

Trefoil factor 1 jako ukazatel poškození střevní sliznice během septických stavů u dětí

Žurek Jiří^{1, 2}, Klučková Kateřina¹, Fedora Michal^{1, 2}

¹Klinika dětské anesteziologie a resuscitace LF MU Brno, FN Brno, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno

Souhrn

Cíl studie: Cílem studie bylo zjistit hladiny TFF1 u dětských pacientů se SIRS nebo septickým stavem, porovnání těchto hladin se zdravou populací. Druhým cílem bylo srovnání hladin TFF1 v rámci jednotlivých septických stavů, vliv hladin tohoto proteinu na mortalitu.

Typ studie: Prospektivní observační studie.

Typ pracoviště: Anesteziologicko-resuscitační klinika fakultní nemocnice.

Materiál a metoda: Do studie bylo zařazeno 57 dětí ve věku 0–19 let (30 chlapců a 27 dívek), hospitalizovaných od června 2009 do března 2011 s diagnózou SIRS nebo s předpokládaným či prokázaným septickým stavem. Stupeň závažnosti stavu byl hodnocen podle PELOD Score. Odběry krve ke stanovení hladiny TFF1 byly odebírány po celou dobu, kdy pacient splňoval kritéria SIRS nebo septického stavu. Kontrolní skupina séra ke stanovení hladiny TFF1 byla odebrána od pacientů podstupujících elektivní výkony.

Výsledky: Hladina TFF1 u pacientů se SIRS nebo jakýmkoliv septickým stavem byla vyšší než u kontrolní skupiny v průběhu 5 dnů. TFF1 cut-off pro první den – D1 byl 2,44 ng/ml; AUC 0,668; $p = 0,002$; pro třetí den – D3 byl cut-off 1,82 ng/ml; AUC 0,733; $p < 0,001$; pro pátý den – D5 cut-off byl 1,33 ng/ml; AUC 0,749; $p < 0,001$. Hladiny TFF1 byly u pacientů se septickým šokem/MODS vyšší oproti ostatním skupinám ($p = 0,038$), ale bez zjevné dynamiky tohoto proteinu v průběhu pěti dnů.

Pacienti, kteří byli hospitalizováni déle než 10 dní, měli významně vyšší hladiny TFF1; $p = 0,032$.

Závěr: Prokázali jsme zvýšenou expresi proteinu, Trefoil factor 1 během septických stavů u dětské populace.

Klíčová slova: sepsis – Trefoil factor 1 – děti – gastrointestinální trakt – mortalita

Abstract

Trefoil factor 1 as an indicator of damage of the intestinal mucosa during sepsis in children

Objective: The aim of this study was to determine the levels of TFF1 in paediatric patients with SIRS or a septic condition compared with healthy population levels. The second goal was to compare the levels of TFF1 within the individual septic conditions and the impact of this protein levels on mortality.

Design: Prospective observational study.

Setting: Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital.

Materials and methods: The study included 57 children aged 0–19 years (30 boys and 27 girls), hospitalized from June 2009 to March 2011, with expected or proven SIRS and a septic condition. The degree of severity was evaluated according to PELOD Score. Blood tests to determine TFF factor levels were taken throughout the period when the patients were meeting the SIRS or sepsis criteria. The control samples were obtained by collecting serum TFF levels from patients undergoing elective surgery.

Results: TFF1 levels in patients with SIRS or any septic condition were higher than in the control group. TFF1 cut-off for the first day was 2.44 ng/ml, AUC 0.668, $p = 0.002$, for the third day 1.82 ng/ml, AUC 0.733, $p < 0.001$ and for the fifth day 1.33 ng/ml, AUC 0.749, $p < 0.001$.

TFF1 levels in patients with septic shock/MODS were higher than in other groups ($p = 0.038$), but without apparent dynamics of this protein within five days.

Patients who were hospitalized for more than 10 days had significantly higher levels of TFF1, $p = 0.032$.

Conclusion: We demonstrated increased expression of protein Trefoil factor 1 during sepsis in the paediatric population.

Keywords: sepsis – trefoil factor 1 – gut – children – mortality

Anest. intenziv. Med., 23, 2012, č. 2, s. 83–90

Úvod

Sepse je nejčastější příčinou úmrtí u dětí na celém světě. Ročně umírá v důsledku infekce 1,6 milionu novorozenců. Incidence a mortalita je rozdílná v rozvojových a ve vyspělých zemích, kdy 60 % úmrtí připadá na rozvojové země. Významná je také rozdílná věková incidence [1].

V rozvoji a progresi septického stavu hraje významnou roli také gastrointestinální trakt (GIT). Vlivem centralizace oběhu dochází k hypoperfuzi splachnické oblasti a ischemicko-reperfuznímu poškození GIT. Na dysfunkci GIT a narušení bariérové funkce se tedy podílí hypoperfuze splachnicku (porucha mikrocirkulace), starvace (nižší dodávka substrátů, zejména glutaminu) a oxidační stres (mitochondriální dysfunkce).

Fyzikální narušení střevní bariéry může hrát důležitou roli v rozvoji systémové zánětlivé odpovědi organismu (SIRS), sepse a multiorgánového selhání (MOF). V kritickém stavu pacienta tak dochází ke zvýšení střevní propustnosti a translokaci bakterií a toxinů ze střevního lumen do systémového oběhu. Tato skutečnost může vysvětlit rozvoj sepse u pacientů bez identifikovaného ložiska infekce [2].

Trefoil factor family

Trefoil factor family – rodina proteinů se strukturou podobnou trojlístkům, tvořeny jednou (TFF1 a TFF3) nebo dvěma (TFF2) doménami. Jsou syntetizovány hlenovými buňkami a na povrch epitelu vylučovány s hlenem. TFF-geny kódující tyto proteiny jsou sdružené na chromozomu 21q22.3. U člověka jsou známy tři tyto proteáza-rezistentní peptidy [3, 4]:

- TFF1 – peptid původně nalezený v buněčných liniích karcinomu prsu. Hlavní produkce je v žaludku. Původně je nazývaný PS2, BCEI.
- TFF2 – dříve nazývaný spasmolytický peptid SP, hojný v žaludku, dvanáctníku a Brunnerových žlázách.
- TFF3 – dříve nazývaný jako „intestinal trefoil factor“ – ITF, vyjádřený v celé oblasti GIT.

Patologická exprese TFF proteinů

TFF peptidy mají klíčovou roli v zachování integrity sliznic, mohou integrovat s mucinem a ovlivňovat viskozitu hlenu. Jejich anti-apoptické vlastnosti a podpora migrace epitelálních buněk je důležitá pro rychlé hojení zejména gastrointestinální a respirační sliznice. Tento proces se označuje restituce, startuje několik minut po poškození epitelu a je definován migrací buněk k pokrytí obnažené oblasti (rychlou opravou přes buněčnou migraci A) [3, 5].

Zvýšená exprese TFF peptidů je pozorována v GIT u řady zánětlivých onemocnění, např. u Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, ve žlučníku při akutní cholecystitidě, ve slinivce u pacientů s pankreatitidou a dále u vředové choroby žaludku, při hyperplastických polypech či u Barretova jícnu [5].

TFF1

Trefoil factor 1 (TFF1), nazývaný také BCEI („breast cancer, estrogen-inducible sequence expresses in“, pS2, pNR-2, HPS2, HP1.A, D21S21) je produktem genu, jenž je lokalizován na 21q22.3.

Hlavním zdrojem TFF1 je žaludek, buňky žaludečních foveol. TFF1 je součástí žaludečního hlenu a podílí se na udržování integrity sliznic. Je také složkou žaludeční šťávy v koncentraci 30–100 ng/ml. Další fyziologické místo exprese je spojivka, kde pohárkové buňky produkují tento peptid společně s mucinem MUC5AC jako složku očního hlenu. TFF1 je také do určité míry syntetizován Brunnerovými žlázkami. Minimální množství TFF1 je zjištěné ve slinných žlázách a v dýchacím ústrojí [5, 6].

Při ulcerózních a akutních střevních onemocněních, u žaludečních vředů či krvácení může být TFF1 ektopicky vyjádřen v celém gastrointestinálním traktu. Zvýšená či ektopická exprese je také prokázána v oblastech regenerace a v okolí poškozené sliznice GIT [7].

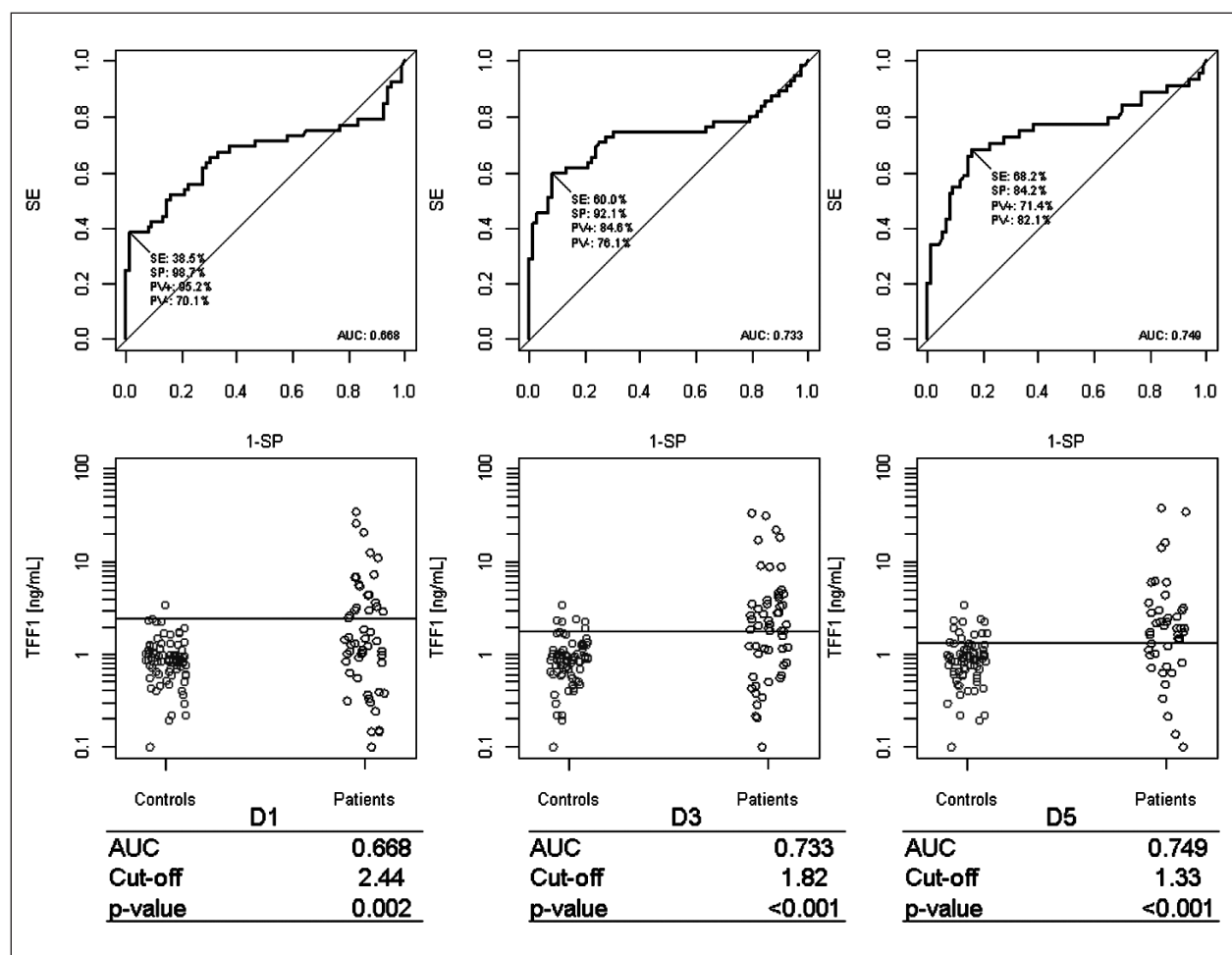
Cílem této studie bylo zjistit hladiny TFF1 u dětských pacientů se SIRS nebo septickým stavem, porovnání těchto hladin se zdravou populací. Druhým cílem bylo srovnání hladin TFF1 v rámci jednotlivých septických stavů, vliv hladin těchto proteinů na mortalitu.

Soubor pacientů a metoda

Tato prospektivní observační studie zahrnuje 57 dětí ve věku 0–19 let (30 chlapců a 27 dívek), hospitalizovaných od června 2009 do března 2011 na Klinice dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno. Do této studie byly zařazeny děti se SIRS a děti s předpokládaným či prokázaným septickým stavem na základě kritérií International pediatric sepsis consensus konference [8], vždy se souhlasem zákonného zástupce dítěte. Protokol studie a informovaný souhlas byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno.

Stupeň závažnosti stavu byl každý den hodnocen podle PELOD Score (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) [9]. Odběry krve ke stanovení hladiny TFF faktoru byly odebírány po celou dobu, kdy pacient splňoval kritéria SIRS nebo septického stavu. Vzorky na mikrobiologii a zánětlivé parametry pacienta byly odebírány podle klinického stavu. Vzorky krve byly centrifugovány rychlostí 3500 otáček/min po dobu 10 minut, sérum odpipetováno a zmrazeno na teplotu -80 °C. Stanovení hladiny TFF proteinů proběhlo vždy po naplnění diagnostického setu (tj. 80 vzorků) běžně komerčně dostupnými ELISA sety (BioVendor Laboratorní medicína, a. s., Brno, Czech Republic).

Kontrolní skupina séra ke stanovení hladiny TFF byla odebrána od 75 dětských pacientů podstupujících elektivní výkony, tedy od pacientů bez infekčního onemocnění, vždy před začátkem operace, ASA I.



Graf 1. Srovnání hladiny TFF1 mezi kontrolní skupinou a pacienty (SIRS, sepse, těžká sepse, septický šok nebo MODS)

Vysvětlivky: AUC – Area Under Curve; SE – senzitivita; SP – specifita; PV+ – prediktivní hodnota pozitivního testu; PV– – prediktivní hodnota negativního testu, TFF1 – trefoil factor 1

Statistické hodnocení

Popisná charakteristika vstupních hodnot TFF, demografických parametrů a charakteristik hospitalizovaných pacientů byla sumarizována pomocí základních statistických ukazatelů popisné statistiky (N, průměr, směrodatná odchylka, medián, minimum, maximum). Analýza byla provedena na logaritmicky transformovaných datech, aby bylo dosaženo přibližně normálního rozložení hodnocených dat (předpoklad analýzy). ROC analýza byla provedena za účelem stanovení diskriminačních charakteristik hodnot proteinu. Uváděny jsou ROC křivky spolu s danými diagnostickými charakteristikami (senzitivita, specifita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota), dále AUC a optimální cut-off hodnota při nejlepší diagnostické schopnosti proteinu. Z praktického hlediska mají výsledky význam, pokud se jejich AUC pohybuje nad 0,8. Při AUC blízko 0,5 (žádná diskriminační schopnost) není optimálnost zvo-

lených cut-off hodnot prakticky žádná (diskriminační schopnost je velmi slabá) a jakákoliv zvolená cut-off hodnota zásadně nezmění diagnostickou hodnotu. Hodnoty statistické významnosti byly prezentovány formou tabulky. Dynamika (kinetika) hodnot proteinů v průběhu 5 dnů byla modelována pomocí analýzy rozptylu (ANOVA). Vzájemná korelace hodnot v rámci pacientů byla řešena použitím kovarianční symetrické matice (typu compound symmetry).

Výsledky

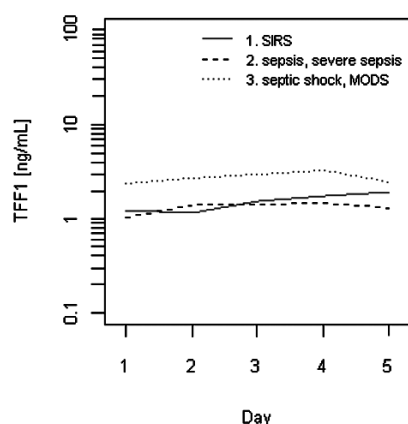
Studie zahrnuje padesát sedm pacientů, jejichž charakteristika je uvedena v tabulce 1.

Hladina TFF1 u kontrolní skupiny byla porovnána se skupinou pacientů, kterým byly diagnostikovány SIRS nebo sepse, těžká sepse, septický šok nebo

Tab. 1. Popisná charakteristika souboru pacientů, data jsou prezentována jako průměr

	N / ♂ ♀	Věk (měsíce)	PELOD score
Přeživší	51 28/23	66,8	12,71
Nepřeživší	6 2/4	96,8	25,83

Vysvětlivky: PELOD Score (Pediatric Logistic Organ Dysfunction)



ANOVA table	
Effect	p-value
Sepsis syndromes	0.038
Time	0.921

	Day	N	G. mean	Mean±SD	Median (min-max)
1. SIRS	1	11	1.24	3.73±7.535	1.08 (0.15 - 25.97)
	2	11	1.17	2.30±3.059	0.83 (0.29 - 9.87)
	3	14	1.52	4.53±8.823	1.13 (0.29 - 31.29)
	4	12	1.74	5.96±11.237	1.16 (0.40 - 35.11)
	5	12	1.95	5.64±11.006	1.61 (0.34 - 38.47)
2. sepsis, severe sepsis	1	15	1.03	2.21±3.237	0.98 (0.15 - 12.36)
	2	13	1.42	2.58±3.352	1.09 (0.25 - 12.36)
	3	15	1.44	3.23±4.723	1.82 (0.21 - 18.12)
	4	14	1.47	2.18±1.893	1.96 (0.17 - 7.41)
	5	11	1.26	1.88±1.692	1.48 (0.14 - 6.07)
3. septic shock, MODS	1	25	2.37	4.88±7.542	2.44 (0.15 - 34.41)
	2	24	2.75	5.54±7.868	2.58 (0.15 - 34.41)
	3	25	3.03	5.09±7.369	2.78 (0.47 - 33.90)
	4	21	3.26	6.08±7.753	2.57 (0.37 - 26.76)
	5	20	2.50	4.71±7.804	2.23 (0.22 - 34.58)

Graf 2. Hladiny TFF1 u SIRS a septických stavů

Vysvětlivky: SIRS – systémová zánětlivá odpověď organismu, MODS – syndrom mnohočetného orgánového (multiorgánového) selhání, TFF1 – trefoil factor 1, ANOVA – analýza rozptylu, G mean – geometrický průměr, SD – směrodatná odchylka

MODS v průběhu 5 dnů. U těchto pacientů byla hladina TFF1 vyšší než u kontrolní skupiny (graf 1). TFF1 cut-off pro první den – D1 byl 2,44 ng/ml; AUC 0,668; $p = 0,002$; pro třetí den – D3 byl cut-off 1,82 ng/ml; AUC 0,733; $p < 0,001$; pro pátý den – D5 cut-off byl 1,33 ng/ml; AUC 0,749; $p < 0,001$.

Při hodnocení závislosti hladiny TFF1 a septického stavu, byli pacienti rozděleni do tří skupin – SIRS vs. sepse a těžká sepse vs. septický šok a MODS. Hladiny TFF1 byly u pacientů se septickým šokem/MODS vyšší oproti ostatním skupinám ($p = 0,038$), ale bez zjevné významnosti v dynamice tohoto proteinu v průběhu pěti dnů. Nejvyšší hladiny TFF1 proteinu byly ve skupině septický šok a MODS (v prvním dnu medián 2,44 ng/ml) v kontrastu s nižšími hladinami u skupiny sepse, těžká sepse (první den 0,98 ng/ml) a s hladinami ve skupině pacientů se SIRS (první den medián 1,08 ng/ml) – graf 2.

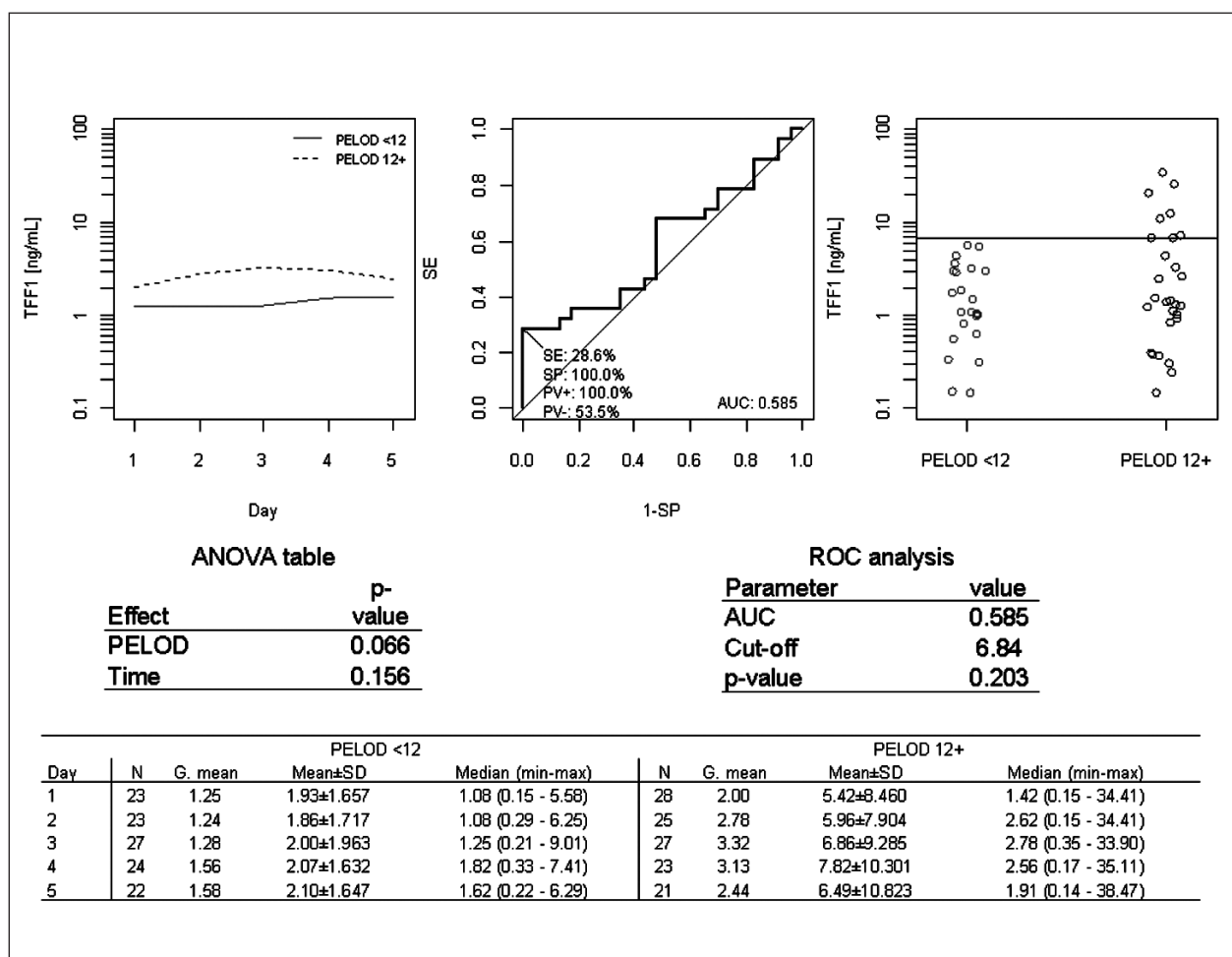
Z výsledků hodnocení hladiny TFF1 vzhledem ke stupni závažnosti stavu, kdy soubor pacientů byl rozdělen do skupin PELOD < 12 a PELOD > 12) vyplynulo, že není statisticky významný rozdíl mezi těmito dvěma skupinami – graf 3. Analýza kontrolní skupiny versus PELOD skóre > 12 ukázala významný statistický

rozdíl; cut-off 1,23 ng/ml; AUC 0,703; $p < 0,001$ – graf 4. Při hodnocení hladiny TFF k délce hospitalizace vyplývá významný statistický rozdíl u pacientů, kteří byli hospitalizováni déle než 10 dní; $p = 0,032$ – graf 5.

Dále jsme posuzovali vliv hladiny TFF1 na mortalitu u pacientů. Měření ukázalo, že není statistický významný rozdíl v rámci skupin přeživší/nepřeživší a hladiny TFF1. Prokázali jsme ale statistickou významnost při hodnocení dynamiky proteinu v průběhu 5 dnů; $p = 0,036$, tzn. že u pacientů, kteří zemřeli tak hladina TFF1 klesá v průběhu času výrazně pomaleji než u pacientů přeživších – graf 6. Analýza kontrolní skupiny pacientů a skupiny exitus ukázala významný statistický rozdíl; cut-off 5,46 ng/ml; AUC 0,739; $p = 0,003$ – graf 7.

Diskuse

Epitel gastrointestinálního traktu představuje největší bariéru mezi vnějším a vnitřním prostředím. V posledních letech se v managementu léčby sepse klade mnohem větší význam na gastrointestinální trakt než dříve. V klinických studiích je dysfunkce střevní



Graf 3. Hodnocení hladiny TFF1 vzhledem k závažnosti stavu pomocí Pediatric Logistic Organ Dysfunction

Vysvětlivky: TFF1 – trefoil factor 1, ANOVA – analýza rozptylu, PELOD Score (Pediatric Logistic Organ Dysfunction, AUC – Area Under Curve, SE – senzitivita, SP – specificita; PV + prediktivní hodnota pozitivního testu, PV – prediktivní hodnota negativního testu, G mean – geometrický průměr, ROC – Receiver Operating Characteristic, SD – směrodatná odchylka

bariéry a zvýšená střevní permeabilita spojena se zvýšenou mortalitou a morbiditou [10]. Faktory, které přispívají k rozvoji septických stavů, jsou změny ve střevním „micro-environmentu“, porucha perfuze a oxygeneace střeva, ischemicko-reperfúzní poškození, malnutrice a jaterní dysfunkce [11].

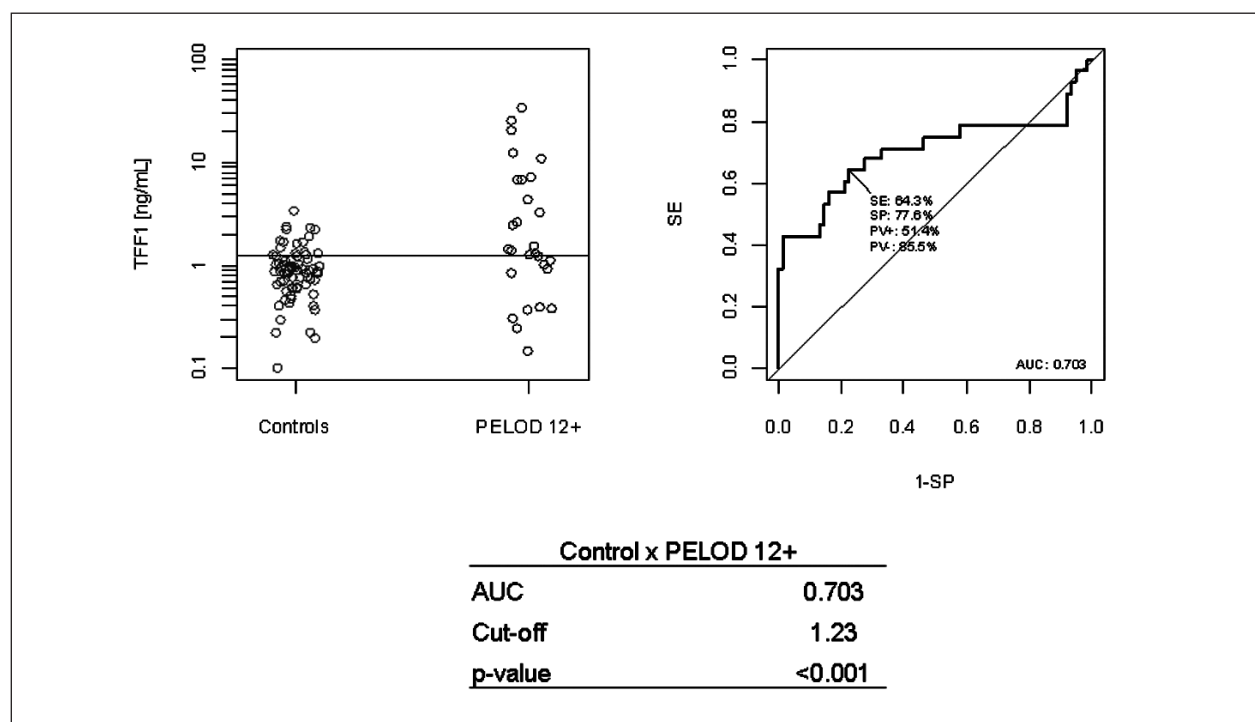
V naší práci jsme předpokládali, že vyšší hladiny TFF1 budou asociovány se závažnějším stavem pacienta, kdy zvýšená exprese TFF1 proteinu souvisí zejména s dysfunkcí GIT během septického stavu, respektive zvýšení exprese TFF1 proteinu jako reakce na akutní postižení, a to nejen v GIT, ale také v respiračním traktu. Při hodnocení hladiny TFF1 a PELOD SCORE byly zaznamenány průměrně vyšší hladiny ve skupině PELOD 12+, ale statisticky významný tento rozdíl nebyl. Hodnocení hladiny TFF1 k mortalitě, kdy zvýšené hladiny TFF1 by mohly korelovat s horší prognózou pacienta, nebylo statisticky významné. Průměrné hladiny TFF1 ve skupině nepřezívanější byly sice vyšší, ale při statistickém hodnocení se mohl v této skupině uplatnit vliv poměrně malého počtu pacientů. Statisticky významné bylo měření hladiny TFF1 vs. délka hospitalizace, kdy značně vyšší hla-

diny TFF1 jsou ve skupině s délkou hospitalizace více než 10 dní. Můžeme tedy usuzovat, že delší doba hospitalizace (pro kterou ukazují průměrně vyšší hladiny TFF1) souvisí s horším stavem pacienta či komplikacemi. V rámci porovnání TFF1 vs. septický stav, jsou hladiny TFF1 významně rozdílné pro skupinu pacientů se SIRS a septický šok/MODS.

V současné době nejsou dostupné práce hodnotící vztah TFF a sepse pro porovnání našich výsledků.

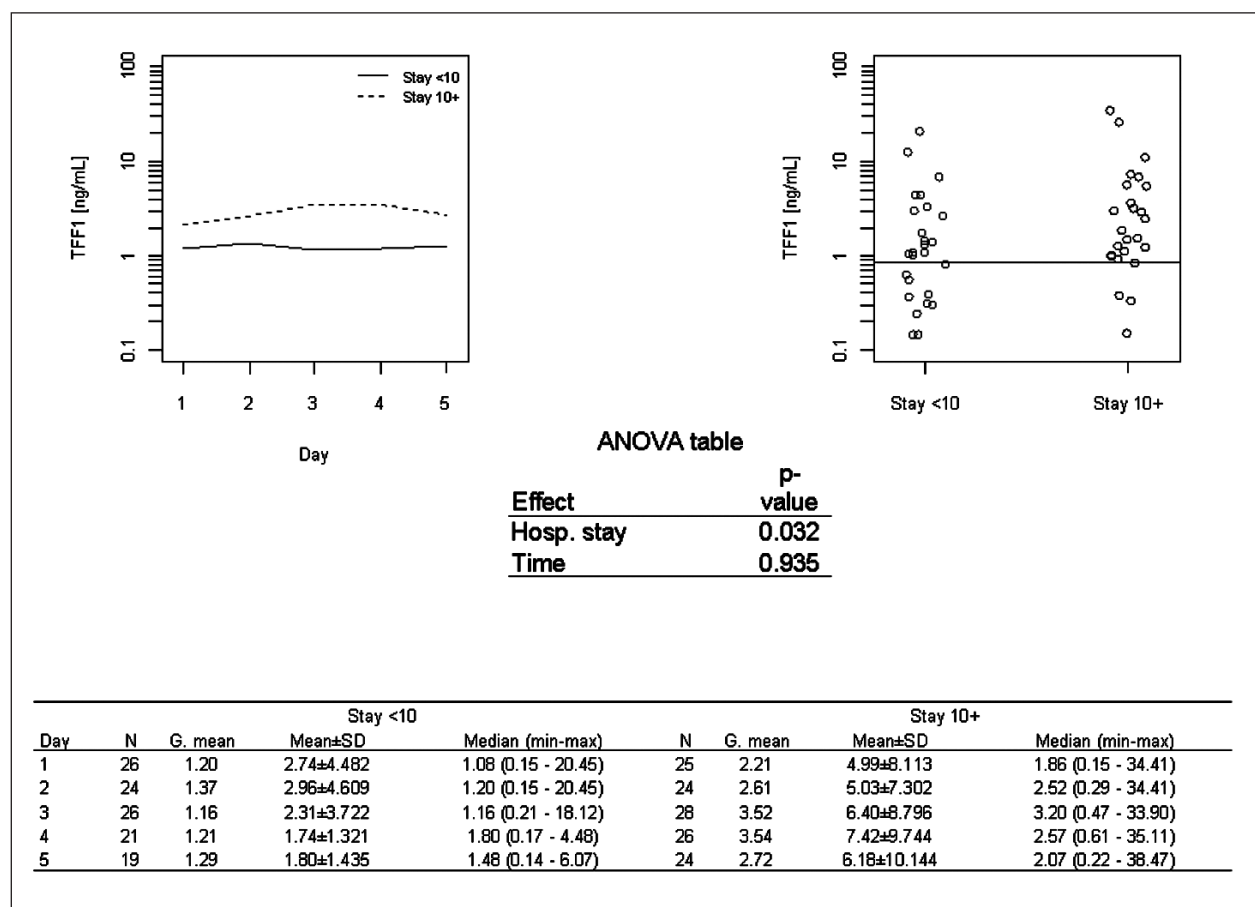
Dalším možným markerem prokazujícím vztah mezi hypoperfúzí a poškozením buněk střevního epitelu je Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP). I-FABP je nízkomolekulární (14–15 kDa) cytosolový protein vysoce exprimovaný v buňkách na vrcholcích střevních klků. Vzestup plasmatických hladin I-FABP při příjmu na jednotku intenzivní péče je asociován s nepříznivým outcome u pacientů s abdominální sepsí [12].

U dětí s meningokokovou sepsí bylo téměř u poloviny dětí přítomno poškození střevních epitelálních buněk, což se projevilo vzestupem hladin I-FABP při příjmu. U dětí, které zemřely, zvýšení hladiny I-FABP přetrvávalo [13].



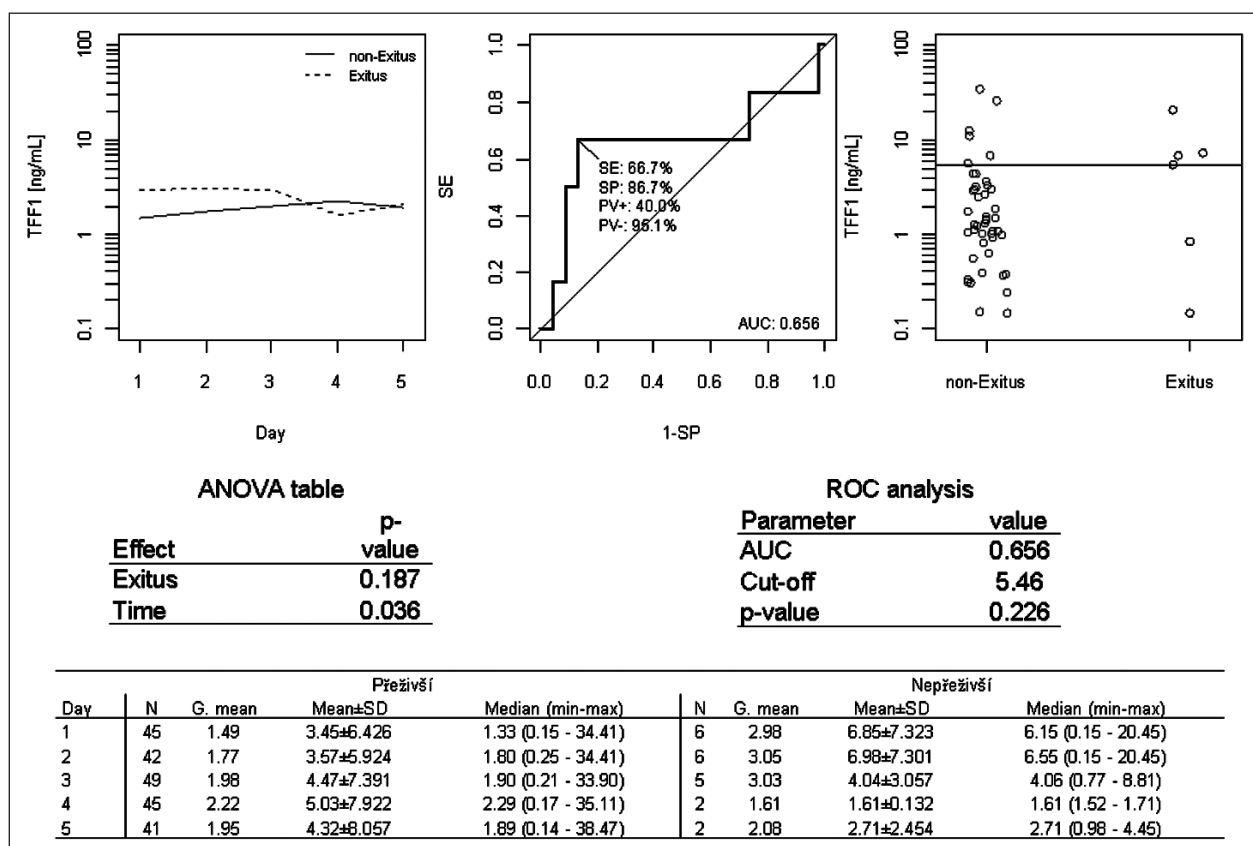
Graf 4. Hodnocení hladiny TFF1 u kontrolní skupiny ke skupině pacientů s PELOD skóre >12

Vysvětlivky: TFF1 – trefoil factor 1, PELOD Score (Pediatric Logistic Organ Dysfunction, AUC – Area Under Curve, SE – senzitivita, SP – specifita, PV + prediktivní hodnota pozitivního testu, PV – prediktivní hodnota negativního testu



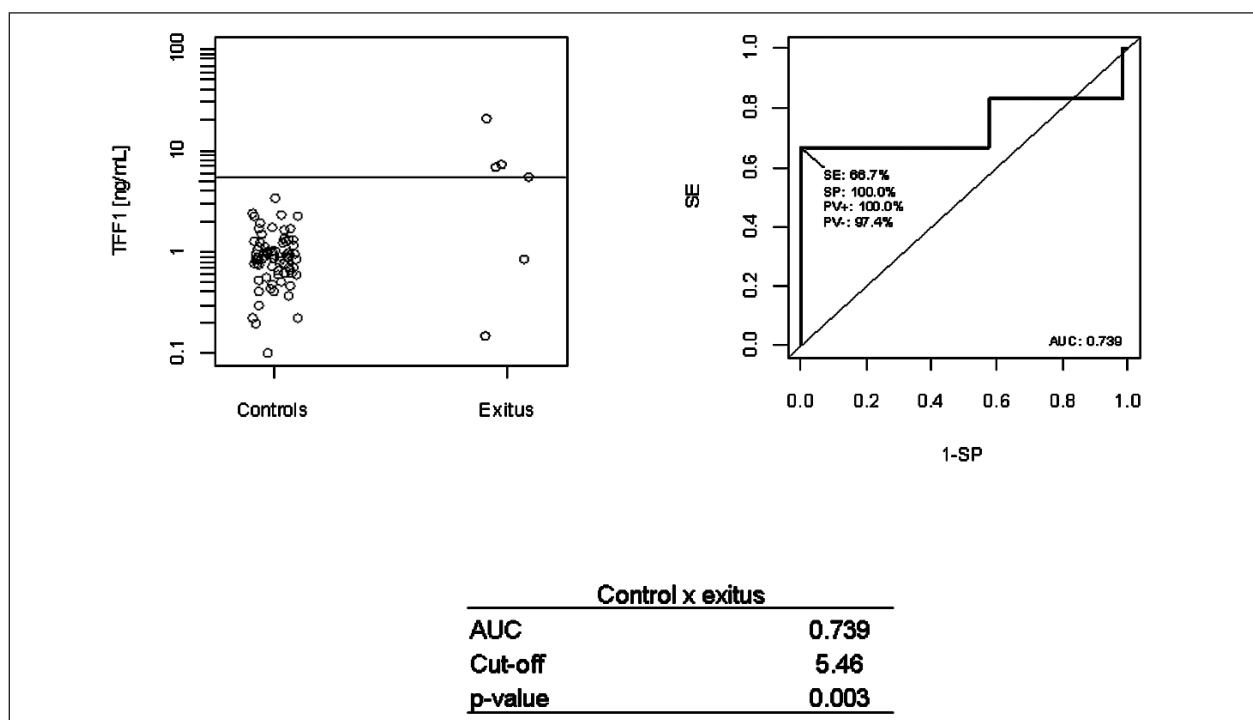
Graf 5. Srovnání délky hospitalizace s hladinou TFF1

Vysvětlivky: TFF1 – trefoil factor 1, SD – směrodatná odchylka, G mean – geometrický průměr, ANOVA – analýza rozptylu



Graf 6. Vliv hladiny TFF1 na mortalitu

Vysvětlivky: TFF1 – trefoil factor 1, ANOVA – analýza rozptylu, G mean – geometrický průměr, ROC – Receiver Operating Characteristic, SD – směrodatná odchylka, AUC – Area Under Curve, SE – senzitivita, SP – specifita, PV + prediktivní hodnota pozitivního testu, PV – prediktivní hodnota negativního testu



Graf 7. Analýza hladiny TFF1 u kontrolní skupiny pacientů a její porovnání se skupinou zemřelých pacientů

Vysvětlivky: TFF1 – trefoil factor 1, AUC – Area Under Curve, SE – senzitivita, SP – specifita, PV + prediktivní hodnota pozitivního testu, PV – prediktivní hodnota negativního testu

Centrální a univerzální role tenkého střeva v rozvoji sepse a MODS není sice bezvýhradně přijímána, ale významná účast tenkého střeva s porušenou bariérovou funkcí v jejich patogenezi není zpochybňována [14]. Včasná detekce a prevence systémové hypotenze a střevní hypoperfuze je tedy velmi důležitá, protože žaludek a střevo jsou schopny špatné prokrvení tolerovat jen velmi krátkodobě [15].

Závěr

Prokázali jsme zvýšenou expresi proteinu Trefoil factor 1 během septických stavů u dětské populace. Lze jej časně detekovat v séru a jeví se být vhodným prediktorem závažnosti stavu v korelaci s délkou hospitalizace a mortalitou.

Literatura

1. Watson, R. S., Carcillo, J. A. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, 6, 3, Suppl S3–5.
2. Thuijls, G., Derikx, J. P. M., Grootjans, J., Busurman, W. A., van Waardenburg, D. A. Intestinal barrier loss in sepsis. *Neth. J. Crit. Care*, 2011, 15, 4, p. 199–203.
3. Rösler, S., Haase, T., Claassen, H., Schulze, U., Schicht, M., Riemann, D., Brandt, J., Wohlrab, D., Müller-Hilke, B., Goldring, M. B., Sel, S., Varoga, D., Garreis, F., Paulsen, F. P. Trefoil factor 3 is induced during degenerative and inflammatory joint disease, activates matrix metalloproteinases, and enhances apoptosis of articular cartilage chondrocytes. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62, 3, p. 815–825.
4. Wright, N. A., Hoffmann, W., Otto, W. R., Rio, M. C., Thim, L. Rolling in the clover: trefoil factor family (TFF)-domain peptides, cell migration and cancer. *FEBS Letters.*, 1997, 408, 2, p. 121–123.
5. Hoffmann, W., Jagla, W., Wiede, A. Molecular medicine of TFF-peptides: from gut to brain. *Histol. Histopathol.*, 2001, 16, 1, p. 319–334.
6. Soutto, M., Belkhir, A., Piazzuelo, M. B., Schneider, B. G., Peng, D., Jiang, A., Washington, M. K., Kokoye, Y., Crowe, S. E., Zaika, A., Correa, P., Peek, R. M. Jr., El-Rifai, W. Loss of TFF1 is associated with activation of NF- κ B-mediated inflammation and gastric neoplasia in mice and humans. *J. Clin. Invest.*, 2011, 121, 5, p. 1753–1767.
7. Bossenmeyer-Pourie, C., Kannan, R., Ribieras, S., Wendling, C., Stoll, I., Thim, L., Tomasetto, C., Rio, M. C. The trefoil factor 1 participates in gastrointestinal cell differentiation by delaying G1-S phase transition and reducing apoptosis. *J. Cell Biol.*, 2002, 157, 5, p. 761–770.
8. Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, 6, 1, p. 2–8.
9. Leteurtre, S., Martinot, A., Duhamel, A., Gauvin, F., Grandbastien, B., Nam, T. V., Proulx, F., Lacroix, J., Leclerc, F. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med. Decis. Making*, 1999, 19, 4, p. 399–410.
10. Rowlands, B. J., Gardiner, K. R. Nutritional modulation of gut inflammation. *Proc. Nutr. Soc.*, 1998, 57, p. 395–401.
11. Rowlands, B. J., Soong, C. V., Gardiner, K. R. The gastrointestinal tract as a barrier in sepsis. *British Medical Bulletin*, 1999, 55, 1, p. 196–211.
12. Derikx, J. P., Poeze, M., van Buijn, A. A., Busurman, W. A., Heineman, E. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock*, 2007, 28, p. 544–548.
13. Derikx, J., Bojler, E., Vos, G., Buijn, A. A., Heineman, E., Busurman, W. et al. Gut mucosal cell damage in meningococcal sepsis in children: relation with clinical outcome. *Crit. Care Med.*, 2010, 38, p. 133–137.
14. Nieuwenhuijzen, G. A., Goris, R. J. The gut: the 'motor' of multiple organ dysfunction syndrome? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 1999, 2, 5, p. 399–404.
15. Derikx, J. P., Matthijsen, R. A., de Bruine, A. P., van Bienen, A. A., Heineman, E., van Dam, R. M. et al. Rapid reversal of human intestinal ischemia-reperfusion induced damage by shedding of injured enterocytes and reepithelialisation. *PLoS One*, 2008, 3, e3428.

Do redakce došlo dne 2. 1. 2012.

Do tisku přijato dne 11. 3. 2012.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jiří Žurek, Ph.D.

Klinika dětské anesteziologie a resuscitace

FN Brno

Černopolní 9

662 63 Brno

e-mail: jzurek@fnbrno.cz