

Astra Zviedre

SERUMA CITOKĪNU PĀRMAIŅAS
AKŪTA APENDICĪTA UN
AKŪTA MEZENTERIĀLA LIMFADENĪTA
GADĪJUMĀ BĒRNIEM

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – bērnu ķirurģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Asociētais profesors **Arnis Eņģelis**
Dr. biol. profesors **Pēteris Tretjakovs**

Rīga, 2016



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



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”

ANOTĀCIJA

Darba mērķis. Analizēt akūta apendicīta (AA) un akūta mezenteriāla limfadenīta (AML) incidences izmaiņas Latvijā (2010. – 2013.) un noskaidrot stacionāra iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu sakritību, kā arī izpētīt citokīnu grupas seruma iekaisuma mediatoru (CGSIM) (epiteliālā augšanas faktora (EGF), interleikīna (IL)-10, IL-12(p70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-8, monocītu hemotakses proteīna 1 (MCP-1), tumora nekrozes faktora alfa (TNF- α)) diferenciāli diagnostisko nozīmi un izvērtēt biomarkieru saistību ar citām diagnostiskām metodēm AA un AML gadījumā bērniem.

Darba metodes. Jaukta tipa prospektīvs gadījuma – kontroles pētījums. Retrospektīvajā daļā tika analizēti dati saistībā ar AA un AML saslimstību Latvijā laikposmā no 2010. līdz 2013. gadam. Retrospektīvi tika veikta analīze arī par pirmreizēji hospitalizētajiem pacientiem (n = 1228) vecumā no 0 līdz 18 gadiem VSIA Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā (VSIA BKUS) ar aizdomām par AA, lai izvērtētu iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu sakritību. Prospektīvajā daļā (01.10.2010. – 01.10.2013.) tika iekļauti 57 pacienti (31 ar AA un 26 ar AML), kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem, papildus izmantojot kontroles grupu (n = 17) CGSIM referento vērtību noteikšanai.

Darba galvenie rezultāti. Laika periodā (2010. – 2013.) bērniem (7–18 gadi) kopējā saslimstība ar AA vidēji samazinājusies par 2%, tomēr saslimstība ar AML ir pieaugusi vidēji par 5,8%. Stacionāra dati atklāja, ka vidēji 76,2% gadījumu tika konstatēta iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu nesakritība pacientiem ar aizdomām par AA vecumā līdz 18 gadiem. Veicot pacientu klīnisko pazīmju salīdzināšanu, slikta dūša, vemšana, pasīva vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence un pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi biežāk bija sastopami AA kā AML gadījumā. Rezultātu analīze saistībā ar CGSIM un pārējām diagnostiskajām metodēm atklāja, ka AA diagnostiskā precizitāte palielinās līdz 89,5%, ja pacienti klīniski tiek novērtēti pēc Alvarado skalas ≥ 7 balles un laboratoriskajiem rādītājiem, ņemot vērā šo rādītāju robežvērtības: $WBC \geq 10,7 \times 10^3/\mu L$ un $IL-6 \geq 4,3 \text{ pg/mL}$. Savukārt, gadījumā, kad pacientam tiek konstatēta Alvarado skalas rezultāts ≥ 7 ballēm, IL-6 ar robežvērtības līmeni serumā $\geq 4,3 \text{ pg/mL}$ un papildus tiek izmantots USG izmeklējums, visu šo kritēriju rezultātā tiek iegūts 100% specifiskums un 100% pozitīvā paredzošā vērtība (PPV), atklājot AA. Analizējot CGSIM koncentrācijas izmaiņas komplikēta un nekomplicēta AA gadījumā, tādu iekaisuma marķieru kā IL-6, IL-8, MCP-1 un CRP paaugstināta koncentrācija konstatēta komplikēta AA gadījumā. Serumā IL-6 ar robežvērtību $\geq 36,2 \text{ pg/mL}$, IL-8 $\geq 12,3 \text{ pg/mL}$ un MCP-1 $\geq 400,2 \text{ pg/mL}$ liecina par komplikēta

AA klātbūtni. Korelācijas analīzē IL-6 atklāja vidēji ciešu savstarpējo saistību ar IL-8 un MCP-1 AA gadījumā.

Secinājumi. CGSIM koncentrācijas ir atšķirīgas AA un AML gadījumos bērniem vecumā no 7 līdz 18 gadiem. Nozīmīgākais CGSIM minēto slimību diferenciālajā diagnostikā ir IL-6, kas kopā ar citām izmeklēšanas metodēm paaugstina AA diagnostisko precizitāti. Izvērtējot bērnus ar AA un AML un nosakot turpmāko AA prognozēšanas un rīcības taktiku, pacientam būtu jānovērtē klīniskais stāvoklis pēc Alvarado skalas ar rezultāta ≥ 7 ballēm kopā 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.

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

SUMMARY

The Aim of the study. To analyse the incidence changes for Acute Appendicitis (AA) and Acute Mesenteric lymphadenitis (AML), and to ascertain the compatibility of hospital admission and discharge diagnosis, as well as to investigate cytokine group serum inflammation mediator (CGSIM), epithelial growth factor (EGF), interleukine (IL)-10 IL-12 (p 70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-8, monocyte hemotaxis protein 1 (MCP-1), tumour necrosis factor α (TNF- α) differential diagnostic value and to evaluate the connection between biomarkers and other diagnostic methods in case of AA and AML in children.

Methods. Mixed type prospective case-control study. In the retrospective part of the thesis, data regarding incidence of AA and AML have been analysed, in time period from year 2010 until year 2013. A retrospective analysis for patients (n = 1228) in the age group from 0 to 18 years during first time hospital admissions Children's Clinical University Hospital with suspicion of AA and admission and discharge diagnosis compatibility has been carried out (01.10.2010 – 01.10.2013). The prospective part of the study includes 57 patients (31 with AA and 26 with AML), that were compatible with the inclusion criteria, with addition of using control group (n = 17) for establishing CGSIM reference value.

The main results of the study. During the time period (2010 – 2013) the incidence of AA in children (7–18 years of age) was on average diminished by 2%, however, the incidence for AML has risen on average by 5.8%. Hospital data revealed, that there is inconsistency of 76.2% of cases admission and discharge diagnosis for patients with suspicion of AA in the age group until 18 years. Comparing the clinical signs of the patients symptoms like nausea, vomiting, abdominal wall rigidity, and rebound tenderness they were more compatible with AA comparing to AML. The results of CGSIM and the rest of diagnostic methods revealed, that the diagnostic accuracy of AA increases to 89.5%, if the patients are clinically evaluated for Alvarado score ≥ 7 and laboratory criteria, taking in account cut-off values of these variables – WBC $\geq 10.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ un IL-6 ≥ 4.3 pg/mL. In the case of Alvarado score being ≥ 7 , IL-6 with cut-off value in serum ≥ 4.3 pg/mL and additional ultrasound examination, combination of these criteria showed a 100% specificity and 100% PPV during precision of AA diagnosis. During analysis of CGSIM concentration changes in case of complicated and uncomplicated AA, inflammation marker, such as IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, increased concentration was established in case of complicated AA. The serum level of IL-6 with cut-off level of ≥ 36.2 pg/mL, IL-8 ≥ 12.3 pg/mL and MCP-1 ≥ 400.2 pg/mL indicates the presence of complicated AA. Correlation analysis of IL-6 revealed a medium close connection between IL-8 and MCP-1 in case of AA.

Conclusions. CGSIM concentration level varies in case of AA and AML in children, age group from 7 to 18 years. The main CGSIM in previously mentioned disease differential diagnosis is IL-6, that, together with other examination methods increases the diagnostic accuracy of AA. Pending clinical evaluation of children with AA and AML and establishing further tactic for prognosis and action of AA, patients should be evaluated using Alvarado score of ≥ 7 together with laboratory findings, taking into account the $WBC \geq 10.7 \times 10^3/\mu L$ un $IL-6 \geq 4.3$ pg/mL. Based on the results of the study, an algorithm suitable for AA prognosis and action in children in age group from 7 to 18 years was established to be used in hospital admission wards and out-patients units.

SATURS

1. Ievads	11
1.1. Problēmas aktualitāte	11
1.2. Darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes.....	12
1.3. Pētījuma zinātniskā novitāte.....	13
1.4. Pētījuma praktiskais pielietojums.....	14
2. Literatūras apskats.....	15
2.1. Akūta apendicīta epidemioloģiskās situācijas raksturojums	15
2.2. AA etioloģija un patoģenēze	16
2.3. AA diagnostikas īpatnības un sarežģījumi	21
2.4. Subjektīvā un objektīvā stāvokļa novērtēšana.....	23
2.5. Diagnostiskās novērtēšanas skalas AA gadījumā.....	23
2.6. Laboratoriskās metodes	27
2.6.1. Hematoloģiskie testi (WBC, ANC).....	27
2.6.2. Akūtās fāzes proteīni.....	28
2.6.3. Citokīnu grupas seruma iekaisuma mediatori (EGF, IL-10, IL-12(p70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α)	29
2.7. Radioloģiskās metodes	32
2.7.1. Ultrasonogrāfijas (USG) izmeklējums vēdera dobuma orgāniem	34
2.7.2. Datortomogrāfijas (DT) izmeklējums vēdera dobuma orgāniem.....	34
2.7.3. Magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējums vēdera dobuma orgāniem	36
2.8. Ķirurģiskā metode	36
2.9. Akūts mezenteriais limfadenīts (AML).....	37
2.9.1. AML epidemioloģija.....	37
2.9.2. AML etioloģija un patoģenēze.....	38
2.9.3. AML diagnostika	39
2.9.3.1. Subjektīvā un objektīvā stāvokļa novērtēšana.....	39
2.9.3.2. Laboratoriskā diagnostika	39
2.9.3.3. Radioloģiskās metodes	40
3. Materiāls un metodes	41
3.1. Pētījuma uzbūve	41
3.2. Literatūras apskata datu atlase.....	41
3.3. Pētījuma subjektu datu atlase	43
3.4. Pētījuma populācija	44
3.5. Laboratorisko datu analīze	47
3.5.1. CGSIM mērījumu noteikšana	47
3.5.2. C reaktīvā proteīna noteikšana (CRP).....	48
3.5.3. Leikocītu noteikšana (WBC).....	48
3.5.4. Leikocītārās formulas / Neitrofīlo leikocītu / Absolūto neitrofīlo leikocītu (ANC) noteikšana.....	49
3.6. Datu statistiskā analīze	49
4. Rezultāti	52
4.1. AA un AML incidence bērniem un izmaiņas laika periodā no 2010. līdz 2013. gadam	52
4.2. Pirmreizējo hospitalizācijas gadījumu raksturojums pacientiem ar aizdomām par AA VSIA BKUS (2010. – 2013.).....	54
4.3. Pētījumā iekļauto pacientu epidemioloģiskie un demogrāfiskie dati	57
4.4. Operācijas datu novērtēšanas rezultāti	59
4.5. Pacientu subjektīvā un objektīvā stāvokļa datu novērtēšanas rezultāti	60

4.6. Laboratorisko datu novērtēšanas rezultāti	62
4.6.1. Leikocītu, absolūto neitrofilo leikocītu un C reaktīvā proteīna novērtēšanas rezultāti	62
4.6.2. CGSIM vērtības AA un AML grupu pacientiem	66
4.6.3. CGSIM vērtības pacientiem ar nekomplicētu un komplicētu AA	71
4.6.4. CGSIM un WBC robežvērtības pacientiem ar AA un AML agrīnā diagnostikā	73
4.6.5. CGSIM un CRP robežvērtības pacientiem ar komplicētu un nekomplicētu AA agrīnā diagnostikā	75
4.7. Radioloģisko izmeklējumu rezultātu novērtēšana	78
4.8. Alvarado skalas pazīmju novērtēšanas dati AA un AML gadījumā	78
5. Diskusija.....	82
6. Secinājumi.....	90
7. Praktiskās rekomendācijas	91
8. Perspektīvie turpmāko pētījumu virzieni	92
9. Literatūras saraksts.....	93
10. Publikācijas un tēzes par darba tēmu	101
11. Pielikumi	104
Pateicības.....	111

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AA	akūts apendicīts
AIRS	<i>Appendicitis Inflammatory Score</i>
AML	akūts nespecifisks mezenteriāls limfadenīts
ANC	absolūtais neitrofilo leikocītu skaits asinīs
APŠ	antigēnu prezentējošā šūna
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
AUC	laukums zem līknes (<i>area under the curve</i>)
CGSIM	citokīnu grupas seruma iekaisuma mediatori
CRP	C reaktīvais proteīns
CSF	koloniju stimulējošais faktors
<i>Cut-off</i> vērtība	robežvērtība / robežlīmenis
DT	datortomogrāfija
EGF	epiteliālais augšanas faktors (<i>epithelial growth factor</i>)
FN	nepareizi / viltus negatīvs
FP	nepareizi / viltus pozitīvs
GCSF	granulocītu koloniju stimulējošais faktors
Gr-	<i>Gram</i> negatīvi mikroorganismi
Gr+	<i>Gram</i> pozitīvi mikroorganismi
IL-10	interleikīns 10
IL-12p(70)	interleikīns 12p(70)
IL-17	interleikīns 17
IL-1 β	interleikīns 1 beta
IL-4	interleikīns 4
IL-6	interleikīns 6
IL-8	interleikīns 8
<i>In vivo</i>	dzīvā organismā
INF- α	interferons alfa
kd	kilodaltoni
LPB	lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (<i>Lipopolysaccharide binding protein</i>)
LR	iespējamību attiecība (<i>likelihood ratio</i>)
LR-	negatīvā iespējamību attiecība (<i>negative likelihood ratio</i>)

LR+	pozitīvā iespējamību attiecība (<i>positive likelihood ratio</i>)
MBP	mannozes saistošo proteīnu
MCP-1	monocītu hemotakses proteīns 1 (<i>monocyte chemoattractant protein 1</i>)
mm ³	kubikmilimetrs
MODS	multiorgānu disfunkcijas sindroms
mRNS	matrices ribonukleīnskābe
NK	naturālā killera šūna
NMPN	Neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļa
NPV	negatīvā paredzošā vērtība
PAS	<i>Pediatric Appendicitis Score</i>
PCT	prokalcitonīnu
PPR	patogēnu pazīšanas receptori
PPV	pozitīvā paredzošā vērtība
ROC	pētāmā parametra darbības raksturlīkne (<i>receiver operator characteristics</i>)
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte
SAA	seruma amiloīda A proteīns
SD	standarta novirze (<i>standart deviation</i>)
Sg	segmentkodolainie leukocīti
SIRS	sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms (<i>systemic inflammatory response syndrome</i>)
St	stabiņkodolainie leukocīti
Tc	citotoksiskā šūna jeb CD8+ šūna
Th	līdzētājšūna jeb CD4+ šūna
TI	ticamības intervāls (<i>confidence interval</i>)
TN	pareizi negatīvs
TNF α	tumornekrozes faktors alfa
TP	pareizi pozitīvs
USG	ultrasonogrāfija
VIP	vazoaktīvais intestinālais peptīds
VLAK	vēdera labais apakšējais kvadrants
VSIA BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
WBC	leukocītu skaits asinīs

1. IEVADS

1.1. Problēmas aktualitāte

Par spīti strukturētai valsts terciārās aprūpes sistēmai medicīnā, plaši pieejamām modernām vizuālās diagnostikas metodēm un plaša spektra antibakteriālo līdzekļu izmantošanai 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 iekaisuma procesiem bērnu vecumā ir akūts apendicīts (AA) un akūts mezenteriais 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 pacientu 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 BKUS attiecīgi šajā pašā 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 pēcooperācijas periodā pārciestas komplikētas vēdera dobuma infekcijas dēļ [Myers *et al.*, 2012]. 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 papildu 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.

1.2. Darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes

Pētījuma mērķis

Analizēt AA un AML saslimstības izmaiņas Latvijā (2010. – 2013.) un noskaidrot stacionāra iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu sakritību, kā arī izpētīt CGSIM (epiteliālā augšanas faktora (EGF), interleikīna (IL)-10, IL-12(p70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-8, monocītu hemotakses proteīna 1 (MCP-1), tumora nekrozes faktora alfa (TNF- α) diferenciāli diagnostisko nozīmi un izvērtēt biomarķieru saistību ar citām klīniskām diagnostiskās 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 stacionārā 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 komplicētu un nekomplicētu 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 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.

1.3. Pētījuma zinātniskā novitāte

Pētījumā pirmo reizi Latvijā analizēti AA un AML diagnostiskie dati, kuri 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 (*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 pietiekami jutīga metode kopā ar laboratoriskajiem rādītājiem un ultrasonogrāfijas (USG) izmeklējumiem AA gadījumu agrīnā identificēšanā bērniem.

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.

1.4. 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 atsevišķiem 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 un pacientiem starp nekomplcētu un komplcētu AA. Noteiktas laboratorisko marķieru (leikocītu skaitu (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. 7. nodaļu – Praktiskās rekomendācijas).

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. Akūta apendicīta epidemioloģiskās situācijas raksturojums

Akūtas sāpes vēderā bērniem sastopamas 5-10% no visiem neatliekamajiem stāvokļiem pediatrijā [Kharbanda et al., 2012]. Vienai trešdaļai no pacientiem ar akūtām sāpēm vēderā tiek diagnosticēts akūts apendicīts (AA), tādēļ arī šī saslimšana ir viena no izplatītākajām neatliekamajām ķirurģiskajām slimībām bērniem [Mittal et al., 2013]. ASV otrais biežākais tiesāšanās iemesls pret neatliekamās medicīniskās palīdzības speciālistiem par nepareizu ārstēšanu ir AA bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem [Howell et al., 2010]. Kopumā saslimstība ar AA mazinās, ņemot vērā straujo sociāli ekonomisko uzplaukumu pasaulē no 20. gadsimta otrās puses līdz mūsdienām. Statistiskie dati liecina, ka apendektomiju skaita izmaiņas atkarībā no bērna vecuma 20. gadsimta beigās ir šādas: pirmskolas vecuma bērniem no 3,6/10 000 līdz 1,1/10 000 iedzīvotāju gadā, bērniem, vecuma grupā no 5 līdz 9 gadiem, no 18,6/10 000 līdz 6,8/10 000, bērniem no 10 līdz 14 gadiem no 29,2/10 000 līdz 19,3/10 000 [Gardikis et al., 2011]. No literatūras avotiem zināms, ka ASV gada laikā no stacionāra izrakstās vidēji 59 000 – 77 000 bērni ar diagnosticētu AA [Prendergast et al., 2014; Wray et al., 2013; Elikashvili and Spina, 2012; Kharbanda et al., 2012; Bundy et al., 2007; Kharbanda et al., 2005]. Savukārt Zviedrijā laika posmā no 1965. līdz 1993. gadam 75 850 bērni vecumā no 10 līdz 19 gadiem tika izrakstīti no stacionāra ar diagnozi AA [Cope et al., 2003]. Citā literatūras avotā minēts, ka Zviedrijā gada laikā stacionārā tiek uzņemti 30 000 pacienti ar aizdomām par AA, no kuriem 12 500 pacientiem ir apstiprināta diagnoze un veikta apendektomija [Rubér et al., 2006].

Visbiežāk AA konstatē bērniem vecumā no 10 līdz 17 gadiem [Wray et al., 2013; Memon et al., 2013; Bundy et al., 2007; Saliakellis and Thapar, 2013]. ASV AA incidence šajā vecumā ir 23,3 - 25 gadījumi uz 10 000 iedzīvotāju gadā [Wray et al., 2013; Elikashvili and Spina, 2012]. Publicētie dati par AA incidenci ASV pa vecuma grupām no 1970. līdz 2004. gadam liecina, ka AA incidence pieaug līdz ar bērna vecumu: vecumā līdz 5 gadiem tā ir 2/10 000 personādiem 5/10 000 personādiem – bērniem vecumā no 5 līdz 9 gadiem, 15/10 000 personādiem – bērniem vecumā no 10 līdz 14 gadiem [Aarabi et al., 2011]. Līdzīgas AA incidences svārstības vērojamas arī Ziemeļamerikas ziemeļaustrumu reģionā pa vecuma grupām no 2000 līdz 2006. gadam. Varam secināt, ka AA incidence bērniem, jaunākiem par 5 gadiem, ir 1,7/10 000 personādiem, 8,7/10 000 personādiem – bērniem vecumā no 5 līdz 9 gadiem, 17,1/10 000 personādiem – bērniem vecumā no 10 līdz 14 gadiem [Aarabi et al., 2011]. AA incidence Kanādā (Ontario) bērniem vecumā no 10 līdz 17

gadiem laika posmā no 1991. līdz 1998. gadam attiecīgi 184 un 129 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju gadā [Al-Omran et al., 2003]. Somijā (Helsinki, Turku, Tampere, Kuopio, Oulu) laikposmā no 1987. līdz 2007. gadam AA incidence vecuma grupā no 10 līdz 19 gadiem bija 28-34 gadījumi līdz 16-18 gadījumi uz 10 000 iedzīvotāju gadā [Ilves et al., 2011]. Dānijā, izņemot Grenlandes un Farēru salas, AA incidence laikposmā no 1996. līdz 2004. gadam bija 31,82-22,96/10 000 iedzīvotāju gadā vecuma grupā no 10 līdz 14 gadiem un 25,63-22,36/10 000 iedzīvotāju gadā vecumā no 15 līdz 19 gadiem [Andersen et al., 2009]. Grieķijas ziemeļu daļā (Rietumu Trāķijā) AA incidence laika posmā no 2003. līdz 2009. gadam bija 10,1 gadījumi uz 10 000 bērnu gadā vecuma grupā no 10 līdz 14 gadiem [Gardikis et al., 2011].

Pēc literatūras datiem var spriest, ka risks dzīves laikā saslimt ar AA ir 7-8% [Prendergast et al., 2014; Memon et al., 2013; Ohle et al., 2011]. Visbiežāk saslimstība tiek novērota jauniešiem vecumā no 10 līdz 19 gadiem. [Bernstein et al., 2013; Hryhorczuk et al., 2012; Wray et al., 2013]. Zinātniskajā literatūrā tiek minēts, ka zēniem AA sastopams biežāk: incidences attiecība ir 1,4 pret 1. Risks dzīves laikā saslimt ar AA vīriešiem ir 8,7%, bet sievietēm – 6,7% [Schellekens et al., 2013; Hryhorczuk et al., 2012; Humes and Simpson, 2006; Al-Omran et al., 2003].

Lai gan statistikas dati, kā, piemēram, ASV un atsevišķās Eiropas valstīs atspoguļo AA incidences samazināšanos kopš 1930. gada, tā joprojām ir viena no biežākajām ķirurģiskajām saslimšanām, kam nepieciešama operatīva ārstēšana [Kang et al., 2003].

AA saslimstībā tiek novērotas arī sezonālās īpatnības. Gandrīz visās pasaules valstīs, izņemot Nigēriju un Turciju, AA visaugstākā incidence tiek novērota vasaras mēnešos. Kā galvenie iemesli AA sezonālās īpatnībām tiek minēti ārējie apkārtējās vides faktori: specifiskas zarnu trakta infekcijas, apkārtējās vides piesārņojums, alergēni un ēšanas paradumi [Fares, 2014; Bernstein et al., 2013; Sulu et al., 2010].

Atsevišķos gadījumos tiek novērota arī mirstība ar AA, mūsdienās vidēji no 0,1% līdz 1% gadījumu. Jaundzimušie un zīdaiņi ir visvairāk pakļauti šiem draudiem [Wray et al., 2013].

2.2. AA etioloģija un patoģenēze

Vermiformis latīņu valodā nozīmē „tārpa forma“. Tārpeida piedēklis līdzīgas struktūras ir atrastas tikai cilvēkiem, pērtiķiem, grauzējiem [Smith et al., 2009], kloakainiem un zīdītājiem. Aklās zarnas piedēklis (*Appendix vermiformis*) ir tiešs aklās zarnas (*cecum*) rudimentārs turpinājums, kas atiet uz leju no aklās zarnas sākuma daļas tās kreisajā pusē. Aklās zarnas piedēkļa atvere aklajā zarnā atrodas 2 līdz 4 centimetrus uz leju no līkumainās

un aklās zarnas pārejas vietas (*valva ileocecalis*). Aklās zarnas piedēklis ir tubulāra struktūra ar aklu distālo galu, garums visbiežāk ir aptuveni 4,5 centimetri jaundzimušo vecumā, līdz 9,5 centimetriem pieaugušo vecumā (*Elikashvili and Spina, 2012*). Ārējais diametrs ir 0,5 līdz 1 centimetram (bērniem visbiežāk 0,6 centimetri). Tā sienas uzbūvei ir kopīgas iezīmes ar aklās zarnas sienas uzbūvi, tomēr gareniskās un cirkulārās muskuļu šķiedras novietojas vienmērīgi. Tā forma un novietojums vēdera dobumā ir mainīgi. Izšķir piecus aklās zarnas piedēkļa novietojuma variantus [*Voskis et al., 1975*]:

- Kaudāls novietojums – piedēklis atiet no aklās zarnas mediāli mugurējās daļas un iet virzienā uz mazo iegurni. Tā distālais gals šķērso iegurņa asinsvadus (*vasa iliaca externa, vasa testicularia jeb vasa ovarica*), bet mazajā iegurnī tas var saskarties ar taisno zarnu, urīnpūsli un sievietēm ar labo olnīcu un olvadu. Šajā gadījumā 60% gadījumu bērnu vecumā iekaisums no piedēkļa var pāriet uz mazā iegurņa orgāniem;
- Laterālais novietojums – piedēklis iet virzienā uz cirkšņa saiti (*ligamentum inguinale*). Biežākais variants, kad veidojas 17–20% gadījumu norobežots abscess;
- Mediālais novietojums – piedēklis atiet no aklās zarnas mediāli un novietojas starp zarnu cilpām. Šāds novietojums sekmē iekaisuma izplatīšanos un 17–20% gadījumu var veidoties difūzs peritonīts un abscesi starp zarnām;
- Mugurējais jeb retrocekālais novietojums – tārpveida piedēklis novietojas ascendējošā virzienā aklās zarnas aizmugurē, sasniedzot labo nieri vai aknas. Savukārt piedēkļa retrocekālajam novietojumam papildus izšķir trīs variantus, kas nosaka attiecības ar parietālo vēderplēvi: intraperitoneālais, intramurālais un ekstraperitoneālais variants. Mugurējais tārpveida piedēkļa novietojums sastopams 9–13% gadījumu, apgrūtinot AA diagnostiku un apendektomiju;
- Priekšējais novietojums – piedēklis novietojas uz aklās zarnas priekšējās virsmas. Visretāk sastopamais tārpveida piedēkļa topogrāfiskais variants.

Patoloģiski neizmainītā aklās zarnas piedēkļa sienā ir ievērojams daudzums limfoīdo audu. Bērnu vecumā visbiežāk tos veido T un B limfocītu populācijas [*Neiburger et al., 1976*]. Limfoīdie folikuli aklās zarnas piedēklī attīstās pirmajā dzīves gadā. Lai gan neliela limfoīdo audu atrofija parādās pusaudžu vecumā, aklās zarnas piedēklis turpina pildīt imunoloģisko funkciju visas dzīves garumā [*Dasso et al., 2000*].

Tārpveida piedēkļa funkcija cilvēka organismā nav pilnībā konkretizēta. Viena no teorijām ir piedēkļa aizsargfunkcija kā kopējās imūnās sistēmas funkcijas sastāvdaļa. Tas tiek skaidrots ar piedēkļa stratēģisko izvietojumu tūlīt aiz līkumainās un aklās zarnas pārejas vietas, kad tiek pabeigta barības vielu sagremošana tievajā zarnā un barības atliekas tiek

izsviestas aklajā zarnā [Bazar et al., 2004], tādā veidā veicinot imūnās sistēmas attīstīšanos un nobriešanu [Jackson et al., 2014]. Citas teorijas balstās uz to, ka tārpveida piedēklis kalpo kā droša mājvieta normālai zarnu mikroflorai. Tas atvieglo šo mikroorganismu vairošanos resnajā zarnā, ja gremošanas traktā ir nokļuvis kāds patogēns mikroorganisms [Jackson et al., 2014; Guinane et al., 2013; Randal Bolinger et al., 2007].

Aklās zarnas piedēklis ir viens no vēdera dobuma orgāniem, kurš visbiežāk tiek izmeklēts AA gadījumos, tomēr, par spīti tam, AA etioloģija un patoģenēze vēl arvien nav pilnībā skaidra [Lamps, 2008]. Kopš 1933. gada Kreke (*Krecke*) bija izvirzījis septiņas galvenās hipotēzes jeb teorijas par AA etioloģiju [Arnbjörnsson and Bengmark, 1984]. Viena no tām arī šobrīd eksistē kā galvenā hipotēze, kas saistīta ar aklās zarnas piedēkļa lūmena nosprostojumu un intraluminālā spiediena paaugstināšanos zarnu traktā [Sanda, 2012]. Faktori, kas veicina aklās zarnas piedēkļa nosprostojumu no iekšpuses un sekojošu intraluminālā spiediena paaugstināšanos, ir fēču masas jeb koprolīti, svešķermeņi, nesagremota barība un parazīti [Sullins and Lee, 2014]. Kuņģa zarnu trakta izmeklēšana ar kontrastvielu - bārija sulfātu, kā arī kolonoskopijas procedūra ir veicinošs faktors AA izcelsmē [Sanda, 2010]. Vidēji 20% gadījumu koprolīti tiek konstatēti bērniem ar AA, savukārt 20-30% gadījumu – bērniem ar komplicētu AA. Viena no koprolītu veidošanās teorijām tiek skaidrota ar cilvēka ēšanas ieradumiem, uzturā patērējot šķiedrvielām nabadzīgus produktus [Sullins and Lee, 2014]. Šim riskam pakļautas vairākas rietumu ekonomiski attīstītās valstis. Teoriju par diētas ietekmi uz AA pamato arī tas, ka iedzīvotāji Āfrikā un ASV ziemeļu daļā salīdzinājumā ar iedzīvotājiem Eiropā retāk slimo ar AA, jo viņi uzturā vairāk lieto šķiedrvielām bagātus produktus [Singh and Mariadason, 2013; Sanda, 2010]. Pētot koprolītu klātbūtni un saslimstību ar AA dažādās vecuma grupās, konstatēts, ka bērniem tas tiek konstatēts biežāk nekā pieaugušajiem. Singhs (*Singh*) ar kolēģiem ir izpētījis, ka AA prevalence, kas saistīta ar koprolītu atrašanos aklās zarnas lūmenā, ir augstāka bērniem līdz 17 gadiem nekā pieaugušo vecumā, attiecīgi 29,9% un 13,7%. Līdzīgas tendences tika novērotas arī, analizējot AA perforācijas rezultātus starp vecuma grupām. AA izplatība pie aklās zarnas perforācijas un koprolīta klātbūtnes tika konstatēta 56,1% gadījumu bērniem līdz 17 gadiem, kas bija ievērojami augstāka nekā pieaugušajiem – 27,5% [Singh and Mariadason, 2013]. Taču zinātniskajā literatūrā ir sastopami arī pretrunīgi dati, kas apstrīd teoriju par koprolītiem kā galvenajiem AA izraisītājiem. Arnbjörnsons (*Arnbjörnsson*) ar kolēģiem pētījuma laikā tika mērījis hidrostatisko spiedienu tārpveida piedēkļa lūmenā 24 pacientiem apendektomijas laikā. Eksperimentālā pētījuma laikā tikai 5 pacientiem ar flegmonozu un gangrenozu izmainītu piedēkli tika konstatēts paaugstināts intraluminālais hidrostatiskais spiediens un lūmena obstrukcija [Arnbjörnsson and Bengmark, 1984].

Atsaucoties uz iepriekš minēto, AA primārais iemesls, iespējams, nav tikai koprolīts vai svešķermenis zarnas lūmenā. AA infekcijas sākotnējais iemesls var būt arī kā atbildes reakcija uz kādu no kuņģa zarnu trakta patogēnu tārpveida piedēkļa sienā ar limfātiskā folikulu hiperplāziju, savukārt koprolīts zarnas lūmenā pastiprina infekcijas aktivitāti un piedēkļa perforācijas risku [Arlt et al., 2015]. Limfoīdo audu hiperplāzija ir biežākais obstrukcijas iemesls bērniem, kas cieši ir saistīts ar AA incidenci šajā vecumā [Sullins and Lee, 2014; Jackson et al., 2014; Fares, 2014; Bernstein et al., 2013; Guinane et al., 2013; Singh and Mariadason, 2013]. Galvenā loma tārpveida piedēkļa lūmena sašaurināšanai ir specifiskiem vīrusiem, baktērijām, sēnītēm un parazītiem, kas ar savu ietekmi izsauc lokālu vai ģeneralizētu limfoīdo audu hiperplāziju zarnas sienā un sekundāru piedēkļa lūmena sašaurināšanos [Sullins and Lee, 2014; Sanda, 2012; Sanda, 2010; Lamps, 2010; Lamps, 2008] (skat. 2.2.1. tabulu).

2.2.1. tabula

Specifiskie AA izraisītāji

Vīrusi	Baktērijas	Sēnes	Parazīti
<i>Rubeola</i>	<i>Salmonella sp.</i>	<i>Mucormycosis</i>	<i>Enterobius</i>
<i>Adenovirus</i>	<i>Shigella sp.</i>	<i>Histoplasmosis</i>	<i>Schistosomes</i>
<i>Cytomegalovirus</i>	<i>Yersinia sp. (Y. Enterocolitica, Y. pseudotuberculosis)</i>		<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Epstein-Barr virus</i>	<i>Actinomyces sp.</i>		<i>Balantidium coli</i>
	<i>Campylobacter sp.</i>		<i>Strongyloides stercoralis</i>
	<i>Clostridium (Clostridium difficile)</i>		<i>Toxoplasma</i>
	<i>Mycobacteria (M. Tuberculosis, M. atypical)</i>		<i>Cryptosporidium</i>
	<i>Rickettsia rickettsii</i>		<i>Echinococcus</i>
			<i>Trichuris sp.</i>
			<i>Ascaris sp.</i>

Avots: [Lamps et al, 2008]

Papildus faktori, kas rada iekaisīga rakstura izmaiņas aklās zarnas piedēklī un ietekmē to no ārpuses, ir saaugumi vēdera dobumā, vēdera dobuma trauma un mazā iegurņa iekaisuma slimības. Zinātniskajā literatūrā ir analizēti arī dati par apkārtējās vides piesārņojuma ietekmi uz aklās zarnas piedēkļa iekaisīgām izmaiņām [Sanda et al., 2010].

Infekciju izpausmes smagums gremošanas traktā lielā mērā ir saistīts ar pastiprinātu higiēnas jeb sanitāri epidemioloģisko piesardzības pasākumu ievērošanu. Šādos apstākļos gremošanas trakta gļotādai tiek liegta sensibilizācija ar iespējamiem apkārtējās vides patogēniem mikroorganismiem, lai tie ar dabīgās imunitātes palīdzību tiktu atpazīti un

iznīcināti brīdī, kad tie atkārtoti nonāk cilvēka organismā. Pakļaujot apkārtējo vidi nosacīti steriliem apstākļiem, cilvēka normālā gremošanas trakta mikroflora nespēj aizsargāt to no potenciāli patogēno baktēriju invāzijas un limfoīdo foliķu hiperplāzijas aklās zarnas piedēkļa sienā, līdz ar to palielinot saslimstību ar AA [Sanda et al., 2010]. Zarnu mikrofloras ietekmē mainās gremošanas trakta imūnās sistēmas audi, šūnu un vielu molekulārā uzbūve sākot jau no agras bērnības līdz pusaudžu vecumam [Round and Mazmanian, 2010].

Aizvien biežāk tiek pētīta AA imunoģenētika un imunopatoģenēze [Antal, 2009; Osterberg et al., 2004; Rivera-Chavez et al., 2003]. Tā kā AA galvenais iemesls ir aklās zarnas piedēkļa lūmena nosprostošanās, šī iemesla dēļ tārpveida piedēkļa iekšienē parādās patoloģiskas izmaiņas. Obstrukcijas rezultātā lūmenā sāk vairoties baktērijas un pieaug gļotu sekrēcija. Procesam turpinoties, paaugstinās intraluminālais spiediens, veidojās venozā un limfātiskā stāze un zarnu sieniņā parādās lokāla audu tūska. Piedēkļa intraluminālā spiediena paaugstināšanās rada mikrocirkulācijas traucējumus gļotādā ar sekojošu čūlu veidošanos un epitēlija destruktiju kā arī baktēriju invāziju. Visu iepriekšminēto faktoru darbības rezultātā aklās zarnas piedēkļa sienā veidojas iekaisuma process ar iekaisuma šūnu infiltrāciju, kas noved pie zarnas gangrēnas un perforācijas [Jackson et al., 2014; Sullins and Lee, 2014].

Patoloģiski izmainītam aklās zarnas piedēklim izšķir vairākas akūta iekaisuma histoloģiskās formas [Lamps et al., 2008; Montgomery and Torbenson, 2005; Sesia et al., 2013]:

- Katarāls – iekaisums lokalizēts tikai gļotādā un zemgļotādā. Neitrofilo leukocītu infiltrācija gļotādā ar iniciālu čūlu veidošanos gļotādas epitēlijā.
- Flegmonozs – iekaisums lokalizēts gļotādā, zemgļotādā un muskulārajā slānī. Palielinās neitrofilo leukocītu infiltrācija šajos slāņos, parādās mikroabscesi muskulārā slānī.
- Gangrenozs – iekaisums lokalizēts visos tārpveida piedēkļa sienas slāņos un apzarnī. Progresējoša leukocitāra un eozinofila infiltrācija, atsevišķi nekrozes perēkļi ar baktēriju kolonijām, petēhijas un trombozēti asinsvadi gļotādā, zemgļotādā, muskulārajā un serozajā slānī. Nekrožu vietās saskatāmas mikroperforāciju vietas.
- Perforatīvs – iekaisums lokalizēts visos tārpveida piedēkļa sienas slāņos, tikai ar plašākiem nekrozes perēkļiem un nekrožu vietās saskatāmas makroperforāciju vietas.
- Neiroģēns – nervu šķiedru proliferācija aklās zarnas piedēkļa gļotādas un zemgļotādas slānī ar pastiprinātu neuropeptīdu (substance P un vazoaktīvo intestinālo peptīdu (VIP)) aktivitāti.

AA gadījumā tiek identificētas dažādas mikrobu kultūras. Tās pamatā veido zarnu mikrofloru, kas sastāv no aerobiem, anaerobiem un *Gram* negatīviem (Gr-) mikroorganismiem, un caur novājināto tārpveida piedēkļa mukozo barjeru nonāk zarnas sienas limfātiskajā sistēmā. Dažu mikroorganismu kā, piemēram, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus sp.*, *Enterobacter cloacae* *Eubacterium spp.*, *Clostridium sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Fusobacterium nucleatum* translokācija ierosina dabiskās imunitātes atbildes reakcijas [Arlt *et al.*, 2015]. Dabiskā jeb nespecifiskā imunitāte nodrošina patogēno mikroorganismu identificēšanu ar patogēnu pazīšanas receptoriem (PPR) uz saimnieka fagocītiem (monocītiem, makrofāgiem, dendrītiskajām šūnām, naturālām killera šūnām (NK), epitēlijšūnām un tuklajām šūnām). Antigēna prezentējošās šūnas (APŠ) (dendrītiskās šūnas, makrofāgi un B šūnas) uz savas virsmas ar PPR saista mikrobus un veicina adhezīvo molekulu un iekaisuma citokīnu producēšanu. Vienlaikus APŠ aktivē T un B limfocītus, un notiek adaptīvās jeb specifiskās imunitātes aktivācija (humorālā un celulārā imunitāte) [Čerņevskis *et al.*, 2012; Bochud *et al.*, 2007].

2.3. AA diagnostikas īpatnības un sarežģījumi

AA diagnostika galvenokārt balstās uz klīniskā stāvokļa novērtēšanu, laboratoriskiem un radioloģiskiem izmeklējumiem. AA diagnostisko precizitāti ietekmē dažādi faktori. Noteicošie faktori AA diagnostikā ir aklās zarnas piedēkļa dažādās anatomiskās īpatnības un pacienta vecums slimības brīdī. Dažādie tārpveida piedēkļa novietojuma varianti vēdera dobumā biežāk sastopami bērnu nekā pieaugušo vecumā. Jaunākiem bērniem aklās zarnas kupols kopā ar aklās zarnas piedēkli var lokalizēties augstu laterālajā kanāla vai zemaknu telpā. Šādas individuālās tārpveida piedēkļa novietojuma īpatnības vēdera dobumā ir saistītas ar kuņģa zarnu trakta rotācijas traucējumiem embrionālā periodā. Jaundzimušo un zīdaiņa periodā lielākajā daļā gadījumu zarnu rotācijas traucējumi ir saistīti ar *Ladd* sindromu. Sindroma pamatā ir nepabeigta resnās zarnas rotācija un divpadsmitpirkstu zarnas daļējs nosprostojums ar *Ladd* saiti jeb embrionāliem saaugumiem starp aklās zarnas kupolu un vēdera dobuma labo laterālo sienu. Aklās zarnas kupols šādā situācijā atrodas zemaknu rajonā labajā pusē. Pārdalot *Ladd* saiti un likvidējot kuņģa zarnu trakta necaurejamību, tārpveida piedēklis izmaina savu topogrāfiju un novietojas vēdera dobumā kreisajā pusē, liesas leņķa rajonā. Likumsakarīgi, ka šādas aklās zarnas topogrāfiskās īpatnības var radīt diagnostiskus sarežģījumus AA gadījumā. Bērna vecums, dažādi aklās zarnas piedēkļa novietojumi vēdera dobumā un atipiska AA klīniskā gaita kopumā rada paaugstinātu risku AA komplikācijām.

Aklās zarnas perforācija ar difūzu peritonītu, periapendikulāru infiltrātu vai abscesa veidošanos ir galvenās AA komplikācijas. SIRS un MODS ir nopietnākie un smagākie organisma stāvokļi, kādus rada nediagnosticēts, ieildzis intraabdominālās komplicētās infekcijas fons. Tie ir galvenie nesavlaicīga AA diagnostiskie kritēriji un letalitātes rādītāji populācijā. 57% gadījumu novēlota AA diagnostika ir konstatēta bērniem, jaunākiem par 6 gadiem [*Elikashvili and Spina, 2012*].

Neatliekamās palīdzības speciālistiem AA atpazīšana bērnu vecumā ir atbildīgs moments, jo bieži jāreķinās ar kļūdīgu, novēlotu izrakstīšanās diagnozi un AA perforācijas draudiem [*Saliakellis and Thapar, 2013*]. Visā pasaulē speciālistu, kas ikdienā sastopas ar AA diagnostikas un ārstēšanas problēmām, galvenais mērķis ir samazināt aklās zarnas perforācijas risku un samazināt negatīvu apendektomiju skaitu. Šīs divas nostādnes arī atspoguļo AA diagnostikas un ārstēšanas kvalitāti. AA perforācijas risks jaunākiem pacientiem ir lielāks nekā gados vecākiem bērniem. Aklās zarnas piedēkļa perforācija sastopama līdz pat 82% gadījumu bērniem, jaunākiem par 5 gadiem, pusaudžiem - 10-20% gadījumu, bet zīdaiņiem to novēro pat līdz 100% gadījumu [*Sullins and Lee, 2014; Singh et al., 2014; Wray et al., 2013; Elikashvili and Spina, 2012; Türkyilmaz et al., 2006*]. Literatūrā tiek pētīti dažādi riska faktori, kas palielina AA perforāciju risku. Galvenie analizētie riska faktori, kas ietekmē iekaisuša aklās zarnas piedēkļa perforāciju, ir: vecums, dzimums, rase, novēlota diagnozes konstatācija, pacienta sociāli ekonomiskais stāvoklis, stacionāra noslodze, koprolītu klātbūtne piedēkļa lūmenā un hematoloģijas izmeklējumos paaugstināts neitrofilo leikocītu skaits un CRP koncentrācija [*Singh et al., 2014*]. Novēlota AA diagnozes konstatācija saistīta ar pacientu slimības ilgumu. ASV veiktajā pētījumā tika norādīts, ka aklās zarnas piedēkļa perforācijas risks AA gadījumā ir mazāks vai vienāds ar 2%, ar nosacījumu, ja slimības ilgums ir mazāks par 36 stundām. Slimojot ilgāk par 36 stundām, perforācijas risks palielinās par 5% ik nākamajās 12 stundās [*Bickell et al., 2006*]. Pēc pieciem gadiem ASV pētnieki, prospektīvi iekļaujot pacientus vecumā no 3 līdz 18 gadiem, konstatēja, ka AA perforācijas risks pieaug lineāri no 10% pie 18 stundu saslimšanas ilguma līdz 44% pie 36 stundu slimības ilguma [*Narsule et al., 2011*]. Laiks, ko pacients pavada stacionārā līdz diagnozes precizēšanai un ārstēšanas uzsākšanai, neietekmē AA perforācijas risku [*McCartan et al., 2010*]. Tādēļ pacientam, kurš stacionārā nonācis ar aizdomām par AA, ir jānodrošina adekvāta rehidratācija un atsāpināšana, lai gadījumā, ja pacientam tiktu indicēta operācija, slimnieks būtu sagatavots operācijai un tiktu novērsta pēcoperācijas komplikācijas.

2.4. Subjektīvā un objektīvā stāvokļa novērtēšana

Pacienta subjektīvā stāvokļa novērtējums ir precīza anamnēzes datu ievākšana par slimības ilgumu, sāpju lokalizāciju un migrāciju, cietas un šķidras barības tolerēšanu enterālā ceļā, vēdera izejas un urinācijas traucējumiem. Pacientiem vecumā no 7 līdz 18 gadiem anamnēzes datu ievākšana ir pietiekami objektīva, jo šajā vecumā bērni spēj nodibināt verbālu kontaktu ar ārstu un spēj interpretēt savu subjektīvo stāvokli. Pirmskolas un skolas vecuma bērni ar akūtu apendicītu saslimst pēkšņi. Uzvedība lielākoties ir neizmainīta, bet svarīgākais un pirmais simptoms ir vēdera sāpes, kas visbiežāk pirmajās saslimšanas stundās lokalizējas pakrūtē, bet, procesam progresējot, pārvietojas uz vēdera labo flangu. Arī vecākiem bērniem apetīte ir viegli pazemināta, pievienojas nelabums un vienreizēja vai divreizēja vemšana. Ķermeņa temperatūra ir subfebrila. Vēdera izejai raksturīgi aizcietējumi, ja iekaisušais aklās zarnas piedēklis neatrodas mazajā iegurnī. Aptuveni pirmās 24 līdz 36 stundas slimnieka vispārējais stāvoklis nav būtiski izmainīts. Pacienta objektīvā stāvokļa galvenie simptomi, kas tiek novērtēti AA gadījumā, ir palpators vēdera labā apakšējā kvadranta (VLAK) jutīgums, aktīva vai pasīva vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence, palpators jutīgums rektālās izmeklēšanas laikā un dažādi vēderplēves kairinājuma simptomi (Psoas simptoms, Rovzinga simptoms, pozitīvas atlaišanas, apklauvēšanas sāpes) [Andersson, 2004; Bundy et al., 2007]. Objektīvi skolas vecuma bērniem konstatē sāpīgumu ileocekālijā apvidū, kam seko lokālas vai difūzas vēderplēves kairinājuma parādības jeb atlaišanas sāpes [Pētersons, 2005]. Viens no iemesliem, kāpēc bērniem AA diagnostika mūsdienās vēl arvien ir novēlota, ir kāda raksturīgā simptoma trūkums. ASV tika veikts pētījums, kura mērķis bija atklāt klīniskos simptomus bērniem ar akūtu apendicītu. Tika iegūti šādi rezultāti: 83% gadījumu novēroja drudža trūkumu, 68% gadījumu – Rovzinga simptoma trūkumu, 64% gadījumu – normālu vai pastiprinātu zarnu peristaltiku, 52% gadījumu – atlaišanas sāpju trūkumu, 50% gadījumu – nebija sāpju migrācijas, 83% gadījumu – pēkšņs sāpju sākums, 40% gadījumu – normālu apetīti, 32% gadījumu – lokalizētu sāpju trūkumu. 44% gadījumu ar pierādītu apendicītu bija 6 vai vairāk atipiski simptomi [Becker et al., 2007].

2.5. Diagnostiskās novērtēšanas skalas AA gadījumā

AA diagnostika pamatā balstīta uz pacienta klīniskā stāvokļa novērtēšanu, kas ietver anamnēzi un fizikālo izmeklēšanu. AA raksturīga atipiska klīniskā gaita, ko nosaka dažādi aklās zarnas piedēkļa novietojuma varianti vēdera dobumā. Mēģinot uzlabot AA diagnostisko precizitāti, klīnicisti mēģinājuši izgudrot un praksē pārbaudīt atsevišķas slimības

prognozēšanas skalas. Šobrīd ir izpētīts, ka piemērotākā metode AA klīniskās gaitas novērtēšanai ir AA novērtēšanas sistēma jeb skala [Sullins and Lee, 2014]. Šāda objektīva AA klīniskās gaitas novērtēšana ir balstīta uz anamnēzi, fizikālo un laboratorisko izmeklēšanu un dod iespēju speciālistam izvērtēt pacienta iespējamo AA saslimšanas risku. Rezultātā pacientu ar zemu AA saslimšanas risku iespējams izrakstīt no stacionāra turpmākai ambulatorai uzraudzībai. Pacientam ar vidēju AA saslimšanas risku, iespējams, būtu jāplāno papildu izmeklējumi, turklāt pacientam ar augstu AA saslimšanas risku būtu nepieciešama ķirurga konsultācija.

Alvarado skala ir viena no visnenākajām un visvairāk modificētākajām klīniskā stāvokļa novērtēšanas sistēmām pacientiem ar akūtām sāpēm vēderā AA saslimšanas riska izvērtēšanai [Nasiri et al., 2012; Macklin et al., 1997]. Vēsturiski 1986. gadā A. Alvarado pirmo reizi publicēja savus retrospektīvi analizētos datus par 305 pacientiem ar akūtām sāpēm vēderā un aizdomām par AA. Pētījumā tika noskaidroti astoņi jutīgākie klīniskie parametri AA gadījumā, un katrs parametrs tika novērtēts ar vienu vai divām ballēm atkarībā no tā diagnostiskās vērtības (skat. piel. Nr. 3). Trīs subjektīvie simptomi (slikta dūša, vemšana un sāpju migrācija), trīs objektīvie simptomi (VLAK jutīgums, pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi un paaugstināta aksilārā ķermeņa temperatūra $> 37,3^{\circ}\text{C}$) un divi laboratoriskie simptomi (leikocitoze $> 10 \times 10^3 \mu\text{L}$ un leukocītu novirze pa kreisi (neitrofilo leukocītu skaits $> 75\%$)) tika apvienoti Alvarado sistēmā [Shogilev et al., 2014; Drake and Flum, 2013]. Skalas maksimālā vērtība tika pieņemta 10 balles. Saderība ar AA tika vērtēta ar skalas rezultātu 5 līdz 6 balles, kad pacients būtu stacionējams novērošanai. Skalas rezultāts 7 līdz 8 balles norādīja, ka pacientam ir iespējams AA un pacientam būtu apsverama apendektomija. Savukārt, ja skalas rezultāts tiktu novērtēts ar 9 līdz 10 balles, tad pacientam ir AA un veicama apendektomija.

Sākotnēji Alvarado skala tika raksturota kā relatīvi jutīga un specifiska AA diagnostikas metode pieaugušajiem ar sūdzībām par akūtām sāpēm VLAK un ar diagnostisko precizitāti pārliecinoši vīriešu vidū [Alvarado, 1986]. Sākot no 1990. gada, tika pētīta arī Alvarado skalas atbilstība bērnu izmeklēšanā, lai izvērtētu tās nozīmi AA diagnostikā [Ebell and Shinholser, 2014; Kulik et al., 2013]. Kādā no sistemātiskajiem pārskatiem tika analizēta Alvarado skalas nozīme pie dažādām tās robežvērtībām vīriešiem, sievietēm un bērniem. Tika noskaidrots, ka Alvarado skala ar robežvērtību 5 balles ir jutīgs diagnostisks rādītājs bērniem ar aizdomām par AA, sasniedzot 99% jutīgumu [Shogilev et al., 2014; Ohle et al., 2011]. Citā sistemātiskajā pārskatā, kas publicēts 2012. gadā, tika analizēti dati no publikācijām, kur tika izvērtēta Alvarado skalas diagnostiskā vērtība bērniem AA gadījumā. Rezultāti atspoguļoja, ka Alvarado skalai robežās no 7 līdz 10 ballēm raksturīgs jutīgums no 72% līdz 92%, bet

specifiskums – no 64,4% līdz 82% [Heineman, 2012]. Savukārt, kādā Pakistānas pētījumā Alvarado skala ar robežvērtību 6 balles tika novērtēta ar 60% jutīgumu pacientiem no 10 līdz 20 gadiem [Memon et al., 2013]. Lai cik dažādi nebūtu pētījumu rezultāti par Alvarado skalas robežvērtību ietekmi uz konkrētas taktikas izvēli AA gadījumā, ir atklāts, ka Alvarado skala ar robežvērtību, zemāku par 4 ballēm, dod iespēju ārstam izrakstīt pacientu no stacionāra, bet robežvērtība, lielāka par 7 ballēm, norāda par iespējamu AA klātbūtni [Ebell and Shinholser, 2014; Shogilev et al., 2014; Schellekens et al., 2013; Bundy et al., 2007]. Pacienti, kam NMPN ir izteiktas aizdomas par AA un novērtēti ar Alvarado skalas vērtību 5 līdz 7 balles, būtu turpmāk papildus jāizmeklē un jānovēro stacionārā līdz galīgās diagnozes precizēšanai [Toprak et al., 2014; Heineman, 2012; Rezak et al., 2011]. Šādi papildu izmeklējumi varētu novērst viltus pozitīvus AA gadījumus reproduktīvā vecuma meitenēm, jo Alvarado skala ir diagnostiski precīzāka vīriešiem [Macklin et al., 1997]. Alvarado skalas diagnostiskā precizitāte AA gadījumā ir atkarīga arī no slimības ilguma. Šādas statistiski ticamas sakarības tika atklātas kādā Taivānā veiktajā prospektīvajā kohortas pētījumā, kurā tika iesaistīti 1,395 bērni vecumā no 3 līdz 18 gadiem. [Wu et al., 2012]. Pētījuma dati atklāja, ka AA diagnostiskās iespējas palielinās vidēji 3 reizes, ja pacients slimo mazāk nekā 48 stundas un Alvarado skalas robežvērtība ir vienāda vai lielāka par 6 ballēm (89,9% jutīgums; 68% specifiskums; AUC 0,87; LR+ 3,8; LR– 0,1; $p < 0,001$). Savukārt, ja Alvarado skalas robežvērtība ir vienāda un lielāka par 7 ballēm, kā arī pacients slimo vairāk par 48 stundām, tad AA diagnostiskā precizitāte palielinās četras reizes (94,9% jutīgums; 77,8% specifiskums; LR+ 4,2; LR– 0,06; AUC 0,88; $p < 0,001$) [Wu et al., 2012].

Lai gan Alvarado skala ir viena no biežāk izmantotākajām un analizētākajām AA diagnostikas un prognozēšanas skalām prospektīvos pētījumos, tā nespēj dot precīzu informāciju par AA, jo skalas kopējo vērtību veido ne tikai objektīvi kritēriji, bet arī trīs subjektīvi kritēriji, tādā veidā ierobežojot tās diagnostisko kapacitāti [Andersson and Andersson, 2008]. Tādējādi pasaulē tika izdomātas un analizētas citas AA diagnostikas un prognozēšanas skalas [Bundy et al., 2007]. Lielbritānijā 1997. gadā Maklins ar līdzstrādniekiem izgudroja modificēto Alvarado skalu, neiekļaujot analizē kritēriju leukocītu novirzi pa kreisi [Macklin et al., 1997].

Samuels ar kolēģiem 2002. gadā *Great Ormond Street* slimnīcā Lielbritānijā izveidoja citu AA diagnostisko skalu bērniem (PAS – *Pediatric Appendicitis Score*), kurā vēderplēves kairinājuma simptomi tika novērtēti ar 2 ballēm, atšķirībā no Alvarado skalas, kur šis kritērijs tika novērtēts ar vienu balli. PAS kopējā vērtība arī veido 10 ballu sistēmu un robežvērtība, vienāda vai lielāka par 6 ballēm, ir diagnostiskais sliekšnis, lai teiktu, ka pacientam ir AA [Samuel, 2002]. PAS un Alvarado skala ir visbiežāk lietotās AA diagnostikā bērniem

[*Dingemann and Ure, 2012*]. Laika posmā no 1990. līdz 2012. gadam pasaulē ir publicēti 12 kvalitatīvi prospektīvi pētījumi, lai izvērtētu un salīdzinātu Alvarado skalas un PAS diagnostisko un prognostisko nozīmi bērniem AA gadījumā [*Kulik et al., 2013*]. No šiem 12 kohortas pētījumiem ASV tika veikti 3 pētījumi, Kanādā – 2 pētījumi, Lielbritānijā – 3 pētījumi un Somijā, Nīderlandē, Spānijā un Itālijā – katrā valstī pa vienai kohortai. Publicētajos datos atklājās, ka Alvarado skalai ir zemāks nediagnosticēto AA gadījumu skaits salīdzinājumā ar PAS datiem, ja pacientam ir sūdzības mazāk par 48 stundām [*Wu et al., 2012*]. Vienā no Kanādā veiktajiem pētījumiem tika pierādīts, ka PAS ar vērtību robežās no 3 līdz 6 ballēm, nav pietiekami precīza metode, lai izslēgtu AA 849 bērniem ar akūtām sāpēm vēderā. Šādā situācijā būtu nepieciešami papildu radioloģiskie izmeklējumi [*Goldman et al., 2008*]. Kādā citā Kanādas pētījumā tika noteikta papildu radioloģiskā izmeklēšana 246 bērniem ar aizdomām par AA, ja PAS vērtība bija robežās no 5 līdz 7. Tas tika pamatots, jo novēroja tendenci samazināties negatīvo apendektomiju skaitam no 12,6% līdz 8,8% [*Bhatt et al., 2009*]. Spānijā veiktajā pētījumā, salīdzinot PAS un Alvarado skalu 99 bērniem ar aizdomām par AA, tika konstatēts, ka Alvarado skalai ar robežvērtību 6 balles ir augstāks metodes jutīgums un specifiskums nekā PAS ar identisku robežvērtību (90,4% un 91,2% vs. 88,1% un 98,2%) [*Escribá et al., 2011*].

Literatūrā ir publicēti arī pretēji pierādījumi par PAS un Alvarado skalas nozīmi AA gadījumā. Nesen Horvātijā veiktajā pētījumā, kur prospektīvi tika analizēti 311 pacientu dati par PAS un Alvarado skalu bērniem, konstatēja, ka statistiski ticamas atšķirības starp jutīgumu un specifiskumu abu diagnostisko skalu starpā netika novērotas. Tomēr abas diagnostiskās skalas var būt kā palīgmēģe, nosakot AA bērniem, bet nevienai no tām nav prognostiska vērtība un nav izmantojamas kā standarta metode AA gadījumā bērniem [*Mandeville et al., 2011*]. Rezultātā lēmums par tālāko taktiku AA gadījumā vienmēr būs jāpieņem bērnu ķirurgam [*Pogorelić et al., 2015*].

Mēģinot uzlabot AA diagnostiku, 2008. gadā Zviedrijā tik radīta jauna AA diagnostiskā skala, kas tika nosaukta par AIRS (*Appendicitis Inflammatory Response Score*) [*Andersson and Andersson, 2008*]. Dati tika savākti prospektīvi no 545 pacientiem (vidēji 24 gadi) ar aizdomām par AA. AIRS pamatkritēriji ir līdzvērtīgi Alvarado skalai, bet papildus ir iekļauts jauns kritērijs – CRP. Nīderlandē veiktajā pētījumā tika pierādīts, ka AIRS skalai ir augstāka AA diagnostiskā precizitāte nekā Alvarado skalas diagnostiskā precizitāte, analizējot 201 pacientu līdz 18 gadiem ar aizdomām par AA (AUC 0,96 vs. AUC 0,80; $p < 0,001$) [*de Castro et al., 2012*].

Modificētā Alvarado skala, PAS un AIRS ir uzlabotas Alvarado skalas, bet 2005. gadā ASV tika publicētas divas Kharbandas izstrādātas AA diagnostikas un prognozēšanas skalas

bērniem [Kharbanda et al., 2005; Kharbanda et al., 2012; Bundy et al., 2007]. Papildu jau zināmajiem Alvarado skalas kritērijiem tiek pievienots jauns kritērijs – absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC), kas ir lielāks par $6,75 \times 10^3/\mu\text{L}$, veidojot kopējo skalas vērtību 14 balles. Atbilstoši šai skalai tika izveidots otrs AA prognozēšanas modelis bērniem ar ANC vērtību, vienādu un mazāku par $6,75 \times 10^3/\mu\text{L}$, un objektīvi iztrūkstošu maksimālu jutīgumu VLAK un negatīviem vēderplēves kairinājuma simptomiem. Šāds modelis tika izstrādāts, lai konstatētu zemu AA saslimšanas risku bērniem vecumā no 3 līdz 18 gadiem. Rezultātā tika iegūts 98,1% metodes jutīgums, 23,7% – specifiskums un 95,3% – NPV [Kharbanda et al., 2012]. Literatūrā tiek minētas arī vēl citas AA diagnostikas skalas, bet ar ievērojami vairāk kritērijiem nekā Alvarado skalai, kas padara tās grūti pielietojamas klīniskajā praksē [Bundy et al., 2007].

Alvarado skala būtu uzskatāma par ideālu AA klīniskās prognozēšanas kritēriju kopumu, ja tiktu izpildīti nosacījumi, kas paredz, ka nediagnosticētu AA gadījumu skaits pieaugušo populācijā nepārsniedz 5% un attiecīgi bērnu populācijā – 3% gadījumu. Tas atklātu, ka Alvarado skala ir nozīmīga zema AA saslimšanas riska noteikšanā [Ebell and Shinholser, 2014]. Vēl viens nosacījums, lai Alvarado skala tiktu atzīta kā precīza diagnostiska metode AA gadījumā, nepieciešams samazināt negatīvu apendektomiju skaitu līdz 15% [Ebell and Shinholser, 2014; Abou Merhi et al., 2014; Shera et al., 2011; Ohle et al., 2011].

2.6. Laboratoriskās metodes

2.6.1. Hematoloģiskie testi (WBC, ANC)

Izvērtējot pacienta subjektīvo un objektīvo stāvokli AA gadījumā, diagnozes precizēšanai papildus tiek veikti standarta laboratoriskie izmeklējumi, kas atspoguļo WBC, kopējo neitrofilo leukocītu skaitu un ANC asinīs. Patoloģisku leukocitozi asinīs izsauc dažādi faktori (akūts vai hronisks iekaisums, fizisks stress, intoksikācija, asins zudums, asins slimības un ļaundabīgie audzēji). Neitrofīlie leukocīti, pateicoties to fagocitārajai un enzīmu aktivitātei, veic baktericīdo, virusoīdo un dezintoksikācijas funkciju. Neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās asinīs jeb neitrofīlija parasti iestājas kopā ar WBC skaita pieaugumu. Leukocītu sistēmas stāvokli precīzāk raksturo atsevišķu leukocītu veidu absolūtais skaits vienā asins kubikmilimetrā (mm^3). Tādēļ viens no objektīvi precīzākajiem neitrofilo leukocītu stāvokļa rādītājiem ir ANC. WBC, leukocītu novirze pa kreisi un ANC ir galvenie laboratoriskie rādītāji, kas liecina par iekaisuma klātbūtni organismā. Literatūrā plaši aprakstīti dažāda veida pētījumi bērnu populācijās, kur WBC analizēts kā potenciāls

diagnostisks marķieris AA diagnostikā. WBC diagnostisko precizitāti raksturo augsta jutība (80 – 92%) un zema specifitāte (29 – 76%), kas norāda, ka WBC kā individuāls parametrs nav specifisks AA diagnostikā [Sack et al., 2006]. Islandē veiktajā pētījumā 847 bērniem ar AA ir pierādīts, ka $WBC < 8 \times 10^3/\mu L$ liecina par histoloģiski neizmainītu aklās zarnas piedēkli ar atbilstoši WBC robežvērtības specifitāti 95%. Šāda WBC robežvērtība samazina negatīvu apendektomiju skaitu līdz 1,2% [Bates et al., 2014]. Citā pētījumā 755 bērniem ar aizdomām par AA tika pierādīts, ka $WBC < 10 \times 10^3/\mu L$ kopā ar $ANC < 7,5 \times 10^3/\mu L$ ir pamatoti objektīvi rādītāji, lai pacientam izslēgtu AA iespējamību [Becker et al., 2007]. Kharbandas loģistiskās regresijas skala, kurā tiek iekļauts $ANC > 6,75 \times 10^3/\mu L$ kopā ar pozitīviem vēderplēves kairinājuma simptomiem, grūtībām pārvietoties, sāpju migrāciju, VLAK jutīgumu un sliktu dūšu, tiek pielietota AA diagnostikā bērniem. Veicot detalizētāku analīzi šajā pētījumā, secināja, ka $ANC < 6,75 \times 10^3/\mu L$ kopā ar sliktas dūšas un VLAK jutīguma iztrūkumu ir nozīmīga pazīmju kombinācija, lai pacientam izslēgtu AA. Iepriekšminēto pazīmju kopums datu analīzē atspoguļoja 96,1% jutību, 97,5% NPV un LR – 0,058, kas pilnībā apstiprināja, ka pacientam netika diagnosticēts AA [Kharbanda et al., 2005].

2.6.2. Akūtās fāzes proteīni

Akūtās fāzes proteīni plaši pētīti kopš pagājušā gadsimta deviņdesmitajiem gadiem, kad kļuva skaidrs, ka tikai hematoloģiskie testi vien nevar būt par pamatu infekcijas diagnostikai un antibakteriālās terapijas izvērtēšanai [Kjelgaard-Hansen and Jacobsen, 2011]. CRP ir viens no akūtās fāzes proteīniem, kurš atbrīvojas asinīs no hepatocītiem IL-6 aktivitātes rezultātā 6 stundu laikā no infekcijas iekļuves organismā, dubulto savu koncentrāciju ik 8 stundas un maksimālo koncentrāciju serumā sasniedz no 36 līdz 50 stundām [Aguilar et al., 2013; Kharbanda et al., 2011; Sack et al., 2006]. CRP piemīt gan proinflammatoras, gan antiinflamatoras īpašības, tas aktivē komplementa sistēmu pēc piesaistīšanās baktēriju polisaharīdiem vai arī šūnu membrānu fragmentiem. CRP novērš granulocītu adhēziju uz endoteliālām šūnām un superoksīdu sintēzi. Pēc literatūras datiem CRP koncentrācijas paaugstināšanās serumā visbiežāk tiek novērota komplikēta AA gadījumos, jo slimības smagums ir atkarīgs no slimības ilguma [Kwan and Nager, 2010; Wu et al., 2005]. Kharbanda kopā ar kolēģiem izpētījusi, ka CRP koncentrācijas izmaiņas tika novērotas gan nekomplicēta, gan komplikēta AA gadījumā. Nekomplicēta AA gadījumā, kad slimības ilgums sasniedza no 24 līdz 48 stundām, CRP koncentrācija serumā tika konstatēta mediāni 14,1 mg/L. Savukārt komplikēta AA gadījumā CRP koncentrācija tika novērtēta

mediāni 115,1 mg/L, kas attiecīgi bija saistīta ar slimības ilgumu vairāk par 48 stundām [Kharbanda et al., 2011]. Izmantojot CRP kā diagnostisku biomarķieri bērniem ar akūtām sāpēm vēderā, konstatēts, ka CRP ir specifisks 33% līdz 95% AA gadījumā, īpaši, ja iekaisuma process aklās zarnas piedēklī jau rada perforāciju un periapendikulāru abscesu [Kwan and Nager, 2010]. Lai gan CRP bieži tiek izmantots klīniskajā praksē AA diagnostikā, literatūrā ir atrodama arī pretēja rakstura informācija - par CRP nenozīmību AA diagnostikā bērniem [Kim et al., 2009; Amalesh et al., 2004]. Prospektīvā pētījumā 192 bērniem pirms apendektomijas tika noteikta CRP koncentrācija un tā salīdzināta ar iegūtajiem operācijas rezultātiem. Rezultātā tika noskaidrots, ka CRP ir nespecifisks iekaisuma marķieris AA gadījumā, jo jutīgums, specifiskums, PPV un NPV bija attiecīgi 91%, 42%, 88% un 48%. Viltus negatīvi gadījumi tika konstatēti 51,7% saistībā ar CRP izmantošanu AA diagnostikā. Tātad normāla CRP koncentrācija serumā neizslēdz AA iespējamību bērniem [Amalesh et al., 2004]. Citā pētījumā retrospektīvi tika analizēti 947 bērni ar aizdomām par AA, no kuriem 164 bērniem bija liekais svars, un visiem pacientiem veikta apendektomija. Tika pierādīts, ka CRP kā diagnostisks marķieris nav piemērojams bērniem ar pārlietu lieko svaru, jo paaugstinātā CRP koncentrācija serumā veidojas arī veseliem bērniem ar aptaukošanos no pastiprināti pieaugošās IL-6 sekrēcijas viscerālos taukaudos [Kutasy et al., 2010]. Tiek secināts, ka CRP atsevišķi nav specifisks biomarķieris AA diagnostikā bērniem, taču kopā ar WBC ir pietiekami spēcīga kombinācija, lai diagnosticētu AA bērniem vecumā līdz 18 gadiem. Kādā no ASV veiktajiem prospektīvajiem pētījumiem tika konstatēts, ka CRP koncentrācija, lielāka par 3 mg/L, un WBC koncentrācija, lielāka par $12 \times 10^3/\mu\text{L}$, pacientiem ar aizdomām par AA palielina AA iespējamību 7,75 reizes [Kwan et al., 2010].

CRP nav vienīgais no akūtās fāzes proteīniem, kura nozīme ir pētīta AA diagnostikā. Plašāki pētījumi ir veikti, lai pētītu arī prokalcitonīnu (PCT), lipopolisahaŗidus saistošo olbaltumu (LPB) un seruma amiloīda A proteīnu (SAA) pacientiem ar AA [Schellekens et al., 2013; Anielski et al., 2010; Kwan et al., 2010; Dorresteijn et al., 2010; Groselj-Grenc et al., 2007; Sanda, 2010; Kaya et al., 2012].

2.6.3. Citokīnu grupas seruma iekaisuma mediatori

(EGF, IL-10, IL-12(p70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α)

Visā pasaulē pēdējo desmit gadu laikā ir veikti nozīmīgi pētījumi par CGSIM, lai pierādītu to specifiskumu un nozīmi agrīnas AA diagnostikā bērniem. CGSIM ir bioloģiski aktīvas vielas jeb polipeptīdu un glikoproteīnu molekulas ar masu no 8 līdz 30 kd, kas piedalās celulārās imunitātes veidošanā kā atbildes reakcija uz specifisku iekaisuma procesu

organismā [Dalal et al., 2005]. Limfokīni, monokīni, TNF, koloniju stimulējošie faktori (CSF) un dažādi augšanas faktori ir pieskaitāmi pie CGSIM [Shaheen and Broxmeyer, 2009]. Analizējot dažādu pētījumu rezultātus, nav pieejama pietiekami plaša informācija, kas aprakstītu CGSIM diagnostisko lomu AML gadījumā. Iespējams, ka šīs neakcentētās CGSIM izmaiņas pie AML pētījumos tiek analizētas un aprakstītas kā negatīvu apendektomiju rezultāti, jo apendektomijas laikā tiek konstatēts histoloģiski neizmainīts aklās zarnas piedēklis. Tā kā agrīna AA diagnostika bērniem vecuma grupā no 1 līdz 19 gadiem ir cieši saistīta ar leikocītu skaita un leikocitāras formulas izmaiņām asinīs, autori savās publikācijās cenšas salīdzināt šīs neatkarīgās iekaisīgās izmaiņas asinīs ar aktīvās fāzes proteīnu CRP un citiem specifiskiem seruma iekaisuma mediatoriem [Groselj-Grenc et al., 2007; Wang et al., 2007; Goodwin et al., 1997; Kwan et al., 2010; Sack et al., 2006; Andersson, 2004]. Pamatojoties uz šāda veida pētījumiem, ir pierādīts, ka $WBC \geq 10 \times 10^6/L$ un $CRP \geq 8 \text{ mg/L}$ asinīs ir būtisks laboratorisks AA diagnostiskais kritērijs [Andersson, 2004].

Viens no literatūrā biežāk pieminētajiem un analizētākajiem CGSIM saistībā ar AA ir IL-6 [Groselj-Grenc et al., 2007; Goodwin et al., 1997; Sack et al., 2006; Kharbanda et al., 2011]. IL-6 diagnostisko nozīmi AA gadījumā skaidro ar tā pastiprinātu izdali no makrofāgu šūnām, kas organismā agrīni lokalizē un koncentrē iekaisuma perēkli. Līdz ar to IL-6 agrīni iedarbojas uz hepatocītiem un stimulē akūtās fāzes proteīnu sintēzi: CRP, fibrinogēnu, seruma amiloīdo A proteīnu (SAA) un mannozes saistošo proteīnu (MBP) [Goodwin et al., 1997; Lycopoulou et al., 2005]. IL-6 noteikšana asinīs pie AA ir neviennozīmīga. Ir pētījumi, kuros tiek apgalvots, ka IL-6 specifiski paaugstinās serumā tikai komplicēta AA gadījumā [Sack et al., 2006]. Taču ir atrodama arī pretēja informācija, kas skaidro IL-6 paaugstināšanos serumā nekomplicēta AA gadījumā. Atšķirīgie literatūras rezultāti galvenokārt tiek skaidroti ar dažādi izvēlētām pētāmajām grupām. Pētījumi, kuros bija iekļauti pārsvarā pacienti ar histoloģiski apstiprinātu AA diagnozi un pacientu dokumentos nebija atzīmēti konkrēti citokīnu parauga paņemšanas laiki, IL-6 koncentrācija serumā statistiski ticami paaugstinājās tikai komplicēta AA gadījumā [Sack et al., 2006]. Savukārt pētījumi, kur lielākajai daļai pētāmās grupas pacientu netika apstiprināta AA diagnoze un citokīnu parauga paņemšanas laiki tika precīzi definēti, IL-6 koncentrācijas paaugstināšanos novēroja arī nekomplicēta AA gadījumā [Kharbanda et al., 2011]. IL-6 diagnostiskā precizitāte ir viennozīmīgi atkarīga no CGSIM parauga paņemšanas laika noteiktā AA saslimšanas fāzē, jo IL-6 maksimālā koncentrācija tiek regulēta un panākta 4 līdz 6 stundu laikā ar matricas ribonukleīnskābes (mRNA) transkripcijas palīdzību makrofāgu šūnās [Paajanen et al., 2002].

Saistībā ar AA diagnostiku, zinātniskajā literatūrā tiek aprakstīts arī CGSIM IL-8, kas paaugstinās komplicēta jeb perforējoša AA gadījumā [Dalal et al., 2005; Kharbanda et al.,

2011; *Lycopoulou et al.*, 2005; *Paajanen et al.*, 2002; *Allister et al.*, 2011]. IL-8 koncentrācijas palielināšanās serumā pie komplikēta AA tiek novērota 24 stundu laikā no saslimšanas sākuma [*Kharbanda et al.*, 2011]. Šo CGSIM izdala aktivēti monocīti un makrofāgi. IL-8 tiek uzskatīts par augsti selektīvu neitrofilo šūnu saistītājfaktoru iekaisuma audos, un, sasniedzot augstu neitrofilo šūnu koncentrāciju audos, stimulē to sabrukšanu, veicinot dziļāku iekaisuma reakciju [*Dalal et al.*, 2005]. Pierādot IL-8 gēna ekspresiju uz mRNA AA gadījumā, izolējot to no patoloģiski izmainītiem aklās zarnas piedēkļa audiem, parādās jauni virzieni AA patogēnēzē un arī iespējamie dažādie imūnās atbildes ceļi aklās zarnas piedēklī akūta iekaisuma gadījumā. Tādēļ IL-8 koncentrācijas paaugstināšanās serumā un eksudātā no vēdera dobuma AA gadījumā statistiski ticami korelē ar AA histoloģiskām izmaiņām [*Dalal et al.*, 2005; *Murphy et al.*, 2008].

Literatūrā atrodami arī pētījumi, kas analizē IL-10, ko izdala aktivēti makrofāgi un līdzētājšūnas (Th) jeb CD4⁺ šūnas, un to galvenā funkcija ir nodrošināt homeostāzi un inhibēt aktivētos makrofāgus, lai panāktu celulārās imunitātes reakcijas līdzsvaru [*Dalal et al.*, 2005]. IL-10 koncentrācija serumā paaugstinās gangrenoza AA gadījumā kā celulārās imūnās atbildes reakcija Th1 šūnu darbības rezultātā, secīgi stimulējot citotoksisko efektu aklās zarnas piedēklī un radot tā perforāciju. Citotoksicitāti raksturo vienas šūnas spēja nogalināt otru jeb mērķšūnu. Galvenie tās funkcijas izpildītāji ir citotoksiskās (Tc) jeb CD8⁺ šūnas, kuras novada apoptotisko signālu, lai mērķšūna tiktu iznīcināta. Paaugstināta IL-10 koncentrācija tiek novērota ne tikai serumā, bet arī eksudātā no vēdera dobuma AA gadījumā [*Rivera-Chavez et al.*, 2003; *Yildirim et al.*, 2006].

Analizējot literatūras datus par IL-17 kā vienu no diagnostiskiem CGSIM AA gadījumā bērniem, nākas konstatēt, ka IL-17 koncentrācijas izmaiņas serumā vēl ir maz izpētītas. Zviedrijā veiktajā pētījumā pierādīts, ka IL-17 koncentrācijas paaugstināšanās serumā tikai pie gangrenoza AA liek aizdomāties par to, ka flegmonozam un gangrenozam AA ir atšķirīga imūnās atbildes reakcija uz iekaisuma procesu aklās zarna piedēklī [*Rubér et al.*, 2010]. Šūnas, kas izdala IL-17 ir T limfocīti (CD4⁺ šūnas), stimulējot IL-6, IL-8, IL-1, Epo sekrēciju no epiteliālām, endoteliālām un fibroblastu šūnām [*Shaheen and Broxmeyer*, 2009]. AA patogēnēzē būtiski, ka IL-17 klātbūtnē fibroblasti stimulē CD34⁺ šūnu proliferāciju un nobriešanu par neitrofilām šūnām [*Shaheen and Broxmeyer*, 2009].

Literatūrā atrodami tikai daži pētījumi, kur AA diagnostikā tiek pieminēts IL-12(p70). Tas ir CGSIM, kas stimulē nobriedušus T limfocītus (CD4⁺ šūnas) un naturālās killera šūnas (NK). IL-12 ievadot organismā, palielinās ekstramedulāra hemopoēze liesā un parādās kaulu smadzeņu hipoplāzija ar pancitopēniju [*Shaheen and Broxmeyer*, 2009]. IL-12 koncentrācijas izmaiņas serumā pie AA un histoloģiski neizmainīta aklās zarnas piedēkļa tiek vērtētas kā

maznozīmīgas [Rubér et al., 2006]. Ir nepieciešami vēl specifiskāki pētījumi, lai apstiprinātu vai noliegtu šo hipotēzi.

TNF- α ir CGSIM, kas izdalās no makrofāgiem, monocītiem, limfocītiem, keratino-cītiem un fibroblastiem kā atbildes reakcija uz iekaisuma procesu, un tā koncentrācijas paaugstināšanās ir novērota nekomplicēta jeb flegmanoza AA gadījumā [Shaheen and Broxmeyer, 2009; Nle, 2010]. Tomēr ir arī pretrunīgi pētījumi, kuri atspoguļo niecīgu korelāciju starp apendikulāras izcelsmes iekaisumu un TNF- α koncentrāciju serumā [Sack et al., 2006; Türkyılmaz et al., 2006].

Vismazāk analizētais CGSIM ir MCP-1, kas aktivē un piesaista monocītus un makrofāgus iekaisuma audos [Shaheen and Broxmeyer, 2009]. *In vivo* paaugstināta MCP-1 koncentrācija stimulē tumorozu monocītu un makrofāgu aktivitāti. Nozīmīgas izmaiņas MCP-1 serumā tika novērotas bērniem pēc laparoskopiski veiktas apendektomijas sakarā ar AA bez perforācijas [Serour et al., 2010]. MCP-1, iespējams, varētu būt specifisks CGSIM agrīna AML diagnostikā, ņemot vērā tā īpašo aktivitāti uz monocītiem.

Zinātniskā literatūrā aizvien biežāk tiek pievērsta uzmanība CGSIM izmantošanai AA diagnostikā, lai precīzāk noskaidrotu AA etioloģiju, patoģenēzi un prognozētu AA iznākumu.

2.7. Radioloģiskās metodes

AA bieži raksturīga atipiska klīniskā gaita, tādēļ nepārtraukti tiek diskutēts par precīzākām AA diagnostikas metodēm, kas samazina negatīvo apendektomiju skaitu un iespējamās perforācijas draudus AA gadījumā [Sullins and Lee, 2014]. Uz pierādījumiem balstītie pētījumi atklāj, ka atsevišķas radioloģiskās izmeklēšanas metodes salīdzinājumā ar klīniskās izmeklēšanas metodēm samazina negatīvu apendektomiju skaitu, bet aklās zarnas piedēkļa perforāciju skaitu tās statistiski ticami nav mainījušas [Shogilev et al., 2014; Dingemann and Ure, 2012]. Par spīti tam, ka radioloģisko metožu izmantošana AA diagnostikā laika gaitā ir palielinājusies, bērniem, jaunākiem par 5 gadiem, negatīvu apendektomiju skaits saglabājas augsts – robežās no 13% līdz 17% gadījumu [Bachur et al., 2012; Drake and Flum, 2013]. USG un DT ir visbiežāk izmantotās radioloģiskās metodes bērniem ar aizdomām par AA [Morrow et al., 2007]. Lai cik pašsaprotams ir USG metodes nekaitīgums un USG būtu pirmās izvēles radioloģiskā metode AA diagnostikā bērniem, tomēr Eiropā un ASV veiktie pētījumi atspoguļo mazliet citu nostādni. ASV veiktajā pētījumā, kurā tika analizēti ASV Bērnu ķirurgu asociācijas biedru dati par diagnostikas metodes izvēli, nozīmējot USG un CT izmeklējumus ar aizdomām par AA, tika noskaidrots, ka mērķtiecīgi skaitliski vairāk tiek nozīmēti CT izmeklējumi (61,6% gadījumu) nekā USG izmeklējumi

(29,9% gadījumu) bērniem ar aizdomām par AA [Muehlstedt et al., 2004]. Kopš 2007. gada kopumā ir pieaugusi USG metodes izmantošana salīdzinājumā ar DT metodes izmantošanu bērniem AA gadījumā [Bachur et al., 2012]. To apstiprina arī cits gadījumu kontroles pētījums, kurā prospektīvi 2009. gadā tika iekļauti un salīdzināti 165 bērni vecumā no 1 līdz 18 gadiem, kuriem tika veikta apendektomija un preoperatīvi USG vai DT izmeklējums, ar 100 kontroles pacientiem, kuru apendektomijas un pielietoto radioloģisko metožu dati par 2007. gadu tika iegūti retrospektīvi. Datu analīzē konstatēja, ka preoperatīvi USG metodes pielietojums bērniem ar AA ir palielinājies no 2,7% līdz 21% gadījumu, bet DT metodes izmantošana samazinājusies no 71,2% līdz 51,7% gadījumu [Adibe et al., 2011].

Attīstoties zinātnei un tehnoloģijām, kodolmagnētiskās rezonanses (MR) izmeklējums tiek piedāvāts kā alternatīvs, precīzs diagnostisks rīks bērniem ar neskaidru AA diagnozi [Thieme et al., 2014]. MR izmeklējums ir daudzsoļa AA diagnostikas metode bērniem, bet šobrīd uz pierādījumiem balstītu pētījumu ir maz, lai to varētu pieņemt par pirmās izvēles metodi AA gadījumā [Dingemann and Ure, 2012]. Vienā no 2014. gada publikācijām, kurā tika salīdzināti DT un kombinētie USG-MR metožu dati par 662 pacientiem ar aizdomām par AA vecumā līdz 18 gadiem, tika noskaidrots, ka pacientiem, kam veikts DT izmeklējums, nav ticamas atšķirības starp negatīvu apendektomiju, perforāciju skaitu un ārstēšanas ilgumu salīdzinājumā ar pacientiem, kam veikts USG izmeklējums ar tam sekojošu MR izmeklējumu neskaidru AA gadījumos [Aspelund et al., 2014].

AA diagnostikā bez jau augstākminētajām metodēm tiek aprakstīta un pētīta vēdera dobuma scintigrāfija, bet pašreizējā brīdī tai nav būtiska, praktiska pielietojuma bērnu vecumā [Mishrikotkar et al., 2014; Rypins et al., 2002; Yan et al., 2002]. Katrai radioloģiskai metodei ir savs metodes specifiskums un jutīgums, kas attēlots 2.7.1. tabulā.

2.7.1. tabula

Radioloģisko metožu diagnostiskās precizitātes salīdzinājums bērniem AA gadījumā

Metode	Jutība (%)	Specifiskums (%)	LR+	LR-
Ultrasonogrāfija (USG) ar kompresijas testu	78–100	88–98	8,3–49,5	0,01–0,2
Datortomogrāfija (DT) (bez kontrastvielas)	66–97	90–100	6,6	0,03–0,38
Datortomogrāfija (DT) (kontrastviela i/v)	93–96	98–99	11,6–16	0,04–0,08
Datortomogrāfija (DT) (kontrastviela rektāli)	97–100	98–99	50–97	0–0,03
Datortomogrāfija (DT) (kontrastviela i/v + rektāli)	92	87	7,1	0,09
Kodolmagnētiskā rezonanse (MR)	96–100	89–97	16,3	0,09

Apzīmējumi: i/v – kontrastviela, kas ievadīta perifērajā vēnā; LR+ – pozitīvā iespējamību attiecība; LR- – negatīvā iespējamību attiecība

[Avoti: Howell et al., 2010; Thieme et al., 2014; Barger and Nandalur, 2010].

2.7.1. Ultrasonogrāfijas (USG) izmeklējums vēdera dobuma orgāniem

USG izmeklēšana vēdera dobumam ir vispiemērotākā metode bērniem, kas NMNP stacionēti ar aizdomām par AA. USG izmeklējums ir ērti lietojams, nav invazīva procedūra, neizdala jonizējošo starojumu un tas nav saistīts ar kontrastvielas izmantošanu [Sullins and Lee, 2014]. Pacientiem ar aizdomām par AA būtu rekomendējams USG izmeklējums vēdera dobuma orgāniem ar kompresijas testu [Sonanvane and Siegel, 2008]. USG izmeklējumam ar kompresijas testu ir noteikta 70–95% metodes precizitāte [Toprak et al., 2014]. Patoloģiski neizmainīts aklās zarnas piedēklis ir tublāra struktūra ar iztrūkstošu peristaltiku, šķērsdiametru < 7 mm un sienas biezumu ≤ 1 mm. Anatomiski neizmainītu tārpsveida piedēkli iespējams saspīest priekšas-muguras virzienā caur vēdera priekšējo sienu ar USG zondi [de Bruyn, 2005; Prendergast et al., 2014]. AA gadījumā iekaisušais aklās zarnas piedēklis tiek novērtēts pēc noteiktiem USG kritērijiem. Gadījumā, ja aklās zarnas piedēkļa ārējais diametrs ir ≥ 7 mm ar sienas biezumu > 1 mm, diferencējami piedēkļa sienas slāņi, zarnas lūmens ir paplašināts ar šķidruma kolekciju, lūmenā atrodas koproli, pastiprināta apasiņošana zarnas sienā un brīvs šķidrums ap aklās zarnas piedēkli, tad pacientam tiek apstiprināta AA diagnoze [Sonanvane and Siegel, 2008; Sullins and Lee, 2014]. USG izmeklējuma precizitāti var ierobežot dažādi faktori, kā, piemēram, liekais svars, aklās zarnas piedēkļa retrocekālais novietojums, meteorētas zarnu cilpas, kā arī metode ir atkarīga no radiologa kvalifikācijas un interpretācijas [Sivitz et al., 2014].

2.7.2. Datortomogrāfijas (DT) izmeklējums vēdera dobuma orgāniem

Ievērojama DT izmeklējuma diagnostiskā precizitāte AA gadījumā ir veicinājusi biežāk lietot šo metodi klīniskajā praksē bērniem ar aizdomām par AA, lai samazinātu negatīvo apendektomiju un aklās zarnas piedēkļa perforāciju skaitu [Morrow and Newman, 2007]. Izmantojot DT metodi bērniem, būtu jāņem vērā daži nopietni negatīvie aspekti. DT metode ir dārga, izdala jonizējošo starojumu, bieži kombinējama ar kontrastvielas ievadīšanu enterāli, perifērajā vēnā vai rektāli, kā arī ar pacienta sedāciju izmeklējuma laikā, atbilstoši pagarinot izmeklējuma laiku un pakļaujot bērnus vispārējās anestēzijas ietekmei [Howell et al., 2010]. Tomēr DT piemīt arī priekšrocības, tāpēc to vēl arvien cenšas izmantot klīniskajā praksē bērniem. DT izmeklējums precīzi atspoguļo orgānu topogrāfiju vēdera dobumā un diferencē tajos patoloģiskas izmaiņas [Rezak et al., 2011]. AA gadījumā DT izmeklējuma laikā ievadot kontrastvielu perifērajā vēnā, precīzāk ir saskatāms iekaisuma process aklās zarnas piedēkļa sienā un apkārtējos audos, bet, ievadot kontrastvielu caur taisno zarnu, uzskatāmāk var atšķirt aklās zarnas piedēkli no apkārtējām struktūrām [Howell et al.,

2010]. Mulins (*Mullins*) ar kolēģiem savā pētījumā pierādīja, ka bērniem ar aizdomām par AA, ievadot DT izmeklējuma laikā kontrastvielu caur taisno zarnu, izmeklējums ir tehniski vieglāk veicams nekā pieaugušajiem, un arī metodes precizitāte ir augsta 98% [*Mullins et al.*, 2001]. Tomēr DT izmeklējumam ar tā radīto jonizējošo starojumu ilgtermiņā raksturīgs malignizācijas risks, tādēļ šīs metodes pielietojums AA precizēšanai bērniem būtu stingri apsverams [*Sullins and Lee*, 2014; *Neff et al.*, 2011; *Howell et al.*, 2010; *Ramarajan et al.*, 2009; *Brenner et al.*, 2001]. Patiesā radiācijas ietekme ir atkarīga no bērna vecuma, izvēlētās radiācijas devas DT izmeklējuma laikā un onkoloģiskā mirstības riska dzīves laikā [*Brenner et al.*, 2001]. Vans (*Wan*) ar kolēģiem atklāja, ka, izdarot vienreizēju DT izmeklējumu vēdera dobuma orgāniem 5 gadus vecam bērnam, mirstība no radiācijas radītās malignitātes dzīves laikā sasniedz 26,1/100 000 meiteņu un 20,4/100 000 zēnu [*Wan et al.*, 2009]. Ņemot vērā ne tikai radiācijas radīto risku, bet arī pacienta ķermeņa masas indeksu, DT izmeklējums nav ieteicams bērniem ar normālu vai samazinātu svaru, jo viscerālais taukaidu slānis ir mazs, apgrūtinot aklās zarnas piedēkļa vizualizāciju vēdera dobumā [*Toprak et al.*, 2014]. Taču atsevišķos gadījumos, kad bērnam ar aizdomām par AA ir aptaukošanās, kas ierobežo USG izmeklējuma datu interpretāciju, DT izmeklējuma indikācijas var tikt apsvērtas.

Bērniem DT izmeklējuma veikšana vēdera dobuma orgāniem būtu apsverama, ja pacientam klīniski būtu aizdomas par vidēju AA saslimšanas risku un USG dati vēdera dobuma orgāniem būtu pretrunīgi attiecībā uz AA [*Dingemann and Ure*, 2012; *Rezak et al.*, 2011]. Pie šāda secinājuma ir nonākuši bērnu ķirurģijas un radioloģijas speciālisti Turcijas klīniskās universitātes slimnīcā, apkopojot retrospektīvi datus par 122 pacientiem ar aizdomām par AA, kam vienlaicīgi veikta Alvarado skalas analīze un USG izmeklējums vēdera dobuma orgāniem, lai precizētu AA [*Toprak et al.*, 2014]. Pētījuma laikā tika konstatēts, ka bērniem DT izmeklējums vēdera dobuma orgāniem būtu indicējams, ja Alvarado skala būtu robežās no 5 līdz 6 ballēm, neskatoties uz jonizējošā starojuma kaitīgo ietekmi organismā, kas rodas DT izmeklējuma laikā. Savukārt ierosinājums atteikties no DT izmeklējuma bērniem ar aizdomām par AA tiek izteikts kādā ASV veiktajā kohortas pētījumā [*Kharbanda et al.*, 2005]. *Kharbanda (Kharbanda)* ar kolēģiem, izstrādājot īpašu klīniskās novērtēšanas modeli 601 pacientam ar zemu AA saslimšanas risku, rekomendēja novērot viņus stacionārā, nevis nozīmēt papildu DT izmeklējumus.

Apkopojot publicētos datus par vizuālās diagnostikas metožu nozīmi bērniem ar aizdomām par AA, ir zināms, ka DT izmeklējums vēdera dobuma orgāniem nav pirmās izvēles metode, tomēr tās pielietojums atsevišķām pacientu grupām ir apsverams [*Dingemann and Ure*, 2012; *Adibe et al.*, 2011].

2.7.3. Magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējums vēdera dobuma orgāniem

MR izmeklējums bērniem un grūtniecēm ir viena no izvēles diagnostikas metodēm, ar kuras palīdzību izdodas konstatēt ne tikai AA, bet arī citas vēdera dobuma patoloģijas. To pamato nesenu veiktā meta-analīze pieaugušajiem un prospektīvs viena centra pētījums bērniem ar aizdomām par AA, kurā MR izmeklējuma jutība sasniedza 97% un 100%, bet specifiskums 95% un 89% [Thieme et al., 2014; Barger and Nandalur, 2010]. Lai gan diagnostikas precizitāte bija ļoti augsta, publikāciju autori atzīst, ka pētījumu dati nav pietiekami, lai izdarītu vispārīgus secinājumus par MR izmeklējuma izmantošanu rutīnas AA diagnostikā bērniem. Citā pētījumā Kobens (*Cobben*) ar kolēģiem MR izmeklējuma datus pirms operācijas salīdzināja ar aklās zarnas piedēkļa histoloģiskās izmeklēšanas datiem pēcoperācijas periodā, iekļaujot pacientus visās vecuma grupās. Pētījuma dati atspoguļoja, ka MR izmeklējuma jutība bija 100% un specifiskums – 99% [Cobben et al., 2009]. Literatūrā tiek aprakstītas gan MR izmeklējuma priekšrocības, gan arī trūkumi [Drake and Flum, 2013; Inci et al., 2011; Barger and Nandalur, 2010; Cobben et al., 2009]. MR izmeklējuma priekšrocības ir tādas, ka tā nav invazīva procedūra, nav atkarīga no operatora, neizdala jonizējošo starojumu, izmantojama bez kontrastvielas ievadīšanas, kā arī samazina negatīvo apendektomiju skaitu vairāk uz identificēto neizmainīto aklās zarnas piedēkļu rēķina. Pie MR izmeklējuma trūkumiem pieder šādi faktori – tā ir dārga, laikietilpīga metode, jutīga uz kustību artefaktiem, nav piemērota pacientiem ar klaustrofobiju un ir atkarīga no radiologa interpretācijas. Šobrīd Latvijā MR izmeklējums bērniem nav pieejams 24 stundas diennaktī un 7 dienas nedēļā. Izvērtējot šīs metodes dažādos aspektus, MR izmeklējums vēdera dobuma orgāniem bērniem ar aizdomām par AA būtu potenciāli viena no izvēles diagnostikas metodēm AA gadījumā [Dingemann and Ure, 2012].

2.8. Ķirurģiskā metode

Bērniem ar paaugstinātu ķermeņa masas indeksu, kā arī meitenēm pusaudžu vecumā dažkārt ir grūti klīniski atšķirt AA no kādas citas vēdera dobuma patoloģijas, tādēļ diagnozes precizēšanai tiek izmantota kāda no invazīvām diagnostikas metodēm [Sullins and Lee, 2014]. Viena no šādām metodēm ir diagnostiska laparoskopija, kurai ir novērots visai augsts diagnostisks un ārstniecisks efekts AA gadījumā [Drake and Flum, 2013]. Sākot no 1998. gada līdz 2007. gadam, diagnostiskas laparoskopijas izmantošana klīniskajā praksē ir pieaugusi no 20% līdz 70% [Masoomi et al., 2012]. Publikāciju dati atspoguļo to, ka diagnostiskas laparoskopijas izmantošana pacientiem ar aizdomām par AA samazina negatīvu laparotomiju skaitu un pasargā no difūza peritonīta rašanās, kas bieži vien ir novēlotas

AA diagnozes rādītājs [Ilce et al., 2013]. Samazinot negatīvu laparatomiju skaitu, samazinās arī negatīvu apendektomiju skaits, proti, normāls aklās zarnas piedēklis netiek izņemts no vēdera dobuma, bet gan tiek saglabāts nopietnu uroloģisku un proktoloģisku problēmu risināšanai. Šādas biežākās ārstnieciskās problēmas, kurās izmanto aklās zarnas piedēkli, tiek atrisinātas, pacientiem izveidojot apendikovezikostomiju un apendikostomiju [Nerli et al., 2012; Sinha et al., 2008]. Tā kā diagnostiska laparoskopija ir invazīva diagnostiska metode, to izmanto tikai atsevišķos AA gadījumos, kad fizikālā un laboratoriskā izmeklēšana neļauj diferencēt AA no kādas citas vēdera dobuma saslimšanas, īpaši reproduktīvā vecuma pacientēm vai pacientiem ar lieko svaru [Sullins and Lee, 2014].

2.9. Akūts mezenteriāls limfadenīts (AML)

AML ir akūts nespecifisks iekaisuma process mezenteriālos limfmezglos, kas klīniski izpaužas ar sāpēm VLAK (AML tiek definēts arī kā nespecifisks apzarņa limfadenīts). Pēc Latvijā pieņemtā SSK-10 diagnožu klasifikatora saslimšana tiek šifrēta ar kodu I88.0 sadaļā “Citur neklasificētu vēnu un limfvadu un limfmezglu slimības” (SSK-10, 1992).

2.9.1. AML epidemioloģija

AML ir otrs biežākais iemesls pacientiem ar akūtām VLAK sāpēm [Karmazyn et al., 2005]. AML saslimstības biežums ir atkarīgs no vecuma. Biežāk slimība tiek novērota līdz 10 gadu vecumam, bet ar katru nākamo gadu saslimstība ar AML pakāpeniski samazinās [Simanovsky and Hiller, 2007]. AML saslimstību saista arī ar ģeogrāfisko atrašanās vietu. Literatūrā minēti daži dati par AML saslimstību. Kādā Korejas pētījumā no 442 pacientiem, kas tika stacionēti ar akūtām sāpēm vēderā, AML tika konstatēts 7,7% gadījumu ($n = 34$) ar vidējo vecumu $8,44 \pm 3,52$ gadi [Kim et al., 2014]. Alisters (Allister) no ASV publicējis datus par 28,1% ($n = 9$) AML gadījumiem no 32 pacientu grupu vecumā no 1 līdz 20 gadiem, kuri tikuši stacionēti ar aizdomām par AA [Allister et al., 2011]. Savukārt Nīderlandē nesen veiktajā pētījumā, kurā tika iekļauti 233 bērni un pieaugušie ar aizdomām par AA vecumā no 3 līdz 83 gadiem, AML tika diagnosticēts tikai 3,4% gadījumu ($n = 8$) [Schellekens et al., 2013]. Vēl kādā no publikācijām minēts, ka 7,7 % gadījumu ($n = 50$) no visiem stacionētiem pacientiem ar aizdomām par AA ($n = 651$) izrakstīšanās diagnoze bijusi AML [Mandell et al., 2010]. Augstākminētajos pētījumos AML tika diagnosticēti ar USG metodes palīdzību NMPN. Vēsturiski AML bija iespējams diagnosticēt tikai operācijas laikā, palielinot negatīvu apendektomiju skaitu [Samuel, 2002; Wu et al., 2012]. Šādas operācijas laikā tiek izņemts histoloģiski neizmainīts aklās zarnas piedēklis [Chia et al., 1993]. Šobrīd negatīvu

apendektomiju skaits bērniem svārstās no 12% līdz 18% gadījumu [Abou Merhi et al., 2014]. Vispārīgās ķirurģijas praksē pieaugušajiem negatīvu apendektomiju biežums ir sastopams no 15% līdz 25% gadījumu [Drake and Flum, 2013].

2.9.2. AML etioloģija un patoģenēze

AML gadījumā palielināti mezenteriālie limfmezgli izvietojas VLAK, tievo zarnu apzarnī gar *a. et v. mesenterica superior* un asinsvadiem, kas apasiņo tievo zarnu cilpas [de Bruyn, 2005]. Literatūras datos AML biežāk ir aprakstīts kā polietioloģisks sindroms, kura aģenti ir dažādi vīrusi, aerobas un anaerobas baktērijas, onkoloģiski un autoimūni procesi organismā [Mandell, 2010; Esipov et al., 2010]. Vadoties pēc AML etioloģijas, saslimšana tiek klasificēta primārajā un sekundārajā AML [Macari et al., 2002]. Primārs jeb nespecifisks AML ir labās puses mezenteriāla limfadenopātija, kuras gadījumā netiek precizēts infekcijas izraisītājs vēdera dobumā un/vai konstatēta viegla (< 5 mm) distālās daļas līkumainās zarnas sienīgas sabiezēšanās, kas klīniski izpaužas ar sāpēm VLAK [Brătucu et al., 2013]. Sekundārs AML ir specifisks mezenteriālo limfmezglu iekaisums. Biežākie iemesli sekundāram AML ir iekaisīgas zarnas slimības, AA, autoimūnas slimības, sistēmiskas slimības un onkoloģiskas saslimšanas. Ļoti svarīgi ir diferencēt AML etioloģisko faktoru, jo primāra AML gadījumā nav nepieciešama ķirurģiska ārstēšana, bet sekundāra AML gadījumā ir risks attīstīties ķirurģiskām komplikācijām, piemēram, zarnu perforācijai. Sastopamākie slimības izraisītāji primāra AML gadījumā ir *Yersinia enterocolica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, beta hemolītiskais *Streptococcus*, *Salmonella enteritidis*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Yersinia* un *Bacteroides*. Ebstein-Barr vīruss, Parvo vīruss un zarnu parazīti arī izsauc AML [de Bruyn, 2005; Toorenvliet et al., 2011].

AML patoģenēze tiek skaidrota ar sākotnēji venozo un limfātisko stāzi zarnas sienā, kas veicina limfātisko stāzi Peiera plāksnītēs un arī apzarņa limfmezglos. Ņemot vērā to, ka mezenteriālie limfmezgli un Peiera plāksnītes ir kuņģa zarnu trakta sekundārie limfoidie orgāni, kas filtrē patogēnos mikroorganismus caur limfātiskiem kapilāriem no zarnas sienas, tad šādas zarnas sienas tūska un venoza stāze veicina patogēno mikroorganismu vairošanos mezenteriālos limfmezglos [Alexander et al., 2010]. Tā kā pacienti ar nespecifisku akūtu mezenteriālu limfadenopātiju bieži tiek izoperēti, tad patoloģiski histoloģiskajā izmeklēšanā limfātiskajos mezglos tiek konstatēta folikulāru hiperplāzija [Brătucu et al., 2013].

2.9.3. AML diagnostika

AML un AA diferenciālā diagnostika ir būtiska, lai tiktu samazināts negatīvu apendektomiju skaits.

2.9.3.1. Subjektīvā un objektīvā stāvokļa novērtēšana

AML ir viens no nediferencētu labās puses vēdera sāpju iemesliem, tāpēc tā klīniskā aina atgādina AA [Chia et al., 1993; Elikashvili and Spina, 2012; Kim et al., 2014]. Pētījumos tiek aprakstītas AA un AML klīniskās atšķirības bērniem [Groselj-Grenc et al., 2007; Toorenvliet et al., 2011]. Laikposmā no 2004. gada marta līdz decembrim Slovēnijā tika veikts prospektīvs pētījums 82 bērniem ar aizdomām par AA, no kuriem 49 pacientiem veikta apendektomija un histoloģiski apstiprināts AA un 33 pacientiem tika diagnosticēts AML. Salīdzinot klīniskās pazīmes starp pētījuma grupām, konstatēja, ka AA grupā pasīvā vēdera priekšējās muskulatūras rezistence un pozitīvie vēderplēves kairinājuma simptomi bija statistiski ticami biežāk nekā AML gadījumā [Groselj-Grenc et al., 2007]. Citā prospektīvā kohortas pētījumā Nīderlandē, kurā tika iekļauti 289 pacienti ar akūtām sāpēm vēderā laikposmā no 2005. līdz 2006. gadam, tika konstatēti 38 pacienti ar AML un 69 pacienti ar AA. Visi AML gadījumi tika diagnosticēti ar USG izmeklējumu palīdzību un novērošanas vizītē 3 gadus pēc akūtās epizodes beigām AML tika apstiprināts 92,1% gadījumu [Toorenvliet et al., 2011]. Analizējot klīniskos parametrus grupu starpā, sliktai dūšai, vemšanai, sāpju migrācijai uz VLAK un vēderplēves kairinājuma simptomiem tika novēroti statistiski ticami biežāka izplatība AA grupā nekā AML grupā. Tomēr analizējot klīnisko parametru kopējo diagnostisko vērtību, PPV bija 62% AA gadījumā, bet AML gadījumā PPV bija 42%. Tas liecina par to, ka, izmantojot tikai fizikālo izmeklēšanu abu slimību diferenciālā diagnostikā, būtu jāsastopas ar daudziem neatklātiem slimību gadījumiem.

2.9.3.2. Laboratoriskā diagnostika

Ņemot vērā to, ka AML ir viena no AA diferenciālām diagnozēm, laboratorisko izmeklējumu panelis abām šīm saslimšanām ir līdzīgs. Tomēr laboratorisko rādītāju koncentrāciju atšķirības starp abām saslimšanu grupām ir analizētas tikai atsevišķos pētījumos. Divos no šiem pētījumiem WBC, ANC, CRP koncentrācijas serumā tika salīdzināta starp pacientiem ar AML un AA, kuri stacionārā tika uzņemti ar akūtām sāpēm vēderā [Groselj-Grenc et al., 2007; Toorenvliet et al., 2011]. Abos pētījumos CRP koncentrācija serumā bija paaugstināta gan AA, gan AML gadījumā. Savukārt WBC koncentrācija serumā tika konstatēta augstāka AA gadījumā nekā AML gadījumā. Vienā no

pētījumiem ANC koncentrācija serumā AA gadījumā tika novērota statistiski ticami augstāka nekā AML gadījumā. Savukārt otrā pētījuma gaitā tika pierādīts, ka ANC koncentrācijas izmaiņas serumā nav statistiski ticamas starp abām pētījuma grupām.

Literatūrā pieejamā informācija par CGSIM izmantošanu AA un AML diferenciālajā diagnostikā ir niecīga. Atsevišķos pētījumos ir analizēti lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (LBP), IL-6, granulocītu koloniju stimulējošais faktors (GCSF), haptoglobīns, IL-8 un interferons α (INF- α) [Allister et al., 2011; Groselj-Grenc et al., 2007; Chi et al., 1993]. Vienā pētījuma rezultātā atklāja, ka lipopolisaharīdu saistošā olbaltuma (LBP) koncentrācija serumā paaugstinās gan AA, gan AML gadījumā salīdzinājumā ar tā koncentrāciju pacientiem ar citām nespecifiskām sāpēm vēderā. Tajā pašā pētījumā IL-6 koncentrācija serumā bija augstāka AA gadījumā nekā AML gadījumā. Savukārt IL-6 līmenis asinīs tika paaugstinājies statistiski ticami komplikētu AA grupā nekā nekomplikētu AA grupā. Citā pētījumā konstatēja, ka GCSF koncentrācija tika palielinājusies tikai AA gadījumā. Medicīniskajās datu bāzēs nav informācijas par jaunu CGSIM izmantošanu AML diagnostikā bērniem. Vairāk tiek aprakstīti gadījumi par CGSIM izmantošanu AA diagnostikā, taču nav informācijas par CGSIM izmantošanu AA un AML diferenciālajā diagnostikā. Tas ir izskaidrojams ar to, ka biomarķieru salīdzināšana notiek tikai starp pacientiem ar AA un vienkopus pacientiem ar cita veida akūtām sāpēm vēderā [Schellekens et al., 2013]. Ir nepieciešami papildu pētījumi par CGSIM nozīmi abu šo slimību diagnostikā, kas sniegtu papildu informāciju un izpratni par atšķirībām AML un AA gadījumos.

2.9.3.3. Radioloģiskās metodes

Pagājušajā gadsimtā AML tika diagnosticēts tikai operācijas laikā, bet no 1970. gada AML diagnostikā tiek izmantoti USG, DT un MR izmeklējumi vēdera dobuma orgāniem [Lucey et al., 2005; Cobben et al., 2009; Toorenvliet et al., 2011]. Vizuālās diagnostikas laikā AML diagnozes kritēriji ir trīs vai vairāki palielināti mezenteriālie limfmezgli ar īsāko šķērsdiametru $\geq 8 - 10$ mm un / vai konstatēta viegla (< 5 mm) distālās daļas līkumainās zarnas sienīgas sabiezēšanās [Simanovsky and Hiller, 2007; Wang et al., 2011]. Normāli mezenteriālie limfmezgli tiek vizualizēti 5 mm diametrā [de Bruyn, 2005]. Savukārt DT izmeklējumā vēdera dobumam normālu mezenteriālo limfmezglu izmērs ir noteikts līdz 4,6 mm [Lucey et al., 2005]. Situācijā, kad USG vai DT izmeklējumā VLAK tiek diagnosticēts AML un izmainīts aklās zarnas piedēklis, būtu jādomā par AA. Savukārt gadījumos, kad US un DT izmeklējumā tiek konstatēti tikai palielināti apzarņa limfmezgli VLAK, tad kā galīgā diagnoze ir apsverama AML [Lucey et al., 2005].

3. MATERIĀLS UN METODEDES

3.1. 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) (skat. pielikumu Nr.1). Visu pētījumā iekļauto bērni un vecāki / aizbildņi parakstīja rakstisku informētās piekrišanas formu bērna dalībai pētījumā.

3.2. Literatūras apskata datu atlase

Literatūras apskata veidošanā, rezultātu apkopojuma iegūšanas un precīzu secinājumu izstrādes nolūkā tika lietota sistemātiska literatūras apskata metode: pētāmā jautājuma definēšana, pētāmās populācijas definēšana, literatūras meklēšana, literatūras avotu atlase pēc noteiktiem kritērijiem, iegūto rezultātu izvērtēšana un apkopošana, apkopoto rezultātu saistīšana ar pētāmā jautājuma kontekstu.

Galvenā pētāmā jautājuma definēšana – izpētīt CGSIM diagnostisko nozīmi un saistību ar citām klīniskām izmeklēšanas metodēm AA un AML gadījumā.

Pētāmās populācijas definēšana – pētījumi, kas veikti bērnu populācijā un situācijā, kad pētījumu skaits bērnu populācijā ir ierobežots vai minētā tēma bērniem nav pētīta, literatūras avotu apskatīšanā ietverta pieaugušo populācija.

Literatūras meklēšana – apskatā ietverot tos pētījumus, kuri publicēti pēdējā desmitgadē: no 2005. gada 1. janvāra līdz 2015. gada janvārim, kā arī atsevišķos jautājumos nolemts aplūkot arī pirms 2005. gada publicētus datus. Literatūras apskatā ietverti darbi, kas nav vecāki par 1975. gadu (dati par aklās zarnas piedēkļa anatomiju).

Literatūras avotu atlase veikta pēc noteiktiem kritērijiem – literatūras apskatā ietverti tikai pilni raksti ar pietuvinātu pētījuma veidu, ilgumu, izlasi, metodoloģiju un gala mērķi.

Sistēmiskā literatūras apskata ietvaros tika izmantota: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), EbscoHost (<http://search.ebscohost.com/>) ar ieeju DynaMed (<https://dynamed.ebscohost.com/>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>), ProQuest (<http://search.proquest.com/index>) un ClinicalKey (<https://www.clinicalkey.com/>), The Cochrane Library ([http:// onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick](http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick)) datubāzes.

Kā atslēgas teksta vārdi tika izmantoti **“acute appendicitis”**, **“mesenteric lymphadenitis/adenitis”**, **“children”**, **“diagnosis”**, **“ultrasonography”**, **“epidemiology”**, **“interleukin IL-1 β ”**, **“interleukin IL-4”**, **“interleukin IL-6”**, **“interleukin IL-8”**, **“interleukin IL-10”**, **“interleukin IL-12”**, **“interleukin IL-17”**, **“tumor necrosis factor α ”**, **“monocyte chemoattractant protein 1”**, **“epithelial growth factor”**.

Meklējot PubMed datu bāzē randomizētus, kontrolētus klīnisku pētījumu, meta analīzes, sistemātisko pārskatu aprakstus par iekaisuma marķieru nozīmi AA un AML diagnostikā laika posmā no 2005. līdz 2015. gadam, izmantoti atslēgas teksta vārdi un MeSH termini:

- **acute appendicitis** ar meklējuma izteiksmi (acute[All Fields] AND (“appendicitis” [MeSH Terms] OR “appendicitis” [All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND “loattrfull text”[sb] AND “2005/02/21”[PDat] : “2015/02/18”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms]). Atrasti 260 abstrakti un 246 pilna teksta publikācijas.
- **acute appendicitis and children** ar meklējuma izteiksmi ((acute[All Fields] AND (“appendicitis”[MeSH Terms] OR “appendicitis”[All Fields])) AND (“child”[MeSH Terms] OR “child”[All Fields] OR “children”[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND “2005/02/21”[PDat] : “2015/02/18”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms]). Atrasti 91 abstrakts un 85 pilna teksta publikācijas.
- **acute appendicitis and diagnosis and children** ar meklējuma izteiksmi ((acute[All Fields] AND (“appendicitis”[MeSH Terms] OR “appendicitis”[All Fields])) AND (“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms])) AND (“child”[MeSH Terms] OR “child”[All Fields] OR “children”[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]

OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND “2005/02/21”[PDat]: “2015/02/18”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms]). Atrasti 79 abstrakti un 75 pilna teksta publikācijas.

- **appendicitis and interleukin** ar meklējuma izteiksmi (acute[All Fields] AND (“appendicitis”[MeSH Terms] OR “appendicitis”[All Fields])) AND (“interleukins”[MeSH Terms] OR “interleukins”[All Fields] OR “interleukin”[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND “2005/02/21”[PDat]: “2015/02/18”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms]). Atrasti 7 abstrakti un 6 pilna teksta publikācijas.
- **mesenteric lymphadenitis children** ar meklējuma izteiksmi (“mesenteric lymphadenitis”[MeSH Terms] OR (“mesenteric”[All Fields] AND “ymphadenitis” [All Fields]) OR “mesenteric lymphadenitis”[All Fields]) AND (“child”[MeSH Terms] OR “child”[All Fields] OR “children”[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND (hasabstract[text] AND “loattrfull text”[sb]) AND “2005/02/21”[PDat] : “2015/02/18”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms]). Atrasti 3 abstrakti un pilna teksta publikācija.
- **mesenteric lymphadenitis interleukins** ar meklējuma izteiksmi (“mesenteric lymphadenitis”[MeSH Terms] OR (“mesenteric”[All Fields] AND “lymphadenitis”[All Fields]) OR “mesenteric lymphadenitis”[All Fields]) AND (“interleukins”[MeSH Terms] OR “interleukins”[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND hasabstract[text] AND “2005/02/21”[PDat]: “2015/02/18”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms]). Atrasts ir viena abstrakta un pilna teksta publikācija.

Kopumā analizēti un atlasītas 163 pilna apjoma publikācijas.

3.3. 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 pieejamā 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. Pacienti tika sadalīti četrās vecuma grupās: 0–4 gadi, 5–9 gadi, 10–14 gadi un 15–18 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 nodaļā, 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 nekomplicēta un komplicēta AA grupas. Pacienti ar diagnožu kodu K39.9 tika iekļauti nekomplicēta AA grupā, bet pacienti ar izrakstīšanās diagnožu kodiem K35.0 un K35.1 tika ieskaitīti komplicēta AA grupā. Speciālās pētījumam izstrādātās anketās tika ietvērti sekojoši dati (skat. pielikumu Nr. 2):

- pacienta vispārējie / demogrāfiskie dati
- subjektīvā stāvokļa dati (anamnēzes dati)
- objektīvā stāvokļa dati
- laboratoriskie dati (pilnas asins analīzes, asins bioķīmiskie rādītāji, CGSIM)
- radioloģiskie dati
- operācijas atrades un histoloģiskās izmeklēšanas dati, kas apstiprina diagnozi

3.4. Pētījuma populācija

Laika periodā no 2010. gada 1. oktobra līdz 2013. gada 1. oktobrim tika veikts pētījums VSIA BKUS, Bērnu ķirurģijas klīnikā, kurā prospektīvi tika analizēti 178 bērni vecumā no 7 līdz 18 gadiem ar aizdomām par AA. 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 (ultrasonogrāfija (USG)

vai datortomogrāfija (DT)). Slimnīcas klīniskās prakses pamatnostādnes attiecībā uz praktizējošu bērnu ķirurgu NMPN ir sertificēts bērnu ķirurgs vai ceturrtā gada bērnu ķirurģijas rezidents, strādājošs sertificēta bērnu ķirurga uzraudzībā. Tā kā USG izmeklēšana bija pieejama tikai laikā no astoņiem rītā līdz pulkstens astoņiem vakarā, daļa pacientu ar aizdomām par AA nonāca Bērnu ķirurģijas klīnikā bez USG izmeklējuma vēdera dobuma orgāniem. Sākotnējā jeb iestāšanās diagnoze Bērnu ķirurģijas klīnikā tika balstīta uz NMPN iegūto pacienta slimības anamnēzi, klīniskajām pazīmēm, laboratoriskajiem un / vai radioloģiskiem izmeklējumiem. Viens no pieciem serificētiem bērnu ķirurgiem pacientus pētījumā iekļāva atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem.

Pacientu iekļaušanas kritēriji:

- 1) hospitalizēti bērni (zēni vai meitenes) ar aizdomām par AA vecumā no 7 līdz 18 gadiem ar vismaz vienu no šiem nosacījumiem:
 - veikts radioloģiskais izmeklējums vēdera dobuma orgāniem (USG vai DT) pirms plānotas neatliekamas apendektomijas,
 - veikts radioloģiskais izmeklējums vēdera dobuma orgāniem (USG vai DT), kurā tiek vizualizēti trīs vai vairāki palielināti mezenteriālie limfmezgli ar īsāko šķērsdiametru ≥ 10 mm.
- 2) sāpes VLAK ne ilgāk kā 72 stundas no parādīšanās brīža līdz pirmajai ārsta apskatei NMPN;
- 3) iegūta rakstiska piekrišana no bērna vecākiem vai likumiskā pārstāvja;
- 4) negatīvs grūtniecības tests urīnā.

Pacientu izslēgšanas kritēriji:

- 1) grūtniecība;
- 2) pagātnē notikusi vēdera dobuma ķirurģiska ārstēšana;
- 3) pastāvīgs peritoneālais kateters, funkcionējoša gastrostoma;
- 4) aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- 5) aknu vai liesas abscess, augšējā gremošanas trakta perforācija;
- 6) infekcijas primārā lokalizācija sieviešu dzimumorgānos;
- 7) iekaisīgas zarnu trakta slimības;
- 8) iekaisīgas elpošanas sistēmas slimības;
- 9) imūnosupresija, zarnu malabsorbcija;
- 10) cukura diabēts;
- 11) akūts aknu un nieru bojājums;

- 12) sepse;
- 13) sistēmiska antibakteriāla ārstēšana iepriekšējo septiņu dienu laikā;
- 14) nesteroīdo pretiekaisuma vai hormonālo līdzekļu lietošana 30 dienu laikā.

Vienlaicīgi iekļautie pacienti tika novērtēti pēc speciāli pētījumam izstrādātās anketas (skat. pielikumu Nr. 2) un Alvarado skalas. Alvarado skalas veidlapā ir ietverti 8 kritēriji: sāpju migrācija uz labo apakšējo vēdera kvadrantu, slikta dūša, vemšana, palpators jutīgums VLAK, pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi, paaugstināta ķermeņa temperatūra $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$, leukocitoze (WBC) $> 10 \times 10^3/\mu\text{L}$, leukocītu novirze pa kreisi (neitrofilo leukocītu skaits $> 75\%$) (skat. pielikumu Nr. 3.).

Pētījuma laikā no 178 pētījuma pacientiem 121 pacienti tika izslēgti no tālākās izpētes. Novērtējot subjektīvo un objektīvo stāvokli 24 stundas pēc iekļaušanas pētījumā, 21 pacientam (17,3% gadījumu) tika konstatētas papildus neprecizētas akūtas respiratoras vīrusa saslimšanas. Iepazīstoties ar NMPN veiktajiem pacientu laboratoriskajiem izmeklējumiem, 17 pacientiem (14% gadījumu) netika noteikts ANC vai leukocitārā formula. 22 pacientiem (18,2% gadījumu) bija nepilnīgi aizpildītas pētījuma anketas, vai tās bija pazudušas. 35 pacientiem (28,9% gadījumu) netika pilnībā veikti laboratoriskie izmeklējumi, jo bērnu vecāki atteicās turpināt piedalīties pētījumā. Ņemot vērā to, ka paņemtie CGSIM paraugi VSIA BKUS laboratorijā bija jānogādā stundas laikā pēc to ievākšanas, 18 pacientiem (15% gadījumu) šīs analīzes tika nogādātas laboratorijā tikai pēc 4 stundām. Pētījuma sākumā tika fiksēts, ka 8 pacientiem (6,6% gadījumu) venozie asins paraugi bija nederīgi turpmākai analīzei asiņu hemolīzes dēļ un paaugstinātas uzglabāšanas temperatūras dēļ saldējamā iekārtā. No sākotnēji 178 pacientiem ar aizdomām par AA pētījumā tika iekļauti 57 pacienti, kuriem izpildījās visi iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji. Atbilstoši pētījuma mērķim, šie pētījuma slimnieki tika sadalīti divās grupās: 31 pacients ar AA (AA grupa) un 26 pacienti ar AML (AML grupa).

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. Kontroles grupa tika izveidota ar mērķi noteikt citokīnu referentās vērtības un tās salīdzināt ar AA un AML pacientu rezultātiem.

Tā kā vēdera dobuma orgānu USG izmeklēšana bija viens no pētījuma iekļaušanas kritērijiem, AA grupas pacientiem izmeklējums tika veikts pirms operācijas, bet AML grupas pacientiem – stacionēšans brīdī pirms ārstēšanas uzsākšanas. USG izmeklēšana pēc VSIA

BKUS noteiktām klīniskām rekomendācijām ir viena no pirmās izvēles vizuālas diagnostikas metodēm, kuru izmanto neskaidru akūtu vēdera sāpju diagnostikā bērniem. Tādējādi viens no pieciem sertificētiem radiologiem to veica pētījuma pacientiem ar aizdomām par AA, netiekot ietekmēts no ķirurga objektīvās apskates slēdziena par pacientu. ATL HDI 5000 vai IU 22 USG sistēmas (*ATD HDI 5000 vai IU 22; Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA*) tika izmantotas vēdera dobuma orgānu izmeklēšanai. USG izmeklējuma laikā īpaša uzmanība tika pievērsta aklās zarnas piedēkļa ārējam diametram ≥ 7 mm, sienas biezumam > 2 mm, saspiestamībai caur vēdera priekšējo sienu jeb kompresijas testam un / vai trīs un vairāk palielinātiem mezenteriāliem limfmezgliem ar īsāko šķērsdiametru ≥ 10 mm. Indikācijas vēdera dobuma orgānu DT izmeklējuma veikšanai tika noteiktas ļoti smagos klīniskos gadījumos, tas ir, pacientiem ar neskaidras etioloģijas sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu (SIRS) un multiorgānu disfunkcijas sindromu (MODS). Šāda smaguma pacienti netika iekļauti pētījumā, tādēļ vēdera dobuma orgānu DT izmeklēšanas metode pētījuma laikā netika izmantota.

Neatkarīgi no USG izmeklējuma rezultātiem un Alvarado skalas novērtējuma, sertificēts bērnu ķirurgs noteica indikācijas apendektomijai. Pacientiem ar AA tika veikta vai nu laparoskopiska, vai konvencionāla apendektomija. Šādu izvēli tika pieņēmis operējošais ķirurgs. AA izrakstīšanās diagnoze tika apstiprināta pēc aklās zarnas piedēkļa patoloģiski histoloģiskās izmeklēšanas. Atbilstoši iekaisuma stadijai aklās zarnas piedēklī tika izdalītas sekojošas patoloģiski histoloģiskās formas. Katarālai iekaisuma formai bija raksturīgs virspusējs gļotādas un zemgļotādas iekaisums. Flegmonozai iekaisuma formai bija raksturīgs transmūrāls iekaisums, bet gangrenozai iekaisuma formai – transmūrāla audu destrukcija ar mikroperforācijām.

3.5. Laboratorisko datu analīze

3.5.1. CGSIM mērījumu noteikšana

Visiem pētījuma pacientiem venozo asiņu paraugi tika ievākti no kubitālās perifērās vēnas 4,5 mL baltā stobriņā (*Sarstedt Monovete® Serum Z/4.5ml*). Pacientiem ar AA (AA grupa) asiņu paraugi tika ievākti stundu pirms operācijas un 24. un 72. stundā pēc operācijas. Kontroles 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. Iegūtie venozo asiņu paraugi tika uzglabāti 20–30 minūtes istabas temperatūrā. Turpmāk asiņu paraugi 20 minūtes tika apstrādāti noteiktā centrifūgēšanas iekārtā $1600 \times g$ 4°C temperatūrā. Visus iegūtos asiņu paraugus sasaldēja un

uzglabāja -80°C temperatūrā. CGSIM EGF, IL-10, IL-12(p70), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α tika noteikti paraugu sistēmā jeb kitā (*Milliplex Map kit (Human Cytokine / Chemokine Magnetic Bead Panel)*) ar imūnfluorescences analizatoru Luminex xMAP (*Luminex 200, Luminex Corporation, Austin, Texas, United States*). Minimālā analītiskā sensitivitāte citokīnu koncentrācija serumā bija 3,2 pg/mL, kuru izdevās noteikt ar imūnfluorescences analizatoru Luminex xMAP.

Jāatzīmē, ka venozo asiņu paraugus CGSIM noteikšanai bija iespējams paņemt tikai darba dienās no pulkstens astoņiem rītā līdz pulkstens pieciem pēcpusdienā, jo atlikušajās 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.

3.5.2. C reaktīvā proteīna noteikšana (CRP)

Venozo asiņu paraugs tika ņemti trīs reizes no kubitālās perifērās vēnas baltā stobriņā (*Sarstedt Monovete® Serum Z/1,2mL*) ar imūnturbidimetrisko metodi stundu pirms ārstēšanas uzsākšanas un 24. un 72. stundā pēc operācijas AA gadījumā, bet AML gadījumā – stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas un 24. un 72. stundā pēc ārstēšanas uzsākšanas. CRP koncentrācija noteikta pēc referentās vērtības $< 8 \text{ mg/L}$.

3.5.3. Leikocītu noteikšana (WBC)

Venozo asiņu paraugs tika ņemts trīs reizes no kubitālās perifērās vēnas 2,7 mL EDTA sarkanā stobriņā (*EDTA KE/1,2ml*) ar automatizētās šūnu skaitīšanas metodi stundu pirms ārstēšanas uzsākšanas un 24. un 72. stundā pēc operācijas AA gadījumā, bet AML gadījumā – stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas un 24. un 72. stundā pēc ārstēšanas uzsākšanas.

WBC tika noteikti pēc referentām vērtībām atbilstoši vecumam [*Bandere et al, 2011, Lejniece, 2002*]:

- 7 – 12 gadi $4,5 - 13,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sievietes), $4,5 - 13,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (vīrieši);
- 13 – 16 gadi $4,5 - 13,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sievietes), $4,5 - 13,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (vīrieši);
- 17 – 18 gadi $4,5 - 12,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sievietes), $4,5 - 12,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (vīrieši).

Pamatojoties uz pētījumā noteikto izlases vecumu, tika noteikts viens WBC referentās vērtības intervāls abiem dzimumiem: $4,5 - 13,5 \times 10^3/\mu\text{L}$.

3.5.4. Leikocitārās formulas / Neitrofilo leikocītu / Absolūto neitrofilo leikocītu (ANC) noteikšana

Venozo asiņu paraugs tika ņemts trīs reizes no kubitālās perifērās vēnas 2,7 mL EDTA sarkanā stobriņā (*EDTA KE/1,2ml*) stundu pirms ārstēšanas uzsākšanas un 24. un 72. stundā pēc operācijas AA gadījumā, bet AML gadījumā – stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas un 24. un 72. stundā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Leikocitārā formula atspoguļo tikai leikocītu relatīvo skaitu jeb leikocītu veidu procentuālās attiecības.

Neitrofilie leikocīti ir segmentkodolainie (Sg), stabiņkodolainie (St) leikocīti un reti metamielocīti. Neitrofilo leikocītu procentuālais daudzums cirkulējošās asinīs tika noteikts pēc referentām vērtībām atbilstoši vecumam [*Lejniece, 2002; Bandere et al., 2011*]:

- 7 – 12 gadi – 43–59% (sievietes/ vīrieši); St 0–5%, Sg 35–50%
- 13 – 15 gadi – 45–70% (sievietes, vīrieši); St 0–5%, Sg 45–60%
- 16 – 18 gadi – 48–72% (sievietes, vīrieši); St 0–5%, Sg 50–70%

Pamatojoties uz pētījumā noteikto izlases vecumu, tika noteikta viens neitrofilo leikocītu procentuālais daudzums abiem dzimumiem: 43–72% (sievietes / vīrieši).

ANC ir neitrofilo leikocītu procentuālais skits uz kopējā leikocītu skaita $10^3/\mu\text{L}$ tilpuma vienībā. Leikocītu novirze pa kreisi un ANC tika noteikta ar elektronisko šūnu diferencējošo skaitīšanas metodi balstoties uz šūnu fizikālajiem un ķīmiskajiem parametriem. Neskaidros gadījumos papildus tika pielietota mikroskopiska šūnu apstiprināšana. ANC tika noteikti pēc referentām vērtībām atbilstoši vecumam [*Bandere et al., 2011*]:

- 7 – 12 gadi – $1,75 - 5,00 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sievietes/ vīrieši),
- 13 – 16 gadi – $1,80 - 6,00 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sievietes, vīrieši),
- 17 – 18 gadi – $2,00 - 5,95 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sievietes, vīrieši).

Pamatojoties uz pētījumā noteikto izlases vecumu, tika noteikta viens ANC vidējais referentās vērtības intervāls abiem dzimumiem: $1,75 - 6,00 \times 10^3/\mu\text{L}$ (sievietes / vīrieši).

3.6. Datu statistiskā analīze

Pētījuma dati tika analizēti pēc bioloģisko pētījumu datu apstrādē pieņemtām standarta metodēm – veicot aprakstošo, salīdzinošo un analītisko statistiku ar datorprogrammas SPSS versiju 20.0.

Pētījumā iekļautajiem 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).

Atbilstoši pētījuma uzdevumiem, tika izveidoti jauni dihotomi kategoriju mainīgie saistībā ar analīzē iekļautajiem faktoriem, piemēram saistībā ar Alvarado skalas novērtējumu:

- sāpju migrācija (ir/nav);
- slikta dūša (ir/nav);
- vemšana (ir/nav);
- pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi (ir/nav);
- VLAK jutīgums (ir/nav);
- ķermeņa temperatūra $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$ (ir/nav);
- leikocītu skaits asinīs $> 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ (ir/nav);
- leikocītu novirze pa kreisi (neitrofilo leikocītu skaits $> 75\%$) (ir/nav).

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 [Peacok and Peacok, 2011].

Lai noskaidrotu savstarpējās saistības ciešumu (korelāciju) starp CGSIM un citiem laboratoriskajiem rādītājiem pētījuma populācijā, veikta korelāciju analīze izmantojot Spīrmana (*Spearman*) korelācijas koeficientu (r) un tā ticamību (p – vērtību). Izmantota sekojoša korelācijas koeficienta definēšana: 0,2 – 0,4 – korelācija vāja; r no 0,5 līdz 0,6 – vidēji cieša un ja $r \geq 0,7$ kā cieša.

Pētījumā pielietoto diagnostikas metožu (Alvarado skalas, laboratorisko un ultrasonogrāfijisko izmeklējumu) 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. Vērtību savstarpējās sakarības tiek izteiktas šādās formulās (skat. 3.6.1.

tabulu) [Peacock and Peacock, 2011; Parikh et al., 2008; Fawcett, 2006; van Erkel and Pattynama, 1998].

3.6.1. tabula

Jutība un specifiskums

	Slimība		
	Ir	Nav	
Tests “+”	a (TP)	b (FP)	PPV a/(a+b)
Tests “-”	c (FN)	d (TN)	NPV d/(c+d)
	Jutība a/(a+c)	Specifiskums d/(b+d)	

Paskaidrojums: TP – pareizi pozitīvs (*True positive*); FP – nepareizi/viltus pozitīvs (*False positive*); FN – nepareizi/viltus negatīvs (*False negative*); TN – pareizi negatīvs (*True negative*); PPV – pozitīvā paredzošā vērtība (*Positive predictive value*); NPV – negatīvā paredzošā vērtība (*Negative predictive value*).

CGSIM, WBC, 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 [Erkel and Pattynama, 1998]:

- no 0,5 līdz 1,0 – perfekts tests;
- 0,9–0,99 – lielisks tests;
- 0,8–0,89 – labs tests;
- 0,7–0,79 – vidējs tests;
- 0,51–0,69 – vājš tests;
- 0,5 – slikts tests.

Datu atspoguļošanā un rezultātu analīzē par pamatu tika ņemtas vērtības, kas $\geq 0,7$, kas ir zemākā robeža, lai pielietoto testu varētu uzskatīt par kvalitatīvu un vērtībām būtu optimāla jutības un specifiskuma attiecība. Iespējamību attiecība (*LR – likelihood ratio*) tika izmantota, lai precīzāk raksturotu pētījumā noteiktā parametra (CGSIM, WBC, ANC) diagnostisko paredzēšanas līmeni AA gadījumā. Pozitīvā iespējamības attiecība (*LR+ – positive likelihood ratio*) konkrētai diagnostiskai metodei vai parametram tika analizēta no pozitīviem gadījumiem jeb tiem, kuriem tika diagnosticēts AA, savukārt negatīvā iespējamību attiecība (*LR- – negative likelihood ratio*) pretēji – no negatīvajiem testa gadījumiem jeb veselajiem bērniem. Testi norāda uz palielinātu vai samazinātu iespējamību diagnosticēt AA [Andersson, 2004].

4. REZULTĀTI

4.1. 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. Darbā aprēķināta gan perioda kopējā incidence, gan divās vecuma grupās: 7–14 gadi un 15–18 gadi. Incidences rādītāja izmaiņas laikā tika novērtētas, aprēķinot tendences p vērtību. 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. 4.1.1. tab.).

4.1.1. tabula

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

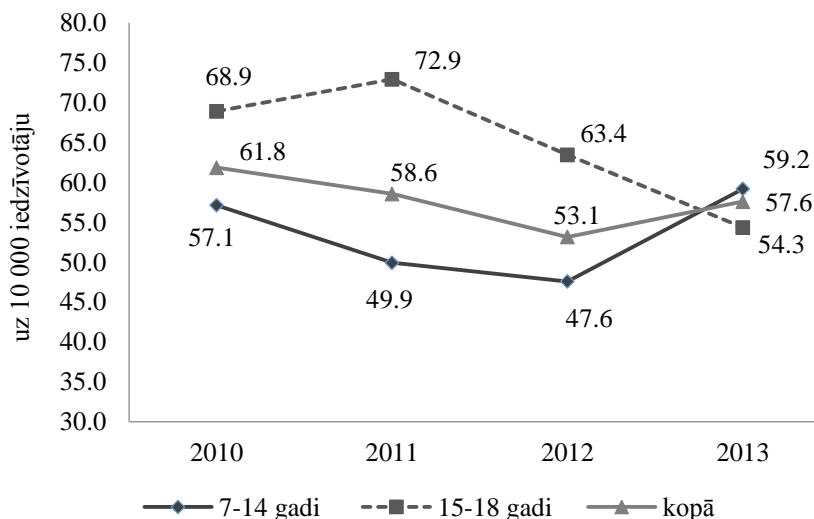
	2010	2011	2012	2013	Vidējais samazinājums/ pieaugums gadā uz 10 000 iedzīvotāju	p vērtība
AA						
7–14 gadi	57,1	49,9	47,6	59,2	0,38	NS
15–18 gadi	68,9	72,9	63,4	54,3	–5,3	NS
Kopā	61,8	58,6	53,1	57,6	–1,8	NS
AML						
7–14 gadi	17,0	21,3	18,2	16,8	–0,34	NS
15–18 gadi	8,9	14,9	12,2	11,8	0,61	NS
Kopā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

Paskaidrojums: NS – nav statistiski ticams

Vidējā perioda (2010. – 2013.) kopējā saslimstība ar AA bērniem (7–18 gadi) bija 43,1 gadījums uz 10 000 iedzīvotāju (95%TI 8,0–58,9), savukārt 1,2 reizes augstāki incidences rādītāji bija vērojami vecumā no 15 līdz 18 gadiem – 65,5/10 000 (95%TI 21,9–75,5), savukārt no 7 līdz 14 gadiem – 53,5/10 000 (95%TI 12,6–63,5).

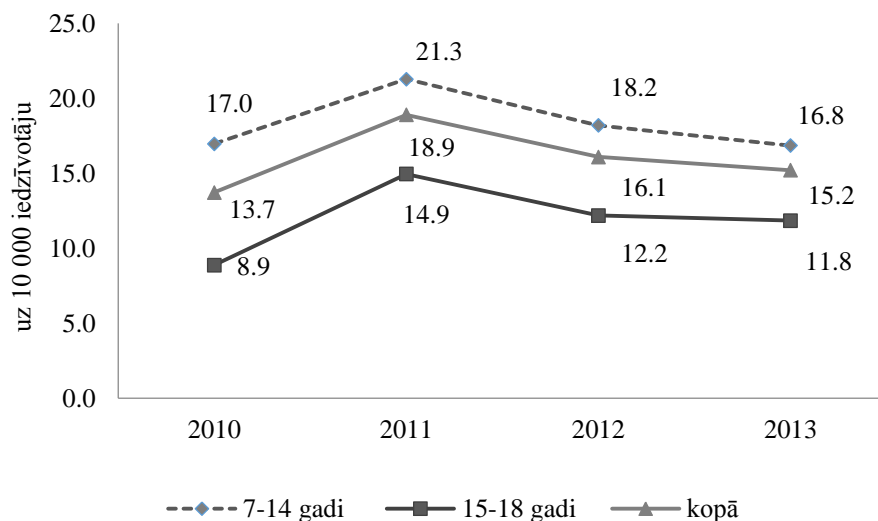
Analizējot AA saslimstības datus bērniem (7–18 gadi), redzams, ka analizētajā laika periodā visaugstākie rādītāji reģistrēti 2010. gadā – 61,8/10 000 (95%TI 33,2–68,7), pēc tam rādītājam samazinoties līdz 57,6/10 000 (95%TI 33,3–58,9), kas galvenokārt noticis uz gadījumu samazinājumu bērniem vecumā no 15 līdz 18 gadiem. Bērniem vecuma grupā no

7 līdz 18 gadiem kopējā saslimstība ar AA pēdējos trijos gados vidēji samazinājusies par 2%. Visaugstākā saslimstība ar AA analizētajā laika periodā tika novērota 2011. gadā bērniem vecuma grupā no 15 līdz 18 gadiem – 72,9/10 000 (95%TI 67,4–78,6), bet viszemākā AA incidence tika konstatēta 2012. gadā bērniem vecuma grupā no 7 līdz 14 gadiem – 47,6/10 000 (95%TI 44,1–50,6) (skat. 4.1.1. att.).



4.1.1. att. AA incidence bērniem no 2010. līdz 2013. gadam (uz 10 000 iedzīvotāju)

Līdzīga situācija vērojama gan kopējos saslimstības datos, gan arī pa vecuma grupām saistībā ar AML bērniem kopš 2011. gada. Kopējā AML incidence 2011. gadā ir samazinājusies, attiecīgi no 18,9/10 000 (95%TI 17,2–20,7) uz 15,2/10 000 (95%TI 13,6–16,9) 2013. gadā, lai gan salīdzinājumā ar 2010. gadu vērojams pieaugums. Savukārt, pamatojoties uz mainīgajiem incidences rādītājiem, analizētajā laika periodā tomēr vērojams pieaugums par 5,8%. Viszemākā saslimstība ar AML bija 2010. gadā ar biežumu 8,9 gadījumi uz 10 000 iedzīvotāju (95%TI 7,1–10,9) vecuma grupā no 15 līdz 18 gadiem. Savukārt 2011. gadā tika novērots visaugstākais saslimstības rādītājs ar AML, kas bija 21,3 gadījumi uz 10 000 iedzīvotāju (95%TI 19,0–23,8) vecuma grupā no 7 līdz 14 gadiem. Salīdzinājumā ar AA incidences rādītājiem jaunākajā vecuma grupā – AML saslimstības biežuma rādītājiem tika novērota pretēja tendence – samazinājums no 21,3/10 000 (95%TI 19,0–23,8) 2011. gadā uz 16,8/10 000 (95%TI 14,8–19,1) 2013. gadā (skat. 4.1.2. att.).



4.1.2. att. AML incidence bērniem no 2010. līdz 2013. gadam (uz 10 000 iedzīvotāju)

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

Atbilstoši SSK-10 diagnožu kodiem (pēc izrakstīšanās diagnozes) – 998 pacienti (0,9% gadījumu no kopējā stacionārā ārstēto pacientu skaita) vecumā līdz 18 gadiem ar AA (K35 – K38) un AML (I88.0) gadījumiem tika stacionēti VSIA BKUS laika periodā no 2010. līdz 2013. gadam. Triju gadu periodā no kopējā VSIA BKUS ārstēto pacientu skaita 0,6% gadījumu (n = 688) bija stacionēti bērni ar AA un 0,3% gadījumu (n = 310) – bērni ar AML. AA un AML gadījumu skaits un īpatsvars stacionārā ārstētiem bērniem (7–18 gadi) ar AA bija 0,5% gadījumu (n = 614) un pacienti ar AML bija 0,2 % gadījumu (n = 220).

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%). Pacientu īpatsvars sadalījumā pēc pacientu vecuma atspoguļots 4.2.1. tabulā.

**Pirmreizējie hospitalizācijas gadījumi bērniem (0–18 gadi) VSIA BKUS
pa vecuma grupām, 2010. – 2013.**

Vecuma grupa		2010	2011	2012	2013	Kopā
0–4 gadi	skaits	7	35	32	25	99
	%	7,4%	10,6%	7,9%	6,3%	8,1%
5–9 gadi	skaits	21	82	107	139	349
	%	22,3%	24,8%	26,5%	34,8%	28,4%
10–14 gadi	skaits	32	114	163	157	466
	%	34,0%	34,4%	40,3%	39,3%	37,9%
15–18 gadi	skaits	34	100	102	78	314
	%	36,2%	30,2%	25,2%	19,5%	25,6%
Kopā	skaits	94	331	404	399	1228
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Visbiežāk hospitalizācijas gadījumi novēroti bērniem vecuma grupā no 10 līdz 14 gadiem (37,9%). Analizētajā laika periodā bērniem saslimstība 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 bija AML. 42,2% (95%TI 39,4–45,0) gadījumu – iestāšanās diagnoze nebija precizēta (skat. 4.2.2. tab.).

**Hospitalizācijas gadījumu sadalījums pēc iestāšanās diagnožu sadalījuma bērniem (0–18 gadi)
VSIA BKUS, 2010. – 2013.**

Diagnoze		2010	2011	2012	2013	Kopā
Citas diagnozes	skaits	93	137	112	176	518
	%	98,9%	41,4%	27,7%	44,1%	42,2%
Nespecifisks limfadenīts (I88)	skaits	0	0	3	7	10
	%	0,0%	0,0%	0,7%	1,8%	0,8%
Akūts apendicīts (K35)	skaits	1	142	272	201	616
	%	1,1%	42,9%	67,3%	50,4%	50,2%
Neprecizēts apendicīts (K37)	skaits	0	44	6	2	52
	%	0,0%	13,3%	1,5%	0,5%	4,2%
Citas aklās zarnas piedēkļa slimības (K38)	skaits	0	0	1	1	2
	%	0,0%	0,0%	0,2%	0,3%	0,2%
Citas funkcionālas zarnu slimības (K59)	skaits	0	8	10	12	30
	%	0,0%	2,4%	2,5%	3,0%	2,4%
Kopā	skaits	94	331	404	399	1228
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Analizējot pacientu izrakstīšanās diagnozes atbilstoši SSK-10 klasifikācijai, 56% (95%TI 53,2 - 58,8) gadījumu tika konstatēts AA (K35), 1,5% (95%TI 0,9–2,3) gadījumu – cita veida apendicīts (K36), 0,4% (95%TI 0,1–0,9) – neprecizēts apendicīts (K37), 0,7% (95%TI 0,4-1,4) – citas aklās zarnas piedēkļa slimības (K38), 25,2% (95%TI 23,0–27,8) – AML (I88.0), 13,6% (95%TI 11,8–15,6) – funkcionālas zarnu slimības (K59), 1,2% (95%TI 0,7–1,9) – gastrīts un duodenīts (K29) un 1,4% (95%TI 0,9–2,2) gadījumu – citas orgānu saslimšanas (skat. 4.2.3. tab.).

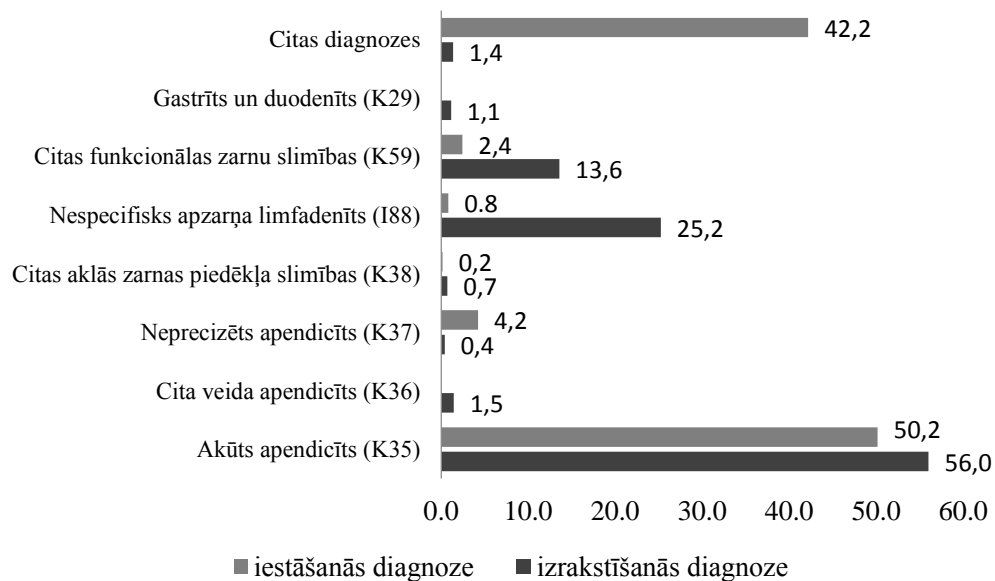
4.2.3. tabula

Hospitalizācijas gadījumu sadalījums pēc izrakstīšanās diagnožu sadalījuma bērniem (0–18 gadi) VSIA BKUS, 2010. – 2013.

Diagnoze		2010	2011	2012	2013	Kopā
Akūts apendicīts (K35)	skaits	69	203	203	213	688
	%	73,4%	61,3%	50,2%	53,4%	56,0%
Cita veida apendicīts (K36)	skaits	0	2	5	11	18
	%	0,0%	0,6%	1,2%	2,8%	1,5%
Neprecizēts apendicīts (K37)	skaits	0	1	4	0	5
	%	0,0%	0,3%	1,0%	0,0%	0,4%
Citas aklās zarnas piedēkļa slimības (K38)	skaits	0	1	4	4	9
	%	0,0%	0,3%	1,0%	1,0%	0,7%
Nespecifisks limfadenīts (I88)	skaits	25	88	105	92	310
	%	26,6%	26,6%	26,0%	23,1%	25,2%
Citas funkcionālas zarnu slimības (K59)	skaits	0	35	70	62	167
	%	0,0%	10,6%	17,3%	15,5%	13,6%
Gastrīts un duodenīts (K29)	skaits	0	0	6	8	14
	%	0,0%	0,0%	1,5%	2,0%	1,1%
Citas diagnozes	skaits	0	1	7	9	17
	%	0,0%	0,3%	1,7%	2,3%	1,4%
Kopā	skaits	94	331	404	399	1228
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Zarnu asinsvadu slimības (K55), peritonīts (K65), aknu slimības (K76), akūts pankreatīts (K85), akūta limfoleikoze (C91.0), nervu saknīšu un pinuma patoloģija (G54.8), siekalu dziedzeru slimības (K11.2), gastroezofageālā atvīļņa slimība (K21), akūts limfadenīts (L04) tika apvienotas grupā – citas saslimšanas jeb diagnozes.

Izvērtējot uzņemšanas 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. Visbiežāk diagnožu nesakrītība tika novērota pacientiem ar AML un citām funkcionālām zarnu slimībām, kad sākotnēji pacienti tika hospitalizēti ar aizdomām par AA (skat. 4.2.1. att.).



4.2.1.att. VSIA BKUS stacionēto bērnu iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu sakritība, 2010. – 2013., %

4.3. Pētījumā iekļauto pacientu epidemioloģiskie un demogrāfiskie dati

Atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem 57 pacienti tika uzņemti pētījumā: 31 pacients tika iekļauts AA grupā, 26 pacienti – AML grupā un 17 pacienti – C grupā. Sākotnēji aprakstītajā C grupā tika iekļauti veseli pacienti ar plānveidā veiktām operācijām: 29,4% gadījumu (n = 5) cirkšņa trūces operācijām, 23,5% gadījumu (n = 4) nabas trūces operācijām, 11,8% gadījumu (n = 2) – varikocēlektomijām, 11,8% gadījumu (n = 2) operācijas uz dzemdes piedēkļiem un 23,5% gadījumu (n=4) – labdabīgu veidojumu ekscīzijām no ādas virsmas. C grupas pacientu vidējais vecums analizētajā laika periodā bija 13,2 (\pm 3,5 SD) gadi. AA grupas vidējais vecums analizētajā laika periodā bija 13,3 (\pm 3,2 SD) un AML grupas – 12,4 (\pm 2,8 SD) gadi. No pētījumā AA un AML grupās iekļautajiem 57 pacientiem 35 (61,4%) bija zēni, bet 22 – meitenes (38,6%). Zēnu un meiteņu savstarpējā attiecība pētāmajā populācijā bija 1,6:1.

Analizējot pacientu izrakstīšanās diagnozes atbilstoši SSK-10 klasifikācijai AA pacientu grupā, 19,4% (n = 6) gadījumi bija K35.2 (akūts destruktīvs / gangrenozs – perforatīvs apendicīts ar difūzu peritonītu), 13% (n = 4) gadījumi – K35.3 (akūts destruktīvs / gangrenozs – perforatīvs apendicīts ar peritoneālu, periapendikulāru abscesu vai infiltrātu), 67,7% (n = 21) gadījumi – K35.8 (neprecizēts AA, kurš pēc patoloģiski histoloģiskās atrades sīkāk iedalās katarālā, flegmonozā vai gangrenozā apendicītā). Sadalot AA pacientus divās grupās atbilstoši stacionāra izrakstīšanās diagnozei, nekomplicēts AA bija 67,7% (n = 21) gadījumu un komplicēts 32,3% (n = 10) gadījumu.

Pētījuma analīzē tika iekļauts arī pacientu nosūtīšanas veids uz stacionāru, lai izvērtētu iespējamās novēlotas AA diagnostikas iemeslus. Rezultāti atspoguļoja, ka lielākā daļa AA pacientu tika nogādāti stacionārā ar Neatliekamo medicīnisko palīdzību – 48,4% gadījumu (n = 15), kā otrais biežākais bija patstāvīga ierašanās stacionārā (t.i. atgādāti ar privāto transportu vecāku vai piederīgo uzraudzībā) – 38,7% gadījumu (n = 12). Savukārt AML pacientu grupā visbiežākie stacionēšanas veidi bija pretēji AA pacientu grupai, attiecīgi 46,2% gadījumu (n = 12) patstāvīga ierašanās stacionārā un 7 gadījumos jeb 26,9% gadījumu ar Neatliekamo medicīnisko palīdzību. Statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas.

Statistiski nozīmīgas atšķirības arī netika konstatētas, analizējot slimības ilgumu stacionēšanas brīdī, attiecīgi, AA grupas pacientiem mediāna 20 (7,0–29,0) slimības stundas un AML grupas pacientiem mediāna 42 (11,9–54,0) slimības stundas. Salīdzinot laiku, ko abu grupu pacienti pavadījuši NMPN līdz stacionēšanas brīdim Bērnu ķirurģijas klīnikā, statistiski ticamas atšķirības netika novērotas. AA pacienti VSIA BKUS NMPN nodaļā pavadījuši vidēji 1,4 (\pm 1,4 SD) stundas, bet AML grupas pacienti – vidēji 2,0 (\pm 1,5 SD) stundas. AA grupā pacienti ārstēti ievērojami ilgāk nekā AML grupā, attiecīgi mediāna 7,5 (4,0–11,0) dienas. Vidējais ārstēšanas ilgums stacionārā statistiski ticami neatšķīrās starp abu pacientu grupām. Rezultāti apkopoti 4.3.1. tabulā.

4.3.1. tabula

Demogrāfiskie dati (AA un AML) pētījuma grupās

Pazīmes	AA grupa (n = 31)	AML grupa (n = 26)	P vērtība
Vecums, mean (SD), (gadi)	13,3 (\pm 3,2)	12,4 (\pm 2,8)	NS
Dzimums:			
• Zēni	18 (58,1%)	17 (65,4%)	NS
• Meitenes	13 (41,9%)	9 (34,6%)	NS
Slimības ilgums, mediāna (25. – 75. percentīle), stundas	20 (7,0 – 29,0)	42 (11,9 – 54,0)	NS
Nosūtīšanas veids uz stacionāru:			
• Ģimenes ārsts	1 (3,2%)	4 (15,4%)	NS
• Neatliekamās medicīniskās palīdzības ārsts	15 (48,4%)	7 (26,9%)	NS
• Citas specialitātes ārsts	3 (9,7%)	3 (11,5%)	NS
• Patstāvīga ierašanās stacionārā	12 (38,7%)	12 (46,2%)	NS
Neatliekamā medicīniskā palīdzībā pavadītais laiks, h (SD)	1,4 (\pm 1,4)	2,0 (\pm 1,5)	NS
Ārstēšanās ilgums, mediāna (25. – 75. percentīle), dienas	7,0 (4,0 – 11,0)	4,5 (3,0 – 5,3)	NS
Ārstēšanas komplikācijas	5,0 (16,1%)	–	NS

Paskaidrojums: NS – nav statistiski ticams; SD – standarta novirze

4.4. Operācijas datu novērtēšanas rezultāti

Saskaņā ar pētījuma protokolu, 17 pacientiem no C grupas tika veikta plānveida operatīva ārstēšana, taču operācijas materiāla analīze netika veikta. Izveidojot šo grupu, mērķis bija noteikt citokīnu referentās vērtības serumā un salīdzināt tās ar biomarkieru vērtībām pacientiem ar AA un AML.

Visiem AML grupas pacientiem tika nozīmēta konservatīva ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem, kuri darbojas uz *Gram* pozitīvo (Gr+) un Gr- baktēriju spektru. Atbilstoši pētījuma mērķim, visiem pacientam no AA grupas tika nozīmēta antibakteriālā ķirurģiskā profilakse 30 minūtes pirms operācijas, veikta ķirurģiska ārstēšana un pielietoti antibakteriālie līdzekļi pēcoperācijas periodā. Laparoskopiska vai laparotomiska apendektomija bija galvenā ķirurģiskā ārstēšanas metode. *McBurney* laparotomija un apendektomija tika pielietota 83,9% (95%TI 67,4–92,9) gadījumu (n = 26), savukārt laparoskopiska apendektomija tika veikta 16,1% (95%TI 7,1–32,6) gadījumu (n = 5). Veicot apendektomiju visiem pacientiem ar AA, 32,3% (95%TI 18,6–49,9) (n = 10) gadījumu papildus tika veikta vēdera dobuma drenāža un 25,8% (95%TI 13,7–43,2) gadījumu (n = 8) papildus tika nodrošināta daļēja lielās taukplēves rezekcija. Sekojot pacientu vispārējam stāvoklim pēcoperācijas periodā, visvairāk pēcoperācijas sarežģītumu ar brūces infekciju un infiltrātu vēdera dobumā tika konstatēti 16,1% (95%TI 17,1–32,6) gadījumu (n = 5). Citas blakus slimības pētījuma pacientu grupās netika novērotas.

Analizējot aklās zarnas piedēkļa makroskopisko atradi operācijas laikā, flegmonozas izmaiņas tārpveida piedēklī tika identificētas 17 pacientiem jeb 54,8% (95%TI 37,8–70,8) gadījumu no kopējā AA pacientu skaita (n = 31), flegmonozi – gangrenozas izmaiņas – 1 pacientam un gangrenozas izmaiņas - 13 pacientiem jeb 42% (95%TI 26,4–59,2) gadījumu. Salīdzinot to ar precīzu mikroskopisku patoloģiski histoloģisko tārpveida piedēkļa izmeklēšanu, tika konstatēts, ka 1 gadījumā tika izdarīta negatīva apendektomija. Šajā gadījumā tika izoperēts katarāli izmainīts aklās zarnas piedēklis un konstatēta diplokoku infekcija. Gangrenozs perforatīvs apendicīts tika konstatēts 10 pacientiem (32,3% (95%TI 18,6–49,9)), flegmonozi – gangrenozs apendicīts – 1 pacientam un flegmonozs apendicīts – 20 pacientiem (64,5% (95%TI 46,9–78,9)). Analizējot eksudāta veidu operācijas laikā, 14 gadījumos (45,2% (95%TI 29,2–62,2)) tika konstatētas strutas un 17 gadījumos (54,8% (95%TI 37,8–70,8)) tika konstatēts serozs eksudāts. Operācijas laikā turpmākai bakterioloģiskai izmeklēšanai bija iegūtas 10 pertoneālās kultūras, no kurām 6 gadījumos tika izdalītas grampozitīvas baktērijas – *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus bovis* un *Streptococcus pyogenes*, gramnegatīvas baktērijas – *Escherichia coli* un

Enterococcus faecalis, *Fusobacterium nucleatum* un *Prevotella bivia*, kā arī anaerobi mikroorganismi – *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium histolyticum* un *Pseudomona aeruginosa*. Atlikušajos 4 paraugos peritoneālā kultūra bija negatīva.

4.5. Pacientu subjektīvā un objektīvā stāvokļa datu novērtēšanas rezultāti

Veicot pētījumā iekļauto pacientu (n = 57) subjektīvo stāvokļa analīzi, varam secināt, ka slikta dūša, vemšana, sāpju lokalizācija un sāpju migrācija bija galvenās sūdzības pacientiem ar AA un AML. Atsevišķos gadījumos tika novērotas datu statistiskās atšķirības starp AA un AML pacientu grupām. Detalizētākai rezultātu izpētei, sūdzības tika vērtētas arī starp komplikētu un nekomplikētu AA.

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). 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 VLAK, dizūrija tika konstatēta tikai vienam pacientam AA grupā. Rezultāti atspoguļoti 4.5.1. tabulā.

4.5.1. tabula

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; NS – nav statistiski ticams; VLAK – vēdera labais apakšējais kvadrants

Analizējot sūdzības pacientiem ar nekomplikētu (n = 21) un komplikētu (n = 10) AA, varam secināt, ka sūdzības par sliktu dūšu retāk tika novērotas pacientiem ar nekomplikētu AA nekā pacientiem ar komplikētu AA, lai gan atšķirības netika novērtētas kā būtiskas. Arī pārējo pazīmju starpā abās grupās vērojamas līdzīgas tendences (skat. 4.5.2. tab.).

Komplicēta un nekomplicēta AA subjektīvā stāvokļa novērtēšanas datu salīdzinājums

Pazīmes	AA nekomplicēts (n = 21)	AA komplicēts (n = 10)	p vērtība
Slikta dūša	13 (61,9%)	8 (80,0%)	NS
Vemšana	11 (52,4%)	5 (50,0%)	NS
Sāpes VLAK	21 (100%)	10 (100%)	NS
Sāpju migrācija	3 (14,3%)	2 (20,0%)	NS
Dizūrija	1 (4,8%)	-	NS

Paskaidrojums: p vērtība – pēc *Fisher's Exact* testa; NS – nav statistiski ticams; VLAK – vēdera labais apakšējais kvadrants

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 sienas muskulatūras rezistence (pasīva) biežāk tika novērota AA gadījumos (n = 25) jeb 80,6% (95%TI 63,7–90,8) salīdzinājumā ar AML pacientiem (n = 8) jeb 30,8% (95%TI 16,5–50,0). Pasīva vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence vidēji trīs reizes biežāk tika novērota AA gadījumos ($\chi^2 = 15,5$; p = 0,001) (skat. tab. 4.5.3.).

AA un AML objektīvā stāvokļa novērtēšanas datu salīdzinājums

Pazīmes	AA grupa (n = 31)	AML grupa (n = 26)	p vērtība
Vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence (pasīva)	20 (64,5%)	5 (19,2%)	0,001
Vēderplēves kairinājuma simptomi (pozitīvi)	21 (67,7%)	6 (23,1%)	0,001
Zarnu peristaltikas trokšņi (novājināti)	4 (12,9%)	2 (7,7%)	NS
Aksilārā ķermeņa temperatūra ($\geq 37,3^{\circ}\text{C}$)	22 (71,0%)	15 (57,7%)	NS

Paskaidrojums: p vērtība – pēc *Fisher's Exact* testa; NS – nav statistiski ticams

Lai gan objektīvā stāvokļa izvērtēšana ir viens no būtiskākajiem diagnostiskajiem etapiem pacienta slimības apstiprināšanā, pētījumā analizētajiem objektīvajiem simptomiem (novājinātiem zarnu peristaltikas trokšņiem un paaugstinātai ķermeņa temperatūrai) statistiski ticamas atšķirības starp AA un AML grupām netika konstatētas. Iepriekšminēto pazīmju salīdzinājums tika veikts arī starp komplicētu un nekomplicētu AA (skat. 4.5.4. tab.).

Komplicēta un nekomplicēta AA objektīvā stāvokļa novērtēšanas datu salīdzinājums

Pazīmes	AA nekomplicēts (n = 21)	AA komplicēts (n = 10)	p vērtība
Vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence (pasīva)	14 (66,7%)	6 (60,0%)	NS
Vēderplēves kairinājuma simptomi (pozitīvi)	14 (66,7%)	7 (70,0%)	NS
Zarnu peristaltikas trokšņi (novājināti)	2 (9,5%)	2 (20,0%)	NS
Aksilārā ķermeņa temperatūra ($\geq 37,3^{\circ}\text{C}$)	14 (66,7%)	8 (80,0%)	NS

Paskaidrojums: p vērtība – pēc *Fisher's Exact* testa; NS – nav statistiski ticams

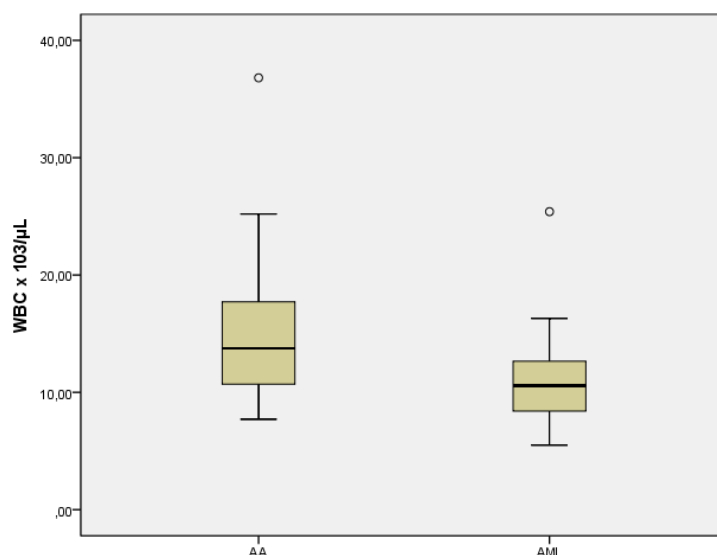
Statistiskā ticamība iepriekšminētajām pazīmēm netika novērota. Tādi būtiski simptomi kā pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi un pasīva vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence starp pacientiem ar komplicētu un nekomplicētu AA statistiski ticami neatšķīrās.

4.6. Laboratorisko datu novērtēšanas rezultāti**4.6.1. Leikocītu, absolūto neitrofilo leikocītu un C reaktīvā proteīna novērtēšanas rezultāti**

Tā kā pētījumā analizētajām pazīmēm (WBC, CRP, ANC) netika novērots normālsadalījums, tad vidējās tendences atspoguļošanai tika izmantota mediāna ar 24. un 75. percentīli.

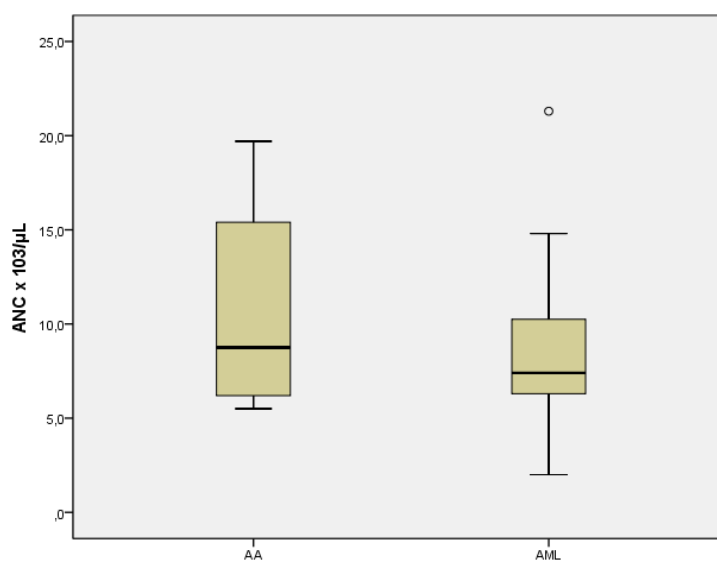
WBC, CRP un ANC līmeņi pētījuma pacientu grupām vizuāli attēloti *Box plot* grafiskās attēlošanas veidā (skat. 4.6.1.1., 4.6.1.2., 4.6.1.3. att.), kur uz vertikālās ass attēlots rādītāja līmenis, uz horizontālās ass – pētījuma pacientu grupas atbilstoši pirmā mērījuma paņemšanas laikam (AA gadījumā – stundu pirms operācijas, bet AML gadījumā – stacionēšanas brīdī pēc diagnozes uzstādīšanas). *Box plot* taisnstūris ataino rādītāja starpkvartīļu izkliedi, nogrieznis taisnstūrī – marķiera mediāno vērtību (atbilst 50. percentīlei), virsotne atbilst 75. percentīlei, bet apakšdaļa – 25. percentīlei. Nogriežņi ārpus taisnstūra attiecīgi atbilst minimālai un maksimālai rādītāja līmeņa vērtībai.

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) (skat. 4.6.1.1. att.).



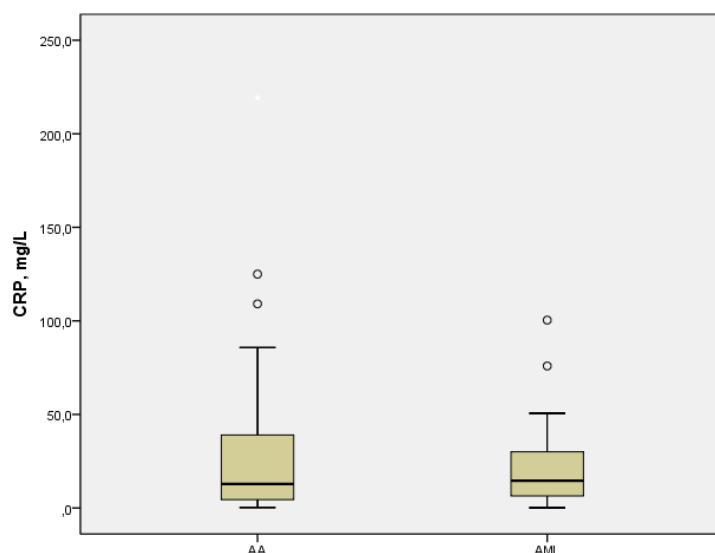
4.6.1.1. att.. WBC vērtības pirmā mērījuma laikā AA un AML pacientu grupā, $\times 10^3/\mu\text{L}$

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) (skat. 4.6.1.2. att.).



4.6.1.2. att. ANC vērtības pirmā mērījuma laikā AA un AML pacientu grupā, $\times 10^3/\mu\text{L}$

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) (skat. 4.6.1.3. att.).



4.6.1.3. att. CRP vērtības pirmā mērījuma laikā AA un AML pacientu grupā, mg/L

Analizējot laboratoriskos rādītājus detalizētāk (pirmajā seruma 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. 4.6.1. tab.).

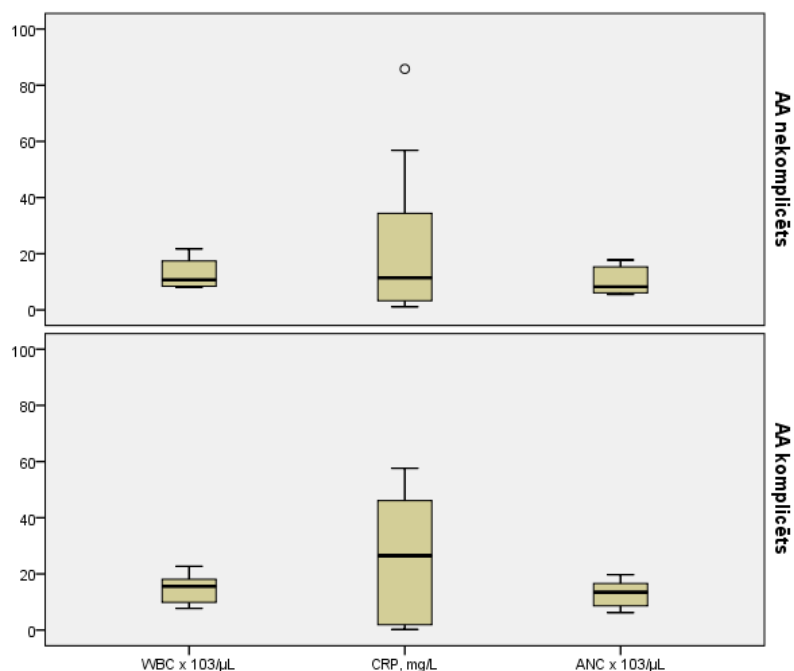
4.6.1. tabula

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

Slimības ilgums, h	WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	CRP, mg/L	ANC $\times 10^3/\mu\text{L}$
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 – stundas; †p = 0,01 salīdzinājumā 0 – 12 h ar 25 – 48 h

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 (skat. 4.6.1.4. att.).



4.6.1.4. att. **WBC, CRP un ANC vērtības pirmā mērījuma laikā nekomplicēta un komplicēta AA grupu pacientiem**

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)

Laboratorisko rādītāju koncentrācija saistībā ar komplicētu un nekomplicētu AA attēlota 4.6.2. tabulā, kā redzams, tad augstāki rādītāji vērojami komplicēta AA gadījumā. Sevišķi CRP koncentrācija no 25. līdz 48. slimības stundai tika konstatēta statistiski nozīmīgi augstāka komplicēta AA gadījumā kā nekomplicēta AA gadījumā. Nekomplicēta AA gadījumā CRP koncentrācijas paaugstināšanās novērojama tikai no 13. slimības stundas un WBC koncentrācijas pieaugums vērojams līdz 12. slimības stundai, tad koncentrācija pakāpeniski samazinās.

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

Slimības ilgums, h	WBC × 10 ³ /μL	CRP, mg/L	ANC × 10 ³ /μL
Nekomplicēts AA			
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)
Komplicēts AA			
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 nekomplicētu un komplicētu AA 25 – 48 h

4.6.2. CGSIM vērtības AA un AML grupu pacientiem

CGSIM tika noteikti abās pacientu grupās, vidējās tendences atspoguļošanai tika izmantota mediāna ar 25. un 75. percentīli, kā referentā vērtība tika izmantota citokīnu vērtība C grupā.

Izmantojot neparametriskos testus, tika veikta CGSIM vērtību atšķirību analīze starp pētījuma grupām: pirmajos mērījumos – starp visām pētījuma grupām, bet 24. un 72. stundā pēc operācijas – starp AA un C grupas pacientiem. Datu salīdzināšanai starp grupām 24. un 72. stundā pēc ārstēšanas uzsākšanas netika iesaistīti AML grupas pacienti, jo rezultātus varētu ietekmēt iespējamās CGSIM izmaiņas sakarā ar operācijas traumu.

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. 4.6.2.1. 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)				
EGF	108,7 (41,1–108,7)	106,8 (46,5–152,7)	87,0 (38,3–133,6)	NS	NS
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-12 (p70)	3,2 (3,2–4,9)	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–3,5)	NS	NS
IL-17	5,9 (3,2–38,0)	3,3 3,2–9,1	5,8 (3,2–29,5)	NS	NS
IL-1β	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–3,2)	NS	NS
IL-4	3,2 (3,2–3,3)	3,2 (3,2–3,7)	3,2 (3,2–3,2)	NS	NS
IL-6	8,0 (3,2–97,6)	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–11,7)	0,000	0,01* 0,000†
IL-8	15,1 (5,7–53,8)	10,6 (7,0–19,2)	18,3 (7,1–55,3)	NS	NS
MCP-1	411,1 (254,6–811,1)	333,9 (266,0–378,2)	352,9 (235,8–520,7)	NS	NS
TNF-α	12,8 (10,0–19,2)	14,2 (11,0–19,0)	12,4 (9,9–13,4)	NS	NS

Paskaidrojums: NS – nav statistiski ticams; *p < 0,05 AA grupa salīdzinājumā ar C grupu; †p < 0,05 AA grupa salīdzinājumā ar AML grupu.

IL-12p(70), koncentrācijas atšķirības serumā 24. stundā jeb otrajā paraugu mērījumā tika konstatētas tikai starp AA grupu pacientiem un C grupu (IL-12(p70)(2) – 3,4 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, p = 0,03).

EGF, IL-1β, IL-4, TNF-α koncentrācijai serumā tika novērotas atšķirības grupu starpā pēdējos divos mērījumos jeb 24. stundā un 72. stundā pēc operācijas. EGF koncentrācijas atšķirības gan 24. stundā (EGF(2) – 84 pg/mL vs. 56,4 pg/mL, p = 0,047), gan 72. stundā (EGF(3) – 98,7 pg/mL vs. 25,3 pg/mL, p = 0,005) pēc operācijas tika konstatētas starp AA un C grupu pacientiem. Rezultāti attēloti 4.6.2.2. tabulā.

CGSIM koncentrāciju atšķirības serumā 24. un 72. stundā pēc operācijas pacientiem ar AA un C grupas pacientiem

CGSIM (pg/mL)	Mediāna (25.-75. percentīle)		p vērtība	Mediāna (25.-75. percentīle)		p vērtība
	AA grupa (n = 31)	C grupa (n = 17)	Mann-Whitney U tests	AA grupa (n = 31)	C grupa (n = 17)	Mann-Whitney U tests
	24. stundā pēc operācijas			72. stundā pēc operācijas		
EGF	84,0 (44,4–128,0)	56,4 (3,2–78,0)	0,047	98,7 (63,1–150,4)	25,3 (3,2–107,0)	0,005
IL-10	4,0 (3,2–6,4)	3,2 (3,2–3,2)	0,0005	3,6 (3,2–10,0)	3,2 (3,2–3,2)	0,000
IL-12(p70)	3,4 (3,3–4,7)	3,2 (3,2–3,5)	0,03	3,4 (3,3–4,4)	3,2 (3,2–3,2)	NS
IL-17	6,2 (3,2–56,1)	3,2 (3,2–5,2)	NS	5,5 (3,2–22,7)	3,2 (3,2–4,2)	0,02
IL-1β	4,0 (3,3–4,0)	3,2 (3,2–3,2)	0,01	3,4 (3,4–3,9)	3,2 (3,2–3,2)	0,006
IL-4	3,5 (3,4–3,5)	3,2 (3,2–3,2)	0,01	3,4 (3,3–3,4)	3,2 (3,2–3,2)	0,001
IL-6	9,3 (3,2–59,9)	3,2 (3,2–7,9)	0,006	3,4 (3,2–3,4)	3,2 (3,2–5,3)	0,049
IL-8	12,6 (7,1–43,0)	4,6 (3,2–71,8)	NS	16,7 (6,0–25,8)	4,1 (3,2–48,1)	NS
MCP-1	319,5 (230,7–495,8)	288,9 (3,2–431,1)	NS	394,6 (246,0–494,7)	280,1 (3,2–421,4)	NS
TNF-α	11,3 (9,3–18,9)	10,6 (3,2–12,8)	0,04	13,3 (11,4–18,1)	7,4 (3,2–12,75)	0,003

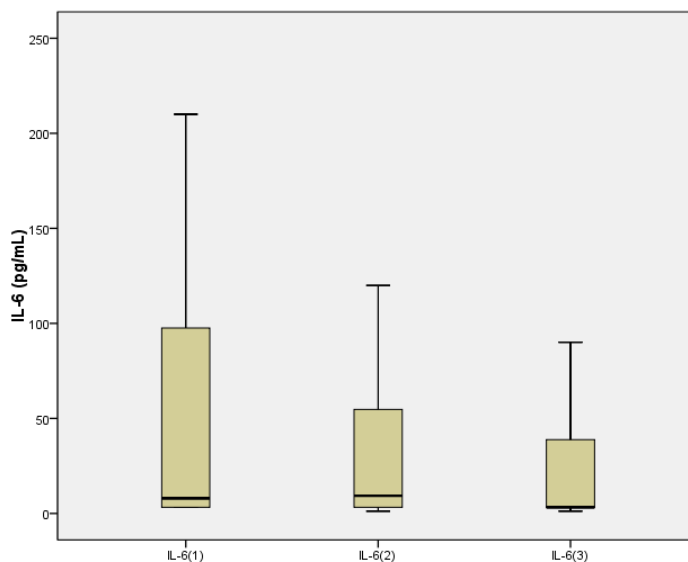
Paskaidrojums: NS – nav statistiski ticams; Statistiski ticamas atšķirības tika konstatētas starp pacientiem ar AA un C grupas pacientiem, ja p vērtība bija < 0,05.

Statistiski ticami augstāka IL-1β koncentrācija serumā tika atklāta AA grupas pacientiem, salīdzinot to ar C grupu pacientiem gan 24. stundā (IL-1β(2) – 4,0 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, p = 0,01), gan 72. stundā (IL-1β(2) – 3,4 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, p = 0,006) pēc operācijas. Arī ticami augstāka IL-4 koncentrācija serumā tika izmērīta AA grupas pacientiem nekā atbilstoši C grupas pacientiem 24. stundā (IL-4(2) – 3,5 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, p = 0,01), un 72. stundā (IL-4(2) – 3,4 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, p = 0,001) pēc operācijas. TNF-α seruma koncentrācija arī tika identificēta augstāka AA grupā nekā C grupā 24. stundā (TNF-α(2) – 11,3 pg/mL vs. 10,6 pg/mL, p = 0,04) un 72. stundā (TNF-α(2) – 13,3 pg/mL vs. 7,4 pg/mL, p = 0,003) pēc operācijas. IL-17 citokīna gadījumā atšķirības starp pacientu grupām tika novērotas tikai trešajam mērījumam asins plazmā jeb 72. stundā pēc operācijas (IL-17(3) – 5,5 pg/mL vs. 3,2 pg/mL, p = 0,02).

MCP-1 un IL-8 koncentrācijai serumā netika novērotas statistiski ticamas atšķirības starp pētījumā iekļautajām pacientu grupām.

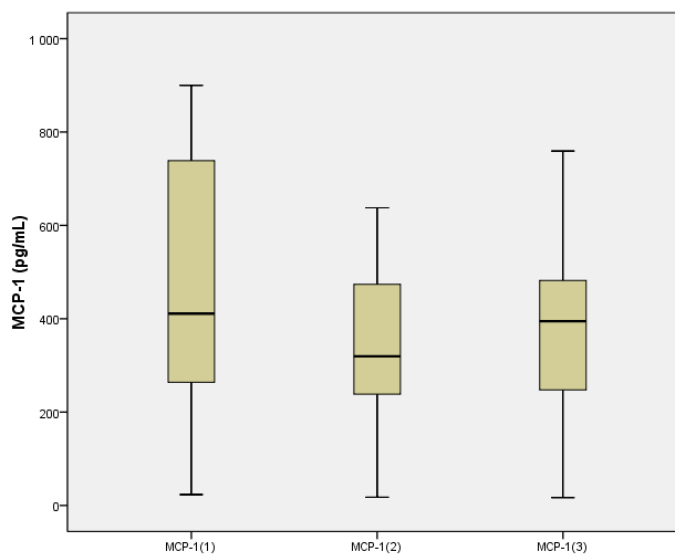
Analizējot citokīnu koncentrācijas izmaiņas dinamikā trijos paraugos starp visām pētījuma grupām, varam secināt, ka citokīnu EGF, IL-10, IL-12(p70), IL-17, IL-1 β , IL-4 un TNF- α , vērtības laika dinamikā neatšķiras.

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; $F(2;29) = 3,5$; $p = 0,04$ (skat. 4.6.2.1. un 4.6.2.2. att.).



Paskaidrojums: IL-6(1) – vienu stundu pirms operācijas, IL-6 (2) – 24. stundā pēc operācijas, IL-6 (3) – 72. stundā pēc operācijas

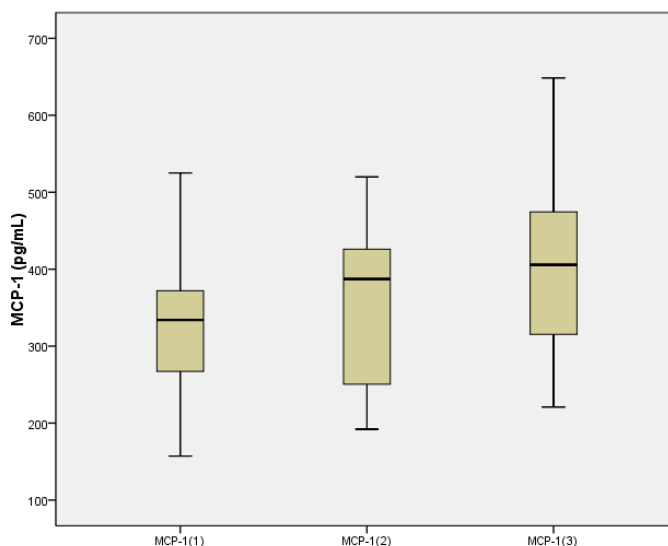
4.6.2.1.att. Seruma IL-6 koncentrācijas izmaiņas dažādās pētījuma stundās AA pacientiem, pg/mL



Paskaidrojums: MCP-1(1) – vienu stundu pirms operācijas, MCP-1(2) – 24. stundā pēc operācijas, MCP-1(3) – 72. stundā pēc operācijas

4.6.2.2. att. Seruma MCP-1 koncentrācijas izmaiņas dažādās pētījuma stundās AA pacientiem, pg/mL

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 konservatīvās ārstēšanas uzsākšanas): *Wilks' Lambda* tests 0,70; $F(2;24) = 5,0$; $p = 0,01$ (skat. 4.6.2.3. att.).



4.6.2.3. att. **Seruma MCP-1 koncentrācijas izmaiņas dažādās pētījuma stundās AML pacientiem, pg/mL**

Analizējot savstarpējās korelācijas pirmajā mērījumu paraugā jeb vienu stundu pirms operācijas starp CGSIM, WBC, ANC un CRP, tika konstatētas statistiski ticamas sakarības AA gadījumā. Vājas korelācijas tika konstatēta starp CRP un IL-10 ($r = 0,4$; $p = 0,04$) un EGF ($r = 0,4$; $p = 0,05$), starp ANC un IL-8 ($r = 0,4$; $p = 0,02$). Visbiežāk no CGSIM korelēja IL-6: ar IL-8 ($r = 0,6$; $p = 0,000$), ar MCP-1 ($r = 0,5$; $p = 0,002$), ar TNF- α ($r = 0,6$; $p = 0,001$) un IL-10 ($r = 0,6$; $p = 0,001$). Vidēji ciešas sakarības ($r = 0,6$) tika konstatētas arī starp IL-17 un IL-12(p70) ($p = 0,000$), starp MCP-1 un IL-10 ($p = 0,000$), IL-8 un IL-17 ($p = 0,000$), IL-4 un IL-1 β ($p = 0,000$). Vājas korelācijas ($r = 0,4$), taču statistiski ticamas tika novērotas starp IL-4 un EGF ($p = 0,03$), starp IL-8 un IL-12(p70) ($p = 0,01$), IL-8 un TNF- α ($p = 0,009$).

AML gadījumā salīdzinājumā ar AA, savstarpējās CGSIM sakarības tika konstatētas retāk. Vāja korelācija ($r = 0,4$) starp MCP-1 un TNF- α ($p = 0,03$), vidēji cieša ($p = 0,5$) starp TNF- α un IL-10 ($r = 0,02$), cieša ($r = 0,7$) starp IL-8 un IL-17 ($p = 0,000$). Vājas korelācijas ($r = 0,4$) vēl tika novērotas arī starp šādiem CGSIM un CRP, attiecīgi ar IL-1 β ($p = 0,02$) un IL-8 ($p = 0,02$).

4.6.3. CGSIM vērtības pacientiem ar nekomplicētu un komplicētu AA

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 komplicētu AA nekā pacientiem ar nekomplicētu AA. CGSIM mediānas vērtības arī dinamikā samazinājās abās pacientu grupās. 4.6.3.1., 4.6.3.2. tabulās atspoguļotas CGSIM mediānās vērtības starp nekomplicētu un komplicētu AA grupu.

4.6.3.1. tabula

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

Seruma citokīni (pg/mL)	Mediāna (25. un 75. percentīle)		p vērtība <i>Mann-Whitney</i> tests
	nekomplicēts AA (n = 21)	komplicēts AA (n = 10)	
EGF	107,6 (33,4–147,8)	111,2 (46,5–321,4)	NS
IL-10	3,2 (3,2–8,6)	21,6 (3,2–81,3)	NS
IL-12 (p70)	3,2 (3,2–4,3)	3,2 (3,2–22,0)	NS
IL-17	3,2 (3,2–28,5)	14,4 (5,2–70,1)	NS
IL-1β	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–10,7)	NS
IL-4	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–5,3)	NS
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
TNF-α	12,3 (10,0–16,7)	16,6 (10,1–33,0)	NS

Paskaidrojums: NS – nav statistiski ticams

Citokīnu vērtībām ticamas atšķirības laika dinamikā AA grupu iekšienē netika konstatētas. Savukārt pirmajā citokīnu paraugā jeb stundu pirms operācijas statistiski ticamas atšķirības starp nekomplicētu un komplicētu 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) (4.6.3.1. tabula).

Arī otrie citokīnu mērījumi jeb 24. stundā pēc operācijas atsevišķos gadījumos tika novērtēti kā statistiski ticami. Atšķirībā no pirmā IL-10 citokīnu parauga, otrā parauga vērtības statistiski ticami atšķirās starp nekomplicētu un komplicētu AA (IL-10(2) – 3,2 pg/mL vs. 6 pg/mL, (p = 0,01). Atšķirības tika noteiktas arī citokīniem IL-6 un IL-8 līdzīgi kā pirmajā paraugā (IL-6(2) – 3,2 pg/mL vs. 94,7 pg/mL, (p = 0,001); IL-8(2) – 9,9 pg/mL vs. 26,5 pg/mL, (p = 0,01). Rezultāti atspoguļoti 4.6.3.2. tabulā.

Citokīna koncentrācija serumā (mediāna (25. – 75.percentīle)) 24. stundā pēc operācijas pacientiem ar nekomplicētu un komplicētu AA, pg/mL

Seruma citokīni (pg/mL)	Mediāna (25. un 75. percentīle)		p vērtība
	nekomplicēts AA (n=21)	komplicēts AA (n=10)	<i>Mann-Whitney tests</i>
EGF	65,1 (39,1–111,9)	98,9 (76,4–196,9)	NS
IL-10	3,2 (3,2–4,8)	6,0 (5,0–14,1)	0,01
IL-12 (p70)	3,2 (3,2–4,6)	3,2 (3,2–15,6)	NS
IL-17	3,2 (3,2–45,0)	14,1 (3,2–116,6)	NS
IL-1β	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–14,9)	NS
IL-4	3,2 (3,2–3,2)	3,2 (3,2–10,2)	NS
IL-6	3,2 (3,2–28,7)	94,7 (13,0–243,6)	0,001
IL-8	9,9 (6,1–37,7)	26,5 (13,6–68,7)	0,01
MCP-1	270,1 (226,1–450,5)	423,9 (312,1–625,6)	NS
TNF-α	10,5 (9,3–16,4)	17,9 (10,7–43,9)	NS

Paskaidrojums: NS – nav statistiski ticams

Trešajā citokīnu seruma paraugā jeb 72. stundā pēc operācijas IL-6 statistiski ticami bija sasniedzis minimālo vērtību 3,2 pg/mL abos AA gadījumos.

Lai spriestu, kā mainās citokīnu koncentrācija asinīs saistībā ar slimības ilgumu, tika analizētas to citokīnu vērtības, kuras statistiski ticami atšķīrās stundu pirms operācijas starp komplicētu un nekomplicētu AA. 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 (skat. 4.6.3.3.tab.).

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

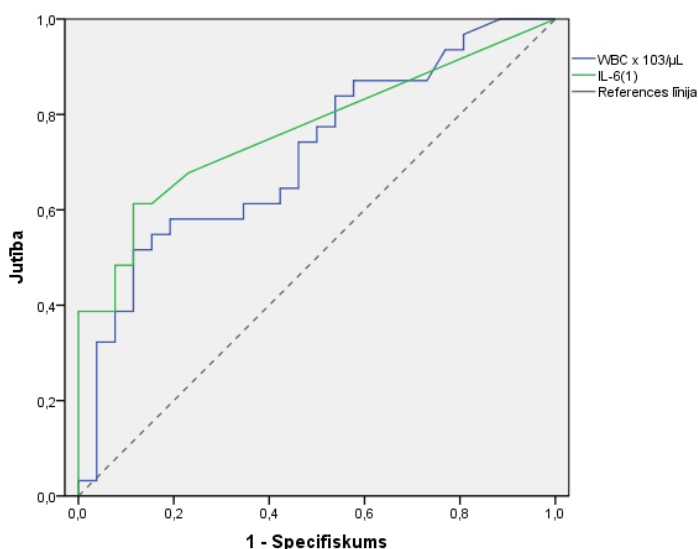
Slimības ilgums, h	IL-6	IL-8	MCP-1
Nekomplicēts AA			
0 – 12 h	6,7 (3,2–75,8)	8,8 (6,8–39,4)	483,5 (276,3–842,6)
13 – 24 h	7,8 (3,2–57,9)	8,0 (5,6–40,4)	389,2 (204,9–548,2)
25 – 48 h	3,2 (3,2–6,5)	5,0 (2,6–64,0)	244,1 (182,7–335,5)
Komplicēts AA			
0 – 12 h	205,3 (97,6–312,9)	186,2 (88,9–283,5)	1309,1 (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 – stundas

4.6.4. 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 varētu uzskatīt par kvalitatīvu, kā arī tā jutība un specifiskums būtu optimālās attiecībās.

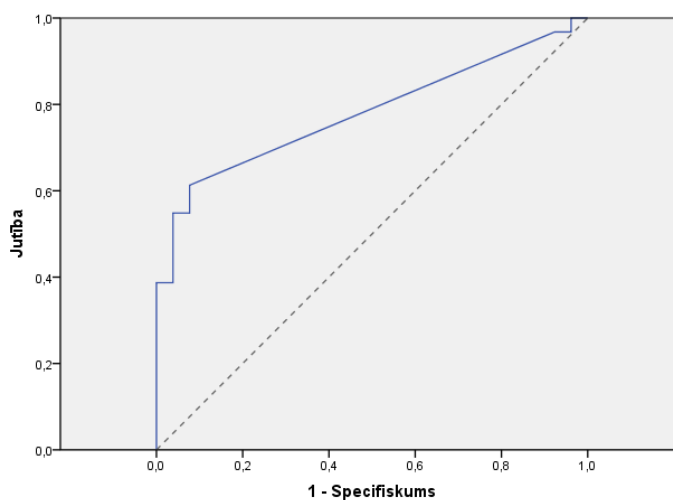
ROC analīzes rezultāti parādīja, ka pārsvarā visām citokīnu vērtībām serumā gan AA, gan AML pacientiem AUC vērtība bija robežās no 0,4 līdz 0,6, kas liecina par zemu jutību un specifiskumu konkrētajam citokīnu rādītājam. Izņēmumi bija IL-6 un WBC koncentrāciju robežvērtības, kad, nosakot pacientus ar 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. 4.6.4.1. att.).



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

Ja IL-6 *cut-off* vērtība būtu izraudzīta $\geq 6,4$ pg/mL nevis $\geq 4,3$ pg/mL vienu stundu pirms operācijas ar AUC vērtību 0,77 (95%TI 0,64–0,89; $p = 0,001$), 61,3% jutību un 88,5% specifiskumu, tad rezultātā AA iespējamība būtu 5,3 reizes lielāka salīdzinājumā ar minimālo 3,2 pg/mL analītisko sensitivitāti IL-6 koncentrācijai serumā (LR+ 5,3 un LR– 0,4).

IL-6 koncentrācijai 24. stundā pēc operācijas ar AUC vērtību 0,78 (95%TI 0,66–0,90; $p = 0,000$), optimālais tā *cut-off* līmenis bija $\geq 3,2$ pg/mL ar 61,3% jutību un 92,3% specifiskumu, LR+ 7,9, LR– 0,4 (skat. 4.6.4.2. att.).



4.6.4.2. att. ROC līkne seruma citokīnam IL-6 24. stundā pēc operācijas AA pacientiem, pg/mL

Savukārt, augstāka IL-6 koncentrācijas sasniegšana ar *cut-off* vērtību $\geq 6,1$ pg/mL 24. stundā pēc operācijas būtu skaidrojama ar operācijas traumas ietekmi IL-6 līmeņu izmaiņām serumā, jo AUC vērtība tad būtu 0,78 (95%TI 0,66–0,90; $p = 0,000$) ar 54,8% jutību, 96,2% specifiskumu un LR+ 14,4, LR– 0,5 (skat. 4.6.4.1. tab).

4.6.4.1. tabula

IL-6 un WBC jutība un specifiskums atbilstoši optimāliem *cut-off* līmeņiem pacientu ar AA identificēšanai

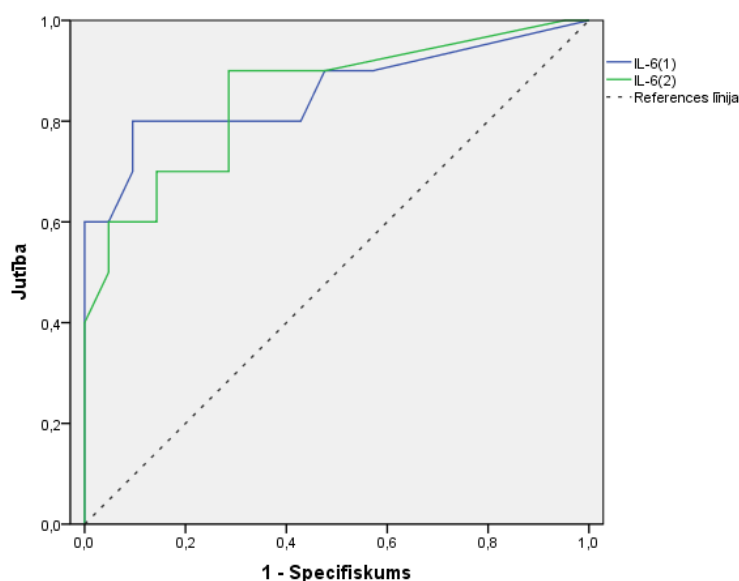
	Pirms operācijas			24. stundā pēc operācijas	
	IL-6	IL-6	WBC	IL-6	IL-6
Robežvērtība, pg/mL	$\geq 4,3$	$\geq 6,4$	$\geq 10,7$	$\geq 3,2$	$\geq 6,1$
Jutība, %	67,7	61,3	74,2	61,3	54,8
Specifiskums, %	76,9	88,5	53,8	92,3	96,2
LR+	2,9	5,3	1,6	7,9	14,4
LR–	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5
AUC	0,77	0,77	0,72	0,78	0,78
95%TI	0,64–0,89	0,64–0,89	0,58–0,85	0,66–0,90	0,66–0,90
p vērtība	0,001	0,001	0,005	0,000	0,000

Paskaidrojums: LR+ pozitīvā iespējamību attiecība, LR– negatīvā iespējamību attiecība, AUC – laukums zem līknes (*area under curve*), TI – ticamības intervāls

4.6.5. CGSIM un CRP robežvērtības pacientiem ar komplikētu un nekomplikētu AA agrīnā diagnostikā

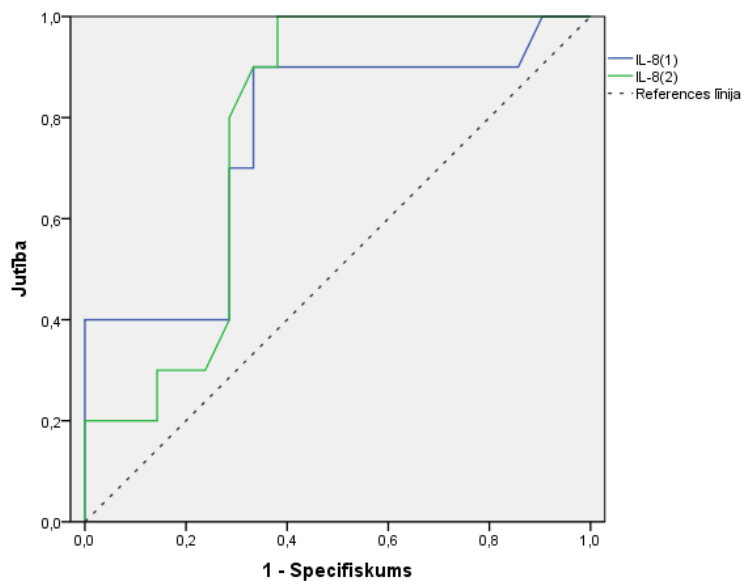
ROC analīzes rezultāti kā statistiski ticamas citokīnu koncentrācijas serumā ($AUC \geq 0,7$) atklāja IL-6 un IL-8 gadījumos pacientiem ar komplikētu AA stundu pirms operācijas un 24. stundā pēc operācijas, kā arī MCP-1 koncentrācijai pirms operācijas un IL-10 koncentrācijai 24. stundā pēc operācijas. No akūtās fāzes proteīniem CRP koncentrācijas izmaiņas serumā ticami atšķīrās starp nekomplikētu 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% un 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. 4.6.5.1. att. un 4.6.5.1. tab.).



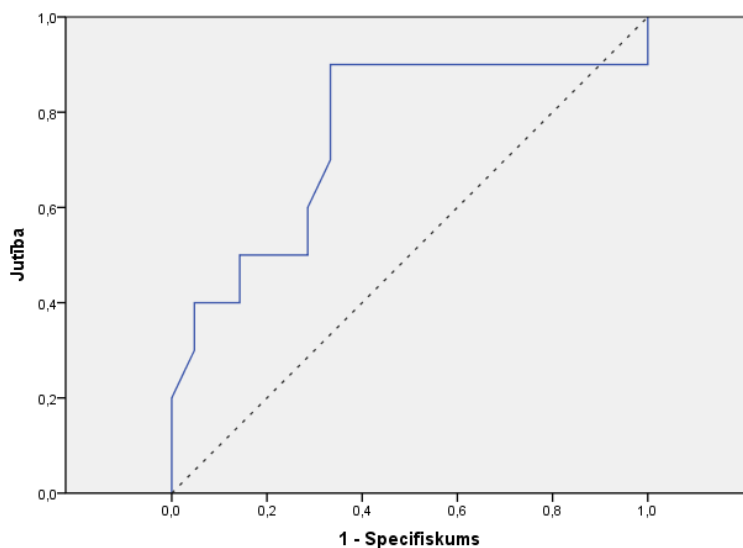
4.6.5.1. att. ROC līkne seruma citokīnam IL-6 stundu pirms operācijas un 24. stundā pēc operācijas pacientiem ar komplikētu AA, pg/mL

IL-8 koncentrācijai stundu pirms operācijas ar *cut-off* vērtību 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. 4.6.5.2. att. un 4.6.5.1. tab.).



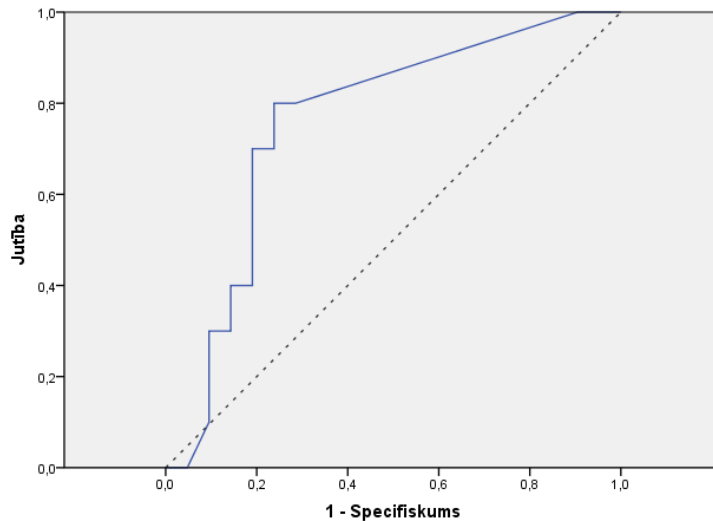
4.6.5.2. att. ROC līkne seruma citokīnam IL-8 stundu pirms operācijas un 24. stundā pēc operācijas pacientiem ar komplikētu AA, pg/mL

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 (skat. 4.6.5.3. att. un 4.6.5.1. tab.).



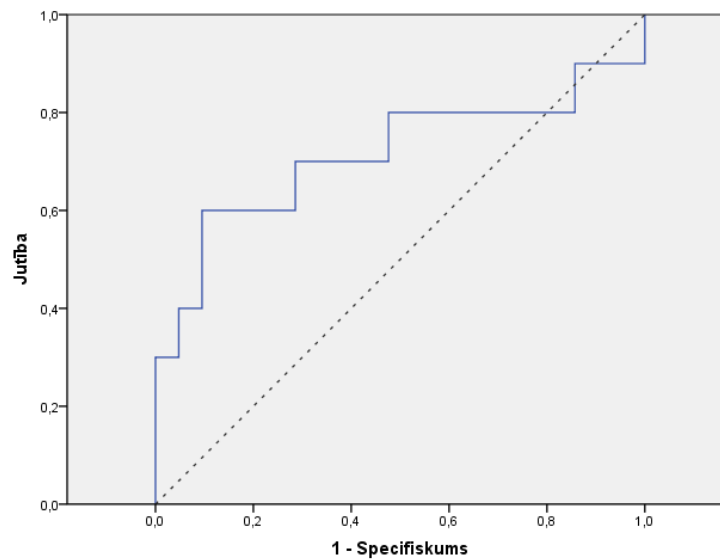
4.6.5.3. att. ROC līkne seruma citokīnam MCP-1 stundu pirms operācijas pacientiem ar komplikētu AA, pg/mL

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 (skat. 4.6.5.3. att. un 4.6.5.1. tab.).



4.6.5.3. att. ROC līkne seruma citokīnam IL-10 24. stundā pēc operācijas pacientiem ar komplikētu AA, pg/mL

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 (skat. 4.6.5.4. att. un 4.6.5.1. tab.).



4.6.5.4. att. ROC līkne CRP serumā stundu pirms operācijas pacientiem ar komplikētu AA

IL-6, IL-8, MCP-1, IL-10 un CRP jutība un specifiskums atbilstoši optimālām cut-off vērtībām pacientu ar nekomplīcētu un komplīcētu AA identificēšanai

	Pirms operācijas	24. stundā pēc operācijas	Pirms operācijas	24. stundā pēc operācijas	Pirms operācijas	24. stundā pēc operācijas	Pirms operācijas
	IL-6		IL-8		MCP-1	IL-10	CRP
Robežvērtība, pg/mL	≥39,2	≥9,4	≥12,3	≥11,6	≥400,2	≥4,7	≥8,4
Jutība, %	80,0	90,0	90,0	90,0	90,0	80,0	80,0
Specifiskums, %	81,0	76,2	66,7	61,9	66,7	76,2	51,4
LR+	4,21	3,78	2,70	2,36	2,70	3,36	1,65
LR-	0,25	0,13	0,15	0,16	0,15	0,26	0,39
AUC	0,86	0,85	0,76	0,78	0,75	0,76	0,71
95% TI	0,69–1,0	0,69–1,0	0,57–0,95	0,61–0,94	0,55–0,96	0,58–0,94	0,48–0,94
p vērtība	0,001	0,002	0,02	0,01	0,03	0,02	0,05

Paskaidrojums: LR+ pozitīvā iespējamību attiecība, LR- negatīvā iespējamību attiecība, AUC – laukums zem līknes (*Area under curve*), TI – ticamības intervāls

4.7. Radioloģisko izmeklējumu rezultātu novērtēšana

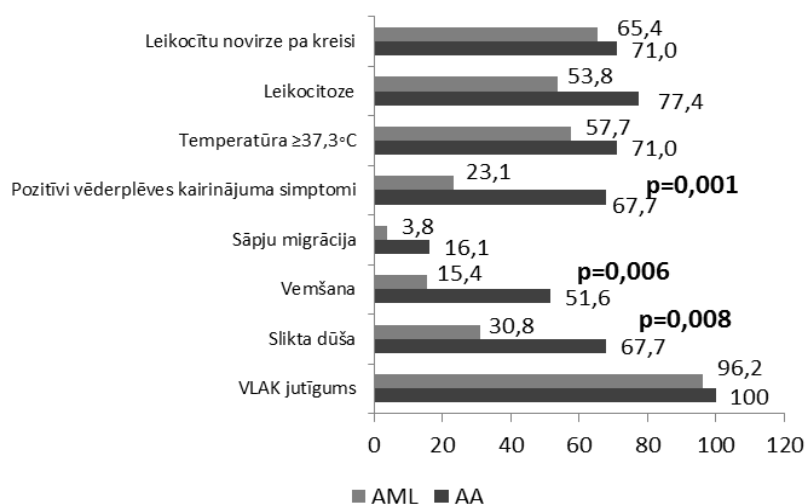
USG izmeklējumi tika veikti visiem pētījuma slimniekiem ar AA un AML. USG izmeklējuma laikā visiem pacientiem ar AML tika identificēti mezenteriālie limfmezgli šķērsizmērā ≥ 10 mm, jo tas bija arī viens no pētījuma ieslēgšanas kritērijiem. Savukārt, AA gadījumos saistībā ar to diagnostiku, izmantojot USG metodi, ņemot vērā kritērijus, kas noteica aklās zarnas piedēkļa šķērsdiametru ≥ 7 mm un sienīgas 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 komplīcēta AA gadījumā biežāk tika konstatēts koprolīts 30,0% (95% TI 10,8–60,3) nekā nekomplīcēta AA gadījumā 19% (95% TI 7,7–40,0).

4.8. Alvarado skalas pazīmju novērtēšanas dati AA un AML gadījumā

Neskatoties uz iepriekš analizētajiem subjektīvajiem un objektīvajiem parametriem, pētījumā tika izvēlēti astoņi Alvarado skalas kritēriji un katrs kritērijs tika novērtēts ar vienu vai divām ballēm atkarībā no tā diagnostiskās vērtības (skat. pielikums Nr. 3.).

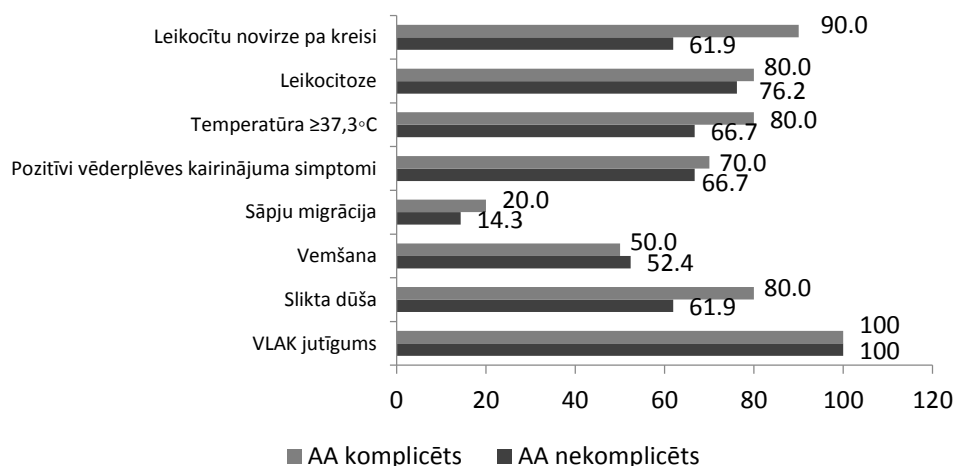
Statistiski ticamas atšķirības gadījumu īpatsvarā salīdzinājumā pa diagnožu grupām (AA un AML grupās) saistībā ar Alvarado skalas subjektīvajiem un objektīvajiem kritērijiem tika novērotas tikai šādām pazīmēm: sliktai dūšai, vemšanai un pozitīviem vēderplēves kairinājuma simptomiem. Pārējām Alvarado skalas pazīmēm, tādām kā sāpju migrācijai, VLAK jutīgumam, temperatūrai $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$, leukocitozei ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) un leukocītu novirzei pa kreisi ($> 75\%$) statistiskā ticamība netika novērota, taču augstāks to īpatsvars bija AA pacientu grupā (skat. 4.8.1.att.).



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

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.

Analizējot savā starpā nekomplicētus un komplicētus AA, Alvarado skalas kritērijos statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas, lai gan lielākajā daļā novērojumu augstāks pazīmju īpatsvars tika konstatēts komplicēta AA gadījumā. Slikta dūša komplicēta AA gadījumā tika reģistrēta par 18,1 procentpunktiem biežāk, paaugstināta ķermeņa temperatūra – par 13,3 procentpunktiem biežāk, savukārt leukocītu novirze pa kreisi vidēji par 28 procentpunktiem biežāk (skat. 4.8.2. att.).



4.8.2. att. Alvarado skalas kritēriju īpatsvars nekomplcēta un komplcēta AA pacientiem, %

Pacientu īpatsvarā pēc Alvarado skalas ar vērtībām ≤ 4 un 9–10 balles, tika konstatētas ticamas atšķirības saistībā ar pacienta izrakstīšanas 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 $< 0,7$, līdz ar to turpmākajos 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 konstatāciju 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. 4.8.1. tab.).

Alvarado skalas izmaiņas saistībā ar citiem faktoriem AA diagnostikā

Pazīmes	Jūtība	Specifiskums	PPV	NPV	Precizitāte	LR+	LR-
	% (95%TI)						
2 pazīmes							
≥ 7 balles un IL-6 ≥ 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
≥ 7 balles un 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
≥ 7 balles un WBC ≥ 10,7 × 10 ³ /μL	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
≥ 7 balles un CRP ≥ 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 (32,6–74,4)	0,8	1,4
≥ 7 balles un ANC ≥ 6,7 × 10 ³ /μL	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 WBC ≥ 10,7 x 10 ³ /μL un IL-6 ≥ 4,3 pg/mL	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
≥ 7 balles un IL- 6 ≥ 4,3 pg/mL un 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
≥ 7 balles un IL-6 ≥ 4,3 pg/mL un CRP ≥ 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

5. 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, ceturrtā 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 statistiski ticami 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]. Šada 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 nediagnosticēto 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 sliktai 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 diferenciālā diagnostikā, nāktos sastapties ar daudz nediagnosticētiem 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 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 balstītas uz retrospektīviem pētījumu datiem, tādejādi diagnostiskā precizitāte varētu būt citādāka

prospektīvi veiktu pētījumu laikā [Pogorelić *et al.*, 2015]. Līdz šī pētījuma uzsākšanas brīdim VSIA BKUS, Alvarado skala un PAS Latvijā nav tikusi izmantota praksē un analizēta, 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 $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$, leukocitozei ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) un leukocītu novirzei pa kreisi statistiskā ticamība netika novērota.

Memons (*Memon*) 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, $\text{WBC} \geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ un IL-6 ar robežvērtību $\geq 4,3 \text{ pg/mL}$, 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 diferenciālajā diagnostikā, IL-6 ar AUC vērtību 77% noteica robežvērtību $\geq 4,3 \text{ pg/mL}$, 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 nekā kopējā kritēriju summas diagnostiskā precizitāte. Rezultāti daļēji saskan ar datiem no cita pētījuma, kur, analizējot 49 bērnus ar AA un 11 bērnus ar AML, ieguva IL-6 robežvērtības līmeni $\geq 5,4 \text{ pg/mL}$ 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 robežvērtību $\geq 4,3 \text{ pg/mL}$. 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 vizuālo 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 izmeklējumam 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 $\geq 7 \text{ mm}$, aklās zarnas piedēkļa sienas biezumam būtu jābūt $\geq 2 \text{ mm}$ 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 programmas un izmeklējumus, kas varētu nodrošināt precīzāku AA diagnostiku. 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 ir problemātiskāk nekā AA gadījumos salīdzinājumā 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 papildus 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 nekomplcētu un komplcētu 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 nekomplcēta un komplcēta AA gadījumos, varam secināt, ka no visiem analizētajiem citokīniem pirmajā seruma paraugā IL-6, IL-8 un MCP-1 bija statistiski ticami augstākā koncentrācijā komplcēta AA pacientu grupā. Pacientiem ar nekomplcētu AA IL-6 un IL-8 koncentrācija serumā bija mediāni 5,4 pg/mL un 8,0 pg/mL, bet pacientiem ar komplcēta 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 nekomplcēta un komplcēta AA gadījumā. IL-6 un IL-8 koncentrācija mediāni 21 pg/mL un 13,5 pg/mL nekomplcēta AA grupā, bet attiecīgi – 122,3 pg/mL un 25,2 pg/mL komplcēta AA grupā [Kharbanda *et al.*, 2011]. Arī promocijas darba rezultātu analīzē visbiežāk no CGSIM savsratpēji 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 nekomplcētu AA pēc laparoskopiskas apendektomijas nekā 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 komplicēta 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 nekomplicēta AA grupas pacientus no komplicēta AA grupas pacientiem. Tādā veidā pietuvinot AA iespējamību to bērnu vidū, kas neatbilst Alvarado skalas rezultātam ≥ 7 ballēm, WBC $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ un IL-6 $\geq 4,3$ 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 komplicēta 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 komplicēta 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 komplicēta AA diagnozi.

Promocijas darbā izvirzītā hipothēze, 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 pulkstens astoņiem vakarā līdz pulkstens astoņiem 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 astoņiem rītā līdz pulkstens pieciem pēcpusdienā, jo pārējās stundās un svētku dienās VSIA BKUS centrālajā 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 viens būtisks ierobežojošais faktors 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 bērniem.

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.

6. 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.

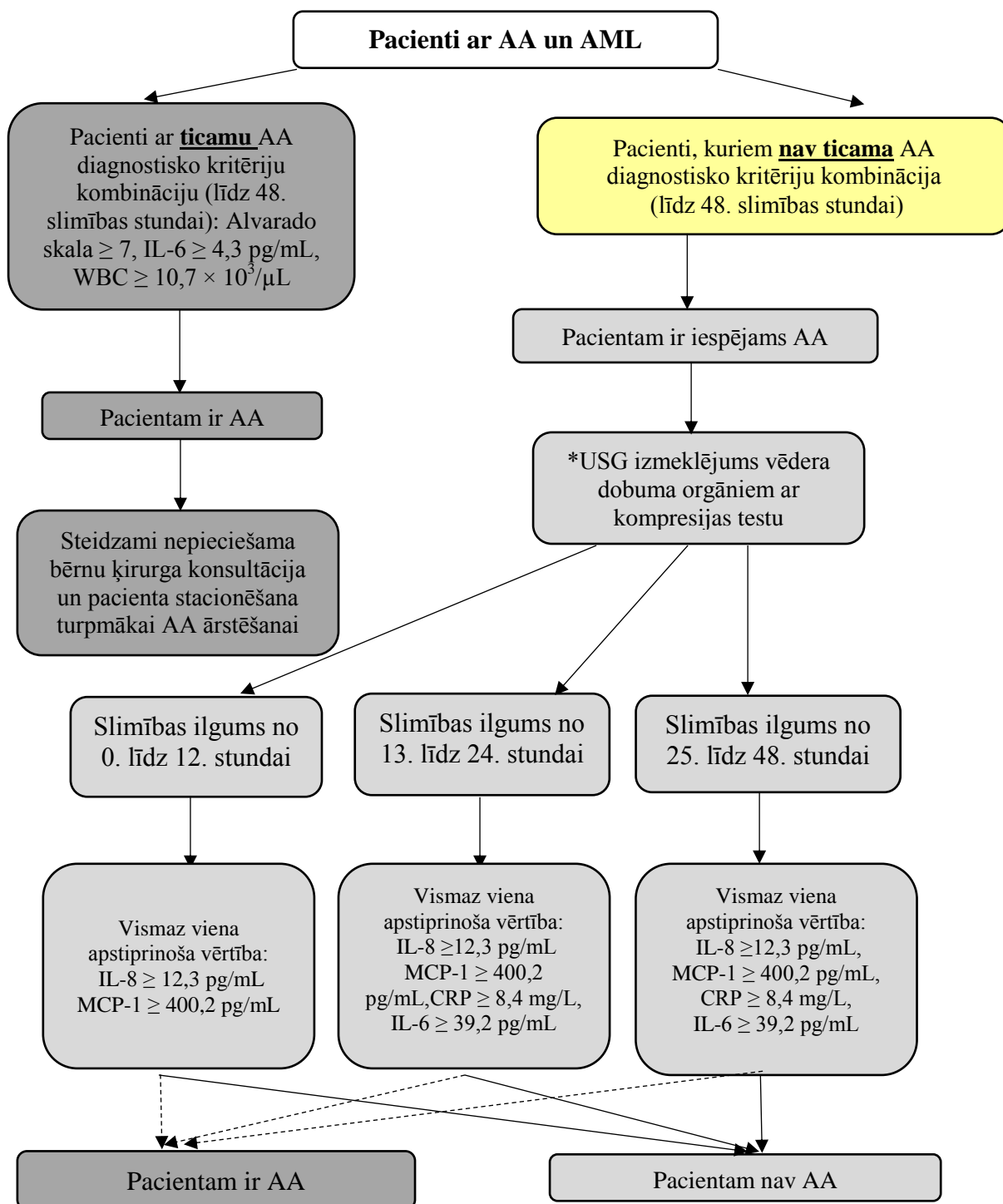
4. Nozīmīgākais CGSIM AA un AML diferenciālajā diagnostikā ir IL-6 ar robežvērtību $\geq 4,3$ pg/mL. Augstāka CGSIM koncentrācija vērojama komplikēta AA gadījumos salīdzinājumā ar nekomplīcētu AA, un tādi CGSIM kā IL-6 ar robežvērtību $\geq 36,2$ pg/mL, IL-8 ar robežvērtību $\geq 12,3$ pg/mL un MCP-1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

5. Klīniski biežāk slikta dūša, vemšana, pasīva vēdera priekšējas sienas muskulatūras rezistence un pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi tiek novēroti bērniem ar AA nekā bērniem ar AML. Pacientiem Alvarado skalas rezultātu ≥ 7 ballēm būtu jānovērtē vienlaicīgi ar laboratoriskajiem rādītājiem, ņemot vērā šo rādītāju robežvērtības – WBC $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ un IL-6 $\geq 4,3$ pg/ml. Pacientiem, kuriem neizpildās ticama triju AA diagnostisko kritēriju kombinācija (Alvarado skala ar rezultātu ≥ 7 ballēm, WBC $\geq 10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 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 līdz 18 gadiem slimnīcu NMPN un ambulatoram aprūpes etapam.

7. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

AA prognozēšanas un rīcības algoritms



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, sienas biezums ≥ 2 mm, tārpveida piedēklis nav saspiests 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.

8. PERSPEKTĪVIE TURPMĀKO PĒTĪJUMU VIRZIENI

CGSIM noteikšana serumā papildus klīniskā stāvokļa un citu laboratorisko izmeklējumu novērtēšanā, ir perspektīvākais diagnostiskais modelis bērniem ar aizdomām par AA. Viena no priekšrocībām, izmantot CGSIM diagnostiskos nolūkos bērniem ar akūtām sāpēm vēderā, ir ērta bioloģiskā materiāla jeb venozo asins paraugu savākšana turpmākai biomarķieru analīzei.

Pamatojoties uz iegūtajiem CGSIM izpētes rezultātiem, AA un AML gadījumā tiks plānots paplašināt pētījuma izlasi, iekļaujot ne tikai bērnus vecumā no 7 līdz 18 gadiem, bet ietverot arī bērnus līdz 7 gadu vecumam. Vadoties pēc pasaules pētījumiem citokīnu izpētē, tiks meklēti jauni, specifiski CGSIM, kas varētu būt informatīvi AA diagnostikā. Ņemot vērā to, ka CGSIM diagnostiskā nozīme AA gadījumā ir būtiskāka slimības sākumā, savukārt biomarķiera noteikšana un analīze dinamikā, slimības ārstēšanas procesā, var kalpot kā papildus indikators AA ārstēšanas efektivitātes novērtēšanā. Nākotnē dinamiskās izmaiņas CGSIM serumā plānots pētīt, lai izvērtētu dažādu AA ārstēšanas metožu efektivitāti.

Šī darba rezultāti varētu būt par pamatu turpmākajiem pētījumiem, kas būtu orientēti uz jaunu, specifisku biomarķieru atklāšanu AA gadījumā bērniem. Kā galvenais perspektīvais nākotnes pētījumu virziens būtu jāmin CGSIM un to gēnu noteikšana serumā vai patoloģiski izmainīta aklās zarnas piedēkļa audos ar dažādu šūnu kultūru un baktēriju antigēnu palīdzību AA gadījumā, tādā veidā iezīmējot un atklājot jaunus virzienus AA patoģenēzē.

9. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Aarabi S, Sidhwa F, Riehle KJ, Chen Q, Mooney DP. Pediatric appendicitis in New England: epidemiology and outcomes. *J Pediatr Surg* 2011;46(6):1106–1114.
2. 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.
3. Abou Merhi B, Khalil M, Daoud N. Comparison of Alvarado score evaluation and clinical judgment in acute appendicitis. *Med Arch* 2014;68(1):10–13.
4. Adibe OO, Amin SR, Hansen EN, Chong AJ, Perger L, Keijzer R, Muensterer OJ, Georgeson KE, Harmon CM. An evidence-based clinical protocol for diagnosis of acute appendicitis decreased the use of computed tomography in children. *J Pediatr Surg* 2011;46(1):192–196.
5. Aguiar FJ, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LA, Sumita NM, Duarte NJ, Lichtenstein A, Duarte AJ. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Assoc Med Bras* 2013;59(1):85–92.
6. Alexander JS, Ganta VC, Jordan PA, Witte MH. Gastrointestinal lymphatics in health and disease. *Pathophysiology* 2010;17(4):315–335.
7. Allister L, Bachur R, Glickman J, Horwitz B. Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res* 2011;168(1):70–75.
8. Al-Omran M, Mamdani M, McLeod RS. Epidemiologic features of acute appendicitis in Ontario, Canada. *Canad J Surg* 2003;46(4):263–268.
9. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15(5):557–564.
10. Amalesh T, Shankar M, Shankar R. CRP in acute appendicitis – is it a necessary investigation? *Int J Surg* 2004;2(2):88–89.
11. Andersen SB, Paerregaard A, Larsen K. Changes in the epidemiology of acute appendicitis and appendectomy in Danish children 1996 – 2004. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19(5):286–289.
12. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg* 2008;32:1843–1849.
13. Andersson REB. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004;91(1):28–37.
14. Anielski R, Kuśnierz-Cabala B, Szafranec K. An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis. *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2010;395(8):1061–1068.
15. Antal A. Changes in epidemiology, etiology, diagnostics, and therapy of acute appendicitis. *Orv Hetil* 2009;150(10):443–446
16. Arlt A, Bharti R, Ilves I, Häslner R, Miettinen P, Paajanen H. Characteristic changes in microbial community composition and expression of innate immune genes in acute appendicitis. *Innate Immun* 2015;21(1):30–41.
17. Arnbjörnsson E, Bengmark S. Role of obstruction in the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg* 1984;147(3):390–392.
18. Aspelund G, Fingeret A, Gross E, Kessler D, Keung C, Thirumoorthi A, Oh PS, Behr G, Chen S, Lampl B, Middlesworth W, Kandel J, Ruzal-Shapiro C. Ultrasonography/MRI versus CT for diagnosing appendicitis. *Pediatrics* 2014;133(4):586–593.
19. 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.
20. Bandere B, Gavars D, Gulbis E, Grīviņa I, Jupatova D, Krišāne A, Medvedeva M, Petersone S, Piekusa T, Plūme I, Šelkova S, Treimane R. Hematoloģija un anēmiju diagnostika. *Klīnisko analīžu rokasgrāmata. – Rīga: E. Gulbja laboratorija, 2011. – 53., 59. –62. lpp.*
21. Barger RL Jr, Nandalur KR. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging in the detection of appendicitis in adults: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2010;17(10):1211–1216.
22. Bates MF, Khander A, Steigman SA, Tracy TF Jr, Luks FI. Use of white blood cell count and negative appendectomy rate. *Pediatrics* 2014;133(1):e39–44.

23. Bazar KA, Lee PY, Joon Yun A. An "eye" in the gut: the appendix as a sentinel sensory organ of the immune intelligence network. *Med Hypotheses* 2004;63(4):752–758.
24. Becker T, Kharbanda A, Bachur R. Atypical clinical features of pediatric appendicitis. *Acad Emerg Med* 2007;14(2):124–9.
25. Bernstein LS, Surick B, Leitman M. Is acute appendicitis in the weather forecast? *J Surg Res* 2013;185(1):e23–25.
26. Bhatt M, Joseph L, Ducharme FM, Dougherty G, McGillivray D. Prospective validation of the pediatric appendicitis score in a Canadian pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 2009;16:591–596.
27. Bickell NA, Aufses AH, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg* 2006;202:401–406.
28. Bochud PY, Bochud M, Telenti A, Calandra T. Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence. *Lancet Infect Dis* 2007;7(8):531–542.
29. Brătucu E, Lazar A, Marincea M, Doha C, Zurac S. Aseptic mesenteric lymph node abscesses. In search of an answer. A new entity? *Chirurgia (Bucur)* 2013;108(2):152–160.
30. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *Am J Roentgenol* 2001;76:289–296.
31. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA* 2007;298(4):438–451.
32. Centrālā 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.).
33. Centrālā 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_iedzskaits/IS0022.px/table/tableViewLayout1/?rxid=cdbc978c-22b0-416a-aacc-aa650d3e2ce0 (sk. 15.04.2015.).
34. Chia YW, Carachi R, Armstrong AA, McGarry GW, Carrington D. Serum alpha interferon in children with right iliac fossa pain. *J R Soc Med* 1993;86(5):259–260.
35. Cobben L, Groot I, Kingma L, Coerkamp E, Puylaert J, Blickman J. A simple MRI protocol in patients with clinically suspected appendicitis: results in 138 patients and effect on outcome of appendectomy. *Eur Radiol* 2009;19(5):1175–1183.
36. Cobben LP, Otterloo AM, Puylaert JB. Spontaneously Resolving Appendicitis: Frequency and Natural History in 60 Patients. *Radiology* 2000;215(2):349–352.
37. Cope JU, Askling J, Gridley G, Mohr A, Ekblom A, Nyren O, Linet MS. Appendectomy during childhood and adolescence and the subsequent risk of cancer in Sweden. *Pediatrics* 2003;111(6):1343–1350.
38. Čerņevskis H, Kadiķe D, Kadiša A, Kalējs O, Kamzola G, Konrāde I, Kroiča J., Lejniece S, Mača A, Mihailova I, Mikazāne H, Mintāle I., Ruža I., Sondore V, Zabunova M. Imūnsistēmas uzbūve un funkcijas. Klīniskā medicīna. – Rīga: SIA Medicīnas apgāds, 2012. – 17.–71. lpp.
39. Dalal I, Somekh E, Bilker-Reich A, Boaz M, Gorenstein A, Serour F. Serum and peritoneal inflammatory mediators in children with suspected acute appendicitis. *Arch Surg* 2005;140(2):169–173.
40. Dasso JF, Obiakor H, Bach H, Anderson AO, Mage RG. A morphological and immunohistological study of the human and rabbit appendix for comparison with the avian bursa. *Dev Comp Immunol* 2000;24(8):797–814.
41. De Bruyn R. Pediatric ultrasound. How, why and when?. London: Churchill Livingstone, 2005. – p. 384.
42. De Castro SM, Ünlü C, Steller EP, van Wagenveld BA, Vrouwenraets BC. Evaluation of the appendicitis inflammatory response score for patients with acute appendicitis. *World J Surg* 2012;36(7):1540–1545.
43. 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.
44. 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.
45. Dorresteijn MJ, Draisma A, van der Hoeven JG, Pickkers P. Lipopolysaccharide-stimulated whole blood cytokine production does not predict the inflammatory response in human endotoxemia. *Innate Immunity* 2010;16(4):248–253.

46. Drake FT, Flum DR. Improvement in the diagnosis of appendicitis. *Adv Surg* 2013;47:299–328.
47. Ebell MH, Shinholser J. What are the most clinically useful cutoffs for the Alvarado and Pediatric Appendicitis Score? A Systemic Review. *Ann Emerg Med* 2014;64:365–372.
48. Eglīte P. Demogrāfiskā situācija un attīstības prognoze. Rīgas attīstības plāna 2006.–2018. gadam apakšprojekts. – Rīga: LZA Ekonomikas institūts, 2003. – 9.–12., 115.–121. lpp.
49. Elikashvili I, Spina L. An evidence-based review of acute appendicitis in childhood. *Pediatr Emerg Med Pract* 2012;9(3):1–12.
50. Erkel AR, Pattynama PM. Receiver operating characteristic (ROC) analysis: Basic principles and applications in radiology. *European Journal of Radiology* 1998;27:88–94.
51. Escribá A, Gamell AM, Fernández Y, Quintillá JM, Cubells CL. Prospective validation of two systems of classification for the diagnosis of acute appendicitis. *Pediatr Emerg Care* 2011;27(3):165–169.
52. Esipov AV, Kislenko AM, Eriashvili FA, Bespal'ko VI, Shmakov SN. Acute mesenteric lymphadenitis: modern approaches to differential diagnostics and a choice of treatment tactics (review of literature). *Voen Med Zh* 2010;331(6):27–31.
53. Fares A. Summer appendicitis. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(1): 18–21.
54. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters* 2006;27:861–874.
55. Gardikis S, Giatromanolaki A, Kambouri K, Tripsianis G, Sivridis E, Vaos G. Acute appendicitis in preschoolers: a study of two different populations of children. *Ital J Pediatr* 2011;37:35–42.
56. Goldman RD, Carter S, Stephens D, Antoon R, Mounstephen W, Langer JC. Prospective validation of the pediatric appendicitis score. *J Pediatric* 2008;153:278–282.
57. Goodwin AT, Swift RI, Bartlett MJ, Fernando BS, Chadwick SJ. Can serum Interleukin-6 levels predict the outcome of patients with right iliac fossa pain? *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79(2):130–133.
58. 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.
59. 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.
60. Guinane CM, Tadrous A, Fouhy F, Ryan CA, Dempsey EM, Murphy B, Andrews E, Cotter PD, Stanton C, Ross RP. Microbial composition of human appendices from patients following appendectomy. *Mbio* 2013;4(1):e00366–12.
61. Heineman J. Towards evidence based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: An evaluation of the Alvarado score as a diagnostic tool for appendicitis in children. *Emerg Med J* 2012;29(12):1013–1014.
62. Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, Thiessen MEW, Weingart SD, Decker WW. American College of Emergency Physicians Clinical policies Committee. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med* 2010;55:71–116.
63. Hryhorczuk AL, Mannix RC, Taylor GA. Pediatric abdominal pain: use of imaging in the emergency department in the United States from 1999 to 2007. *Radiology* 2012;263(3):778–785.
64. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ* 2006;333:530–534.
65. Ilce Z, Yildiz T, Isleyen M. The role of laparoscopy in suspicious abdomen pain in children. *Pak J Med Sci* 2013;29(4):1042–1045.
66. Ilves I, Paajanen HE, Herzig KH, Fagerström A, Miettinen PJ. Changing incidence of acute appendicitis and nonspecific abdominal pain between 1987 and 2007 in Finland. *World J Surg* 2011;35(4):731–738.
67. Inci E, Hocaoglu E, Aydin S, Palabiyik F, Cimilli T, Turhan AN, Aygün E. Efficiency of unenhanced MRI in the diagnosis of acute appendicitis: comparison with Alvarado scoring system and histopathological results. *Eur J Radiol* 2011;80(2):253–258.
68. Indāns I. Trešo valstu augsti kvalificēts darbaspēks. Starptautiskā pieredze un Latvijas situācija. – Rīga: Latvijas Universitāte, 2010. – 3.–7. lpp.
69. Jackson HT, Mongodin EF, Davenport KP, Fraser CM, Sandler AD, Zeichner SL. Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis. *PLoS One* 2014;9(4):e95414.
70. 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.

71. Karmazyn B, Werner EA, Rejaie B, Applegate KE. Mesenteric lymph nodes in children: what is normal? *Pediatr Radiol* 2005;35(8):774–777.
72. Kaya B, Sana B, Eris C, Karabulut K, Bat O, Kutanis R. The diagnostic value of d-dimer, procalcitonin and crp in acute appendicitis. *Int J Med Sci* 2012;9(10):909–915.
73. Kharbanda AB, Cosme Y, Liu K, Spitalnik SL, Dayan PS. Discriminative accuracy of novel and traditional biomarkers in children with suspected appendicitis adjusted for duration of abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2011;18(6):567–574.
74. Kharbanda AB, Dudley NC, Bajaj L, Stevenson MD, Macias CG, Mittal MK, Bachur RG, Bennett JE, Sinclair K, Huang C, Dayan PS. Validation and refinement of a prediction rule to identify children at low risk for acute appendicitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(8):738–744.
75. Kharbanda AB, Stevenson MD, Macias CG, Sinclair K, Dudley NC, Bennett JE, Bajaj L, Mittal MK, Huang C, Bachur RG, Dayan PS. Interrater reliability of clinical findings in children with possible appendicitis. *Pediatrics* 2012;129:695–700.
76. Kharbanda AB, Taylor GA, Fishman SJ, Bachur RG. A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. *Pediatrics* 2005;116:709–716.
77. Kim E, Subhas G, Mittal VK, Golladay ES. C-reactive protein estimation does not improve accuracy in the diagnosis of acute appendicitis in pediatric patients. *Int J Surg* 2009;7(1):74–77.
78. 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.
79. Kjølgaard-Hansen M, Jacobsen S. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clin Lab Med* 2011;31(1):51–70.
80. 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.
81. Kutasy B, Laxamanadass G, Puri P. Is C-reactive protein a reliable test for suspected appendicitis in extremely obese children? *Pediatr Surg Int* 2010;26(1):123–125.
82. Kwan KY, Nager AL. Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. *Am J Emerg Med* 2010;28(9):1009–1015.
83. Lamps LW. Beyond acute inflammation: review of appendicitis and infections of appendix. *Diagn Histopathol* 2008;14(2):68–77.
84. Lamps LW. Infectious causes of appendicitis. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(4):995–1018.
85. Lejniece S. Laboratorisko rādītāju normālie lielumi. Klīniskā hematoloģija. – Rīga: SIA Nacionālais medicīnas apgāds, 2002. – 291.–291. lpp.
86. Lucey BC, Stuhlfaut JW, Soto JA. Mesenteric lymph nodes: detection and significance on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(1):41–44.
87. Lycopoulou L, Mamoulakis C, Hantzi E, Demetriadis D, Antypas S, Giannaki M, Bakoula C, Chrousos G, Papassotiriou I. Serum amyloid a protein levels as a possible aid in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(1):49–53.
88. 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.
89. Macklin CP, Radcliffe GS, Merei JM, Stringer MD. A prospective evaluation of the modified Alvarado score for acute appendicitis in children. *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79:203–205.
90. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mesenteric Adenitis. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. – Pp. 1405–1407.
91. Mandeville K, Pottker T, Bulloch B, Liu J. Using appendicitis scores in the pediatric ED. *Am J Emerg Med* 2011;29(9):972–977.
92. Masoomi H, Mills S, Dolich MO, Ketana N, Carmichael JC, Nguyen NT, Stamos MJ. Comparison of outcomes of laparoscopic versus open appendectomy in children: data from the Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2006–2008. *World J Surg* 2012;36(3):573–578.
93. McCartan DP, Fleming FJ, Grace PA. The management of right iliac fossa pain – is timing everything? *Surgeon* 2010;8(4):211–217.
94. 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.

95. Mishrikotkar PS, Totla, Haseeb RJ, Rai J, Sharma G, Patil S. Role of the health-care professionals in combating tobacco epidemics. *J Evid Based Med* 2014;1(8):925–936.
96. 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.
97. Montgomery E, Torbenson M. Non-neoplastic disorders of the appendix. In: Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E, Goldblum JR, editors. *Gastrointestinal and liver pathology*. 1st edn. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2005. – Pp. 235–255.
98. Morrow SE, Newman KD. Current management of appendicitis. *Semin Pediatr Surg* 2007;16 (1):34–40.
99. Muehlstedt SG, Pham TQ, Schmeling DJ. The management of pediatric appendicitis: a survey of North American pediatric surgeons. *J Pediatr Surg* 2004;39(6):875–879.
100. Mullins ME, Kircher MF, Ryan DP, Doody D, Mullins TC, Rhea JT, Novelline RA. Evaluation of suspected appendicitis in children using limited helical CT and colonic contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(1):37–41.
101. Murphy CG, Glickman JN, Tomczak K, Wang YY, Beggs AH, Shannon MW, Horwitz BH. Acute appendicitis is characterized by a uniform and highly selective pattern of inflammatory gene expression. *Mucosal Immunol* 2008;1(4):297–308.
102. 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.
103. Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. *Am J Emerg Med* 2011;29(8):890–893.
104. 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.
105. Neff LP, Ladd MR, Becher RD, Jordanhazy RA, Gallaher JR, Pranikoff T. Computerized tomography utilization in children with appendicitis – differences in referring and children's hospitals. *Am Surg* 2011;77(8):1061–1065.
106. Neiburger JB, Neiburger RG, Richardson ST, Grosfeld JL, Baehner RL. Distribution of T and B lymphocytes in lymphoid tissue of infants and children. *Infect Immun* 1976;14(1):118–121.
107. Nerli RB, Reddy M, Devraju S, Prabha V, Hiremath MB, Jali S. Laparoscopic mitrofanoff appendicovesicostomy: Our experience in children. *Indian J Urol* 2012;28(1):28–31.
108. Nle L. Cytokine spectrum of blood serum during inflammatory processes in the abdominal cavity. *Fiziol Zh* 2010;56(5):45–48.
109. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien K, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis. *BMC Medicine* 2011;9:139–151.
110. Osterberg J, Ljungdahl M, Lundholm M, Engstrand L, Haglund U. Microbial translocation and inflammatory response in patients with acute peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2004 Jul;39(7):657–664.
111. Ozguner İ, Kızılgün M, Karaman A, Cavusoğlu YH, Erdoğan D, Karaman İ, Afşarlar 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.
112. Paajanen H, Mansikka A, Laato M, Ristamäki R, Pulkki K, Kostianen S. Novel serum inflammatory markers in acute appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62(8):579–584.
113. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Sekhar GS, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol* 2008;56(1):45–50.
114. Peacock JL, Peacock PJ. *Oxford handbook of medical statistics*. United Kingdom: Oxford University Press, 2011. – Pp. 141, 162–165, 275, 303, 340–349.
115. Pētersons A. Akūts apendicīts. Bērnu ķirurģija. – Rīga: SIA Nacionālais apgāds, 2005. – 331.–332. lpp.
116. Pogorelić Z, Rak S, Mrklić 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.

117. Prendergast PM, Poonai N, Lynch T, McKillop S, Rodrick L. Acute appendicitis: investigating an optimal outer appendiceal diameter cut-point in a pediatric population. *J Emerg Med* 2014;46(2):157–164.
118. Ramarajan N, Krishnamoorthi R, Barth R, Ghanouni P, Mueller C, Dannenburg B, Wang NE. An interdisciplinary initiative to reduce radiation exposure: evaluation of appendicitis in a pediatric emergency department with clinical assessment supported by a staged ultrasound and computed tomography pathway. *Acad Emerg Med* 2009;16(11):1258–1265.
119. Randal Bollinger R, Barbas AS, Bush EL, Lin SS, Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *J Theor Biol* 2007;249(4):826–831.
120. Rezak A, Abbas HM, Ajemian MS, Dudrick SJ, Kwasnik EM. Decreased use of computed tomography with a modified clinical scoring system in diagnosis of pediatric acute appendicitis. *Arch Surg* 2011;146(1):64–67.
121. 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.
122. 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.
123. Rivera-Chavez FA, Wheeler H, Lindberg G, Munford RS, O’Keefe GE. Regional and systemic cytokines responses to acute inflammation of the vermiform appendix. *Ann Surg* 2003;237(3):408–416.
124. Rosen MP, Ding A, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, Grant TH, Greene FL, Jones B, Katz DS, Lalani T, Miller FH, Small WC, Spottswood S, Sudakoff GS, Tulchinsky M, Warshauer DM, Yee J, Coley BD. ACR appropriateness criteria® right lower quadrant pain – suspected appendicitis. *J Am Coll of Radiol* 2011;8(11):749–755.
125. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(27):12204–12209.
126. Rubér M, Andersson M, Petersson BF, Olaison G, Andersson RE, Ekerfelt C. Systemic th17-like cytokine pattern in gangrenous appendicitis but not in phlegmonous appendicitis. *Surg* 2010;147(3):366–372.
127. Rubér M, Berg A, Ekerfelt C, Olaison G, Andersson RE. Different cytokine profiles in patients with history of gangrenous or phlegmonous appendicitis. *Clin Exper Immunol* 2006;143:117–124.
128. Rypins EB, Kipper SL, Weiland F, Neal C, Line B, McDonald R, Klonecke A, Barron B, Palestro C, Waxman A, Bunker S, Carretta RF. 99m Tc anti-CD 15 monoclonal antibody (LeuTech) imaging improves diagnostic accuracy and clinical management in patients with equivocal presentation of appendicitis. *Ann Surg* 2002;235(2):232–239.
129. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Tröbs RB. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surgery* 2006;28:6–15.
130. Saliakellis E., Thapar N. Paediatric GI emergencies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:799–817.
131. Samuel M. Pediatric Appendicitis Score. *Journal of Pediatric Surgery* 2002;37(6):877–881.
132. Sanda RB. Appendicitis as an immunological disease: Why it is uncommon in Africans. *Ann Afr Med* 2010;9(4):200–202.
133. Sanda RB. Epidemiologic features of appendicitis. In Sanda RB. *Appendicitis – a collection of essays from around the world*. Croatia: Dr. Antony Lander, 2012. – p. 226.
134. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, de Jaegere TM, Sastrowijoto SH, Buurman WA, Derikx JP. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Acad Emerg Med* 2013;20(7):703–710.
135. 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.
136. Sesia SB, Mayr J, Bruder E, Haecker FM. Neurogenic appendicopathy: clinical, macroscopic, and histopathological presentation in pediatric patients. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(3):238–242.

137. Shaheen M, Broxmeyer HE. The humoral regulation of hematopoiesis. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2009. – p. 253.
138. Shera AH, Nizami FA, Malik AA, Naikoo ZA, Wani MA. Clinical scoring system for diagnosis of acute appendicitis in children. *Indian J Pediatr* 2011;78(3):287–290.
139. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med* 2014;15(7):859–871.
140. 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.
141. Simanovsky N, Hiller N. Importance of sonographic detection of enlarged abdominal lymph nodes in children. *J Ultrasound Med* 2007;26(5):581–584.
142. Singh JP, Mariadason JG. Role of the faecolith in modern-day appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95(1):48–51.
143. Singh M, Kadian YS, Rattan KN, Jangra B. Complicated appendicitis: analysis of risk factors in children. *Afr J Paediatr Surg* 2014;11(2):109–113.
144. Sinha CK, Grewal A, Ward HC. Antegrade continence enema (ACE): current practice. *Pediatr Surg Int* 2008;24(6):685–688.
145. Sivitz AB, Cohen SG, Tejani C. Evaluation of acute appendicitis by pediatric emergency physician sonography. *Ann Emerg Med* 2014;64(4):358–364.
146. Smith HF, Fisher RE, Everett ML, Thomas AD, Bollinger RR, Parker W. Comparative anatomy and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix. *J Evol Biol* 2009;22(10):1984–1999.
147. Sonanvane S, Siegel MJ. Sonography of the surgical abdomen in children. *Ultrasound Clin* 2008;3(1):67–82.
148. Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija. Desmitā (10.) redakcija (SSK-10). 1. sējums. Pasaules Veselības organizācija, 1992; 9. nodaļa.
149. Sullins VF, Lee SL. Appendicitis. In Holcomb III GW, Murphy JP, Ostlie DJ. *Ashcraft's Pediatric Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. – Pp. 568–579.
150. Sulu B, Günerhan Y, Palanci Y, İşler B, Çağlayan K. Epidemiological and demographic features of appendicitis and influences of several environmental factors. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16(1):38–42.
151. Šurna D, Eņģelis 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.
152. Thieme ME, Leeuwenburgh MM, Valdehueza ZD, Bouman DE, de Bruin IG, Schreurs WH, Houdijk AP, Stoker J, Wiarda BM. Diagnostic accuracy and patient acceptance of MRI in children with suspected appendicitis. *Eur Radiol* 2014;24(3):630–637.
153. 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.
154. 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.
155. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Elbeğ S, Moralioglu S, Demirtola A, Demiroğullari B, Ozen IO, Başaklar AC, Kale N. Sequential cytokine levels in the diagnosis of appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66(8):723–731.
156. Voskis H, Timermane V, Mansone A. Aklā zarna un tārpveida piedēklis. Topogrāfiskā anatomija. Rīga: Izdevniecība “Zvaigzne”, 1975. – 181. – 183. lpp.
157. Wan MI, Krahn M, Ungar WI, et al. Acute appendicitis in young children: cost-effectiveness of US versus CT in diagnosis-a Markov decision analytic model. *Radiology* 2009;250:378–386
158. Wang LT, Prentiss KA, Simon JZ, Doody DP, Ryan DP. The use of white blood cell count and left shift in the diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2007;23(2):69–76.
159. Wang WG, Tian H, Yan JY, Li T, Zhang TD, Zhao YP, Zhang LY, Xing HG. Enlarged mesenteric lymph nodes in children: a clinical analysis with ultrasonography and the implications. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011;31(3):522–524.

160. Wray CJ, Kao LS, Millas SG, Millas SG, Tsao K, Ko TC. Acute appendicitis: controversies in diagnosis and management. *Curr Probl Surg* 2013;50:54–86.
161. Wu HP, Chen CY, Kuo IT, Wu YK, Fu YC. Diagnostic values of a single serum biomarker at different time points compared with Alvarado score and imaging examinations in pediatric appendicitis. *J Surg Res* 2012;174(2):272–277.
162. Wu HP, Lin CY, Chang CF, Chang YJ, Huang CY. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2005;23(4):449–453.
163. Wu HP, Yang WC, Wu KH, Chen CY, Fu YC. Diagnosing appendicitis at different time points in children with right lower quadrant pain: comparison between Pediatric Appendicitis Score and the Alvarado score. *World J Surg* 2012;36(1):216–221.
164. Yan DC, Shiau YC, Wang JJ, Ho ST, Kao CH. Improving the diagnosis of acute appendicitis in children with atypical clinical findings using the Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labelled white-blood-cell abdomen scan. *Pediatric Radiology* 2002;32(9):663–666.
165. Yildirim O, Solak C, Koçer B, Unal B, Karabeyoğlu M, Bozkurt B, Aksaray S, Cengiz O. The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. *J Invest Surg* 2006;19(6):345–352.

10. PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES PAR DARBA TĒMU

Publikācijas

1. **Zviedre A.**, 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)*, 2015; 51 (ir pieņemts publicēšanai).
2. **Zviedre A.**, Eņģelis 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. Eņģelis, 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 (AMLa). *RSU Zinātniskie raksti*. – Rīga: RSU, 2012. – 38–44. lpp.
4. **Zviedre A.**, 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. Engelis A., **Zviedre A.**, 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, Ljublijana, 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, Ljublijana, 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. Tretjakovs, M. Kakar, 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. Eņģelis, 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. Eņģelis, **A. Zviedre**, A. Pētersons. Nekomplicēta akūta apendicīta neķirurģiska ārstēšana bērniem. RSU zinātniskā konference, tēzes, Rīga, 2015, 254. lpp.
3. **A. Zviedre**, A. Eņģelis, A. Pētersons, I. Ose, A. 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. Eņģelis, 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).

11. PIELIKUMI

Veselības ministrija
Valsts sabiedrība ar ierobežotu atbildību
„Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”

Reģ. Nr. 40003457128

Ētikas komitejas
atziņums.

Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Ētikas komiteja 30.08.2010. sēdē izvērtēja VŠIA BKUS dr. A.Zviedres iesniegtos dokumentus, saistībā ar plānoto projektu BKUS „Biomarkieru paražu klīniskā izpēte un novērtēšana slimniekiem ar nediferencētām vēdersāpēm”.

Ētikas komiteja uzskata, ka pētījums atbilst medicīnas ētikas prasībām, un iesaka atļaut to īstenot Bērnu slimnīcas apstākļos.

30.08.2010.

dr. Anda Jansone

Ētikas komitejas priekšsēdētāja

PĒTĪJUMA ANKETA

Vispārējie dati (vajadzīgo ierakstīt iekrāsotā logā un / vai ciparu apvilkt)					
1.	Pacienta identifikācijas Nr.				
2.	Pacienta vārds, uzvārds				
3.	Slimības vēstures Nr.				
4.	Dzimums	zēns	1	meitene	2
5.	Vecuma grupa				
5.1.	7–14 gadi	1			
5.2.	15–18 gadi	2			
6.	Stacionēšanas datums				
7.	Nosūtīšanas veids uz stacionāru		ģimenes ārsta nosūtījums		1
			NMP ārsta nopsūtījums		2
			cita speciālista nosūtījums		3
			bez nosūtījuma		4
8.	Stacionēšanas diagnoze	aizdomas par akūtu apendicītu		dg kods	1
		blakus vai cita dg		dg kods	2
9.	Kliniskā diagnoze (galīgā diagnoze pēc SSK-10 klasifikācijas)				
9.1.	Pamata dg				
9.1.1.	akūts apendicīts ar difūzu peritonītu	K35.2		1	
9.1.2.	akūts apendicīts ar peritoneālu abscesu	K35.3		2	
9.1.3.	neprecizēts akūts apandicīts	K35.8		3	
9.1.4.	nespecifisks apzarņu limfadenīts	I88.0		4	
9.1.5.	cita	dg kods		5	
9.2.	Komplikācija				
9.2.1.	jā	1	kāda	dg kods	
9.2.2.	nē	0			
9.3.	Blakus dg				
9.3.1.	jā	1	kāda	dg kods	
9.3.2.	nē	0			
10.	Slimības ilgums (stundās) stacionējot (<i>tikai K35.2, K35.3, K35.8, I88.0</i>)				
10.1.	līdz 24h	1			
10.2.	25–48h	2			
10.3.	49–72h	3			
10.4.	73–96h	4			

11.	Neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā pavadītais laiks (stundās) (tikai K35.2, K35.3, K35.8, I88.0)			
11.1.	līdz 1h	1		
11.2.	1–2h	2		
11.3.	3–6h	3		
11.4.	>6h	4		
12.	Ārstēšanās ilgums stacionārā (dienas)			
13.	Pielietotā ārstēšana			
13.1.	Konservatīva ārstēšana	1		
13.2.	Ķirurģiska ārstēšana	2		
13.2.1.	laparoskopiska apendektomija		1	
13.2.2.	laparoskopiska apendektomija, vēdera dobuma drenāža		2	
13.2.3.	laparotomija, apendektomija		3	
13.2.4.	laparotomija, apendektomija, vēdera dobuma drenāža		4	
13.2.5.	laparotomija, apendektomija		5	
	daļēja lielās taukplēves rezekcija, vēdera dobuma drenāža			
13.2.6.	cita operācija		6	
Operācijas dati (tikai K35.2, K35.3, K35.8, I88.0)				
14.	Operācijas atrade, kas apstiprina galīgo diagnozi			
14.1.	Eksudāts vēdera dobumā			
14.1.1.	serozs	1		
14.1.2.	strutains	2		
14.1.3.	ar fēču piemaisījumu	3		
14.2.	Makroskopiska aklās zarnas piedēkļa novērtēšana			
14.2.1.	neizmainīts		1	
14.2.2.	flegmonozi izmainīts		2	
14.2.3.	gangrozi izmainīts		3	
14.3.	Aklās zarnas piedēkļa makroperforācija			
14.3.1.	jā	1		
14.3.2.	nē	2		
14.4.	Mikroskopiska (histoloģiska) aklās zarnas piedēkļa izmeklēšana			
14.4.1.	katarāls apendicīts		1	
14.4.2.	flegmonozs apandicīts		2	
14.4.3.	flegmonozi - gangrenozs apendicīts		3	
14.4.4.	gangrenozs apendicīts		4	
14.5.	Vēdera dobuma eksudāta uzsējums uz mikrofloru			
14.5.1.	pozitīva kultūra			
14.5.1.1.	jā	1		
14.5.1.2.	nē	0		
14.5.2.	Pozitīva kultūra – kas?			

Subjektīvā stāvokļa (anamnēzes) novērtēšanas dati (tikai K35.2, K35.3, K35.8, I88.0)								
15.	Lokalizācija sāpēm vēderā							
	15.1.	vēdera labais apakšējais kvadrants						
	15.1.1.	jā	1					
	15.1.2.	nē	0					
	15.2.	cita lokalizācija						
16.	Slikta dūša							
	16.1.	jā	1					
	16.2.	nē	0					
17.	Vemšana							
	17.1.	jā	1					
	17.2.	nē	0					
18.	Vēdera izeja							
	18.1.	norma	1					
	18.2.	caureja	2					
	18.3.	aizcietējums	3					
19.	Dizūrija							
	19.1.	jā	1					
	19.2.	nē	0					
20.	Sāpju migrācija							
	20.1.	jā	1					
	20.2.	nē	0					
Objektīvā stāvokļa novērtēšanas dati (tikai K35.2, K35.3, K35.8, I88.0)								
21.	labā apakšējā kvadranta jūtīgums							
	21.1.	jā	1					
	21.2.	nē	0					
22.	Vēdera priekšējās sienas muskulatūras rezistence							
	22.1.	jā	1					
	22.1.1.	pasīva			1			
	22.1.2.	aktīva			2			
	22.2.	nē	0					
23.	Vēderplēves kairinājuma simptomi							
	23.1.	jā	1					
	23.2.	nē	0					
24.	Ķermeņa temperatūra (aksilārā)							
	24.1.	≥37.3°C						
	24.1.1.	jā	1					
	24.1.2.	nē	0					
25.	Zarnu peristaltikas trokšņi							
	25.1.	norma	1					
	25.2.	novājināti	2					
	25.3.	pastiprināti	3					

Laboratoriskie dati (<i>ierakstīt atbilstošo vērtību</i>)						
26.	Pilna asins analīze			0h	24h	72h
26.1.	Leikocītu skaits ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
26.2.	Absolūto neitrofilo leikocītu skaits ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
26.3.	Neitrofilo leikocītu skaits (%)					
27.	Asins bioķīmiskā izmeklēšana			0h	24h	72h
27.1.	CRP (mg/L)					
27.2.	IL-6 (pg/mL)					
27.3.	IL-10 (pg/mL)					
27.4.	IL-8 (pg/mL)					
27.5.	IL-12p(70) (pg/mL)					
27.6.	IL-1 β (pg/mL)					
27.7.	IL-4 (pg/mL)					
27.8.	MCP-1 (pg/mL)					
27.9.	IL-17 (pg/mL)					
27.10.	TNF- α (pg/mL)					
27.11.	EGF (pg/mL)					
Radioloģiskie dati (<i>tikai K35.2, K35.3, K35.8, I88.0</i>)						
28.	Ultrasonogrāfiskā izmeklēšana vēdera dobuma orgāniem					
28.1.	jā	1				
28.1.1.	Aklās zarnas piedēkli nevizualizē					
28.1.1.1.	jā	1				
28.1.1.2.	nē	0				
28.1.2.	Aklās zarnas piedēkļa $\varnothing \geq 7$ mm					
28.1.2.1.	ja	1				
28.1.2.2.	nē	0				
28.1.3.	Mezenteriālie limfmezgli $\varnothing > 10$ mm					
28.1.3.1.	ja	1				
28.1.3.2.	nē	0				
28.1.4.	Aklās zarnas piedēklis ir kompresējams					
28.1.4.1.	ja	1				
28.1.4.2.	nē	0				
28.1.5.	Brīvs šķidrums vēdera dobumā					
28.1.5.1.	ja	1				
28.1.5.2.	nē	0				
28.1.6.	Aklās zarnas piedēkļa lūmenā ir koprolīts					
28.1.6.1.	ja	1				
28.1.6.2.	nē	0				

1

cipari izmantoti, lai datus iespējams apstrādāt statistiski

ALVARADO SKALAS VEIDLAPA

Pacienta vārds, uzvārds: _____

Pacienta personas kods: _____, vecums (gadi) _____

Dzimums: _____

Slimības vēstures Nr. _____

Kritēriji	Balles	Novērtējums ballēs
Sūdzības		
Sāpju migrācija uz vēdera labo apakšējo kvadrantu	1	
Slikta dūša	1	
Vemšana	1	
Simptomi		
Palpators sāpīgums vēdera labajā apakšējā kvadrantā	2	
Pozitīvi vēderplēves kairinājuma simptomi	1	
Paaugstināta aksilārā ķermeņa temperatūra ($\geq 37.3^{\circ}\text{C}$)	1	
Laboratoriskie rādītāji		
Leikocitoze $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$	2	
Leikocītu novirze pa kreisi (neitrofilo leikocītu skaits $> 75\%$)	1	
KOPĀ:		

Avots: [Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*, 1986; 15 (5): 557–564]

Pacienta kopējās skalas vērtības novērtējums:

- 5–6 balles – iespējama akūta apendicīta diagnoze, pacients stacionējams novērošanai
- 7–8 balles – apsverama akūta apendicīta diagnoze un apendektomija
- 9–10 balles – nepieciešama apendektomija

Datums: _____

Sertificēts bērnu ķirurga paraksts, atšifrējums _____

PATEICĪBAS

Promocijas darba autore izsaka vislielāko pateicību:

Darba vadītājiem asociētam profesoram, bērnu ķirurgam *Arnim Eņģelim* 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 Pētersonomam*, 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.