



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Sigita Kazūne

ORCID 0000-0002-7010-3238

Artēriju funkcionālo parametru loma
multiorgānu disfunkcijas sindroma
progresēšanas riska prognozēšanā
sepses slimniekiem

Promocijas darba kopsavilkums zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – anestezioloģija un reanimatoloģija

Rīga, 2020

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātē, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers”, Toksikoloģijas un sepses klīnikā

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. asociētā profesore **Eva Strīķe**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med., Dr. habil. med. profesors **Indulis Vanags**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. docente **Agnese Ozoliņa**, Rīgas Stradiņa universitāte,
Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedra, Latvija

Dr. med. asociētais profesors **Aleksejs Miščuks**, Latvijas Universitāte,
Medicīnas fakultātes ķirurģijas katedra

Dr. med. profesors **Andrius Macas**, Kauņas Universitāte,
Lietuvas Veselības zinātņu universitātes slimnīca

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2020. gada 30. jūnijā plkst. 15.00
Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā
sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
www.rsu.lv

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. docente **Agnese Ozoliņa**

SATURS

IEVADS	5
1. MATERIĀLS UN METODES	8
1.1. Pētījuma dizains	8
1.2. Publikāciju identifikācija metaanalīzei	8
1.3. Pacienti	9
1.4. Datu analīzei izmantotie parametri	11
1.5. Pulsa viļņa izplatīšanās ātruma mērīšana	12
1.6. Datu statistiskā apstrāde	14
2. REZULTĀTI	16
2.1. Vazoreaktivitātes testu loma endoteliālās funkcijas vērtēšanā sepses pacientiem	16
2.2. Elastīgo artēriju funkcionālie parametri pacientiem ar smagu sepsi pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā... ..	18
2.3. Elastīgo un muskuļu tipa artēriju funkcionālie parametri un to dinamika pirmo 48 stundu laikā pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā izdzīvojušajiem un neizdzīvojušajiem sepses pacientiem	21
3. DISKUSIJA	26
4. SECINĀJUMI	33
5. DARBA APROBĀCIJA UN PUBLIKĀCIJA	34
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	36
PATEICĪBAS	39

SAĪSINĀJUMI

APACHE II	skala, ar ko mēra skala, ar ko mēra intensīvās terapijas pacientu vispārējā stāvokļa smagumu un prognozējamo iznākumu (angl. <i>Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II</i>)
c-f PVIĀ	a. carotis-a. femoralis pulsa viļņa izplatīšanās ātrums
c-r PVIĀ	a. carotis-a. radialis pulsa viļņa izplatīšanās ātrums
CRP	C reaktīvais proteīns
ITN	intensīvās terapijas nodaļa
MODS	multiorgānu disfunkcijas sindroms
PRISMA	ieteicamie atskaišu elementi sistemātiskiem apskatiem un metaanalīzei (angl. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
ROC	uztvērēja – operatora līkne (angl. <i>Receiver-Operating Characteristic</i>)
SOFA	secīga orgānu mazspējas vērtējuma skala (angl. <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)

IEVADS

Sepse ir masīva organisma reakcija uz infekciju, ko raksturo dzīvību apdraudošs orgānu bojājums (Singer et al., 2016). Fizioloģiskas nestabilitātes un mirstības riska dēļ sepsē ir biežākais iemesls hospitalizācijai intensīvās terapijas nodaļās. Biežākie nāves cēloņi sepses slimniekiem ir refraktāra hipotensija un multiorgānu disfunkcijas sindroms (MODS), kuru izraisa perifēra vazodilatācija un asinsrites autoregulācijas traucējumi, tādēļ vaskulārās funkcijas monitorēšana un optimizācija tiek uzskatīta par prioritāti.

Elastīgajām un muskuļu tipa artērijām ir nozīmīga loma optimālas asins plūsmas nodrošināšanā perifērajos audos atbilstoši to metabolajām vajadzībām. Maģistrālās artērijas elastīgo īpašību dēļ spēj nodrošināt efektīvu asiņu izsviedi no sirds sistoles laikā, un darbojas arī kā asins rezervuārs, uzturot plūsmas nepārtrauktību diastolē. Savukārt reģionālās asinsrites regulācijā nozīmīga loma ir plūsmas atkarīgajai vazodilatācijai muskuļu tipa artērijās. *In vivo* artēriju funkciju neinvazīvi var izvērtēt, mērot pulsa viļņa izplatīšanās ātrumu, endotēlija bojājuma / aktivācijas biomarķierus, un izvērtējot endotēlija spēju atbrīvot slāpekļa monoksīdu dažādu kairinātāju ietekmē un izraisīt reaktīvo hiperēmiju (Lekakis et al., 2011). Uzkrātie eksperimentālie un klīniskie dati liecina, ka pastāv sakarība starp iekaisuma rādītājiem un artēriju funkciju hipertensijas, hroniskas nieru mazspējas un diabēta slimniekiem (Blacher, Asmar, et al., 1999; Blacher, Guerin, et al., 1999; Stefanadis et al., 2000). Akūta iekaisuma klīniskajā modelī veselīgiem cilvēkiem pēc *Salmonella typhi* vakcinācijas ir pierādīts artēriju elastīgās pretestības pieaugums (Vlachopoulos et al., 2005). Izmantojot izolētus artēriju segmentus laboratorijas pētījumos un eksperimentos ar dzīvniekiem, pierādīts, ka akūts sistēmisks iekaisums ietekmē gan elastīgās, gan muskuļu tipa artērijas (Leclerc et al., 2000; Ma and Danner, 2002; Reidy and Bowyer, 1977). Elastīgajā artērijās, īpaši aortā, pieaug cietība, bet muskuļu tipa artērijās novēro plūsmas atkarīgās vazodilatācijas samazināšanos. Klīniski pētījumi par artēriju

funkcionālo parametru pārmaiņām sepses slimniekiem būtu ļoti nozīmīgi, lai labāk izprastu to nozīmi multiorgānu disfunkcijas sindroma progresēšanas un mirstības prognozēšanā.

Pētījuma klīniskā daļa veikta Rīgas Austrumu slimnīcas stacionāra “Gaiļezers” Toksikoloģijas un sepses klīnikā.

Pētnieciskā darba mērķis

Raksturot sepses izraisītās artēriju funkcionālo parametru pārmaiņas, lai izveidotu diagnostikas un monitorēšanas paņēmienus, ar mērķi uzlabot multiplu orgānu mazspējas progresēšanas un mirstības riska prognozēšanu.

Pētnieciskā darba uzdevumi

1. Raksturot vazoreaktivitātes testu lomu endoteliālās funkcijas vērtēšanā pacientiem ar sepsi.
2. Noteikt elastīgo un muskuļu tipa artēriju funkcionālos parametrus pacientiem ar smagu sepsi pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā.
3. Salīdzināt artēriju funkcionālos parametrus ar iekaisuma, makrohemodinamiskajiem un slimības smaguma rādītājiem šajā pacientu grupā.
4. Salīdzināt elastīgo un muskuļu tipa artēriju funkcionālos parametrus un to dinamiku pirmo 48 stundu laikā pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā izdzīvojušajiem un neizdzīvojušajiem sepses pacientiem.
5. Analizēt kvantitatīvo sakarību starp agrīnām artēriju funkcionālo parametru pārmaiņām un sekojošu multiorgānu bojājuma smagumu un mirstību.

Zinātniskā darba hipotēze

Sepses pacientiem multiorgānu disfunkcijas sindroma un mirstības risks ir saistīts ar agrīnām pulsa viļņa izplatīšanās ātruma un pēcišērijas reaktīvās hiperēmijas pārmaiņām, un šos parametrus var izmantot klīniskā iznākuma prognozēšanai.

Darba zinātniskā novitāte

Darba ietvaros izpētītas artēriju funkcionālo parametru pārmaiņas pacientiem ar sepsi, kas stacionēti intensīvās terapijas nodaļā:

- Pierādīts, ka klīniski sepses pacientiem ir izmainīta elastīgo un muskuļu tipa artēriju cietība, un šīs pārmaiņas asociējas ar nelabvēlīgu iznākumu.
- Pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas visinformatīvākais parametrs mirstības riska prognozēšanai ir *a. carotis* - *a. radialis* pulsa viļņa izplatīšanās ātrums.
- Iegūts patents “Neadekvātas nieru asinsvadu perfūzijas attīstības riska prognozēšanas paņēmiens smagas sepses un septiska šoka pacientiem kritiskā stāvoklī: LV 14806 B”.

1. MATERIĀLS UN METODES

1.1. Pētījuma dizains

Šo promocijas darbu veido trīs daļas ar sekojošu pētījuma dizainu:

- 1. daļa: sistemātisks pārskats ar metaanalīzi;
- 2. un 3. daļa: kombinēti prospektīvi kohortu un gadījuma kontroles pētījumi.

Pētījumi tika veikti atbilstoši starptautiskajiem ieteikumiem pētījumiem ar cilvēku iesaisti un ētikas principiem. Pētījuma 2. un 3. daļas izpētes protokolu apstiprināja Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja (10.09.2010.). No pacientiem vai to likumīgajiem pārstāvjiem tika saņemta informēta piekrišana dalībai pētījumā.

1.2. Publikāciju identifikācija metaanalīzei

Pētījuma 1. daļas mērķis bija novērtēt endotēlija funkcijas mērījumus, izmantojot vazoreaktivitātes testus, kā riska stratifikācijas rīku intensīvās terapijas pacientiem ar sepsi, veicot sistemātisku pārskatu un publicētās literatūras metaanalīzi. Metaanalīze tika reģistrēta PROSPERO reģistrā (CRD42018107129) un izstrādāta atbilstīgi PRISMA (Moher et al., 2015) vadlīnijām.

Metaanalīzē aplūkoti šādi jautājumi:

- vai endotēlijatkarīgā vazoreaktivitāte mainās atkarībā no sepses klātbūtnes vai smaguma?
- vai endotēlijatkarīgās vazoreaktivitātes pārmaiņas korelē ar viena vai vairāku orgānu mazspējas attīstību vai smagumu?
- vai endotēlijatkarīgās vazoreaktivitātes pārmaiņas korelē ar sepses iznākumu?

Sistemātiska literatūras atlase tika veikta, izmantojot *Medline*, *Scopus* un *EMBASE* datu bāzes un sekojošu meklēšanas frāzi “((((((((sepsis) OR septic

shock) OR ((bacteremia) OR bacteraemia)) OR bloodstream infection) OR ((Systemic Inflammatory Response Syndrome/ OR SIRS))) OR ((septicemia) OR septicaemia)) OR "severe sepsis") OR "suspected sepsis") OR "presumed sepsis")) AND (((((((((((Brachial artery reactivity) OR Peripheral arterial tonometry) OR brachial artery ultrasound) OR vascular reactivity) OR blood vessel reactivity) OR vascular dysfunction) OR "skin laser doppler") OR forearm vascular reactivity) OR "peripheral perfusion index") OR "effective arterial elastance index") OR "venous occlusion plethysmography") OR laser speckle contrast imaging)". Aplūkotie pētījumu veidi bija randomizēti kontrolēti klīniskie pētījumi, kohortu pētījumi, gadījumu kontroles pētījumi un gadījumu sērijas.

Primārais iznākums bija endotēlija vaskulārās reaktivitātes pārmaiņas saistībā ar sepses klātbūtni vai smagumu. Iespējamie sekundārie iznākumi bija viena vai vairāku orgānu mazspēja un intensīvās terapijas nodaļas, hospitālā vai 28 dienu mirstība. Pētījumi, kuros bija iekļauti pediatrikie pacienti, veikti tikai endotēlija funkcijas biomarķieru mērījumi vai nebija iekļauti kvantitatīvi reaktīvās hiperēmijas mērījumi, tika izslēgti. Netika iekļauti arī iepriekš publicēti sistemātiskie apskati un metaanalīzes.

Sākotnējā meklēšana datu bāzēs identificēja 466 potenciāli iekļaujamās publikācijas, no kurām pēc manuālas atlases metaanalīzē tika iekļautas astoņpadsmit.

1.3. Pacienti

Laika periodā no 2012. gada septembra līdz 2016. gada oktobrim pētījumā tika iekļauti secīgi pieauguši (> 18 gadus veci) pacienti ar smagu sepsi vai septisku šoku, kuri stacionēti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas "Gaiļezers" Toksikoloģijas un sepses klīnikā. Smagas sepses un septiska šoka definēšanai izmantoti Amerikas Pulmonologu Asociācijas / Amerikas Intensīvās Terapijas Asociācijas (1992) kritēriji (Bone et al., 1992). Pētījumā tika iekļauti

pēdējo 24 stundu laikā intensīvās terapijas nodaļā uzņemtie pacienti. Izslēgšanas kritēriji bija grūtniecība, aritmijas, iepriekšējas aortas operācijas un nitrātu ievadīšana.

No 362 iekļaušanai izvērtētajiem sepses pacientiem pētījuma 2. daļā iekļauti 45 pacienti, bet 3. daļā – 59 pacienti (1.1. tabula).

1.1. tabula

Sepses pacientus raksturojošie parametri

	Pētījuma 2. daļa (n = 45)	Pētījuma 3. daļa (n = 59)
Vecums (mediāna), (gadi (IQR))	67 (54–75)	68 (54–75)
Sievietes, n (%)	23 (43%)	28 (47%)
Ķirurģiskie pacienti, n (%)	14 (31%)	26 (44%)
Infekcijas avots, n (%):		
Pulmonāls	15 (33%)	20(34%)
Intraabdomināls	16 (36%)	21(36%)
Uroģenitāls	4 (9%)	7(12%)
Cits	10 (22%)	11(19%)
Izraisītājs, n (%):		
Gram + baktērijas	12 (27%)	17 (29%)
Gram– baktērijas	9 (20%)	8 (14%)
Jaukta flora	6 (13%)	13 (22%)
Nezināms	18 (40%)	20 (34%)
Septisks šoks	31 (57%)	38 (64%)
APACHE II skala, punkti	19 (15–25)	19 (14–25)
SOFA skala, punkti	7 (4–10)	7 (4–9)

IQR – interkvartīļu rangs

APACHE II – skala, ar ko mēra intensīvās terapijas pacientu vispārējā stāvokļa smagumu un prognozējamo iznākumu (angl. *Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II*)

SOFA – secīga orgānu mazspējas vērtējuma skala (angl. *Sequential Organ Failure Assessment*)

1.4. Datu analīzei izmantotie parametri

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika reģistrēti demogrāfiskie un klīniskie dati, tostarp vecums, dzimums, stacionēšanas laiks intensīvās terapijas nodaļā, primārais infekcijas avots un izraisītājs, kā arī fizioloģiskie lielumi, kas nepieciešami APACHE II (*Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II*) (Knaus et al., 1985) un SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (Vincent et al., 1996) skalu aprēķināšanai.

Artēriju sienas elastīgo īpašību raksturošanai veica pulsa viļņa izplatīšanās ātruma (PVIĀ) mērījumus. PVIĀ mērīšana tika veikta, kad pacienti spēja uzturēt vidējo arteriālo spiedienu > 65 mm Hg ar nemainīgām vazopresoru devām vismaz 1 stundu.

Kā potenciāli jāucēfaktori tika vērtēti sekojoši parametri:

- Sistēmiskā hemodinamika:
 - sirdsdarbības frekvence;
 - sistoliskais, diastoliskais un pulsa spiediens;
 - vazopresoru devas.
- Audu perfūzija:
 - laktāta līmenis asinīs.
- Biomarkēri:
 - C reaktīvā proteīna (CRP) koncentrācija plazmā.

Pētījumā aplūkoti sekojoši klīniskie iznākumi:

- multiplas orgānu disfunkcijas progresēšana (definēta kā SOFA skalas pieaugums par vismaz 1 punktu) 48 stundas pēc iekļaušanas pētījumā;
- stacionēšanas ilgums intensīvās terapijas nodaļā (ITN);
- hospitālā mirstība.

PVIĀ prognostiskās vērtības raksturojumam tika lietoti šādi rādītāji: laukums zem ROC līknes, no ROC līknes iegūtā robežvērtība un jutīgums un specifiskums, sasniedzot šo robežvērtību. PVIĀ prognostiskā nozīme tika novērtēta pēc laukuma zem ROC līknes vērtībām: liela (0,71–1); vidēja (0,64–0,70); maza (0,56–0,63); nav prognostiskās vērtības < 0,63.

Pētījuma 2. daļā 56 pacientiem ar sepsi veica vienu *a. carotis-a. femoralis* (c-f) PVIĀ mērījumu pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas ITN. Pētījuma 3. daļā 70 pacientiem veica divus *a. carotis-a. femoralis* un *a. carotis - a. radialis* (c-r) PVIĀ mērījumus. Pirmo mērījumu veica pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas ITN, bet otro pēc 48 stundām.

1.5. Pulsa viļņa izplatīšanās ātruma mērīšana

Pētījuma 2. un 3. daļā izmantota fotopletismogrāfijas iekārta, kas paredzēta signāla iegūšanai no maģistrālajām artērijām (Erts et al., 2005). Šajā fotopletismogrāfā izmantotas divas optiskās kontakta zondes, kas sastāv no gaismas diodes (maksimālais viļņu garums 940 nm) un fototranzistora, lai mērītu atstaroto gaismu. Sensora zondes tika fiksētas pie ādas virs divām dažādām artērijām ar līmlenti maksimālās pulsācijas vietā, un iegūtais signāls ierakstīts 2 minūtes. Analogais signāls no optiskajām zondēm tika digitalizēts, lai vēlāk analizētu. Analīzei manuāli tika izvēlēti segmenti ar vismaz 10 secīgiem pulsa viļņiem. Arteriālā pulsa viļņa izplatīšanās laiks (ΔT) tika mērīts kā laika intervāls starp divu vienlaicīgi ierakstītu arteriālo viļņu pamatnēm (1.1. att.).

Pulsa viļņa izplatīšanās ātrumu m/s aprēķināja, izmantojot vienādojumu:

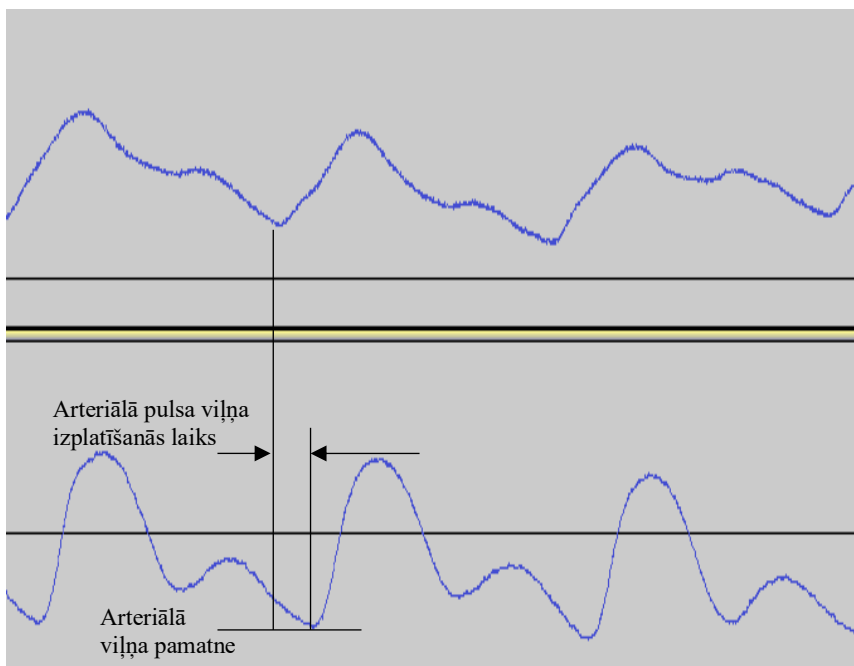
$$PVI\bar{A} = \frac{L}{\Delta T}$$

kur L – attālums starp zondēm metros,

ΔT – arteriālā pulsa viļņa izplatīšanās laiks sekundēs.

PVIĀ mērījumus veica ITN, pacientam atrodoties guļus uz muguras. Lai pierakstītu *a. carotis-a. femoralis* pulsa viļņa izplatīšanās laiku pirmo zondi

fiksēja uz ādas virs labās *a. carotis*, bet otro – virs labās *a. femoralis*. Tad 1. zondi atstāja iepriekšējā stāvoklī, bet 2. zondi pārvietoja uz labās radiālās artērijas projekciju pie plaukstas locītavas, lai iegūtu vienlaicīgu *a. carotis* un *a. radialis* pulsa viļņu pierakstu. Abus attālumus starp zondēm mērīja taisnā līnijā pa ķermeņa virsmu.



1.1. att. Vienlaicīgi reģistrētas fotopletismogrammas no *a. carotis* (augšējā līkne) un *a. femoralis* (apakšējā līkne)

1.6. Datu statistiskā apstrāde

Datu statistiskā apstrāde veikta ar programmas R 3.3.2. versiju (*R Foundation for Statistical Computing*, Vīne, Austrija).

Salīdzināšanai tika iepriekš definētas sekojošas pacientu grupas:

- pacienti ar un bez multiplu orgānu mazspējas progresēšanas;
- izdzīvojušie un neizdzīvojušie pacienti.

Datu analīzei tika lietotas sekojošas aprakstošās un analītiskās statistikas metodes:

- nepārtraukti mainīgie attēloti kā mediāna un starpkvartīļu rangs, un salīdzināti, izmantojot Manna-Vitnija U-testu;
- kategorisku parametru sadalījuma atšķirības starp pacientu grupām salīdzinātas, izmantojot Fišera testu;
- PVIĀ atšķirības elastīgajās un muskuļu tipa artērijās, kā arī starp atkārtotiem mērījumiem laikā salīdzinātas ar ANOVA tests atkārtotiem mērījumiem;
- datu sadalījuma atšķirības starp PVIĀ kvartilēm salīdzinātas ar viena parametra ANOVA testu, izmantojot Harela-Deivisa aplēsi (Harrell and Davis 1982).

Lai novērtētu jaucējfaktoru ietekmi uz PVIĀ, tika izmantota daudzparametru regresijas analīze. Šajā analīzē iekļautie parametri bija vecums, dzimums, APACHE II un SOFA skalu punktu skaits, sirdsdarbības frekvence, vidējais arteriālais un pulsa spiediens. Lai novērtētu neatkarīgus multiplu orgānu mazspējas progresēšanas un mirstības riska faktorus, tika izmantota daudzparametru regresijas analīze, iekļaujot PVIĀ, vecumu, dzimumu, APACHE II un sākotnējais SOFA skalas punktu skaitu.

Mirstības draudu attiecības noteikšanai dažādās PVIĀ kvartilēs tika izmantota Koksas regresijas analīze – ar un bez korekcijas attiecībā uz vecumu, APACHE II un sākotnējo SOFA skalas punktu skaitu.

Nosakot izlases lielumu un pieņemot par statistiskās nejaušības līmeni p vērtību – 0,05 (α kļūda), statistiskā pierādījuma spēku – 0,80 (β kļūda 20 %), sagaidāmo efekta lielumu atšķirībai starp analizējamām grupām – 20 %, tika plānots iekļaut pētījumā vismaz 50 pacientus.

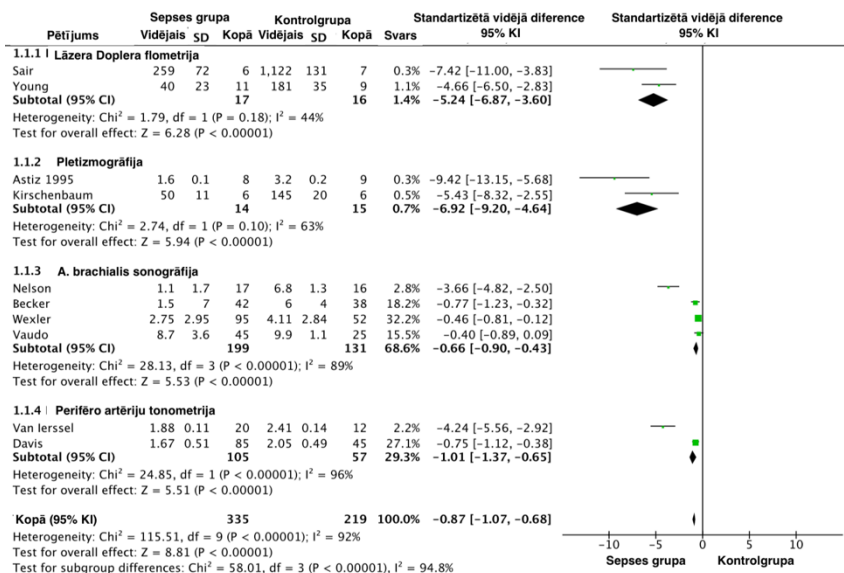
P vērtība $< 0,05$ tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

2. REZULTĀTI

2.1. Vazoreaktivitātes testu loma endoteliālās funkcijas vērtēšanā sepses pacientiem

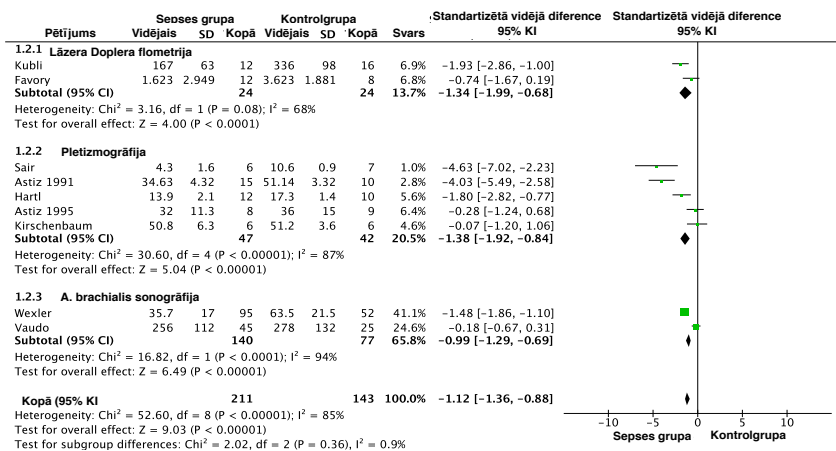
No 18 sistemātiskajā pārskatā iekļautajiem pētījumiem pietiekams datu daudzums, lai veiktu metaanalīzi, bija diviem no iepriekš definētajiem iznākumiem, t.i., sakarībām starp vazoreaktivitātes izmaiņām un sepses klātbūtni un mirstību. Absolūtie (maksimālā plūsma) un relatīvie (reaktīvā hiperēmija) asins plūsmas vai artērijas diametra izmaiņu mērījumi pēc provokācijas tika apkopoti atsevišķi.

Dati no 14 pētījumiem tika iekļauti vidējo vazoreaktivitātes rādītāju atšķirību analīzē pacientiem ar sepsi un kontroles grupai. Kopējā vidējā atšķirība 10 pētījumos, kuros piedalījās 554 dalībnieki, liecināja, ka pacientiem ar sepsi reaktīvā hiperēmija bija mazāka nekā kontroles grupai (SMD $-2,59$, 95% TI $-3,46$ līdz $-1,72$; $Z = 5,85$, $p < 0,001$; 2.1.att.).



2.1. att. Kopējā vidējā reaktīvās hiperēmijas difference starp sepses pacientu un kontroles grupām

Deviņos pētījumos ar 354 dalībniekiem maksimālā hiperēmiskā asins plūsma bija mazāka pacientiem ar sepsi nekā kontroles grupā (SMD $-1,42$, 95% TI $-2,14$ līdz $-0,70$; $Z = 3,88$, $p = 0,0001$; 2.2.att.). Šo pētījumu rezultāti bija ļoti heterogēni ar I^2 vērtībām 92% ($p < 0,00001$) un 85% ($p < 0,00001$). Heterogenitāte, visticamāk, izskaidrojama ar atšķirībām pētījumu protokolos un populācijās.



2.2. att. Kopējā vidējā maksimālās hiperēmiskās plūsmas difference starp sepses pacientu un kontroles grupām

Piecos pētījumos tika salīdzināta vazoreaktivitāte starp izdzīvojušajiem un neizdzīvojušajiem sepses pacientiem. Kopējā vidējā atšķirība starp neizdzīvojušajiem un izdzīvojušajiem pacientiem bija $-0,36$ (95% TI $-0,67$ līdz $-0,06$; $Z = 2,36$; $p = 0,02$) reaktīvajai hiperēmijai un $-0,70$ (95% TI $-1,13$ līdz $-0,27$; $Z = 3,23$; $p = 0,001$) maksimālajai hiperēmiskajai asins plūsmai.

2.2. Elastīgā tipa artēriju funkcionālie parametri pacientiem ar smagu sepsi pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā

Vidējais c-f PVIĀ visā sepses kohortā bija $14,6$ ($8,1$ - $24,7$) m/s, un 25 ($55,6\%$) pacientiem tas pārsniedza 12 m/s. Pacientu demogrāfiskie, klīniskie un hemodinamiskie parametri pa PVIĀ kvartilēm ($< 8,1$ m/s [1. kvartile], $8,1$ - $14,6$ m/s [2. kvartile], $14,6$ - $24,7$ m/s [3. kvartile] un $> 24,7$ m/s [4. kvartile]), ir parādīti 2.1 tabulā.

Sepses pacientu demogrāfiskie, klīniskie un hemodinamiskie parametri pa pulsa viļņa izplatīšanās ātruma kvartilēm

	Pulsa viļņa izplatīšanās ātrums				
	Kopā (n = 45)	< 8,1 m/s (n = 12)	8,1–14,6 m/s (n = 11)	14,6– 24,7 m/s (n = 10)	>24,7 m/s (n = 12)
Vecums (gados)	67 (54–75)	61 (43–73)	57 (49–68)	69 (57–79)	59 (39–78)
Sievietes (n (%))	23 (43%)	5 (38%)	4 (36%)	5 (45%)	3 (30%)
APACHE II skala (punkti)	19 (15– 25)	21 (14–26)	19 (16– 24)	16 (11– 19)	19 (15–27)
SOFA skala (punkti)	7 (4–10)	9 (4–10)	8 (5–9)	4 (3–7)	7 (5–11)
Mākslīgā plaušu ventilācija (n (%))	18 (33%)	6 (46%)	3 (27%)	1 (9%)	8(80%)*
Septiskais šoks (n (%))	31 (57%)	7 (54%)	6 (55%)	4 (36%)	8 (80%)*
Sistoliskais asinsspiediens (mm Hg)	110 (97– 121)	113 (107– 120)	101 (95– 116)	107 (90– 128)	108 (97– 121)
Vidējais arteriālais spiediens (mm Hg)	78 (7087)	80 (7785)	75 (7082)	77 (7092)	72 (7082)
Pulsa spiediens (mm Hg)	47 (36– 56)	51 (41–53)	48 (34– 58)	44 (34– 57)	44 (36–56)
Diastoliskais asinsspiediens (mm Hg)	62 (56– 71)	62 (60–71)	66 (55– 67)	65 (60– 78)	58 (44– 66)*
Noradrenalīna deva (mcg/kg/min)	0.03 (0– 0.1)	0.03 (0– 0.09)	0.03 (0– 0.08)	0 (0– 0.02)	0.1 (0– 0.14)
Sirdsdarbība (sitieni/min)	90 (82– 98)	86 (82–94)	91 (87– 101)	85 (64– 93)	95 (82–98)

Parametru vērtības katrā grupā attēlotas kā mediāna (interkvartiļu rangs) vai skaits (procentuālais daudzums).

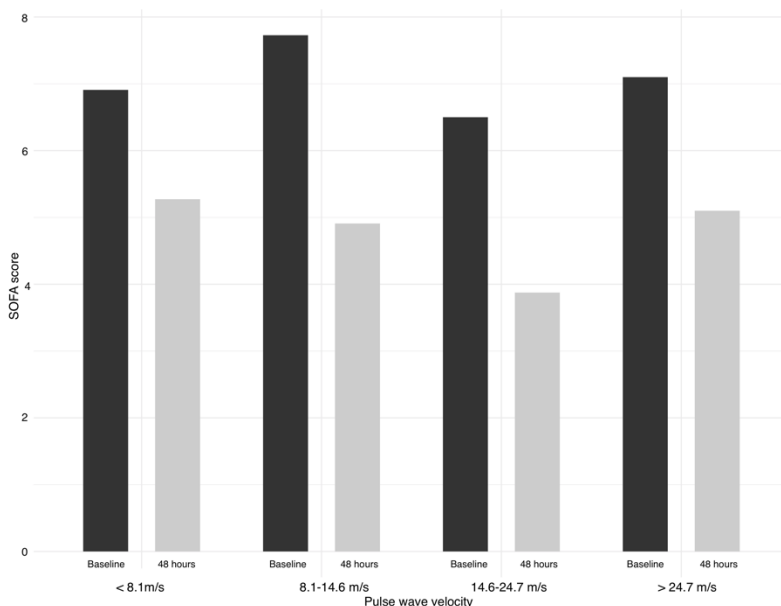
APACHE II – skala, ar ko mēra intensīvās terapijas pacientu vispārējā stāvokļa smagumu un prognozējamo iznākumu (angl. *Acute Physiology, Age, Chronic Health*

Evaluation II); SOFA – secīga orgānu mazspējas vērtējuma skala (angl. *Sequential Organ Failure Assessment*).

* Statistiski ticami atšķiras no 2. kvartiles ($p < 0,05$).

Otrā c-f PVIĀ kvartile tika izvēlēta kā references grupa turpmākām analīzēm, jo šīs vērtības atbilst c-f PVIĀ diapazonam vispārējā populācijā (Van Bortel et al., 2012). Grupā ar c-f PVIĀ virs 24,7 m/s bija ievērojami lielāks to pacientu īpatsvars, kuriem bija nepieciešami vazopresori un mākslīgā plaušu ventilācija. Šīs kvartiles pacientiem bija zemāks diastoliskais spiediens nekā citām grupām ($p = 0,03$). Citi hemodinamiskie parametri neatšķīrās pa c-f PVIĀ kvartilēm.

Sākotnēji pacientiem visās c-f PVIĀ kvartilēs bija līdzīgs sepses smagums, ko noteica ar APACHE II un SOFA skalu. 48 stundu laikā 5 pacienti bija miruši un 40 pacientiem bija pieejami secīgi 48 stundu SOFA skalas rezultāti. Sākotnējās un 48 stundu SOFA skalas vērtības, kas stratificētas pa PVIĀ kvartilēm, parādīti 2.3. attēlā.



2.3. att. Sākotnējās (melnie stabiņi) un 48 stundu (pelēkie stabiņi) SOFA skalas vērtības, stratificētas pa PVIĀ kvartilēm

Salīdzinot ar references c-f PVIĀ kvartili (8,1–14,6 m/s), nebija saistības starp c-f PVIĀ un MOF progresēšanu, pirms vai pēc samērošanas attiecībā uz vecumu, APACHE II un sākotnējo SOFA skalas punktu skaitu.

Kopumā 33, 27 un 33% pacientu nomira slimnīcā attiecīgi pirmajā, otrajā un ceturtajā PVIĀ kvartilē ($p = 0,23$). Visi trešās PVIĀ kvartiles pacienti izdzīvoja līdz izrakstīšanai no slimnīcas.

Koksa regresijas un dzīvildzes analīzes ar vecumu, APACHE II un sākotnējo SOFA skalas punktu skaitu kā jāucējfaktoriem uzrādīja īsāku slimnīcas dzīvildzi pacientiem ceturtajā PVIĀ kvartilē ($> 24,7$ m/s) (risks attiecība = 9,45, ticamības intervāls: 1,24–72,2; $p = 0,03$).

2.3. Elastīgo un muskuļu tipa artēriju funkcionālie parametri un to dinamika pirmo 48 stundu laikā pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā izdzīvojušajiem un neizdzīvojušajiem sepses pacientiem

Piecdesmit deviņiem no 70 pacientiem, kuri bija iesaistīti pētījuma 3. daļā, ieguva kvalitatīvus *a. carotis* – *a. femoralis* un *a. carotis* – *a. radialis* PVIĀ datus. Pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums ir parādīts 2.2. tabulā, tika iekļauti 27 pacienti bez un 32 pacienti ar septisko šoku.

2.2. tabula

Pētījuma 3. daļā iekļauto pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

	Visi pacienti n = 59	Izdzīvojušie n = 43	Mirusie n = 16	p
Vecums (gados)	68 (54–75)	61 (44–72)	75 (66–81)	0,003
Vīrieši (%)	53%	56%	44%	0,59
Augums (cm)	175 (167–180)	175 (168–180)	164 (150–164)	0,04
Svars (kg)	82 (70–91)	82 (75–92)	74 (70–77)	0,2

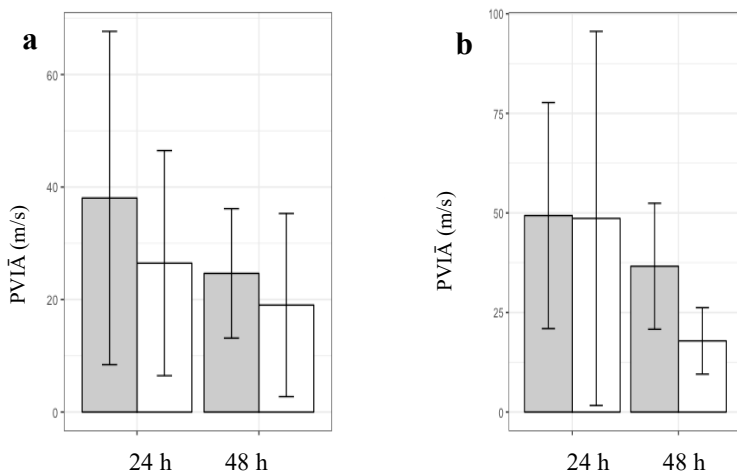
2.2. tabulas turpinājums

	Visi pacienti n = 59	Izdzīvojušie n = 43	Mirušie n = 16	p
Vidējais asinsspiediens (mm Hg)	78 (70–87)	80 (70–90)	63 (51–69)	0,08
Sirdsdarbība (sitieni/min)	114 (104–129)	111 (104–123)	131 (114–138)	0,017
Temperatūra (°C)	37,6 (37,0–38,4)	37,6 (37,0–38,4)	37,9 (37,0–38,4)	0,98
Ķirurģiskie pacienti	26 (44%)	19 (44%)	7 (44%)	1,00
Infekcijas avots				0,30
Plaušas	20(34%)	13 (30%)	7 (43%)	n/a
Abdomināls	21(36%)	17 (40%)	3 (19%)	n/a
Uroģenitāls	7(12%)	4 (9%)	3 (19%)	n/a
Cits	11(19%)	9 (21%)	3 (19%)	n/a
Mikrobioloģija				0,08
Gram + baktērijas	17 (29%)	10 (23%)	7 (44%)	n/a
Gram – baktērijas	8 (14%)	5 (12%)	3 (19%)	n/a
Jaukta flora	13 (22%)	9 (21%)	4 (25%)	n/a
Nezināma	20 (34%)	18 (42%)	2 (12%)	n/a
Noradrenālīna deva (mcg/kg/min)	0,03(0–0,085)	0 (0–0,08)	0,09 (0,04–0,1)	0,001
APACHE II skala (punkti)	19 (14–25)	17 (12–21)	27 (20–32)	< 0,001
SOFA skala (punkti)	7 (4–9)	5 (4–8)	10 (8–12)	< 0,001

APACHE II: Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Sākotnējais mediānais c-f PVIĀ bija 14,3 (8,8–24,7) m/s, bet sākotnējais c-r PVIĀ - 15,5 (10,6–36,1) m/s. C-r PVIĀ bija nozīmīgi augstāks nekā c-f PVIĀ ($p = 0,03$). Septiņi no pētījumā iesaistītajiem pacientiem nomira 48 stundu laikā, tāpēc PVIĀ dinamikā nebija iespējams pierakstīt. No atlikušajiem 52 pacientiem 38 novēroja MODS uzlabošanos. Pacientiem, kuriem novēroja MODS uzlabošanos, c-f PVIĀ 48 stundu laikā samazinājās par 1,2 (-12,7; 10,2) m/s, un

c-r PVIĀ - par 1,5 (-32,6; 62,7) m/s. Pacientiem, kuru stāvoklis pasliktinājās c-f PVIĀ pieauga par 19,1 (7,8-44,5) m/s un c-r PVIĀ par 1,6 (-7,5; 10,1) m/s. Novēroja nozīmīgu atšķirību absolūtajās izmaiņām c-r PVIĀ starp izdzīvojušo un neizdzīvojušo grupām (-1,5 (-28,2; 26,5) pret 70,6 (4,8; 196,9) m/s; $p = 0,02$; 2.4. att.).



2.4. att. *A. carotis-a. femoralis* (a) un *a. carotis-a. radialis* (b) pulsa viļņa izplatīšanās ātrums dinamiskā (vidējais $\pm$ ticamības intervāls) izdzīvojušajiem ($n=36$; iekrāsotie stabiņi) un neizdzīvojušajiem pacientiem ($n=16$; baltie stabiņi) sākotnēji un pēc 48 stundām

Veicot loģistiskās regresijas analīzi, nevēro būtisku sakarību starp sākotnējo c-f PVIĀ un mirstības risku ($p = 0,83$) vai MODS progresēšanas risku ($p = 0,51$). Izvērtējot c-f un c-r PVIĀ potenciālo nozīmi MODS progresēšanas un mirstības riska prognozēšanā, veikta ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) līkņu analīze (skat. 2.3. tabulu).

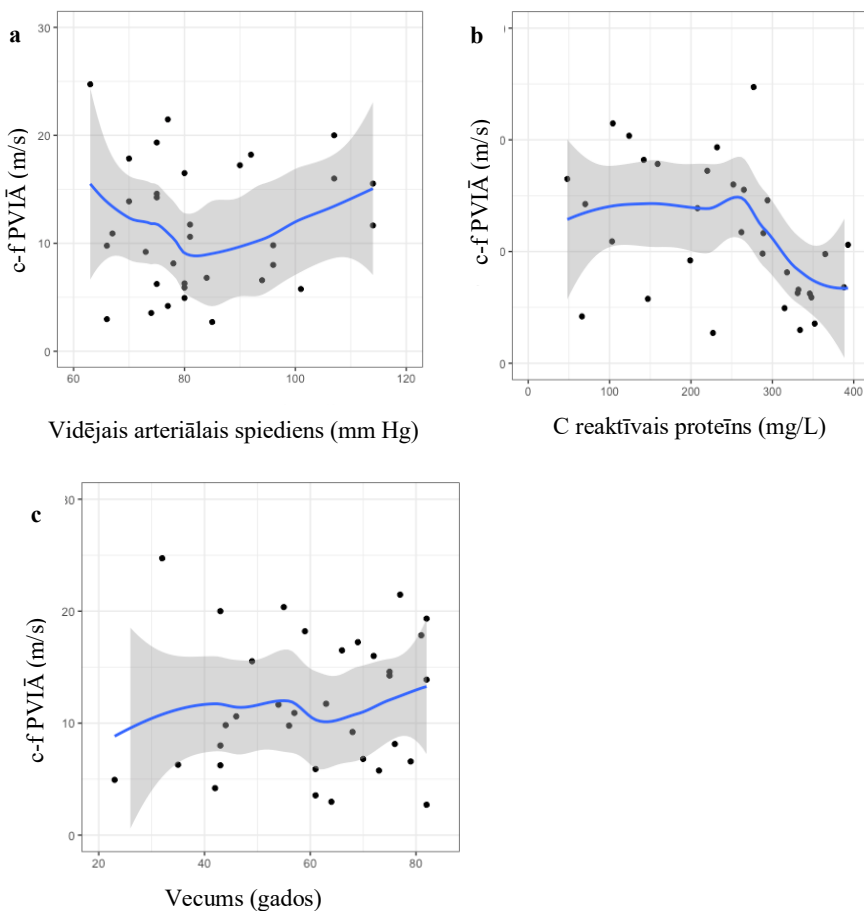
2.3. tabula

C-f un c-r PVIĀ (m/s) jutīgums un specifiskums MOF progresēšanas un mirstības riska prognozēšanā sepses pacientiem

	AUC (95%TI)	Robežvērtība	Specifiskums, %	Jutīgums, %
C-f PVIĀ un MODS progresēšanas risks	0,70 (0,37–1)	11,7	25	25
C-r PVIĀ un MODS progresēšanas risks	0,53 (0,27–0,80)	25,2	50	20
C-f PVIĀ un mirstības risks	0,37 (0,02–0,73)	9,8	33	47
C-r PVIĀ un mirstības risks	0,69 (0,44–0,94)	9,7	100	47

C-f PVIĀ: *a. carotis-a. femoralis* pulsa viļņa izplatīšanās ātrums; C-r PVIĀ - *a. carotis-a. radialis* pulsa viļņa izplatīšanās ātrums; MODS: multiplu orgānu disfunkcijas sindroms; AUC – *area under curve*; TI – ticamības intervāls

Pamatojoties uz korelāciju analīzes rezultātiem, sākotnējā daudzfaktoru analīzē ($r^2 = 0,04$; $p = 0,21$) tika iekļauta C reaktīvā proteīna koncentrācija ($r^2 = 0,06$; $p = 0,12$) un vidējais arteriālais spiediens PVIĀ mērījumu laikā ($r^2 = -0,05$; $p = 0,15$; 2.5. att.).



2.5. att. Neparametriska regresija, izmantojot lokāli izsvērtu izkliedes izlīdzināšanu, starp *a. carotis-a. femoralis* PVIĀ un vidējo arteriālo spiedienu (a), C reaktīvo proteīnu koncentrāciju (b) un vecumu (c)

Galīgā daudzfaktoru regresijas modeļa rezultāti liecināja, ka šie divi faktori izskaidro 9,6% dispersijas ($R^2 = 0,14$, $F(2,58) = 3,18$, $p = 0,05$). Novēroja būtisku korelāciju starp c-r PVIĀ un vecumu ($\rho = 0,31$; $p = 0,04$).

3. DISKUSIJA

Šis promocijas darbs veltīts sepses izraisītās artēriju funkcionālo parametru pārmaiņu izpētei, izvērtējot tās ar pulsa viļņa izplatīšanās ātruma un reaktīvās hiperēmijas mērījumiem, tai skaitā, šo testu spēju prognozēt klīniski nozīmīgus iznākumus.

Astoņpadsmit pētījumu metaanalīzē konstatēta mazāka vazoreaktivitāte pacientiem ar sepsi, salīdzinot ar kontrolgrupu, taču sepses radīto pārmaiņu izteiktība atšķīrās starp pētījumiem. Vazoreaktivitātes rādītāji agrīnas sepses laikā bija zemāki neizdzīvojušajiem. Publicētajā literatūrā nebija pietiekamu datu, lai kvantitatīvi novērtētu saistību starp vazoreaktivitāti un MODS progresēšanu.

Šīs metaanalīzes pamatā ir neliels pētījumu skaits, un daudzos no tiem pētītās kohortas bija mazas. Pētījumos izmantotas četras dažādas vazoreaktivitātes mērīšanas metodes, un mērījumi veikti atšķirīga kalibra asinsvadu gultnēs. Ar lāzera doplerfloumetrijas izmeklējumu novērtē mikrovaskulāro asins plūsmu, venozās oklūzijas pletismogrāfija ļauj izmērīt kopējo apakšdelma asins plūsmu, plūsmas mediētā vazodilatācija atspoguļo no endotēliālā NO biopieejamību *a. brachialis* un RH-PAT mēra pirkstgalu reaktīvo hiperēmiju. Ideāla metode vazoreaktivitātes testēšanai ļauj kvantitatīvi noteikt gan no endotēlija atkarīgo, gan neatkarīgo vazodilatāciju. Šādas metodes pastāv, bet tās ir invazīvas un tām nepieciešama intraarteriāla vai jontoforētiska provokācijas līdzekļa lietošana, kas apgrūtina to izmantošanu intensīvajā terapijā. Vienīgajā pētījumā, kurā izmantota zelta standarta metode, t.i., venozās oklūzijas pletismogrāfija ar farmakoloģisku provokāciju, pacientiem ar septisku šoku endotēlija atkarīgās vazodilatācija neatšķīrās no brīvprātīgajiem (Kienbaum et al., 2008). Diemžēl šajā pētījumā nebija pietiekami daudz kvantitatīvu datu, lai to iekļautu metaanalīzē. Līdzīgus rezultātus ieguva pētījumos, ar lāzera Doplera flometriju nosakot reaktīvo hiperēmiju, ko izraisīja acetilholīna

jontoforēze (Bourcier et al., 2017; Kubli et al., 2003). Lielākā daļa no pētījumos izmantotajām metodēm mēra dažādu mehānismu izraisīto summāro efektu, no kuriem tikai viens atspoguļo ar endotēlija funkciju. Iespējams, ka novērotā vazoreaktivitātes samazināšanās sepses pacientiem varētu būt saistīta ar citiem mehānismiem, nevis endotēlija disfunkciju. Metodoloģiskās heterogenitātes dēļ iegūtie dati ir grūti vispārināmi.

Salīdzinot ar publicētajiem sepses epidemioloģijas pētījumiem (Stoller et al., 2016), šīs metaanalīzes pētījumos parasti tika iekļauti līdzīga vecuma pacienti, bet ar ievērojami lielāku slimības smaguma pakāpi. Sepses pacientiem, neatkarīgi no slimības smaguma, novēroja zemāku vazoreaktivitāti, izņemot pētījumus, kuros izmantoja salīdzinājuma grupu, kurā bija pacienti ar smagām kardiovaskulārām slimībām. Pacientiem pēc sirds un asinsvadu operācijām, kas dažos pētījumos izmantoti kā kontrolgrupa, īpaši bieži novēro samazinātu vazoreaktivitāti (Bellamkonda et al., 2017). No otras puses, pacienti ar sepsi bieži ir gados vecāki cilvēki, viņiem ir progresējoša ateroskleroze, viņi lieto statīnus, viņiem ir hiperlipidēmija, hipertensija, diabēts, viņi ir smēķētāji vai aptaukojušies, un atrodas asinsvadu disfunkcijas augsta riska grupā. Tikai vienā pētījumā šajā metaanalīzē tika iekļauti tikai jauni pacienti, un vēl divos pētījumos analīze veikta ņemot vērā kardiovaskulāro slimību ietekmi.

Šajā metaanalīzē tika iekļauti pētījumi par vazoreaktivitātes pārmaiņām multiorgānu disfunkcijas (MODS) vai mirstības progresēšanas prognozēšanas kontekstā. Vazoreaktivitātes saistība ar šiem klīniskajiem iznākumiem nebija pārliecinoša. Iespējams, ka patofizioloģiskie mehānismi, kuri tiek testēti augšējās ekstremitātes artērijās, neatspoguļo autoregulāciju iekšējo orgānu asinsritē. Šajā metaanalīzē veiktie pētījumi novērtēja endotēlija funkciju agrīni, 24 - 48 stundu laikā pēc stacionēšanas, un to mērķis bija meklēt sakarības starp asinsvadu vazoreaktivitātes pārmaiņu lielumu un sepses progresēšanu. Tomēr savā pētījumā Hartls parādīja, ka sepses pacientiem ar klīnisku pasliktināšanos un sliktu prognozi reaktīvās hiperēmijas zudumu novēroja 8. līdz 10. stacionēšanas

dienā (Hartl et al., 1988). Lai precizētu optimālāko vazoreaktivitātes testu veikšanas laiku un to pārmaiņu saistību ar MODS un mirstību būtu nepieciešami longitudināli pētījumi, kas dokumentē endotēlija funkciju no stacionēšanas līdz izrakstīšanai vai nāvei.

Eksperimentālie dati liecina, ka sepse izraisa endotēlija disfunkciju, tomēr sepses pacientiem nav izdevies identificēt optimālu endotēlija veselības surogātmarķieri. Bez fizioloģisku asinsvadu reakciju mērījumiem, plaši pētīti arī cirkulējošie biomarķieri. Sistemātiskajā pārskatā par endotēlija aktivācijas biomarķieru klīnisko lietderību sepses pacientiem līdzīgi kā šajā metaanalīzē tika konstatēta korelācija starp dažādām no endotēlija atvasinātām molekulām un sepses klātbūtni, bet korelācija ar klīniski svarīgiem rezultātiem nebija konsekventa (Xing et al., 2012). Par nekonsekvences iemeslu pētījumos, kuros izmanto dažādus marķierus, atzīts metodes standartizācijas trūkums un neskaidras robežvērtības.

Prospektīvie novērojuma pētījumi, kas iekļauti promocijas darba otrajā un trešajā daļā, koncentrējās uz citu artēriju funkcijas aspektu. Tajos tika pētīta elastīgo un muskuļu tipa artēriju cietība septiski slimiem pacientiem, novērtējot c-f PVIĀ un c-r PVIĀ. Pētot c-f PVIĀ pacientiem ar agrīnu sepsi, tika konstatēts, ka šajā populācijā dominē augstas PVIĀ vērtības. Vispārējā populācijā 60 līdz 70 gadus veciem indivīdiem c-f PVIĀ 90. references procentīle ir 12,2 m/s (Mattace-Raso et al., 2006), un augstākas vērtības liecina par nozīmīgām arteriālās funkcijas pārmaiņām (Mancia et al., 2007). Šī pētījuma kohortā 55,6% pacientu (vidēji 67 gadus veciem) c-f PVIĀ bija vairāk nekā 12 m/s. Pacientu grupai ar visaugstākajām ($> 24,7$ m/s) c-f PVIĀ vērtībām biežāk bija septisks šoks un nepieciešamība veikt mākslīgo plaušu ventilāciju. Šīs grupas pacientiem arī bija īsāks dzīvildzes laiks.

C-f PVIĀ mērīšanu plaši lieto asinsvadu novecošanas izvērtēšanai un nākotnes kardiovaskulāro notikumu un mirstības prognozēšanai hipertensijas pacientiem (Ben-Shlomo et al., 2014). C-f PVIĀ pārmaiņas atspoguļo lielo

artēriju strukturālo un funkcionālo bojājumu kopējo ietekmi. Strukturālo pārmaiņu izraisīts PVIĀ pieaugums rodas ilgstošā laika periodā subklīniska iekaisuma rezultātā, zūdot elastīnam un veidojoties kalcifikācijai artērijas sienā. Kardiovaskulārā riska populācijā šo strukturālo izmaiņu neinvazīva identifikācija ir galvenā indikācija PVIĀ mērīšanai. Pacientiem ar sepsi PVIĀ pārmaiņas notiek ātri, un, visticamāk, rodas funkcionālu faktoru dēļ. Biežākie funkcionālie faktori, kas ietekmē PVIĀ ir simpātiskās nervu sistēmas aktivācija un endotēlija disfunkcija. Artēriju gludās muskulatūras tonuss ir atkarīgs no cirkulējošā noradrenālīna koncentrācijas, kas izdalās simpātiskās nervu sistēmas aktivācijas rezultātā. PVIĀ aortā ietekmē arī pulsa spiediens. Tomēr pulsa spiedienam sepses pacientu kohortā ir mazāka ietekme kā kardiovaskulārā riska populācijā. Perifērās vazodilatācijas dēļ sistēmiskais spiediens aortā ir relatīvi zems. Pētījuma pacientu kohortā sistoliskais un diastoliskais spiediens bija attiecīgi tikai 110 un 62 mm Hg.

Lai gan iepriekš publicētu klīnisku datu par PVIĀ pārmaiņām trūkst, aortas cietības pieaugums pie sepses ir pierādīts dzīvnieku modeļos. Akūtā endotoksiskā šoka gadījumā ir pierādīts, ka maģistrālajos asinsvados cietība pieaug, bet perifējos - mazinās (Hatib et al., 2011). Mehānismi, kas nosaka PVIĀ pieaugumu intensīvās terapijas sepses populācijā, nav skaidri, bet visdrīzāk to nosaka funkcionāli, nevis strukturāli cēloņi. Lai gan sepses izraisīta endotēlija disfunkcija varētu būt viens no iemesliem, izteiktās PVIĀ pārmaiņas visticamāk izraisa sepses izraisīta pārmērīga kateholamīnu sekrēcija (Boldt et al., 1995). To apstiprina arī augstais pacientu īpatsvars (80 %), kas saņēma eksogēno kateholamīnu infūziju, visaugstākā PVIĀ ($> 24,7$ m/s) grupā.

Pētījuma trešā daļa ietver sepses izraisīto izmaiņu raksturojumu gan elastīgajās, gan muskuļu tipa artērijās divos laika posmos, pirmo 24 stundu laikā pēc intensīvās terapijas saņemšanas un 48 stundas vēlāk. Līdzīgi kā otrajā daļā, sepses pacientu populācijā novēroja augstu aortas cietību, bet muskuļu tipa artēriju cietība, ko noteica ar c-r PVIĀ mērīšanu bija salīdzinoši vēl augstāka.

Endotēlija disfunkcijas un autonomās nervu sistēmas iedarbība uz asinsvadu cietību ir izteiktāka artērijās, kurām ir labi attīstīts muskuļu slānis, piemēram, augšējo ekstremitāšu artērijas. Eksperimentālie dati liecina, ka palielināts simpātiskais tonuss būtiski ietekmē muskuļu artēriju cietību (Boutouyrie et al., 1994). Ļoti augsto c-r PVIĀ sepses pacientiem vislabāk izskaidro augsta simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte. Pētījuma otrajā daļā tika arī pierādīts, ka augsts c-r PVIĀ atkārtotos mērījumos ir nozīmīgs mirstības prognostiskais faktors.

No kardiovaskulārā riska faktoru pētījumiem zināms, ka, pieaugot vecumam, c-f PVIĀ pieaug, bet c-r PVIĀ nemainās. Veicot daudzfaktoru regresijas analīzi, vecums bija viens no jaucējfaktoriem, kas tika ņemts vērā, analizējot pētījuma trešajā daļā iegūtos datus. Galīgajā analīzē sepses pacientiem šī faktora ietekme uz PVIĀ sepses pacientiem nebija nozīmīga.

Iekaisuma process, kas attīstās pēc *Salmonella typhi* vakcinācijas (Vlachopoulos et al., 2005) vai pacientiem ar hroniskām iekaisīgām slimībām, kā piemēram, reimatoīdais artrīts, var veicināt artēriju cietības pieaugumu. Iespējamie mehānismi ir endotēlija disfunkcija, inducējamo matricēs metālproteināžu izdalīšanās, mēdijas kalcifikācija, pārmaiņas proteoglikānu sastāvā un hidratācijas stāvoklī (Mäki-Petäjä et al., 2006; Roman et al., 2005). Neārstētiem pacientiem ar esenciālu hipertensiju c-f PVIĀ pieaugums korelē ar CRP un interleikīnu-6 pieaugumu (Mahmud and Feely, 2005). Pretrunā augstāk minētajam, pētījuma trešajā daļā augsta CRP koncentrācija bija saistīta ar zemāku c-f PVIĀ. Visizteiktāk to novēroja pacientiem ar ļoti augstām CRP koncentrācijas vērtībām. Pacientiem ar hipertensiju raksturīga mazizteikta iekaisuma reakcija, un masīvas iekaisuma reakcijas gadījumā CRP koncentrācijas ietekme uz PVIĀ varētu būt atšķirīga. To apstiprina novērojumi akūta iekaisuma modelī pēc tīfa vakcinācijas, kur izteikts CRP līmeņa pieaugums bija saistīts ar zemākām PVIĀ vērtībām (Vlachopoulos et al., 2005).

Tā kā sepses pacientiem hemodinamiskie rādītāji var ātri mainīties, funkcionālie faktori var nozīmīgi ietekmēt PVIĀ mērījumus. Funkcionālie faktori, kas var izraisīt arteriālās cietības un PVIĀ pārmaiņas, ir sirdsdarbības frekvence, vidējais un pulsa arteriālais spiediens. Pētījumā trešajā daļā c-f PVIĀ nozīmīgi korelēja ar vidējo arteriālo spiedienu, kas liecina, ka asinsspiediena ietekme uz artēriju īpašībām pacientiem ar sepsi ir līdzīga kā vispārējā populācijā.

Pētījumam ir vairāki trūkumi, ko nosaka pētījuma dizains un iekļauto pacientu skaits. Pētījums veikts vienā intensīvās terapijas nodaļā, tādēļ potenciāli iekļaujamo pacientu skaits ir ierobežots. Iekļauto sepses pacientu grupa ir heterogēna. Pacienti būtiski atšķīrās pēc vecuma, vazopresoru pielietošanas, nepieciešamības pēc sedācijas un mākslīgās plaušu ventilācijas. Pacientiem ar delīriju mērījumi nebija iespējami kustību artefaktu dēļ. Kardiovaskulāros riska faktorus, kas šajā kontekstā ir svarīgi jaucefaktori, nevarēja verificēt, jo pacientu stāvoklis bieži neļāva efektīvi sazināties.

PVIĀ mērījumus var ietekmēt straujas asinsspiediena svārstības. Sepses pacientu kohortā šādas svārstības ir biežas, taču mēs mēģinājām ierobežot šādu svārstību ietekmi, iekļaujot tikai pacientus, kuri 1 stundu uz terapijas fona bija kardiovaskulāri stabili. Publicētajā literatūrā nav arī ticamu PVIĀ standartvērtību pie zemiem arteriālā spiediena mērījumiem.

Lai gan pētījumā iekļauto pacientu skaits vērtējams kā atbilstošs, iespējamās citas klīniski nozīmīgas asociācijas, kuru pētīšanai kohorta bija nepietiekama. Pacienti, kuri nomira 48 stundu laikā starp SOFA skalas novērtējumiem un kuriem bija visātrākā orgānu funkcijas pasliktināšanās, tika izslēgti no analīzes, tādēļ rezultāti ir piemērojami tikai tiem pacientiem, kuri izdzīvo vismaz 2 dienas pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā.

Kopumā šis pētījums parādīja, ka artēriju statisko un dinamisko parametru pārmaiņas pacientiem ar sepsi novēro bieži, un tās var būt saistītas ar nelabvēlīgu iznākumu. Nav pietiekamu pierādījumu tam, ka pastāv saistība starp

samazinātu vazoreaktivitāti, artēriju cietības pieaugumu un endotēlija disfunkciju. Visdaudzsološākais biomarķieris, lai identificētu pacientus, kuriem ir augsts mirstības risks agrīnās sepses gadījumā, ir augsts c-r PVIĀ pirmo divu diennakšu laikā pēc stacionēšanas.

4. SECINĀJUMI

1. Publicētās literatūras metaanalīze liecina, ka ir vidējas ticamības pierādījumi, ka septiskiem pacientiem ir izmainīta vazoreaktivitāte, bet nepietiekami pierādījumu, kas liecinātu, ka izmainīta vazoreaktivitāte septiskiem pacientiem ir pārliecinoši saistīta ar klīnisko iznākumu.

2. Pacientiem ar smagu sepsi un septisku šoku 24 stundu laikā pēc uzņemšanas intensīvās terapijas nodaļā pulsa viļņa izplatīšanās ātrums elastīgajās un muskuļu artērijās ir augstāks kā vispārējā populācijā.

3. Netika atrasta saistība starp pulsa viļņa izplatīšanās ātrumu elastīgajās artērijās un sepses smagumu. Septiskiem pacientiem *a. carotis-a. femoralis* pulsa viļņa izplatīšanās ātrums pozitīvi korelē ar vidējo asinsspiedienu un negatīvi ar C reaktīvā proteīna koncentrāciju.

4. Netika atrasta saistība starp pulsa viļņa izplatīšanās ātruma dinamiku elastīgajās artērijās pirmajās 48 stundās pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā ar multiplu orgānu mazspējas progresēšanu vai mirstību.

5. Tika atrastas būtiskas atšķirības pulsa viļņa izplatīšanās ātruma dinamikā muskuļu tipa artērijās pirmajās 48 stundās pēc stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā izdzīvojušo un mirušo pacientu grupās.

5. DARBA APROBĀCIJA UN PUBLIKĀCIJAS

Promocijas darba rezultāti izklāstīti trijās zinātniskajās publikācijās un vienā patentā.

Publikācijas recenzējamās starptautiskos izdevumos:

1. Kazūne, S., Grabovskis, A., Strīķe, E. and Vanags, I. 2014. Arterial Stiffness Measured by Pulse Wave Velocity in Patients with Early Sepsis / Artēriju Cietība Un Pulsa Viļņa Izplatīšanās Ātrums Pacientiem Ar Agrīnu Sepsī. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*. 68(5–6), 237–241. doi:10.2478/prolas-2014-0030

2. Kazune S., Grabovskis A., Cescon C., Strike E. and Vanags I. 2019. Association between increased arterial stiffness and clinical outcomes in patients with early sepsis: a prospective observational cohort study. *Intensive Care Med Exp*. 7(1):26. Published 2019 May 16. doi:10.1186/s40635-019-0252-3

3. Kazune, S., Piebalga, A., Strike, E. and Vanags, I. 2019. Impaired vascular reactivity in sepsis - a systematic review with meta-analysis. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*. 4, e151–e161. doi:10.5114/amsad.2019.86754

Latvijas republikas patents:

Kazūne, S., Vanags, I. un Grabovskis, A. 2014. Neadekvātas nieru asinsvadu perfūzijas attīstības riska prognozēšanas paņēmieni smagas sepses un septiska šoka pacientiem kritiskā stāvoklī: LV 14806 B: patents

Par darba rezultātiem ziņots sekojošās starptautiskās konferencēs:

1. Kazune, S., Strīķe, E., Erts, R. and Spīgulis, J. 2011. Photoplethysmographic assessment of microcirculation and vascular reactivity in septic patients: pilot study. *Intensive Care Medicine*, 37(Suppl 1), S220

2. Kazune, S. and Jagmane, I. 2013. Brachial pulse waveform characteristics predict development of organ failure in septic patients. *Critical Care*, 17(Suppl 2), P198. doi:10.1186/cc12136

3. Kazune, S., Grabovskis, A., Strīķe, E. and Vanags, I. 2014. Aortic stiffness in patients with early sepsis. *Critical Care*, 18(Suppl 1), P136. doi:10.1186/cc13326

4. Kazūne, S., Grabovskis, A., Strīķe, E. and Vanags, I. 2015. Association between elastic and muscular artery stiffness and organ dysfunction in patients with early severe sepsis. *Intensive Care Medicine Experimental*, 3(Suppl 1), A643. doi:10.1186/2197-425X-3-S1-A643

Par darba rezultātiem ziņots sekojošās vietēja mēroga konferencēs:

1. Marcinkevics, Z., Grabovskis, A., Jagmane, I., Rubins, U., Rubenis, O. and Kazune, S. 2012. Monitoring of septic disease altered arterial stiffness. *Biophotonics in Dermatology and Cardiology* (Rīga, March 30-31, 2012; stenda referāts)

2. Kazūne, S., Grabovskis, A., Strīķe, E., un Vanags, I. 2014. Artēriju elasticitātes pārmaiņas agrīnas sepses slimniekiem. 2014.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2014.g. 10.-11.aprīlī)

3. Kazūne, S., Strīķe, E. un Vanags, I. 2015. Brahiālās artērijas reaktivitāte pacientiem ar smagu sepsi. 2015.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2015.g. 26.-27.martā)

4. Kazūne, S., Piebalga, A., Strīķe, E., and Vanags, I. 2016. Endothelial vascular reactivity in septic patients: systematic review. 2016.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016.g. 17.-18.martā)

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Bellamkonda, K., Williams, M., Handa, A., & Lee, R. 2017. Flow Mediated Dilatation as a Biomarker in Vascular Surgery Research. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24(8), 779–787. doi:10.5551/jat.40964
2. Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., et al. 2014. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(7), 636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
3. Blacher, J., Asmar, R., Djane, S., London, G. M., & Safar, M. E. 1999. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 33(5), 1111–1117. doi:10.1161/01.hyp.33.5.1111
4. Blacher, J., Guerin, A. P., Pannier, B., Marchais, S. J., Safar, M. E., & London, G. M. 1999. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99(18), 2434–2439. doi:10.1161/01.cir.99.18.2434
5. Boldt, J., Menges, T., Kuhn, D., Diridis, C., & Hempelmann, G. 1995. Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill--a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Medicine*, 21(3), 218–225.
6. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., et al. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644–1655.
7. Bourcier, S., Joffre, J., Dubée, V., Preda, G., Baudel, J.-L., Bigé, N., et al. 2017. Marked regional endothelial dysfunction in mottled skin area in patients with severe infections. *Critical Care*, 21(1), 155–155. doi:10.1186/s13054-017-1742-x
8. Boutouyrie, P., Lacolley, P., Girerd, X., Beck, L., Safar, M., & Laurent, S. 1994. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 267(4), H1368–H1376. doi:10.1152/ajpheart.1994.267.4.H1368
9. Erts, R., Spigulis, J., Kukulis, I., & Ozols, M. 2005. Bilateral photoplethysmography studies of the leg arterial stenosis. *Physiological Measurement*, 26(5), 865–874. doi:10.1088/0967-3334/26/5/022
10. Harrell, F. E., & Davis, C. E. 1982. A new distribution-free quantile estimator. *Biometrika*, 69(3), 635–640. doi:10.1093/biomet/69.3.635
11. Hartl, W. H., Günther, B., Inthorn, D., Heberer, G., Hartt, W. H., Günther, B., et al. 1988. Reactive hyperemia in patients with septic conditions. *Surgery*, 103(4), 440–444.
12. Hatib, F., Jansen, J. R. C., & Pinsky, M. R. 2011. Peripheral vascular decoupling in porcine endotoxic shock. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 111(3), 853–860. doi:10.1152/japplphysiol.00066.2011
13. Kienbaum, P., Prante, C., Lehmann, N., Sander, A., Jalowy, A., & Peters, J. 2008. Alterations in forearm vascular reactivity in patients with septic shock. *Anaesthesia*, 63(2), 121–8. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05286.x

14. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818–829.
15. Kubli, S., Boëgli, Y., Ave, A. D., Liaudet, L., Revelly, J. P., Golay, S., et al. 2003. Endothelium-dependent vasodilation in the skin microcirculation of patients with septic shock. *Shock (Augusta, Ga.)*, 19(3), 274–280.
16. Leclerc, J., Pu, Q., Corseaux, D., Haddad, E., Decoene, C., Bordet, R., et al. 2000. A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Critical Care Medicine*, 28(11), 3672–3678.
17. Lekakis, J., Abraham, P., Balbarini, A., Blann, A., Boulanger, C. M., Cockcroft, J., et al. 2011. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 18(6), 775–89. doi:10.1177/1741826711398179
18. Ma, P., & Danner, R. L. 2002. The many faces of sepsis-induced vascular failure *. *Critical Care Medicine*, 30(4), 947.
19. Mahmud, A., & Feely, J. 2005. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 46(5), 1118–1122. doi:10.1161/01.HYP.0000185463.27209.b0
20. Mäki-Petäjä, K. M., Hall, F. C., Booth, A. D., Wallace, S. M. L., Yasmin, null, Bearcroft, P. W. P., et al. 2006. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*, 114(11), 1185–1192. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641
21. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., et al. 2007. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 25(6), 1105–1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
22. Mattace-Raso, F. U. S., van der Cammen, T. J. M., Hofman, A., van Popele, N. M., Bos, M. L., Schalekamp, M. A. D. H., et al. 2006. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, 113(5), 657–663. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
23. Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4, 1. doi:10.1186/2046-4053-4-1
24. Reidy, M. A., & Bowyer, D. E. 1977. Scanning electron microscopy of aortic endothelium following injury by endotoxin and during subsequent repair. *Progress in Biochemical Pharmacology*, 13, 175–181.
25. Roman, M. J., Devereux, R. B., Schwartz, J. E., Lockshin, M. D., Paget, S. A., Davis, A., et al. 2005. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 46(1), 194–199. doi:10.1161/01.HYP.0000168055.89955.db
26. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., & Bellomo, R. 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287

27. Stefanadis, C., Dernellis, J., Tsiamis, E., Stratos, C., Diamantopoulos, L., Michaelides, A., & Toutouzas, P. 2000. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *European Heart Journal*. 21(5), 390–396. doi:10.1053/euhj.1999.1756
28. Stoller, J., Halpin, L., Weis, M., Aplin, B., Qu, W., Georgescu, C., & Nazzal, M. 2016. Epidemiology of severe sepsis: 2008–2012. *Journal of Critical Care*, 31(1), 58–62. doi:10.1016/j.jcrc.2015.09.034
29. Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., et al. 2012. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*, 30(3), 445–448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
30. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., et al. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707–710.
31. Vlachopoulos, C., Dima, I., Aznaouridis, K., Vasiliadou, C., Ioakeimidis, N., Aggeli, C., et al. 2005. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 112(14), 2193–2200. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535435
32. Xing, K., Murthy, S., Liles, W. C., & Singh, J. M. 2012. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis--a systematic review. *Critical Care (London, England)*, 16(1), R7. doi:10.1186/cc11145

PATEICĪBAS

Vēlos pateikties visiem, kas palīdzēja tapt šim darbam.

Pirmkārt, vēlos izteikt vislielāko pateicību maniem darba vadītājiem *Dr. med.* asociētajai profesorei Evai Strīķei un *Dr. habil.med.* profesoram Indulim Vanagam par atbalstu, padomiem un ieguldīto darbu promocijas darba tapšanas gaitā.

Pateicība maniem Rīgas Austrumu slimnīcas klīnikas Gaiļezers Toksikoloģijas un sepses klīnikas kolēģiem par iecietību un pretimnākšanu darba tapšanas laikā. Liels paldies arī visām Toksikoloģijas un sepses klīnikas medicīnas māsām.

Liels paldies par uzmundrinājumu un atbalstu manai nodaļas vadītājai Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā *Dr. med.* Ivetai Golubovskai.

Esmu neizmērojami pateicīga dakterei Andai Piebalgai. Tikai viņas atsaucība un praktiskais atbalsts ļāva tapt nozīmīgai šī darba daļai. Liels paldies Dzintrai Puriņai par viņas precizitāti un palīdzību datu sakārtošanā.

Paldies visiem maniem brīnišķīgajiem draugiem, bet jo sevišķi Anitai Straujumai, Vitai Začestai un Dacei Banderei, par viņu spēju atrast pareizos vārdus, nenogurstošo optimismu un humora izjūtu. Bez Jums šī darba tapšanas laikā radušies šķēršļi būtu likušie nepārvarami. Paldies Ilzei Apinei par draudzīgo sacensību un pleca sajūtu darba rakstīšanas laikā.

In particolare, vorrei ringraziare il ricercatore svizzero Corrado Cescon per il suo contributo al trattamento dei dati. Senza i miracoli informatici che ha compiuto con i miei dati questo lavoro non sarebbe potuto essere completo.