

Jana Pavāre

SISTĒMISKĀ IEKAISUMA ATBILDES SINDROMA
(SIRS) UN SEPSSES EPIDEMIOLOĢIJA, KLĪNIKA UN
AGRĪNA DIAGNOSTIKA STACIONĀRĀ ĀRSTĒTIEM
BĒRNIEM

Promocijas darba kopsavilkums

medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

(Specialitāte – pediatrija)

Darba zinātniskā vadītāja

profesore, Dr. habil. med. Dace Gardovska

Rīga, 2011

Recenzenti:

Dr. habil. med., profesore **Ludmila Vīksna** (Rīgas Stradiņa universitāte)

Dr.med., asociētais profesors **Uga Dumpis** (Latvijas Universitāte)

MD Ph.D. DEAA EDIC **Māris Dubņiks** (Lundas Universitātes slimnīca, Zviedrija)

Promocijas darbs veikts Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedrā un Bērnu Klīniskās universitātes slimnīcā.

Pētnieciskā darba finansējums un atbalsts:



1. ESF projekts *„Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē”*.
2. Valsts pētījumu programma *„Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošo galveno patoloģiju zinātniska izpēte ar multidisciplināra pētnieciskā konsorcijs palīdzību”, 7. apakšprojekts „Bērnu mirstības samazināšana, uzlabojot dzīvībai bīstamu infekcijas slimību agrīnu diagnostiku, ārstēšanas rezultātus un profilaksi Latvijā, izmantojot modernās molekulārās bioloģijas, citometrijas un imūnģenētikas metodes”*.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2011.gada 5. maijā plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Internās medicīnas promocijas padomes atklātajā sēdē RSU Hipokrāta auditorijā, Rīgā, Dzirciema ielā 16.

Ar promocijas darbu var iepazīties Rīgas Stradiņa universitātes bibliotēkā.

Saturs

Izmantotie saīsinājumi	4
Darba aktualitāte.....	5
Darba mērķis.....	6
Darba uzdevumi.....	6
Aizstāvēšanai izvirzītās idejas.....	7
Darba zinātniskā novitāte	7
Pētījuma praktiskais pielietojums	8
Darba struktūra un apjoms	8
Publikācijas par darba tēmu	9
Materiāli un metodes.....	9
Pētījuma uzbūve.....	9
Pētījuma shēma un materiāli.....	10
Metodes.....	15
Laboratoriskā analīze.....	18
Ētiskie aspekti.....	18
Datu statistiskā apstrāde.....	19
Rezultāti	
A sadaļa - Sistemātiska literatūras apskata sagatavošana par SIRS un sepses epidemioloģiju, klīniskām izpausmēm, diagnostikas metodēm un prognozi bērniem.....	19
B sadaļa - Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi; prospektīvs punkta prevalences pētījums.....	20
C sadaļa - Agrīnu sepses un bakterēmijas diagnostisko marķieru izpēte bērniem.....	23
Secinājumi.....	41
Pielikums.....	42

Rīcības algoritms bērna ar drudzi izvērtēšanai	42
Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	46

Izmantotie saīsinājumi

BKUS – Bērnu Klīniskās universitātes slimnīca

RSU – Rīgas Stradiņa universitāte

SIRS - sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms (*systemic inflammatory response syndrome*)

ARDS – akūts respiratorā distresa sindroms

DIK – diseminēta intravazāla koagulācija

MODS – multiorgānu disfunkcijas sindroms

PT – protrombīna laiks (*prothrombin time*)

TNF α - tumornekrozes faktors α

IL-1 - interleikīns 1

IL-4 - interleikīns 4

IL-6 - interleikīns 6

IL-10 - interleikīns 10

CRP - C reaktīvais proteīns

PCT - procalcitonīns

LPB – lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (*Lipopolysaccharide binding protein*)

HMGB 1 - *High mobility group box 1 protein*

ISI – *information science institute*

ROC - *receiver operator characteristics*

AUC - *area under the curve*

IQR - starpkvartiļu izkliede (*interquartile range*)

SD - standarta novirze (*standart deviation*)

CI - ticamības intervāls (*confidence interval*)

Darba aktualitāte

Neskatoties uz pēdējo gadu sasniegumiem medicīnā, sepse vēl arvien ir nozīmīga veselības aprūpes problēma bērnu populācijā gan Latvijā, gan arī citviet pasaulē un ir viens no galvenajiem mirstības un saslimstības cēloņiem bērniem. Plašākajā starptautiskajā sepSES epidemioloģiskajā pētījumā, kas veikts bērnu populācijā 2003. gadā, konstatētais sepSES mirstības rādītājs bija 10,3% (Watson, 2003). Latvijā laikā no 1995. līdz 2000. gadam Bērnu klīniskā universitātes slimnīcā letāls iznākums tika novērots 24,4% bērnu ar sepsi (Gardovska, 2001). Pēc gandrīz desmit gadu ilga laika posma, atkārtoti izpētot sepSES epidemioloģiskās īpatnības BKUS ārstētajiem bērniem, konstatēta mirstība sepSES dēļ nebija būtiski mazinājusies (21,7% bērnu ar sepsi miruši), turklāt tikai 22,9% bērnu ar sepsi bija stacionēti pirmajā slimības dienā (Šakele, 2009). Šajā pētījumā noskaidrotā sepSES prevalence stacionārā ārstētiem pacientiem – 0,16% ir nesamērīgi maza, ņemot vērā, ka BKUS ir vienīgā bērnu terciārā līmeņa slimnīca Latvijā, pacientu plūsma neatliekamās palīdzības un intensīvās terapijas nodaļās ir liela, tāpat plašs ir antibakteriālās terapijas lietošanas apjoms. Konstatētais zemais sepSES prevalences rādītājs BKUS varētu liecināt par sepSES hipodiagnostiku, pacientu izvērtēšanu, kas vairāk balstīta uz ārsta individuālo klīnisko pieredzi, mazāk uz zinātniski pamatotiem pierādījumiem, iztrūkstot vienotam rīcības modelim. Diagnostikas un ārstēšanas rezultātus būtiski negatīvi ietekmē arī lēna, uz konvencionālām metodēm balstīta infekcijas slimību diagnostika.

Par pavērsiena punktu sepSES savlaicīgā klīniskā pazīšanā bērniem uzskatāma 2002. gadā ASV notikusī starptautiskās vienošanās konference, kurā pirmo reizi pieņemtas īpašas bērnu sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepSES definīcijas (Goldstein, 2005), kas ietver bērnu sadalījumu sešās vecuma grupās un katrai vecuma grupai atbilstošas vitālo pazīmju un laboratorijas rādītāju normas. SIRS bērniem definēta kā vismaz divu kritēriju klātbūtne - no turpmāk minētiem četriem kritērijiem, - no kuriem vienam obligāti jābūt temperatūras vai leikocītu skaita

izmaiņām: 1)serdes temperatūra > 38⁰C vai <36⁰C; 2)Tahikardija (virs 2 SD no vecuma normas) vai bradikardija bērniem < 1 gadu (zem 2 SD no vecuma normas); 3)Elpošanas frekvence > 2 SD no vecuma normas; 4)Leikocītu skaits palielināts vai samazināts atbilstoši noteiktām vecuma normām vai >10% nenobriedušo neitrofilu. Sepses definēta kā sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms (SIRS) kopā ar domājamu vai apstiprinātu infekciju vai SIRS tās rezultātā.

Agrīna sepses diagnostika ar laboratoriskās izmeklēšanas metodēm joprojām ir pētniecības aktualitāte starptautiskā zinātnes kontekstā, noritot intensīvam izpētes darbam gan pieaugušo, gan bērnu populācijās.

Ņemot vērā 2002. gadā pieņemto sepses definīciju bērniem un saskatot nepieciešamību pēc kvalitatīvi jaunas pieejas bērnu ar sepsi klīniskā izvērtēšanā un laboratoriskā izmeklēšanā, maksimāli lietderīgi izmantojot slimības sākuma stundas, tika sākts pētnieciskais darbs, lai samazinātu bērnu mirstību no izārstējamām infekcijas slimībām.

Pētnieciskā darba tēma ir aktuāla arī, ņemot vērā līdz šim nelielo skaitu pētījumu, kas veikti bērnu populācijā.

Darba mērķis

Pētīt sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses epidemioloģiju, klīniskās izpausmes un agrīnās diagnostikas metodes hospitalizētiem bērniem.

Darba uzdevumi

1. Sagatavot sistemātisku literatūras apskatu par SIRS un sepses epidemioloģiju, klīniskām izpausmēm, diagnostikas metodēm un prognozi bērniem.
2. Noskaidrot SIRS un sepses prevalenci slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi.
3. Pētīt sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses klīniskās izpausmes slimnīcā stacionētiem bērniem.
4. Pētīt laboratoriskos iekaisuma indikatorus (C reaktīvo proteīnu, interleikīnu 6, prokalcitonīnu, lipopolisaharīdus saistošo olbaltumu, *high mobility group box 1 protein*) agrīnai sepses diagnostikai, izvērtējot un nosakot vispiemērotākos diagnostiskos marķierus agrīnai sepses pacientu identificēšanai.

5. Izstrādāt rīcības algoritmu drudža gadījumos bērniem slimnīcu neatliekamās palīdzības nodaļām un ambulatoram aprūpes etapam.

Aizstāvēšanai izvirzītās idejas

1. Bērnu populācijā, kurā novēro drudzi, sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma prevalence ir augsta - $72 \pm 9,2\%$, kas liecina par dzīvībai bīstamu slimību attīstības augstu risku šajā pacientu grupā.
2. Agrīnā sepses diagnostikā jāņem vērā sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma pazīmes kopā ar iekaisuma marķieru kompleksu, kas ietver C reaktīvo proteīnu, interleikīnu 6 un lipopolisaharīdus saistošo olbaltumu, ievērojot pētījumā noteiktās marķieru robežvērtības (*cut-off*) sepses pacientu identificēšanai.

Darba zinātniskā novitāte

1. Pirmo reizi Latvijā noteikta sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi. Izpētīts, ka sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu bērniem, atbilstoši Starptautiskās bērnu sepses vienošanās konferences definīcijai, visbiežāk apstiprināja drudzis kopā ar elpošanas frekvences izmaiņām.
2. Pierādīts, ka Latvijā sepses agrīna atpazīšana bērniem populācijā ambulatorā etapā ir nepietiekama, par ko liecina bērnu ar sepsi vēlīna stacionēšana.
3. Konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp mediāniem iekaisuma marķieru CRP, IL-6 un LBP līmeņiem bērniem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām. Pierādīta ļoti cieši korelācija starp CRP un LBP, laba korelācija starp IL-6 un CRP, kā arī starp LBP un IL-6. Netika atrasta korelācija starp HMGB1 un kādu no citiem pētītiem marķieriem.
4. Noteiktas iekaisuma marķieru LBP, IL-6 un CRP robežvērtības (*cut-off līmeņi*) agrīnai bakterēmijas pacientu identificēšanai.

Pētījuma praktiskais pielietojums

Pamatojoties uz pētījumā iegūtiem datiem par SIRS un sepses prevalenci, klīniskām pazīmēm un iekaisuma marķieru izpētes rezultātiem, izstrādāts rīcības algoritms bērnu ar drudzi izvērtēšanai gan ambulatorā, gan stacionārā etapā. Algoritms ietver bērna klīniskā stāvokļa izvērtējumu atbilstoši sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma kritērijiem un secīgi lietotas modernas diagnostikas un monitorēšanas metodes, kas ļauj ārstam savu rīcību pamatot ar zinātniskiem pierādījumiem. Algoritma ieviešana uzlabos savlaicīgu sepses pacientu klīnisku atpazīšanu un sepses laboratoriskās diagnosticēšanas un monitorēšanas iespējas, kā arī ļaus izvairīties no nepamatotu un dārgu izmeklēšanas metožu pielietošanas.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darba sarakstīt latviešu valodā, sastāv no 13 nodaļām – ievads, darba aktualitāte, darba mērķis, darba uzdevumi, aizstāvēšanai izvirzītās idejas, darba zinātniskā novitāte, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, vēres un pielikums. Darba apjoms ir 150 lappuses, ieskaitot 21 attēlu un 21 tabulu. Literatūras sarakstu veido 213 publikācijas.

Publikācijas par darba tēmu:

Par promocijas darbu publicēti 38 darbi, tai skaitā 3 starptautiski citētos medicīnas zinātniskajos izdevumos, 1 publikācija LŽP Vispārējā recenzējamā zinātniskā izdevumā, 1 monogrāfija, 8 publikācijas RSU Zinātnisko rakstu krājumā un *Acta Chirurgica*, 1 publikācija Latvijas profesionālajā izdevumā. Par darba tēmu ir 1 patents, 1 uzstāšanās starptautiskās konferencē ar mutisku referātu, 4 uzstāšanās starptautiskās konferencē ar stenda referātiem, 12 uzstāšanās vietējās zinātniskās

konferencēs ar referātiem un 11 uzstāšanās vietējās zinātniskās konferencēs ar stenda referātiem.

Pētījuma rezultātu aprobācija

Promocijas darba aprobācija notika paplašinātā RSU Pediatrijas katedras un Infektoloģijas un dermatoloģijas katedras sēdē 2010. gada 19. jūnijā

Materiāli un metodes

Pētījuma uzbūve

Pētījums „Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses epidemioloģija, klīnika un agrīna diagnostika stacionārā ārstētiem bērniem” uzsākts 2007. gada janvārī un veidots no trīs sadaļām (A, B, C).

A sadaļa - Sistemātiska literatūras apskata sagatavošana par SIRS un sepses epidemioloģiju, klīniskām izpausmēm, diagnostikas metodēm un prognozi bērniem.

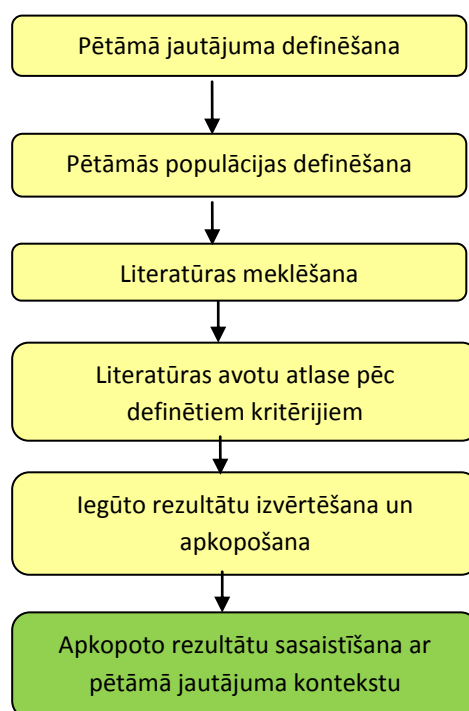
B sadaļa - Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi; prospektīvs punkta prevalences pētījums.

C sadaļa - Agrīnu sepses un bakterēmijas diagnostisko marķieru izpēte bērniem.

Pētījuma shēma un materiāli

A sadala - Sistemātiska literatūras apskata sagatavošana par SIRS un sepses epidemioloģiju, klīniskām izpausmēm, diagnostikas metodēm un prognozi bērniem.

Literatūras apskata veidošanā rezultātu vispārinājuma iegūšanai un secinājumu precizitātes uzlabošanai tika lietota sistemātiska literatūras apskata metode.



Literatūras atlasē izmantotie avoti:

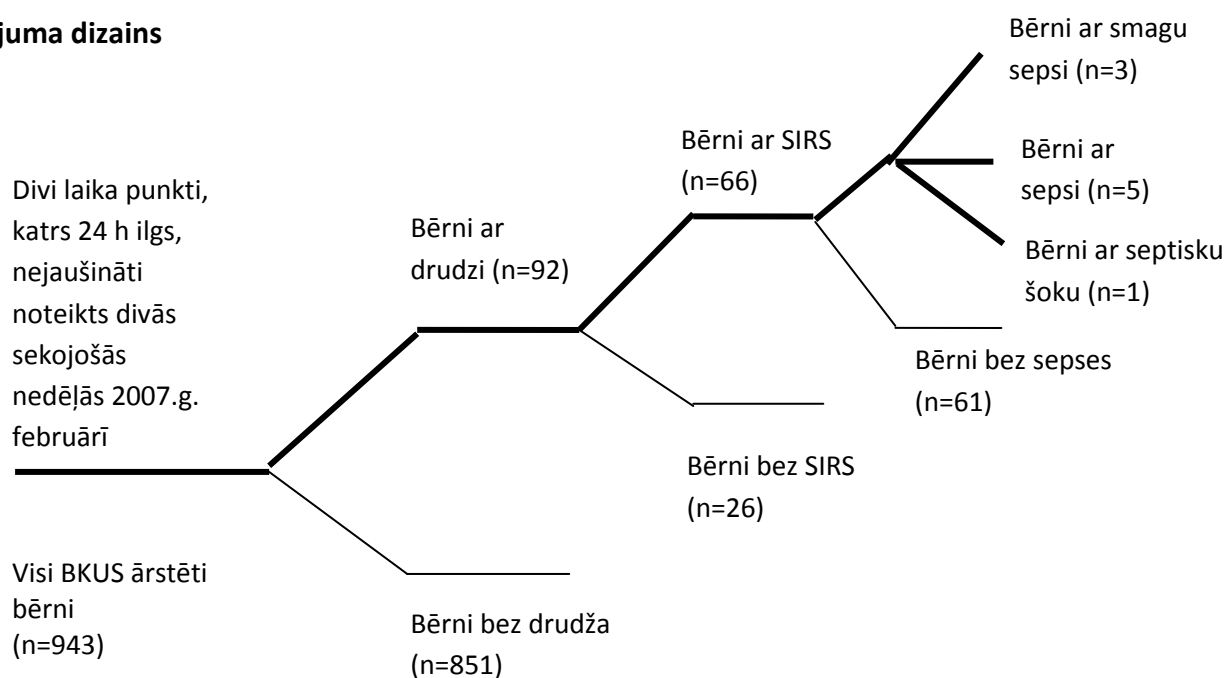
1. Recenzētu materiālu atlase, izmantojot elektroniskās medicīnas datu bāzes: *PubMed, The Cochrane Collaboration Library, Embase, ISI.*
2. Uz pētāmo jautājumu attiecināmas specifiskas interneta lapas, ietverot starptautiskās speciālistu savienības (*Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, European Society for Pediatric Infectious*

Diseases u.c.), kā arī speciāli pētāmajam jautājumam izveidotas starptautisku un nacionālu kampaņu tīmekļa vietnes (*The Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, *International Sepsis Forum*, *ProCESS (Protocolized care for early Septic Shock)*, kas paredzētas medicīnas speciālistiem.

3. Citu valstu nacionālās vadlīnijas, nacionālo veselības statistikas centru dati, dažādu veselības organizāciju dati (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, *National Institute of General Medical Sciences (NIGMS)*, *National Center for Health Statistics USA*, *National Guideline Clearinghouse*, *WHO*).
4. Recenzentu rediģētas medicīnas grāmatas, starptautisku kongresu materiāli un abstrakti.

B sadaļa - Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi; prospektīvs punkta prevalences pētījums.

Pētījuma dizains



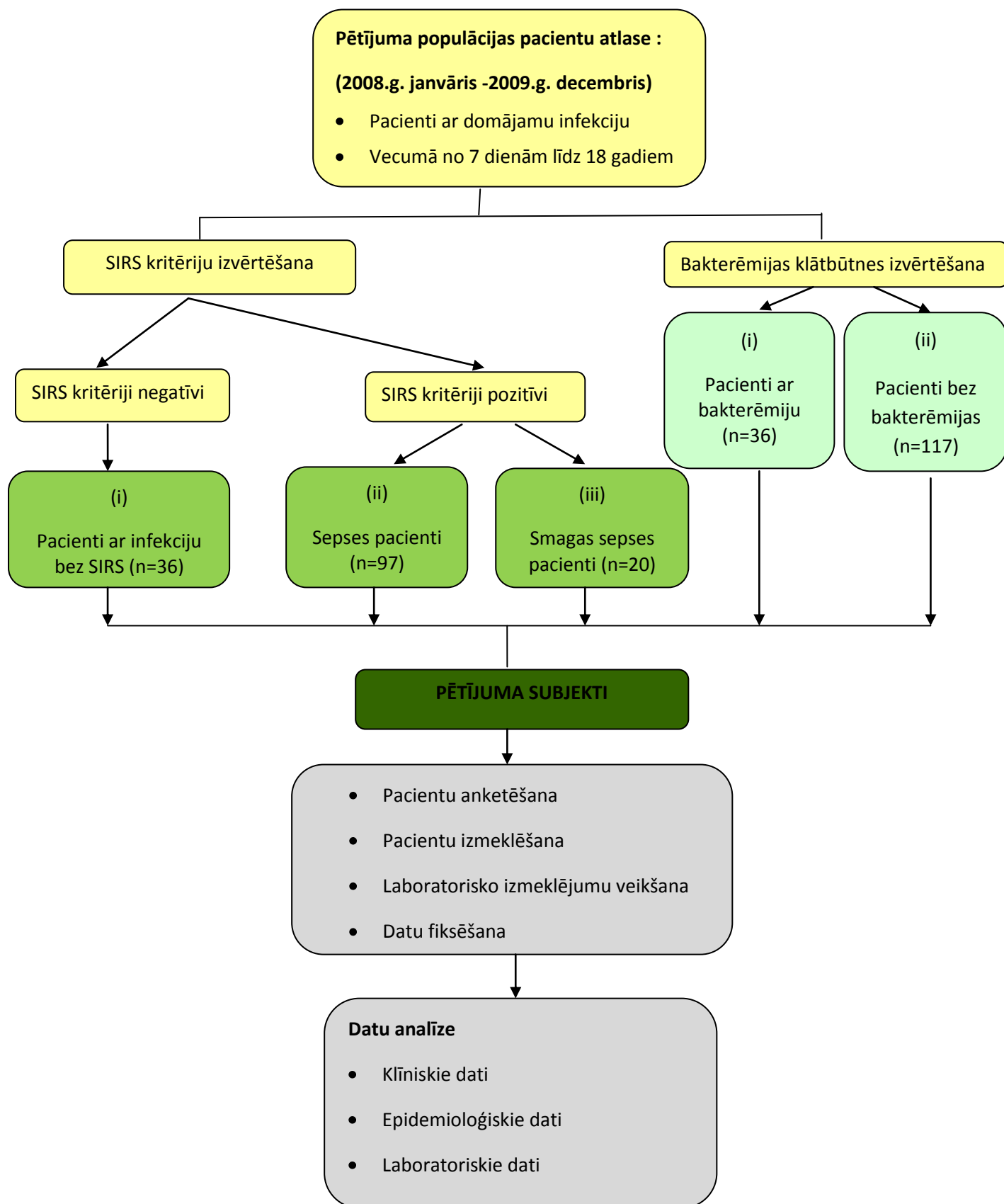
Pētījuma subjekti

- Pētījuma B sadaļā, izmantojot divus laika punktus (katrs 24 stundas ilgs, nejaušināti noteikts divās sekojošās nedēļās 2007. gada februārī), skrīnēti visi

BKUS Torņakalna novietnē ārstētie bērni (n=943; attiecīgi n=456 un n=487 katrā laika punktā) ar sekojošām aksilārās temperatūras izmaiņām: temperatūru virs 38,5 °C vai zem 36 °C.

- Pētījuma iekļaušanas kritēriji:
 - 1) temperatūru virs 38,5 °C
 - 2) temperatūra zem 36 °C.
- Visi bērni ar augstāk minētām temperatūras izmaiņām (n=92) tika iekļauti pētījumā.
- Pētījumā iekļautiem bērniem aizpildīta anketa un izvērtēti SIRS kritēriji atbilstoši Starptautiskajai vienošanās konferencei par bērnu sepsi, ņemot vērā katra bērna vecumam atbilstošās vitālo pazīmju un rādītāju vērtības – ķermeņa temperatūru, sirdsdarbības frekvenci, elpošanas frekvenci, leikocītu skaitu. Bērni, atbilstoši Starptautiskās vienošanās konferences definīcijai, iedalīti 6 dažādās vecuma grupās.
- Pētījuma izslēgšanas kritēriji:
 - 1) Skrīninga brīdī pacienta ķermeņa temperatūra robežās no 36 °C līdz 38,5 °C.

C sadala - Agrīnu sepses un bakterēmijas diagnostisko marķieru izpēte bērniem.



Pētījuma subjekti

- Pētījuma C sadaļas ietvaros prospektīvi 20 mēnešu periodā no 2008. gada janvāra līdz 2009. gada decembrim tika iekļauti Bērnu Klīniskās universitātes slimnīcas Torņakalna novietnē ārstēti bērni, kuru klīniskais stāvoklis atbilda iekļaušanas kritērijiem pētījumā un kuru vecāki piekrita dalībai pētījumā.
- Pētījuma iekļaušanas kritēriji:
 - 1) bērnam ir domājama infekcija;
 - 2) bērna vecums no 7 dienām līdz 18 gadiem.

Infekcija definēta atbilstoši Starptautiski bērnu sepses vienošanās konferences definīcijai kā domājams vai pierādīts jebkurš patogēns, vai klīniskais sindroms, kas asociējas ar augstu infekcijas iespējamību.
- Kopumā 153 pacienti ar domājamu infekciju atbilda iekļaušanas kritērijiem un tika iesaistīti pētījumā.
- Pētījumā iekļautiem bērniem aizpildīta anketa un tika izvērtēti SIRS kritēriji. Bērni ar infekciju, bet bez SIRS pazīmēm (n=36), tika iedalīti atsevišķā pacientu grupā.
- Bērni ar SIRS un infekciju, atbilstoši Starptautiskai bērnu sepses vienošanās konferences definīcijai, tika klasificēti kā sepses pacienti. Bērniem aizpildīta anketas II daļa, kurā pēc sepses smaguma pakāpes un orgānu disfunkcijas izvērtēšanas, bērni attiecīgi iedalīti sepses (n=97) un smagas sepses (n=20) pacientu grupās.
- Pētījuma pacienti iedalīti sekojošās grupās:
 - (I) pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36)
 - (ii) sepses pacienti (n=97)
 - (iii) smagas sepses pacienti (n=20).
- Pētījuma grupas „(i) pacienti ar infekciju bez SIRS” bērni pēc vecuma un iekļaušanas laika pētījumā atbilda pacientiem ar SIRS un infekciju no grupām „(ii) sepses pacienti” un „(iii) smagas sepses pacienti”.

- Pacienti tika arī klasificēti pēc bakterēmijas klātbūtnes:

(i) pacienti ar bakterēmiju un/vai augstu bakterēmijas iespējamību (n=36)

(ii) pacienti bez bakterēmijas (n=117).

Bakterēmija un augsta bakterēmijas iespējamība tika definēta atbilstoši Starptautiskajai bērnu sepses vienošanās konferencei. Bakterēmija definēta kā atpazīstamu patogēnu klātbūtne asinīs, kuri nav parastā ādas mikroflora. Augsta bakterēmijas iespējamība definēta kā SIRS klātbūtne, pārliecinošs bakteriālas infekcijas perēklis (infiltrāti plaušās, mīksto audu infekcijas, pielonefrīts, osteomielīts) un negatīvs asins uzsējums.

- Pētījuma izslēgšanas kritēriji:

1) Saņemta antibakteriāla terapija pēdējo 48 stundu laikā;

2) Iedzimts vai iegūts imūndeficīts;

3) Hroniskas/terminālas aknu un nieru slimības;

4) Vakcinācija 5 dienas pirms slimības;

5) Jebkura hroniska slimība, kas izmaina iekaisuma marķieru līmeni;

6) Iedzimtas metabolas slimības;

7) Hromosomu anomālijas;

8) Terapijā tiek lietoti imūnsupresējoši medikamenti.

Metodes

A sadala - Sistemātiska literatūras apskata sagatavošana par SIRS un sepses epidemioloģiju, klīniskām izpausmēm, diagnostikas metodēm un prognozi bērniem.

1) Pētāmā jautājuma definēšana:

Izpētīt literatūru par sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu (SIRS) un sepses epidemioloģiju, klīniku un agrīnas diagnostikas iespējām.

2) Pētāmās populācijas definēšana:

Sākotnēji apskatā ietvert pētījumus, kas veikti bērnu populācijā. Situācijā, kad pētījumu skaits bērnu populācijā ir ierobežots vai tēma vispār bērniem nav pētīta, literatūras avotu krājumu nolemts paplašināt, ietverot pieaugušo populāciju.

3) Laika intervāla definēšana:

Apskatā ietvert literatūru, kas publicēta no 2000. gada 1. janvāra līdz 2010. gada jūnijam. Tā kā bērnu populācijā SIRS un sepse līdz šim nav plaši pētīta un pētījumu skaits ir ierobežots, atsevišķās situācijās pētāmā jautājuma vispusīgai izzināšanai nolemts aplūkot arī pirms 2000. gada publicētus faktus.

4) Literatūras avotu atlases:

Izvērtēta katra literatūras avota atbilstība iekļaušanai literatūras apskatā, publikācijām attiecīgi cenšoties sameklēt pilna teksta apjoma izdevumu.

Publikāciju atlases kritēriji:

1. Izvērtēt pētījuma veidu un gala mērķi (*end-point*);
2. Izvērtēt pētījuma metodoloģisko kvalitāti;
3. Izvērtēt pētāmās populācijas apjomu un vecumu;
4. Izvērtēt novērojuma ilgumu.

Pamata literatūras apskatā iekļaut pētījumus, kas veikti pēc pietuvinātas metodoloģijas un tieši bērnu populācijā. Papildus literatūras apskatā iekļaut arī tādus pētījumus, kas ir pietiekami līdzīgi pēc metodoloģijas, lai tos salīdzinātu, kā arī pētījumus, kas veikti ne tikai bērnu populācijā.

Meklējot publikācijas *PubMed* datu bāzē, izmantoti atslēgas teksta vārdi *sepsis and children, sepsis, pediatric sepsis epidemiology, sepsis epidemiology, sepsis markers in children, sepsis markers* un *MeSH* termini. Analizējot literatūru par potenciāli pētāmiem sepses iekaisuma marķieriem, ņemta vērā informācija, kas iegūta, lietojot atslēgas vārdus **sepsis markers children** un **sepsis markers**, un meklēšana turpināta, meklēšanas logā ierakstot katru no potenciāli pētāmiem sepses iekaisuma marķieriem atsevišķi, un tam sākotnēji pievienojot vārdus **children sepsis**, pēc tam **sepsis**.

B sadaļa - Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi; prospektīvs punkta prevalences pētījums.

- Noteikta SIRS prevalence un prevalences ticamības intervāls ar 95% varbūtību hospitalizētu bērnu populācijā.
- Noteikta sepses prevalence bērnu ar SIRS populācijā.
- Novērtēti bērnu vecumam specifiskās vitālās pazīmes un laboratoriskie kritēriji, kuri apstiprina sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu.
- Analizēti SIRS un sepses pacientu klīniskie un demogrāfiskie dati.
- Pētījuma laikā tika sekots slimības gaitai, veikta diagnožu un slimības iznākuma analīze pēc bērna izrakstīšanās no stacionāra, bez terapijas procesa korekcijas.

C sadaļa - Agrīnu sepses un bakterēmijas diagnostisko marķieru izpēte bērniem.

Katram pacientam tika ņemts venozo asiņu paraugs, pirms tam veicot lokālo atsāpināšanu ar *EMLA* plāksteri (vietējās anestēzijas līdzeklis, kas satur lidokaīnu un prilokaīnu). Asins uzsējums ņemts no divām perifēro vēnu punkcijas vietām.

- Visas analīzes tika veiktas nekavējoši, izņemot HMGB1, kura noteikšanai asins paraugs tika sasaldēts 30 minūšu laikā pēc parauga paņemšanas – 80°C temperatūrā.

- Tika analizēti pacientu klīniskie un demogrāfiskie dati.
- Noteikts leikocītu skaits un iekaisuma biomarkieru HMGB1, LBP, IL-6, PCT, CRP līmeņi.
- Pilna asins analīze, leikocītu skaits, CRP, PCT un IL6 līmeņi noteikti pētījuma 0., 24. un 48. stundā.
- LBP līmenis noteikts pētījuma 0. un 24. stundā
- HMGB1 līmenis noteikts pētījuma 24. un 48. stundā.
- Asins uzsējums ņemts pētījuma 0. stundā.

Laboratoriskā analīze

HMGB 1 līmeņa noteikšana

- HMGB 1 līmenis tika noteikts ar komerciāli pieejamu enzīmu saistošu imunosorbenta metodi (*HMGB1 ELISA kit; Shino-Test Corporation, Tokyo, Japan*). Mērījuma diapazons bija no 1 līdz 80 ng/ml, variācijas koeficients <10%. HMGB1 atjaunošana šajā ELISA metodē bija 80 - 120%. HMGB1 dinamiskais diapazons 2.5 - 80 ng/ml.

LBP un IL-6 līmeņa noteikšana

- IL-6 un LBP līmeņi tika noteikti ar imunometrijas metodi ar Immulite® 2000 (*Siemens Medical, Germany*) aparatūru. IL-6 analītiskā sensitivitāte bija 2 pg/ml, LBP– 0,2 µg/ml. Ražotāja ieteiktā references vērtība IL-6<10pg/ml, LBP<15 µg/ml.

PCT līmeņa noteikšana

- PCT līmenis noteikts ar BRAHMS PCT-Q immunohromatografisko testu (*Brahms - Diagnostica, Germany*). PCT koncentrācija noteikta ar references karti, robežas < 0,5 ng/ml, ≥ 0,5 ng/ml, ≥ 2 ng/ml un ≥ 10 ng/ml.

CRP līmeņa noteikšana

- CRP tika noteikts ar lateksa metodi (*COBAS INTEGRA; Roche Professional Diagnostics*), zemākā nosakāmā sensitivitāte bija 0,085mg/L.

Asins uzsējums

Materiāls asins uzsējumam ņemts no divu vēnu punkcijas vietām, pirms antibakteriālās terapijas uzsākšanas. Asins paraugs no vienas vēnas punkcijas vietas inokulēts 2 asins kultūras pudelēs - aerobos un anaerobos apstākļos - vai vienā pediatriiskā pudelē bērniem, kuru svars nepārsniedz 15 kg. Inokulētās asins kultūras pudeles nekavējoši nogādātas laboratorijā. Materiāls testēts automatizētā *Bactec* instrumentā. Visas analīzes veiktas BKUS Klīniskajā laboratorijā, izņemot HMGB1, kas tika analizēts RSU Klīniskās imunoloģijas un imūnģenētikas starpkatedru laboratorijā. Asins kultūras analizētas BKUS Mikrobioloģiskajā laboratorijā.

Ētiskie aspekti

Pētījuma protokols apstiprināts Latvijas Centrālā medicīnas ētikas komitejā 2007. gada 12. jūnijā (Lēmums Nr19). Visu pētījumā iekļauto bērnu vecāki parakstīja rakstisku piekrišanas formu bērna dalībai pētījumā.

Datu statistiskā apstrāde

Pētījuma dati tika analizēti pēc bioloģisko pētījumu datu apstrādē pieņemtām standarta metodēm – veicot aprakstošo, salīdzinošo un analītisko statistiku ar datorprogrammas SPSS versiju 18.0. Nominālo lielumu analīzē uzrādīts to skaits (n) un sastopamības biežums (%) ar 95% ticamības intervālu, to salīdzināšana veikta ar χ^2 – kvadrāta (*Chi square*) metodi. Skaitlisko lielumu raksturošanai lietota vidējā vērtība ar atbilstošu standarta novirzi (SD - *standart deviation*) un mediāna ar starpkvartiļu izkliedi (IQR - *interquartile range*). Rezultātu vizuālai attēlošanai izmantota datorprogramma SPSS un MS Excel grafika. Mainīgo lielumu salīdzināšanai starp dažādām pacientu grupām lietots „t” tests un, ja dati nebija normāli sadalīti, arī Kruskala – Volliisa (*Kruskal – Wallis*) un Manna – Vitnija (*Mann – Whitney*) tests. Sakarības starp izlases pazīmēm analizētas, izmantojot Spīrmana (*Spearman*) korelācijas koeficientu un tā ticamību (p - vērtību). Lai noteiktu marķieru spēju diagnosticēt bakterēmiju, izmantota ROC (*receiver operator characteristics*) līkne, noteikts laukums zem līknes - AUC (*area under the curve*) un tā 95% ticamības intervāls (CI – *confidence interval*). Lai aprēķinātu optimālo *cut-off* līmeni, piemērots pēc iespējas augstāks testa jutīgums un specifitāte. P-vērtība mazāka nekā 0,05 tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

Rezultāti

A sadala - Sistemātiska literatūras apskata sagatavošana par SIRS un sepses epidemioloģiju, klīniskām izpausmēm, diagnostikas metodēm un prognozi bērniem.

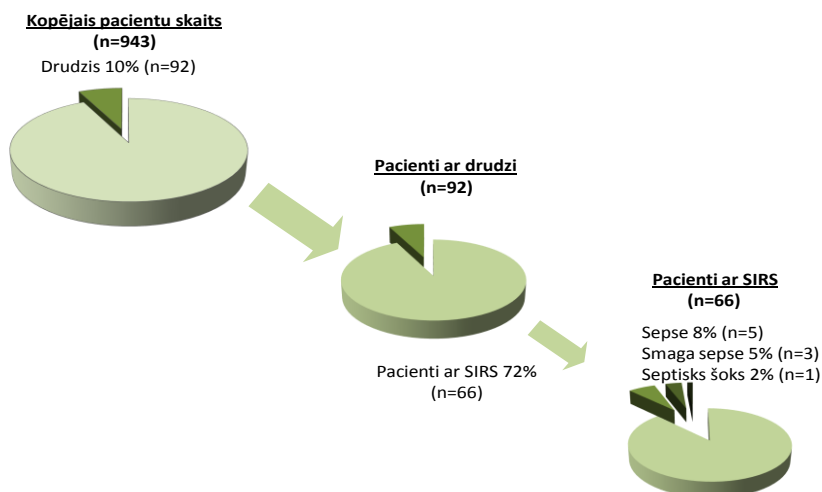
Sagatavotais sistemātiskais literatūras apskats parāda, ka bērnu SIRS un sepses pētniecībai veltīto pētījumu klāsts nav īpaši plašs. Sepses epidemioloģijai diagnostikai bērniem veltīto pētījumu skaits ir par 85% mazāks nekā pieaugušo populācijā (piemēram, *PubMed* datu bāzē, lietojot atslēgas vārdu *sepsis* ar limitu *adults*, atrasti 1327 abstrakti, bet ar atslēgas vārdu *children sepsis* atrasti tikai 276 abstrakti). Līdz šim veiktie pētījumi bērniem parasti aptver arī nelielu pacientu skaitu, ierobežotu pacientu vecumu (visbiežāk tie veikti jaundzimušo vecuma bērniem), dažādu pacientu premorbīdo fonu, dažādas lokalizācijas un veida infekcijas. Turklāt bērnu populācijā līdz šim pētīti tikai daži no sepses agrīniem diagnostiskajiem marķieriem. Kopumā jāsecina, ka SIRS un sepses agrīna klīniska un laboratoriska diagnostika joprojām ir aktuāla pētniecības tēma.

B sadala - Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi; prospektīvs punkta prevalences pētījums.

SIRS un sepses prevalence

Kopumā divos nejaušināti izvēlētos laika punktos 2007. gada februārī BKUS tika ārstēti 943 bērni (attiecīgi 456 pirmajā laika punktā un 487 otrajā), kuri visi tika skrīnēti pētījumam. Turpmākā pētījuma sadaļā iekļauti 92 pacienti (10%), kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem pētījumā – bērniem aksilārā temperatūra bija virs 38,5⁰C vai zem 36 ⁰C. Visiem pētījumā iekļautiem bērniem bija drudzis; hipotermija netika konstatēta nevienam pacientam. 72% (n=66) bērnu ar drudzi atbilstoši Starptautiskās vienošanās konferences par bērnu sepsi kritērijiem bija sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms (SIRS), 8% (n=5) - sepse, 5% (n=3) - smaga sepse un 2% (n=1) bērnu - septisks šoks (1.attēls). SIRS prevalence stacionāra slimnieku vidū bija 7±1,6%, bet bērniem ar drudzi SIRS prevalence bija 72±9,2%.

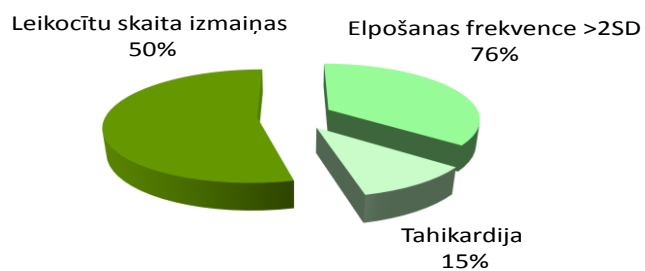
1. attēls. SIRS un sepses prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar temperatūras izmaiņām.



Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu apstiprinošie kritēriji

Pētījumā iekļautiem bērniem SIRS diagnozi, atbilstoši starptautiskiem kritērijiem, kopā ar drudzi visbiežāk apstiprināja elpošanas frekvences izmaiņas virs 2 SD no vecuma normas (76% gadījumu, n=50). Drudzis kopā ar leikocītu skaita izmaiņām tika fiksēts 50% gadījumu (n=33), tahikardija virs 2 SD no vecuma normas bija 15% (n=10) pacientu (2. attēls).

2. attēls. SIRS apstiprinošie kritēriji (papildus drudzim).



SIRS un sepses pacientu klīniskie un demogrāfiskie dati

Analizējot SIRS biežumu dažādās bērnu vecuma grupās, konstatēts, ka visvairāk SIRS pacientu (38%, n=25) bija vecumā no 2 – 5 gadiem, 25% (n=17) pacientu bija vecumā no 1 – 12 mēnešiem, 21% (n=14) - vecumā no 13 – 18 gadiem, 15% (n=10) - vecumā no 6 – 12 gadiem. Nevienā no abiem laika punktiem SIRS netika konstatēts bērniem vecumā līdz 1 mēnesim.

Analizējot pacientu sadalījumu pa dažāda profila nodaļām slimnīcā, noskaidrots, ka 54% bērnu ar SIRS tika ārstēti infekcijas profila nodaļās, 20% bērnu specializētās pediatrijas nodaļās, 12% - ķirurģijas nodaļās, bet 8% pacientu - intensīvās terapijas nodaļā.

60% gadījumu bērniem SIRS kopā ar domājamu infekciju apstiprināja sepses diagnozi, bet 40% gadījumu - SIRS kopā ar apstiprinātu infekciju.

Analizējot pētījumā iekļauto pacientu populāciju, netika konstatēta vērā ņemama dzimumu predispozīcija (sieviešu/vīriešu dzimums attiecīgi SIRS gadījumos 30/36 pacientu, sepses gadījumos 5/4 pacientu). Vidējais SIRS pacientu vecums bija 77,6 mēneši, sepses pacientu vidējais vecums - 98,6 mēneši. Salīdzinot abas pacientu grupas pēc vecuma, netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība abu grupu starpā. Statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas arī, analizējot slimības dienu stacionēšanas brīdī – SIRS grupas pacienti vidēji stacionēti slimības 3,4. dienā, bet sepses pacienti 2,9. dienā, kā arī salīdzinot slimības dienu, kurā pacienti iekļauti pētījumā. Sepses pacienti stacionārā ārstēti statistiski nozīmīgi ilgāk nekā SIRS pacienti, attiecīgi vidēji 12 un 7,1 dienu. Antibakteriālā terapija tika lietota 33% SIRS pacientu (n=22) un 100% sepses pacientu. Antibakteriālā terapija vidēji SIRS pacientiem tika uzsākta 1,9. stacionēšanas dienā un 1. stacionēšanas dienā visiem sepses pacientiem. Vidējais antibakteriālās terapijas ilgums SIRS pacientiem bija 5,6 dienas, sepses pacientiem - 10,8 dienas, terapijas ilgums statistiski ticami atšķīrās starp abu pacientu grupām. Rezultāti apkopoti 1.tabulā.

Šajā pētījuma posmā, sekojot turpmākai pacientu slimības gaitai un veicot diagnožu un slimības iznākumu analīzi pēc pacienta izrakstīšanās no stacionāra bez dalības terapijas procesā, konstatēts, ka, neskatoties uz to, ka 8% bērnu bija sepse,

5% - smaga sepse un 2% - pat septisks šoks, nevienam no pacientiem nebija uzstādītas šīs diagnozes, nevienam pacientam nebija ņemts asins uzsējums, un tikai 40% bērnu, kuru klīniskais stāvoklis pēc Starptautiskās bērnu sepses vienošanās konferences definīcijas atbilda diagnozei „sepsē”, tika ārstēti intensīvās terapijas nodaļā. Pētījuma populācijā netika konstatēts neviens letāls slimības iznākums.

1. tabula. SIRS un sepses pacientu klīniskie un demogrāfiskie dati.

	SIRS pacienti (n=66)	Sepses pacienti (n=9)	p vērtība
Zēni (n)	36	5	
Meitenes (n)	30	4	
Vecums (mēnešos)	77,6±71,5 ¹	98,6±69,9	0,17
Slimības diena stacionējot	3,4±2,6	2,9±1,8	0,73
Slimības diena, iekļaujot pētījuma	4,4 ± 3,0	4,7 ± 2,6	0,52
Ārstēšanās ilgums stacionārā (dienas)	7,1 ± 5,4	12 ± 7,5	0,01
Antibakteriālā terapija procentos (absolūtie skaitļi)	33% (22)	100%(9)	
Antibakteriālās terapijas uzsākšanas diena	1,9±2,3	1±0	0,12
Antibakteriālās terapijas ilgums dienās	5,6±3,2	10,8±5,1	0,0016

¹vidējā vērtība ± standarta novirze. P vērtība < 0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

C sadaļa - Agrīnu sepses un bakterēmijas diagnostisko marķieru izpēte bērniem.

Pētījuma C sadaļā iekaisuma marķieru izpētei agrīnai sepses un bakterēmijas diagnostikai iekļauti 153 pacienti ar domājamu infekciju. Izvērtējot sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma kritērijus un balstoties uz infekcijas smaguma pakāpi, bērni iedalīti sekojošās grupās: (i) pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36), (ii) sepses pacienti (n=97), (iii) smagas sepses pacienti (n=20). Pacienti arī klasificēti pēc bakterēmijas klātbūtnes: (i) pacienti ar bakterēmiju un/vai augstu bakterēmijas iespējamību (n=36) un (ii) pacienti bez bakterēmijas (n=117).

I. Pētījuma populācijas klīniskais un demogrāfiskais raksturojums

1. Pacientu ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

1.1. Pacientu ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām demogrāfiskais raksturojums

Analizējot pētījumā iekļauto bērnu vecumu, konstatēts, ka pacientu ar infekciju bez SIRS vidējais vecums bija 84,6 mēneši, sepses grupas pacientu vidējais vecums bija 68,0 mēneši, bet smagas sepses pacientu – 94,0 mēneši, statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientu grupām netika atrastas. Pacienti ar infekciju bez SIRS stacionēti vidēji 3,8. slimības dienā, sepses pacienti stacionēti vidēji 3,3. slimības dienā, bet smagas sepses pacienti 2,8. slimības dienā. Statistiski nozīmīga atšķirība starp pacientu grupām, izvērtējot slimības dienu, kad pacienti stacionēti, netika konstatēta. Statistiski nozīmīga atšķirība netika konstatēta arī starp pacientu grupām, izvērtējot slimības dienu, kurā pacienti iekļauti pētījumā. Statistiski ticamas atšķirības starp pacientu grupām atrastas, izvērtējot vidējo ārstēšanās ilgumu stacionārā. Sepses grupas pacienti stacionārā ārstēti vidēji 8,5 dienas, kas ir statistiski nozīmīgi ($p<0,05$) ilgāk nekā tika ārstēti bērni ar infekciju bez SIRS (vidēji 6,3 dienas). Smagas sepses pacienti stacionārā ārstēti vidēji 17,1 dienu, kas ir statistiski nozīmīgi ilgāk nekā sepses pacienti ($p<0,05$). Pētījuma populācijas epidemioloģiskie raksturlielumi apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. Pacientu ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām demogrāfiskie rādītāji.

	Pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36)	Sepses pacienti (n=97)	Smagas sepses pacienti (n=20)	p vērtība ⁴
Zēni (n)	20	52	11	
Meitenes (n)	16	45	9	
p ¹	0,346	0,351	0,11	
p ²		0,841	0,178	
Vecums (mēnešos)	84,6±76,9 ¹	68,0±40,8	94,0±76,6	0,242
p ³		0,245	0,143	
Slimības diena stacionējot	3,8±2,4	3,3±2,4	2,8±1,5	0,312
p ³		0,320	0,379	
Slimības diena, iekļaujot pētījumā	3,5 ± 3,2	4,5 ± 2,9	3,5 ± 1,7	0,033
p ³		0,077	0,141	
Ārstēšanās ilgums stacionārā (dienas)	6,3 ± 4,2	8,5 ± 5,8	17,1 ± 13,1	0,002
p ³		0,011	0,038	

vidējās vērtības ± standarta novirze;

p^{1,2} vērtība aprēķināta ar χ^2 Hi kvadrāta metodi (*Chi square*), salīdzinot ar iepriekšējo grupu;

p³ – T tests divām neatkarīgām izlasēm;

p⁴ – salīdzinātas visas trīs grupas, lietots ANOVA (*Analysis Of Variances*) tests, dispersiju (izkliežu) analīze; P vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

Bērnu vecuma grupu un infekcijas smaguma pakāpes saistība attēlota 3. tabulā.

3. tabula. Bērnu vecuma grupas un infekcijas smaguma pakāpe.

Vecuma grupa	Pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36)	Sepses pacienti (n=97)	Smagas sepses pacienti (n=20)
0 dienas – 1 nedēļa	0	0	0
1 nedēļa - 1 mēnesis	0	8	2
1 mēnesis - 1 gads	6	13	2
2 - 5 gadi	13	40	5
6 - 12 gadi	5	16	3
13 - 18 gadi	12	20	8

1.2. Pacientu ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām klīniskais raksturojums

Visbiežāk pētījuma pacientiem sepses grupā konstatētas augšējo (40% (n=39)) un dziļo elpceļu (32% (n=31)) infekcijas, kā arī gastroenterīts (15% (n=15)). Smagas sepses pacientiem visbiežāk bija dziļo elpceļu infekcijas – 55% (n=11) un mīksto audu infekcijas - 25% (n=5). Infekcijas lokalizāciju apkopojums pētījuma pacientu grupām attēlots 4. tabulā.

4. tabula. Infekcijas lokalizācija pacientiem bez SIRS un sepses pacientiem.

	Pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36)	Sepses pacienti (n=97)	Smagas sepses pacienti (n=20)
Infekcijas lokalizācija			
Augšējie elpceļi	13	39	-
Dziļie elpceļi	8	31	11
Gastroenterīts	11	15	-
Pielonefrīts	-	4	-
Āda/mīkstie audi	-	4	5
Osteomielīts	-	2	2
Meningīts	-	-	2
Okulta bakterēmija	-	2	-
Cistīts	4	-	-
Kopā	36	91	13

2. Pacientu ar vai bez bakterēmijas klīniskais un demogrāfiskais raksturojums

2.1. Pacientu grupu ar vai bez bakterēmijas demogrāfiskais raksturojums

Pētījumā iekļauto bērnu bez bakterēmijas vidējais vecums bija 67 mēneši, bet bērnu ar bakterēmiju vidējais vecums – 101,6 mēneši, statistiski nozīmīgas atšķirības, analizējot bērnu vecumu, starp pacientu grupām netika atrastas. Bērni bez bakterēmijas stacionēti vidēji 3,5. slimības dienā, bērni ar bakterēmiju stacionēti vidēji 3. slimības dienā, statistiski nozīmīga atšķirība starp pacientu grupām, izvērtējot slimības dienu, kad pacienti stacionēti, netika atrasta. Izvērtējot slimības dienu, kurā pacienti ar vai bez bakterēmijas tika iekļauti pētījumā, statistiski nozīmīga atšķirība netika konstatēta. Izvērtējot vidējo ārstēšanās ilgumu stacionārā,

konstatēts, ka pacienti ar bakterēmiju stacionārā tika ārstēti statistiski nozīmīgi ilgāk nekā pacienti bez bakterēmijas.

Bērnu vecuma grupas un bakterēmijas klātbūtne.

Analizējot bakterēmijas klātbūtni pa bērnu vecuma grupām, atrasts, ka visbiežāk bakterēmija konstatēta vecumā grupā no 13 līdz 18 gadiem (36% (n=13)), seko vecuma grupa no 2 līdz 5 gadiem – 27% (n=10).

2.2. Pacientu ar vai bez bakterēmijas klīniskais raksturojums

Pētījuma pacientiem bakterēmija tika apstiprināta ar 2 atsevišķiem asins uzsējumiem vai vienu asins uzsējumu un citas lokalizācijas uzsējumu. Grampozitīvas baktērijas tika identificētas 5 pacientiem – 3 pacientiem izdalīts *Staphylococcus aureus*, vienam pacientam *Streptococcus agalactiae* un vienam *Streptococcus pneumoniae*. Gramnegatīvas baktērijas izdalītas 3 pacientiem – diviem pacientiem *Escherichia coli*, vienam - *Acinobacter Baumanii*. Pacientiem ar augsti iespējamu bakterēmiju bez pozitīva asins uzsējuma bija pneimonija (15 bērniem), mīksto audu infekcija (7 bērniem), pielonefrīts (4 bērniem), osteomielīts (2 bērniem).

II. Iekaisuma marķieru raksturojums pētījuma populācijā

1. Iekaisuma marķieru raksturojums pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām

Iekļaušanas brīdī pētījumā, C sadaļas pacientu grupām pētītas leikocītu skaita un iekaisuma marķieru izmaiņas. Leikocīta skaita izmaiņas definētas atbilstoši Starptautiskās vienošanās konferences definīcijai saskaņā ar bērna vecumu. Iekaisuma marķieru koncentrācijas līmenis, no kura tas uzskatāms par izmainītu, noteikts atbilstoši ražotāja dotajām normām un literatūras apskata atziņām. CRP līmenis uzskatīts par paaugstinātu, ja tā koncentrācija pārsniedza 20 µg/ml; PCT līmenis virs 0,5 ng/ml uzskatīts par paaugstinātu, IL-6 līmenis virs 10 µg/ml, LBP virs 15 µg/ml, bet HMGB1 virs 2 ng/ml uzskatīti par paaugstinātiem.

Leikocīta skaita un iekaisuma marķieru izmaiņas dažādas pētījuma pacientu grupās atainotas 5. tabulā. Sepses grupas pacientu vecuma grupu un leikocītu skaita

izmaiņu, kā arī paaugstināta iekaisuma marķieru koncentrāciju saistība atspoguļota 6. tabulā.

5. tabula. Leikocītu skaita un iekaisuma marķieru līmeņi bērniem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām.

Pacientu grupa	Izmainīts leikocītu skaits % (n)	CRP >20µg/ml % (n)	PCT >0.5ng/ml % (n)	IL6 > 10µg/ml % (n)	LBP 15µg/ml % (n)	HMGB1 >2ng/ml % (n)
Inficēti bez SIRS (n = 36)	11,1% (n=4)	36,1% (n=13)	30,6% (n=11)	47,2% (n=17)	69,4% (n=25)	58,3% (n=21)
Sepse (n = 97)	34% (n=33)	80,4% (n=78)	45,4% (n=44)	79,4% (n=77)	91,8% (n=89)	56,7% (n=55)
p vērtība	0,01	< 0,001	0,12	<0,001	0,001	0,87
Smaga sepse (n = 20)	60% (n=12)	100% (n=20)	90% (n=18)	100% (n=20)	100% (n=20)	50% (n=10)
p vērtība	0,03	0,03	< 0,001	0,025	0,18	0,58

p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu, aprēķināta ar χ^2 Hi kvadrāta metodi (*Chi square*), salīdzinot ar iepriekšējo grupu.

6. tabula. Sepses pacientu bērnu vecuma grupa un leikocītu skaita un iekaisuma marķieru izmaiņu saistība pētījuma 0. stundā.

Pacientu grupa	Izmainīts leikocītu skaits	CRP >20 µg/ml	PCT >0,5 ng/ml	IL6 >10µg/ml	LBP > 15 µg/ml	HMGB1 >2ng/ml
1 nedēļa – 1 mēnesis	25% (n=2)	75% (n=6)	25% (n=2)	87.5% (n=7)	100% (n=8)	62.5% (n=5)
1 mēnesis – 1 gads	15,4% (n=2)	69,2% (n=9)	38,5% (n=2)	76,9% (n=10)	84,6% (n=11)	46,2% (n=6)
2 - 5 gadi	30% (n=12)	75% (n=30)	50 (n=2)	75% (n=30)	87.5% (n=35)	52.5% (n=21)
6 - 12 gadi	50% (n=8)	93,8% (n=15)	68,8% (n=2)	93,8% (n=15)	100% (n=16)	56,3% (n=9)
13 - 18 gadi	45% (n=9)	90% (n=18)	30% (n=6)	75% (n=15)	95% (n=19)	70% (n=14)

1.1. *High mobility group box 1* proteīns (HMGB1) pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām.

HMGB1 līmenis pētījuma C sadaļā pacientiem tika noteikts pētījuma 24. un 48. stundā. Analizējot HMGB1 līmeņa atšķirības starp dažādām pētījuma pacientu grupām, jākonstatē, ka mediānais HMGB1 līmenis pacientiem ar infekciju bez SIRS statistiski nozīmīgi neatšķirās no HMGB1 līmeņa, kas noteikts pacientiem ar sepsi vai smagu sepsi. Turklāt nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp HMGB1 līmeņiem sepses un smagas sepses grupās (7. tabula). Mediānais HMGB1 līmenis pacientiem ar infekciju bez SIRS statistiski nozīmīgi neatšķirās pētījuma 24. un 48. stundā, nozīmīga atšķirība attiecīgās pētījuma stundās netika vērota arī smagas sepses pacientiem. HMGB1 līmenis statistiski nozīmīgi samazinājās pētījuma 48. stundā sepses grupas pacientiem (7. tabula).

7. tabula. HMGB1 līmeņi bērniem ar infekciju bez SIRS, sepsi un smagu sepsi pētījuma 24. un 48. stundā.

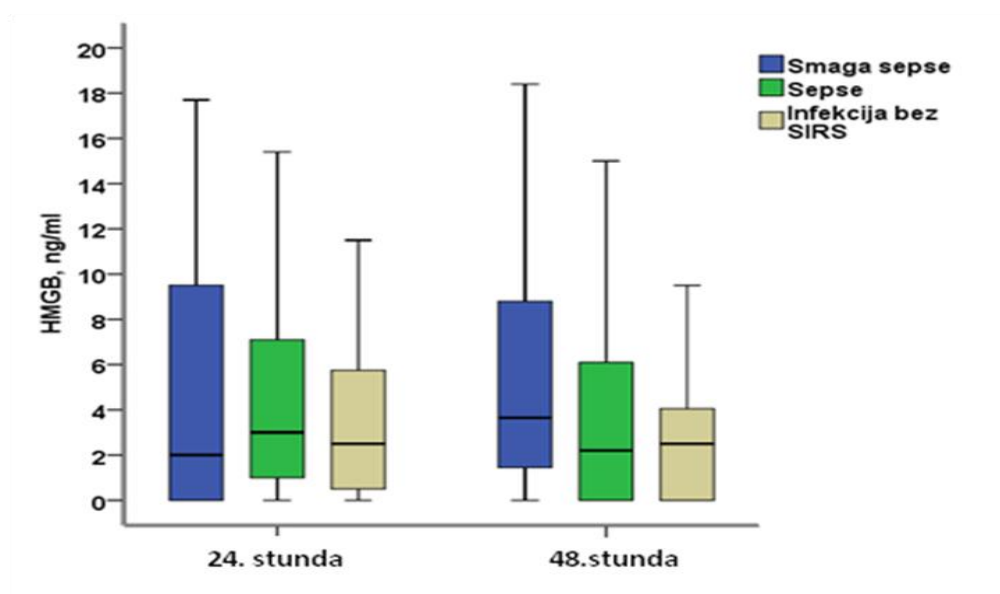
Iekaisuma marķieris	Pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36)	Sepses pacienti (n=97)	Smagas sepses pacienti (n=20)	p-vērtība ^a
HMGB1 (ng/ml)				
Pētījuma 24.stunda				
Mediāna	2,5	3,0	2,0	0,841
Starpkvartīļu izkliede	0,3-5,9	0,5-7,2	0-9,9	
p-vērtība ^b		0,698	0,607	
HMGB1 (ng/ml)				
Pētījuma 48.stunda				
Mediāna	2,5	2,2	3,7	0,187
Starpkvartīļu izkliede	0-4,3	0-6,4	1,1-9,2	
p-vērtība ^b		0,918	0,093	
p-vērtība ^c	0,082	0,005	0,372	
Samazinājās (n)	22	52	7	
Palielinājās (n)	12	27	11	
Nemainījās (n)	2	18	2	

Dati norādīti kā mediānas ar starpkvartīļu izkliedi, p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.^a Kruskala – Wallisa (*Kruskal-Wallis*) tests, savā starpā salīdzināti visu trīs pacientu

grupu rādītāji, kuri attiecīgi izvietoti tabulas kolonnās.^b Manna – Vitnija (*Mann-Whitney*) tests divām neatkarīgām izlasēm; salīdzinot ar iepriekšējo pētījuma pacientu grupu (inficēti bez SIRS salīdzināti ar sepses grupu, sepses pacienti ar smagas sepses pacientiem).^c Vilksoksona (*Wilcoxon*) tests, salīdzināti marķiera līmeņi dažādās pētījuma stundās.

HMGB1 līmeņi pētījuma 24. un 48. stundā dažādām pacientu grupām vizuāli attēloti *Box plot* grafiskās attēlošanas veidā (3. attēls), kur uz vertikālās ass attēlots iekaisuma marķiera līmenis, uz horizontālās ass - pētījuma pacientu grupas atbilstošās pētījuma stundās. *Box plot* taisnstūris ataino iekaisuma marķiera starpkvartīļu izkliedi, nogrieznis taisnstūrī marķiera mediāno vērtību (atbilst 50. percentilei), virsotne atbilst 75. percentilei, bet apakšdaļa – 25. percentilei. Nogriežņi ārpus taisnstūra attiecīgi atbilst minimālajai un maksimālajai marķiera līmeņa vērtībai.

3.attēls. Iekaisuma marķiera HMGB1 *Box plot* pētījuma pacientu grupām dažādās pētījuma stundās.



1.2. Lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (LBP) pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām.

LBP līmenis pētījuma populācijas pacientiem tika noteikts pētījuma 0. un 24. stundā. LBP līmenis pētījuma 0. stundā bija statistiski nozīmīgi augstāks sepses grupas pacientiem, salīdzinot ar bērniem ar infekciju bez SIRS (attiecīgi mediāni 24,6 $\mu\text{g/ml}$ un 14,7 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$). LBP līmenis bija statistiski nozīmīgi augstāks arī smagas sepses pacientiem, salīdzinot ar pacientiem no sepses grupas (attiecīgi mediāni 90,6 $\mu\text{g/ml}$ un 24,6 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$) (8.tabula, 4.attēls).

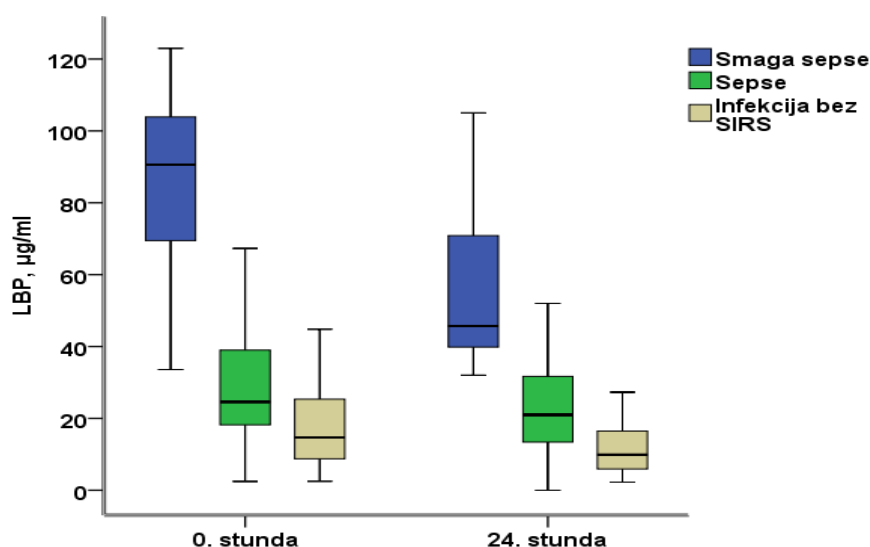
LBP līmenis pētījuma 24. stundā, salīdzinot ar pētījuma 0. stundu, statistiski ticami samazinājās visās trīs pacientu grupās, turklāt visizteiktākā LBP līmeņa samazināšanās bija smagas sepses pacientu grupā (attiecīgi no 90,6 µg/ml 0. stundā uz 45,7 µg/ml 24. stundā; jeb par 49,5%). Marķiera samazinājums fiksēts 95% (n=19) smagas sepses pacientu (8. tabula).

8. tabula. LBP līmeņi bērniem ar infekciju bez SIRS, ar sepsi un smagu sepsi pētījuma 0. un 24. stundā.

Iekaisuma marķieris	Pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36)	Sepses pacienti (n=97)	Smagas sepses pacienti (n=20)	p-vērtība ^a
Lipopolisaharīdus – saistošais proteīns (µg/ml)				
Pētījuma 0. stunda				
Mediāna	14,7	24,6	90,6	
Starpkvartīļu izkliede	8,7-26,0	17,9-39,2	68,0-106,6	<0,001
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
Lipopolisaharīdus – saistošais proteīns (µg/ml)				
Pētījuma 24.stunda				
Mediāna	9,9	21,0	45,7	
Starpkvartīļu izkliede	5,6-17,1	13,3-31,7	39,6-74,4	<0,001
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
p-vērtība ^c	0,001	<0,001	<0,001	
Samazinājās (n)	28	74	19	
Palielinājās (n)	8	22	1	
Nemainījās (n)	0	1	0	

Dati norādīti kā mediānas ar starpkvartīļu izkliedi, p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.^a Kruskala – Wallisa (*Kruskal-Wallis*) tests, savā starpā salīdzināti visu trīs pacientu grupu rādītāji, kuri attiecīgi izvietoti tabulas kolonnās.^b Manna – Vitnija (*Mann - Whitney*) tests divām neatkarīgām izlasēm, salīdzinot ar iepriekšējo pētījuma pacientu grupu (inficēti bez SIRS salīdzināti ar sepses grupu, sepses pacienti ar smagas sepses pacientiem).^c Vilksoksona (*Wilcoxon*) tests, salīdzināti marķiera līmeņi dažādās pētījuma stundās.

4.attēls. Iekaisuma marķiera LBP *Box plot* pētījuma pacientu grupām pētījuma 0. un 24. stundā.



1.3. Interleikīns 6 (IL-6) pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām.

IL-6 līmenis pētījuma populācijas pacientiem tika noteikts 0., 24. un 48. pētījuma stundā. IL-6 līmenis pētījuma 0. stundā bija statistiski nozīmīgi augstāks smagas sepses pacientiem, salīdzinot ar sepses grupas pacientiem (attiecīgi mediāni 472,5 pg/ml un 32,1 pg/ml, $p < 0,001$). Salīdzinot bērnu grupu ar sepsi un bērnus ar infekciju bez SIRS, arī konstatēta statistiski nozīmīga IL-6 mediāno līmeņu atšķirība (attiecīgi 32,1 pg/ml un 8,9 pg/ml, $p < 0,001$) (9.tabula, 5.attēls).

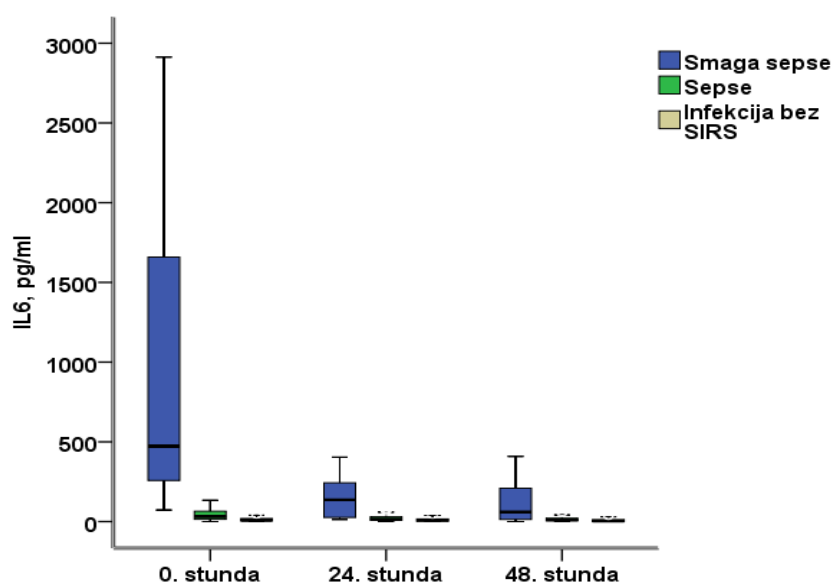
IL-6 līmenis pētījuma 24. stundā, salīdzinot ar pētījuma 0. stundu, statistiski ticami samazinājās smagas sepses pacientiem (attiecīgi mediāni no 472,5 pg/ml 0. stundā uz 136,5 pg/ml 24. stundā; jeb par 71%), bez tam IL-6 samazinājums fiksēts visiem smagas sepses grupas pacientiem. IL-6 līmenis pētījuma 24. stundā statistiski ticami samazinājās arī sepses pacientu grupā (atbilstoši no 32,1 pg/ml uz 14,3 pg/ml). Pētījuma 48. stundā, salīdzinot ar pētījuma 24. stundu, statistiski nozīmīga IL-6 līmeņa pazemināšanās konstatēta visās trīs pacientu grupās (9. tabula, 5.attēls).

9. tabula. IL-6 līmeņi bērniem ar infekciju bez SIRS, ar sepsi un smagu sepsi pētījuma 0., 24. un 48. stundā.

Iekaisuma marķieris	Pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36)	Sepses pacienti (n=97)	Smagas sepses pacienti (n=20)	p-vērtība ^a
Interleikīns 6 (pg/ml)				
Pētījuma 0.stunda				
Mediāna	8,9	32,1	472,5	<0,001
Starpkvartīļu izkliede	4,0–18,8	14,0-65,0	242,1-1738,5	
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
Interleikīns 6 (pg/ml)				
Pētījuma 24.stunda				
Mediāna	9,1	14,3	136,5	<0,001
Starpkvartīļu izkliede	0,6-17,0	8,6-30,0	25,8-250,3	
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
p-vērtība ^c	0,481	<0,001	<0,001	
Samazinājās (n)	18	71	20	
Palielinājās (n)	13	26	0	
Nemainījās (n)	4	0	0	
Interleikīns 6 (pg/ml)				
Pētījuma 48.stunda				
Mediāna	2,9	10,9	59,7	<0,001
Starpkvartīļu izkliede	0-13,1	4,7-21,1	12,7-214,0	
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
p-vērtība ^c	0,039	<0,001	<0,001	
Samazinājās (n)	21	70	16	
Palielinājās (n)	8	24	4	
Nemainījās (n)	7	3	0	

Dati norādīti kā mediānas ar starpkvartīļu izkliedi, p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.^a Kruskala – Wallisa (*Kruskal-Wallis*) tests, savā starpā salīdzināti visu trīs pacientu grupu rādītāji, kuri attiecīgi izvietoti tabulas kolonnās.^b Manna – Vitnija (*Mann - Whitney*) tests divām neatkarīgām izlasēm, salīdzinot ar iepriekšējo pētījuma pacientu grupu (inficēti bez SIRS salīdzināti ar sepses grupu, sepses pacienti ar smagas sepses pacientiem).^c Vilksona (*Wilcoxon*) tests, salīdzināti marķiera līmeņi dažādās pētījuma stundās.

5.attēls. Iekaisuma marķiera IL-6 *Box plot* pētījuma pacientu grupām dažādās pētījuma stundās.



1.4. C reaktīvais proteīns (CRP) pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām.

CRP līmenis pētījuma populācijas pacientiem tika noteikts pētījuma 0., 24. un 48. stundā. Pētījuma 0. stundā CRP līmenis bija statistiski nozīmīgi augstāks sepses pacientiem, salīdzinot ar bērniem ar infekciju bez SIRS (atbilstoši mediāni 62,7 mg/l un 12,0 mg/l, $p < 0,001$). CRP līmenis pētījuma 0. stundā bija statistiski nozīmīgi augstāks smagas sepses pacientiem, salīdzinot ar pacientiem no sepses grupas (mediāni 234,4 mg/l un 62,7 mg/l, $p < 0,001$) (10.tabula, 6. attēls).

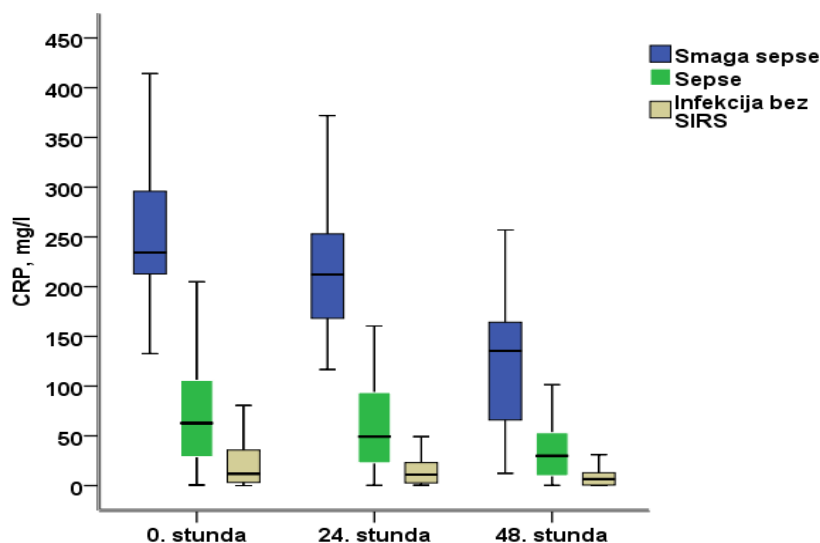
CRP līmenis pētījuma 24. stundā, salīdzinot ar pētījuma 0. stundu, statistiski ticami samazinājās visu trīs grupu pacientiem. Pētījuma 48. stundā tika vērota arī statistiski ticama CRP līmeņa samazināšanās visu pētījuma grupu pacientiem salīdzinot ar pētījuma 24. stundu ($p < 0,001$) (10. tabula, 6. attēls).

10.tabula. CRP līmeņi inficētiem bērniem bez SIRS, ar sepsi un smagu sepsi pētījuma 0., 24. un 48. stundā.

Iekaisuma marķieris	Pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36)	Sepses pacienti (n=97)	Smagas sepses pacienti (n=20)	p-vērtība ^a
CRP (mg/l)				
Pētījuma 0.stunda				
Mediāna	12,0	62,7	234,4	<0,001
Starpkvartīļu izkliede	3,1-36,6	28,0-107,7	212,3-298,9	
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
CRP (mg/l)				
Pētījuma 24.stunda				
Mediāna	11,0	49,3	212,3	<0,001
Starpkvartīļu izkliede	2,8-24,5	22,7-93,8	167,5-257,4	
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
p-vērtība ^c	0,015	<0,001	<0,012	
Samazinājās (n)	27	69	14	
Palielinājās (n)	9	27	6	
Nemainījās (n)	0	1	0	
CRP (mg/l)				
Pētījuma 48.stunda				
Mediāna	6,5	29,9	135,5	<0,001
Starpkvartīļu izkliede	0,6-13,3	9,7-53,8	65,9-165,6	
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
p-vērtība ^c	<0,001	<0,001	<0,001	
Samazinājās (n)	30	85	20	
Palielinājās (n)	4	11	4	
Nemainījās (n)	2	1	0	

Dati norādīti kā mediānas ar starpkvartīļu izkliedi, p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.^a Kruskala – Volla (Kruskal-Wallis) tests, savā starpā salīdzināti visu trīs pacientu grupu rādītāji, kuri attiecīgi izvietoti tabulas kolonnās.^b Manna – Vitnija (Mann - Whitney) tests divām neatkarīgām izlasēm, salīdzinot ar iepriekšējo pētījuma pacientu grupu (inficēti bez SIRS salīdzināti ar sepses grupu, sepses pacienti ar smagas sepses pacientiem).^c Vilkoksona (Wilcoxon) tests, salīdzināti marķiera līmeņi dažādās pētījuma stundās.

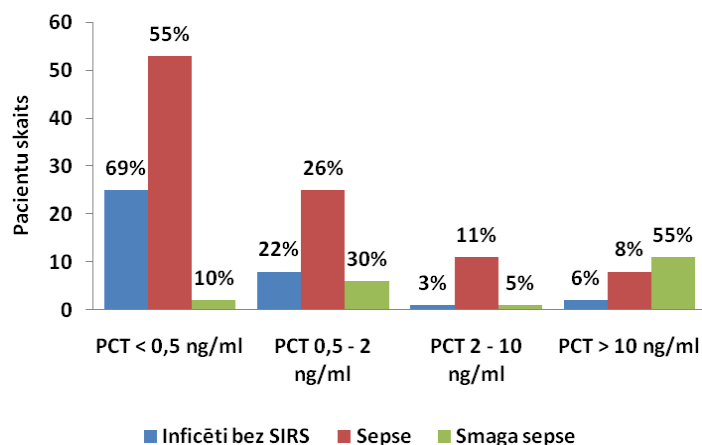
6.attēls. Iekaisuma marķiera CRP *Box plot* pētījuma pacientu grupām dažādās pētījuma stundā.



1.5. PCT līmeņu atšķirības pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām.

Pētījuma 0. stundā 55% (n=11) smagas sepses pacientu bija augstākā PCT koncentrācija – virs 10 ng/ml, 30% (n=6) smagas sepses pacientu PCT koncentrācija bija robežās no 0,5 līdz 2 ng/ml. Sepses pacientu grupā visvairāk - 55% (n=53) pacientu PCT koncentrācija bija zem 0,5 ng/ml. 69% (n=25) pacientu ar infekciju bez SIRS PCT koncentrācija arī bija zem 0.5 ng/ml (7.attēls). Pētījuma 24. stundā PCT līmenis nebija statistiski nozīmīgi ($p=0,55$) samazinājies smagas sepses pacientiem, salīdzinot ar pētījuma 0. stundu (attiecīgi 55% (n=11) pacientu 0. stundā un 45% pacientu (n=9) 24. stundā PCT koncentrācija bija virs 10 ng/ml) (11. tabula).

7. attēls. PCT koncentrācija pacientiem ar smagu sepsi, sepsi un pacientiem ar infekciju bez SIRS.



11. tabula. PCT koncentrācija inficētiem bērniem bez SIRS, ar sepsi un smagu sepsi pētījuma 0., 24. un 48. stundā.

Pacientu grupa/ PCT koncentrācija		Pētījuma 0.stunda/ pacientu skaits % (n)	Pētījuma 24.stunda/ pacientu skaits % (n)	Pētījuma 48.stunda pacientu skaits % (n)
Smaga sepse	<0.5 ng/ml	10% (2)	5% (1)	20% (4)
	0.5 – 2 ng/ml	30% (6)	25% (5)	30% (6)
	2-10 ng/ml	5% (1)	25% (5)	30% (6)
	>10ng/ml	55%(11)	45%(9)	20%(4)
Sepse	<0.5 ng/ml	55% (53)	59% (57)	76% (73)
	0.5 – 2 ng/ml	26% (25)	26% (25)	12% (12)
	2-10 ng/ml	11% (11)	8% (8)	8% (8)
	>10ng/ml	8%(8)	7%(7)	4%(4)
Infekcija bez SIRS	<0.5ng/ml	69% (25)	83% (30)	88% (32)
	0.5 – 2 ng/ml	22% (8)	11% (4)	6% (2)
	2-10 ng/ml	3% (1)	0% (0)	6% (2)
	>10ng/ml	6%(2)	6%(2)	0%(0)

1.6. Korelācijas starp HMGB1, LPB, IL6 un CRP pacientiem ar infekcijām.

Lai noskaidrotu savstarpējās saistības ciešumu (korelāciju) starp iekaisuma marķieriem pētījuma populācijā, veikta korelāciju analīze, salīdzinot savā starpā visus iekaisuma marķierus kā divus atsevišķus mainīgos lielumus. Izmantota sekojoša korelācijas koeficienta definēšana: $r < 0,25$ – korelācija vāja; $r = 0,25$ līdz $0,5$ – korelācija mērena; $r = 0,5$ līdz $0,75$ – korelācija laba; $r > 0,75$ – korelācija ļoti cieša. Analizējot HMGB 1 ar katru no pārējiem iekaisuma marķieriem (LBP, IL-6, CRP), netika atrasta korelācija starp HMGB1 un kādu no citiem trim pētītajiem biomarķieriem (korelācijas koeficients $r < 0,25$, $p > 0,05$). LBP labi korelēja ar IL-6 ($r = 0,702$, $p < 0,001$) un ļoti cieši korelēja ar CRP ($r = 0,783$, $p < 0,001$). Laba korelācija tika atrasta starp iekaisuma marķieriem IL-6 un CRP ($r = 0,691$, $p < 0,001$) (12. tabula).

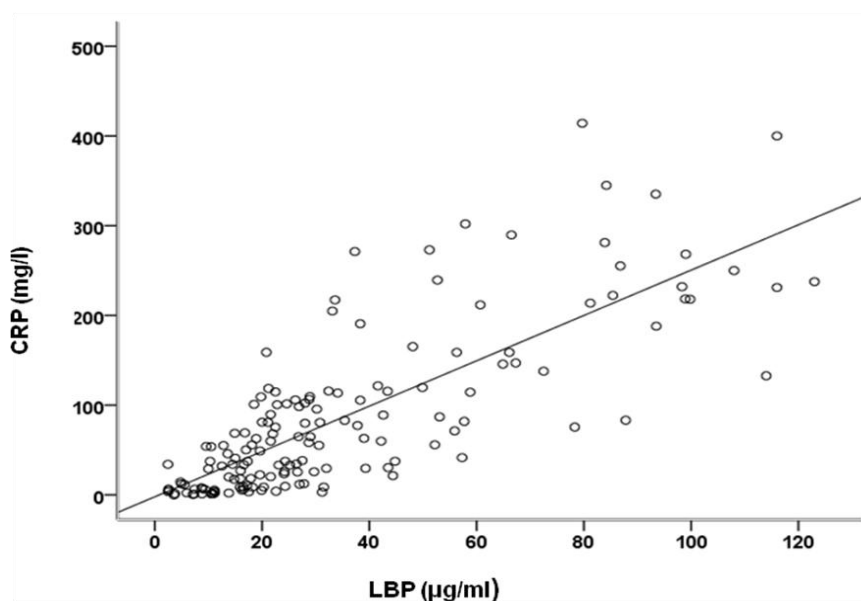
12. tabula. Korelācijas starp iekaisuma marķieriem HMGB1, LPB, IL-6 un CRP bērniem ar infekcijām.

HMGB1 versus marķieris	Spīrmana koefi- cients	<i>P</i> vērtība	LBP versus marķieris	Spīrmana koefi- cients	<i>P</i> vērtība	IL6 versus marķieris	Spīrmana koefi- cients	<i>P</i> vērtība
LBP	0,071	0,383 ¹	HMGB1	0,071	0,383	HMGB1	0,033	0,685
IL6	0,033	0,685 ¹	IL6	0,702	<0,001	LBP	0,702	<0,001
CRP	0,046	0,572 ¹	CRP	0,783	<0,001	CRP	0,691	<0,001

¹p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

Punktu diagrammas grafikā (8. attēls) attēlota iekaisuma marķieru LBP un CRP korelācija, kuri pētījuma pacientiem korelēja visciešāk ($r=0,783$, $p<0,001$). Ir veikta regresijas analīze, iegūstot regresijas līniju un šo līniju aprakstošs vienādojumu (regresijas vienādojums), kas ir sekojošs: $CRP \text{ līmenis} = LBP \text{ līmenis} * 2,53 - 2,08$.

8.attēls. Iekaisuma marķieru LBP un CRP korelācija pētījuma pacientiem.



2. Iekaisuma marķieru raksturojums pacientiem ar un bez bakterēmijas.

2.1. HMGB1, LBP, IL6 un CRP līmeņu atšķirības pacientiem ar un bez bakterēmijas

Pētījuma populācijā pētījuma 0. stundā netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība starp HMGB1 līmeņiem bērniem ar un bez bakterēmijas (13.tabula). Mediānais LBP līmenis bija statistikai nozīmīgi augstāks pacientu grupai ar bakterēmiju nekā pacientiem bez bakterēmijas, attiecīgi 69,5 µg/ml un 20,8 µg/ml. Arī IL-6 un CRP mediānie līmeņi statistiski nozīmīgi atšķīrās starp pacientiem ar bakterēmiju un pacientiem bez bakterēmijas (13. tabula).

13. tabula. HMGB1, LBP, IL6 un CRP līmeņi bērniem ar un bez bakterēmijas.

Iekaisuma marķieris	Pacienti bez bakterēmijas (n=117)	Pacienti ar bakterēmiju (n = 36)	p- vērtība ¹
HMGB1 (ng/ml)	2,5 (0 – 6,7) ⁶	3,0 (10 –9,9)	0,66
LBP (µg/ml)	20,8 (13,2 – 31,4)	69,5 (33,2 – 97,1)	< 0,001
IL-6 (pg/ml)	18,6 (7,3 – 41,0)	244,0 (69,2 – 539,8)	< 0,001
CRP (mg/l)	34,0 (8,7 – 80,3)	217,7 (116,0 – 270,5)	< 0,001

Dati norādīti kā mediānas ar starpkvartiļu izkliedi, p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

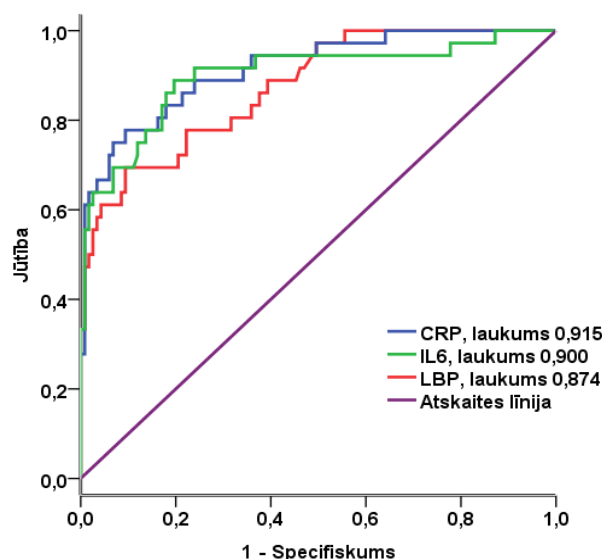
PCT līmeņi bērniem ar un bez bakterēmijas.

Pacientu grupā ar bakterēmiju visvairāk tika novērota augstākā PCT koncentrācija virs 10 ng/ml (39%(n=14)), sekoja PCT koncentrācija robežās no 0,5 līdz 2 ng/ml (33% (n=12) pacientu). Lielākai daļai pacientu bez bakterēmijas - 65% (n=76) PCT koncentrācija bija zem 0,5 ng/ml, sekoja PCT koncentrācija robežās no 0,5 līdz 2 ng/ml (23% (n=27) pacientu).

2.2. Iekaisuma marķieru HMGB1, LBP, IL-6 un CRP diagnostiskā spēja bērnu ar bakterēmiju identificēšanā.

Lai noteiktu marķieru spēju atklāt pacientus ar bakterēmiju, izmantota ROC līkne (*receiver operator characteristics*). Nosakot pacientus ar bakterēmiju, interleikīnam 6 AUC (laukums zem līknes, *area under the curve*) vērtība bija 0,900 (95% ticamības intervāls 0,83 – 0,97), C reaktīvam proteīnam AUC vērtība bija 0,915 (95% ticamības intervāls 0,86 – 0,97). Lipopolisaharīdus saistošam olbaltumam (LBP) AUC vērtība bija 0,874 (95% ticamības intervāls 0,81 – 0,94) (9.attēls).

9.attēls. ROC līknes (*receiver operator characteristics*) pacientu ar bakterēmiju identificēšanai.



Nosakot iekaisuma marķiera robežvērtību (*cut-off* līmeni) bakterēmijas pacientu identificēšanai, optimālais *cut-off* līmenis interleikīnam 6 ar 80,6% jutību un 82,9% specifiskumu bija 61,4 pg/ml. LBP *cut-off* līmenis ar 80,6% jutību un 64,1% specifiskumu bija 27,0 μg/ml. CRP *cut-off* līmenis ar 80,6% jutību un 82,1% specifiskumu bija 99,5 mg/l (14. tabula).

14. tabula. LBP, IL-6 un CRP jutība un specifiskums atbilstoši optimāliem *cut-off* līmeņiem pacientu ar bakterēmiju identificēšanai.

Iekaisuma marķieris	<i>Cut-off</i> līmenis	Jutība (%)	Specifiskums (%)
LBP	27,0 µg/ml	80,6	64,1
IL-6	61,4 pg/ml	80,6	82,9
CRP	99,5 mg/l	80,6	82,1

Līdz šim nav publicēts neviens pētījums par SIRS prevalenci bērniem ar temperatūras izmaiņām. Pētījumā konstatētā SIRS prevalence bērniem ar drudzi - $72 \pm 9,2\%$, norāda uz augstu risku smagi noritošu slimību attīstībai šajā pacientu populācijā. Ir pierādīts, ka sepses agrīna klīniska atpazīšana un savlaicīga laboratoriska diagnostika spēj būtiski samazināt mirstību sepses dēļ. Pētījumā konstatēts, ka pašreiz klīniski sepses pacienti netiek atpazīti pietiekami savlaicīgi – pacienti ar sepsi mediāni tiek stacionēti tikai slimības 2.9 dienā. Izšķiroša loma savlaicīgā sepses klīniskā atpazīšanā ir sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma kritēriju izvērtēšanā katram bērnam ar drudzi.

Pētot agrīnas sepses laboratoriskās iespējas bērniem, konstatēts, ka agrīnai sepses diagnostikai bērniem būtu izmantojami sekojoši iekaisuma marķieri: CRP, IL-6, LBP. Šo marķieru mediānie līmeņi bija atšķirīgi pacientu grupām ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām (inficēti bērni bez SIRS, sepses un smagas sepses pacienti). Konstatēta arī šo iekaisuma marķieru ļoti cieša vai cieša savstarpēja korelācija, kā arī statistiski nozīmīgs marķieru līmeņa samazinājums dažādas pētījuma stundās (salīdzinot 24. un 0., kā arī 48. un 24. pētījuma stundu). Pētījuma rezultātā noteiktas iekaisuma marķieru CRP, IL-6 un LBP optimāls robežvērtības (*cut-off*) līmeņi bērnu ar bakterēmiju identificēšanai. Savukārt iekaisuma marķieru HMGB1 un PCT (noteikts ar imunohromatogrāfisko metodi) līmeņi neatšķīrās starp dažādām pētījuma pacientu grupām. Līdz ar to pētījuma rezultāti demonstrē, ka jaunu un dārgu izmeklēšanas metožu ieviešana praksē veicama tikai pēc to rūpīgas zinātniskas izpētes, un

iekaisuma marķieri HMGB1 un PCT pašreizējā pierādījumu līmenī nebūtu ieteicami agrīnai sepses diagnostikai bērniem.

Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem un tajā gūtām atziņām, izstrādāts rīcības algoritms bērnu ar drudzi izvērtēšanai ambulatorā un stacionāra etapā, kur bez bērna klīniskā stāvokļa izvērtējuma atbilstoši sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma kritērijiem, secīgi tiek lietotas modernas testēšanas sistēmas, kas ļauj ārstam pamatot savu rīcību ar zinātniskiem pierādījumiem.

Ievērojot, ka pētījums veikts bērnu populācijā, kur līdz šim veikto pētījumu skaits ir ierobežots, turklāt daži no iekaisuma marķieriem līdz šim bērniem vispār nav pētīti vai aprakstīti tikai nedaudzās publikācijās, pētījums uzskatāms par aktuālu arī plašākā zinātnes kontekstā.

Kā pētījuma ierobežojumus var minēt sekojošus faktorus – lai arī pētījumā iekļautais pacientu skaits, salīdzinot ar citiem sepsei veltītiem pētījumiem bērnu populācija, nav mazs, tomēr skaitliski lielāka pacientu populācija rezultātu ticamību vēl palielinātu; nepieciešama veselu pacientu kontroles grupa, bet līdzšinējā pieredze un ētiskie aspekti asins parauga ņemšanu veseliem bērniem padara neiespējamu. Pētījumā nav iekļauti arī bērni vecumā līdz 7 dienām, jo šo pacientu aprūpe galvenokārt norit dzemdību iestādēs.

Secinājumi

1. Sagatavotais sistemātiskais literatūras apskats parāda, ka SIRS un sepses agrīna klīniska un laboratoriska diagnostika joprojām ir aktuāla problēma, tomēr sepses diagnostikai bērniem veltīto pētījumu skaits ir par 85% mazāks nekā pieaugušo populācijā; tie ietver nelielu iekļauto pacientu skaitu un tikai dažus no zināmiem iekaisuma marķieriem.
2. Pētījumā konstatētā SIRS prevalence stacionētu slimnieku populācijā bija $7\pm 1,6\%$, bet bērniem ar drudzi SIRS prevalence bija $72\pm 9,2\%$, kas liecina par smagi noritošu slimību attīstības augstu risku šajā pacientu grupā.
3. Bērni ar sepsi vidēji stacionēti tikai 2,9. slimības dienā, neviens no pētījumā iekļautiem bērniem ar sepsi nav stacionēts slimības pirmajā dienā, kas norāda uz nepietiekamu piesardzību, izvērtējot pacientus ar drudzi ambulatorā etapā.
4. Visbiežāk no sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma definīcijā iekļautiem kritērijiem bērniem novēroja drudzi ar elpošanas frekvences izmaiņām virs 2 SD (76% gadījumu, $n=50$) un tahikardiju (15% ($n=10$)), kas būtu jāņem vērā, izmeklējot bērnus ar infekciju, gan primārās aprūpes iestādēs, gan stacionārā.
5. Izvērtējot bērnus ar drudzi un nosakot turpmāko izmeklēšanas un terapijas taktiku, pacientam būtu jāpiemēro atbilstošais piesardzības līmenis, jāizvērtē SIRS pazīmes kopā ar iekaisuma marķieru kompleksu, ņemot vērā šo marķieru robežvērtības (*cut-off*) – LBP - $27,0\text{ }\mu\text{g/ml}$, IL-6 - $61,4\text{ pg/ml}$ un CRP - $99,5\text{ mg/l}$.
6. Iekaisuma marķieru HMGB1 un PCT (noteikts ar kvalitatīvo metodi) līmeņi būtiski neatšķīrās dažādo pacientu grupu starpā, tāpēc šo marķieru iekļaušana bērnu ar drudzi izmeklēšanas kompleksā nav pamatota.

Pielikums

Rīcības algoritms bērna ar drudzi izvērtēšanai

Pētījuma rezultātā izstrādāts rīcības algoritms bērna ar drudzi izvērtēšanai. Algoritms ietver šādas sadaļas:

- 1) Piesardzības līmeņa noteikšana (augsts, vidējs, zems);
- 2) Ārsta taktika ambulatorā etapā;
- 3) Ārsta taktika stacionāra etapā;
- 4) Rekomendācijas vecākiem rīcībai mājas apstākļos.

Turpmāk detalizēti aplūkota katra sadaļa.

1. Piesardzības līmeņa (PL) noteikšana

Piesardzības līmeni (augsts, vidējs, zems) nosaka sekojoši pieci kritēriji:

- 1) Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) klātbūtne, ņemot vērā bērna vecumam atbilstošās vitālās pazīmes un laboratoriskos rādītājus;
- 2) Pacienta aktivitātes līmenis, apziņa;
- 3) Ādas krāsa un ādas elementi, bērna toksisks izskats;
- 4) Hidratācijas pakāpe;
- 5) Laboratorisko izmeklējumu rezultāti, ja tādi veikti.

Izvērtējot slimo bērnu pēc visiem piecām pazīmēm, tiek piemērots atbilstošs piesardzības līmenis un rekomendēta turpmākā rīcība. Vizuāli labākai uztverei katrs piesardzības līmenis apzīmēts ar noteiktu krāsu: augsts piesardzības līmenis apzīmēts ar sarkanu (*trauksme*) krāsu, zems - ar zilu (*situācija izprotama, nav īpašu bažu*), bet vidējs - ar pelēku (*situācija rūpīgi novērojama, neskaidra*).

1.tabula. Piesardzības līmeņi un atbilstošā rīcība.

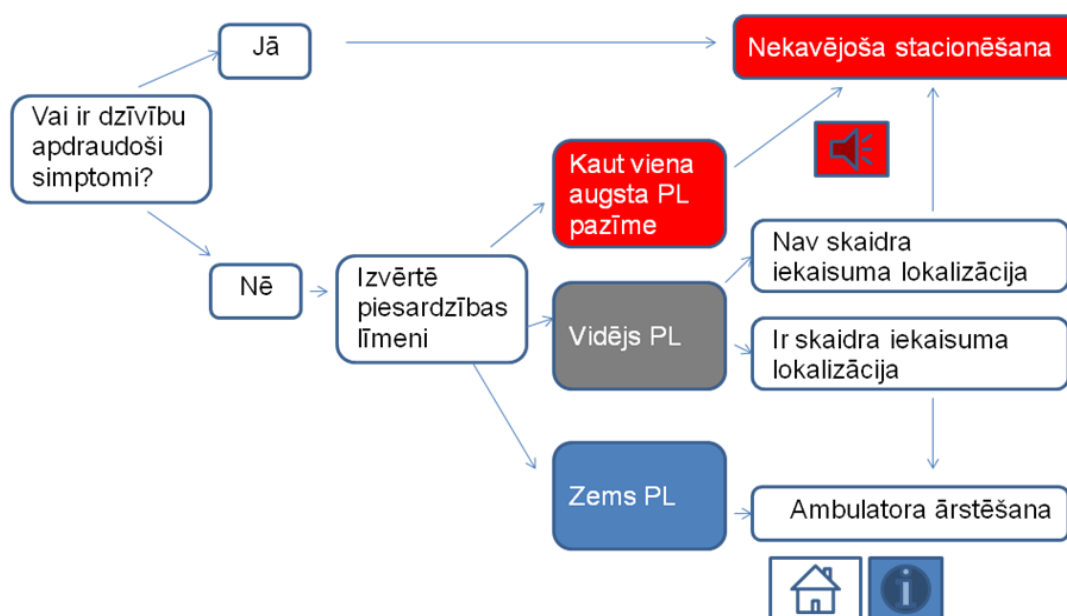
Piesardzības līmenis	Simptomi	Taktika
AUGSTS	1. Ir SIRS. 2. Nav spējīgs piecelties, sten, monotoni raud, neatbild uz jautājumiem. Traucēta apziņa. 3. Āda bāli pelēka, cianotiska, hemorāģiski elementi. Toksisks izskats. 4. Samazināta/nav diurēzes, pazemināts audu turgors. 5. CRO >100 mg/dl.	Ja ir kaut viena no pazīmēm - nekavējoša stacionēšana. 
VIDĒJS	1. SIRS nav. 2. Mazaktīvs, modinot pamostas lēnāk. 3. Āda bāla. 4. Samazināta diurēze, audu turgors, sausas gļotādas. 5. CRP līdz 100 mg/dl.	Ja nav skaidra iekaisuma lokalizācija, bērns stacionējams.
ZEMS	1. SIRS nav. 2. Aktīvs, omulīgs. 3. Āda tīra, krāsa nemainīta. 4. Hidratācija apmierinoša.	Bērnu var ārstēt mājās.  

2. Ārsta taktika ambulatorā etapā.

- 1) Ja bērnam ir kaut viena no augsta piesardzības līmeņa (PL) pazīmēm, bērns ir nekavējoši stacionējams;
- 2) Ja bērna stāvoklis atbilst vidējam piesardzības līmenim un nav skaidra iekaisuma lokalizācija, bērns ir stacionējams;
- 3) Ja bērna stāvoklis atbilst vidējam piesardzības līmenim un ir skaidra iekaisuma lokalizācija, bērnu var ārstēt ambulatoriski;
- 4) Ja bērna stāvoklis atbilst zemam piesardzības līmenim, bērnu var ārstēt ambulatoriski.

(1.attēls)

1.attēls. Ārsta taktika ambulatoriskā etapā.



3. Ārsta taktika stacionārā etapā

Bērnā veicama asins analīze, nosakāms C reaktīvais olbaltums (CRP), urīna analīze, apsverama krūškurvja rentgenogrammas veikšana, vērtējami SIRS kritēriji.

1) Ja bērnam nav SIRS un CRP <100 mg/dl, jāsāk domājamai diagnozei atbilstoša terapija;

2) Ja bērnam nav SIRS, bet CRP >100 mg/dl un ir skaidra iekaisuma lokalizācija, jāsāk atbilstoša terapija;

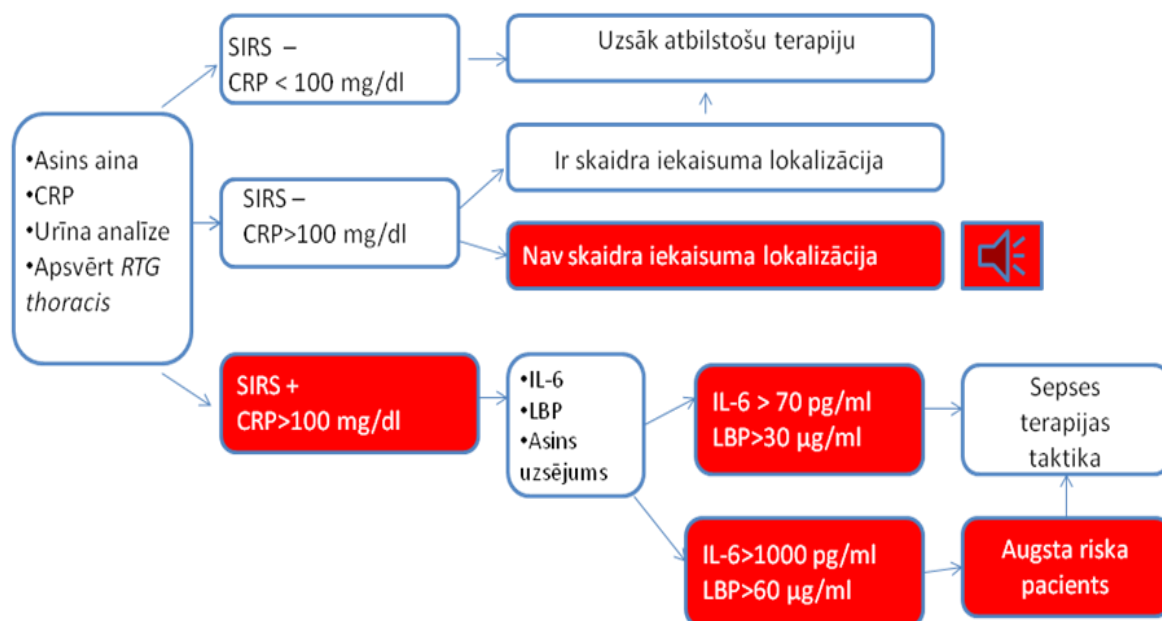
3) Ja bērnam nav SIRS un CRP >100 mg/dl, bet nav skaidra iekaisuma lokalizācija, bērnam piemērojams augsts piesardzības līmenis un rūpīga klīniskā stāvokļa monitorēšana;

4) Ja bērnam ir SIRS vai SIRS un CRP >100 mg/dl:

- Papildus nosakāms interleikīna 6 (IL-6) un lipopolisaharīdus saistošā olbaltuma (LBP) līmenis;
- No divām vēnu punkcijas vietām jāpaņem asins uzņēmumi;
- Ja IL-6 >70 pg/ml un LBP >30 µg/ml, nekavējoši uzsākama sepses terapijas taktika.

- Ja IL-6 >1000 pg/ml un LBP >60 µg/ml, bērns klasificējams kā augsta riska pacients, kuram nekavējoši uzsākama sepses terapija un jāveic rūpīga vitālo funkciju monitorēšana (2.attēls).

2.attēls. Ārsta taktika stacionārā etapā.



Papildus augsts piesardzības līmenis vienmēr piemērojams:

- I. Jebkuram bērnam vecumā līdz trim mēnešiem, ja vēro kaut vienu no minētām pazīmēm: 1) bērnam ir temperatūra > 38 °C un augstāka; 2) bērns slikti ēd; 3) ir izspīlēts lielais avotiņš; 4) ir hemorāģiski ādas elementi; 5) bērnam toksisks izskats.
- II. Augsta piesardzība ievērojama attiecībā uz jebkuru pacientu ar drudzi, kas ir ilgāk par 1 nedēļu, un diagnozi neizdodas noskaidrot pēc pacienta anamnēzes un fizikālās izmeklēšanas.

4. Rekomendācijas vecākiem rīcībai mājas apstākļos

Mājās vecākiem:

- 1) Bērnam jādod dzert, ievērojot vecumam nepieciešamo šķidruma apjomu;
- 2) Bērns atbilstoši jāsaģērbj;
- 3) Jāseko atūdeņošanās pazīmēm;

- 4) Jāvēro ādas elementi;
- 5) Bērns jāapskata naktī;
- 6) Nedrīkst rīvēt bērnu ar ūdeni vai spirtu;
- 7) Bērnu nedrīkst vest uz skolu vai bērnudārzu.

Medicīniskā palīdzība steidzami jāmeklē, ja:

- 1) Bērna stāvoklis pasliktinās;
- 2) Bērns kļūst miegaināks, slikti kontaktē ar vecākiem vai ir apziņas traucējumi;
- 3) Bērns nedzer, ir samazināta urinācija,
- 4) Uz ādas veidojas elementi, kas nepazūd, tiem uzspiežot;
- 5) Drudzis ir ilgāk par piecām dienām;
- 6) Vecāki ir uztraukušies, un viņiem bērns šķiet slims.

Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu

Starptautiskās publikācijas:

1. Jana Pavare, Ilze Grope, Imants Kalnins, Dace Gardovska: High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia – a prospective study. *BMC Infectious Diseases* 2010; 16:10-28. PMID: 20158885 [PubMed - indexed for MEDLINE].
2. Jana Pavāre, Ilze Grope, Dace Gardovska: Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study , *BMC Pediatrics* 2009; 3, 9-25. PMID: 19344519 [PubMed - indexed for MEDLINE].
3. Jana Pavāre, Ilze Grope, Dace Gardovska: Diagnostic markers for sepsis identification in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study, *Open Pediatric Medicine Journal* 2009; 3, 1-7. Open access journals (Bentham OPEN doi: 10.2174/1874309900903010001).

Publikācijas LŽP Vispārējās recenzējamās zinātniskās izdevumos

1. Jana Pavare, Ilze Grope, Imants Kalnins, Dace Gardovska: Diagnostic markers for early sepsis diagnosis in children with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Proceedings of the Latvian Academy of Science, Section B*, 2009; Vol. 63 No 4/5 (663/664), 197-203.

Monogrāfija

1. D. Gardovska, I. Grope, J. Pavāre, E. Miklaševičs, S. Ņikuļšins, Ž. Kovaļova, D. Grāvele, Ņ. Pugačova, L. Eihvalde, D. Zavadskā, L. Čupāne, S. Polukarova, Z. Pučuka, M. Grūtupa, A. Nagle, K. Aksenoka, T. Lopatina, O. Šakele, E. Eglīte-Mahotkina, E. Hagina, A. Sočņevs, O. Rasnačs, I. Kalniņš: Bērnu mirstības samazināšana, uzlabojot dzīvībai bīstamu infekcijas slimību agrīnu diagnostiku. *Monogrāfija "Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošās slimības, zinātniskā analīze un galvenās rekomendācijas" 2009*; 95. – 108. lpp.

Publikācijas RSU Zinātnisko rakstu krājumā, *Acta Chirurgica*

1. Dace Gardovska, Jana Pavare, Ilze Grope, Aigars Petersons, Daila Pugacevskā: A point prevalence study of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in different pediatric patients of children clinical university hospital in Latvia. *Acta Chirurgica Latviensis* 2007; (7) 28. – 32.lpp.
2. Jana Pavāre, Ilze Grope, Dace Gardovska, Eva Platkāja: Iekaisuma indikatori bērniem ar sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu (SIRS). *2008. gada RSU Zinātnisko rakstu krājuma Internās medicīnas sadaļa*, 11.-18. lpp.
3. Dace Gardovska, Jana Pavare, Ilze Grope: Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi. *2007. gada RSU Zinātnisko rakstu krājuma Internās medicīnas sadaļa*, 92- 97.lpp.
4. Zanda Pučuka, Ilze Grope, Dace Gardovska, Jana Pavāre: SIRS un sepses prevalence BKUS Intensīvajā terapijā ārstētiem bērniem. *2008. gada RSU Zinātnisko rakstu krājuma Internās medicīnas sadaļa*, 67.- 74.lpp.

5. Linda Eihvalde, Jana Pavāre, Ilze Grope, Oskars Rasnačs, Dace Gardovska: Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses prevalence BKUS neatliekamās palīdzības nodaļā. *2009. gada RSU Zinātnisko rakstu krājuma Internās medicīnas sadaļa.*
6. Sergey Nikulshin, Jana Pavare, Ilze Grope, Oskars Rasnachs, Dace Gardovska: CD64 expression on neutrophil leukocytes correlates with inflammation markers in pediatric patients with SIRS. *Riga Stradins university, Collection of Scientific Papers 2009, 19-26.*
7. Marika Grūtupa, Ilze Grope, Jana Pavāre, Žanna Kovaļova, Dace Gardovska, Oskars Rasnačs: CRP, IL6, PCT un LBP diagnostiskā nozīme sepses attīstības un neitropenijas ilguma prognozēšanai pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem un febrilu neitropeniju. *2009. gada RSU Zinātnisko rakstu krājuma Internās medicīnas sadaļa.*
8. Svetlana Polukarova, Ilze Grope, Jana Pavāre, Oskars Rasnačs, Dace Gardovska “Iekaisuma marķieru īpatnības un sepses prevalence bērniem ar sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu pirmajā dzīves gadā”. Iesniegts *RSU Zinātnisko rakstu 2010. gada krājumam.*

Publikācijas Latvijas profesionālajos izdevumos (Latvijas Ārsts, Doctus u.c.)

1. D. Gardovska, J. Pavāre, I. Grope: Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms un sepses definīcijas bērniem. *Latvijas Ārsts*, 2007; XII, 21.- 26.lpp.

Patents

„Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) attīstības riska prognozēšanas paņēmiens jaundzimušajiem un bērniem”, Dace Gardovska (LV), Artūrs Sočņevs (LV), Jeļena Eglīte (LV), Jana Pavāre (LV), Ilze Grope (LV). Patenta Nr 14066, spēkā no 24.03.2010.

Ziņojumi par darba rezultātiem

Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar mutisku referātu

1. Referāts „Inflammatory markers HMGB1, LBP, IL-6, and CRP for identifying sepsis in children”, 5th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care, 21. -23. oktobris, 2010, Tartu.

Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar stenda referātu

1. Jana Pavare, Ilze Grope, Dace Gardovska: Recognition of SIRS – imperative for early sepsis diagnosis in children. *5 th Word congress of Society for Pediatric Infectious diseases* 2007; Bangkoka, Taizeme.
2. Jana Pavare, Ilze Grope, Dace Gardovska: Recognition of SIRS For Early Sepsis Diagnosis In Pediatric Hospital. *26th European Meeting of the European Society of Pediatric Infectious diseases* 2009; Grāca, Austrija.
3. Jana Pavāre, Ilze Grope, Dace Gardovska: Diagnostic markers for identifying sepsis in patients with systemic inflammatory responded syndrome (SIRS). *27th European Meeting of the European Society of Pediatric Infectious diseases* 2009; Brisele, Beļģija.
4. Jana Pavāre, Ilze Grope, Dace Gardovska: High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and c-reactive protein for identifying sepsis in children: a prospective study. *27th European Meeting of the European Society of Pediatric Infectious diseases* 2010; Nica, Francija.

Uzstāšanās vietēja zinātniskā konferencē ar referātu

1. Jana Pavāre „SIRS prevalence hospitalizētiem bērniem ar drudzi”, dalība un godalgotā I vieta RSU TIF X rezidentu zinātniski – praktiskajā konferencē un konkursā ar referātu 2007, Rīga.
2. Jana Pavāre referāts „Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi”, RSU Zinātniskā konference, 2007.gads.

3. Jana Pavāre, Oskars Rasnačs, Arina Lazareva, Ilze Grope, Dace Gardovska referāts „Iekaisuma marķieri agrīnai sepses diagnostikai bērniem ar sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu (SIRS)”, RSU Zinātniskā konferencē, 2009.gads
4. Jana Pavāre, Ilze Grope, Dace Gardovska referāts „Bērns ar drudzi - rīcības algoritms ambulatorā un stacionārā etapā”, RSU Zinātniskā konferencē, 2010.gads.
5. Jana Pavāre referāts „SIRS prevalence VSIA BKUS „Torņkalns” ārstētiem bērniem ar drudzi”, Latvijas Bērnu infektologu biedrība, 29.02.2008.
6. Jana Pavāre referāts „Jaunās SIRS un sepses ārstēšanas vadlīnijas bērniem”, Latvijas neonatologu asociācijas sēdē 12.02.2009.
7. Jana Pavāre referāts “Iekaisuma marķieri agrīnai sepses diagnostika bērniem” Latvijas laboratorijas speciālistu biedrības sēdē 03.12.2009.
8. Jana Pavāre, Ilze Grope, Dace Gardovska, referāts „Bērna ar drudzi – ārsta piesardzīga rīcība” BKUS 1. starpdisciplinārā konference 01.10.2009
9. Jana Pavāre, Dace Gardovska lekciju cikls „Sepse bērniem” RSU TIF kursi „Jaunākais bērnu slimību diagnostikā un ārstēšana”, 01.04.2009.
10. Jana Pavāre, Dace Gardovska lekciju cikls „Sepse bērniem. Klīniskie gadījumi”, RSU TIF kursi, 03.03.2010.
11. Jana Pavāre referāts „Enterovīrusu izraisītas saslimšanas bērniem”, Latvijas Pediātru asociācijas sēde 08.10.2010.
12. Jana Pavāre, Ilze Grope, Dace Gardovska referāts „Bērna ar drudzi. Rīcības algoritms ambulatorā un stacionārā etapā”, Latvijas Pediātru asociācijas sēde 23.10.2010.

Uzstāšanās vietēja zinātniskā konferencē ar stenda referātu

1. Jana Pavāre, Ilze Grope, Edvīns Miklaševičs, Dace Gardovska: Asins kultūru un 16S Rdna PCR efektivitātes salīdzinājums agrīnai sepses diagnostikai bērniem. *RSU Zinātniskā konference* 2009. gads.
2. Jana Pavāre, Ilze Grope, Imants Kalniņš, Dace Gardovska: Iekaisuma marķieru HMGB1, LPB, IL6 un CRP līmeņi bērniem ar bakterēmiju. *RSU Zinātniskā konference*, 2010. gads.
3. Jana Pavāre, Ilze Grope, Artūrs Sočņevs, Elvīra Hagina, Imants Kalniņš, Dace Gardovska: High-mobility group box-1 protein (HMGB1) bērniem ar sadzīvē iegūtām infekcijām. *RSU Zinātniskā konference*, 2010. gads.
4. Jana Pavāre, Ilze Grope, Imants Kalniņš, Dace Gardovska: Iekaisuma marķieru optimālie *cut-off* līmeņi bakterēmijas noteikšanai bērniem. *RSU Zinātniskā konference*, 2010. gads.
5. Elena Eglite, Jana Pavare, Ilze Grope, Dace Gardovska, Arthur Sochnevs: Genetic polymorphisms HLA II classes in SIRS and sepsis. *RSU Zinātniskā konference*, 2009. gads.
6. Elvira Hagina, Jana Pavare, Ilze Grope, Arturs Sochnevs, Dace Gardovska: High mobility box-1 protein (HMGB 1) in infected children. *RSU Zinātniskā konference*, 2009. gads.
7. Linda Eihvalde, Ilze Grope, Jana Pavāre, Dace Gardovska: Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses prevalence bērniem ar drudzi Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) Neatliekamās palīdzības nodaļā. *RSU Zinātniskā konference*, 2009. gads.
8. Svetlana Polukarova, Ilze Grope, Jana Pavāre, Marika Grūtupa, Anda Nagle, Dace Gardovska: SIRS un sepses prevalence stacionārā ārstētiem neonatālā vecuma pacientiem. *RSU Zinātniskā konference*, 2009. gads.

9. Marika Grūtupa, Ilze Grope, Jana Pavāre, Žanna Kovaļova, Dace Gardovska: CRP, IL6 un PCT diagnostiskā nozīme sepses attīstības un neitropenijas ilguma prognozēšanai pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem un febrilu neitropeniju. *RSU Zinātniskā konference*, 2009. gads.
10. Olga Šakele, Ilze Grope, Jana Pavāre, Dace Gardovska: Sepses epidemioloģiskās un klīniskās īpatnības bkus ārstētajiem pacientiem laika periodā no 2006.01. – 2007.12. *RSU Zinātniskā konference*, 2009. gads.
11. Elena Eglite, Elvira Hagina, Jana Pavare, Ilze Grope, Dace Gardovska, Arthur Sochnevs: Polymorphisms of HLA - DRB1* locus and the associations with HMGB1 protein in children with SIRS and sepsis. *RSU Zinātniskā konference*, 2009. gads.