

Jana Pavāre

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

Promocijas darbs

medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Specialitāte – pediatrija

Darba zinātniskā vadītāja

Profesore, Dr. habil. med., LZA kor.loc. Dace Gardovska

Rīga, 2011

Recenzenti:

1. Dr. habil. med., profesore, LZA kor.loc. Ludmila Vīksna (Rīgas Stradiņa universitāte)
2. Dr.med., asociētais profesors Uga Dumpis (Latvijas Universitāte)
3. 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 konsorcija 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”*.

Saturs

Ievads.....	5
Darba aktualitāte.....	5
Darba mērķis.....	7
Darba uzdevumi.....	7
Aizstāvēšanai izvirzītās idejas.....	7
Darba zinātniskā novitāte.....	8
Saīsinājumi.....	9
Literatūras apskats	10
SIRS un sepses epidemioloģija.....	10
SIRS un sepses etioloģija.....	13
SIRS un sepses patoģenēze.....	15
Citokīnu fizioloģija un loma sepses patoģenēzē.....	19
SIRS, infekcijas, sepses un bakterēmijas definīcijas bērniem.....	20
SIRS un sepses diagnostika.....	25
Klīniskās metodes agrīnā sepses diagnostikā.....	25
Laboratoriskās metodes agrīnā sepses diagnostikā.....	28
Ārstēšanas taktika.....	40
Jaunākās terapijas iespējas sepses pacientiem.....	42
Sepses kā slimības prognoze.....	43
Sepses pētniecības nākotnes tendences.....	43
Materiāli un metodes.....	46
Pētījuma uzbūve.....	46
Pētījuma shēma.....	47

Materiāli.....	50
Pētījuma subjekti.....	51
Metodes.....	54
Laboratoriskā analīze.....	58
Pētījuma organizācija.....	60
Datu dokumentācija.....	61
Ētiskie aspekti.....	61
Datu statistiskā apstrāde.....	61
Rezultāti	
B sadaļa - Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi; prospektīvs punkta prevalences pētījums.....	63
C sadaļa - Agrīnu sepses un bakterēmijas diagnostisko marķieru izpēte bērniem.....	67
Diskusija.....	93
Secinājumi.....	109
Vēres.....	110
Pielikums.....	130
Rīcības algoritms bērna ar drudzi izvērtēšanai.....	130
Publikācijas par darba tēmu.....	135
Ziņojumi par darba rezultātiem.....	137
Pētījuma B sadaļas anketa.....	141
Pētījuma C sadaļas anketa.....	143

Ievads

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 [1]. Plašākajā starptautiskajā sepSES epidemioloģiskajā pētījumā, kas veikts bērnu populācijā 2003. gadā, konstatētais sepSES mirstības rādītājs bija 10,3% [1]. Latvijā laikā no 1995. līdz 2000. gadam Bērnu klīniskā universitātes slimnīcā letāls iznākums tika novērots 24,4% bērnu ar sepsi [2]. Pēc gandrīz desmit gadu ilga laika posma, atkārtoti izpētot sepSES epidemioloģiskās īpatnības BKUS ārstētajiem bērniem, konstatētā mirstība sepSES dēļ nebija būtiski mazinājusies (21,7% bērnu ar sepsi miruši), turklāt tikai 22,9% bērnu ar sepsi bija stacionēti pirmajā slimības dienā [3]. 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 zemaš 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 notikušā starptautiskāš vienošanās konference, kurā pirmo reizi pieņemtas īpašas bērnu sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepSES definīcijas. SIRS bērniem definēts kā vismaz divu kritēriju klātbūtne - no turpmāk minētiem četriem kritērijiem, - no kuriem vienam obligāti jābūt temperatūras vai leikocītu skaita izmaiņām: 1)serdes temperatūra $> 38^{\circ}\text{C}$ vai $< 36^{\circ}\text{C}$; 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 neitrofīlu. Sepsē 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 ārstētiem 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 bērnu populācijā sepses agrīna atpazīšana 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.

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 - Prokalcitonīns

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

HMGB 1 - *High mobility group box 1 protein*

ISI – informācijas zinātņu institūts (*information science institute*)

ROC - pētāmā parametra darbības raksturlīkne (*receiver operator characteristics*)

AUC – laukums zem līkne (*area under the curve*)

IQR - starpkvartiļu izkliede (*interquartile range*)

SD - standarta novirze (*standart deviation*)

CI - ticamības intervāls (*confidence interval*)

Literatūras apskats

Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses epidemioloģija

Bērnu populācijā gan Latvijā, gan pasaulē sepse ir uzlūkojama kā nozīmīga klīniskās medicīnas problēma. Sepses epidemioloģija bērniem līdz šim ir maz pētīta. Par plašāko bērnu sepses epidemioloģisko pētījumu uzlūkojams 2003. gadā ASV veiktais pētījums, kurā analizēti 1,59 miljoni stacionēšanas epizožu 942 slimnīcās bērniem līdz 19 gadu vecumam [1]. Šajā pētījumā konstatētā sepses incidence bija 0,56 gadījumi uz 1000 bērnu populāciju jeb 42 364 sepses gadījumi ik gadu. Analizējot sepses incidenci dažādās bērnu vecuma grupās, izpētīts, ka visaugstākā tā ir bērniem līdz 28 dienu vecumam (5,16 gadījumi uz 1000 bērniem), incidence samazinās, bērniem pieaugot (0,20 – 0,22 gadījumi uz 1000 bērniem 5 - 14 gadu vecumā), bet pusaudžu vecumā vērojams jauns saslimstības kāpums (0,37 gadījumi 15 – 19 gadu vecumā) (1.tabula) [1]. Šajā pētījumā konstatētais sepses mirstības rādītājs bērniem bija 10,3% jeb 4383 nāves gadījumi sepses dēļ ik gadu.

Analizējot citus bērnu sepsei veltīto pētījumu rezultātus, jāsecina, ka, lai arī pēdējo desmitgažu laikā kopumā bērnu populācijā sepses mirstības rādītājs ir ievērojami samazinājies - no 97% pagājušā gadsimta septiņdesmitajos gados līdz vidēji 9% pašreizējā laika periodā [2,3,4], tomēr atsevišķās vecuma grupās mirstība sepses dēļ vēl aizvien ir ļoti augsta – katru gadu tiek konstatēts apmēram 1 miljons nāves gadījumu jaundzimušo vecuma bērniem [5]. 2002. gadā 1. Starptautiskajā bērnu sepses vienošanās konferencē ir izteikts atzinums, ka vēl arvien sepses izraisītā mirstība un saslimstība bērnu populācijā uzlūkojama kā augsta [6]. Katru gadu pasaulē tiek konstatēti 9 miljoni nāves gadījumu bērniem līdz 5 gadu vecumam, kuru cēlonis 90% gadījumu saistīts ar infekcijām un jaundzimušo vecuma patoloģijām, tāpēc Pasaules veselības organizācija par savu mērķi līdz 2015. gadam ir definējusi bērnu mirstības samazināšanu par divām trešdaļām [7].

Sepses ārstēšana saistīta ar augstām veselības aprūpes izmaksām, ASV ikgadējie tēriņi ar sepsi slimu bērnu ārstēšanai pārsniedz 2,3 miljardus ASV dolāru

[8]. Ir izpētīts, ka laika gaitā ar sepsi slimu bērnu hospitalizācijas ilgums ASV ir samazinājies par vienu dienu, savukārt gultas dienas izmaksa pieaugusi par 4300 ASV dolāriem.

1.tabula. Smagas sepses incidence, saslimšanas un nāves gadījumu skaits dažādās bērnu vecuma grupās [1].

Vecums	Incidence (gadījumu skaits uz 1000 bērniem)	Saslimšanas gadījumu skaits	Mirstība (%)	Nāves gadījumu skaits
< 1 gads	5,16	20,145	10,6	2135
0 – 28 dienas	3,60	14,0 49	10,3	1361
29– 364 dienas	1,56	6096	13,5	774
1 - 4 gadi	0,49	7583	10,4	786
5 - 9 gadi	0,22	4168	9,9	413
10 -14 gadi	0,20	3836	9,6	368
15 – 19 gadi	0,37	6633	9,7	644
Visi bērni kopā	0,56	42,364	10,3	4383

Pieaugušo populācijā pēdējos gados veikti samērā daudzi sepses epidemioloģiskie pētījumi - gan dažādās Eiropas valstīs, gan Austrālijā un Jaunzēlandē. Patlaban par plašāko pētījumu pieaugušo populācijā uzskatāms ASV veiktais *Martin* un līdzautoru epidemioloģiskais izpētes darbs [9], kurā analizētie dati aptver 20 gadus ilgu laika periodu. Pētījumā konstatēts trīskārtējs sepses incidences pieaugums ASV slimnīcās 20 gadu laikā, sasniedzot 240 sepses gadījumus uz 100 000 iedzīvotājiem pēdējos gados. Savukārt vairākos sepses epidemioloģiskos pētījumos, kas veikti Eiropas valstīs, uzsvērts, ka smagas sepses prevalence neatšķiras starp intensīvās terapijas un „parastajām” nodaļām (dažādos pētījumos attiecīgi tikai 54%

un 32% pacientu ar smagu sepsi atradās intensīvās terapijas nodaļās), lai gan saņemamās terapijas intensitāte, apjoms un klīniskā stāvokļa monitorēšanas iespējas šo dažādo profilu nodaļās ir krasi atšķirīgas [10, 11]. Abos pētījumos izdarīts loģisks secinājums, ka galvenais uzdevums ir agrīnas sepses atpazīšana jebkura profila nodaļā un nekavējoša atbilstīgas agresīvas terapijas uzsākšana, kā arī pacienta pārvešana uz intensīvās terapijas nodaļu. Tas ir ārstēšanas posms, kurā nepieciešami krasi uzlabojumi, lai samazinātu mirstību no sepses.

Sepses mirstības rādītājs pieaugušo populācijā vidēji ir 30%, un tas ir atkarīgs no sepses smaguma pakāpes – mirstība ir 15 – 20% sepses gadījumu, bet pacientiem ar septisku šoku mirstība sasniedz 40 - 50% [9,12,13,14]. Pēdējo gadu laikā pieaugušo populācijā vērojams mirstības rādītāju samazinājums pacientiem ar sepsi. Pašreiz jaunākais pētījums veikts 12 Kanādas slimnīcās, tai skaitā universitāšu klīnikās, kur konstatētā sepses mirstība ir 38,1% [15]. Šajā pētījumā iekļauti 1238 pacienti, un viens no pētījuma secinājumiem ir šāds: mirstība pieaug, ja pacients sepses sākuma stundās atrodas tālāk no slimnīcas, bet, esot slimnīcā, - ja pacients atrodas tālāk no intensīvās terapijas nodaļas. Šī iemesla dēļ nepieciešams uzlabot slimnieku aprūpes kvalitāti, klīniski atpazīstot sepses pacientus pēc iespējas agrīnākā slimības stadijā.

Pētot literatūru par sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalenci pacientiem ar sepsi bērnu un pieaugušo populācijā, jāsecina, ka kopumā šis ir maz pētīts jautājums. Bērnu populācijā vispār nav veikts neviens pētījums par infekcijas izraisīta sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma prevalenci. Ir tikai viens pētījums bērnu populācijā, un tajā konstatēts, ka dažādu faktoru (tai skaitā traumu, apdegumu) izraisīta SIRS prevalence intensīvās terapijas nodaļā ir 68% [16]. Pieaugušo populācijā 68% pacientu trīs intensīvās terapijas un trīs vispārējās terapijas nodaļās tika konstatēti vismaz divi SIRS kritēriji [17]. Japānā SIRS prevalence Intensīvās terapijas nodaļā sasniedz 84% pacientiem ar infekciju [18]. Francijā *Brun – Buisson* pētījumā SIRS konstatēts vienai trešajai daļai hospitalizēto pacientu [19]. Kanādā SIRS diagnosticēts 82% pacientu, kas stacionēti ar drudzi universitātes

slimnīcā [20]. Pētījumā, kas tika veikts ginekoloģijas un dzemdniecības nodaļā, SIRS konstatēts 59% smagi slimu pacienšu [21].

Pētot, cik lielam skaitam pacientu ar SIRS attīstās sepse, tika apkopoti šādi dati: bērnu populācijā veikts viens pētījums, turklāt tajā iekļauti tikai pacienti no intensīvās terapijas nodaļas. Šajā pētījumā 23% pacientu ar SIRS attīstījās sepse, 4% - smaga sepse, 2% - septisks šoks [20]. Japānā pieaugušo populācijā 8% intensīvās terapijas pacientu ar SIRS attīstījās sepse [18], citā pētījumā tika konstatēta augstāka iespējamība sepse attīstībai pieaugušajiem – ceturtajai daļai pacientu attīstījās sepse vai septisks šoks [17].

Apkopojot epidemioloģiskie dati par SIRS un sepsi ne bērnu, ne pieaugušo populācijās Latvijā nav pieejami. Laikā no 1995. līdz 2000. gadam vienīgajā terciāra līmeņa bērnu slimnīcā Latvijā letāls iznākums tika konstatēts 24,4% bērnu ar sepsi [2]. Laika periodā no 2006. līdz 2007. gadam BKUS ar diagnozi „sepse” stacionārā ārstējušies 83 bērni, no kuriem 21,7% (n=18), neskatoties uz ārstēšanu, ir miruši [3]. Retrospektīvā pētījumā, kura mērķis bija noskaidrot SIRS un sepse prevalenci BKUS intensīvās terapijas nodaļā (ITN) ārstētiem bērniem, tika iekļauti visi 2007. gadā šajā nodaļā ārstētie bērni (n=606) no 1 mēneša līdz 18 gadu vecumam. Pacientu slimību vēsturēs fiksētās vitālās pazīmes un laboratoriskie rādītāji tika vērtēti pēc sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) kritērijiem, kas definēti starptautiskajā bērnu sepse vienošanās konferencē. SIRS tika konstatēts 65,9% bērnu ar drudzi (n=118), bet katram otram no SIRS pacientiem (n=59) pierādīta sepse. Pētījumā novēroja zemu sepse dokumentēšanas līmeni, jo tikai 15% (n=9) no visiem sepse definīcijai atbilstošiem gadījumiem šī diagnoze bija reģistrēta stacionāra slimnieka kartē [22].

SIRS un sepse etioloģija bērniem

Mikroorganismu - sepse izraisītāju bērniem, izcelsme lielā mērā ir atkarīga no bērna vecuma un imūnsistēmas stāvokļa. Riska grupai bērnu populācijā pieskaitāmi zīdaiņi, bērni ar imūnsupresiju (bērni, kas saņem ķīmijterapiju,

imūnsupresīvus medikamentus, ilgstoši sistēmiski lieto kortikosteroīdus, bērni ar iedzimtu vai iegūtu imūndeficītu, funkcionālu vai anatomisku asplēniju), bērni, kam ordinēta ilgstoša antibakteriālā terapija, bērni ar olbaltumu enerģētisko trūkumi [23,24,25,26]. Tāpat vērā ņemama arī bērna atrašanās vieta saslimšanas brīdī – slimnīca, mājas, bērnu iestāde (aprūpes centrs, krīzes centrs).

Katram bērnu vecuma periodam raksturīgi savi patogēni, kas var ierosināt sepses attīstību. Neonatālā vecuma grupā biežākie sepses izraisītāji ir B grupas streptokoki, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, retāk *Streptococcus pneumoniae*, *Herpes simplex* vīruss, enterovīrusi, respiratori sincitiālais vīruss. [27,28,29,30]. Sasniegumi jaundzimušo vecuma bērnu aprūpē, īpaši ļoti priekšlaicīgi dzimušu bērnu ārstēšanā, ir veicinājuši hospitālo etioloģisko ierosinātāju dominanti šajā vecuma grupā. Ilgstoša intravenozo katetru lietošana, dažādas invazīvas procedūras (endotraheālās caurulītes, arteriālie katetri, urīnpūšļa katetri u.c.) predisponē šos jau tā imūni novājinātos bērnus hospitālo infekciju attīstībai. Šādos gadījumos no patogēniem biežāk sastopamie ir koagulāzes negatīvie stafilokoki, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii* un *Candida* [30].

Lielākiem, iepriekš veselīgiem bērniem, biežākie patogēni, kas var izraisīt sepses attīstību, ir *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, b tipa *Haemophilus influenzae* (iepriekš nevakcinētiem bērniem). Kopš 1998. gadā tika uzsākta vakcinācija pret *Haemophilus influenzae*, vērojama strauja saslimstības mazināšanās – vispārējā saslimstības incidence bērniem līdz 5 gadu vecumam ASV mazinājusies par 94% [31]. Vecākiem bērniem no sepses izraisītājiem minami arī *Staphylococcus aureus*, A grupas Streptokoki, *Salmonella*.

Invazīvas procedūras jebkurā bērnu vecumā var veicināt nozokomiālo infekciju attīstību. Biežākie nozokomiālo infekciju izraisītāji bērniem ir gramnegatīvās baktērijas (*Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) un sēnītes (*Candida*, *Aspergillus*).

Polimikrobu izraisīta sepse sastopama augsta riska grupas bērniem, ja vēl papildus nepieciešamas manipulācijas, kas predisponē sepzes attīstībai.

Netradicionāli patogēni var būt par sepzes cēloni bērniem, kuri paši ceļojuši uz eksotiskām valstīm vai kontaktējušies ar ceļojušām personām, kā arī bērniem ar sekundāru imūnsupresiju maligna procesa dēļ [31].

Infekcijas lokalizācija bērniem ar sepsi analizēta tikai vienā plašā pētījumā, kurā iekļauti 9675 bērni[1]. Konstatēts, ka bērniem līdz 1 gada vecumam visbiežākais sepzes iemesls ir primāra bakterēmija (33,6% gadījumu), kam seko elpceļu infekcijas (26,9%), ādas un mīksto audu (5,9%) un centrālās nervu sistēmas infekcijas (5,3%). Bērniem no 1 līdz 9 gadu vecumam vairāk nekā pusē gadījumu (51,1%) sepsi izraisa elpceļu infekcijas, samazinās primāras bakterēmijas, kā sepzes cēloņa, skaits (attiecīgi 17,6% gadījumu), bet trešais biežākais sepzes iemesls ir gastrointestinālas infekcijas - 5,8% gadījumu. Bērniem no 10 līdz 18 gadu vecumam visbiežākais sepzes cēlonis ir elpceļu infekcijas (41,3% gadījumu), seko primāra bakterēmija (16,4% gadījumu) un brūču un mīksto audu infekcijas (6,3%).

SIRS un sepzes patoģenēze

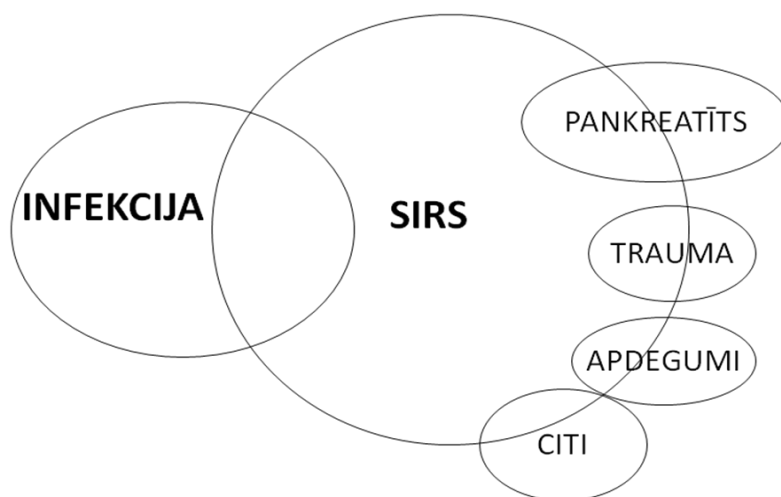
Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms ir saimnieka organisma inducēta iekaisuma kaskāde, kas noris kā atbildes reakcija uz baktēriju, vīrusu, sēnīšu, riketsiju vai protozoju izraisītu infekciju [23]. Šī iekaisuma kaskāde, kuras ietvaros patogēnu toksīnu un superantigēnu ietekmē tiek sintezēti toksiski iekaisuma mediatori - hormoni, citokīni, enzīmi, sāk darboties tajā brīdī, kad organisms adekvāti neatpazīst infekcijas izraisītāju vai nespēj no tā atbrīvoties.

Parasti, mikroorganismam nokļūstot intravaskulārā vidē, nekavējoties sākas saimnieka organisma aizsargmehānismu aktivizācija. Īslaicīga un pārejoša asins straumes infekcija bez paliekošām un nopietnām sekām bērniem sastopama bieži. Tas, vai bērnam attīstīsies sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms, kas, iespējams, var arī progresēt līdz pat septiskam šokam, ir atkarīgs no bērna vecuma, imūnās

sistēmas, patogēnu daudzuma asinīs un to virulences, no terapijas uzsākšanas savlaicīguma un izvēlēta preparāta atbilstības izraisītājam [30].

SIRS var izraisīt arī virkne neinfekciozas etioloģijas faktoru – traumas, apdegumi, pankreatīts, akūta respiratora distresa sindroms (1.attēls).

1.attēls. SIRS un sepses patoģenēze [32].



Modificēts no *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*[32].

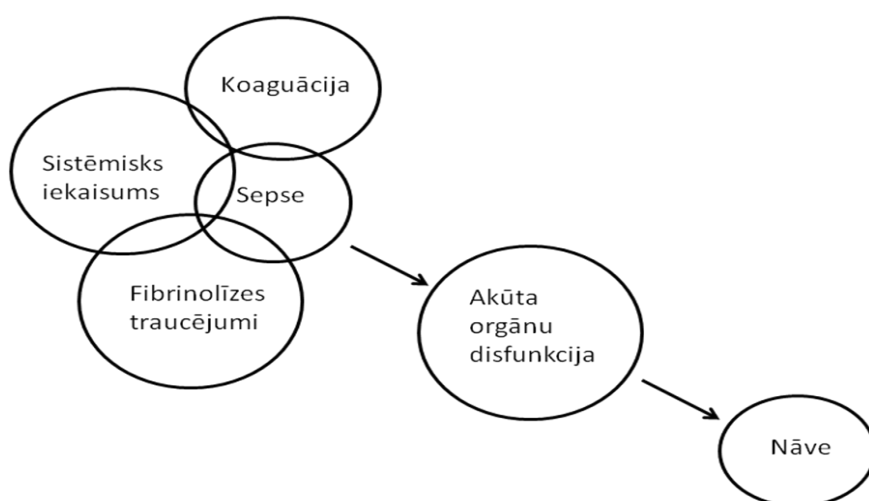
Infekcijas gadījumā normāla organisma atbildes reakcija uz patogēnu ietver proinflammatoro citokīnu atbrīvošanos, kas tiek līdzsvarota ar atbilstošu antiinflammatoro citokīnu veidošanos un izdali.

Jau 1999. gadā sepse pirmo reizi tika definēta kā „kaitīga” organisma atbilde uz infekciju, kas ietver pārmērīgu un nekontrolētu, citokīnu medietu, iekaisuma atbildi [33].

Rodoties neatbilstībai un zūdot līdzsvaram starp organismā producētiem iekaisumu veicinošo (proinflammatoro) un pretiekaisuma (antiinflammatoro) mediatoru daudzumiem, patogēnu toksīnu ietekmē attīstās sepse, kas pierādīts arī pētījumos bērnu populācijā[34].

Pašreiz uzskata, ka šāda teorija, iespējams, ir pārāk vienkāršota. Tagadējā sepses definīcija ietver faktu, ka sepse ir izteikti kompleksa, ļoti individuāla un dinamiska mijiedarbība starp saimnieku un patogēnu, ko nosaka neskaitāms daudzums mikrobu virulences faktoru un saimnieka organisma izstrādātie iekaisumu veicinošie (proinflamatorie) un pretiekaisuma (antiinflamatorie) mehānismi, ciešā saistībā ar apoptotiskiem signāliem, koagulācijas elementiem, neiroendokrīniem un adaptīviem mehānismiem (2.attēls) [23,30,35,36,37,38]. Saskaņota iedzimtās un iegūtās imunitātes atbildes reakcija uz infekciju ir saimnieka organisma izdzīvošanas pamats.

2.attēls. Patofiziolģiskie mehānismi sepses gadījumā: līdzsvara trūkums starp proinflamatoriem un antiinflamatoriem mediatoriem, koagulācijas kaskādes aktivizēšanās, fibrinolīzes inhibēšana, kas noved pie akūta multiorgānu bojājuma un nāves.



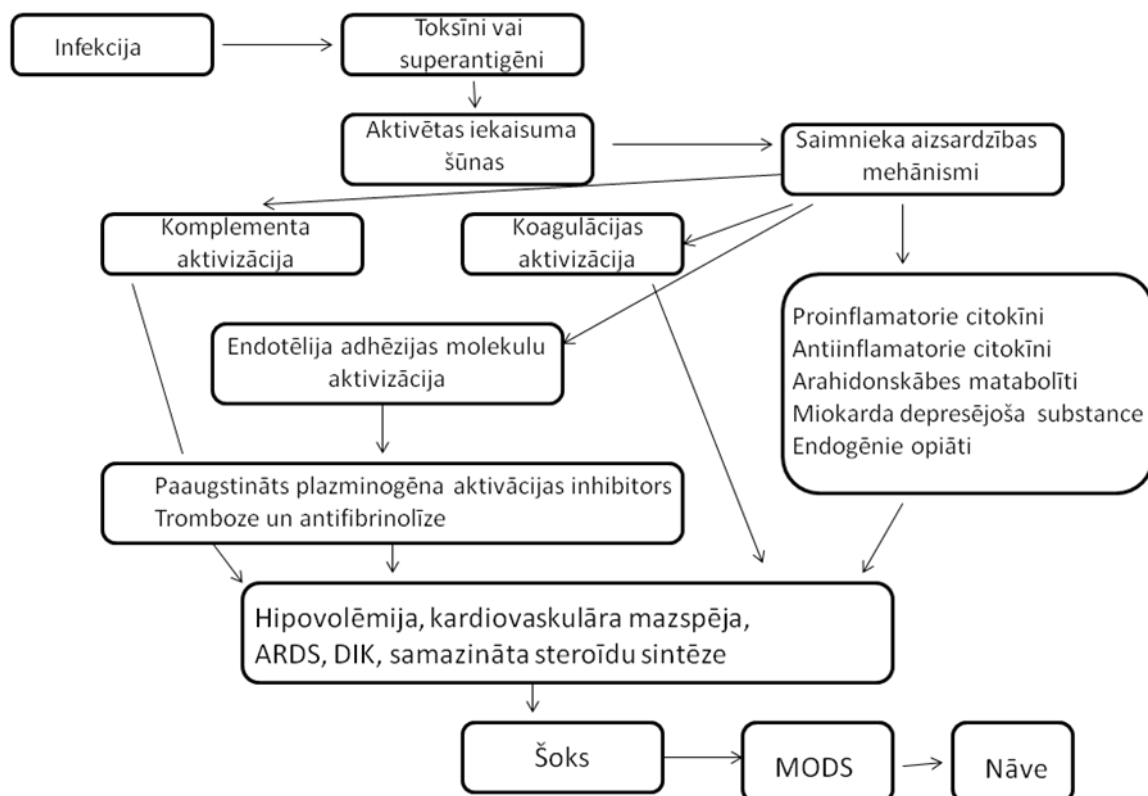
Modificēts no *Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition, 2008* un *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3th edition, 2008* [23,30].

Saimnieka organisma loma sepses patogēnēzē ir daudz komplicētāka nekā tā vērtēta iepriekš, tā ietver gan pārspīlētu un neadekvātu iekaisuma procesu rašanos, gan tajā pat laikā notiekošu imūnu supresiju [39,40].

Tādējādi cilvēka organismā noritošie iekaisuma procesi, kuru virsmērķis ir ierobežot un izskaust patogēna izplatīšanos, vienā brīdī var izrādīties kaitīgi pašam

organismam un izpausties kā sirds darbības traucējumi, vazodilatācija, kapilāru bojājums, mikrovaskulāra un makrovaskulāra tromboze, kas klīniski izpaužas kā sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms un multiorgānu disfunkcija [30,39,41].

3.attēls. Septiska procesa hipotētiska patofizioloģija.



Modificēts no *Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition, 2008* [23].

Lai arī specifiskie procesi, kas ir sepses patofizioloģijas pamatā, ir ļoti individuāli katram cilvēkam, tomēr vienlaicīgi tiem ir arī pietiekami daudz kopīgu pazīmju, lai tos varētu izmantot pētniecībā, uzlūkojot sepsi kā līdzīgu patoģenētisko notikumu virkni jebkurā vecumā (3.attēls).

Citokīnu fizioloģija un loma sepses patoģenēzē

Citokīni ir glikoproteīni, kas izdalās no makrofāgiem, monocītiem, limfocītiem, endoteliālām šūnām. Citokīniem ir centrālā loma bakteriālu infekciju un sepses patoģenēzē. Audu līmenī citokīni koordinē plašu iekaisuma reakciju spektru. Tie darbojas vienotā mehānismā, ietekmējot cits cita producēšanu un aktivitāti [41,42,43]. Vienkāršoti citokīnus iedala proinflamatorā un antiinflamatorā atzarā. Zināmākie proinflamatorie citokīni ir tumornekrozes faktors α (TNF α), interleikīns 1 (IL-1), interleikīns 6 (IL-6), bet antiinflamatorie citokīni - interleikīns 4 (IL-4), interleikīns 10 (IL-10). Citokīni kā endogēnie mediatori ir tie, kas virza iekaisuma kaskādes darbību, un to savstarpējā mijiedarbība lielā mērā nosaka sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma un sepses klīnisko iznākumu [35,44,45]. Proinflamatorie citokīni ir atbildīgi par efektīvu aizsargreakciju pret eksogēniem patogēniem. Tomēr pārmērīga proinflamatoro citokīnu producēšana var būt bīstama un radīt audu bojājumu. Savukārt antiinflamatoro citokīnu uzdevums ir mazināt pārmērīgo iekaisuma procesu un uzturēt organisma homeostāzi, inhibējot proinflamatoro citokīnu sintēzi. Taču pārāk liela antiinflamatoro citokīnu daudzuma izdale var novest pie imūnās funkcijas nomākuma [35].

Pētījumu rezultāti rāda, ka ilgstoši augsti antiinflamatoro citokīnu līmeņi vai augsta proinflamatoro un antiinflamatoro citokīnu (piemēram, IL-10/ TNF α) attiecība pacientiem ar SIRS norāda uz sliktu slimības prognozi un augstu mirstību [46,47,48,49,50,51].

Citokīnu kinētika ir pētīta dzīvnieku modeļiem, inducējot sepsis attīstību ar dzīvu baktēriju vai to endotoksīnu injicēšanu. Dzīvniekiem pirmais citokīns, kas nosakāms asinīs pēc patogēna injicēšanas, ir proinflamatorais citokīns TNF α , kurš savu maksimālo līmeni sasniedz jau pēc 90 minūtēm. Novērota cieša korelācija starp TNF α līmeni un baktēriju ekspozīcijas apjomu. Neilgi pēc TNF α sintēzes sākuma sākās arī citu proinflamatoro citokīnu sintēze, kā arī antiinflamatoro citokīnu sintēze [42].

Izpētīts, ka IL-10 kā antiinflamatoram citokīnam ir liela nozīme autoregulatoros procesos. Tas kontrolē proinflamatoro citokīnu veidošanos un izdali,

in vivo mazina baktēriju endotoksīnu toksisko iedarbību [52,53,54]. Neitralizējot endogēno IL-10 izstrādi ar baktēriju endotoksīnu inficētām pelēm, novērota pastiprināta proinflammatoro citokīnu izdale, kā arī attiecīgi sekojošs dzīvnieku mirstības pieaugums. Pelēm, kurām bija antiinflamatorā citokīna IL-10 deficīts, novēroja augstākus mirstības rādītājus pēc baktēriju endotoksīna injicēšanas, kā arī augstas antiinflammatoro citokīnu TNF α un IL-6 koncentrācijas [55].

Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS), infekcijas, sepses un bakterēmijas definīcijas bērniem

2002. gadā pirmajā Starptautiskajā bērnu sepses vienošanās konferencē tika izstrādātas īpaši bērnu populācijai paredzētas sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses definīcijas [6].

Klīniskie parametri, kurus lieto SIRS un orgānu disfunkcijas definēšanai, lielā mērā ir atkarīgi no tām normālām fizioloģiskām izmaiņām, kas noris un mainās, bērniem augot. Šī iemesla dēļ sepses definīcijas bērniem ir izveidotas, balstoties uz dažādiem bērnu vecumiem raksturīgām specifiskām vitālo pazīmju un laboratorisko raksturlielumu normām (2.tabula). Bērni ir iedalīti sešās klīniski un fizioloģiski nozīmīgās vecuma grupās: jaundzimušie (vecumā līdz 1 nedēļai), neonatālais vecums (1 nedēļa – 1 mēnesis), zīdaiņi (1 mēnesis – 1 gads), mazbērnu un pirmsskolas vecums (2 – 5 gadi), skolas vecums (6- 12 gadi), pusaudži (13 – 18 gadi).

Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) definīcija bērniem

Vismaz divu kritēriju klātbūtne - no turpmāk minētiem četriem kritērijiem, - no kuriem vienam obligāti jābūt temperatūras vai leukocītu skaita izmaiņām:

- Serdes temperatūra > 38⁰C vai <36⁰C (mērīta orāli, rektāli vai ar centrālā ketetera zondi)
- Tahikardija (virs 2 SD no vecuma normas) vai bradikardija bērniem < 1 gadu (zem 2 SD no vecuma normas)

- Elpošanas frekvence > 2 SD no vecuma normas
- Leikocītu skaits palielināts vai samazināts atbilstoši noteiktām vecuma normām vai >10% nenobriedušo neitrofilu.

Atšķirībā no pieaugušajiem, bērniem SIRS diagnozes apstiprināšanai obligāti nepieciešamas temperatūras vai leikocītu skaita izmaiņas (pieaugušajiem SIRS diagnozes apstiprināšanai šādu prasību nav). Tahikardiju SIRS definīcijas ietvaros definē tikai tad, ja iztrūkst jebkādi ārēji vai sāpju stimuli, netiek ilgstoši lietoti medikamenti, kas varētu ietekmēt sirdsdarbību. Jaundzimušajiem kā SIRS pazīme iespējama bradikardija, kas savukārt nav kritērijs vecākiem bērniem, kuriem visbiežāk tā jau norāda uz terminālu veselības stāvokli. Bradikardiju SIRS definīcijas ietvaros definē tikai tad, ja nav nekādi ārēji vagāli stimuli, bērnam nav iedzimtas sirdskaites, netiek lietoti β blokatori.

2.tabula. Dažādiem bērnu vecumiem specifiskās vitālās pazīmes un laboratoriskie rādītāji (sirdsdarbības frekvence un leikocītu skaits zemāks par 5. percentili, un sirdsdarbības frekvence, elpošanas biežums, leikocītu skaits augstāks par 95. percentili).

Vecuma grupa	Tahikardija (reizes/min)	Bradikardija (reizes/min)	Elpošanas frekvence (reizes/min)	Leikocītu skaits $\times 10^3/\text{mm}^3$
0 dienas - 1 nedēļa	>180	<100	>50	>34
1 ned. – 1 mēnesis	>180	<100	>40	> 19,5 vai <5
1 mēnesis – 1 gads	>180	<90	>34	> 17,5 vai <5
2 – 5 gadi	>140	nepiemēro	>22	> 15,5 vai <6
6 – 12 gadi	>130	nepiemēro	>18	> 13,5 vai <4.5
13 – 18 gadi	>110	nepiemēro	>14	> 11 vai <4.5

Infekcijas definīcija

Domājams vai pierādīts jebkurš patogēns vai klīniskais sindroms, kas asociējas ar augstu infekcijas iespējamību. Infekciju pierāda ar pozitīvu asins vai audu kultūru. Infekcijas iespējamību apstiprina pozitīva atrade pacienta klīniskā izmeklēšanā (petehijas, purpura, *purpura fulminans*) vai attēlu diagnostikā (rentģenoloģiski apstiprināta pneimonija, iekšējo orgānu perforācija) vai laboratorijas testi (leikocīti normāli sterilā ķermeņa šķīdumā).

Sepses definīcija bērniem

Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms (SIRS) kopā ar domājamu vai apstiprinātu infekciju vai SIRS tās rezultātā.

Smagas sepses definīcija bērniem

Sepse kombinācijā ar vienu no: kardiovaskulāra orgānu disfunkcija *vai* akūts respirators distress, *vai* divas vai vairāk citu orgānu disfunkcijas.

Septiska šoka definīcija bērniem

Sepse kombinācijā ar kardiovaskulāro orgānu disfunkciju.

Orgānu disfunkcijas kritēriji bērniem

Kardiovaskulārā disfunkcija

Neskatoties uz intravenozu izotonisku šķīdumu bolusu >40 ml/kg 1 stundas laikā

- Arteriālais asinsspiediens <5 percentīlēm no vecuma normas vai sistoliskais asinsspiediens <2 SD no vecuma normas

vai

- Vazoaktīvu medikamentu nepieciešamība, lai uzturētu normālu asinsspiedienu (dopamīns $>5 \mu\text{g/kg/min}$ vai dobutamīns, epinefrīns vai norepinefrīns jebkurā devā)

vai

- Divi no šiem rādītājiem:

Neizskaidrojama metabolā acidoze (bāzu deficīts $>5 \text{ mEq/l}$)

Paaugstināts laktāta līmenis vairāk nekā 2 reizes virs normas

Oligūrija: urīna izdale $<0,5 \text{ ml/kg/h}$

Pagarināts rekapilarizācijas laiks >5 sekundēm

Serdes/perifērā temperatūras starpība $>3^{\circ}\text{C}$

Respiratorā disfunkcija

- $\text{PaO}_2/\text{F}_{\text{IO}_2} <300$ (ja nav cianotiskās sirdskaites vai pirms tam esošas plaušu slimības)

vai

- $\text{PaCO}_2 >65 \text{ mm Hg}$ vai 20 mm Hg virs bazālā PaCO_2

vai

- Nepieciešamība pēc $>50\% \text{ F}_{\text{IO}_2}$, lai noturētu saturāciju $\geq 92\%$

vai

- Invazīvas vai neinvazīvas mehāniskās ventilācijas nepieciešamība

Neiroloģiskā disfunkcija

- Glazgovas komas skala ≤ 11

vai

- Akūtas mentālā statusa izmaiņas ar izmaiņām Glazgovas komas skalā ≥ 3 punktiem

Hematoloģiska disfunkcija

- Trombocītu skaits $< 80\,000\text{ mm}^3$
vai
- Trombocītu skaita samazināšanās par 50% no lielākā trombocītu skaita rādītāja pēdējās 3 dienās (hroniskiem hematoloģiskiem/onkoloģiskiem pacientiem)
vai
- PT (*prothrombin time*, protrombīna laiks, Starptautiskais normalizācijas koeficients) >2

Nieru disfunkcija

- Seruma kreatinīns vairāk nekā 2 reizes augstāks par vecuma normu
vai
- 2 reizes palielināts bazālā kreatinīna pieaugums

Aknu disfunkcija

- Kopējais bilirubīns $\geq 4\text{ mg/dL}$ jeb $68,4\text{ mg\%}$ (neattiecas uz jaundzimušajiem)
vai
- ALAT (alanīna transamināze) 2 reizes augstāka par vecuma normu

Bakterēmijas definīcija bērniem

Bakterēmija tika definēta, balstoties uz Starptautiskajā bērnu sepses vienošanās konferences definīcijām par asins straumes infekcijām bērniem [56].

Bakterēmija ir tādu atpazīstamu patogēnu klātbūtne asinīs, kuri nav parastā ādas mikroflora. Augsta bakterēmijas iespējamība ietver SIRS klātbūtni un pārliedzošu bakteriālas infekcijas perēkli (infiltrāti plaušās, mīksto audu infekcijas, pielonefrīts, osteomielīts) un negatīvu asins uzsējumu.

SIRS un sepses diagnostika

Klīniskās metodes agrīnā sepses diagnostikā

Pieredze Latvijā un pasaulē rāda, ka klīniskā praksē vēl aizvien vislielākās grūtības sagādā agrīna sepses pacientu atpazīšana. Pašreiz daļa ārstu par sepsi sāk domāt tikai tad, kad jau ir attīstījies septisks šoks ar hipotensiju vai nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija elpošanas mazspējas dēļ, vai pacientam nav efekta no intravenozas šķidrumu ievades vai saņemta pozitīva asins kultūra [57]. Pediatrijā sepses diagnostiku apgrūtina vēl vairāki aspekti: bērniem agrīnās klīniskās sepses pazīmes bieži ir nespecifiskas un grūtāk pamanāmas. Atšķirībā no pieaugušajiem, bērniem asinsspiediens ilgstoši saglabājas stabils un hipotensija ir vēlīna un dekompensēta šoka pazīme [58,59]. Šoks bērniem iestājas ilgu laiku pirms tiek novērota hipotensija, tāpēc septiska šoka diagnosticēšanai izmantot hipotensiju, kā tas ir pieaugušajiem, nevar.

Zinātnieku un klīnicistu sabiedrība ir novērtējusi agrīnas sepses atpazīšanas nozīmi gan veselības aprūpes izmaksu, gan mirstības un saslimstības mazināšanā [60,61,62,63,64,65,66]. Pēdējos gados ir radītas vairākas starptautiskas vadlīnijas bērniem un pieaugušajiem, kuras visas ietver agrīnas klīniskas sepses atpazīšanu un uzsver tās nozīmību.

2002. gadā Amerikas Intensīvās terapijas apvienība izdevusi septiska šoka hemodinamiskā atbalsta vadlīnijas [59], kas satur atsevišķas sadaļas pieaugušiem un bērniem, kā arī ietver plašu klīniskās diagnostikas sadaļu slimības posmam jau pirms septiska šoka attīstības. Šo vadlīniju atjaunotā versija publicēta 2009. gadā [67], tās sadaļā „Īpaši būtiskās jaunās rekomendācijas” uzsvērti tieši agrīnas pediatrikas sepses klīniskās atpazīšanas nozīme, kas pašreizējā brīdī būtu uzlūkojama kā prioritāra, kombinējot to ar diagnostisko marķieru testiem.

2006. gadā ASV sākts 5 gadus ilgs agrīnas sepses diagnozes un ārstēšanas standartprocedūras ieviešanas process, apmācot medicīnas personālu atpazīt un izmantot sepses sākuma “zelta stundas” [68]. Šī daudzcentru pētniecības konsorcijs

mērķis ir veicināt sepses agrīnu klīnisku diagnostiku, tādējādi samazinot mirstību no sepses un uzlabojot dzīves kvalitāti ilgtermiņā tiem pacientiem, kuriem bijusi sepse.

2004. gadā Eiropas Intensīvās terapijas ārstu savienība un Starptautiskais Sepses forums uzsāka pasākumu kopumu *Sepses izdzīvošanas kampaņa (The Surviving Sepsis Campaign) (SSC)* [69], kuras ietvaros radītas Starptautiskas vadlīnijas smagas sepses un septiska šoka ārstēšanai, kas satur virkni diagnostisku un terapeitisku norādījumu ar mērķi mazināt mirstību sepses dēļ.

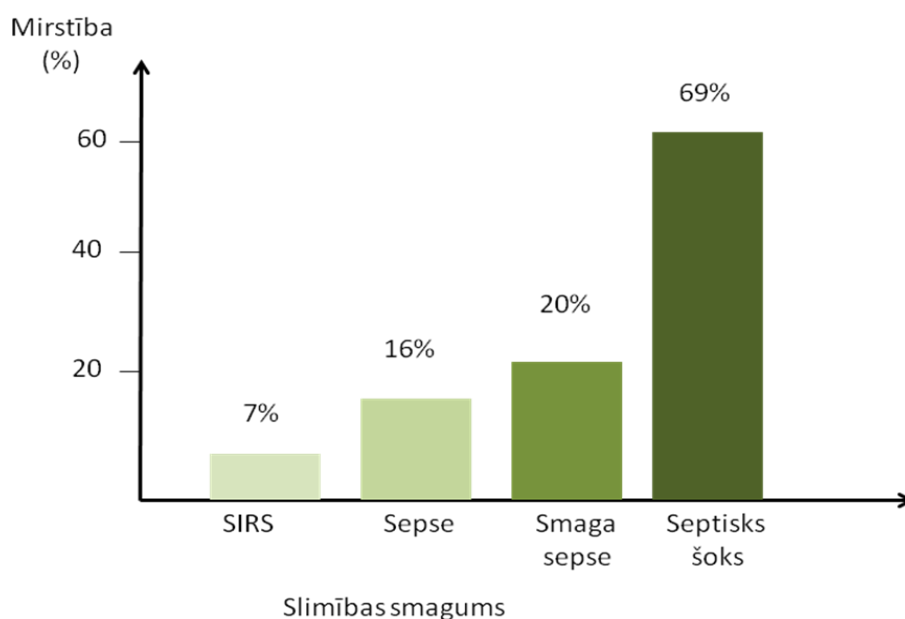
Nemot vērā faktu, ka sepse un ar to saistītās komplikācijas un mirstība globālā medicīnas kontekstā joprojām ir aktuāls jautājums, vairākās publikācijās jau ir izvērtēti *The Surviving Sepsis Campaign* ieviešanas rezultāti. Tā Modena Universitātes slimnīcā Itālijā, ieviešot kampaņas ietvaros definētās sepses vadlīnijas, pacientiem ar sepsi sākotnēji panākta hospitālās mirstības samazināšana par 27% ($p < 0,01$). Vēlāk, sākot aktīvi darboties iekšējai slimnīcas „sepses komandai”, kura ietvēra personāla apmācību agrīnai klīniskai sepses atpazīšanai, mirstība tika samazināta jau par 40%, salīdzinot ar periodu pirms vadlīniju ieviešanas [70].

2010. gadā, izvērtējot 3 gadu *The Surviving Sepsis Campaign* prelimināros rezultātus ASV un Dienvidāfrikā, un, analizējot datus par 15 022 pacientiem 165 pētījumu vietās, secināts, ka kopumā mirstība sepses dēļ samazināta no 37% uz 30,8% ($p = 0,0001$). Turklāt izpētīts, ka, jo ilgāk pētniecības centrs bijis iesaistīts vadlīniju ieviešanā praksē, jo labāki ir iegūtie rezultāti – panākta mirstības samazināšanās par 0,8% kvartālā un 5,4% divu gadu laikā [71].

Kopumā jāsecina, ka gan bērnu, gan pieaugušo gadījumā sepses jaunākās vadlīnijas rekomendē, ka tieši klīniska diagnostika ir svarīgs balsta punkts agrīnā sepses atpazīšanā [67,68,69]. Bērnu vecumā pareizi būtu atpazīt septisku šoku, vēl pirms ir attīstījusies hipotensija. Jāņem vērā, ka bērniem atšķirīgos vecumos ir dažādas vitālo fizioloģisko pazīmju normas. Sepses klīniskās pazīmes un bērnu vecumam atbilstošie vitālie rādītāji kopsavilkuma veidā apkopoti 2002. gadā Starptautiskajā bērnu sepses vienošanās konferences sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses definīcijās [6].

Bez jau minētām vadlīnijām, līdztekus veikti arī citi plaši pētījumi, kuros pierādīta agrīnas sepses atpazīšanas un diagnostikas izšķirošā nozīme [72,73,74,75]. Ir pierādīts, ka, izprotot SIRS lomu sepses attīstības mehānismā un to klīniski konstatējot pacientam, ir iespējams būtiski samazināt mirstību sepses dēļ. Ja par sepsi pacientam domājam jau SIRS stadijā, konstatētā mirstība sepses dēļ ir tikai 7%, savukārt, ja par sepsi sākam domāt tikai tad, kad pacientam jau ir attīstījies septisks šoks, mirstība sasniedz 69% [17] (4.attēls). Ir pierādīta agrīni atpazītas sepses savlaicīgas un mērķtiecīgas terapijas neapstrīdamā efektivitāte. Jaunattīstības valstīs lietotās vienkāršās, bet ļoti agrīnas terapijas stratēģijas – agrīna empīriskā antibakteriālā terapija jaundzimušajiem un zīdaiņiem [76,77], kā arī agrīna, agresīva intravenoza šķīdumu ievade [78], nodrošināja vērā ņemamu mirstības un saslimstības mazināšanos.

4.attēls. Sepses mirstības saistība ar slimības smagumu. Klīniski atpazīstot SIRS, ir iespējams būtiski mazināt mirstību sepses dēļ [17].



Laboratoriskās metodes agrīnā sepses diagnostikā

Apmēram pirms 20 – 30 gadiem kā galvenie sepses diagnostiskie indikatori tika lietoti hematoloģiskie testi un asins uzsējumi.

Asins uzsējumi

Kopš pagājušā gadsimta deviņdesmitajiem gadiem veikti ievērojami uzlabojumi, lai palielinātu iespēju izdalīt patogēnu no asins kultūras, kā arī iespējami samazinātu kontaminācijas risku paraugu paņemšanas laikā. Pēdējos gados lietotās automatizētās sistēmas (piemēram, *BACTEC*) un pilnveidotā manipulācijas veikšanas tehnika ir sekmējusi baktēriju noteikšanas iespējamību un saīsinājusi patogēna identificēšanas laiku [79,80,81]. Tomēr arī asins uzsējumi nespēj piepildīt „zelta standarta” kritēriju agrīnai bakterēmijas un sepses diagnostikai. Būtiskākais trūkums ir ilgstošais laika periods līdz atbilžu saņemšanai – lielāka daļa patogēnu tiek izolēti 72 stundu laikā pēc uzsējuma paņemšanas [82,83,84,85].

Citi biežākie faktori, kas ierobežo sepses diagnostiku ar asins uzsējumu palīdzību:

I. Tehniskie faktori:

- 1) Tā kā vairumā gadījumu bakterēmija un fungēmija ir intermitējoša un maksimālais baktēriju daudzums asinīs ir 1 h – 30 minūtes pirms drudža sākuma, materiāls ņemams pēc iespējas ātrāk drudža laikā.
- 2) Asins uzsējumi ņemami no vismaz 2 vēnu punkcijas vietām, kā arī optimāli inokulējami 2 pudelēs – aerobos un anaerobos apstākļos. Asinis uzsējumu ņemšana no divām vēnu punkciju vietām palielina iespējamību noteikt patogēnu par 20-30% [86]. Asins uzsējums, kas ņemts no vienas punkcijas vietas, rada interpretācijas sarežģījumus tādos gadījumos, kad uzsējumā identificēti ādas mikrofloras patogēni. Kontaminācijas risks attiecināms arī uz asins uzsējumu ņemšanu no intravenoziem katetriem, tāpēc asins uzsējumi būtu ņemamas no jaunas vēnu punkciju vietas.

Samērā stingrie nosacījumi asins uzsējumu ņemšanai – divas jaunas vēnu punkcijas vietas, kopumā 4 pudeles (bērniem ar svaru virs 15 kg), manipulācija

veicama drudža laikā - apgrūtinā asins uzsējumu paņemšanu bērnu populācijā, jo bērnam ar drudzi ir slikta pašsajūta, viņš nelabprāt piekrīt manipulācijām.

3) Asins daudzums

Patogēna izdalīšanai svarīgs ir paņemto asiņu daudzums. Ir pierādīts, ka katrs mililitrs asiņu paaugstina testa jutību – spēju atklāt slimos pacientus [87, 88]. Asiņu daudzums ir būtisks jautājums bērnu populācijā, jo bērni, kuriem tiek ņemti asins uzsējumi, ir pietiekami smagi slimi un parasti vēl ir nepieciešami asins paraugi citu izmeklējumu veikšanai. Divos pētījumos konstatēts, ka vairāk nekā 50% paraugu, kas paņemti bērnu populācijā, ir bijis mazāks asiņu daudzums nekā nepieciešams optimālai patogēna identificēšanai [89,90].

4) Novēlota parauga inkubācija automātā

Novēlota asins parauga ievietošana automātā, kā arī nepareiza parauga uzglabāšana līdz nogādei laboratorijā veicina viltus negatīvu rezultātu rašanos [91,92]. Asins paraugs nogādājams laboratorijā pēc iespējas ātrāk, jo, piemēram, nogādājot asins paraugu laboratorijā tikai 3 stundas pēc tā paņemšanas, *Streptococcus pneumoniae* noteikšanas iespējamība samazinās par 25% [91].

II. Klīniskie faktori

Ir virkne infekciju, kuru gadījumā baktēriju daudzums asinīs ir salīdzinoši mazāks, piemēram, urīnceļu infekcijas, pneimonijas gadījumā. Tāpat baktēriju daudzumu asinīs ietekmē arī iepriekš lietota antibakteriālā terapija [35].

Sepses diagnostiskie marķieri

Sepses diagnostiskie marķieri apkopoti 3. tabulā, turpmākā literatūras apskatā daļa no tiem aplūkota detalizētāk.

Hematoloģiskie testi

Pagājušā gadsimta septiņdesmitajos un astoņdesmitajos gados tika veikts plašs pētniecības darbs, izzinot gan kopējā leukocītu skaita, gan nenobriedušo leukocītu skaita, gan neitrofilo leukocītu un to morfoloģisko izmaiņu (vakuolizācija, toksiskā graudainība) lomu infekcijas diagnostikā. Ir pierādīts, ka morfoloģiskās

neitrofilo leukocītu izmaiņas kopā ar samazinātu trombocītu skaitu ir vēlīnas un smagas infekcijas pazīmes. Lai arī plaši un sen lietoti, mūsdienās hematoloģiskie testi tomēr nav uzlūkojami kā pilnvērtīga skrīninga metode agrīnai infekciju diagnostikai [93,94,95,96].

3.tabula. Sepses diagnostiskie marķieri (*adaptēts no Carcillo JA et al un „Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases”*) [30, 97].

Hematoloģiskie testi Kopējais leukocītu skaits Kopējais neitrofilo skaits Nenobriedušo leukocītu skaits Neitrofilo leukocītu morfoloģija (toksiskā graudainība, vakuolizācija, intracelulāras baktērijas) Trombocītu skaits Fibrinogēns Granulocītu koloniju stimulējošais faktors Trombīna- antitrombīna komplekss
Akūtās fāze proteīni C reaktīvais proteīns (CRP) Prokalcitonīns (PCT) Lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (LPB) α 1 antitripsīns Fibrinogēns
Citokīni Interleikīns (IL) 1,6, 8, 10 Tumoru nekrozes faktors (TNF) α <i>High mobility group box (HMGB)1 protein</i>
Šūnu virsmas marķieri CD 11, CD13, CD33, CD26, CD64
Koagulācijas mediatori Fibrīna sabrukuma produkti D dimērs, Trobomodulins

Akūtās fāzes proteīni

Ir pierādīts, ka akūtās fāzes proteīnu koncentrācija plazmā iekaisuma procesu rezultātā pieaug par 25% [30]. 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. Zināmākais un plašāk pētītais no akūtās fāze proteīniem ir CRP, arī prokalcitonīnam (PCT) veltīti daudzi pētījumi, mazāk pētīts ir lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (LPB).

C reaktīvais proteīns (CRP)

C reaktīvo proteīnu sintezē aknu šūnas iekaisuma mediatoru IL-6 un IL-8 ietekmē. C reaktīvam proteīnam piemīt gan proinflammatoras, gan antiinflammatoras īpašības, tas aktivē komplementa sistēmu pēc piesaistīšanās baktēriju polisaharīdiem vai arī šūnu membrānu fragmentiem. CRP novērš granulocītu adhēziju uz endoteliālām šūnām un superoksīdu sintēzi [98, 99]. CRP sāk sintezēties 6-8 stundu laikā pēc infekcijas procesa vai audu bojājuma sākuma, maksimumlīmeni plazmā sasniedzot 48 stundu laikā [30]. Infekcijas procesa sākuma fāzē CRP līmenis pieaug salīdzinoši lēni, CRP testa jutīgums sepses sākuma posmā ir tikai 60%, turpmāk vērojams CRP testa jutīguma pieaugums - 24. un 48. stundā tas attiecīgi bija 82% un 84%; CRP testa specifitāte visu slimības laiku bija 93%-100% [100]. Tādējādi CRP var uzlūkot kā specifisku, bet vēlīnu sepses marķieri. Ir pierādīta CRP koncentrācijas samazināšanās atbilstoši izvēlētas antibakteriālas terapijas ietekmē, ļaujot testu izmantot antibakteriālās terapijas monitorēšanai [101,102,103,104,105,106,107,108]. Tomēr ir virkne slimību un klīnisku stāvokļu, kuru gadījumā bez infekcijas klātbūtnes novēro paaugstinātu CRP līmeni – reimatoloģiskas slimības, autoimūnie vaskulīti, zarnu iekaisīgās slimības (Krona slimība, čūlainais kolīts), ļaundabīgie audzēji, ķirurģiskas patoloģijas vai plašas operācijas un kardioloģiskas slimības [109,110,111,112]. Jaundzimušo vecumā īpaši minama mekonija aspirācija, intraventrikulāras hemorāģijas, kas var paaugstināt CRP līmeni, kā arī fizioloģiski paaugstināts CRP līmenis pirmajās bērna dzīves dienās [113,114,115,116,117]. Jebkura vecuma bērniem paaugstināts CRP līmenis var būt

pēc vakcinācijas [100, 118,119]. Tāpat paaugstinātu CRP līmeni var izraisīt virkne vīrusu – adenovīrusi, citomegalovīruss, masalu un masaliņu vīrusi [119].

Prokalcitonīns (PCT)

Prokalcitonīns ir kalcitonīna prohormons, kas sastāv no 116 aminoskābēm. Normālos apstākļos prokalcitonīnu sintezē vairogdziedzerā C šūnās. Iekaisuma apstākļos prokalcitonīnu sāk sintetēt aknas un perifērās mononukleārās šūnas, šo sintēzi regulē citokīni un lipopolisaharīdi. Veseliem cilvēkiem PCT līmenis ir zem 0,1 ng/ml. PCT līmenis pieaug bakteriālu un sēnīšu izraisītu slimību gadījumā [120,121,122]. Ir pierādīts, ka PCT līmenis korelē ar infekcijas smagumu, orgānu disfunkciju un slimības prognozi [123,124,125,126]. Jaudzimušo vecuma bērniem ir pārlicinoši pierādīts, ka virālas infekcijas, dzemdību traumas, aspirācija vai hipoksija PCT līmeni nepaaugstina [127]. Pētot PCT kinētiku, pierādīts, ka pēc dzimšanas PCT līmenis ir izteikti zems, tas paaugstinās pēc 21-24 stundām (līdz 0,6 ng/ml) un atgriežas normālā līmenī ap 48. dzīves stundu. Šī „fizioloģiskā” fenomena darbības mehānisms nav skaidrs, viens no izskaidrojumiem ir saistīts ar strauju baktēriju kolonizāciju gastrointestinālā traktā, kam seko endotoksīnu translokācija caur zarnu sienību [125]. Tomēr PCT līmenis var būt arī maldīgi paaugstināts bez bakteriālas infekcijas klātbūtnes, piemēram, smagu traumu, apdegumu, apjomīgu ķirurģisku operāciju, respiratora distresa, hemodinamiskas mazspējas gadījumā [128,129,130].

Vairākos pētījumos bērnu populācijā konstatēts, ka PCT kā diagnostiskais marķieris ir pietiekami jutīgs tikai kritiski slimiem bērniem. Vērā ņemami rezultāti iegūti vairākos pētījumos par PCT līmeni bērniem ar drudzi, kuri nav kritiski slimi un neatrodas intensīvās terapijas nodaļā. Tā pētījumā, kurā iekļauti 94 bērni līdz 3 gadu vecumam ar drudzi bez redzams infekcijas perēkļa, kuri nav kritiski slimi, PCT jutība bija zemāka nekā CRP [131], kas korelēja ar līdzīgiem rezultātiem no 2 pētījumiem, kuros bija iekļauti bērni vecumā no 7 dienām līdz 36 mēnešiem, kuri tika ārstēti vispārējās pediatrijas nodaļās [132,133]. Arī 2005. gadā Lielbritānijā veiktā pētījumā,

kurā iekļauti bērni līdz 3 gadu vecumam no divām universitāšu klīniku pediatrijas nodaļām, secināts, ka PCT līmenim bakteriālu infekciju diagnostikai bērniem vispārējās pediatrijas nodaļā pietrūkst precizitātes [134].

Ņemot vērā veiktos pētījumus un to rezultātus bērnu populācijā, jāsecina - lai PCT līmeni bērniem varētu izmantot kā iekaisuma biomarķieri bakteriālu infekciju diagnosticēšanai un tālākai monitorēšanai, tomēr nepieciešami vēl plašāki papildu pētījumi [30].

PCT līmeņa laboratoriskai noteikšanai pētījumos galvenokārt tiek lietota imunometriskā metode, mazāk imunohromatogrāfiskā jeb kvalitatīvā metode. Abu metožu salīdzinājums plašāk aplūkots diskusijas sadaļā, ņemot vērā arī pētījumā iegūtos rezultātus.

Lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (LPB)

Lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (LBP) ir akūtās fāzes proteīns, kas piesaistās pie baktēriju lipopolisaharīdiem, nogādājot šos lipopolisaharīdus pie CD14 receptoriem uz monocītu – makrofāgu savienojuma. Tālāk CD14 receptori mijiedarbojas ar *Toll like* receptoru 4, un tiek iniciēta citokīnu produkcija [135,136]. Lipopolisaharīdus saistošo olbaltumu galvenokārt sintezē hepatocīti, intestinālās un plaušu epitēlija šūnas. LPB ir atklāts salīdzinoši nesen, un paaugstināts tā līmenis ir konstatējams gan grampozitīvu, gan gramnegatīvu baktēriju izraisītu infekciju gadījumos pieaugušajiem [137,138,139]. Pētot LBP bērnu populācijā, sākotnēji pierādīts, ka jaundzimušo vecuma pacientiem sepses gadījumā LPB ir jutīgāks iekaisuma rādītājs nekā CRP, IL-6 un PCT [140,141,142].

2007. gadā publicēts pētījums, kura mērķis bija izpētīt LBP līmeni vecākiem bērniem ar bakteriālas etioloģijas infekciju. Pētījumā iekļaujot 39 bērnus ar sepsi, secināts, ka LBP ir pietiekami laba jutība un specifiskums, lai to varētu izmantot bērnu ar sistēmisku bakteriālu infekciju identificēšanai [143]. Viens no autoriem, kas sākotnēji pētījis LBP līmeņus jaundzimušo vecuma pacientiem, 2007. gadā publicējis

pētījumu, kurā iekļauti 47 kritiski slimi bērni neonatālā vecumā, kā arī 49 bērni ar SIRS un domājamu sepsi, kuri ir vecāki par 28 dienām. Secināts, ka LBP ir pietiekami laba jutība, AUC, lai LBP varētu izmantot kā agrīnu sepses marķieri [144]. Savukārt cits pētnieks secinājis, ka LBP nav pietiekami diagnostiski precīzs marķieris bērnu ar apendicītu savlaicīgai diagnostikai (pētīti 82 bērni) [145].

Kopumā LBP pētniecībai bērnu populācijā veltīto publikāciju skaits ir ierobežots, pētījumos iekļauto pacientu skaits nav liels, un tie galvenokārt ir jaudzimušo vecuma kritiski slimi pacienti. Šie aspekti padara LBP interesantu turpmākai pētniecībai, dažāda vecuma un ne tik smagi slimu bērnu populācijās iekļaujot lielāku pacientu skaitu.

LBP līmeni pētījumos nosaka izmantojot imunometrijas metodi (laboratorijas iekārta Immulite® 2000, ražotājs *Siemens Medical*, iepriekš ražotājkompānijas nosaukums bija *DPC*). Ražotāja instrukcijā kā absolūtais LBP līmeņa references diapazons norādīta robeža no 2,2 µg/mL līdz 11,4 µg/mL, mediānā LBP vērtība 5,4 µg/mL un 95. percentīles LBP vērtība 8,0 µg/mL, kas iegūtas izmeklējot 151 praktiski veselu indivīdu asins paraugu [146]. Ražotāja ieteiktā references vērtība LBP ir < 15 µg/ml, tomēr katrai laboratorijai rekomendēts izveidot savas references vērtības.

Citokīni

Citokīni ir vieni no galvenajiem mediatoriem bakteriālas infekcijas un sepses patoģenēzes procesā. Audu līmenī citokīni koordinē plašu infekcijas reakciju spektru, darbojoties ciešā sasaistē un koordinējot cits cita izstrādi un aktivitāti. Šie infekcijas marķieri tiek plaši pētīti jau apmēram 15 gadus. Tumora nekrozes faktors (TNF) α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ir nozīmīgākie citokīni, kuru līmeņu paaugstināšanās ir cieši saistīta ar sepses attīstību. Interese par citokīnu izpēti pamatota uz pierādījumiem, ka gan līdz šim plaši lietotais leikocītu skaits, gan C reaktīvais proteīns ir samērā vēlīni un nepietiekami jutīgi marķieri agrīnai sepses diagnostikai.

Interleikīns 6 (IL-6)

Interleikīnam 6 ir būtiska nozīme agrīnā makroorganisma atbildes reakcijas procesā uz infekciju. Tā koncentrācija krasi pieaug pēc baktēriju ekspozīcijas, un rādītāja paaugstināšanās straujuma ziņā izteikti apsteidz CRP koncentrācijas pieaugumu [147,148]. Ir pierādīta augsta korelācija starp IL-6 līmeni un iekaisuma reakcijas izteiktības pakāpi, kā arī starp IL-6 līmeni un slimības iznākumu [148, 149]. Turklāt IL-6 līmenis strauji samazinās jau 24 stundu laikā pēc atbilstošas antibakteriālās terapijas uzsākšanas [100, 150]. Līdz ar to IL-6 var uzlabot sepses iznākuma rezultātus divos veidos – gan paātrinot sepses agrīnu diagnostiku, gan norādot uz antibakteriālās terapijas izvēles atbilstību.

Interleikīns 6 plašāk pētīts jaundzimušo vecuma pacientiem, kur pierādīts, ka IL-6 ir izmantojams agrīnai sepses diagnostikai šajā vecuma grupā, kā arī pierādīts, ka IL-6 līmenis korelē ar sepses smaguma pakāpi [141,151,152,153]. Pētījumi vecākiem bērniem par IL-6 līdz šim veikti ierobežotā skaitā, vienā no tiem pētīti tikai 19 bērni, kas vecāki par 28 dienām, turklāt tie bijuši kritiski slimi bērni [74], bet otrā pētīti bērni ar akūtu apendicītu [154].

Pieaugušo populācijā IL-6 pētīts plašāk, pierādot gan paaugstināta IL-6 līmeņa saistību ar autoimūnām slimībām, gan traumu un pankreatīta inducētu sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu [138,155,156]. Jāņem vērā, ka IL-6 jutīgums samazinās līdz ar infekcijas norises laiku – attiecīgi IL-6 jutīgums 0. slimības stundā ir 89%, bet 48. stundā tikai 58% [151].

Klīniskos pētījumos tūlītējai IL-6 līmeņa noteikšanai un rezultātu iegūšanai parasti izmanto komerciāli pieejamo imunometrijas metodi. Ražotāja *Siemens Medical* norādītais references līmenis interleikīnam 6, lietojot laboratorijas aparāturu Immulite® 2000, ir < 10pg/ml [146].

HMGB 1 (*high mobility group box-1 protein*)

HMGB1 jau ilgāku laiku ir zināms kā hromosomāls proteīns, bet pēdējos gados tas īpaši aktīvi tiek pētīts kā proinflammators citokīns, kas izdalās no mieloīdām, dendrītiskām, endoteliālām, epiteliālām, kaulu šūnām un dabiskajiem killeriem infekcijas, imūnu un endokrīnu stimulu ietekmē [157,158]. HMGB1 izraisa proinflammatoro un koagulācijas faktoru izdali un palielina mieloīdo un endoteliālo šūnu intracelulāro adhēzijas molekulu ekspresiju.

1999. gadā *Wang* [159] konstatēja paaugstinātu HMGB 1 līmeni 25 kritiski slimiem pacientiem ar sepsi, kā arī izteikti augstus HMGB1 līmeņus tiem pacientiem, kuru slimības iznākums bija letāls. Līdzīgus rezultātus savā pētniecības darbā ieguva arī *Hatada* [160], kurš novēroja mēreni paaugstinātus HMGB1 līmeņus pacientiem ar infekcijām un augstus līmeņus pacientiem, kuri mira infekcijas rezultātā. Savukārt citā pētījumā netika atrasta atšķirība starp HMGB1 līmeņiem pacientu grupām ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām (inficēti pacienti bez SIRS, sepses un smagas sepses pacientu grupas), bet statistiski nozīmīgi augstāki HMGB1 līmeņi tomēr tika konstatēti pacientiem ar infekciju nekā veseliem kontroles grupas pacientiem [161]. Līdzīga atrade ir publicēta zviedru pētnieku darbā [162], kur konstatēti augsti HMGB1 līmeņi 26 pacientiem ar sepsi un 33 pacientiem ar septisku šoku, bet tomēr netika atrasta korelācija starp HMGB1 koncentrāciju un slimības smaguma pakāpi. ASV pētnieki [163], analizējot 122 pacientu grupu, konstatēja, ka HMGB1 līmeņi neatšķirās starp 79 pacientu grupu ar sepsi un 43 pacientiem bez sepses.

Viens no iespējamajiem izskaidrojumiem šādiem pretrunīgiem rezultātiem ir atšķirīgās laboratoriskās diagnostikas metodes, kas tika lietotas pētījumos (*Western blot* un *ELISA*). Daži autori uzskata [164,165], ka pētījumos, kuros lietota *Western blot* metode, novēroti augstāki HMGB1 līmeņi [159,162,163], bet, lietojot *ELISA* metodi, konstatēti salīdzinoši zemāki HMGB1 līmeņi. Veseliem kontroles pacientiem, neatkarīgi no HMGB1 līmeņa noteikšanas metodes, konstatēts ļoti zems (<2 ng/ml) vai vispār nenosakāms HMGB1 līmenis [164].

Pētot HMGB1 līmeņa saistību ar slimības prognozi 110 pacientiem ar bakterēmiju, tika atrasts, ka HMGB1 kā iekaisuma marķierim nav korelācijas ar slimības iznākumu [166], bet HMGB1 līmenis bija statistiski nozīmīgi augstāks pacientu grupai ar bakterēmiju, salīdzinot ar kontroles grupu. Salīdzinot trīs pacientu grupas: 43 pacientus ar nekomplīcētu pneimoniju (I), 49 pacientus ar pneimoniju, kuriem attīstījās smaga sepse (II) un 38 veselus kontroles grupas pacientus (III), netika konstatēti ticami atšķirīgi HMGB1 līmeņi. Nozīmīgi augstāki HMGB1 līmeņi tika konstatēti ceturtajai pacientu grupai – slimniekiem ar pneimoniju, smagu sepsi un letālu iznākumu (IV) [163].

Rezumējot veiktos pētījumus par HMGB1, jāsecina, ka HMGB1 kā iekaisuma marķiera pētniecība ir nesena, iegūtie dati ir samērā pretrunīgi, pētījumos iekļauto pacientu skaits ir neliels (maksimums 120, vidēji 30 - 40 pacienti), lielāka daļa pētījumu populācijas ir kritiski slimi pacienti; tāpēc HMGB1 izpēte joprojām uzlūkojama kā aktuāla. Īpaši nozīmīgs ir fakts, ka līdz šim neviens pētījums nav veikts bērnu populācijā.

„Ideāls” infekcijas diagnostiskas marķieris mūsdienu skatījumā

Līdztekus konkrētu iekaisuma marķieru pētniecībai, noris arī izpēte, kas cenšas apkopot iespējamā „ideālā” iekaisuma marķiera īpašības. Jau 2000. gadā Toronto Sepses apaļā galda konferencē [167] ieteikta šāda sepses marķieru taksonomija, kuru varētu lietot gan zinātniskiem, gan klīniskiem nolūkiem:

- 1) Diagnostiskie marķieri, kas apstiprina diagnozi un identificē sepses pacientus;
- 2) Sepses smaguma pakāpi definējoši marķieri, kas kvantitatīvi varētu noteikt sepses smaguma pakāpi un līdz ar to iespējamo prognozi;
- 3) Terapeitiskās efektivitātes izvērtēšanas marķieri, kas palīdz izvērtēt ārstēšanas efektivitāti.

Šajā konferencē rekomendēts turpmākā pētniecībā izvērtēt, kurām no ieteiktām marķieru īpašībām atbilst potenciāli izzināmais marķieris un pēc iespējas ieteikts censties apvienot vienā iekaisuma marķierī iespējami vairākas īpašības vai veidot tādas marķieru kombinācijas, kas atbilstu visiem iepriekš minētiem kritērijiem.

2004. gadā vispusīgā publikācijā „*Diagnostic markers of infection in neonates*” [168] pētnieku grupa, kuriem ir visplašākās iestrādes iekaisuma marķieru pētniecībā bērniem jaundzimušo vecumā, ir definējusi „ideāla” iekaisuma marķiera klīniskos un laboratoriskos kritērijus jaundzimušo vecuma pacientiem.

Laboratoriskie kritēriji:

- 1) Marķierim jābūt bioķīmiski stabilam ar minimālām transportēšanas noteikumu prasībām;
- 2) Nepieciešams pēc iespējas mazāks asins daudzums, lai veiktu izmeklējumu;
- 3) Analīzes paņemšanas procedūrai jābūt pēc iespējas vienkāršai un ātrai;
- 4) Vēlams pēc iespējas vienkāršāks analīzes uzglabāšanas un transportēšanas veids, kas neietekmē rezultātu interpretāciju;

- 5) Laboratoriskajām metodēm jābūt iespējami automatizētām, lai izslēgtu personāla subjektīvo interpretāciju;
- 6) Analīzes izmaksām jābūt iespējami zemām, lai nākotnē tās varētu lietot kā rutīnas izmeklējumus;
- 7) Rezultātiem jābūt salīdzināmiem ar citās laboratorijās iegūtiem rezultātiem.

Klīniskie kritēriji:

- 1) Marķierim jābūt labi definētām robežvērtībām (*cut-off*), lai identificētu sepses pacientus pēc iespējas agrīnākā slimības stadijā;
- 2) Diagnostikas mērķiem marķierim jābūt ar augstu jutību, lai atklātu slimos pacientus (tuvu 100%) un labu specifiskumu, lai atsijātu veselos pacientus un izvairītos no maldīgas antibakteriālo līdzekļu lietošanas;
- 3) Par priekšrocību uzskatāma spēja diferencēt dažādus infekciju veidus (vīrusu, baktēriju, sēnīšu izcelsmes);
- 4) Marķierim būtu jāspēj atainot slimības progresēšanu, kā arī tā līmeņi būtu izmantojami antibakteriālās terapijas vadīšanai;
- 5) Marķierim jāspēj prognozēt slimības gaitu un iznākumu.

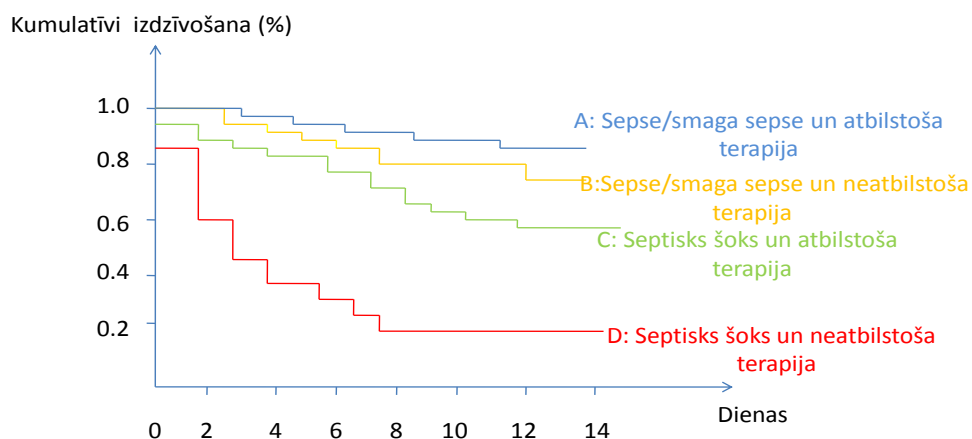
Pirmajā Starptautiskajā bērnu sepses vienošanās konferencē [6] tomēr secināts, ka līdz šim vēl nav atklāts neviens iekaisuma marķieris, kas būtu pietiekami jutīgs un specifisks vai kas apkopotu sevī īpašības, kas ļautu kādu marķieri iekļaut vienošanās konferences definīcijās. Tajā pat laikā konference izsaka atzinumu, ka nākotnē, iespējams, tieši bioķīmiskie marķieri, nevis fizioloģiskās pazīmes būs daudz objektīvāks un ticamāks sepses diagnosticēšanas veids.

Ārstēšanas taktika

Antimikrobā terapija

Ir pierādīts, ka agrīna antimikrobās terapijas uzsākšana sepses gadījumā cieši korelē ar mirstības samazināšanos [76,77,169]. Pētījumu dati pārliecinoši pierāda, ka novēlota antimikrobās terapijas uzsākšana nozīmīgi samazina sepses labvēlīga iznākuma iespējamību (5.attēls) [170,171].

5.attēls. Atbilstoši izvēlētas sepses terapijas un izdzīvošanas saistība (adaptēts no Valles, [170]).



Sepses empīriskā antimikrobā terapija uzsākama nekavējoši, ņemot vērā šādus apsvērumus: pacienta vecumu, iespējamo inficēšanās vietu (mājas vai slimnīca), slimnieka imūnās sistēmas stāvokli, iespējamo infekcijas lokalizāciju un attiecīgu antimikrobā līdzekļa penetrācijas spēju. Noteikti jāpievērš uzmanība patogēna jutībai attiecīgā ģeogrāfiskā reģionā un slimnīcā [30]. Ieteicamā

antimikrobo līdzekļu izvēle dažādu vecuma grupu bērniem ar sepsi apkopota 4. tabulā.

4.tabula. Ieteicamā empīriskā antimikrobā līdzekļa izvēles piemērs zīdaiņiem un bērniem ar iespējamu sepsi [30].

Bērna vecums, klīniskā situācija	Antimikroba līdzeklis
Jaundzimušo vecums	Ampicilīns+Gentamicīns <i>vai</i> Cefotaksīms
Jaundzimušo vecums (nozokomiāla infekcija)	Vankomicīns+Gentamicīns <i>vai</i> Ceftazidīms
Bērns	Cefotaksīms <i>vai</i> Ceftriaksons+Vankomicīns
Bērns (nozokomiāla infekcija)	Vankomicīns+aminoglikozīds <i>vai</i> antipseudomonu penicilīns <i>vai</i> Ceftazidīms <i>vai</i> Karbapenēms
Ādas un mīksto audu infekcija	Pussintētiskie penicilīni <i>vai</i> Vankomicīns+Klindamicīns
<i>Herpes simplex</i> infekcija	Aciklovīrs

Atbalstoša terapija

Paralēli specifiskai terapijai nekavējoši uzsākama arī atbalstošā terapija. Atbalstošās terapijas intensitāte un apjoms ir atkarīgs no pacienta fizioloģiskā stāvokļa. Atbalstošās terapijas agrīnai uzsākšanai sepses pacientiem ir tikpat liela prognostiska nozīme kā specifiskai terapijai[67,172,173,174]. Septiska šoka attīstība pacientiem var sākties ļoti strauji un bieži bērniem ir grūti pamanāma sākotnēji iztrūkstošās hipotensijas dēļ. Lai izvērtētu, kad uzsākama, kāda veida un cik intensīva farmakoloģiska papildu ārstēšana nepieciešama, ir jāizvērtē gan pacienta klīniskais stāvoklis, gan jāpārzina medikamentu (inotropo, vazopresoru, vazodilatējošo līdzekļu) farmakoloģiskās īpašības. Jāņem vērā, ka septisks šoks var izraisīt multiorgānu bojājumu, tāpēc ir svarīgi novērtēt un attiecīgi ārstēt visas iespējami iesaistītās

orgānu sistēmas. Drudzis var izraisīt palielinātu skābekļa patēriņu, samazinot skābekļa piegādi organismam, tāpēc sepses gadījumā ieteicama drudža kontrole ar standarta antipirētiskiem līdzekļiem.

Jaunākās terapijas iespējas sepses pacientiem

Jaunākās terapijas tendences ir cieši saistītas ar sepses patoģenēzes izpēti, un pašreizējā pētniecības līmenī tās galvenokārt ir aprobētas pieaugušo pacientu populācijā vai pētījumos ar dzīvniekiem. Tiek pētīta iespējama antiendotoksīnu terapija, kuras mērķis ir piesaistīt un neitralizēt baktēriju endotoksīnus, vai inhibēt endotoksīna saistīšanās procesu ar tā receptoriem, vai panākt mehānisku endotoksīnu izvadi no organisma. Plaši tiek pētīta iekaisuma citokīnu fizioloģija un anticitokīnu terapija, arahidonskābes inhibitoru terapija, terapeitiskie līdzekļi, kas mērķēti uz endotēlija disfunkcijas ārstēšanu. Pētniecības rezultātā, ņemot vērā rezultātus, kas pamatā iegūti lielā multicentru placebo kontrolētā 28 dienu dzīvildzes pētījumā ar 1690 sepses pacientiem, jaunākajās pieaugušo smagas sepses un septiska šoka starptautiskās ārstēšanas vadlīnijās kā novitāte iekļauta aktivētā proteīna C(aPC) terapija smagas sepses ar multiorgānu bojājumu un augstu mirstības risku pacientiem [69], bet pētījumu trūkuma dēļ šis medikaments bērniem pagaidām netiek rekomendēts. Nesenākie iedvesmojošākie sepses pētījumi saistīti ar *Toll-like* receptoriem kā dažādu antigēnu signālu pārvades elementiem un būtiskiem dalībniekiem imūnās sistēmas atbildē uz infekciju [175]. Pēdējo gadu pētījumi veltīti arī antivielu izstrādei pret HMGB 1, eksperimentālos pētījumos pierādot, ka šādu antivielu injicēšana dzīvnieku modeļiem ar inducētu sepsi ievērojami samazina to mirstību, bet paša HMGB 1 injicēšana dzīvniekiem bija letāla [176,177].

Sepses kā slimības prognoze

Apkopojot literatūras datus, var rezumēt, ka sepses kā slimības, prognozi nosaka dažādu faktoru kopums:

- Agrīna sepses klīniska un laboratoriska atpazīšana;
- Agrīna un adekvāta antimikrobās un šķidrums terapijas uzsākšana;
- Mikroorganisma patogenitāte un tā daudzums;
- Saimnieka organisma imūnais stāvoklis;
- Antimikrobā līdzekļa aktivitātes līmenis infekcijas vietā;
- Saimnieka organisma blakus slimības (neitropēnija, imūnās sistēmas nomākums dažādu iemeslu dēļ, sirds, nieru vai aknu disfunkcija);
- Svešķermeņu (piemēram, intravenozo katetru) izņemšana, iekaisuma vietas drenēšana.

Jāņem vērā, ka katrs no šiem prognozes faktoriem ir arī svarīgs pats par sevi un tam var būt izšķiroša loma sepses prognozē.

Sepses pētniecības nākotnes tendences

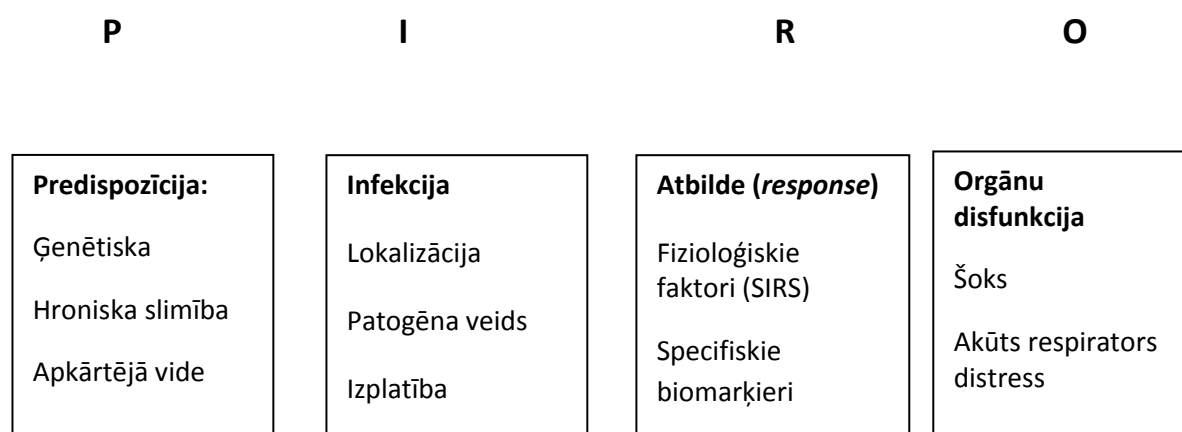
Starptautiskajā bērnu sepses vienošanās konference [6] kā būtiskāko trūkumu bērnu sepses nozarē uzsver pētījumu nelielo skaitu bērnu populācijā. Līdz šim veiktie pētījumi bērniem parasti aptver arī nelielu pacientu skaitu, ierobežotu pacientu vecumu (visbiežāk tie veikti jaundzimušo vecuma bērniem), dažādu pacientu premorbīdo fonu, dažādas lokalizācijas un veida infekcijas. Konference rekomendē, ka nākotnē būtu vēlams pētījumus fokusēt gan uz dažādu vecumu bērnu grupām, gan arī iespējami vienojošu infekcijas lokalizāciju pētījuma grupai.

Vienošānās konference rosina arī bērnu populācijā pielietot PIRO konceptu sepses pacientu iespējamai izvērtēšanai, ārstēšanai un pētniecībai[6].

PIRO koncepts ir pacienta novērtēšanas komplekss, kas ietver informāciju par predisponējošiem faktoriem un infekciju, kā arī pacienta atbildes reakciju uz infekciju, ko izvērtē pēc fizioloģiskajiem parametriem un biomarkķieru līmeņiem, kā arī orgānu disfunkciju [178,179,180,181].

PIRO koncepts pirmo reizi aprakstīts 2003. gadā [182], un tā modelis ir šāds (6.attēls):

5. attēls. PIRO koncepts sepses pacientu izvērtēšanai [182].



Sākotnēji PIRO koncepts tika rekomendēts kā iespējams sepses pacientu šķirošanas modelis, tomēr tā pilnīgai lietošanai „*pie pacienta gultas*” vēl nepieciešami papildu pētījumi. Lai arī vēl aizvien PIRO koncepts nav rekomendēts vispārējai klīniskai lietošanai sepses pacientu šķirošanai, tomēr uz koncepta pamata turpinās plaša pētniecība gan ģenētiskās predispozīcijas nozīmes izzināšanā, risku novērtēšanā, faktoru savstarpējās ietekmes izvērtēšanā, gan terapijas modificēšanā, ņemot vērā visas pozīcijas, kas var ietekmēt sepses gaitu un iznākumu[183].

Kopumā var secināt, ka lielākais nākotnes potenciāls sepses pētniecībā pieder tieši genoma pētniecībai un individualizētai ārstēšanai atbilstoši katra pacienta genotipam. Tāpat iespējams, ka tiks radīti medikamenti, kas būs balstīti tieši uz saimnieka – patogēna saistības atrisinājumu.

Tomēr, neskatoties uz ievērojamiem sasniegumiem pētniecībā, pašreizējā pierādījumu līmenī sepses gala iznākumu nosaka savlaicīga sepses klīniska un laboratoriska atpazīšana un agrīni sākta atbilstoša terapija.

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.

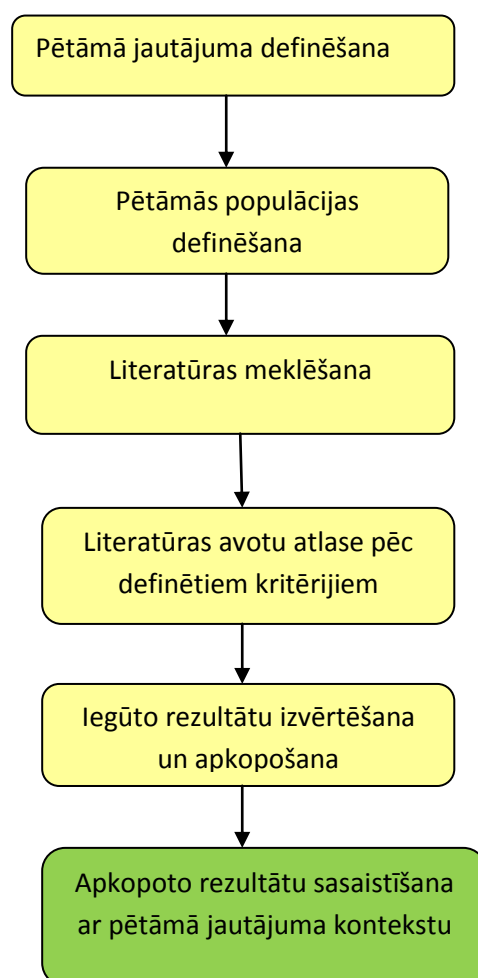
B sadaļa - Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi; prospektīvs punkta prevalences pētījums.

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

Pētījuma shēma

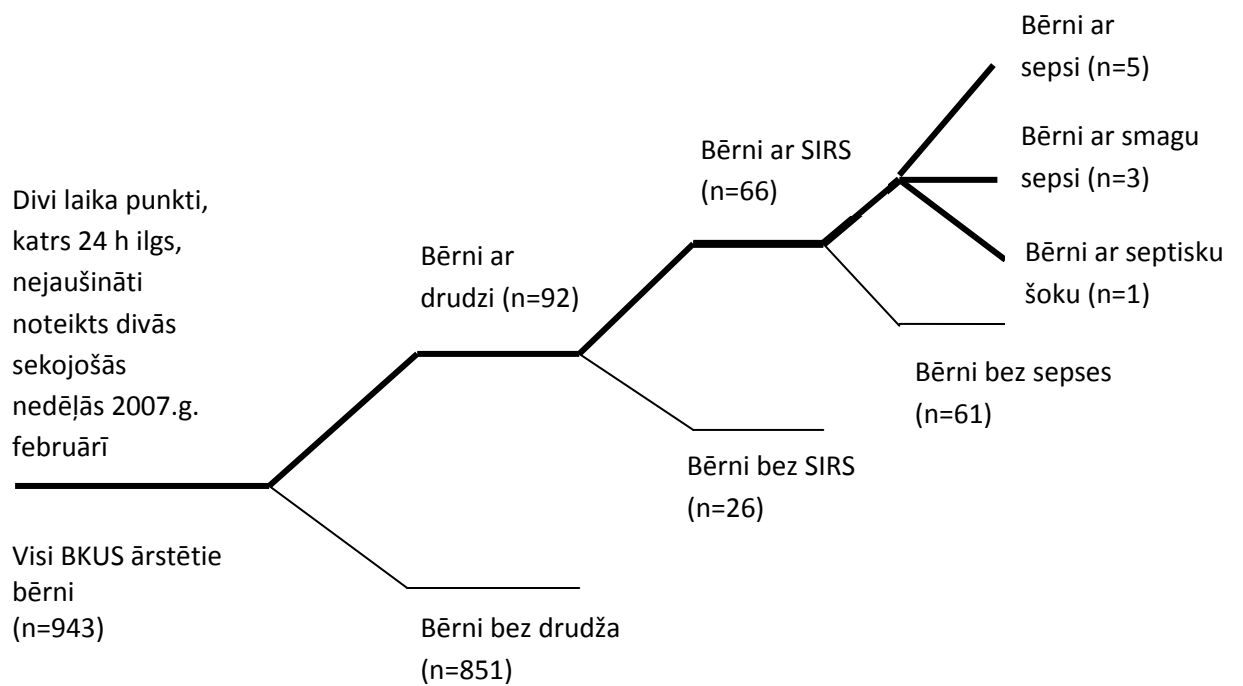
A sadala - Sistemātiska literatūras apskata sagatavošana par SIRS un sepses epidemioloģiju, klīniskām izpausmēm, diagnostikas metodēm un prognozi bērniem.

Literatūras apskata veidošanā rezultātu apkopojuma iegūšanas un precīzu secinājumu izstrādes nolūkā tika lietota sistemātiska literatūras apskata metode.

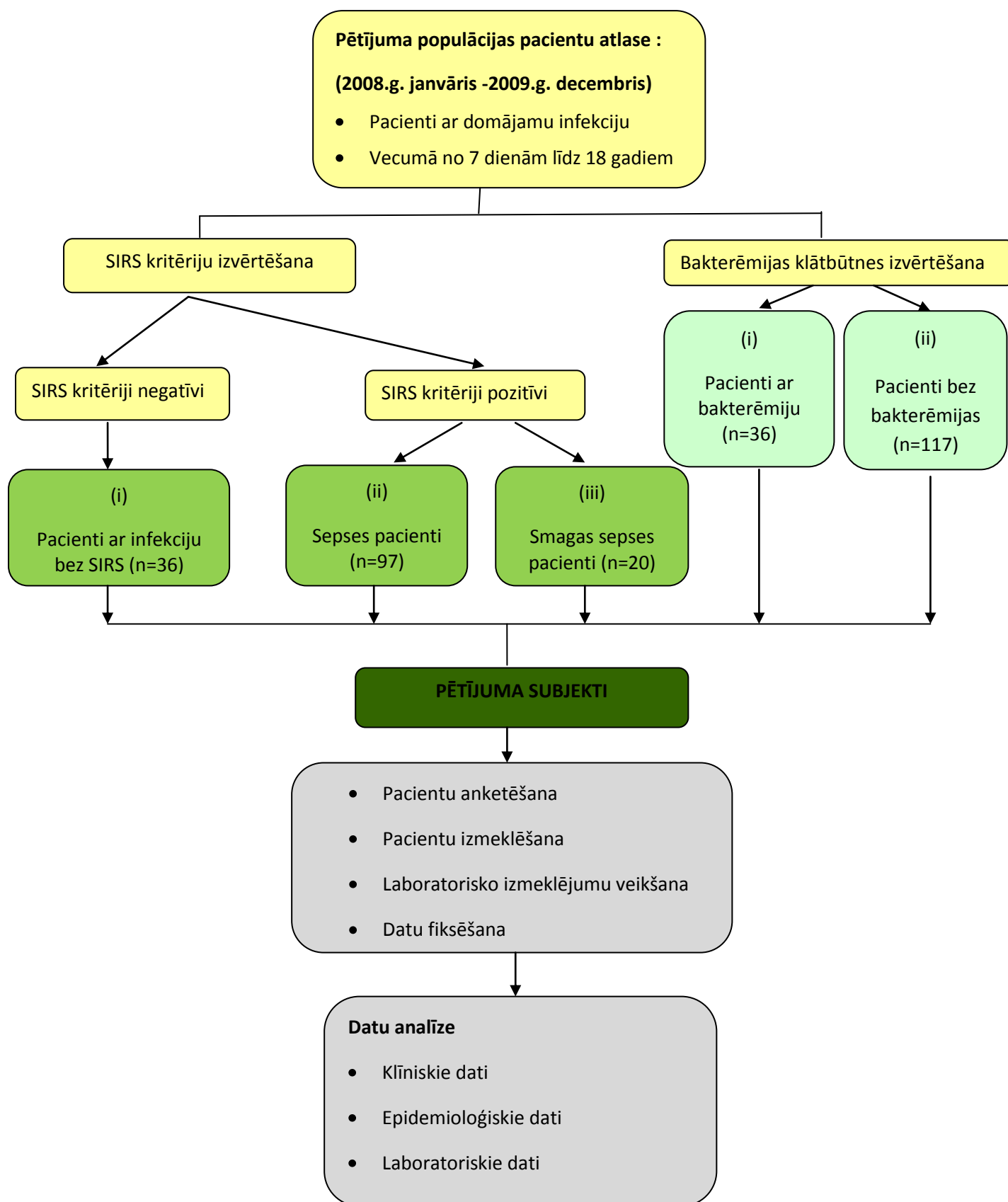


B sadala - Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar drudzi; prospektīvs punkta prevalences pētījums.

Pētījuma dizains



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



Materiāli

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

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 pētāmam 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.

Pētījuma subjekti

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

- Pētījuma B sadaļā, izmantojot divus laika punktus (katrs 24 stundas ilgs, nejaušināti noteikts divās sekojošās nedēļās 2007. gada februārī), skrīnēti visi BKUS Torņkalna novietnē ārstētie bērni ($n=943$; attiecīgi $n=456$ un $n=487$ katrā laika punktā) ar sekojošām aksilārās temperatūras izmaiņām: temperatūru virs $38,5^{\circ}\text{C}$ vai zem 36°C .
- Pētījuma iekļaušanas kritēriji:
 - 1) temperatūru virs $38,5^{\circ}\text{C}$
 - 2) temperatūra zem 36°C .
- Visi bērni ar augstāk minētām temperatūras izmaiņām ($n=92$) tika iekļauti pētījumā.
- Pētījumā iekļautiem bērniem aizpildīta anketa (*SIRS-1-anketa*, skatīt pielikumā) 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, leukocītu 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 $38,5^{\circ}\text{C}$.

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

- 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 (*SIRS-2-anketa*, skatīt pielikumā) 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 (*SIRS-2-anketa*, skatīt pielikumā), 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 uzskaites rezultāts.

- 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 - to novitātes dēļ - , 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 martam. Tā kā bērnu populācijā SIRS un sepse līdz šim nav plaši pētīta un pētījumu skaits ir ierobežots, atsevišķās situācijās pētāmā jautājuma vispusīgai izziņāšanai 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 un *MeSH* termini. Lietoti sekojoši atslēgas vārdi:

- **sepsis and children** ar meklējuma izteiksmi ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])) AND English[lang] AND jsubsetaim[text] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])). Atrasti 276 abstrakti, 28 pilnas publikācijas.
- **sepsis** ar meklējuma izteiksmi ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])) AND English[lang] AND jsubsetaim[text] AND "adult"[MeSH Terms])). Atrasti 1327 abstrakti, 44 pilnas publikācijas.
- **pediatric sepsis epidemiology** ar meklējuma izteiksmi pediatric (pediatric[All Fields] AND ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])) AND English[lang] AND jsubsetaim[text] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])). Atrasts 21 abstrakts, visi abstrakti analizēti, pilnīgai satura analīzei atlasītas 11 pilna teksta apjoma publikācijas.
- **sepsis epidemiology** ar meklējuma izteiksmi ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All

Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])) AND English[lang] AND jsubsetaim[text] AND "adult"[MeSH Terms]). Atrasti 486 abstrakti, analizēti 216 abstrakti, atlasītas 12 pilna apjoma publikācijas.

- **sepsis markers children** ar meklējuma izteiksmi (("biological markers"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "biological markers"[All Fields] OR "biomarkers"[All Fields]) AND ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND jsubsetaim[text]). Atrasti 67 abstrakti, analizēti visi abstrakti, atlasītas 32 pilna apjoma publikācijas.
- **sepsis markers** ar meklējuma izteiksmi (("biological markers"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "biological markers"[All Fields] OR "biomarkers"[All Fields]) AND ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND jsubsetaim[text] AND "adult"[MeSH Terms]) Atrasti 341 abstrakti, analizēti 300 abstrakti, atlasītas 35 pilna apjoma publikācijas.
- 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*. (Piemēram, **HMGB1 protein and children sepsis**, tālāk paplašinot meklēšanu ar **HMGB1 protein and sepsis**). Kopumā par visiem iekaisuma marķieriem analizēti 356 abstrakti un atlasītas 58 pilna apjoma publikācijas.

B sadala - 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 sadala - 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 biomarķieru 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.

Izvēloties pētījuma stundu, kurā noteikt konkrētos iekaisuma marķierus, vērā ņemtas literatūras apskatā iegūtās atziņas par marķieru koncentrācijas maksimuma līmeņiem iekaisuma procesu rezultātā.

- 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.

PCT līmeņa noteikšana

PCT līmenis noteikts ar BRAHMS PCT-Q imunohromatografisko 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. Asins uz sterilitāti netika ņemtas caur pastāvīgiem intravenoziem vai intraarteriāliem katetriem, vēna tika punktēta distāli no intravenozā katetra lokalizācijas vietas, lai izvairītos no asiņu atšķaidīšanas ar infūzijas šķidrumu un antikoagulantu ietekmes.

Pētījuma C sadaļas organizācija

Darbība	0 h	24 h	48 h	Cik ml asiņu nepieciešams	Nosūta uz
Pilna asins analīze	×	×	×	1.2ml asiņu EDTA stobriņā	BKUS Klīnisko laboratoriju
CRP	×	×	×	2.7 ml asiņu baltajā stobriņā	BKUS Klīnisko laboratoriju
PCT	×	×	×		
IL 6	×	×	×		
LPB	×	×		1.2 ml asiņu baltajā stobriņā	BKUS Klīnisko laboratoriju
HMGB 1		×	×	1.2 ml asiņu baltajā stobriņā	1) Nogādā uz BKUS Mikrobioloģijas laboratoriju; 2) Centrifūgē, 30 minūšu laikā sasaldē -80 C ⁰ 3) Analīzi veic RSU Klīniskās imūnoloģijas un imūnģenētikas starpkatedru laboratorijā
Asinis uz sterilitāti	x			Atkarībā no bērna svara 1-3-10 ml asiņu asins kultūras pudelēs	BKUS Mikrobioloģijas laboratoriju
Kultūras izmeklēšana - Fēces - Uzsējumi no organisma šķidrumiem - Uzsējums no žāvas	x				BKUS Mikrobioloģijas laboratoriju

Visas analīzes veiktas BKUS Klīniskajā laboratorijā, izņemot HMGB1, kas tika analizēts RSU Klīniskās imūnoloģijas un imūnģenētikas starpkatedru laboratorijā. Asins kultūras analizētas BKUS Mikrobioloģiskajā laboratorijā.

Datu dokumentācija

- Visās pētījuma sadaļās iegūtie pacientu demogrāfiskie, klīniskie un laboratoriskie dati reģistrēti specialās, pētījumam izstrādātās anketās.
- Pētījuma pacientu demogrāfiskie, epidemioloģiskie, klīniskās un laboratoriskās atrades dati uzkrāti datu bāzē, kas izveidota „Microsoft Excel” programmā.
- Pacientu laboratoriskās atrades dati fiksēti arī BKUS specializētā pacientu datu bāzē „Andromed”.

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 Hi – 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 datorprogrammu 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.

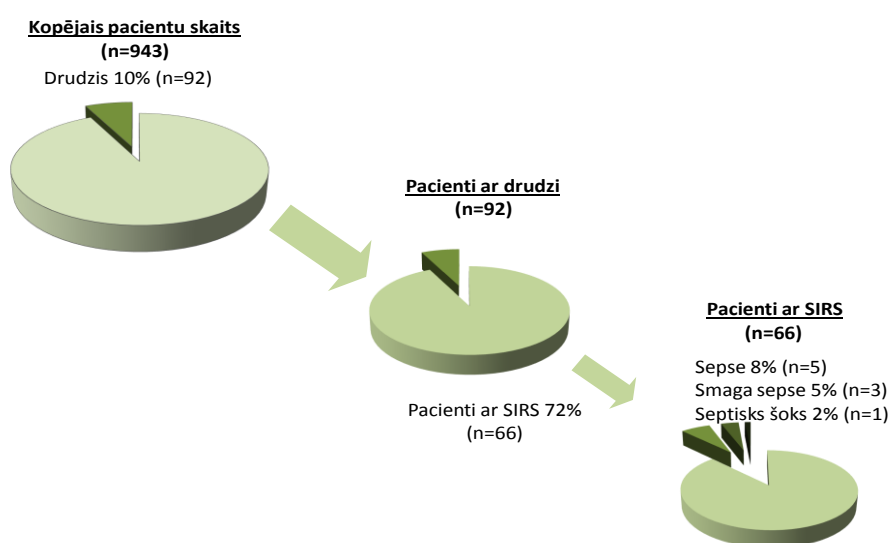
Rezultāti

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 (7.attēls). SIRS prevalence stacionāra slimnieku vidū bija 7±1,6%, bet bērniem ar drudzi SIRS prevalence bija 72±9,2%.

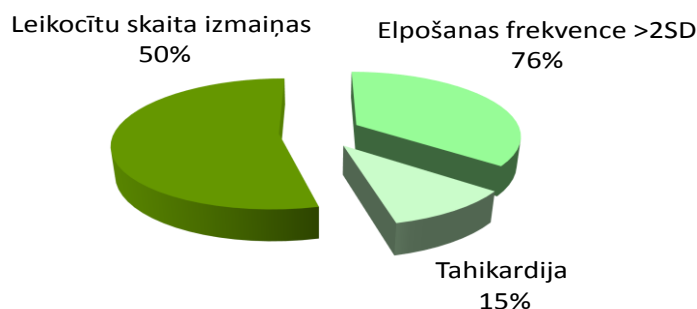
7. attēls. SIRS un sepses prevalence slimnīcā ārstētiem bērniem ar temperatūras izmaiņām.



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 (8. attēls).

8. 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.

Sepses diagnozi 60% gadījumu bērniem apstiprināja SIRS kopā ar domājamu infekciju, 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 5.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, konstatējām, 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 „sepse”, tika ārstēti intensīvās terapijas nodaļā. Pētījuma populācijā netika konstatēts neviens letāls slimības iznākums.

5. 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 pacientu dažādo grupu ārstēšanās ilgums stacionārā attēlots *Box plot* grafiskās attēlošanas veidā (9.

attēls), kur uz vertikālās ass atainots ārstēšanās ilgums dienās, uz horizontālās ass - pētījuma pacientu grupas. *Box plot* taisnstūris ataino ārstēšanās ilguma starpkvartiļu izkliedi, nogrieznis taisnstūrī - vidējo ārstēšanās ilgumu (50 percentile), virsotne atbilst 75 percentilei, bet apakšdaļa – 25 percentilei. Nogriežņi ārpus taisnstūra attiecīgi atbilst minimālai un maksimālai ārstēšanās dienai. Pētījuma populācijas epidemioloģiskie raksturlielumi apkopoti 6. tabulā.

6. 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	

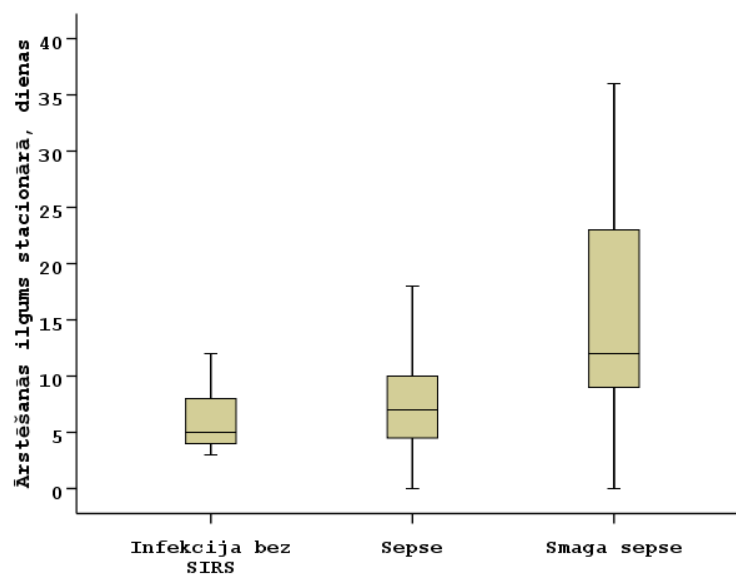
vidējās vērtības ± standarta novirze;

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.

9.attēls. Ārstēšanās ilguma *Box plot* pacientu grupām ar dažādas smaguma pakāpes infekciju.



Bērnu vecuma grupu un infekcijas smaguma pakāpes saistība attēlota 7. tabulā. Visvairāk - 41% (n=40) sepses pacientu ir bijuši vecumā no 2 līdz 5 gadiem, smagas sepses pacienti visvairāk – 40% (n=8) bijuši vecumā no 13 līdz 18 gadiem, pēc tam seko bērni vecumā no 2 līdz 5 gadiem (25% (n=5)).

7. 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 8. tabulā.

8. 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 (attiecīgi vidēji 14,6 un 7,5 dienas) (9. tabula, 10. attēls).

9. tabula. Pacientu ar vai bez bakterēmijas demogrāfiskie rādītāji.

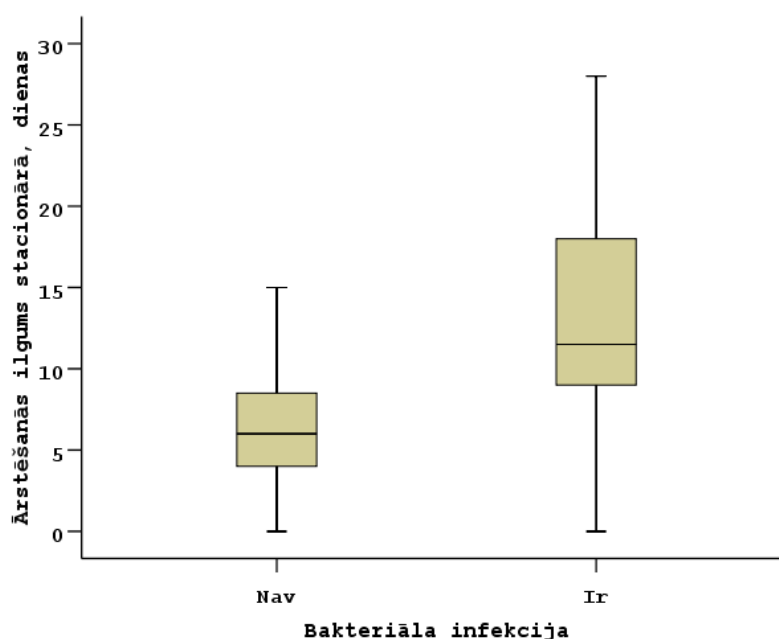
	Pacienti bez bakterēmijas (n=117)	Pacienti ar bakterēmiju (n=36)	p vērtība ³
Zēni (n)	60	26	
Meitenes (n)	57	10	
p ¹	0,695	<0,001	
p ²		0,027	
Vecums (mēnešos)	67,0±71,7 ¹	101,6±72,9	0,13
Slimības diena stacionējot	3,5±2,5	3,0±1,6	0,271
Slimības diena iekļaujot pētījumā	4,8 ± 3,1	4,0 ± 2,1	0,129
Ārstēšanās ilgums stacionārā (dienas)	7,5 ± 5,3	14,6 ± 10,7	0,011

vidējā vērtība ± 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; P vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

10.attēls. Ārstēšanās ilguma *Box plot* pacientiem ar vai bez bakterēmijas.



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). Bērnu vecuma grupu un bakterēmijas saistība attēlota 10. tabulā.

10. tabula. Bērnu vecuma grupas un bakterēmijas klātbūtne.

Vecuma grupa	Pacienti bez bakterēmijas (n = 117)	Pacienti ar bakterēmiju (n = 36)
0 dienas – 1 nedēļa	0	0
1 nedēļa - 1 mēnesis	8	2
1 mēnesis - 1 gads	19	2
2 - 5 gadi	48	10
6 - 12 gadi	15	9
13 - 18 gadi	27	13

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

Pētījuma C sadaļā 153 bērni ar domājamu infekciju, kas pēc SIRS kritērijiem un infekcijas smaguma pakāpes iedalīti 3 grupās: (i) pacienti ar infekciju bez SIRS (n=36), (ii) sepses pacienti (n=97), (iii) smagas sepses pacienti (n=20), 0., 24. un 48. stundā tika noteikti iekaisuma marķieru HMGB1, LBP, IL-6, CRP līmeņi un leikocītu skaits.

Sākotnēji izpētīts, kādai daļai no visiem pētījuma populācijas pacientiem, tos iekļaujot pētījumā, bija izmainīts leikocītu skaits un paaugstināti iekaisuma marķieru līmeņi. 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.

Leikocītu skaita izmaiņas konstatētas tikai 60% (n=12) smagas sepses pacientu un 34% (n=33) sepses pacientu. LBP, IL-6 un CRP virs noteiktās normas bija paaugstināts

100% (n=20) smagas sepses pacientu, PCT - 90% smagas sepses pacientu, bet HMGB1 tikai 50% smagas sepses pacientu. LBP bija paaugstināts 91,8% (n=89) sepses pacientu, gandrīz 80% sepses pacientu bija paaugstināti IL-6 un CRP līmeņi. PCT bija paaugstināts tikai 45,4 % (n=44), bet HMGB1 – 56,7% (n=55) sepses pacientu. Datu apkopojums atainots 11. tabulā. Sepses pacientu vecuma grupu un leukocītu skaita izmaiņu, kā arī paaugstināta iekaisuma marķieru koncentrāciju saistība atspoguļota 12. tabulā.

11. tabula. Leukocītu skaita un iekaisuma marķieru līmeņi bērniem ar dažādas smaguma pakāpes infekcijām.

Pacientu grupa	Izmainīts leukocītu 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 sepsē (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.

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

Pacientu grupa	Izmainīts leukocītu skaits	CRP >20 µg/ml	PCT >0,5 ng/ml	IL6 >10µg/ml	LBP > 15 µg/ml	HMGB1 >2ng/ml
1 nedēļa –	25%	75%	25%	87.5%	100%	62.5%
1 mēnesis	(n=2)	(n=6)	(n=2)	(n=7)	(n=8)	(n=5)
1 mēnesis –	15,4%	69,2%	38,5%	76,9%	84,6%	46,2%
1 gads	(n=2)	(n=9)	(n=2)	(n=10)	(n=11)	(n=6)
2 - 5 gadi	30%	75%	50%	75%	87.5%	52.5%
	(n=12)	(n=30)	(n=2)	(n=30)	(n=35)	(n=21)
6 - 12 gadi	50%	93,8%	68,8%	93,8%	100%	56,3%
	(n=8)	(n=15)	(n=2)	(n=15)	(n=16)	(n=9)
13 - 18 gadi	45%	90%	30%	75%	95%	70%
	(n=9)	(n=18)	(n=6)	(n=15)	(n=19)	(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 neatšķīrās no HMGB1 līmeņa, kas noteikts pacientiem ar sepsi vai smagu sepsi (attiecīgi 2,5 ng/ml, 3,0 ng/ml un 2,0 ng/ml, $p>0,05$). Turklāt nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp HMGB1 līmeņiem sepses un smagas sepses grupās (13. tabula). Mediānais HMGB1 līmenis pacientiem ar infekciju bez SIRS statistiski nozīmīgi neatšķīrās 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 (attiecīgi mediāni 3,0 ng/ml 24. stundā un 2,2 ng/ml 48.stundā, $p=0,005$) (13. tabula).

13. 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.

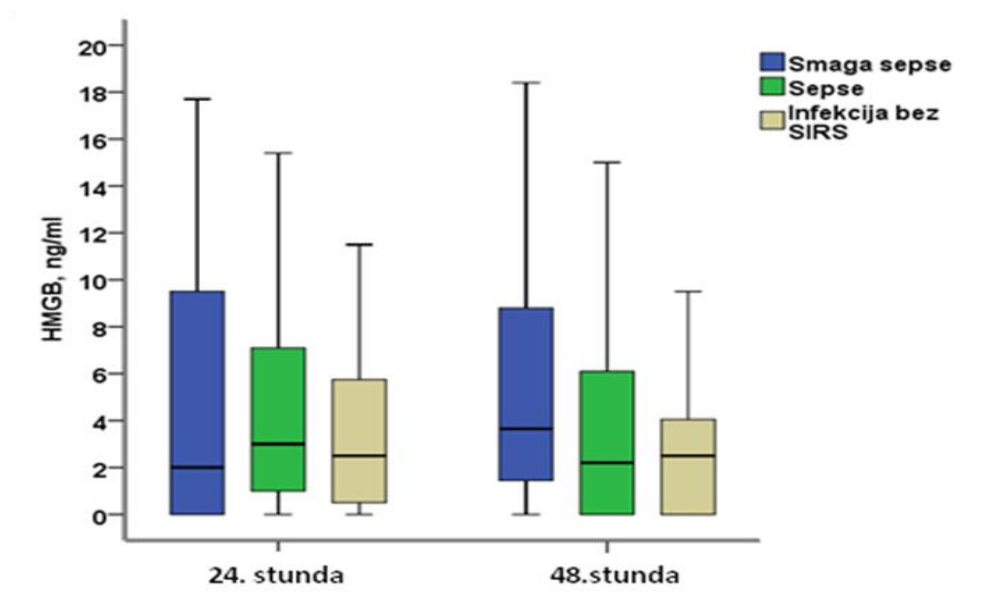
^a Kruskala – Wallisa (*Kruskal-Wallis*) tests, savā starpā salīdzināti visu trīs pacientu grupu rādītāji, kuri attiecīgi izvietoti tabulas kolonnās.

^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 (11. attēls), kur uz vertikālās ass attēlots iekaisuma marķiera līmenis, uz horizontālās ass - pētījuma pacientu grupas atbilstošās pētījuma stundās. *Box plot* taisnstūris ataino iekaisuma marķiera starpkvartiju 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.

11.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 µg/ml un 24,6 µg/ml, $p<0,001$) (14.tabula, 12.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 (14. tabula).

14. 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	<0,001
Starpkvartīļu izkliede	8,7-26,0	17,9-39,2	68,0-106,6	
p-vērtība ^b		<0,001	<0,001	
Lipopolisaharīdus – saistošais proteīns (µg/ml)				
Pētījuma 24.stunda				
Mediāna	9,9	21,0	45,7	<0,001
Starpkvartīļu izkliede	5,6-17,1	13,3-31,7	39,6-74,4	
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	

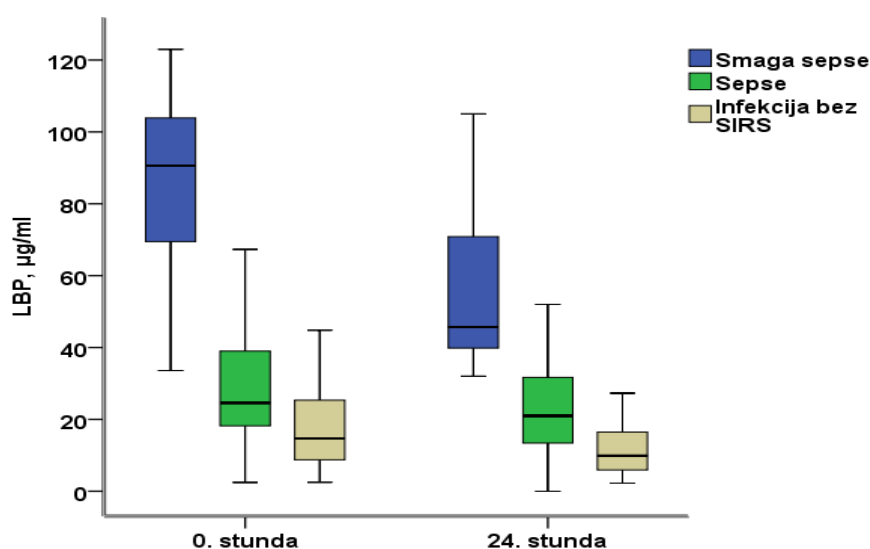
Dati norādīti kā mediānas ar starpkvartiļu izkliedi, p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

^a Kruskala – Vollisa (*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.

12.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, $p < 0,001$) (15.tabula, 13.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 (14. tabula, 13.attēls).

15. 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	

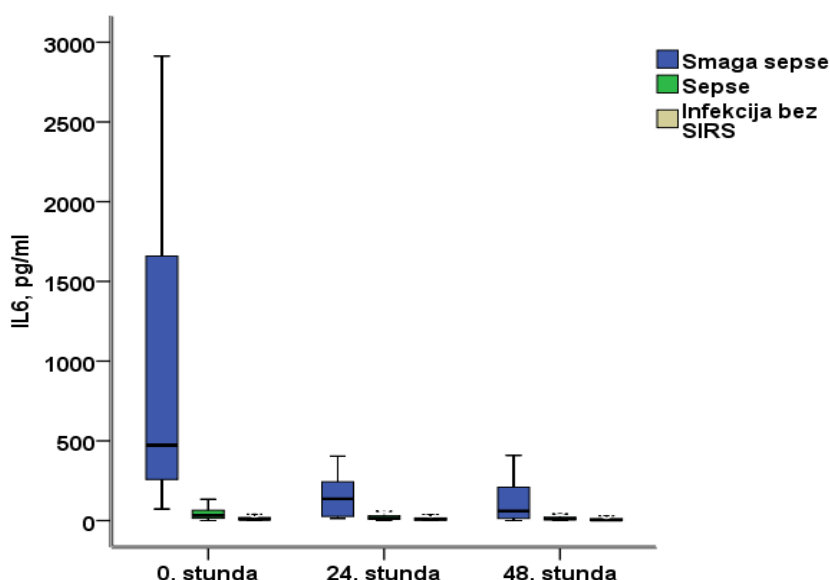
Dati norādīti kā mediānas ar starpkvartiļu izkliedi, p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

^a Kruskala – Vollisa (*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.

13.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, $p < 0,001$) (16.tabula, 14. 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 ($p < 0,001$) (16. tabula, 14. attēls).

16. 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	

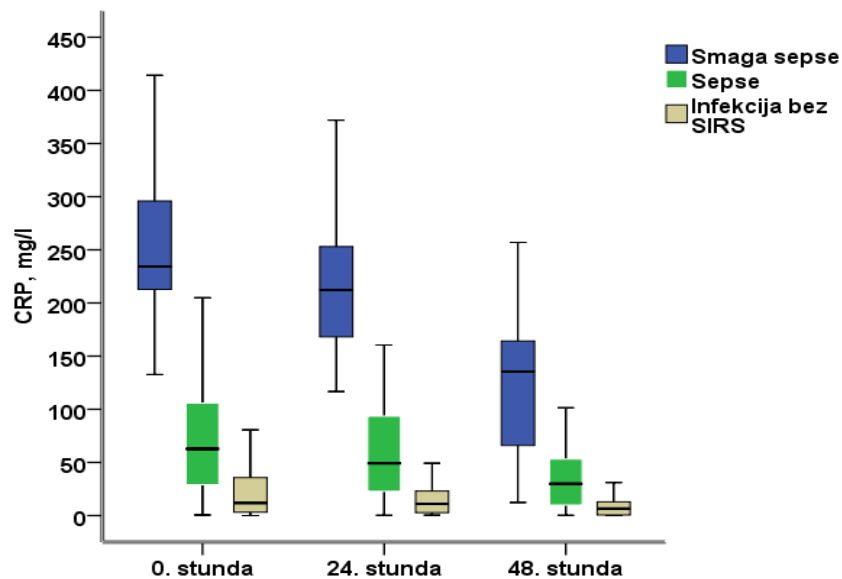
Dati norādīti kā mediānas ar starpkvartīļu izkliedi, p vērtība <0,05 uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

^a Kruskala – 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 Vilkoksona (*Wilcoxon*) tests, salīdzināti marķiera līmeņi dažādās pētījuma stundās.

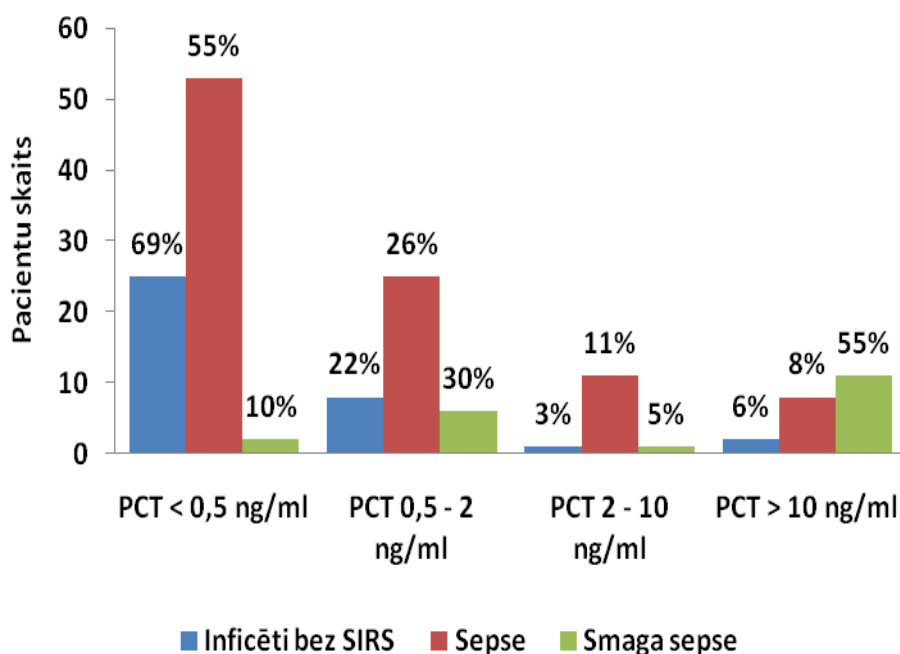
14.attēls. Iekaisuma marķiera CRP *Box plot* pētījuma pacientu grupām dažādās pētījuma stundā.



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, 5% (=1) bērnu ar smagu sepsi PCT bija robežās no 2 - 10 ng/ml, 10% (n=2) pacientu PCT bija koncentrācijā zem 0,5 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 (15.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) smagas sepses pacientu 0. stundā un 45% pacientu (n=9) 24. stundā PCT koncentrācija bija virs 10 ng/ml) (17. tabula).

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



17. 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 [106,107]. Analizējot HMGB1 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 ($r = 0,691$, $p < 0,001$) (18. tabula).

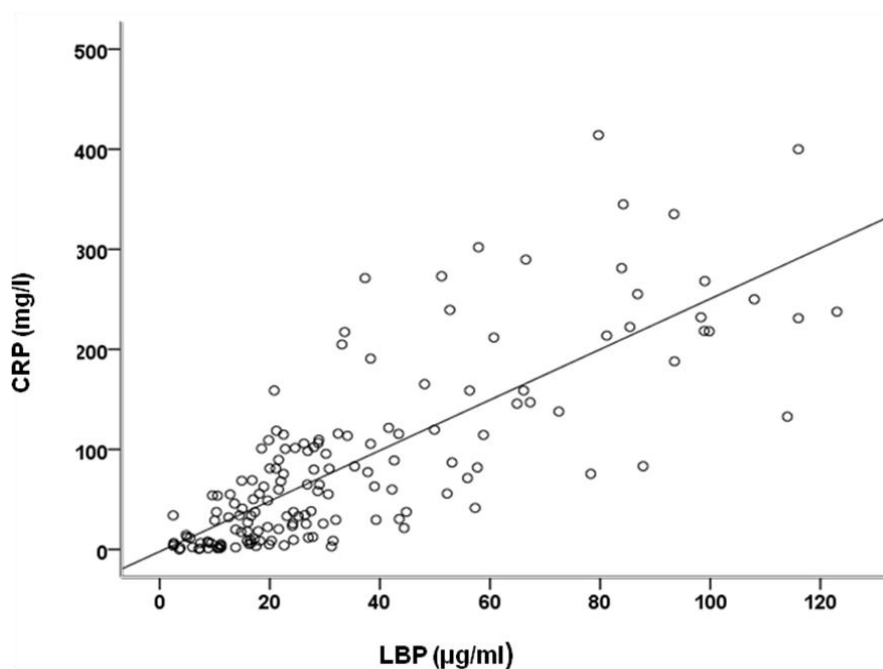
18. tabula. Korelācijas starp iekaisuma marķieriem HMGB1, LBP, IL-6 un CRP bērniem ar infekcijām.

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

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

Punktu diagrammas grafikā (16. 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: $CRP \text{ līmenis} = LBP \text{ līmenis} * 2,53 - 2,08$

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

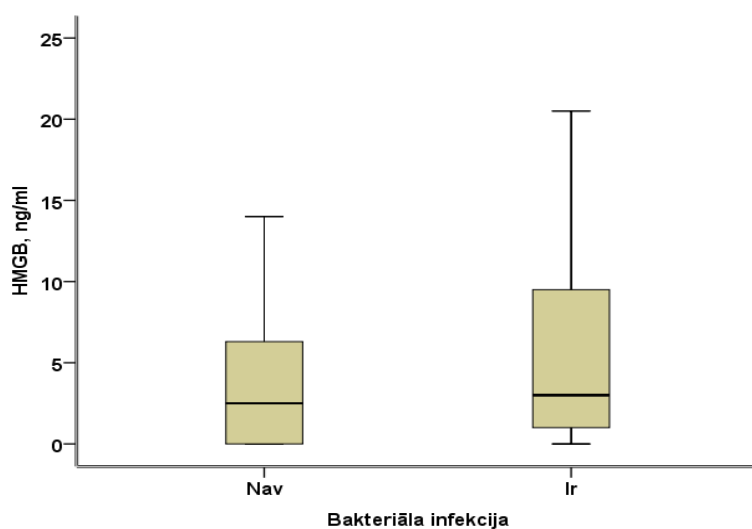


2. Iekaisuma marķieru raksturojums pacientiem ar un bez bakterēmijas.

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

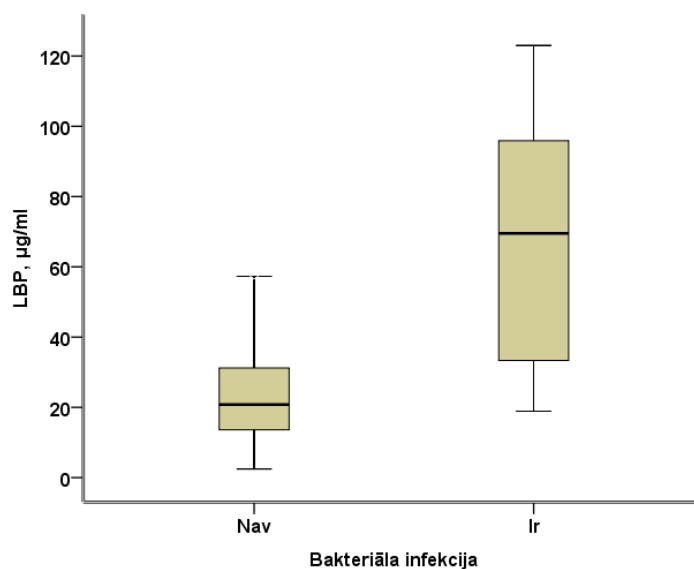
Pētījuma populācijā pētījuma 0. stundā netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība starp HMGB1 līmeņiem bērniem ar un bez bakterēmijas, attiecīgi HMGB1 mediānās vērtības bija 3,0 ng/ml un 2,5 ng/ml (19. tabula, 17. attēls).

17. attēls. Iekaisuma marķiera HMGB1 *Box plot* pacientiem ar un bez bakterēmijas.



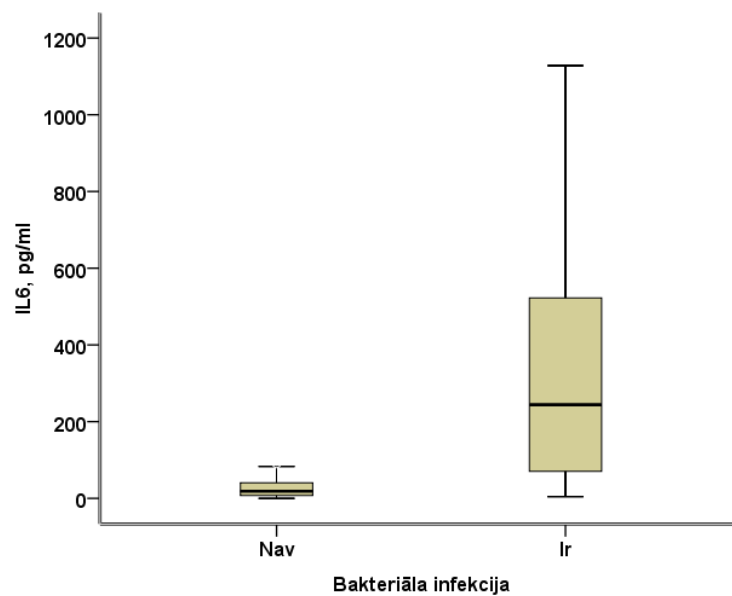
Mediānais LBP līmenis bija statistikai nozīmīgi augstāks pacientu grupai ar bakterēmiju nekā pacientiem bez bakterēmijas, attiecīgi 69,5 $\mu\text{g/ml}$ un 20,8 $\mu\text{g/ml}$ (19. tabula, 18. attēls).

18. attēls. Iekaisuma marķiera LBP *Box plot* pacientiem ar un bez bakterēmijas.



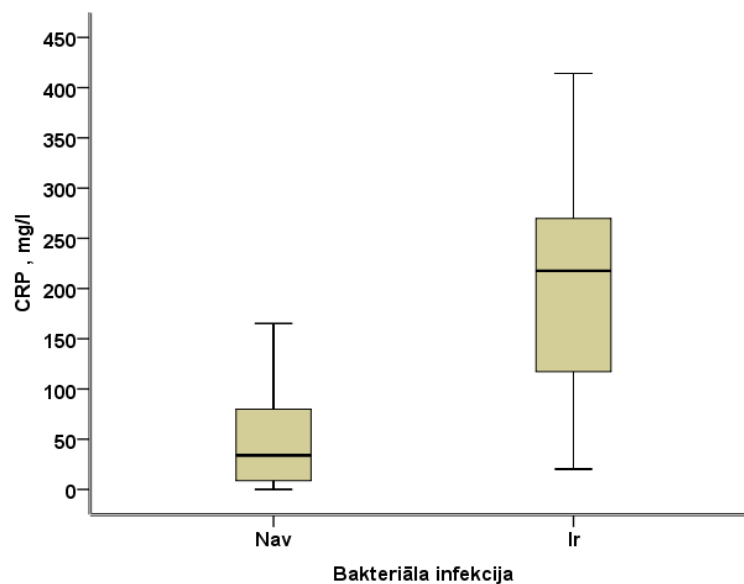
IL-6 mediānais līmenis statistiski nozīmīgi atšķīrās starp pacientiem ar bakterēmiju (244,0 pg/ml) un pacientiem bez bakterēmijas (18,6 pg/ml) (19. tabula, 19. attēls).

19. attēls. Iekaisuma marķiera IL-6 *Box plot* pacientiem ar un bez bakteriēmijas.



CRP līmeņi bija statistiski nozīmīgi augstāki pacientiem ar bakteriēmiju (217,7mg/l), salīdzinot ar pacientiem bez bakteriēmijas (34,0 mg/l)($p < 0,001$) (19. tabula, 20. attēls).

20. attēls. Iekaisuma marķiera CRP *Box plot* pacientiem ar un bez bakteriēmijas.



19. 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) (20.tabula).

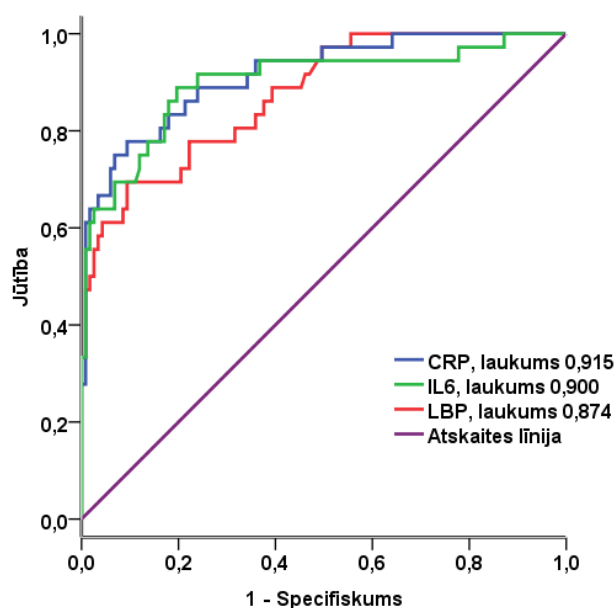
20. tabula. PCT līmeņi bērniem ar un bez bakterēmijas.

PCT koncentrācija	Pacienti bez bakterēmijas (n=117)	Pacienti ar bakterēmiju (n = 36)
< 0,5 ng/ml	65% (76)	11% (4)
0,5 – 2 ng/ml	23% (27)	33% (12)
2 – 10 ng/ml	6% (7)	17% (6)
> 10 ng/ml	6% (7)	39% (14)

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) (21.attēls).

21.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 27,0µg/ml. CRP *cut-off* līmenis ar 80,6% jutību un 82,1% specifiskumu bija 99,5 mg/l (21. tabula).

21. 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

Diskusija

Bērnu SIRS un sepses pētniecībai veltīto pētījumu klāsts nav īpaši plašs. Domājams, ka tas ir saistīts ar tikai relatīvi nesen pieņemtām, tieši uz bērniem attiecināmām SIRS un sepses definīcijām, kā arī ar joprojām apgrūtinātu pētījumu veikšana bērnu populācijā ētisku apsvērumu dēļ.

Bērnu populācijā vispār nav veikts neviens pētījums par sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma prevalenci bērniem ar temperatūras izmaiņām. 2007. gadā veiktajā pētījuma B sadaļā, skrīnējot visus BKUS ārstētos bērnus divos nejaušināti izvēlētos laika punktos, konstatētā SIRS prevalence stacionāra slimnieku vidū bija $7\pm 1,6\%$, bet bērniem ar drudzi SIRS prevalence bija $72\pm 9,2\%$, kas norāda uz augstu risku smagi noritošu slimību attīstībai. Bērnu populācijā veikts tikai viens pētījums, kurā dažādu etioloģisko faktoru izraisīts SIRS (tai skaitā trauma, apdegumu) konstatēts 68% bērnu, kuri ārstēti intensīvās terapijas nodaļā [16]. Vismaz divi SIRS kritēriji novēroti 68% pacientu pieaugušo populācijā trīs intensīvās terapijas un trīs vispārējās terapijas nodaļās [17]. Japānā SIRS prevalence pieaugušo intensīvās terapijas nodaļā sasniedz 84% pacientiem ar infekciju [18]. Kanādā SIRS diagnosticēts 82% pacientu ar drudzi, kas stacionēti ārstēšanai slimnīcā [20]. Citā pētījumā pat 95% pacientu pieaugušo vecumā, kuri stacionēti ar pirmreizēju drudzi vispārējās internās medicīnas klīnikā, konstatēts SIRS [184]. Kopumā tomēr rezultāti nav salīdzināmi atšķirīgo pētījuma dizainu un dažādo pētīto populāciju dēļ.

Astoņiem procentiem B sadaļā iekļauto SIRS pacientu attīstījās sepse, 5% - smaga sepses, bet 2% - septisks šoks. Bērnu populācijā ir veikts tikai viens pētījums, kurā analizēti dati par intensīvās terapijas nodaļas pacientiem; šajā pētījumā 23% pacientu ar SIRS attīstījās sepse, 4% - smaga sepses, 2% - septisks šoks [20]. Savukārt pētījumā, kurā iekļauti pieaugušo vecuma SIRS pacienti gan no trīs intensīvās terapijas, gan trīs vispārējās terapijas nodaļām, 26% gadījumu pacientiem attīstījās sepse, 18% - smaga sepse un 4% - septisks šoks [17]. Visumā pētījuma B sadaļas dati korelē ar rezultātiem no pētījumiem, kuri veikti vispārējās terapijas nodaļu populācijā un kuros novērots, ka smaga sepse attīstās 2-3% pacientu un septisks šoks - 8% pacientu ar SIRS [18,19]. Šāda korelācija izskaidrojama ar pētījuma B sadaļas

pacientu populāciju – pētījumā iekļauti bērni no dažāda profila BKUS nodaļām, tikai 8% no kopējā pētījumā iekļauto pacientu skaita tika ārstēti intensīvās terapijas nodaļā.

Pētījuma B sadaļā bērniem sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu atbilstoši starptautiskās vienošanās konferences definīcijai 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% (n=33) gadījumu, tahikardija virs 2 SD no vecuma normas bija 15% (n=10) pacientu. Vienīgajā pētījumā, kurā izvērtēti SIRS apstiprinošie kritēriji bērnu populācijā, visbiežāk novērota drudža un tahikardijas kombinācija (85% gadījumu), leikocītu skaita izmaiņas kombinācijā ar drudzi novērotas 77% pacientu, bet elpošanas frekvences izmaiņas virs 2 SD no vecuma normas – 47,5% gadījumu [16]. Atšķirīgie rezultāti abos pētījumos, iespējams, būtu skaidrojami ar dažādo pētāmo subjektu skaitu - attiecīgi 66 un 388 pacienti.

Pētījuma B sadaļas dati sakrīt ar cita literatūras avota datiem attiecībā uz vecuma grupu, kura ir vairāk predisponēta uz SIRS un sepses attīstību – mūsu pētījumā 38% (n= 22) bērnu bija vecuma grupā no 2 līdz 5 gadiem, literatūrā minētais biežākais vidējais vecums bija 24 mēneši [16]. ASV augstākā sepses incidence vērojama bērniem vecumā līdz 1 mēnesim [16]. Atšķirīgās veselības aprūpes organizācijas dēļ (Latvijā bērnu līdz 7 dienu vecumam aprūpe galvenokārt norit dzemdību iestādēs), pētījuma B sadaļā šāda vecuma bērni netika iekļauti, jo pacienti neatbilda pētījuma ieslēgšanas kritērijiem. BKUS SIRS un sepses pacientiem nebija atšķirības dzimumu starpā, kas arī sakrīt ar literatūras datiem [17].

Analizējot B sadaļas datus, kopumā jāvērtē, ka SIRS un sepses pacientu klīniskā atpazīšana ambulatorā etapā un BKUS ir zema. Sepses pacienti stacionēti BKUS tikai 2,9. slimības dienā, turklāt pacienti nav stacionēti statistiski nozīmīgi agrāk par tiem pacientiem, kuriem nebija sepses. Jau esot BKUS, nevienam no pētījumā iekļautiem pacientiem medicīnas dokumentācijā nebija fiksēta SIRS vai sepses diagnoze, nevienam pacientam nebija ņemti asins uzsējumi. Tikai 40 % bērnu, kuru klīniskais stāvoklis pēc Starptautiskās bērnu sepses vienošanās konferences

definīcijas atbilda diagnozei „sepsē”, tika ārstēti intensīvās terapijas nodaļā. Starptautiskās sepses ārstēšanas vadlīnijas un pētījumi pierāda, ka mirstība sepses dēļ pieaug, ja laicīgi netiek atpazītas sepses sākuma klīniskās izpausmes, kā arī, ja pacients sepses sākuma atrodas tālāk no intensīvās terapijas nodaļas un nesaņem atbilstoši agresīvu terapiju [10,11,15, 68, 69].

Pētījuma C sadaļā, kurā iekļauti pacienti ar domājamu infekciju un pētīta iekaisuma marķieru nozīme agrīnā sepses un bakterēmijas diagnostikā, iegūtie rezultāti liecina, ka iekaisuma marķieru LBP, IL-6 un CRP līmeņi bērniem ir atkarīgi no infekcijas smaguma pakāpes. Turklāt šos iekaisuma marķierus var izmantot bakterēmijas pacientu identificēšanai, jo to līmeņi atšķiras bērniem ar bakterēmiju vai bez tās.

Veicot literatūras apskatu, secināts, ka sepses un bakterēmijas biomarķieru pētījumu bērnu populācijā iepriekš nav bijis īpaši daudz. Salīdzinoši vairāk bērniem pētīts CRP un IL-6, procalcitonīnam veltīto pētījumu skaits ir neliels, savukārt LBP bērniem pētīts tikai dažos pētījumos, bet HMGB1 bērnu populācijā vispār nav pētīts. Līdz šim pētījumi bērniem veikti ļoti ierobežotā populācijā – galvenokārt jaundzimušo vecuma pacientiem, kuriem analīžu rezultātus var ietekmēt dažādi fizioloģiski stāvokļi, kā arī ļoti smagi slimu pacientu populācijās, kuri tiek ārstēti intensīvās terapijas nodaļās. Pētījuma C sadaļā iekļauti bērni no visām vecuma grupām ar dažādas etioloģijas un smaguma pakāpes infekcijām, kuri ārstēti dažādās slimnīcas nodaļās. Var uzskatīt, ka pētījuma C sadaļā iekļautie pacienti reprezentē „vidējo” slimnīcas pacientu kontingentu, ar kuru ikdienas darbā sastopas katrs pediatrs. Līdz ar to pētījumā iegūtiem rezultātiem piemērojama arī vairāk praktiska nozīme un pielietojums klīniskā darbā.

Pētot iekaisuma marķieru spēju noteikt iespējamus bakterēmijas pacientus, mūsu mērķis bija paātrināt iespējamo bakterēmijas pacientu identificēšanu, jo ikdienas praksē bakterēmijas diagnostika, atklājot patogēnu asins straumē, vēl aizvien nav pilnvērtīga, rezultāti sagaidāmi pēc 48 – 72 stundām, atbildes mēdz būt maldīgi negatīvas. Arī klīniskā praksē vērojama dažāda pieejam iespējamiem bakterēmijas pacientiem: tā variē no nepamatoti ieilgušas asins uzsējumu atbildes

nogaidīšanas un novēlotas atbilstošas terapijas uzsākšanas līdz nepārdomātai antibakteriālās terapijas lietošanai pacientiem bez bakteriālas etioloģijas slimībām. Bez bakterēmijas diagnostikas „zelta standarta” – asins uzsējuma, iespējams, tieši iekaisuma marķieri varētu paātrināt bakterēmijas pacientu identificēšanu. Pētījuma C sadaļā tika iekļauti pacienti ar pierādītu bakterēmiju un arī pacienti ar augstu bakterēmijas iespējamību. Pacientu ar augstu bakterēmijas iespējamību iekļaušana šajā pacientu grupā varēja radīt zināmu pētījuma pacientu grupas heterogenitāti, ko zināmā mērā var vērtēt arī kā pētījuma trūkumu.

Visnesenākais un mazāk pētītais no iekaisuma marķieriem, kuri analizēti pētījuma C sadaļā, ir HMGB1. Līdz šim publicētie dati par HMGB1 pacientiem ar infekcijām ir diezgan atšķirīgi, marķieris pētīts samērā nelielām pacientu grupām un galvenokārt kritiski slimiem pacientiem. HMGB1 bērnu populācijā līdz šim vispār nav pētīts. Viens no līdzšinējiem skaidrojumiem par iegūtajiem atšķirīgajiem rezultātiem pieaugušo populācijā varētu būt dažādas diagnostikas metodes, kas tiek lietotas pētījumos HMGB1 noteikšanai – *Western blot* un *ELISA*. Lietojot *Western blot* metodi, iegūtie HMGB1 līmeņi variē no 84 ng/ml līdz pat 340 ng/ml [157,163,163]. Lietojot *ELISA* metodi, iegūtie HMGB1 līmeņi ir daudz zemāki: pētījumā, kurā iekļauti pacienti ar dažādas smaguma pakāpes infekcijas slimībām un HMGB1 līmenis noteikts ar *ELISA* metodi, mediānais HMGB1 līmenis bija 4,5 ng/ml [160], bet citā pētījumā inficētiem pacientiem mediānais HMGB1 līmenis, kas noteikts ar *ELISA* metodi, bija 7,7 ng/ml [187]. Pētījuma C sadaļā, lietojot *ELISA* metodi, mediānie HMGB1 līmeņi dažādu grupu pacientiem dažādās pētījuma stundās bija robežās no 2,0 – 3,7 ng/ml.

Pētot HMGB1 līmeņus inficētiem pacientiem bez sepses, Dānijas pētnieks *Gaini* ar kolēģiem vienā savā pētījumā norāda mediāno HMGB1 līmeni 2,41ng/ml [161], bet otrā pētījumā mediāno HMGB1 līmeni 3,4 ng/ml [188]. Iegūtie rezultāti ir samērā tuvi pētījuma C sadaļas rezultātiem – pacientiem ar infekciju bez SIRS mediānais HMGB1 līmenis ir 2,5 ng/ml. Savukārt pētot HMGB1 līmeni pacientiem ar sepsi, pētījuma C sadaļā mediānais HMGB1 līmenis ir 3,0 ng/ml, kas ir samērā tuvs rezultātiem no *Gaini* un kolēģu veiktajiem pētījumiem – attiecīgi 4,3 ng/ml un 2,24

ng/ml [161, 188]. Līdzīga atrade, iegūta arī, salīdzinot C sadaļas rezultātus ar dāņu kolēģu rezultātiem attiecībā uz HMGB1 līmeņiem smagas sepses un septiska šoka pacientiem (attiecīgi 2,0 ng/ml pētījuma C sadaļā un 2,18 ng/ml kolēģu pētījumā) [161]. Var secināt, ka pētījuma C sadaļas rezultāti sakrīta ar atradi pieaugušo populācijā, kur HMGB1 līmenis statistiski ticami neatšķīrās starp pacientiem ar infekciju bez SIRS un sepses pacientiem, kā arī starp sepses un smagas sepses pacientu grupām [161, 188]. Pētījumos pieaugušo populācijā attiecīgi bija iekļauti 194 un 185 pacienti.

Pētījumā netika atrasta korelācija starp HMGB1 un kādu citu no pētītajiem iekaisuma marķieriem, šāda atrade bija arī abos iepriekš apskatītajos pētījumos [161, 188].

Pētījuma C sadaļā, pētot HMGB1 līmeņus dinamiskā pētījuma 24. un 48. stundā, statistiski nozīmīga HMGB1 līmeņa samazināšanās 48. stundā vērota sepses grupas pacientiem; smagas sepses un inficētu pacientu bez SIRS grupās statistiski nozīmīgs HMGB1 līmeņa samazinājums netika novērots. Tikai vienā pētījumā sekots līdz HMGB1 dinamikai 144 stundu periodā pacientiem ar sepsi, smagu sepsi un septisku šoku [164]. Statistiski nozīmīgs HMGB1 līmeņu izmaiņas dinamiskā 144 stundu periodā šajā *Sunden – Cullberg* un kolēģu pētījumā netika konstatētas. Jāpiebilst, ka *Sunden – Cullberg* pētījumā pacientu grupas netika izdalītas atsevišķi pēc infekcijas smaguma pakāpes, kopumā novēroti 64 pieaugušo pacienti. Daļēji atšķirīgie rezultāti, iespējams, skaidrojami ar pacientu grupu nediferencēšanu *Sunden – Cullberg* pētījumā, atšķirīgiem pacientu vecumiem, kā arī ar C sadaļas pētījuma protokolu, kurā pacientu novērojuma laiks bija 48 stundas.

Tikai vienā pētījumā pieaugušo populācijā pētīta HMGB1 spēja diferencēt bakterēmijas pacientus. Pētījumā HMGB1 līmeņi atšķīrās starp pacientiem ar vai bez bakterēmijas [188]. Pētījuma C sadaļā mediānais HMGB1 līmeņi nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgi starp pacientu grupām ar un bez bakterēmijas. Atšķirīgie rezultāti, iespējams, izskaidrojami ar vecumu atšķirībām pacientu populācijās.

Lipopolisaharīdus saistošais olbaltums (LBP) ir salīdzinoši nesen atklāts proteīns, kura līmenis paaugstinās grampozitīvu un gramnegatīvu baktēriju izraisītu infekciju gadījumos gan pieaugušajiem, gan bērniem. Bērnu populācijā LBP veiktā pētījumu skaits nav liels, tajos galvenokārt iekļauti jaundzimušo vecuma bērni, kuru slimības gaita vērtēta kā ļoti smaga.

Pētījuma C sadaļas rezultāti demonstrē statistiski nozīmīgu atšķirību starp mediāniem LBP līmeņiem sepses un smagas sepses pacientiem (attiecīgi 24,6 µg/ml un 90,6 µg/ml), kā arī starp mediāniem LBP līmeņiem pacientiem ar infekciju bez SIRS un sepses pacientiem (attiecīgi 14,7 un 24,6 µg/ml, $p < 0,001$). Šāda atrade sakrīt ar rezultātiem no trim pētījumiem, kas veikti pieaugušo populācijā un kuros salīdzināti LBP līmeņi tādās pašās pacientu grupās [10, 138, 188].

Pētījuma C sadaļā LBP mediānais līmenis sepses pacientu grupā bija 24,6 µg/ml, kas ir pietuvināti rezultātiem no *Pavcnik-Arnol* un kolēģu [141] pētījuma bērniem, kurā iekļauti 60 bērni ar domājamu infekciju, galvenokārt vecumā līdz 48 stundām. Šajā pētījumā mediānais LBP līmenis bērniem ar sepsi bija 27,1 µg/ml. Pētījumos pieaugušo populācijā pacientiem ar sepsi mediānais LBP līmenis attiecīgi bija 33,5 µg/ml [161] un 63,3 µg/ml [188]. Smagas sepses pacientiem pētījuma C sadaļā mediānais LBP līmenis bija 90,6 µg/ml, kas ir pietuvināts LBP līmenim smagas sepses pieaugušo pacientiem – 88,7 µg/ml [188]. Bērnu populācijā LBP līmenis smagas sepses pacientiem nav pētīts.

LBP līmenis pētījuma 24. stundā, salīdzinot ar pētījuma 0. stundu, statistiski ticami samazinājās visās trīs C sadaļas inficēto pacientu grupās, turklāt visizteiktākā (par 49,5%) LBP līmeņa samazināšanās bija smagas sepses pacientu grupā (attiecīgi no 90,6 µg/ml 0. stundā uz 45,7 µg/ml 24. stundā). Turklāt LBP līmenis statistiski ticami pētījuma 24. stundā samazinājās 95% smagas sepses pacientu ($n=19$). Līdz šim LBP līmeņa dinamika atsevišķos laika punktus nav analizēta nevienā pētījumā, bet, ņemot vērā pētījuma C sadaļā iegūtos rezultātus, var izteikt pieņēmumu, ka LBP varētu izmantot sepses pacientu klīniskā stāvokļa monitorēšanai dinamikā un antibakteriālās terapijas atbilstības izvērtēšanai.

C sadaļā iekļautiem pacientiem tika atrasta cieša korelācija starp LBP un CRP līmeņiem ($r=0,783$, $p<0,001$) un laba korelācija starp LBP un IL-6 līmeņiem ($r=0,702$, $p<0,001$). Līdzīgi rezultāti iegūti pieaugušo populācijā, kur atrasta cieša korelācija starp LBP un CRP ($r=0,842$, $p<0,0001$) [138] un laba korelācija starp LBP un IL6 ($r=0,568$, $p<0,0001$ un $r=0,64$, $p<0,0001$) [138, 188]. Iegūtie rezultāti būtu ņemami vērā izstrādājot iespējamo iekaisuma marķieru komplektu agrīnai sepses diagnostikai.

Salīdzinot LBP līmeņus pacientiem ar un bez bakterēmijas, starp pētījuma populācijas grupām atrasta statistiski nozīmīga atšķirība. Mediānais LBP līmenis pacientiem bez bakterēmijas bija $20,8 \mu\text{g/ml}$, bet ar bakterēmiju – $69,5 \mu\text{g/ml}$. Statistiski nozīmīga atšķirība starp šādu pacientu grupām pierādītā arī pētījumā, kas veikts pieaugušo populācijā [188]. Bērniem ar invazīvām bakteriālām infekcijām LBP līmenis pētīts tikai vienā pētījumā [143], kurā iekļauti 39 bērni vecumā no 2 mēnešiem līdz 17 gadiem; 19 bērniem bijusi asins straumes infekcija, 20 bērniem – meningīts. Pētījumā netika iekļauti bērni bez bakterēmijas. Bērniem ar asins straumes infekciju mediānais LBP līmenis bija $35,9 \mu\text{g/ml}$, bet bērniem ar meningītu $54,9 \mu\text{g/ml}$. Kopumā var teikt, ka pētījuma C sadaļā iegūtie rezultāti ir pietuvināti vienīgam bērnu populācijā veiktam pētījumam, un iespējamās atšķirības skaidrojamas ar dažādiem infekciju izraisītājiem abos pētījumos, ar nehomogēno bakterēmijas pacientu populāciju pētījuma C sadaļā un atšķirīgo pacientu sadalījumu pēc infekcijas lokalizācijas otrā pētījumā.

Nosakot LBP spēju identificēt bakterēmijas pacientus, pētījuma C sadaļā LBP ROC analizē ar AUC vērtību $0,874$ (95% ticamības intervāls $0,81 - 0,94$) demonstrēja labu spēju atklāt pacientus ar bakterēmiju, kas saskan ar rezultātiem no cita *Pavcnik-Arnol* un kolēģu pētījuma [144], kurā LBP AUC vērtības bakteriālas sepses diagnostikai bija $0,82$ vecākiem bērniem, $0,93$ jaundzimušiem vecumā pēc 48 h un $0,97$ jaundzimušiem vecumā līdz 48 h. Pieaugušo populācijā LBP *Gaini* un kolēģu pētījumā [188] veiktā ROC analizē ar AUC vērtību $0,74$ neuzrādīja pilnvērtīgu spēju identificēt bakterēmijas pacientus.

Pētījumā, diagnosticējot bakterēmiju un lietojot *cut-off* līmeni 27,0 µg/ml, LBP jutība bija 80,6% un specifiskums 64,1%, kas pietuvināts LBP *cut-off* līmenim 20 µg/ml ar 91% jutību un 85% specifiskumu *Pavcnik-Arnol* pētījumā [141] jaundzimušajiem vecumā līdz 48 h un *cut-off* līmeni 13,3 mg/l bērniem lielākā vecumā.

Interleikīns 6, salīdzinot ar LBP un HMGB1, ir senāk un plašāk pētīts iekaisuma marķieris, kas pieder citokīnu klasei, kas ir vieni no galvenajiem mediatoriem bakteriālas infekcijas un sepses patoģenēzes procesā. Salīdzinot ar iepriekšējiem iekaisuma marķieriem, IL-6 ir plašāk pētīts bērniem ar infekcijām, tomēr pētījumi galvenokārt veikti jaundzimušo populācijā, liels nav arī pētījumos iekļauto pacientu skaits. Veidojot pētījuma C sadaļas izslēgšanas kritērijus, vērā ņemts, ka ir pierādīta IL-6 līmeņa paaugstināšanās autoimūnu slimību, kā arī traumu un pankreatīta inducēta sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma gadījumā.

Pētījuma C sadaļā tika atklāta statistiski nozīmīga atšķirība starp mediāniem IL-6 līmeņiem smagas sepses un sepses pacientiem (attiecīgi 472,5 pg/ml un 32,1 pg/ml) un starp mediāniem IL-6 līmeņiem pacientiem ar infekciju bez SIRS un sepses pacientiem (attiecīgi 32,1 pg/ml un 8,9 pg/ml). Līdzīgi rezultāti iegūti pētot IL-6 līmeņus līdzīgās pacientu grupās gan pieaugušo [138,188, 189,190,191], gan bērnu populācijās [152, 154].

Pētījuma C sadaļā iegūtais mediānais IL-6 līmenis smagas sepses pacientiem bija 472,5 pg/ml ar starpkvartīlu izkliedi no 242,1 pg/ml līdz 1738,6 pg/ml. Citos pētījumos IL-6 līmenis smagas sepses pacientiem bija mediāni no 120 pg/ml līdz 199,3 pg/ml [138, 188], bet septiska šoka pacientiem – mediāni 6117 pg/ml [188]. Pētījuma C sadaļā noteiktais mediānais IL-6 līmenis smagas sepses pacientiem - 472,5 pg/ml atrodas starp citos pētījumos iegūtiem IL-6 rezultātiem smagas sepses un septiska šoka pacientiem (attiecīgi 120 – 199,3 pg/ml un 6117 pg/ml). To varētu izskaidrot ar dažādo pacientu klasifikāciju – C sadaļā smagas sepses pacientu grupā iekļauti arī bērni ar septisku šoku, kuri netika izdalīti atsevišķā grupā nelielā pacientu skaita dēļ. Pētījuma C sadaļas septiska šoka pacientiem IL6 līmenis pētījuma 0. stundā attiecīgi bija 5000 pg/ml, 2913 pg/ml un 2437 pg/ml.

Pētot IL-6 līmeņa izmaiņas dinamikā, pētījuma 24. stundā, salīdzinot ar pētījuma 0. stundu, IL-6 līmenis izteikti mazinājās (par 71%) smagas sepses pacientu grupā (mediāni no 472,5 pg/ml 0. stundā uz 136,5 pg/ml 24. stundā; $p < 0,001$). Salīdzinoši LBP līmenis C sadaļā iekļautiem smagas sepses pacientiem 24. stundā samazinājās par 49,5%, bet CRP līmenis - par 9,4%. Vienīgajā pētījumā, kur IL-6 vērtēts dinamikā bērnu populācijā, pētījuma 24. stundā konstatēts IL-6 līmeņa samazinājums sepses pacientiem par 57% [141].

C sadaļas pacientiem IL-6 līmenis labi korelēja ar LBP ($r = 0,702$, $p < 0,001$) un CRP ($r = 0,691$, $p < 0,001$). Rezultāti daļēji saskan ar datiem no citiem pētījumiem, kur vienā pētījumā atrasta laba korelācija starp IL-6 un LBP ($r = 0,568$, $p < 0,0001$) un vāja korelācija starp IL-6 un CRP [138]. Citā pētījumā atrasta vāja korelācija starp IL-6 un LBP ($r = 0,29$, $p < 0,001$) [188]. Jāņem vērā, ka abi pētījumi veikti pieaugušo populācijā, tāpēc iespējamās atšķirības ar C sadaļas rezultātiem. Bērnu populācijā IL-6 korelācijas ar citiem marķieriem pacientiem ar infekcijām nav pētītas.

Pētījuma populācijā tika atrasta statistiski ticama atšķirība starp IL-6 līmeņiem pacientiem ar un bez bakterēmijas, attiecīgi mediāni 244,0 pg/ml un 18,6 pg/ml. Pētījuma rezultāti ir pietuvināti datiem, kas iegūti, veicot pētījumu tādās pašās pacientu grupās pieaugušo populācijā - attiecīgi IL-6 pacientiem ar bakterēmiju bija 211 pg/ml un 50,3 pg/ml pacientiem bez bakterēmijas [138]. Bērniem IL-6 līmenis nav pētīts pacientu populācijā, kas izvērtēta pēc bakterēmijas klātbūtnes.

C sadaļas pacientiem bakterēmijas diagnostikai ar 80,6% jutību un 82,9% specifiskumu tika noteikts IL-6 *cut-off* līmenis, kas bija 61,4 pg/ml. Bērniem IL-6 *cut-off* līmeņi pētīti trīs pētījumos. Pētījumā, kurā iekļauti pārsvarā jaundzimušie [141], noteiktais IL-6 *cut-off* līmenis bakteriālas sepses diagnostikai bija 43,2 pg/ml ar jutību 55% un specifiskumu 78%. Otrā pētījumā, kurā iekļauti tikai jaundzimušie, optimālais IL-6 *cut-off* līmenis bija 32 pg/ml [152]. Pētījumā, kurā iekļauti 133 bērni vecumā no 7 dienām līdz 36 mēnešiem, IL-6 *cut-off* līmenis smagas bakteriālas infekcijas noteikšanai bija 50 pg/ml ar jutību 79% un specifiskumu 66% [192].

Gaini un kolēģu pētījumā [188] bakterēmijas diagnostikai pieaugušo populācijā, noteiktā IL-6 *cut-off* vērtība bija 94,6pg/ml ar 79,4% jutību un 67,5% specifiskumu.

Pētījuma C sadaļā noteiktais IL-6 *cut-off* līmenis vērtējams kā esošs pa vidu rezultātiem, kas iegūti četros iepriekš apskatītajos pētījumos. Tomēr jāatzīmē, ka pētījuma C sadaļā pielietotā testa jutība *cut-off* līmeņa noteikšanai, ir augsta – 80,6% (vienā bērnu populācijā veiktā pētījumā tā bija tikai 55%), arī C sadaļā iegūtais IL-6 testa specifiskums bija augsts (82,9%). C sadaļā iegūtā testa jutība un specifiskums nosakot optimālo Interleikīna 6 *cut-off* līmeni, vērtējami kā augsti un līdz ar to atbilstoši 2004. gadā definētiem ideālā iekaisuma marķiera klīniskiem kritērijiem, kuros definēts, ka diagnostiskam marķierim jābūt ar augstu jutību, lai atklātu slimos pacientus, un ar labu specifiskumu, lai atsijātu veselos pacientus [168].

C sadaļā, veicot ROC analīzi, IL-6 ar AUC vērtību 0,900 (95% ticamības intervāls 0,83 – 0,97), uzrādīja labu spēju identificēt bakterēmijas pacientus. Iegūtais rezultāts bija pietiekami tuvs rezultātiem no pētījuma, kurā bija iekļauti 82 bērni ar akūtu apendicītu ar vai bez bakteriālas izcelsmes komplikācijām un kurā noteiktā IL-6 AUC vērtība bakterēmijas pacientu diagnosticēšanai bija 0,776 [154] un rezultātiem no pētījuma, kas veikts 7 dienu līdz 36 mēnešu vecu bērnu populācijā, kur IL-6 AUC vērtība smagas bakteriālas infekcijas noteikšanai bija 0,778 [192]. Jaundzimušo populācijā veiktā pētījumā iegūtā IL-6 AUC vērtība pacientu ar bakteriālu sepsi identificēšanai bija 0,67 [141]. Pieaugušo populācijā noteiktā IL-6 AUC vērtība sepses/smagas sepses pacientu identificēšanai bija 0,87 [138].

C reaktīvais proteīns ir visilgstošāk klīniskā praksē lietotais iekaisuma marķieris, kas uzskatāms par rutīnas izmeklējumu visiem pacientiem ar aizdomām par bakteriālas izcelsmes infekciju. CRP zināms kā specifisks, bet vēlīns sepses marķieris. CRP līmenis ir izmantojams gan slimības stāvokļa, gan antibakteriālās terapijas monitorēšanai [101,102,103].

Nosakot pētījuma izslēgšanas kritērijus, ņemti vērā bērnu vecumam specifiskie fizioloģiskie stāvokļi, kā arī virkne slimību bez infekcijas klātbūtnes, kas var izraisīt CRP līmeņa paaugstināšanos.

C sadaļā iekļautiem smagas sepses pacientiem mediānais CRP līmenis bija statistiski nozīmīgi augstāks nekā sepses pacientiem (attiecīgi 234 mg/l un 62,7 mg/l) un statistiski nozīmīgi augstāks sepses pacientiem nekā pacientiem ar infekciju bez SIRS (62,7 mg/l un 12,0 mg/l), kas sakrīt ar atradi no pētījumiem gan pieaugušo, gan bērnu populācijās [100,101,103,119,193,194,195].

C sadaļas populācijā CRP līmenis dinamikā pētījuma 24. stundā smagas sepses un sepses grupas pacientiem statistiski ticami samazinājās, salīdzinot ar pētījuma 0. stundu. Smagas sepses pacientiem CRP līmenis samazinājās par 9,4% (attiecīgi no 234,4 mg/l 0. stundā uz 212,3 mg/l 24. stundā ($p < 0,001$)), kas ir salīdzinoši mazāk izteikts samazinājums nekā interleikīnam 6 (par 71%, salīdzinot pētījuma 24. un 0. stundu).

CRP korelācija ar citiem C sadaļā pētītajiem marķieriem diskusijā aplūkota jau iepriekš.

Pēdējos gados bērnu populācijā vēl aizvien samērā plaši tiek pētīta CRP spēja identificēt smagas bakteriālas izcelsmes infekcijas. Pētījuma C sadaļā iegūtie rezultāti rāda, ka bakterēmijas pacientu identificēšanai CRP kopā ar IL-6 uzrāda precīzākos rezultātus. CRP AUC vērtība bakterēmijas pacientu identificēšanai bija 0,915 (95% ticamības intervāls 0,86 – 0,97). Pētījuma C sadaļas rezultāti ir pietuvināti atradei no citiem pētījumiem, kas veikti bērnu populācijā. Tā pētījumā, kurā iekļauti 77 bērni vecumā no 1 līdz 36 mēnešiem ar drudzi, no kuriem 14 bija smaga bakteriāla infekcija (pierādīta ar pozitīvu asins kultūru vai pārliecinošu bakteriālas infekcijas perēkli) un 63 pacientiem nebija bakterēmijas, noteiktā CRP AUC vērtība bakterēmijas pacientu identificēšanai bija 0,91 [196]. Pētījumā, kurā bija iekļauti 408 bērni ar drudzi vecumā no 7 dienām līdz 36 mēnešiem, no kuriem 94 bērniem bija bakterēmija, noteiktais CRP AUC bakterēmijas pacientu identificēšanai bija 0,85

[197]. Pētot 374 bērnus līdz 3 mēnešu vecumam ar drudzi, no kuriem 88 bija bakterēmija, CRP AUC bakterēmijas pacientu noteikšanai bija 0,79 [198].

Jaunākajā pētījumā, kurā iekļauti 99 iepriekš veseli bērni ar drudzi, kuriem vēlāk attīstījās smaga bakteriāla infekcija (vecumā no 7 līdz 28 dienām), un kuri stacionēti ar mazāk nekā 12 stundu ilgu drudža anamnēzi, uzreiz pēc stacionēšanas noteiktā CRP AUC vērtība 0,78 bija zemāka nekā to nosakot atkārtoti 12 stundas pēc stacionēšanas (attiecīgi AUC 0.99), kas vēlreiz apliecina, kas CRP ir precīzs, bet vēlīns iekaisuma marķieris [199].

C sadaļā CRP *cut-off* līmenis bakterēmijas pacientu identificēšanai ar 80,6% jutību un 82,1% specifiskumu, bija 99,5 mg/l. Pētījumi par CRP *cut-off* līmeņiem bakterēmijas pacientu identificēšanai bērnu populācijā ir ļoti maz. Pētījumā, kurā veikta retrospektīva slimības gadījumu analīze, bērniem ar infekciju un pozitīvu asins uzsējumu, konstatētais CRP *cut-off* līmenis bakterēmijas pacientu identificēšanai bija 85 mg/l ar 67,6% jutību un 60,3 % specifiskumu [200]. Pieaugušo populācijā pēcooperatīvas sepses diagnosticēšanai pacientiem ar SIRS CRP *cut-off* līmenis ar 100% jutību un 80% specifiskumu bija 93mg/l [201]. Intensīvās terapijas nodaļā, sepses diagnostikai pieaugušo vecuma pacientiem ar SIRS, noteiktais CRP *cut-off* līmenis bija 90 mg/L (jutība 74%, specifiskums 85%) [202]. Tieši bakterēmijas pacientu identificēšanai pieaugušo populācijā CRP *cut-off* ar 79,4% jutību un 67,5% specifiskumu bija augstāks – 169 mg/l [188]. Tomēr vērā ņemams būtu fakts, ka pētījumi veikti pēc vecuma dažādas pacientu populācijās.

Izvēloties C sadaļas pacientiem pētīt procalcitonīnu (PCT) kā iekaisuma marķieri, tika ņemti vērā vairāki aspekti: pārliedzinoši pētījumi pieaugušo populācijā, kuros pierādīts, ka PCT līmenis korelē ar infekcijas smagumu, slimības prognozi; PCT līmeni var izmantot empīriski izvēlētas antibakteriālās terapijas monitorēšanai [125,126, 203,204,205]; izpētīta PCT augstā jutība un specifiskums gan bakterēmijas, gan sepses pacientu identificēšanā [125,126,206,207,208]. No otras puses, tieši bērnu populācijā pēdējos gados veikti vairāki pētījumi, kuros secināts, ka PCT kā iekaisuma marķierim bērnu sepses pacientu identificēšanā, tomēr trūkst precizitātes [131,132,133,134,209]. Ņemot vērā pētījuma C sadaļas veikšanas laikā pieejamās

laboratorijas aprīkojuma iespējas BKUS laboratorijā, PCT tika noteikts ar BRAHMS PCT-Q imunohromatogrāfisko testu, kas pēc būtības ir kvalitatīva metode, kur rezultāti tiek nolasīti ar references karti pēc iekrāsojuma intensitātes, un tie ir definēti sekojošās robežās: $< 0,5$ ng/ml; no $0,5$ ng/ml līdz 2 ng/ml, no 2 līdz 10 ng/ml un ≥ 10 ng/ml. Lai arī pētījuma C sadaļā noteikts, ka smagas sepses pacientu grupā pētījuma 0. stundā bija proporcionāli vairāk pacientu ar visaugstāko PCT koncentrāciju (55% ($n=11$) pacientu PCT virs 10 ng/ml), tomēr 30% ($n=6$) šīs grupas pacientu PCT bija robežās no $0,5$ ng/ml līdz 2 ng/ml, kas ir mazizteiktākā, pēc negatīvas atbildes sekojoša, PCT koncentrācija. PCT koncentrācija zem $0,5$ ng/ml jeb negatīva atbilde bija lielākai daļai sepses grupas pacientu (55% ($n=53$)) un arī lielākajai daļai pacientu ar infekciju bez SIRS (69% ($n=25$)). Šāda atrade liek apšaubīt PCT testa, kas veikts ar imunohromatogrāfisko metodi, spēju identificēt sepses pacientus no inficētu pacientu populācijas. Pētījuma 24. stundā PCT līmenis nebija statistiski nozīmīgi samazinājies smagas sepses pacientiem (attiecīgi 55% ($n=11$) 0. stundā un 45% ($n=9$) pacientu 24. stundā PCT koncentrācija bija virs 10 ng/ml). PCT līmenis virs 10 ng/ml bija statistiski biežāk sastopams pacientiem ar bakterēmiju nekā bez tās (attiecīgi 39% ($n=14$) pacientu ar bakterēmiju un 6% ($n=7$) pacientu bez bakterēmijas), tomēr otra biežākā PCT koncentrācija gan pacientiem ar, gan bez bakterēmijas bija robežās no $0,5$ līdz 2 ng/ml (attiecīgi 33% ($n=12$) pacientu ar bakterēmiju un 23% ($n=27$) pacientu bez bakterēmijas), kas tomēr rada šaubas par PCT spēju diferencēt bakterēmijas pacientus.

Pēc pētījuma C sadaļas rezultātiem jāsecina, ka ar imunohromatogrāfisko metodi veiktam PCT testam iztrūkst precizitātes bērnū ar sepsi un bakterēmiju atpazīšanā un veselības stāvokļa monitorēšanā. Jāatzīmē, ka iegūtie dati, kur rezultāti nolasāmi robežu izteiksmē, ir grūti analizējami pēc statistikas metodēm, un līdz ar to PCT testa rezultāti ir grūti salīdzināmi ar citiem pētītiem iekaisuma marķieriem. PCT testu veic laborants, iekrāsojuma intensitātes nolasīšana ir pakļauta subjektīvas interpretācijas riskam, kas neatbilst 2004. gadā definētiem ideāliem iekaisuma marķiera kritērijiem [168], kuros rekomendēta pēc iespējas automatizēta laboratorijas metožu lietošana. Lielākā daļā publicēto pētījumu PCT tiek noteikts ar

imunometrisko metodi, vairākos pētījumos, kuros salīdzināta imunometriskā metode ar imunohromatogrāfisko (kvalitatīvo) metodi, secināts, ka precīzāki rezultāti, kā arī efektīvāka klīniskā stāvokļa monitorēšana iegūstama, lietojot imunometrisko metodi; imunohromatogrāfisko metodi varētu izvēlēties inficētu pacientu skrīningam tajās slimnīcās, kurās nav pieejamas citas diagnostikas metodes [210,211,212,213].

Izmainīts leukocītu skaits virs vai zem atbilstošās bērnu vecuma normas saskaņā ar Starptautisko bērnu sepses vienošanās konferences definīciju konstatētas tikai 34% (n=33) sepses pacientu un 60% (n=12) smagas sepses pacientu. Pašreizējā pierādījumu līmenī izolēts leukocītu skaits nebūtu uzlūkojams kā pilnvērtīgs indikators bērnu ar infekciju izvērtēšanai un klīniskā stāvokļa monitorēšanai.

Savukārt jaunu un dārgu izmeklēšanas metožu ieviešana praksē veicama tikai pēc to rūpīgas zinātniskas izpētes. Tā iekaisuma marķieri HMGB1 un PCT, ja tas noteikts ar imunohromatogrāfisko (kvalitatīvo) metodi, pašreizējā pierādījumu līmenī nebūtu ieteicami agrīnai sepses diagnostikai bērniem.

Sepses un smagas sepses pacientu populācijā pētījuma C sadaļā prevalē elpceļu infekcijas. Tas padara pacientu populāciju nehomogēnu attiecībā uz infekcijas lokalizāciju. Iespējams, tieši proporcionāli lielais elpceļu infekciju daudzums pētījuma pacientiem izskaidro mazo pozitīvo asins uzsējumu skaitu pētījuma C sadaļā (tikai 8 pozitīvi asins uzsējumi).

Veicot pacientu klīnisko novērtēšanu pētījuma B un C sadaļā ietvaros pēc 2002. gadā pieņemtajām starptautiskās SIRS un sepses definīcijām bērniem, bija iespēja praksē pārliecināties par to, ka šīs definīcijas tomēr ir uzskatāmas par pāvērsiena punktu tieši agrīnā sepses klīniskā diagnostikā bērniem. Kā svarīgs ir vērtējams atzinums, ka katrs bērns ir individuāli novērtējams pēc vecumam atbilstošām, konkrētām vitālo pazīmju un laboratorisko rādītāju normām. Tajā pašā laikā, iespējams, definīcijas būtu vēl papildus izvērtējamas klīniskā praksē plašākā pacientu populācijā. Līdz šim nav publicēti definīcijas izvērtējoši pētījumi, bet, piemēram, aspekts, kas būtu detalizētāk novērtējams, ir elpošanas frekvences biežums SIRS kontekstā bērniem ar elpceļu infekcijām. B sadaļā biežākais SIRS veidojošais kritēriju komplekss bērniem bija drudzis ar elpošanas frekvences

izmaiņām. Lai arī klīniskā praksē elpceļu infekcijas bērniem ne vienmēr pavada elpošanas frekvences izmaiņas, šis aspekts prasa papildus precizējumus. Tāpat paralēli sepses diagnostisko marķieru izpētei, visticamāk, ka nākotnē nozīmīga loma sepses pētniecībā būs PIRO konceptā ietvertam sepses ģenētiskam aspektam – individuālas gēnu ekspresijas regulācijas, kā pacienta atbildes uz patogēnu, izpētei, arī imūnā stāvokļa padziļinātam izvērtējumam, kas ļaus atklāt jaunus, mērķtiecīgākus terapijas līdzekļus, jūdami uzlabojot ārstēšanas rezultātu, kā arī precīzāk izvērtēt iespējamo slimības prognozi.

C sadaļā tikai vienam pacientam bija letāls slimības iznākums. Visi pētījuma pacienti klīniski tika izvērtēti pēc SIRS kritērijiem, pētījuma laikā pacientu ārstējošie ārsti tika informēti par fiksēto sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu viņu pacientiem, divu stundu laikā ārstiem bija pieejami visi veikto analīžu rezultāti, un ārsti tika iepazīstināti ar to interpretāciju un izmaiņām dinamikā. Daudzos gadījumos, izvēloties antibakteriālo terapiju vai tās maiņu, ārsti ņēma vērā pētījuma analīžu datus.

Ņemot vērā, ka pētījums trīs gadus noritēja visās BKUS nodaļās, par pētījuma starpetapu rezultātiem regulāri tika ziņots slimnīcas konferencēs, un BKUS ārsti aktīvi līdzdarbojās pacientu iekļaušanas procesam pētījumā, var uzskatīt, ka arī kolēģiem veiktais pētījums bija iespēja paralēli klīniskam darbam tieši piedalīties jaunu klīniskās un laboratoriskās diagnostikas metožu aprobācijā.

Ievērojot, ka pētījums veikts bērnu populācijā, kur līdz šim veikto pētījumu skaits ir ierobežots (piemēram, *PubMed* datu bāzē, lietojot atslēgas vārdu *sepsis* ar limitu *adults*, atrasti 1327 abstrakti, bet ar atslēgas vārdu *children sepsis* atrasti tikai 276 abstrakti), turklāt daži no iekaisuma marķieriem līdz šim bērniem vispār nav pētīti vai aprakstīti tikai nedaudzās publikācijās, pētījums uzskatāms par aktuālu arī plašākā zinātnes kontekstā.

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.

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. Salīdzinoši neliela ir arī inficēto pacientu bez SIRS grupa, kas izskaidrojams ar to, ka šādi pacienti parasti slimnīcā tiek ārstēti salīdzinoši neilgu laiku (pētījuma C sadaļā statistiski nozīmīgi īsāku laika periodu nekā sepses pacienti), līdz ar to jau sākotnēji ir apgrūtināta pētījuma protokola izpilde. 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 $\mu\text{g/ml}$, IL-6 - 61,4 pg/ml un CRP - 99,5 mg/l .
6. Iekaisuma marķieru HMGB1 un PCT (noteikts ar kvalitatīvo metodi) līmeņi būtiski neatšķiras dažādo pacientu grupu starpā, tāpēc šo marķieru iekļaušana bērnu ar drudzi izmeklēšanas kompleksā nav pamatota.

Vēres

1. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus D: The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695 -701.
2. Gardovska D., Laizāne G., Grope I. Sepsis outcomes and early diagnostic peculiarities in tertiary level Children's hospital in Latvia // *Rīga Stradiņš University Scientific proceedings*, 2001; 77 -83.
3. Olga Šakele, Ilze Grope, Jana Pavāre, Dace Gardovska: „Sepses epidemioloģiskās un klīniskās īpatnības BKUS ārstētajiem pacientiem laika periodā no 2006.01. – 2007.12”, *RSU 8. Zinātniskā konference 2009*, tēzes 159.lpp.
4. Martinot A, Leclerc F, Cremer R: Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:277-281.
5. Qazi SA, Stoll B: Neonatal sepsis: a major global public health challenge. *Ped Infect Dis J* 2009; 28(1):S1-S2.
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
7. World Health Organization, Health topics, Millenium Developmental Goals (4): Reduce child mortality, www.WHO.com
8. Watson RS, Carcillo JA: Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatric Crit Care* 2005; 6 (Suppl 3): 3 –4.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* 2003; 348:1546-1554.
10. Estaban A, Frutos - Vivar F, Ferguson ND: Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35:1284 – 1289.
11. Brun – Buisson C, Doyon F, Carlet J: Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:617 – 624.

12. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE: A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:96-104.
13. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algora A, Bustos A: Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35: 1284-1289.
14. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, Kolho E, Rintala EM: Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007; 33:435-443.
15. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, Longo CJ, Morrison T, Bentley D, Antman N: A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med* 2009; 37:81 -88.
16. Carvalho PRA, Feldens L, Seitz EE, Rocha T, Soledade M, Trotta A: Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *J. Pediatr (Rio de Janeiro)* 2005; 81:2.
17. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, Moreno R, Ochagavia AR, Palazzo M, Werdan K, Le Gall JR: Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(5):461-468.
18. Shibata K, Funada H: The epidemiology of SIRS and sepsis in Japan. *Nippon Rinsho* 2004; 62 (12):2184 -2188
19. Brun-Buisson C: The epidemiology of systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl): 64 – 74.
20. Proulx F, Fayon M, Farrell CA: Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109:1033 – 1037.
21. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K: SIRS, organ failure and outcome in critically ill obstetric patients. *Chest* 2001; 120:1271 – 1277.

22. Z. Pučuka, D. Gardovska, I. Grope, O. Rasnačs, J. Pavāre "Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms (SIRS) un sepse Bērnu klīniskā universitātes slimnīcas intensīvās terapijas nodaļā ārstētiem bērniem", RSU Zinātniskie raksti 2009 ; 67-74.
23. Nelson: *Textbook of Pediatrics*, 18th Edition, 2008, 1094 – 1095.
24. Ahmed R, Hassall T, Morland: Viridans streptococcus bacteremia in children on chemotherapy for cancer: an underestimated problem. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20:439-444.
25. Okamoto Y, Ribeiro RC, Srivastava DK: Viridans streptococcal sepsis: clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:696-703.
26. Beutler B, Poltorak A: Sepsis and evolution of the innate immune response. *Crit Care Med* 2001; 29(Suppl):S2-S6.discussion S6-S7.
27. Bang AT, Bang RA, Reddy MH: Simple clinical criteria to identify sepsis or pneumonia in neonates in the community needing treatment or referral. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:335-341.
28. Faix RG, Donn SM: Association of septic shock caused by early-onset group B streptococcal sepsis and periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Pediatrics* 1985; 76:415-419.
29. Jacobs RF, Sowell MK, Moss MM: Septic shock in children: bacterial etiologies and temporal relationships. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:196-200.
30. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3th edition, 2008, 99-143.
31. Center for Disease Control and Prevention: Notifiable disease/deaths in selected cities weekly information (week52), *MMWR Morb Mortal WKLY Rep* 2006; 52:1323.
32. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20(6):864-74.
33. Wheeler A.P., Bernard G.R: Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med* 1999; 340 (3):207-14.

34. Barton P, Kalil AC, Nadel S: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics* 2004; 113:7-17.
35. Sepsis Handbook "*Early diagnosis of sepsis*", Editions Biomerieux, 2007.
36. Wheeler DS: Death to sepsis: targeting apoptosis pathways in sepsis. *Crit Care* 2009;13(6):1010.
37. Hoogerwerf JJ, van Zoelen MA, Wiersinga WJ, van 't Veer C, de Vos AF, de Boer A, Schultz MJ, Hooibrink B, de Jonge E, van der Poll T: Gene Expression Profiling of Apoptosis Regulators in Patients with Sepsis. *J Innate Immun* 2010; Jun 23. [Epub ahead of print].
38. Turrel-Davin F, Guignant C, Lepape A, Mougin B, Monneret G, Venet F: Upregulation of the pro-apoptotic genes BID and FAS in septic shock patients. *Crit Care* 2010 13;14(4):R133.
39. Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, Giannikopoulos G, Vaki I, Maravitsa P, Adamis S, Alexiou Z, Andrianopoulos G, Antonopoulou A, Athanassia S, Baziaka F, Charalambous A, Christodoulou S, Dimopoulou I, Floros I, Giannitsioti E, Gkanas P, Ioakeimidou A, Kanellakopoulou K, Karabela N, Karagianni V, Katsarolis I, Kontopithari G, Kopterides P: Giamarellos-Bourboulis EJ: Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Crit Care* 2010;14(3):R96.
40. Hotchkiss RS, Opal S: Immunotherapy for Sepsis — A New Approach against an Ancient Foe. *N Engl J Med* 2010; 363:87-89.
41. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112:235-243.
42. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA: The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112:460-467.
43. Marshall JC: Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2:391-405.
44. Van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Demacker PN: Differential expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of meningococcal infections. *J Infect Dis* 1994; 169:157-161.

45. Munoz C, Carlet J, Fitting C: Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 1991; 88:1747-1754.
46. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330:662-664.
47. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T: Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81:1162-1172.
48. Van Disel JT, van Langevelde P, Westendorp RGJ: Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950- 953.
49. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J: Change in the ratio of interleukin -6 to interleukin -10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27:1262-1264.
50. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE: Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004; 32:2173-2182.
51. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA: Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004; 363:203-209.
52. Greenberger MJ, Strieter RM, Kunkel SL: Neutralization of IL-10 increases survival in a murine model of Klebsiella pneumonia. *J Immunol* 1995; 155:722-729.
53. Sewnath ME, Olszyna DP, Birjmohun R: IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increased mortality during Escherichia coli peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J Immunol* 2001; 166:6323-6331.
54. Marchant A, Deviere J, Byl B: Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994; 343:707-708.
55. Berg DJ, Kuhn R, Rajewsky K: Interleukin – 10 is a central regulator of the response to LPS in murine models of endotoxic shock and the Shwartzman reaction but not endotoxic tolerance. *J Clin Invest* 1995; 96:2339-2347.
56. See LL: Bloodstream infection in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 Suppl):S42-4.

57. Randolph AG: The purpose of the 1st International Sepsis Forum on sepsis in Infants and Children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: No.3; S1 –S2.
58. Zaritsky AL, Nadakarni VM, Hickey RW: Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. *Dallas, TX, American Heart Association*, 2002.
59. Carcillo JA, Fields AL: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-78.
60. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, Zanotti S, Parrillo JE: Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129:225-232.
61. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis: Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025-1032.
62. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M: Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943-949.
63. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9:R764-R770.
64. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707-2713.
65. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105-1112.
66. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibanez J, Palencia E, Quintana M, de la Torre-Prados M: Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299:2294-2303.

67. Brieley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37 (2): 666-88.
68. New Study Aims to Stop sepsis in its Tracks// www.nigms.nih.gov, NIGMS Press Release, October 2, 2006.
69. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Reinhart K et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. *Crit Care Med* 2008; Special article 1 - 33.
70. Girardis M, Rinaldi L, Donno L, Marietta M, Codeluppi M: Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study. *Critical Care* 2009; 13:R143, 1-8.
71. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Zwirble L, Walter T, Marshall JC, Bion J: The surviving Sepsis Campaign of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38(2): 367-374.
72. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP: An international survey: Public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 167-170.
73. Schichting D, McCollam JS: Recognizing and managing severe sepsis: a common and deadly threat. *Sothorn Medical Journal* 2007;100:594 -600.
74. Rivers R, Nguen B, Havstad S: Early goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368 -77.
75. Russel JA: Managment of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699 – 1713.
76. Bang AT, Bang RA, Reddy MH: Simple clinical criteria to identify sepsis or pneumonia in neonates in the community needing treatment or referral. *Pediatr Infec Dis J* 2005; 24:335 -341.
77. Bang AT, Bang RA, Baitule SB: Effect on home – based neonatal care and management of sepsis on neonatal mortality: field trial in rural India. *Lancet* 1999; 354:1955 – 1961.

78. Nhan NT, Phuong CXT, Kneen: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double – blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204 – 213.
79. Ziegler R, Johnscher I, Martus P, Lenhardt D, Just HM: Controlled clinical laboratory comparison of two supplemented aerobic and anaerobic media used in automated blood culture systems to detect bloodstream infectious. *J Clin Microbiol* 1998; 36:657-61.
80. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider: Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000; 105:123.
81. Durmaz G, Us T, Aydinli A: Optimum detection times for bacteremia and yeast species with the BACTEC 9120 aerobic blood culture system: evaluation for a 5-year period in a Turkish university hospital. *J Clin Microbiol* 2003; 41:819.
82. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF: Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000; 105:523.
83. Kaplan RL, Harper MB, Baskin MN: Time to detection of positive cultures in 28-to-90-day old febrile infants. *Pediatrics* 2000; 106:e74.
84. Neuman MI, Harper MB: Time to positivity of blood cultures for children with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 1333:1324.
85. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, et al: Utility of extended blood cultures incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 2006; 244:257.
86. Rohner P, Auckenthaler R: Review on evaluation of currently available blood culture systems. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:513-529.
87. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP: Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:449.
88. Paisley JW, Lauer BA: Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14:17.

89. Kellog JA, Manzella JP, Bankert DA: Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2181-2185.
90. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, CurtisN: How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007; 119:891-6.
91. Roback MG, Tsai AK, Hanson KL: Delayed incubation of blood culture bottles: effect on recovery rate of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Emerg Care* 1999; 10:268.
92. Sautter RL, Bills AR, Lang DL, Ruschell G, Heiter BJ: Effects of delayed – entry conditions on the recovery and detection of microorganisms from BacT/ALERT and BACTEC blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1245-1249.
93. Bonsu BK, Chb M, Harper MB: Identifying febrile infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen? *Ann Emerg Med* 2003; 42:216-225.
94. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M: Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:484-489.
95. Morens DM: WBC count and differential: value in predicting bacterial diseases in children. *Am J Dis Child* 1999; 133:25-27.
96. Jackson GL, Engle WD, Sendelbach DM: Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis? *Pediatrics* 2004; 113:1173-1180.
97. Carcillo JA, Planquois JS, Goldstein B: Early markers of infection and sepsis in newborns and children. *Advances in Sepsis* 2006, 4:118–125.
98. Mortensen RF, Zhong W: Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. *J Leukoc Biol* 2000; 67:495-500.
99. Marnell L, Mold C, Du Clos TW: C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005; 117:104-111.

100. Ng PC, Cheng SH, Chui KM: Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F221–227.
101. Kawamura M, Nishida H: The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr* 1995; 84:10–113.
102. Franz AR, Steinbach G, Kron M: Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999;104:447–453.
103. Franz AR, Steinbach G, Kron M: Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr* 2001; 90:1025–1032.
104. Roine I, Faingezicht I, Arguedas A: Serial serum C-reactive protein to monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:40-44.
105. Khan MH, Smith PN, Rao N: Serum C-reactive protein levels correlate with clinical response in patients treated with antibiotics for wound infections after spinal surgery. *Spine J* 2006; 6:311-315.
106. Heiro M, Helenius H, Sundell J: Utility of serum C-reactive protein in assessing the outcome of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2005; 26:1873-1881.
107. Roine I, Arguedas A, Faingezicht I: Early detection of sequela-prone osteomyelitis in children with use of simple clinical and laboratory criteria. *Clin Infect Dis* 2003; 24:849-853.
108. Unkila-Kallio L, Kallio MJT, Eskola J: Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics* 2004; 93:59-62.
109. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L: Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol* 2006; 33:1243-1246.
110. Jaye DL, Waites KB: Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:735-747.

111. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V: C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 18:589-595.
112. Saarinen U, Strandjord S, Warkentin P: Differentiation of presumed sepsis from acute graft-versus host disease by C-reactive protein and serum total IgE in bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 2004; 44:540-546.
113. DaSilva O, Ohlsson A, Kenyon C: Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:362-366.
114. Posen R, de Lemos RA: C-reactive protein levels in extremely premature infant: case studies and literature review. *J Perinatol* 1998; 18:138-141.
115. Pourcyrous M, Korones SB, Yang W: C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 116:1064-1069.
116. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D: Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154:138-144.
117. Philip AG, Mills PC: Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics* 2000; 106:e4.
118. Pourcyrous M, Korones SB, Arheart KL: Primary immunization of premature infants with gestational age <35 weeks: cardiorespiratory complications and C-reactive protein responses associated with administration of single and multiple separate vaccines simultaneously. *J Pediatr* 2007; 151:167-172.
119. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB: Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92:431-5.
120. Gendrel D, Bohuon C: Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:679-688.
121. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C: Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:963-967.

122. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A: Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003; 112:1054-1060.
123. Dubos F, Moulin F, Gajdos V: Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 2006; 149:72-76.
124. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R: Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
125. Chiesa C, Panero A, Rossi N: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664–672.
126. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G: Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:483–493.
127. Gendrel D, Assicot M, Raymond J: Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128:570–573.
128. Monneret G, Labaune JM, Isaac C: Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997;86:209–212.
129. Lapillonne A, Basson E, Monneret G: Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351:1211–1222.
130. Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V: Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006; 6:16.
131. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L: Procalcitonin and C reactive protein as a Diagnostic Markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the Emergency Department. *Ped Infect Dis J* 2007;26:672-677.
132. Galetto-Lacour A, Gervais A, Zamora SA: Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160:95-100.

133. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A: Bedside procalcitonin and c reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003; 112:1054-1060.
134. Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J: Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatrica* 2005; 94:155-158.
135. Heumann D, Roger T: Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta* 2002; 323:59-72.
136. Palsson-McDermott EM, O'Neil LA: Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll like receptor-4. *Immunology* 2004; 113:153-162.
137. Blairon L, Wittebole X, Laterre PF: Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J Infect Dis* 2003, 187:287-291.
138. Gaini S, Koldkjar, Pedersen C, Pedersen SS: Procalcitonin, lipopolysaccharide – binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community – acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006, 10: R53.
139. Berner R, Furll B, Stelter F, Drose J, Muller HP, Schutt C: Elevated levels of lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in plasma in neonatal early-onset sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:440-445.
140. Orlikowsky TW, TrugC, Neuhoefler F, Deperschidt M, Eichner M, Poets CF: Lipopolysaccharide –binding protein in noninfected neonates and thoses with suspected early – onset bacterial infection. *J Perinatol* 2006; 26: 115-119.
141. Pavcnik – Arnol M, Hojker S, Derganc M: Lipopolysaccharide - binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: Comparision with procalcitonin, interleukin-6, and C – reactive protein. *Intensive Care Med* 2004; 30:1454-1460.
142. Behrendt D, Dembinski J, Heep A, Bartmann P: Lipopolysaccharide binding protein in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F551–F554.

143. Ubenauf KM, Krueger M, Henneke P, Berner R: Lipopolysaccharide binding protein is a potential marker for invasive bacterial infections in children. *The Ped Infec Dis J* 2007; 26:159-162.
144. Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M: Lipopolysaccharide –binding protein, lipopolysaccharide, and soluble CD14 in sepsis of critical ill neonates and children. *Inten Care Med* 2007; 33: 1025- 1032.
145. 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: 197-206.
146. *Siemens Diagnostics* metodika IL6 un LBP noteikšanai ar Immulite®2000, www.siemens.com/diagnostics
147. Dahmet MK, Randolph A, Viatli S, Quasney MQ: Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatric Crit Care Med* 2005; 6 (Suppl 3): 61-73.
148. Ng PC, Hugh S. Lam: Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:125-131.
149. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD: Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003; 92:243–245.
150. Pan DJ, Chen D, Li Y: Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non – infectious origin. *Chin Med J (Eng)* 2003; 116:538-542.
151. Ng PC, Li K, Wong RP: Proinflammatory and anti – inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F209-213.
152. Silveira RC, Procionoy RS: Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88:647-650.
153. Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, Seydaaaaoglu: Role of procalcitonin, C reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor α in the diagnosis of neonatal sepsis. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2007; 49:7-20.

154. 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: 197-206.
155. Mokart D, Merlin M, Sannini A: Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *BJA* 2005; 94:767–773.
156. Miyaoka K, Iwase M, Suzuki R, Kondo G, Watanabe H, Ito D, Nagumo M: Clinical evaluation of circulating interleukin–6 and interleukin-10 levels after surgery induced inflammation. *J Surg Res* 2005; 125:144 –150.
157. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellio M, Che J, Frasier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L: HMGB-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285:248-251.
158. Yang H, Ochani M, Li J, Tanovic M, Harris HE, Susarla S, Ulloa L, Wang H, DiRaimo R, Czura CJ, Wang H, Roth J, Warren HS, Fink MP, Fenton MJ, Andersson U, Tracey KJ: Reversing established sepsis with antagonists of endogenous HMGB1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:296-301.
159. Wang H, Vishnubhakat JM, Bloom O, Zhang M, Ombrellino M, Sama A, Tracey KJ: Proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor and interleukin1) stimulates release of high mobility group protein 1 by pituicytes. *Surgery* 1999; 126:389-392.
160. Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, Uemoto S, Yamada S, Maruyama I: Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box1 protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Tromb Haemost* 2005; 94:975-979.
161. Gaini S, Pedersen SS, Koldkjar OG, Pedersen C, Moller HJ: High mobility group box-1 protein in patients with suspected community – acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2007; 11: R32.
162. Sunden-Cullberg J, Norrby – Teglund A, Rouhianen A, Rauvala H, Herman G, Tracey KJ, Lee ML, Andersson J, Tokics L, Treutiger CJ: Persistent elevation of high mobility group box -1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:564-573.

163. Angus DC, Yang L, Kong L, Kellum JA, Delude RL, Tracey KJ, Weissfeld L, GenIMS Investigators: Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:1061-1067.
164. Sunden – Cullberg J, Norrby-Teglund A, Teutiger CJ: The role of high mobility group box-1 protein in severe sepsis. *Curr Opin in Infec Dis* 2006; 19:231-236.
165. MP Fink: Bench– to–bedside review: High – mobility box 1 and critical illness. *Critical Care* 2007; 11: 229.
166. Gaini S, Pedresen SS, Koldkaer OG, Pedresen C, Moestrup SK, Moller HJ: New imunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory hifh mobility group- box 1 protein, is related to prognosis. *Clin Explmmunol* 2008; 151 (3):423-431.
167. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP: measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31:1560-1567.
168. Ng PC: Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89 F229-F235.
169. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, Minneci P, Kern SJ, Danner RL, Natanson C, Eichacker PQ: Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010 38(2): 668-678.
170. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alacala MA: Community- acquired bloodstream infection in critically ill adult patients. Impact of shock and innappropriate antibiotoc therapy on survival. *Chest* 2003; 123:1615-1624.
171. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M: Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38(4):1045-1053.
172. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gaya F, Quero J, Cabanas F: Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 2005; 115(6):1501-1512.

173. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabanas F: Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics* 2006; 117(6): 1213-1222.
174. Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabanas F: Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics* 2009; 123(5):1369-1376.
175. Kuno M, Nemoto K, Ninomiya N, Inagaki E, Kubota M, Matsumoto T, Yokota H: The novel selective toll-like receptor 4 signal transduction inhibitor tak-242 prevents endotoxaemia in conscious Guinea-pigs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36(5-6):589-593.
176. Wang H, Ward MF, Sama AE: Novel HMGB1-inhibiting therapeutic agents for experimental sepsis. *Shock* 2009; 32(4):348-357.
177. Wang H, Zhu S, Zhou R, Li W, Sama AE: Therapeutic potential of HMGB1-targeting agents in sepsis. *Expert Rev Mol Med* 2008; (4): 10 - e32.
178. Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J: The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Critical Care* 2003; 7(3): 260-264.
179. Gerlach H, Dhainaut JF, Harbart S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M: The PIRO concept: R is for response. *Critical Care* 2003; 7(3): 256-259.
180. Vincent JL, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R: The PIRO concept: I is for infection. *Critical Care* 2003; 7(3): 252-255.
181. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ, Vincent JL: The PIRO concept: P is for predisposition. *Critical Care* 2003; 7(3): 248-251.
182. Levy MM, Fink MP, Marshall JC: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256.
183. Opal SM: Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatric Crit Care Med* 2005; 6(3 Suppl): S55-60.
184. Bossink A.W, Groeneveld A.B, Hack C.A, Thijs L.G: Prediction of mortality in febrile medical patients. *Chest* 1998; 113: 1533-1541.

185. Wang D, Bakhai A: Clinical Trials. A practical guide to design, analysis and reporting. *Remedica* 2007; 3: 252-255.
186. Lekciju cikls „Zinātnisko datu statistikā apstrāde un izvērtēšana” RSU Doktorantūras nodaļā; lektors - Karolinskas universitātes (Zviedrija) asociētais profesors Mesfin Kassaye Tessma.
187. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y: Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 359-363.
188. Gaini S, Koldkjar OG, Moller HJ, Pedersen C, Pedersen SS: A comparison of high- mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide - binding protein and procalcitonin in severe community – acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care* 2007; 11: R76.
189. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M: Sequential measurements of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005; 29:169- 175.
190. Pan DJ, Chen D, Li Y: Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non – infectious origin. *Chin Med J (Eng)* 2003; 116: 538-542.
191. Riche FC, Cholley BP, Panis YH, Laisne MJ, Briard CG, Graulet AM: Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med* 2000; 28: 443-447.
192. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, Suter S: Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160(2):95-100.
193. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206-217.

194. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J: Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr* 2008; 153(4):570-574.
195. Anjos BL, Grotto HZ: Evaluation of C-reactive protein and serum amyloid A in the detection of inflammatory and infectious diseases in children. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(4):493-499.
196. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM: C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108(6):1275-1279.
197. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt: Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(8):672-677.
198. Olaciregui I, Hernandez U, Munoz JA, Emparanza JI, Landa JJ: Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child* 2009; 94(7):501-508.
199. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L: Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3):227-232.
200. Shaoul R, Lahad A, Tamir A, Lanir A, Srugo I: C reactive protein (CRP) as a predictor for true bacteremia in children. *Med Sci Monit* 2008; 14(5):CR255-261.
201. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL: Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94(6):767-773.
202. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8(4):R234-242.

203. Pettila V, Hynninen M, Takkune O, Kurusela P, Valtonen M: Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Int Care Med* 2002; 28 (9): 1120 -1225.
204. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH: Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-2602.
205. Uzzan B, Cohen R, Nocolas P, Cucharet M, Perret G: Procalcitonin as a diagnostic tests for sepsis in critically ill adults after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34(7): 1996-2003.
206. Simon L, gauvin F, Amre DK: Serum procalcitonin and c reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-217.
207. Clec'h C, Ferriere F, Laroubi P: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-1169.
208. Dahaba AA, Hagara B, fall A, Rehak PH, List WK, Metzler H: Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *British J of Anesthehesia* 2006; 97 (4): 503-508.
209. Thayyil S, Shenoy M, Hamaguba M, Gupta A, Frater J, Verber I: Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatrica* 2005; 94:155-158.
210. Korczowski B, Malek U, Kowalczyk JR, Rybak A, Zinkiewicz A: Two diagnsotic assays for seruom procalcitonin measurement in clinical patients. *Przegl Lek* 2003; 60 (5):345-348.
211. Hryckiewicz K, Juszczak J, Samet A, Arlukowicz E, Sledzinska A, Bolewska B: Procalcitonin as a diagnostic marker in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis. *Przegl Epidemiol.* 2006; 60(1):7-15.
212. Lopez AF, Cubells CL, Garcia G, Refnandez J: Procalcitonin in pediatric emergency departaments for early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infanst: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative tests for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 895-903.
213. Prat C, Dominguez, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Blanco S, Ausina V: Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 2004; 23:136-138.

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 bērnus 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.

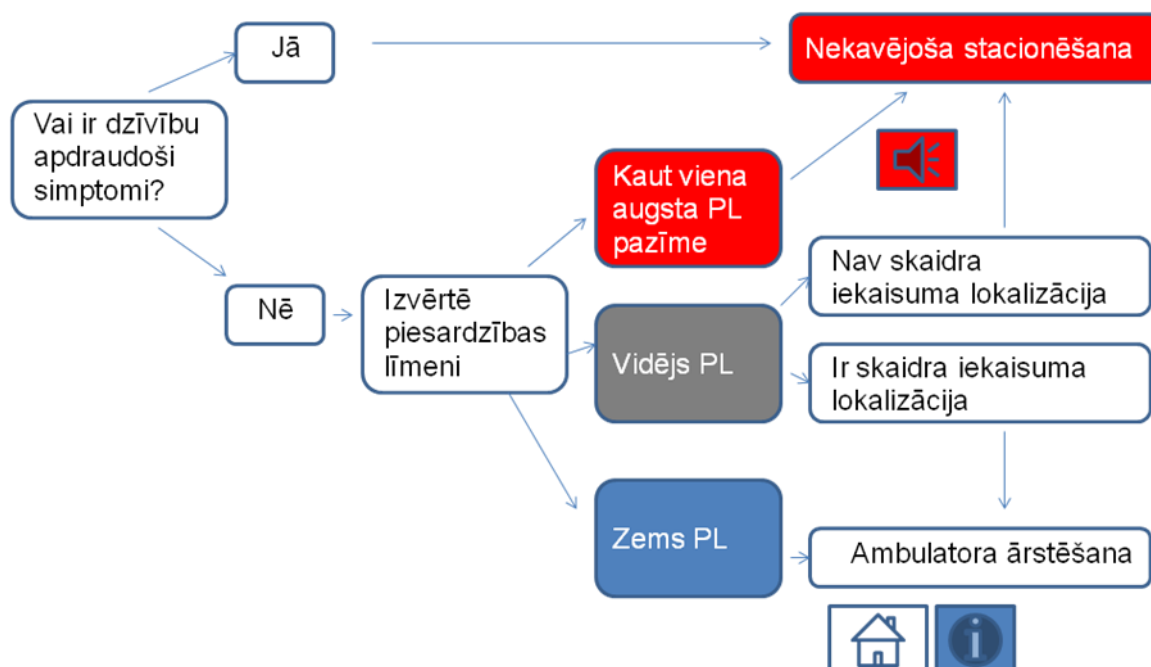
Piesardzības līmenis	Simptomi	Taktika
AUGSTS	1. Ir SIRS. 2. Nav spējīgs piecelties, sten, monotoni raud, neatbild uz jautājumiem. Traucēta apziņa. 3. Āda bāli pelēka, cianotiska, hemorāģiski elementi. Toksisks izskats. 4. Samazināta/nav diurēzes, pazemināts audu turgors. 5. CRO >100 mg/dl.	Ja ir kaut 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 ambulatori;
- 4) Ja bērna stāvoklis atbilst zēmam piesardzības līmenim, bērnu var ārstēt ambulatoriski.

(1.attēls)

1.attēls. Ārsta taktika ambulatorā 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, jāskatās domājamai diagnozei atbilstoša terapija;

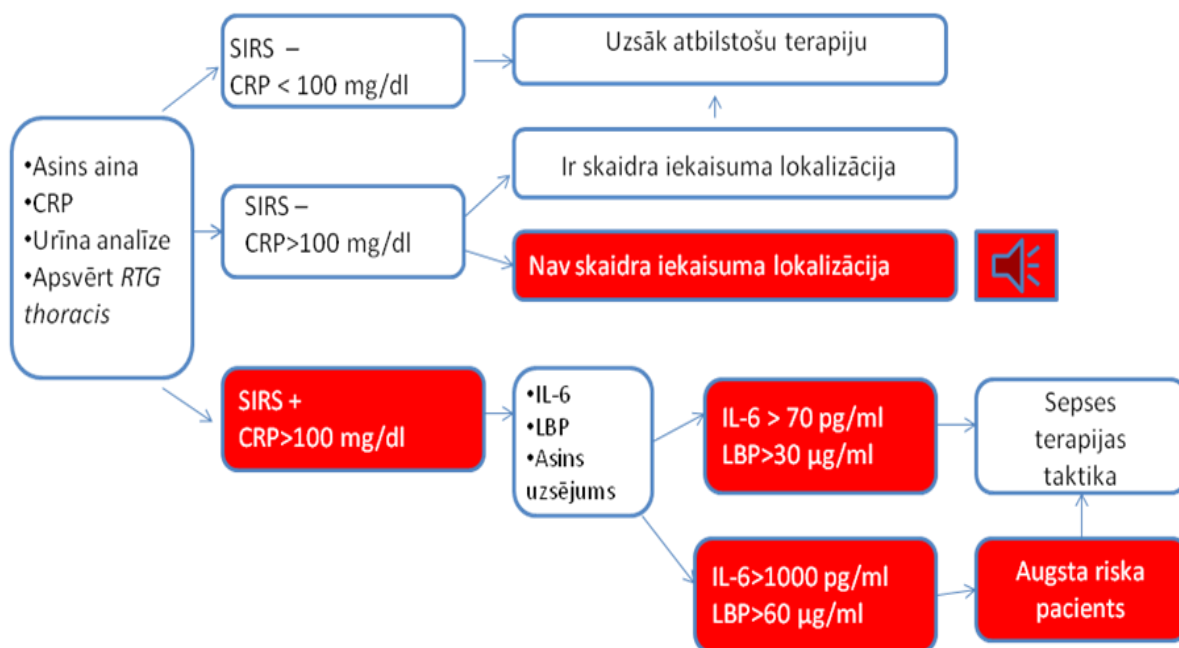
2) Ja bērnam nav SIRS, bet CRP >100 mg/dl un ir skaidra iekaisuma lokalizācija, jāskatās atbilstoša terapija;

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 $> 38^{\circ}\text{C}$ un augstāka; 2) bērns slikti ēd; 3) ir izspīlēts liels 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 slim.

Publikācijas par darba 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 Pavare, 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 Pavare, 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 Vispārējais recenzējamos zinātniskos 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)

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 diagnostikā 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 „Sepsis bērniem” RSU TIF kursi „Jaunākais bērnu slimību diagnostikā un ārstēšana”, 01.04.2009.
10. Jana Pavāre, Dace Gardovska lekciju cikls „Sepsis 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 sadzīvī 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 Eglīte, 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 Eglīte, 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.

Pētījuma B sadaļas anketa

Vispārējie dati									
1.	Slimības vēsture No.		-08						
2.	Nodaļa		1	2	3	4	5	6	
			7	8	9	10	14	16	
			17	18	19	20	22	23	
			RE						
3.	Pacienta vārds, uzvārds								
4.	Dzimums	Meitene	1	Zēns	2				
5.	Vecums grupa (precīzs vecums mēnešos).....								
	5.1.	1 ned. – 1.m.							
	5.2.	1.m. – 1.g.							
	5.3.	2 – 5.g.							
	5.4.	6 – 12.g.							
	5.5.	13 līdz < 18.g.							
6.	Stacionēšanas datums					2008.g.			
6.A.	Slimības diena stacionējot								
7.	Slimības diena iekļaujot projektā								
8.	Nosūtīšanas dg.:		Infekcija				1.		
			Terapeitiska dg.				2.		
			Ķirurģiska dg.				3.		
9.	Stacionēšanad dg.:		Infekcija				1.		
			Terapeitiska dg.				2.		
			Ķirurģiska dg.				3.		
10	Klīniskā diagnoze								
	10.1.	Pama ta							
	10.2.	Kom- plī- kācija							
	10.3.	Bla- kus							
10.A	TA								
11.	Ārstēšanās ilgums stacionārā								
12.	Stacionārā šāņēmis AB		Jā	1	Cik dienas				
			Nē	0					
12.A	AB terapija - kas		A						
			B						
			C						
12.B	Noteikta jutība		Jā	1	Nē	0			
12.C.	Rezistents		Jā	1	Nē	0			
13.	Terapijā saņēmis i/v rehidratāciju		Jā	1					
			Nē	0					

13.A.	Cik dienas	
13.B.	Kurā stacionāra dienā uzsākta antibakteriālā terapija	

SIRS KRITĒRIJI					
	14.	Ķermeņa T (vajadzīgo apvilkt)		37,0 – 37,5	1.
				37,5 – 38,0	2.
				38,0 – 38,5	3.
				38,5 – 39,0	4.
				39,0 – 39,5	5.
				39,5 – 40,0	6.
				>40,0	7.
				<36	8.
	15.	Tahikardija, reizes/minūtē (vajadzīgo apvilkt)		Nē - 0	Jā - 1
		1 ned. – 1.m.	>180	1.	
		1.m. – 1.g.	>180	2.	
		2 – 5.g.	>140	3.	
		6 – 12.g.	>130	4.	
		13 līdz < 18.g.	>110	5.	
	16.	Bradikardija, reizes/minūtē (vajadzīgo apvilkt)		N - 0	Jā - 1
		1 ned. – 1.m.	<100	1.	
		1.m. – 1.g.	<90	2.	
		2 – 5.g.	-	3.	
		6 – 12.g.	-	4.	
		13 līdz < 18.g.	-	5.	
	17.	Elpošana, reizes/minūtē (vajadzīgo apvilkt)		Nē - 0	Jā - 1
		1 ned. – 1.m.	>40	A	
		1.m. – 1.g.	>34	B	
		2 – 5.g.	>22	C	
		6 – 12.g.	>18	D	
		13 līdz < 18.g.	>14	E	
	18.	Paaugstināts vai samazināts kopējais leukocītu skaits (vajadzīgo apvilkt)		Nē - 0	Jā - 1
		Vecums	Paaugstināts	1.	Samazināts
		1 ned. – 1.m.	>19 500	2.	< 5 000
		1.m. – 1.g.	>17 500	3.	< 5 000
		2 – 5.g.	>15 500	4.	< 6 000
		6 – 12.g.	>13 500	5.	< 4 500
		13 līdz < 18.g.	>11 000	6.	< 4 500
	19.	> 10% nenobriedušu neitrofilo (cik?) (ierakstīt)		Nē - 0	Jā - 1
	20.	CRP			
	21.	SIRS			1 0

Pētījuma C sadaļas anketa

Vispārējie dati										
1.	Slimības vēsture No.			-08						
2.	Nodaļa			1	2	3	4	5	6	
				7	8	9	10	14	16	
				17	18	19	20	22	23	
				RE						
3.	Pacienta vārds, uzvārds									
4.	Dzimums	Meitene	1	Zēns			2			
5.	Vecums grupa (precīzs vecums mēnešos).....									
	5.1.	1 ned. – 1.m.								
	5.2.	1.m. – 1.g.								
	5.3.	2 – 5.g.								
	5.4.	6 – 12.g.								
	5.5.	13 līdz < 18.g.								
6.	Stacionēšanas datums						2008.g.			
6.A.	Slimības diena stacionējot									
7.	Slimības diena iekļaujot projektā									
8.	Nosūtīšanas dg.:		Infekcija		1.					
Terapeitiska dg.			2.							
Ķirurģiska dg.			3.							
9.	Stacionēšanās dg.:		Infekcija		4.					
Terapeitiska dg.			5.							
Ķirurģiska dg.			6.							
10	Klīniskā diagnoze									
	10.1.	Pamata								
	10.2.	Komplikācijas								
	10.3.	Blakus								
10.A	TA									
11.	Ārstēšanās ilgums stacionārā									

SIRS KRITĒRIJI					
	14.	Ķermeņa T (vajadzīgo apvilkt)		37,0 – 37,5	1.
				37,5 – 38,0	2.
				38,0 – 38,5	3.
				38,5 – 39,0	4.
				39,0 – 39,5	5.
				39,5 – 40,0	6.
				>40,0	7.
				<36	8.
	15.	Tahikardija, reizes/minūtē (vajadzīgo apvilkt)		Nē - 0	Jā - 1
		1 ned. – 1.m.	>180	1.	
		1.m. – 1.g.	>180	2.	
		2 – 5.g.	>140	3.	
		6 – 12.g.	>130	4.	
		13 līdz < 18.g.	>110	5.	
	16.	Bradikardija, reizes/minūtē (vajadzīgo apvilkt)		Nē - 0	Jā - 1
		1 ned. – 1.m.	<100	1.	
		1.m. – 1.g.	<90	2.	
		2 – 5.g.	-	3.	
		6 – 12.g.	-	4.	
		13 līdz < 18.g.	-	5.	
	17.	Elpošana, reizes/minūtē (vajadzīgo apvilkt)		Nē - 0	Jā - 1
		1 ned. – 1.m.	>40	1.	
		1.m. – 1.g.	>34	2.	
		2 – 5.g.	>22	3.	
		6 – 12.g.	>18	4.	
		13 līdz < 18.g.	>14	5.	
	18.	Paaugstināts vai samazināts kopējais leukocītu skaits (vajadzīgo apvilkt)		Nē - 0	Jā - 1
		Vecums	Paaugstināts	1.	Samazināts
		1 ned. – 1.m.	>19 500	2.	< 5 000
		1.m. – 1.g.	>17 500	3.	< 5 000
		2 – 5.g.	>15 500	4.	< 6 000
		6 – 12.g.	>13 500	5.	< 4 500
		13 līdz < 18.g.	>11 000	6.	< 4 500
	19.	> 10% nenobriedušu neitrofilo (cik?) (ierakstīt)		Nē - 0	Jā - 1
	19.b	SIRS			+ -1 - - 0

20.	Infekcija Domājams vai pierādīts jebkurš patogēns, vai klīniskais sindroms, kas asociējas ar augstu infekcijas iespējamību.			Jā -1	Nē - 0	
	20.1.	Patogēnu pierāda ar:	20.1.A	Pozitīvu kultūru	Jā -1	Nē - 0
			20.1.A ₁	Poz. kultūra – kas?		
			20.1.A ₂	Kurā dienā		
			20.1.A ₃	No kurienes		
			20.1.B	Histoloģiski	Jā -1	Nē - 0
			20.1.C	PCR	Jā -1	Nē - 0
	20.2.	Infekcijas iespējamību apstiprina :				
	20.2.A.	+ klīniskie izmeklējumi	petehiāla ekzantēma	Jā -1	Nē - 0	
purpura ekzantēma			Jā -1	Nē - 0		
purpura fulminans			Jā -1	Nē - 0		
	20.2.B.	+ klīniskie attēli	Rtgg.- pneimonija	Jā -1	Nē - 0	
	20.2.C.	+ laboratorie testi	WBC sterilā ķermeņa šķidrumā	Jā -1	Nē - 0	
	20.2.D.		Perforēts viscus	Jā -1	Nē - 0	

21	Definēta asins straumes infekcija (DEFINITE)			Nē - 0	Jā - 1
21.1.	Mikrobioloģiski pierādīta atpazīstamu patogēnu klātbūtne, kuri nav parastā ādas flora				
21.2.	Infekcijas klīniskās pazīmes un simptomi kopā ar mikroorganismiem, kas raksturīgi ādas florai un ir izdalīti no:				
21.2.a	a. Divām vai vairāk dažādām asins kultūrām,				
21.2.b	b. Viena asins kultūra un citas lokalizācijas kultūra				
21.2c	c. Viena asins kultūra pacientam ar i/v katetru , kuram ir klīnisko pazīmju un simptomu izžušana pēc ierīces izņemšanas vai pēc atbilstošas terapijas				
21.3.	<u>Primāra definēta asins straumes infekcija:</u> - asins straumes infekcija, kas nav saistīta ar identificējamu infekcijas perēkli - ar i/v kateteru saistīta infekcija			Nē - 0	Jā - 1
21.4.	<u>Sekundāra definēta asins straumes infekcija:</u> Asins straumes infekcija, kuru izraisa mikroorganismi, kas saistīti ar citas lokalizācijas infekciju (piem. pneimonija, intrabdomināls abscess)			Nē - 0	Jā - 1

22.	<u>Iespējama asins straumes infekcija (POSSIBLE):</u> ▪ SIRS vai klīniski salīdzināms sindroms + negatīva asins kultūra ▪ + ↑ iekaisuma marķieri (↑CRP vai ↑PCT) ▪ + IgM seroloģiskā atbilde akūtā infekcijas fāzē.	Nē - 0	Jā - 1
23.	<u>Varbūtēja asins straumes infekcija (PROBABLE):</u> ▪ SIRS vai klīniski salīdzināms sindroms ▪ + ↑ iekaisuma marķieri (↑CRP vai ↑PCT) ▪ + negatīva asins kultūra vai negatīva konkrētā patogēna seroloģiskā atbilde.	Nē - 0	Jā - 1
24.	<u>Sepse</u> SIRS kopā ar domājamu vai apstiprinātu infekciju, vai SIRS tās rezultātā.	Nē - 0	Jā - 1
	24.1. SIRS kopā ar domājamu infekciju		
	24.2. SIRS kopā ar apstiprinātu infekciju		
	24.3. SIRS infekcijas rezultātā		
25.	<u>Smaga sepsē</u>	Nē - 0	Jā - 1
	Sepsē kombinācijā ar vienu no		
	25.1. Kardiovaskulāru orgānu disfunkciju		
	25.2. Akūtu respiratoru distresu		
	25.3. Divām vai vairākām citu orgānu disfunkcijām		
25.	<u>Septisks šoks</u>	Nē - 0	Jā - 1
	Sepsē kombinācijā ar kardiovaskulāro orgānu disfunkciju.		

26.	Orgānu disfunkcijas			Nē - 0	Jā - 1
	26.1.	Kardiovaskulārā disfunkcija	Jā		
			26.1.A	Neskatoties uz i/v bolusu >40ml/kg/h ↓ ▪ TA <5 percentīlēm vai sistoliskais TA <2SD vai	
			26.1.B	▪ vazoaktīvu medikamentu nepieciešamība lai uzturētu normālu TA ○ dopamīns >5µg/kg/min ○ dobutamīns ○ epinefrīns ○ neiroepinefrīns vai	
			26.1.C	▪ Divas no sekojošajām pazīmēm	
			26.1.C.1	Neizskaidrojama metabolā acidoze (BE>5mEq/l)	
			26.1.C.2	↑ arteriālais laktāts >2x	
			26.1.C.3	oligurija – urīns<0,5ml/kg/h	
			26.1.C.4	Pagarināts rekapilarizācijas laiks>5 sek.	
			26.1.C.5	Serdes/perifērā T starpība >3 ⁰	
	26.2.	Respiratorā disfunkcija	Jā		
			26.2.A	PaO ₂ /FIO ₂ <300 (ja nav sirdskaites vai preeksistējošas plaušu saslimšanas) vai	
			26.2.B	PaCO ₂ >65 mmHg vai 20mm Hg virs bazālā PaCO ₂ vai	
			26.2.C	Nepieciešamība pēc >50%O ₂ , lai noturētu saturāciju ≥ 92% vai	
			26.2.D	Invazīvas vai neinvazīvas ventilācijas nepieciešamība	
	26.3.	Neiroloģiskā disfunkcija	Jā		
			26.3.A	Glasgovas komas skala ≤ 11 vai	
			26.3.B	Akūtas mentālā statusa izmaiņas ar izmaiņām Glasgovas komas skalā ≥ 3 punktiem.	
	26.4.	Hematoloģiska disfunkcija	Jā		
			26.4.A.	Tr < 80 000mm ³ vai	
			26.4.B.	Tr skaita samazināšanās par 50% no lielākā rādītāja pēdējās 3 dienās	
			26.4.C.	INR (Starptautiskais normalizācijas koeficients) >2	

Anamnēzes un sociāli ekonomiskie dati					
	26.5.	Nieru disfunkcija	Jā		
			26.5.A.	Seruma kreatinīns $\geq 2x$ par vecuma normu vai	
			26.5.B.	2x bazālā kreatinīna pieaugums	
	26.6.	Aknu disfunkcija	Jā		
			26.6.A.	Bi kop $\geq 4\text{mg/dL} = (68,4\text{mg}\%)$ (neattiecas uz jaundzimušajiem) vai	
			26.6.B.	ALT (alanīna transamināze) 2x lielāka par normu	

Izslēgšanas kritēriji							
27.1	Pacients izslēgts no pētījuma			Jā	1	Nē	2
	1.	Vecums	A.1	> 18 gadiem			
			A.2	0-7 dienai			
	2.	Antibakteriālā terapija pēdējo 48 h stundu laikā					
	3.	Paaugstināta temperatūra >37,5 ilgāk nekā 7 dienas					
	4.	Imūndeficīts					
	5.	Hematoloģiska saslimšana, kas ietekmē trombocītu skaitu, koagulāciju vai TPO produkciju					
	6.	Pacients lieto medikamentus, kas ietekmē koagulāciju un trombocītu skaitu					
	7.	Pacienti, kas saņēmuši svaigi saldētu plazmu vai Tr masu					
	8.	Hroniska/termināla aknu saslimšana					
	9.	Hroniska/termināla nieru saslimšana					
	10.	Vakcinācija 5 dienas pirms hospitalizēšanas					
	11.	Jebkura hroniska patoloģija, kas var izmainīt CRP līmeni (reimatoģiskas saslimšanas, zarnu iekaisīgās slimības u.c.)					
	12.	Tehniskas grūtības/kļūmes paraugu noņemšanā					
	13.	Iepriekšēja UTI vai jebkura nieru patoloģija, t.sk reflukss					
	14.	Prognostiski pacientiem tuvojošs ex.letalis un pieņemts lēmums nodrošināt tikai hospis aprūpi					
	15.	Grūtniecība					
	16.	Kardiopulmonāla reanimācija 72 stundas pirms iekļaušanas pētījumā					
	17.	Stāvoklis pēc orgānu transplantācijas					
	18.	KS augstās devās (1.5 mg/kg/dn prednisolona vai ekvivalenta) 72 stunas pirms iekļaušanas pētījumā					
	19.	Dzimšanas svars zem 1500g					
	20.	Ķirurģiskas manipulācijas pirms iekļaušanas pētījumā					
	21.	Iedzimtas malformācijas					
	22.	Hromosomu patoloģijas					
	23.	Iedzimti metaboli defekti					
	24.	Ģimenes anamnēzē imūndeficīta sindroms					
	25.	Netiek saņemta vecāku parakstīta piekrišana					
	Izslēgšanas datums						

	Bērns stacionēts no	Mājām			1
		Bērnu aprūpes iestādes			2
		Cita stacionāra			3
			Kura		
		BKUS citas nodaļas			4
			Kuras		
	Organizēts bērns	Jā	1	Nē	2
	Vecāku izglītība	Pamata			1
		Vidējā			2
		Augstākā			3
	Ģimenes soc.nodrošinājums	1 – 10 ballēm			
	Apdzīvotības indekss (iedzīvotāji/istabu sk.)				
	Kontakts ar ģimenes ārstu	1 – 10 ballēm			
	Pēdējais ģimenes ārsta apmeklējums (dienas līdz stacionāram)				
	Vienlaikus slimī citi ģimenes locekļi				
	Ģimenes locekļu slimība pēdējo 3 nedēļu laikā				

Laboratorie dati un T						
		0h	24h	48h	Max.	
PAA	Leikocītu skaits					
	Stabiņkodolaino sk.					
	Segmentkodolaino skaits					
	Trombocītu skaits					
	Jaunās šūnu formas	Jā	1	Nē	2	
	Jaunāsšūnas +					
	Metamielocīti					
	Mielocīti					
	CRP					
	PCT					
	IL6					
	LPB					
	HMGB1					
	HLA II klases Ag					
	Asins kultūrēšana					
	Kultūra +	Jā	1		Nē	2
	Kas					
	Noteikta jutība	Jā	1		Nē	2
	Rezistences spektrs	1				
		2				
		3				
		4				
		5				
		6				
		7				
		8				
	Citas kultūras	Jā	1		Nē	2
	Kas					
	No kurienes					
	Noteikta jutība	Jā	1		Nē	2

	Rezistences spektrs	1						
		2						
		3						
		4						
		5						
		6						
		7						
		8						
	Ķermeņa T							

Terapija:					
	Terapijā lietojis AB	Jā	1	Cik dienas	
		Nē	2		
	Kurā stacionāra dienā uzsākta antibakteriālā terapija				
	Monoterapija				1
	Maiņterapija				2
	Kombinēta				3
	AB terapija - kas	A			
		B			
		C			
		D			
		E			
		F			
	Terapijā saņēmis i/v rehidratāciju	Jā	1		
		Nē	0		
	Parenterālā parošana	Jā	1	Cik dienas	
		Nē	2		
	i/v imunoglobulīni	Jā	1	Cik dienas	
		Nē	2		
	Pretvīrusa prep.	Jā	1	Cik dienas	
		Nē	2		
	Kas				
	Pretsēņu prep.	Jā	1	Cik dienas	
		Nē	2		
	Kas				