazināšanās par 23,4% vecuma grupā no 0 līdz 17 gadiem [Šurna et al., 2011]. Turklāt 15 līdz 17 gadus vecu bērnu grupā AA incidence samazinājusies par 21,3% [Šurna et al., 2011]. Savukārt mūsu veiktajā pētījumā bērniem vecuma grupā no 7 līdz 18 gadiem kopējā AA incidence no 2010. līdz 2013. gadam Latvijā vidēji samazinājusies par 2%. Vidējais incidences samazinājums analizētajā laika

periodā (2010.–2013.) ar AA vidēji bija par 1,8 gadījumiem uz 10 000 iedzīvotāju, taču incidences samazinājums nebija statistiski ticams. Situāciju Latvijā daļēji iespējams izskaidrot ne tikai ar kopējām AA incidences tendencēm pasaulē, bet arī ar demogrāfiskajiem procesiem valstī. Atsaucoties uz Latvijas Centrālās statistikas pārvaldes datiem par pastāvīgo iedzīvotāju skaita izmaiņām laikposmā no 2010.–2013. gadam vecuma grupā no 15 līdz 19 gadiem, novērots straujāks iedzīvotāju samazinājums absolūtos skaitļos (no 136,2 uz 99,6 tūkstošiem) nekā iedzīvotājiem vecuma grupā no 10 līdz 14 gadiem (no 91,9 līdz 89,8 tūkstošiem) [CSP, 2015]. Laikā no 2000. līdz 2009. gadam Latvijā ir arī negatīvs iedzīvotāju migrācijas saldo [Indāns, 2010]. Šāda migrācijas tendence tiek novērota arī laikā no 2010. līdz 2013. gadam [CSP, 2015]. Arī turpmākās iedzīvotāju skaita izmaiņu prognozes līdz 2025. gadam paredz iedzīvotāju skaita samazināšanos valsts mērogā – līdz 1900 vai 2140 tūkstošiem iedzīvotāju 2025. gadā [Eglīte, 2003].

Pretēju tendenci savā pētījumā esam novērojuši AML gadījumā – incidence ir pieaugusi par 5,8% salīdzinoši ar AA incidences rādītājiem bērniem vecumā no 7 līdz 18 gadiem. Kaut gan saslimstības pieaugumam ar AML statistiskā ticamība netika novērota, tomēr tā pieauguma iemesls, iespējams, ir saistīts ar USG metodes biežāku pieejamību, precīzāku USG izmeklējumu datu interpretāciju un uzlabotāku pacientu elektroniskās sistēmas datu uzskaiti valstī. Pētījumos, kuros tiek analizēta AA diagnostiskā precizitāte, kā galvenos kritērijus situācijas analīzē izvērtē nediagnosticscēto AA, negatīvo apendektomiju un aklās zarnas piedēkļa perforāciju skaita samazināšanos konkrētajā laika periodā. Šajā darbā, analizējot AA gadījumus, tika konstatēts, ka 32,3% gadījumu bija aklās zarnas piedēkļa perforācija un 3,2% gadījumu – negatīva apendektomija. Līdzīgi rezultāti tika iegūti kādā no ASV veiktajiem pētījumiem, kur pacientiem jaunākiem par 19 gadiem un operētiem ar aizdomām par AA, tika konstatētas 3,6% gadījumu negatīvas apendektomijas

un 36% gadījumu tika identificēta aklās zarnas piedēkļa perforācija [Bachur et al., 2012].

Anamnēzes un fizikālās izmeklēšanas dati AA un AML gadījumā ir ļoti līdzīgi, tāpēc atšķirt šīs saslimšanas klīniski ir ļoti grūti [Abbas et al., 2007]. Veiktajā pētījumā noskaidrojām, ka pacientiem ar AML slikta dūša, vemšana, pasīva vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence un pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi bija sastopama statistiski ticami retāk salīdzinājumā ar AA grupas pacientiem. Līdzīgi novērojumi tika konstatēti arī prospektīvā kohortas pētījumā Nīderlandē no 2005. līdz 2006. gadam, kurā tika iekļauti kopsummā 289 pacienti ar akūtām sāpēm vēderā. Šī pētījuma rezultātā konstatēja, ka 38 pacientiem ir AML un 69 pacientiem ir AA. Analizējot klīniskos parametrus grupu starpā, sliktai dūša, vemšana, sāpju migrācija uz VLAK un vēderplēves kairinājuma simptomi tika novēroti statistiski ticami biežāk AA grupā nekā AML grupā. Tomēr analizējot klīnisko parametru kopējo diagnostisko vērtību, tika konstatēts, ka metodei atbilstošā PPV ir 62% AA gadījumā un 42% – AML gadījumā, kas norāda uz to, ka, izmantojot tikai fizikālo izmeklēšanu abu slimību diferenciāldiagnostikā, nāktos sastapties ar daudz nediagnostisētiem slimību gadījumiem [Toorenvliet et al., 2011]. Taču šāda situācija nebūtu pieļaujama bērniem ar akūtām sāpēm vēderā un aizdomām par AA.

Literatūrā ir aprakstītas un analizētas dažādas klīniskās AA diagnostiskās skalas bērniem [Dingemann and Ure, 2012]. Alvarado skala un PAS (*Pediatric Appendicitis Score*) ir biežāk izmantotākās AA diagnostiskās skalas bērnu vecumā ar pierādītu augsto diagnostiskās precizitātes līmeni [Kulik et al., 2013]. Tomēr analizējot datus, uzmanība jāpievērš tam, ka šīs abas skalas ir balsītas uz retrospektīviem pētījumu datiem, tādejādi diagnostiskā precizitāte varētu būt citādāka prospektīvi veiktu pētījumu laikā [Pogorelič et al., 2015]. Līdz šī pētījuma uzsākšanas brīdim VSIA BKUS, Alvarado skala un PAS Latvijā nav tikušas izmantotas praksē un analizētas, taču atsevišķi klīniski

simptomi retrospektīvi ir tikuši analizēti dažādās vecuma grupās, lai spriestu par AA klīniskās gaitas īpatnībām. Promocijas darba prospektīvās analīzes rezultātā tika konstatēts, ka tādi Alvarado skalas kritēriji kā slikta dūša, vemšana un vēderplēves kairinājuma simptomi statistiski ticami biežāk dominēja AA gadījumā (vairāk kā pusei pacientu) salīdzinājumā ar AML pacientiem, bet pārējām Alvarado skalas pazīmēm, tādām kā sāpju migrācija uz VLAK, VLAK jutīgumam, temperatūrai $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$, leikocitozei ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) un leikocītu novirzei pa kreisi statistiskā ticamība netika novērota.

Memons ar kolēģiem savā pētījumā novēroja sakarību, ka pacienta turpmākā ārstēšana ir atkarīga no Alvarado skalas rezultāta vērtības [*Memon et al.*, 2013]. Šī promocijas darbā pierādījās, ka Alvarado skala ar rezultātu ≥ 7 ballēm ir viens no kritērijiem, kurš atšķir pacientus ar AA un AML, uzrādot 73,7% precizitāti. Literatūrā pieejamā prospektīvā pētījumā, kas aprakstīja Alvarado skalas nozīmi AA un AML diferenciālajā diagnostikā, tika analizēti dati par 69 pacientiem ar AA un 38 ar AML. Datu analīzes rezultātā noskaidrojās, ka Alvarado skalas rezultāts ≥ 7 ballēm, tika novērtēts ar 79% metodes precizitāti un tai atkarīgu 70% jutību, 71% specifiskumu, 81% PPV un 56% NPV [*Toorenvliet et al.*, 2011]. Savukārt, mūsu pētījumā Alvarado skalas rezultāta ≥ 7 ballēm jutība, specifiskums, PPV un NPV bija ļoti līdzīgi 71%, 76,9%, 78,6% un 21,4%. Atsaucoties uz minētās Alvarado skalas diagnostiskās kvalitātes analīzi abos pētījumos, skala kā vienīgais diagnostiskais instruments nebūtu pietiekami precīzs turpmākās taktikas izvēlē pacientiem ar AA un AML. Ja AA pacientu atpazīšanā no AML gadījumiem tiek izmantota tikai Alvarado skala ar vērtību ≥ 7 ballēm, tas var novest pie viltus negatīvu gadījumu skaita pieaugumu.

Promocijas darbā pierādījās vairāku faktoru kopums, kas precīzāk palīdz agrīni atklāt pacientus ar AA no AML grupas pacientiem. Vienlaicīgi izpildoties šādiem trijiem kritērijiem: Alvarado skalas rezultāts ≥ 7 ballēm,

WBC $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ un IL-6 ar robežvērtību $\geq 4,3$ pg/mL, kas rezultātā dod jutību 94,1%, PPV 94,1%, specifiskumu 50%, NPV 50% un kopējo diagnostisko parametru precizitāti 89,5%. Tas izskaidro to, ka pie šāda pozitīva testa rezultāta, 94,1% gadījumu iespējams diagnosticēt AA. Savukārt, gadījumā, ja šādu kritēriju kopums neizpildās pacientiem ar AA, tad 50% gadījumu būtu jāreķinās ar viltus negatīvajiem rezultātiem. Ja AA diagnozes noteikšanai tiktu izvēlēts atsevišķi IL-6, WBC vai Alvarado skala, tad arī šo rādītāju individuālā diagnostiskā precizitāte būtu zemāka par 89,5%. Pētījuma sadaļā par laboratorisko rādītāju robežvērtību novērtēšanu AA un AML diferencīālajā diagnostikā, IL-6 ar AUC vērtību 77% noteica robežvērtību $\geq 4,3$ pg/mL, iegūstot 67,7% jutību un 76,9% specifiskumu. Tas atspoguļo, to ka IL-6 ar šādu robežvērtību ir viens no agrīnākajiem diagnostiskiem rādītājiem, lai tiktu nošķirti pacienti ar AA no pacientiem ar AML. Individuāla IL-6 noteikšana pacientiem ar AA un AML ir ar mazāku diagnostiskā testa precizitāti kā visu triju nosaukto kritēriju summas diagnostiskā precizitāte. Tas pats attiecināms uz WBC koncentrāciju ar robežvērtību līmeni asinīs $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$, atspoguļojot ROC analīzē AUC vērtību 72%, jutību 74,2% un specifiskumu 53,8%. Salīdzinot IL-6 un WBC robežvērtību līmeņu diagnostisko precizitāti AA un AML gadījumā, nākas secināt, ka IL-6 ir specifiskāks AA diagnostikā nekā WBC, jo tas samazina viltus pozitīvu gadījumu konstatēšanas iespējamību. Šajā pētījumā katra atsevišķā diagnostiskā kritērija precizitāte bija zemāka kā kopējā kritēriju summas diagnostiskā precizitāte. Rezultāti daļēji saskan ar datiem no cita pētījuma, kur, analizējot 49 bērņus ar AA un 11 bērņus ar AML, ieguva IL-6 robežvērtības līmeni $\geq 5,4$ pg/mL ar AUC vērtību 77%, ietverot 73,5% jutību un 69,7% specifiskumu, bet WBC robežvērtības līmeni $\geq 11,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ar AUC vērtību 68% un attiecīgi 73,5% jutību un 65,6% specifiskumu [Groselj-Grenc et al., 2007].

Būtiskākie kritēriji, kas jāņem vērā precīzai AA diagnostikai ir Alvarado skalas rezultāts ≥ 7 ballēm, WBC $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ un IL-6 ar vērtību $\geq 4,3$ pg/mL. Šādā situācijā pacientam būtu nepieciešama bērnu ķirurga konsultācija un stacionēšana turpmākai AA ārstēšanai. Šajā diagnostiskajā etapā, AA klīniski precīzi var atšķirt no AML, nepielietojot papildus vizuālāo diagnostiku diagnozes precizēšanai. Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem, tika veidots algoritms, kas sevī ietvēra šo kritēriju kombināciju. Algoritms paredz arī situācijas, kad AA diagnostiskā precizitāte samazinās, ja kāds no šiem trijiem kritērijiem izmaina savu pozīciju attiecībā pret pārējiem diviem kritērijiem. Vadoties pēc mūsu pētījuma rezultātiem, šādās situācijās, kad kritēriji nesakrīt, aptuveni pusei pacientu netiktu diagnosticēti AA gadījumi. Papildus izmeklēšana pacientiem ar AA un AML varētu palīdzēt samazināt šos viltus negatīvos AA gadījumus. Līdz ar to nākamais algoritma solis ir izvēlēties papildus diagnostisko metodi, ar precizitāte virs 70%, kas dotu iespēju diferencēt AA no AML. Mūsu pētījumā viena no šādām metodēm bija USG izmeklējums vēdera dobuma orgāniem ar kompresijas testu, kas uzrādīja 71,9% diagnostisko precizitāti. Līdzīga rakstura pētījumā Irānā, kur tika apsekoti 67 pacienti ar sāpēm VLAK un kuriem tika veikta apendektomija, USG izmeklējuma vēdera dobuma orgāniem ar kompresijas testu diagnostiskā precizitāte bija identiska – 72,4% [Nasiri et al., 2012]. Savukārt, citā prospektīvā pētījumā USG izmeklējuma precizitāte sasniedza 92,9%, nosakot stingrus USG kritērijus [Toprak et al., 2014]. Šī darba metodikā nosakot USG kritērijus AA gadījumā, kā galvenie tika noteikti, ka aklās zarnas piedēkļa ārējam šķērsdiametram būtu jābūt ≥ 7 mm, aklās zarnas piedēkļa sienas biezumam būtu jābūt ≥ 2 mm un tārpveida piedēklis nevar būt saspiežams kompresijas testa laikā. Tomēr veiktā pētījuma rezultātā USG izmeklējuma precizitāte bija zemāka. Līdz ar to varam secināt, ka VSIA BKUS veiktie USG izmeklējumi vēdera dobuma orgāniem nesniedz precīzus rezultātus. Mūsu pētījumā USG metodes jutība bija tikai 67,7%, specifiskums 76,9% un

precizitāte 71,9%. ASV veiktajā pētījumā, kur tika iekļauti 10 pediatrijas terciārās aprūpes centri, savstarpēji salīdzinot USG izmeklējumu rezultātus bērniem ar aizdomām par AA, tika konstatēts, ka USG metodes jutīgums AA gadījumā bija atkarīgs no izmeklējuma pieejamības diennakts laikā. Slimnīcās, kurās USG tika nodrošināta 24 stundas dienaktī, metodes jutīgums sasniedza 77,7%. Savukārt tajās slimnīcās, kurās USG izmeklējums bija pieejams tikai dienas laikā, USG metodes jutība pazeminājās, uzrādot vairs tikai 51,6% [Mittal et al., 2013]. Ņemot vērā Latvijas situāciju, ka ne visās slimnīcās un arī VSIA BKUS nav pietiekami resursu, lai nodrošinātu 24 stundas diennaktī un 7 dienas nedēļā augstas kvalitātes USG izmeklējumus, kas varētu nodrošināt precīzāku AA diagnostisku. Izmaiņas USG izmeklējuma rezultātos ir atkarīgas arī no tā, cik radiologi ir iesaistīti pacienta USG datu izvērtēšanā un kāda ir katra speciālista individuālā kvalifikācija USG metodes pielietošanā. Šajā pētījumā USG kā individuālu izmeklējuma metodes nozīmību AA gadījumā atklāj ne tikai 70% PPV, bet arī tās diagnostiskās precizitātes pieaugums kombinācijā ar Alvarado skalas rezultātu ≥ 7 ballēm un IL-6 ar robežvērtību serumā $\geq 4,3$ pg/mL, sasniedzot 100% PPV.

Zinātniskajā literatūrā pētījumi, kas analizē AA un AML diferenciālās diagnostikas īpatnības bērniem ir nedaudz, jo pārsvarā AA tiek salīdzināts ar visām citām vēdera dobuma saslimšanām, kam raksturīgas akūtas sāpes VLAK. Atrast atšķirīgo AA un AML diagnostikā un salīdzināt abas saslimšanas ir problemātiskāk, kā salīdzināt AA gadījumus ar citiem neatliekamo vēdera dobuma iekaisuma procesiem. Nepieciešams uzsvērt to, ka AA un AML ir saslimšanas, kas klīniski atdarina viena otru un tajā pašā laikā arī pavada viena otru. Tātad AML var būt sastopams gan kā atsevišķa saslimšana, gan arī kā sekundārs iemesls AA gadījumā, tāpēc arī vizuālās diagnostikas laikā ir sarežģīti to precīzi nodalīt [Macari et al., 2002; Cobben et al., 2000]. Veidojot AA prognozēšanas un rīcības algoritmu Latvijas bērniem, tika ņemtas vērā situācijas, kad USG izmeklējumā vēdera dobuma orgāniem AA un AML

attiecības var būt dažādas, apgrūtinot šo slimību diferenciālo diagnostiku. Gadījumā, kad USG izmeklējumā aklās zarnas piedēkli vizualizēt neizdodas, bet palielināti mezenteriālie limfmezgli ir atrodami, pārliecinoši nevar apgalvot par AA neesamību. Citā situācijā varētu būt, kad USG izmeklējumā tiek vizualizēts neizmainīts aklās zarnas piedēklis un papildus tiek atrasti palielināti apzarņa limfmezgli, arī šajā gadījumā nevar izslēgt iespējamību, ka pacientam nebūs AA. Iegūtie USG rezultāti var būt atkarīgi no to veikšanas laika, piemēram, ja tie ir veikti ļoti agrīni – AA sākuma stadijā. Tā kā klīniskajā praksē var būt ļoti daudz dažādu USG izmeklējumu variāciju pacientiem, kam triju klīnisko kritēriju kombinācija ir izmainīta, līdz ar to svarīgi AA precizēšanā izvēlēties papildu iekaisuma marķieru noteikšanu atkarībā no slimības ilguma.

Analizējot CGSIM atšķirības pacientiem ar AA un AML, tika konstatēts, ka IL-6 un IL-10 koncentrācija statistiski ticami bija lielāka AA gadījumā nekā AML gadījumā, taču ROC analīzes rezultātā statistiski ticama robežvērtība tika noteikta tikai IL-6 rādītājam. Veicot laboratorisko rādītāju korelāciju analīzi pirmajam seruma paraugam, tika atklāts, ka pacientiem ar AA IL-6 korelē ar IL-10, bet pacientiem ar AML šādu iekaisuma marķieru korelāciju nenovēroja. Šajā pētījumā AA grupas pacientiem IL-6 un IL-10 koncentrācija serumā tika konstatēta mediāni 9,4 pg/mL un 6,1 pg/mL, bet pacientiem ar AML IL-6 un IL-10 koncentrācija serumā bija mediāni 3,2 pg/mL. Literatūrā ir atrodami līdzīgi dati, kur minētas šādas robežvērtības citokīniem IL-6 līmenis serumā pacientiem ar nekomplīcētu un komplīcētu AA bija mediāni 14,4 pg/mL līdz 33 pg/mL, bet pacientiem ar nespecifiskām sāpēm vēderā IL-6 koncentrācija bija mediāni 3 pg/mL [Ozguner et al., 2014].

Detalizētāk analizējot atšķirības dažādu laboratorisko rādītāju starpā nekomplīcēta un komplīcēta AA gadījumos, varam secināt, ka no visiem analizētajiem citokīniem pirmajā seruma paraugā IL-6, IL-8 un MCP-1 bija statistiski ticami augstākā koncentrācijā komplīcēta AA pacientu grupā.

Pacientiem ar nekomplicētu AA IL-6 un IL-8 koncentrācija serumā bija mediāni 5,4 pg/mL un 8,0 pg/mL, bet pacientiem ar komplikēta AA šīs koncentrācijas bija mediāni 257,8 pg/mL un 36,2 pg/mL. Iepriekšminētie rezultāti saskan arī ar citiem literatūrā aprakstītajiem pētījuma datiem par IL-6 un IL-8 koncentrāciju izmaiņām nekomplicēta un komplikēta AA gadījumā. IL-6 un IL-8 koncentrācija mediāni 21 pg/mL un 13,5 pg/mL nekomplicēta AA grupā, bet attiecīgi – 122,3 pg/mL un 25,2 pg/mL komplikēta AA grupā [Kharbanda et al., 2011]. Arī promocijas darba rezultātu analizē visbiežāk no CGSIM savratpēji korelēja IL-6 ar IL-8 ($r = 0,6$; $p = 0,000$) un MCP-1 ($r = 0,5$; $p=0,002$). Kādā no publikācijām tiek minēts, ka MCP-1 koncentrācija palielinās dinamikā pēcoperācijas etapā pacientiem ar nekomplicētu AA pēc laparoskopiskas apendektomijas kā pēc konvencionālas apendektomijas, izskaidrojot to ar ogļskābās gāzes kairinājumu un Gr– mikroorganismu ietekmi uz vēderplēves endoteliālām šūnām, kas sekretē MCP-1 [Serour et al., 2010]. Arī šī darba rezultāti atklāja, ka MCP-1 gadījumā tika novērota statistiski ticama atšķirība citokīnu koncentrācijai serumā laika dinamikā (no vienas stundas pirms operācijas līdz 72. pēc ķirurģiskas iejaukšanās). Mūsu pētījumā MCP-1 koncentrācijas izmaiņas serumā tika konstatētas tikai AA gadījumā, taču literatūrā tiek aprakstīti klīniskie novērojumi attiecībā uz MCP-1 sintēzi un koncentrācijas palielināšanos vēdera dobuma šķidrumā [Riese et al., 2004]. Lokāla MCP-1, IL-6 un IL-8 sintēze no vēderplēves endoteliālām šūnām vēdera dobuma šķidrumā ir atbildes reakcija uz Gr– mikroorganismu iedarbību, veicinot pēcoperācijas septisku komplikāciju veidošanos [Riese et al., 2002; Riese et al., 2004]. Tas ir izskaidrojums, kāpēc mūsu pētījumā IL-6, IL-8 un MCP-1 koncentrācijas palielinājās statistiski ticami komplikēta AA gadījumā salīdzinājumā ar nekomplicētu AA.

Ņemot vērā promocijas darbā atklāto CGSIM nozīmi AA diagnostikā, izstrādātajā AA prognozēšanas un rīcības algoritmā, jāņem vērā, ka iekaisuma marķieru noteikšana AA precizēšani ir atkarīga no pacienta slimības ilguma un

iegūtajām koncentrāciju robežvērtībām, kas nošķir nekomplīcēta AA grupas pacientus no komplīcēta AA grupas pacientiem. Tādā veidā pietuvinot AA iespējamību to bērnu vidū, kas neatbilst Alvarado skalas rezultātam ≥ 7 ballēm, $WBC \geq 10,7 \times 10^3/\mu L$ un IL-6 ar robežvērtību $\geq 4,3$ pg/mL. Ne tikai mūsu pētījumā, bet arī citos zinātniskajos pētījumos tiek aprakstīts, ka IL-8 un MCP-1 koncentrācija paaugstinājās agrīni AA gadījumā (no 0. līdz 12. slimības stundai) un turpināja palielināties komplīcēta AA gadījumā līdz 48. slimības stundai [Kharbanda et al., 2011]. Serumā IL-8 ar robežvērtību $\geq 12,3$ pg/mL un MCP-1 ar robežvērtību $\geq 400,2$ pg/mL liecināja par komplīcēta AA klātbūtni, neatkarīgi no saslimšanas ilguma. Savukārt, IL-6 koncentrācijas pieaugums serumā no 13. slimības stundas ar robežvērtību $\geq 39,2$ pg/mL un CRP ar robežvērtību $\geq 8,4$ mg/L apstiprināja komplīcēta AA diagnozi.

Promocijas darbā izvirzītā hioptēze, ka atsevišķu CGSIM koncentrāciju izmaiņas AA un AML gadījumā bērniem no 7 līdz 18 gadiem ir nozīmīgas, lai tās tiktu izmantotas klīniskajā praksē slimnīcu NMPN un ambulatorajā aprūpes etapā, apstiprinājās. Par to liecina pētījumā izstrādātais AA prognozēšanas un rīcības algoritms pacientiem ar AA un AML. Daļēji pierādījās arī otra hipotēze, ka pareizi izvēloties attiecīgo izmeklēšanas metodi kombinācijā ar CGSIM ir iespējams iegūt augstāku metodes diagnostisko precizitāti nekā gadījumā, ja iekaisuma marķieris individuāli tiktu izvēlēts AA un AML diferenciālajā diagnostikā.

Viens no šī pētījuma galvenajiem traucējošajiem faktoriem jeb trūkumiem bija saistīti ar pētījuma izlases noformēšanu jeb atbilstošu gadījumu skaita iekļaušanu, vadoties pēc pētāmās patoloģijas saslimšanas biežuma. Mūsu pētījumā kopsummā tika analizēti 74 pacienti. USG izmeklējums vēdera dobuma orgāniem bija nepieciešams 57 pētījuma pacientiem, bet CGSIM noteikšana pilnībā bija nepieciešama 74 pacientiem. Viens no ierobežojošiem faktoriem pacientu iekļaušanai pētījumā bija vēdera dobuma USG izmeklēšanas pieejamības trūkums laika posmā no pulksten astoņiem vakarā līdz pulksten

astoiņiem no rīta. Otrs faktors bija saistīts ar CGSIM noteikšanu asins paraugos ievērojot pētījuma metodiku un pacientu informēto piekrišanas formu aizpildīšanu. Tā kā pētījumā bija paredzēts papildus iegūt trīs venozos asins paraugus no perifērās vēnas CGSIM noteikšanai dažādos laika intervālos, tad atsevišķos gadījumos bērnu vecāki pārdomāju par savu dalību pētījumā vai arī tam nepiekrita jau sākotnēji. Jāatzīmē, ka venozo asiņu paraugus CGSIM noteikšanai bija iespējams paņemt tikai darba dienās no pulkstens astoiņiem rītā līdz pulkstens pieciem pēcpusdienā, jo pārējās stundās un svētku dienās VSIA BKUS klīniskajā laboratorijā ievāktos pētījuma asiņu paraugus dežūrpersonāla noslogotības dēļ nebija iespējams adekvāti sagatavot un uzglabāt atbilstoši pētījuma protokolam. Pētījuma sākumā tika novērots, ka lielākā daļa paraugi bija nederīgi turpmākai analīzei asiņu hemolīzes dēļ un paaugstinātas uzglabāšanas temperatūras dēļ saldējamā iekārtā. Tādēļ turpmākie asiņu paraugi tika ievākti sākotnēji norādītajos darba laikos.

Vēl kā viens no būtiskiem ierobežojošajiem faktoriem būtu jāpiemin pētījuma pacientu apsekošanas iespējas pēc akūtā ārstēšanas perioda beigām. Šajā pētījumā AML grupas pacienti, izrakstoties no stacionāra, netika aicināti uz apsekošanas vizītēm, lai pilnībā izslēgtu kāda AA gadījuma iespējamību šajā laika periodā. Līdz ar to attālināti ir grūti izdarīt secinājumus par AML kā izolētu saslimšanu visiem AML grupas pacientiem. Tomēr, atsaucoties uz līdzīgu pētījumu Nīderlandē, kur tika salīdzināti AA un AML grupas pacienti un papildus AML pacienti tika apsekoti 3 gadus pēc izrakstīšanās no stacionāra, tika novērots, ka 91,4% gadījumu tika apstiprinājusies AML diagnoze, bet atlikušajiem gadījumiem tika dokumentētas atkārtotas sāpes vēdera un ārstēšana nebija tikusi nozīmēta. Ņemot vērā šādu pētījuma rezultātu, varam prognozēt, ka arī mūsu pētījumā izmaiņas AML grupā netiktu konstatētas.

Lai gan pastāvēt iepriekšminētajiem trūkumiem saistībā ar analizējamās izlases apjomu dažādu iekļaušanas kritēriju dēļ, tomēr veiktais pētījums ir būtisks Bērnu ķirurģijā Latvijā, jo līdz šim CGSIM un to robežvērtības serumā

nav izmantotas kopā ar citām izmeklēšanas metodēm AA gadījumā, lai uzlabotu AA diagnostisko precizitāti

Bērnu ķirurgi ir ieinteresēti atrast optimālas izmeklēšanas metodes bērniem ar aizdomām par AA, lai samazinātu nediagnosticētu AA gadījumus un AA komplikācijas, kā arī samazinātu negatīvu apendektomiju skaitu Latvijā.

5. SECINĀJUMI

1. Triju gadu periodā no kopējā VSIA BKUS ārstēto pacientu skaita 0,6% gadījumu ($n = 688$) bija pacienti ar AA un 0,3% gadījumu ($n = 310$) – ar AML. Šajā laika periodā Latvijā saslimstība ar AA vidēji samazinājusies par 2%, tomēr saslimstība ar AML ir pieaugusi vidēji par 5,8%.

2. Pirmreizējo hospitalizācijas gadījumu analīzē VSIA BKUS pacientiem (0-18 gadi) ar aizdomām par AA (2010. – 2013.) 76,2% gadījumos tika konstatēta iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu nesakritība.

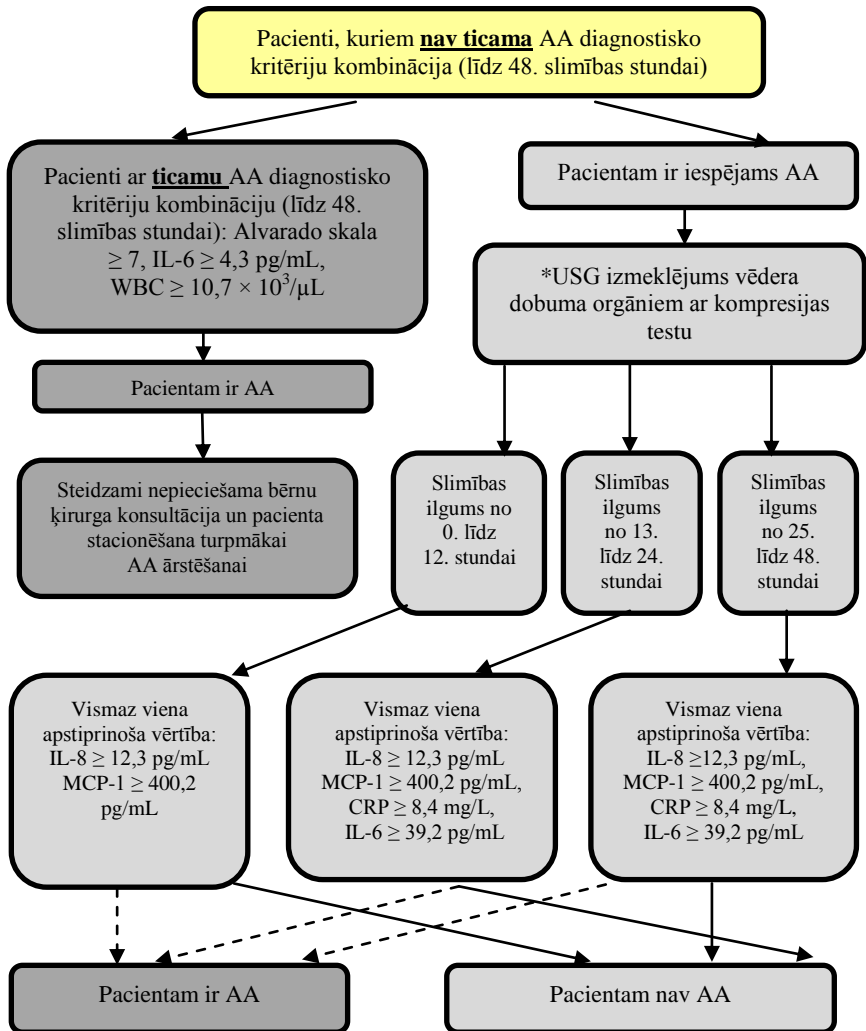
3. Alvarado skalas rezultāts ≥ 7 ballēm ir nozīmīgs AA un AML diferenciālajā diagnostikā bērniem vecumā no 7 līdz 18 gadiem, diagnostiskās skalas izmantošana ir ieteicama slimnīcu NMPN un ambulatorajā aprūpes etapā.

4. Nozīmīgākais CGSIM AA un AML diferenciālajā diagnostikā ir IL-6 ar robežvērtību $\geq 4,3$ pg/mL. Augstāka CGSIM koncentrācija vērojama komplikēta AA gadījumos salīdzinājumā ar nekomplētu AA, un tādi CGSIM kā IL-6 ar robežvērtību $\geq 36,2$ pg/mL, IL-8 ar robežvērtību $\geq 12,3$ pg/mL un MCP-1 ar robežvērtību $\geq 400,2$ pg/mL liecina par komplētu AA.

5. Klīniski biežāk slikta dūša, vemšana, pasīva vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence un pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi tiek novēroti bērniem ar AA nekā bērniem ar AML. Pacientiem ar Alvarado skalas rezultātu ≥ 7 ballēm būtu jānovērtē vienlaicīgi ar laboratoriskajiem rādītājiem, ņemot vērā šo rādītāju robežvērtības – $WBC \geq 10,7 \times 10^3/\mu L$ un $IL-6 \geq 4,3$ pg/ml. Pacientiem, kuriem neizpildās ticama triju AA diagnostisko kritēriju kombinācija (Alvarado skala ar rezultātu ≥ 7 ballēm, $WBC \geq 10,7 \times 10^3/\mu L$ un $IL-6 \geq 4,3$ pg/mL) ir jāveic USG izmeklējums vēdera dobuma orgāniem ar kompresijas testu.

6. Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem ir izstrādāts Latvijas apstākļiem piemērots AA prognozēšanas un rīcības algoritms bērniem ar AA un AML no 7 – 18 gadiem slimnīcu NMPN un ambulatoram aprūpes etapam.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS



Paskaidrojumi: AA – akūts apendicīts; AML – akūts mezenteriais limfadenīts; Slimības ilgums – no sūdzību parādīšanās brīža līdz ārsta pirmajai apskatei ārstniecības iestādē; * USG izmeklējums vēdera dobumam ar atbilstoši AA kritērijiem: aklās zarnas piedēkļa šķērsdiametrs ≥ 7 mm, sieniņas biezums ≥ 2 mm, tārpveida piedēklis nav saspižams caur vēdera priekšējo sienu

-----> pacientam ir AA, ar nosacījumu, ja apstiprinās vismaz viena vai vairākas iekaisuma marķieru robežvērtības;

→ pacientam nav AA, ar nosacījumu, ja nav neviena apstiprinoša iekaisuma marķiera robežvērtība

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abbas SM, Smithers T, Truter E. What clinical and laboratory parameters determine significant intra abdominal pathology for patients assessed in hospital with acute abdominal pain? *World J Emerg Surg* 2007;2:26.
2. Bachur RG, Hennelly K, Callahan MJ, Chen C, Monuteaux MC. Diagnostic imaging and negative appendectomy rates in children: effects of age and gender. *Pediatrics* 2012;129(5):877-884.
3. Brătucu E, Lazar A, Marincaș M, Daha C, Zurac S. Aseptic mesenteric lymph node abscesses. In search of an answer. A new entity? *Chirurgia (Bucur)* 2013;108(2):152-160.
4. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA* 2007;298(4):438-451.
5. Centrālās statistikas pārvaldes datu bāzes: Iedzīvotāju ilgtermiņa migrācija // http://data.csb.gov.lv/pxweb/lv/Sociala/Sociala__ikgad__iedz__migr/IB0010.px/table/tableViewLayout1/?rxid=cdbc978c-22b0-416a-aacc-aa650d3e2ce0 (sk.15.04.2015.).
6. Centrālās statistikas pārvaldes datu bāzes: Pastāvīgo iedzīvotāju skaits un vecuma struktūra gada sākumā (pa 5 gadu vecuma grupām) // http://data.csb.gov.lv/pxweb/lv/Sociala/Sociala__ikgad__iedz__iedzskaitis/IS0022.px/table/tableViewLayout1/?rxid=cdbc978c-22b0-416a-aacc-aa650d3e2ce0 (sk. 15.04.2015.).
7. Cobben LP, Otterloo AM, Puylaert JB. Spontaneously Resolving Appendicitis: Frequency and Natural History in 60 Patients. *Radiology* 2000; 215(2):349-352.
8. Dingemann J, Ure B. Imaging and the use of scores for the diagnosis of appendicitis in children. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22(3):195-200.
9. Dinu CA, Moraru D. The etiological aspects of acute abdominal pain in children. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011;115(4):1018-1023.
10. Eglīte P. Demogrāfiskā situācija un attīstības prognoze. Rīgas attīstības plāna 2006.-2018. gadam apakšprojekts. – Rīga: LZA Ekonomikas institūts, 2003. - 9.-12., 115.-121. lpp.
11. Groselj-Grenc M, Repse S, Dolenc-Strazar Z, Hojker S, Derganc M. Interleukin-6 and lipopolysaccharide-binding protein in acute appendicitis in children. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67(2):197-206.
12. Groselj-Grenc M, Repse S, Vidmar D, Derganc M. Clinical and laboratory methods in diagnosis of acute appendicitis in children. *Croat Med J* 2007;48(3):353-361.
13. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ* 2006;333:530-534.
14. Indāns I. Trešo valstu augsti kvalificēts darbspēks. Starptautiskā pieredze un Latvijas situācija. – Rīga: Latvijas Universitāte, 2010. - 3.-7. lpp.
15. Kang JY, Hoare J, Majeed A, Williamson RC, Maxwell JD. Decline in admission rates for acute appendicitis in England. *Br J Surg* 2003;90(12):1586-1592.
16. Kim JH, Kang HS, Han KH, Kim SH, Shin KS, Lee MS, Jeong IH, Kim YS, Kang KS. Systemic classification for a new diagnostic approach to acute abdominal pain in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17(4):223-231.

17. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Clin Epidemiol* 2013;66(1):95-104.
18. Macari M, Hines J, Balthazar E, Megibow A. Mesenteric adenitis: CT diagnosis of primary versus secondary causes, incidence, and clinical significance in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(4):853-858.
19. Memon ZA, Irfan S, Fatima K, Iqbal MS, Sami W. Acute appendicitis: diagnostic accuracy of Alvarado scoring system. *Asian J Surg* 2013;36:144-149.
20. Mittal MK, Dayan PS, Macias CG, Bachur RG, Bennett J, Dudley NC, Bajaj L, Sinclair K, Stevenson MD, Kharbanda AB. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Performance of ultrasound in the diagnosis of appendicitis in children in a multicenter cohort. *Acad Emerg Med* 2013;20 (7):697-702.
21. Myers AL, Williams RF, Giles K, Waters TM, Eubanks JW 3rd, Hixson SD, Huang EY, Langham MR Jr, Blakely ML. Hospital cost analysis of a prospective, randomized trial of early vs interval appendectomy for perforated appendicitis in children. *J Am Coll Surg* 2012;214(4):427-34.
22. Nasiri S, Mohebbi F, Sodagari N, Hedayat A. Diagnostic value of ultrasound and the modified Alvarado scoring system in acute appendicitis. *International Journal of Emergency Medicine* 2012;5:26-30.
23. Ozguner İ, Kızılgün M, Karaman A, Cavusoğlu YH, Erdoğan D, Karaman İ, Aşarlar Ç, Yılmaz E. Are neutrophil CD64 expression and interleukin-6 early useful markers for diagnosis of acute appendicitis? *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(2):179-183.
24. Pogorelič Z, Rak S, Mrkljić I, Jurić I. Prospective validation of Alvarado score and Pediatric Appendicitis Score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2015;31(3):164-168.
25. Riese J, Niedobitek G, Lisner R, Jung A, Hohenberger W, Haupt W. Expression of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 by peritoneal sub-mesothelial cells during abdominal operations. *J Pathol* 2004;202(1):34-40.
26. Riese J, Schoolmann S, Denzel C, Herrmann O, Hohenberger W, Haupt W. Effect of abdominal infections on peritoneal and systemic production of interleukin 6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Shock* 2002;17:361-364.
27. Serour F, Herman A, Babai I, Gorenstein A, Gershon N, Somekh E, Dalal I. Evaluation of a possible inflammatory response after appendectomy for non-perforated appendicitis in children. *Eur J Pediatr Surg* 2010;20(1):29-34.
28. Sikorska-Wiśniewska G, Liberek A, Góra-Gebka M, Bako W, Marek A, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Jankowska A. Mesenteric lymphadenopathy - a valid health problem in children. *Med Wieku Rozwoj* 2006;10(2):453-462.
29. Šurna D., Engēlis A, Pētersons A. Akūts apendicīts bērniem Latvijā laika posmā no 2000. līdz 2009. gadam: epidemioloģiskās situācijas izmaiņu statistiskā analīze. *RSU Zinātniskie raksti. 2. sējums. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2011. - 96.-106. lpp.*
30. Toorenvliet B, Vellekoop A, Bakker R, Wiersma F, Mertens B, Merkus J, Breslau P, Hamming J. Clinical differentiation between acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. *Eur J Pediatr Surg* 2011;21(2):120-123.

31. Toprak H, Kilincaslan H, Ahmad IC, Yildiz S, Bilgin M, Sharifov R, Acar M. Integration of ultrasound findings with Alvarado score in children with suspected appendicitis. *Pediatr Int* 2014;56(1):95-99.

PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES PAR DARBA TĒMU

Publikācijas

1. **A. Zviedre**, Engelis A, Tretjakovs P, Jurka A, Zile I, Petersons A. Role of Serum Cytokines Between Acute Appendicitis and Acute mesenteric Lymphadenitis in Children. *Medicina (Kaunas)*, (ir pieņemts publicēšanai 2015; 51).

2. **Zviedre A.**, Engēlis A., Tretjakovs P., Jurka A., Zīle I., Pētersons A. Different cytokines profiles in children with acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B* 2015;69(6):283-289.

3. **A. Zviedre**, A. A. Engēlis, P. Tretjakovs, A. Pētersons, M. Kakars. Citokīnu grupas seruma iekaisuma mediatoru (CGSIM) dinamiskās svārstības un to nozīme bērniem ar akūtu apendicītu (AAp) un akūtu mezenteriālu limfadenītu (AMLā). *RSU Zinātniskie raksti. - Rīga: RSU, 2012. - 38–44. lpp.*

4. **A. Zviedre**, Engelis A, Kakars M, Petersons A. Potential role of cytokines in children with acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2011(11):130–133.

5. A. Engelis, **A. Zviedre**, Pilmane M, Petersons A. Torsion of the Diverticulum of the appendix. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2011(11):178–179.

Mutiski ziņojumi

1. **A. Zviedre**, A. Engelis, A. Petersons. Diagnostic values of Alvarado scoring system, ultrasound and C – reactive protein in pediatric acute appendicitis. *The 5th Congress of European Academy of Pediatric Societies*, Barselona, Spain, October 17–21, 2014.

2. **A. Zviedre**, A. Engelis, P. Tretjakovs, M. Kakars, A. Petersons. Significance of cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. The 13th EUPSA and 59th BAPS Joint Congress, Rome, Italia, June 13–16, 2012.

Starptautisko konferenču tēzes

1. **A. Zviedre**, A. Engelis, P. Tretjakovs, A. Vīksne, V. Titans, A. Petersons. Laboratory markers in the diagnosis of acute appendicitis in children. Abstract Book – The 16th European Congress of Paediatric Surgery. Slovenia, Ljubljana, June 17–20, 2015. – p. 101.

2. A. Vīksne, Z. Abola, A. Engelis, **A. Zviedre**, A. Petersons. Nonsurgical management of acute nonperforated appendicitis: are the selection criteria evidence based? Abstract Book – The 16th European Congress of Paediatric Surgery. Slovenia, Ljubljana, June 17–20, 2015. – p. 76.

3. **A. Zviedre**, M. Kakar, A. Engelis, A. Petersons. Alvorado scoring system, ultrasound and c-reactive protein in diagnosis of acute appendicitis. Abstract Book – The 18th European Congress of Paediatric Surgery. Dublin, Ireland, June 18–21, 2014. – p. 278.

4. **A. Zviedre**, A. Engelis, A. Petersons. Acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. Abstract Book – The 13th Conference of the Baltic Association of Paediatric Surgeons. Vilna, Lithuania, September 25–28, 2014. – Pp. 28-29.

5. **A. Zviedre**, A. Engelis, P. Tretjakovs, M.Kakar, A. Petersons. Serum level of cytokines allows to differentiate acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. Abstract Book – The 14th congress of the European Pediatric Surgeons' Association. Leipzig, Germany, June 5–8, 2013. – p. 351.

6. **A. Zviedre**, A. Engelis, P. Tretjkovs, M. Kakars, A. Petersons. Significance of cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. Abstract Book – The 13th EUPSA and 59th BAPS Joint Congress. Rome, Italy, June 13–16, 2012. – p. 267.

7. **A. Zviedre**, M. Pegasova, A. Engelis, A. Petersons. Epidemiology, Diagnosis and Treatment aspects of Acute Appendicitis (AP). Abstract Book – XI Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Tallinn, Estonia, May 12–14, 2010. – p. 32.

Latvijas konferenču tēzes

1. **A. Zviedre**, A. Enģelis, A. Pētersons. Citokīnu robežvērtības serumā akūta apendicīta un akūta mezenteriāla limfadenīta diagnostikā bērniem. RSU zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2015, 219. lpp.

2. A. Vīksne, Z. Ābola, A. Enģelis, A. Zviedre, A. Pētersons. Nekomplicēta akūta apendicīta neķirurģiska ārstēšana bērniem. RSU zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2015, 254. lpp.

3. **A. Zviedre**, A. Enģelis, A. Pētersons, Ilze Ose, Agnese Kāposte. Hospitalizācijas gadījumu raksturojums pacientiem ar akūtām aklās zarnas piedēkļa slimībām un akūtu nespecifisku mezenteriālu limfadenītu VSIA Bērnu klīniskā universitātes slimnīcā (2010-2013). VSIA BKUS, RSU un LĀB rīkotā zinātniskajā konference, tēzes, Rīga, 2014, 60. lpp.

4. **A. Zviedre**, A. Enģelis, P. Tretjakovs, A. Pētersons, M. Kakars. Citokīnu koncentrācijas izmaiņas serumā akūta apendicīta un akūta mezenteriāla limfadenīta diagnostikā bērniem. RSU zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2013, 232. lpp.

5. **A. Zviedre**, A. Eņģelis, A. Pētersons, M. Kakars, E. Zarembo, P. Tretjakovs. Citokīnu grupas seruma iekaisuma mediatoru dinamisko svārstību nozīme bērniem ar akūtu apendicītu un akūtu mezenteriālu limfadenītu. RSU zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2012, 237. lpp.

6. **A. Zviedre**, A. Eņģelis, M. Kakars, A. Pētersons. Hronisku vēdersāpju diagnostikas un ārstēšanas algoritms bērniem. RSU zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2011, 247. lpp.

7. **A. Zviedre**, A. Eņģelis, M. Pegasova, A. Pētersons. Akūts apendicīts: epidemioloģijas, diagnostikas un ārstēšanas datu analīze. RSU zinātniskā konference, tēzes, Rīga, RSU, 2010, 234. lpp.

Patents

A. Zviedre, A. Eņģelis, A. Pētersons. Akūta apendicīta prognozēšanas paņēmiens bērniem 7–16 gadu vecumā ar sāpēm vēderā (iesniegts Latvijas Republikas patentu valdē, šifrs P–14–98; 03.12.2014).

PATEICĪBAS

Promocijas darba autore izsaka vislielāko pateicību:

Darba vadītājiem *asociētam profesoram*, bērnu ķirurgam *Arnim Enģelim* un *Dr. biol. profesoram Pēterim Tretjakovam* par padomiem un iedrošināšanu visā doktorantūras studiju un promocijas darba tapšanas laikā.

Rīgas Stradiņa universitātes Bērnu ķirurģijas katedras kolektīvam un, īpaši tās vadītājam *Dr. habil. med. Aigaram Pētersonam*, par draudzīgo atbalstu un vērtīgiem padomiem mana darba izstrādei.

VSIA BKUS slimnīcas klīniskās laboratorijas kolektīvam un, īpaši laborantei *Intai Remņokai* par atsaucību un kopīgu darbu pētnieciskā bioloģiskā materiāla sagatavošanā un arhivēšanā.

Slimību profilakses un kontroles centra Veselības statistikas nodaļas Veselības aprūpes statistiķei *Dr. med. Irisai Zilei* par izturību un patiesi profesionālu palīdzību mana darba izstrādē.

Sirsnīgs paldies manai ģimenei un draugiem par izturību, izpratni un atbalstu pētniecības radošajā procesā.

Promocijas darbs izstrādāts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu (projekta vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/009), kā arī ar papildus finansiālu atbalstu no Valsts pētījuma programmas – VPP projekta Nr. 8., apakšprojekta 8.1. “Bērnu vecuma iedzimto un iegūto slimību prognozēšanas, diagnostikas un ārstēšanas klīniskas, molekulārbioloģiskas un morfofunkcionālas izpētes”