

Эндотоксемия при критических состояниях у детей

Shamik Dholakia (1), I. Simon Nadel (2), Helen Betts (3)

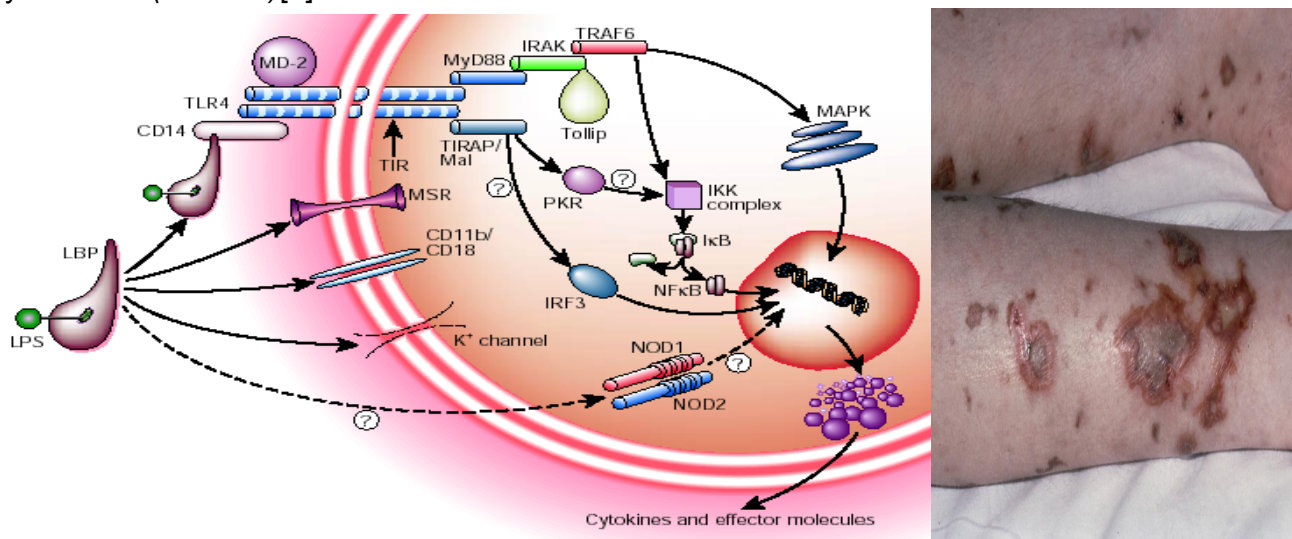
1) Школа Медицины Имперского Колледжа, 2) ОРИТ, госпиталя Св.Мари в Паддингтоне, 3) Академическая Педиатрия Имперского Колледжа.

Введение

Ежегодно в Великобритании более 1500 детей поступают в педиатрические отделения интенсивной терапии (ОРИТ) с предполагаемым диагнозом "сепсис". [1]

Эндотоксин (липополисахарид, ЛПС), содержащийся в клеточной стенке грамотрицательных бактерий, является одним из самых мощных факторов воспаления, обуславливающим клиническую картину сепсиса (рис. 1А). [2]

Однако клинические признаки сепсиса имеют неспецифический характер и биомаркеры, как правило, появляются поздно, что приводит к задержке лечения. Таким образом, сохраняется неприемлемо высокий уровень смертности - более 10%, что свидетельствует о необходимости более надёжных маркеров сепсиса в клинических условиях. (Рис. 1В)[3]



Традиционно для измерения эндотоксина используют анализ на основе лизата амебоцитов краба-мечехвоста (LAL), который имеет ограничения при диагностике в крови, не является количественным и перекрестно реагирует с грамположительными и грибковыми антигенами, что делает его неточным. Анализ Активности Эндотоксина (ЕАА) является специфичным и чувствительным, так как в нём используется цельная кровь, дает быструю количественную оценку содержания свободного ЛПС и не подвержен перекрестным реакциям, что обеспечивает более надежные результаты.

Кишечник является резервуаром ЛПС и содержит до 25 г эндотоксина в составе бактериальной флоры. Нарушение перфузии кишечника во время системного воспаления и шок могут способствовать перемещению бактериальной флоры или её продуктов, таких как ЛПС из желудочно-кишечного тракта в кровь, что приводит к "сепсис-подобной" клинической картине. [4]

Системное воспаление часто встречается как у детей поступивших в отделения интенсивной терапии с подтвержденным грамотрицательным сепсисом, но также и в случае других инфекций и неинфекционных состояний, что предполагает участие эндотоксина в патофизиологии тяжелых состояний у детей и ассоциируется с неблагоприятным исходом.

Цель

[5] Определение возникновения эндотоксемии у тяжелобольных детей с применением ЕАА и корреляции степени эндотоксемии с диагнозом, тяжестью заболевания и результатами лечения.

Методы исследования:

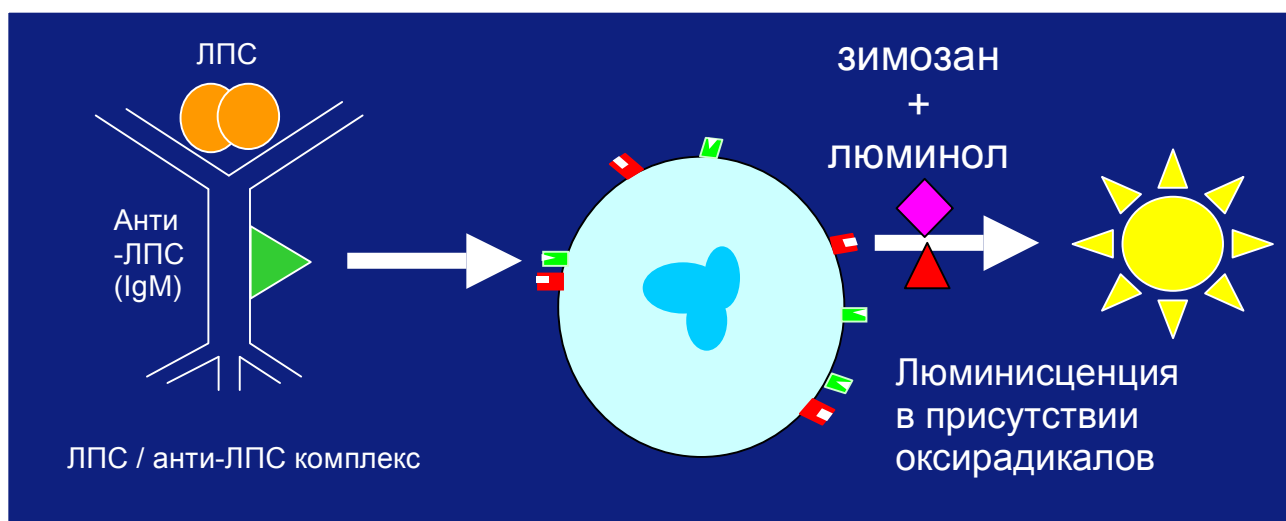
Проспективное обсервационное исследование: все дети, поступившие в ОРИТ по любой причине, имеют право на включение в исследование после информированного согласия. В течение более 6 месяцев в исследование были включены 100 пациентов.

Образцы:

2 мл крови ежедневно собирали в вакуумные пробирки с ЭДТА (Vacutainer), одновременно с другими манипуляциями с ребёнком, когда по другим причинам забиралась кровь через уже установленные венозные или артериальные катетеры и анализ производился в течение 30 минут после взятия.

Анализ:

ЕАА использует комплемент-опосредованную активацию нейтрофилов для измерения активности эндотоксина в цельной крови с использованием хемилюминесценции. В этом анализе используется 0,5 мл цельной крови пациента и производится количественное колориметрическое считывание испускаемого света, количество которого коррелирует с уровнем ЛПС в образце. (www.spectraldx.com)



Данные:

Были задокументированы демографические и клинические данные, в том числе физиологические параметры для оценки тяжести по шкалам операционно-анестезиологического риска PIM2 (Paediatric Index of Mortality 2) при поступлении, и PELOD (Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score) ежедневно. Кроме того, регистрировалась длительность пребывания, категория болезни и результаты микробиологической диагностики (если были).

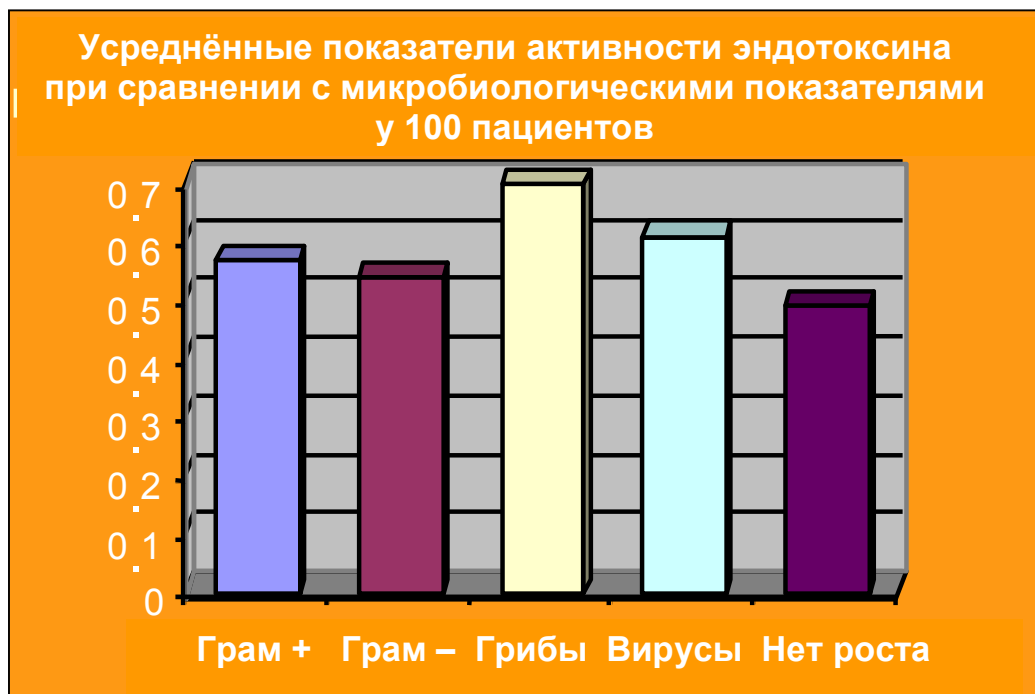
Анализ:

SPSS - корреляции определялись с использованием ранжирования Спирмена ($p = 0,05$)

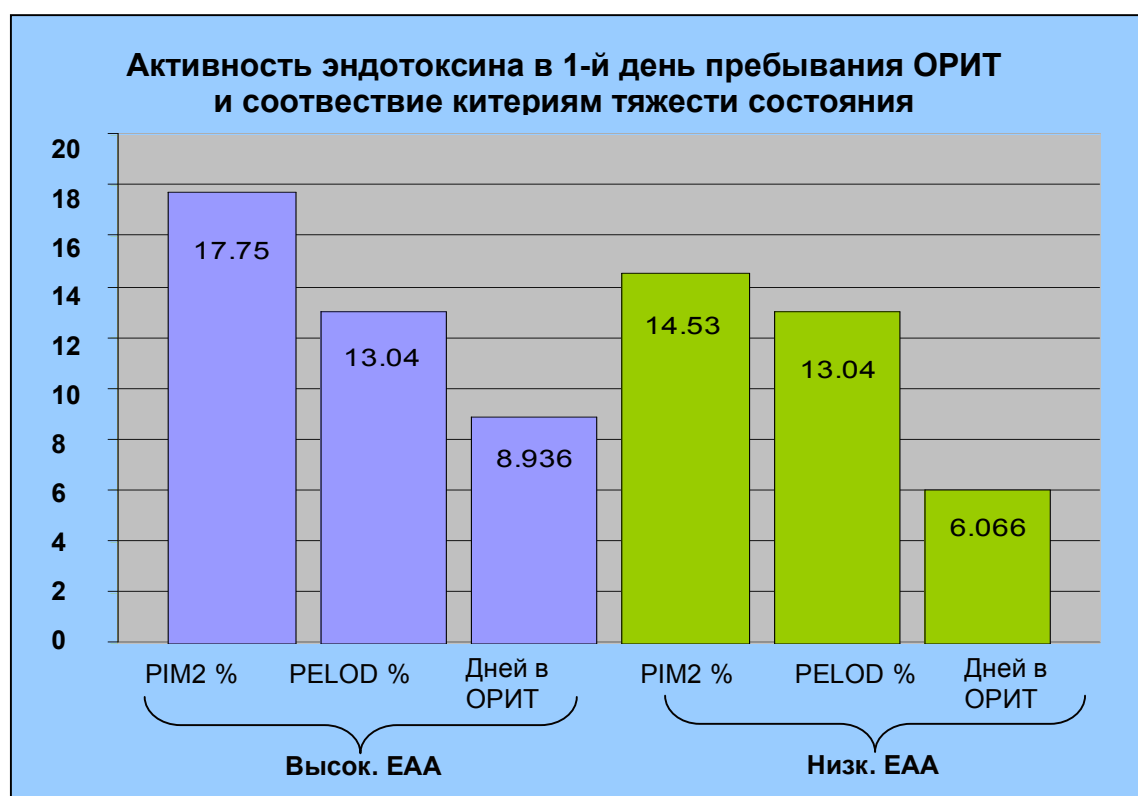
Результаты:

Критерием наличия эндотоксемии считался уровень ЕАА > 0,40 единиц

Показатель ЕАА	Интерпретация
0.00 – 0.39	Значение ниже порога определена ЛПС
0.40 – 0.59	Средний уровень ~ 25 – 50 пг/мл ЛПС
> 0.60	Высокий уровень > 50 пг/мл ЛПС



Дней в ОРИТ при низком ЕАА (n = 30)	0.5 – 35 (медиана - 3 дня) - 2 смерти
Дней в ОРИТ при среднем ЕАА (n = 21)	1 – 57 (медиана - 4 дня) - 4 смерти
Дней в ОРИТ при высоком ЕАА (n = 27)	1 - 42 (медиана - 5 дней) - 5 смертей



Выводы:

54% пациентов имели умеренный или высокий уровень ЕАА в первый день.

У 75% детей ЛПС обнаруживался в крови в течение первых 4 дней после поступления.

Эндотоксемия обнаруживается у значительного числа пациентов без положительных результатов посева.

Частота эндотоксемии увеличивается при повышении длительности пребывания в ОРИТ.

Высокий уровень эндотоксемии связан с увеличением тяжести заболевания.

Направления будущих исследований:

В результате нашего исследования возник ряд вопросов:

Откуда поступает эндотоксин? Опубликованные данные свидетельствуют о том, что он может поступать вследствие повышения кишечной проницаемости при тяжелых заболеваниях, но это не получило подтверждения.

Может ли измерение эндотоксина помочь в лечении тяжелобольных детей в ОРИТ?

Может ли нейтрализация эндотоксинов при помощи антиэндотоксиновой терапии улучшить результаты лечения при критических состояниях у детей?

Благодарности:

Компании Spectral Diagnostics, персоналу ОРИТ госп. Святой Марии и Академического Инфекционного Отделения Детских Болезней, профессору Мартину Кроудеру, Имперскому Колледжу - за статистический анализ. Финансирование данного исследования было обеспечено COSMIC (Children of St Mary's Intensive Care).

Литература:

1. www.picanet.org.uk – national report of paediatric intensive care unit audit network.
2. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420 : 885-91
3. Goldstein *et al.* International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Crit Care Med* 2005; 6: 2-8;
4. Deitch *et al* Effect of haemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med* 1990; 18: 529-536
5. Marshall *et al.* Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: Results of the MEDIC study. *Journal of infectious disease* 2004; 190: 527-34

Endotoxaemia in Critically Ill Children

Shamik Dholakia,¹ I. Simon Nadel,² Helen Betts,³

¹Imperial College School of Medicine, ²PICU, St Mary's Hospital Paddington ³Academic Paediatrics, Imperial College.
