

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Σήψη και οξεία νεφρική ανεπάρκεια Από την παθογένεια στη θεραπεία

Η προσβολή του οργανισμού από ποικίλους λοιμογόνους παράγοντες ή τα τοξικά προϊόντα τους προκαλεί κινητοποίηση πλήθους αμυντικών διεργασιών (διέγερση κυτταρικής ανοσίας, παραγωγή προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών μεσολαβητών, παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μεταβολιτών του αραχιδιονικού οξέος, διέγερση του καταρράκτη της πήξης και της οδού του συμπληρώματος, ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και των πολυμορφοκυττάρων), που αποσκοπούν στον περιορισμό και την εξουδετέρωση των βλαπτικών αυτών παραγόντων. Η κινητοποίηση των αμυντικών μηχανισμών, σε ορισμένες περιπτώσεις, καθίσταται υπερβολική, ανεξέλεγκτη και βλαπτική για τον οργανισμό χαρακτηριζόμενη από μη ελεγχόμενη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται με τον όρο σήψη. Η κύρια αιμοδυναμική διαταραχή που χαρακτηρίζει τη σήψη είναι η περιφερική αγγειοδιαστολή, η οποία καταλήγει σε διαταραχή της μικροκυκλοφορίας και ανεπαρκή παροχή οξυγόνου στους ιστούς. Η μείωση του δραστικού όγκου αίματος λόγω της αγγειοδιαστολής οδηγεί σε διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΣ) στο νεφρό, με αποτέλεσμα την ενδονεφρική αγγειοσύσπαση και ισχαιμία, ενώ ποικίλα άλλα παραγόντων, όπως τοξική δράση κυτταροκινών, μικροαγγειακές θρομβώσεις, ανοσολογικοί μηχανισμοί, αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης, καταστολή της παραγωγής και δράσης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (e-NOS) και μειωμένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO), ευνοούν την εγκατάσταση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ) στη σήψη. Η ΟΝΑ, συνήθως υπό τη μορφή της οξείας σωληναριακής νέκρωσης αλλήα και της οξείας μεταλοιμώδους σπειραματονεφρίτιδας, της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας ή της οξείας φλοιώδους νέκρωσης, αποτελεί συχνή επιπλοκή της σήψης αναπτυσσόμενη στο 9–40% των περιπτώσεων. Η εμφάνισή της αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με σήψη, ενώ η αντιμετώπισή της απαιτεί γνώση τόσο της αιτιοπαθογένειας όσο και του σύνθετου τρόπου αντιμετώπισής της, είτε συντηρητικά είτε με την εφαρμογή των μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η παράθεση των νεότερων δεδομένων για την παθογένεια και τη θεραπευτική αντιμετώπιση τόσο της σήψης όσο και της εξ αυτής προερχόμενης ΟΝΑ, σε μια προσπάθεια μείωσης της συχνότητας της ΟΝΑ σε ασθενείς με σήψη αλλήα και αποτελεσματικότερης θεραπευτικής παρέμβασης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο *σήψη* χαρακτηρίζεται η ανεξέλεγκτη και βλαπτική συστηματική απάντηση του οργανισμού σε ποικιλία λοιμογόνων παραγόντων. Αντιπροσωπεύει το 2–11% των εισαγωγών στα νοσοκομεία, συχνότητα η οποία φαίνεται να αυξάνει με την πάροδο των ετών. Πρόκειται για σοβαρή επιπλοκή των λοιμώξεων οφειλόμενη στην υπερβολική κινητοποίηση των αμυντικών

μηχανισμών του οργανισμού, της οποίας και αποτελεί ιδιαίτερης βαρύτητας στάδιο (πίν. 1), με παραγωγή και δράση διαφόρων κυτταρικών και χυμικών μεσολαβητών, που καταλήγει σε μη ελεγχόμενη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η πρόκληση σοβαρών επιπλοκών, όπως η κυκλοφορική καταπληξία (shock), η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ), η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και συχνά ο θάνατος.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(4):331–345
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(4):331–345

Ε. Σπανού,
Χ. Ιατρού

Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης»,
Γ.Ν. Νίκαιας, Πειραιάς

Sepsis and acute renal failure:
From pathogenesis to therapy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Κυτταροκίνες
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Σήψη

Υποβλήθηκε 20.12.2005
Εγκρίθηκε 1.6.2006

Πίνακας 1. Ορισμός της σήψης. Τροποποιημένος πίνακας από ανασκόπηση των Schrier RW και Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004, 351:159-169.

SIRS* □ Παρουσία 2 ή περισσότερων από τα ακόλουθα:

Θερμοκρασία >38 °C ή <36 °C

Καρδιακή συχνότητα >90 παλμοί/min, αναπνοές >20/min, λευκά >12000/mm³ ή <4000/mm³ ή >10% άωρες μορφές

Σήψη □ SIRS και παρουσία αποδεδειγμένης λοίμωξης

Σοβαρή σήψη □ Σήψη συνοδευόμενη από υπόταση, μείωση ιστικής αιμάτωσης ή δυσλειτουργία οργάνων, η οποία προκαλεί γαλακτική οξέωση, ολιγουρία ή οξεία διαταραχή του επιπέδου συνείδησης

Σηπτικό shock □ Σήψη με υπόταση παρά την επαρκή αναπλήρωση υγρών και σημεία δυσλειτουργίας οργάνων ή υποάρδευσης των ιστών

ΣΑΠΟ** □ Επηρεασμένη λειτουργία οργάνων, έτσι ώστε η διατήρηση της ομοιόστασης να απαιτεί παρέμβαση

*SIRS: Systemic inflammatory response syndrome, σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης

**ΣΑΠΟ: Σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων

Ο συνδυασμός της σήψης με ΟΝΑ αποτελεί πολύ σημαντικό ιατρικό πρόβλημα, αφού η σήψη και το σηπτικό shock ευθύνονται για >50% των περιπτώσεων ΟΝΑ στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), ενώ 9-40% των ασθενών με σήψη παρουσιάζουν ως επιπλοκή ΟΝΑ. Όπως είναι λογικό, η επίπτωση της ΟΝΑ αυξάνεται όσο αυξάνεται και η βαρύτητα της σήψης (19% σε ασθενείς με μέτρια σήψη, 23% σε σοβαρή σήψη και 50% σε σηπτικό shock, όταν οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές).¹ Παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί στην αντιμετώπιση της ΟΝΑ (νέες μέθοδοι και υλικά εξωνεφρι-

κής κάθαρσης), η σηπτικής αιτιολογίας ΟΝΑ χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα (70%), συγκριτικά με τη μη σηπτική (40%).

Στην ανασκόπηση αυτή παρατίθενται νεότερα δεδομένα για την παθογένεια της σήψης και τους μηχανισμούς πρόκλησης της νεφρικής βλάβης κατά την εκδήλωσή της καθώς και στοιχεία για την επιδημιολογία της εξ αυτής προερχόμενης ΟΝΑ, ενώ επίσης αναπτύσσονται οι τρόποι της θεραπευτικής παρέμβασης τόσο στη σήψη όσο και στην ΟΝΑ.

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Αναλύοντας την αλληλουχία των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα στην ανάπτυξη του φαινομένου της σήψης και των επιπλοκών της και με τη διευκρίνιση ότι η σειρά παρουσιάσής τους είναι καθαρά σχηματική, αφού πολλές φορές τα διάφορα στάδια αλληλοκαλύπτονται χρονικά, η παθοφυσιολογία της σήψης μπορεί να διακριθεί στις εξής φάσεις:

- Μικροβιακή εισβολή
- Διέγερση κυτταρικής ανοσίας
- Παραγωγή προφλεγμονωδών, φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών
- Παραγωγή ελευθέρων ριζών
- Παραγωγή μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος
- Ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης
- Ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Ενεργοποίηση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Συντομογραφίες:

ADH: Anti-diuretic hormone, αντιδιουρητική ορμόνη
 ATP: Adenosine triphosphate, τριφωσφορική αδενοσίνη
 CARS: Compensatory anti-inflammatory response syndrome, σύνδρομο εξισορροπιστικής αντιφλεγμονώδους απάντησης
 COX2: Cyclooxygenase 2, κυκλοξυγενάση 2
 CRP: C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
 EGF: Epidermal growth factor, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
 e-NOS: Endothelial nitric oxide synthase, ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου
 ET-1: Endothelin-1, ενδοθελίνη-1
 GH: Growth hormone, αυξητική ορμόνη
 HMGB1: High mobility group B-1 protein, υψηλής κινητικότητας πρωτεΐνη της ομάδας B-1
 IL-1ra: Interleukin-1 receptor antagonist, ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1
 IL-10: Interleukin-10, ιντερλευκίνη 10
 IL-13: Interleukin-13, ιντερλευκίνη 13
 IL-5: Interleukin-5, ιντερλευκίνη 5
 i-NOS: Inducible nitric oxide synthase, επαγόμενη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου
 ICAM-1: Intercellular adhesion molecule, διακυττάριο προσκολλητικό μόριο
 IGF-1: Insulin-like growth factor, αυξητικός παράγοντας ομοιάζων με ινσουλίνη
 LPB: Lipopolysaccharide-binding protein, πρωτεΐνη που συνδέεται με το λιποπολυσακχαρίδιο
 LPS: Lipopolysaccharide, λιποπολυσακχαρίδιο
 LT: Leukotrienes, λευκοτριένια

NADPH: Nicotinamino adenino dinucleotide phosphate, ανηγμένο φωσφορικό νικοτιναμινο-αδενο-δινουκλεοτίδιο
 NF-κB: Nuclear factor κB, πυρηνικός παράγοντας κB
 NO: Nitric oxide, νιτρικό οξύδιο
 PAF: Platelet activating factor, παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
 PAI: Plasminogen activator inhibitor, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
 PCI2: Prostacyclin, προστακυκλίνη
 PC: C-protein, πρωτεΐνη C
 PGF2-like: Prostaglandin F 2-like, μόρια προσομοιάζοντα με προσταγλανδίνη F2
 PGE2: Prostaglandin E2, προσταγλανδίνη E2
 poly(ADP-ribose) synthase: Συνθετάση της πολυ(διφωσφορικής αδενοσινό-ριβόζης)
 SIRS: Systemic inflammatory response syndrome, σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης
 sTNF: Soluble TNF receptor, διαλυτός υποδοχέας του παράγοντα νέκρωσης όγκου
 TFPI: Tissue factor pathway inhibitor, αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα
 TGF-β: Transforming growth factor-β, αυξητικός παράγοντας β
 TLR4: Toll receptor 4, υποδοχέας toll 4
 TNF: Tumor necrosis factor, παράγοντας νέκρωσης όγκου
 TNF-R1: TNF-receptor 1, υποδοχέας του παράγοντα νέκρωσης όγκου τύπου 1
 TNF-R2: TNF-receptor 2, υποδοχέας του παράγοντα νέκρωσης όγκου τύπου 2
 TXA2: Thromboxane A2, θρομβοξάνη A2
 VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule, προσκολλητικό μόριο του αγγειακού κυττάρου
 VEGF: Vascular endothelial growth factor, αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου

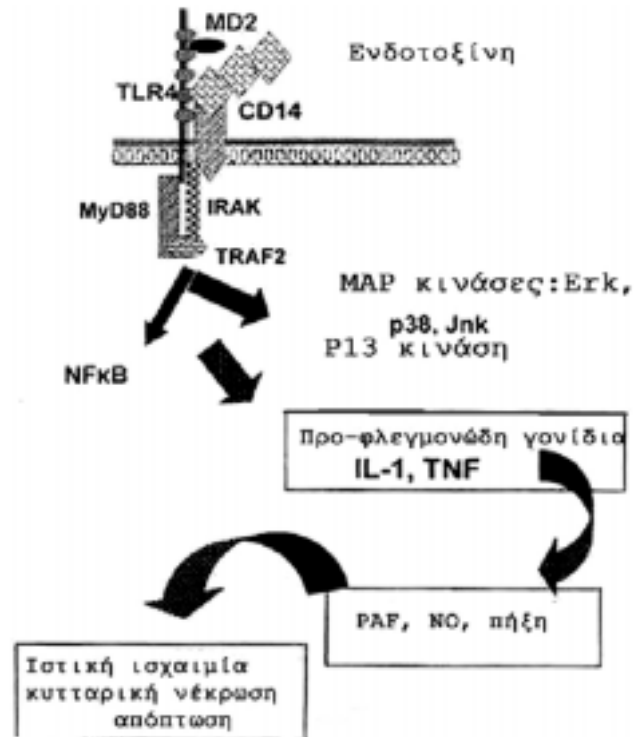
- Ενεργοποίηση των πολυμορφοπυρήνων
- Αιμοδυναμικές διαταραχές
- Βλάβη των διαφόρων οργάνων και συστημάτων.

2.1. Μικροβιακή εισβολή

Η γενικευμένη αντίδραση της σήψης μπορεί να προκληθεί από διάφορους μικροοργανισμούς, όπως Gram (+) ή (-) βακτηρίδια ή μύκητες. Περισσότερο μελετημένος και διευκρινισμένος είναι ο μηχανισμός πρόκλησης σήψης από τους Gram (-) μικροοργανισμούς, όπου το αρχικό γεγονός είναι η απελευθέρωση ενδοτοξίνης λιποπολυσακχαριδικής σύστασης (LPS). Η ενδοτοξίνη αυτή συνδέεται και μεταφέρεται στην κυκλοφορία μέσω ειδικής πρωτεΐνης, της LPB (lipoprotein-binding protein), για να συνδεθεί με τον υποδοχέα CD14 στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των ανοσιακών κυττάρων (μακροφάγα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, ενδοθηλιακά κύτταρα) και των λεμφοκυττάρων. Η σύνδεση με τον υποδοχέα CD14 επιτρέπει στην ενδοτοξίνη την περαιτέρω σύνδεσή της με τον υποδοχέα TLR4 (μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη αναγνώρισης της ενδοτοξίνης) των ίδιων κυττάρων, προκαλώντας έτσι, ενδοκυττάρια, την ενεργοποίηση αλυσιδωτών αντιδράσεων, που καταλήγει στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB.² Ο ενεργοποιημένος παράγοντας NF-κB μεταφέρεται στη συνέχεια στον πυρήνα του κυττάρου, όπου επάγει την έκφραση μεγάλου αριθμού προφλεγμονωδών γονιδίων που οδηγούν στην παραγωγή δραστικών παραγόντων (όπως TNF-α, IL-1β, PAF, NO), οι οποίοι με την αυτοκρινή και παρακρινή δράση τους προκαλούν διαταραχές της μικροκυκλοφορίας (αγγειοδιαστολή), ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και του συμπληρώματος, αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, βλάβη του ενδοθηλίου, θρομβωτική διάθεση και κυτταρική απόπτωση (εικ. 1). Στα ανωτέρω θα πρέπει να προστεθεί και η βλαπτική επίδραση της δράσης των πολυμορφοπυρήνων και η τοξική δράση των απελευθερούμενων ελευθέρων ριζών οξυγόνου, με τελική κατάληξη την εκδήλωση του κλινικού συνδρόμου της σήψης.

Για τα Gram (+) βακτηρίδια που δεν διαθέτουν στις μεμβράνες τους λιποπολυσακχαρικά μόρια θεωρείται ότι άλλες ουσίες, όπως πεπτιδογλυκάνες και λιποτειχοϊκό οξύ,³ προκαλούν την έναρξη της αλληλουχίας των γεγονότων της σήψης, ενώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι τουλάχιστον ορισμένοι μύκητες διαθέτουν λιποπολυσακχαριδικής δομής μόρια στην επιφάνεια των κυττάρων τους.⁴

Οποιαδήποτε όμως και να είναι η μοριακή δομή των ουσιών που προκαλούν την αρχική κινητοποίηση, η τε-



MAP κινάσες: Mitogen activated kinases, κινάσες ενεργοποιούμενες από τη μίτωση

Erk: Extracellular signal-related kinase, κινάσες σχετιζόμενες με εξωκυτάρια σηματοδότηση

p-38: Mitogene activation kinase, κινάση ενεργοποιούσα τη μίτωση

Jnk: c-Jun N-terminal kinase, k-Jun-N-τελική κινάση

PI3 κινάση: Phosphatidy1-inositol-3 kinase, φωσφατιδυλ-ινωσιτολ-3 κινάση

IRAK: IL-1 Receptor-associated kinase, κινάση σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1

TRAF2: Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, σχετιζόμενος με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου παράγοντας 6

MyD88: Myeloid differentiation primary response gene, γονίδιο πρωτοπαθούς απάντησης της διαφοροποίησης του μυελού

Εικόνα 1. Αναπαράσταση των κυτταρικών συμβαμάτων που προκαλούνται από την αλληλεπίδραση των ανοσιακών κυττάρων με την ενδοτοξίνη. Τροποποιημένο σχήμα από ανασκόπηση του Marshall JC. Sepsis: Current status, future prospects. *Curr Opin Crit Care* 2004, 10:250-264.

λική οδός θεωρείται ότι διέρχεται πάλι μέσω της ενεργοποίησης του NF-κB, μετά την οποία η σειρά των γεγονότων είναι η ίδια.

2.2. Διέγερση κυτταρικής ανοσίας

Η λοιμώδης προσβολή διεγείρει αρχικά τα απαντητικά κύτταρα του οργανισμού (μακροφάγα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, ενδοθηλιακά), τα οποία ενεργοποιούμενα παράγουν ποικίλης δομής και λειτουργίας μεσολαβητές ή άλλης φύσης ουσίες (κυτταροκίνες, πα-

ράγωγα του αραχιδονικού οξέος, κινίνες, νιτρικό οξειδίο, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου), των οποίων ο ρόλος θα αναλυθεί κατωτέρω. Σημαντικό ρόλο επίσης παίζει το είδος των κυττάρων που φαγοκυτταρώνουν τα μονοκύτταρα. Κύτταρα που έχουν υποστεί νέκρωση προκαλούν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ κύτταρα που έχουν υποστεί απόπτωση προκαλούν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών ή ανεργία.⁵

Το είδος της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού στο λοιμογόνο παράγοντα καθορίζεται από το είδος των παραγομένων κυτταροκινών, φλεγμονωδών (υπεράνοση φάση φλεγμονής) ή αντιφλεγμονωδών (υπό-άνοση φάση), που οδηγούν ή σε διέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων και εκδήλωση Th1 ή Th2 φαινοτύπου ή σε ανεργία (επί απουσίας παραγωγής κυτταροκινών).^{6,7} Δυσμενής εξέλιξη για τον οργανισμό αποτελεί ο αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος των Β και Τ-λεμφοκυττάρων καθώς και των δενδριτικών κυττάρων από την ενεργοποίηση των κασπασών από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, πιθανόν μέσω της λόγω stress παραγωγής γλυκοκορτικοειδών.⁸ Ο θάνατος αυτών των κυττάρων οδηγεί σε ανοσιακή ανεπάρκεια, με μοιραία πολλές φορές αποτελέσματα για τον οργανισμό.

Το είδος της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή στο λοιμογόνο εισβολέα εξαρτάται από παράγοντες, οι οποίοι παραμένουν γενικά αδιευκρίνιστοι, πιθανολογείται όμως η συμμετοχή της ηλικίας, συνοσπρών παραγόντων, του είδους του μικροβίου, της χρονικής διάρκειας της λοίμωξης, γενετικών παραγόντων κ.ά.

2.3. Παραγωγή προφλεγμονωδών, φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών

Υπάρχουν δύο ομάδες μεσολαβητών της φλεγμονής, οι οποίες έχουν αντίθετη βιολογική δράση: οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές, που προκαλούν τη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού, και οι αντιφλεγμονώδεις, που καταστέλλουν τη φλεγμονή. Τα δύο αυτά συστήματα βρίσκονται σε ισορροπία, σε χαμηλό επίπεδο σε φυσιολογικές καταστάσεις και σε υψηλότερο επίπεδο σε καταστάσεις ελεγχόμενης φλεγμονής. Η διαταραχή της ισορροπίας αυτής προκαλεί SIR, όταν φλεγμονώδεις μεσολαβητές (TNF-α, IL-1α, IL-6, IL-8, INF-γ, PAF, TXA2) εκκρίνονται σε υπερβολικό βαθμό, και CARS, όταν υπερεκκρίνονται αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές (IL-1ra, sTNF α , IL-10, IL-13, TGF-β, IL-5). Η δεύτερη αυτή κατάσταση χαρακτηρίζεται από αδυναμία ανάπτυξης ελεγχόμενης τοπικής ή συστηματικής αντίδρασης, δηλαδή ανοσοκαταστολή και στη συνέχεια σπητική καταπληξία. Παρόλα αυτά, ο ρόλος της αντιφλεγμονώδους

απάντησης στη σήψη δεν είναι σαφής. Μελέτη των Loisa et al σε ασθενείς με σοβαρή σήψη έδειξε σημαντική αύξηση του λόγου IL-6/IL-10 σε ασθενείς με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια, ενώ η αύξηση του λόγου IL-1β/IL-1ra δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πολυοργανικής ανεπάρκειας. Σε προηγούμενες μελέτες, αυξημένα επίπεδα IL-10 οδήγησαν σε αντιφατικά αποτελέσματα. Η προοπτική αυτή μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σχετική μείωση της IL-10 μπορεί να σχετίζεται με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.⁹

Από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος του TNF-α και της IL-1β, όπου και οι δύο κινητοποιούν την απάντηση οξείας φάσης του οργανισμού στη λοίμωξη. Ο TNF-α παράγεται από μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και από τα κύτταρα του μεσαγγείου και δρα μέσω της σύνδεσής του με δύο διαφορετικούς υποδοχείς επιφανείας, τους TNF-R1 και TNF-R2. Η σύνδεση του TNF-α με τον TNF-R1 ευθύνεται για την πλειοψηφία των βιολογικών του δράσεων, οι οποίες προκύπτουν μετά από πυροδότηση μιας σειράς ενδοκυττάρων μονοπατιών, που τελικά οδηγούν στην ενεργοποίηση δύο κύριων μεταγραφικών παραγόντων, NF-κΒ και c-Jun.¹⁰ Επιπρόσθετα, ο TNF-α ενεργοποιεί την i-NOS, δηλαδή την επαγωγίμη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, επάγει την παραγωγή άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, προκαλεί απόπτωση, διασπά τις στενές συνδέσεις (tight junctions) ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιεί μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοκύτταρα, αυξάνει την έκφραση προσκολλητικών μορίων σε λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα και ασκεί κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο. Η IL-1β έχει συνεργική δράση με τον TNF-α, αυξάνει την παραγωγή αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης και τη σύνθεση PGE2, ενεργοποιώντας τη φωσφολιπίση A2 και τη COX2, αντίστοιχα, συντελεί στην παραγωγή i-NOS, ενεργοποιεί μακροφάγα, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα, αυξάνει την έκφραση προσκολλητικών μορίων και προάγει την παραγωγή άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

2.4. Παραγωγή ελευθέρων ριζών

Στην ενδοτοξιναιμία ευνοείται η παραγωγή και η συσσώρευση ελευθέρων ριζών οξυγόνου λόγω μείωσης των ενδογενών εκκαθαριστών (scavengers),¹¹ αυξημένης παραγωγής υποξανθίνης από τη διάσπαση του ΑΓΡ ως παραπροϊόν της αυξημένης μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια, από τον αυξημένο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος και από τη δράση της NADPH οξειδάσης στη μεμβράνη των πολυμορφοκυττάρων. Η βλα-

πτική δράση των ελευθέρων ριζών στο νεφρό έγκειται τόσο στην αγγειοσυσπαστική τους δράση, όσο και στη βλάβη των ενδοθηλιακών αλλά και των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων που προκαλούν.

2.5. Παραγωγή μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος

Στο σύνδρομο της σήψης ενεργοποιείται η φωσφολιπάση A2, η οποία καταλύει την παραγωγή αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς και η κυκλοοξυγενάση και η λιποξυγενάση, οι οποίες καταλύουν την παραγωγή προσταγλανδινών (PGE2), TXA2 και LT. Επίσης, από το αραχιδονικό οξύ παράγονται, με μη ενζυμική οξειδωση από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, PGF2-προσομοιάζοντα μόρια, τα οποία, όπως και η TXA2, συσπών το προσαγωγό αρτηρίδιο και τα μεσαγγειακά κύτταρα και έτσι συμβάλλουν στη μείωση του GFR.¹² Η TXA2, επιπλέον, προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων επιτείνοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση στο νεφρικό παρέγχυμα, ενώ τα λευκοτριένια συσπών τα μεταπειραματικά τριχοειδή και τα μεσαγγειακά κύτταρα και επιφέρουν, ως τελικό αποτέλεσμα, μείωση της πειραματικής διήθησης.¹²

Από τα φωσφολιπίδια παράγεται επίσης PAF, τα επίπεδα του οποίου σε σηπτικούς ασθενείς είναι αυξημένα. Το LPS και ο TNF-α διεγείρουν τη σύνθεσή του σε μεσαγγειακά και ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και στα λευκά αιμοσφαίρια. Ο PAF προκαλεί υπόταση, διεγείρει την έκκριση TNF-α, λευκοτριενίων και TXA2, προάγει την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και την προσκόλλησή τους σε ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, οδηγεί στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου και ασκεί αρνητική ινότερομη δράση στο μυοκάρδιο. Στο νεφρό, ο PAF αυξάνει την αντίσταση στο προσαγωγό και το απαγωγό αρτηρίδιο, προκαλώντας μείωση του GFR σε βαθμό εξαρτώμενο από τα επίπεδά του στον ορό, που αποτελούν συγχρόνως και προγνωστικό δείκτη της σοβαρότητας της ΟΝΑ.¹³

2.6. Ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης

Η ενδοτοξίνη και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούν τον καταρράκτη της πήξης και αναστέλλουν την ινωδόλυση. Πιο συγκεκριμένα, στη σήψη και στα πλαίσια της απάντησης οξείας φάσης παρατηρείται μειωμένη παραγωγή πρωτεΐνης C από το ήπαρ, ενώ παράλληλα αναστέλλεται και η ενεργοποίησή της στο ενδοθήλιο. Η διαταραχή της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C (η οποία απαιτεί σύνδεση θρομβομοντουλίνης-θρομβίνης) οφείλεται σε βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων,

λόγω της σήψης, και αποχωρισμό της θρομβομοντουλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στη δημιουργία προπηκτικής κατάστασης στη σήψη συμβάλλουν επιπλέον η μείωση της αντιθρομβίνης III και του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor) καθώς και η αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (tissue factor) σε μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Η αναστολή της ινωδόλυσης στη σήψη επέρχεται λόγω ενεργοποίησης του PAI. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη συμβαίνει στο 18–20% των σηπτικών ασθενών. Το συμπέρασμα μελετών σε πειραματόζωα ότι η IL-6 μεσολαβεί στην ενεργοποίηση της πήξης (μέσω αυξημένης έκφρασης του ιστικού παράγοντα) κατά τη διάρκεια ενδοτοξιναιμίας δεν επιβεβαιώθηκε σε ανθρώπους.^{14,15}

2.7. Ενεργοποίηση του συμπληρώματος

Βακτηριακά προϊόντα όπως το LPS, η CRP και άλλοι παράγοντες ενεργοποιούν την οδό του συμπληρώματος και την παραγωγή C5a, στις πρώιμες φάσεις της σήψης. Το C5a φαίνεται να έχει προπηκτικές ιδιότητες, αφού προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και προάγει την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Επιπρόσθετα, η έκφραση του C5a υποδοχέα φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένη στη σήψη και μάλιστα στους πνεύμονες, το ήπαρ, τους νεφρούς και την καρδιά, ενώ η αναστολή της ενεργοποίησής του σχετίστηκε με βελτίωση της επιβίωσης και μειωμένα επίπεδα κυτταροκινών σε πειραματικές μελέτες.¹⁶

2.8. Ενεργοποίηση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Η σήψη αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα ενεργοποίησης και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί (άμεσα, καθώς και στοιχεία του κυτταρικού τους τοιχώματος),¹⁷ κυτταροκίνες, χυμοκίνες, ινώδες, ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα, μεταβολές στην οξυγόνωση και την αιματική ροή μπορούν να ενεργοποιήσουν το ενδοθήλιο, με συνέπεια δομικές και κυρίως λειτουργικές μεταβολές. Έτσι, ενώ φυσιολογικά το ενδοθήλιο έχει αντιπηκτικές ιδιότητες (παραγωγή TFPI, NO, προστακυκλίνης, PC), το δυσλειτουργούν ενδοθήλιο στη σήψη εκδηλώνει *προπηκτικές ιδιότητες*¹⁸ (αυξημένη προσκόλληση αιμοπεταλίων, απελευθέρωση ιστικού παράγοντα, έκθεση υπενδοθηλιακών συστατικών που ενεργοποιούν μηχανισμούς πήξης, μειωμένη σύνθεση θρομβομοντουλίνης). Από τη στιγμή που έχει βρεθεί όμως ότι το LPS και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες αυξάνουν την έκφραση προσκολλητικών μορίων στην επιφάνεια τόσο των λευκοκυττάρων,

ρων όσο και των ενδοθηλιακών κυττάρων (σελεκτίνες, ICAM-1, VCAM-1, ιντεγκρίνες),^{19,20} ευνοώντας έτσι την αλληλεπίδρασή τους, αυτονόητο είναι ότι στη σήψη το ενδοθήλιο αποκτά και *προπροσκολλητικές ιδιότητες*. Επιπλέον, κατά τη σήψη παράγονται μια σειρά από ουσίες με αγγειοκινητικές ιδιότητες σε αυξημένα ποσά από το ενδοθήλιο (NO, PCl₂, ET-1, TXA₂, PAF, βραδυκίνη), η διαπερατότητά του αυξάνεται λόγω της δράσης ουσιών όπως ο TNF-α, η θρομβίνη, ο VEGF και η ενδοθηλίνη και, τέλος, επιταχύνεται η απόπτωσή του,²¹ που φυσιολογικά είναι <1%.

2.9. Ενεργοποίηση πολυμορφοπυρήνων

Κατά τη σήψη, το LPS και οι κυτταροκίνες ενεργοποιούν τα πολυμορφοπύρνα, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν λυσοσωμιακά ένζυμα (ελαστάση, μεταλλοπρωτεϊνάσες) και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, μέσω των οποίων προκαλούν βλάβη στους ιστούς.²² Επίσης, από την αλληλεπίδραση των πολυμορφοπυρήνων με το ενδοθήλιο παράγονται ουσίες με αγγειοκινητική δράση και, επιπρόσθετα, κινητοποιείται ο μηχανισμός της πήξης.

2.10. Αιμοδυναμικές διαταραχές

Οφείλονται σε ποικιλία παραγόντων, πολλοί από τους οποίους περιγράφηκαν ήδη και διακρίνονται σε:

2.10.1. Περιφερική αγγειοδιαστολή. Αποτελεί την κύρια αιμοδυναμική διαταραχή της σήψης, η οποία στα αρχικά της στάδια και παρά την αυξημένη καρδιακή παροχή (υπερδυναμική κυκλοφορία) καταλήγει σε μείωση του δραστικού όγκου αίματος και διαταραχή της μικροκυκλοφορίας. Τελική συνέπεια των προαναφερθεισών μεταβολών είναι η ανεπαρκής παροχή οξυγόνου στους ιστούς.²³

Η διαταραχή αυτή οφείλεται σε:

- Αυξημένη παραγωγή NO λόγω εντονότερης έκφρασης της i-NOS από τη δράση ενδοτοξινών και κυτταροκινών στα ενδοθηλιακά, μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.²⁴ Το παραγόμενο κατ' αυτόν τον τρόπο NO έχει ισχυρή και παρατεταμένη δράση, ενώ τα επίπεδα των τελικών προϊόντων της βιοσύνθεσής του (NO₂/NO₃) στον ορό σπηπτικών ασθενών συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα του TNF-α.²⁵
- Αυξημένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών, όπως η προστακυκλίνη από το ενδοθήλιο.
- Αντίσταση των αγγείων στη δράση της νορεπινεφρίνης και της αγγειοτασίνης II, όπως επιβεβαιώθηκε και σε μελέτη επί υγιών ενηλίκων.²⁶ Αίτια αυτής της αντίστασης είναι (α) η ισχυρή αγγειοδιασταλτική

δράση του NO, (β) η διάνοιξη ευαίσθητων στο ATP καναλιών καλίου στη μεμβράνη των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, λόγω της αύξησης του γαλακτικού οξέος και της μείωσης του ATP, που οδηγεί με τη σειρά της σε υπερπόλωση του κυττάρου και σύγκλιση των εξαρτώμενων από το ηλεκτρικό δυναμικό καναλιών ασβεστίου, (γ) η μείωση του αριθμού των υποδοχέων των ουσιών αυτών ως απόρροια των αυξημένων επιπέδων τους και (δ) η απενεργοποίηση των κατεχολαμινών από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (π.χ. ανιόν υπεροξειδίου).

2.10.2. Ενδονεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές. Η μείωση του δραστικού όγκου αίματος οδηγεί σε διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΣ), με αποτέλεσμα τη μη οσμωτική έκκριση ADH. Τα ανωτέρω οδηγούν σε ενδονεφρική αγγειοσύσπαση και αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού, ενώ η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού και η μείωση του μεταφορτίου, λόγω της περιφερικής αγγειοδιαστολής, προκαλούν αύξηση στην καρδιακή παροχή.

Η ενδονεφρική αγγειοσύσπαση, πρώιμη διαταραχή στη σήψη,²⁷ προκαλείται λόγω υπεροχής της δράσης των αγγειοσυσπαστικών (ενδοθηλίνη, αγγειοτασίνη II, διέγερση ΣΝΣ) έναντι των αγγειοδιασταλτικών (καταστολή της παραγωγής και δράσης της e-NOS και μειωμένη παραγωγή NO) παραγόντων με τοπική αγγειοδιασταλτική δράση στο νεφρό. Στη μείωση της δράσης της e-NOS στο νεφρό συμβάλλει και η καταστροφή του ενδοθηλίου που λαμβάνει χώρα, π.χ., λόγω της δράσης ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Σε προοπτική μελέτη ασθενών με σπηπτικό shock επιβεβαιώθηκαν τα ανωτέρω και συνδέθηκε η ενδοθηλίνη με δυσμενή έκβαση των ασθενών.²⁸ Τέλος, πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν τη συμμετοχή του TNF-α στις αιμοδυναμικές μεταβολές, αλλά και γενικά στην αιτιοπαθογένεια της σήψης.^{27,29}

2.10.3. Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Στη σήψη παρατηρείται συνήθως μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η ροή αίματος (renal blood flow, RBF) είναι φυσιολογική ή και αυξημένη, γεγονός που οφείλεται στην ελάττωση του κλάσματος διήθησης (filtration fraction, FF) από τη δράση ουσιών που συσπούν το προσαγωγό ή και διαστέλλουν το απαγωγό αρτηρίδιο και ουσιών που συσπούν τα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος και έτσι μειώνουν το συντελεστή διήθησης Κ_f. Το γεγονός όμως ότι με καλά διατηρημένη νεφρική αιματική ροή παρατηρείται σωληναριακή βλάβη στη σήψη υποδηλώνει ότι οι αιμοδυνα-

μικοί παράγοντες από μόνοι τους δεν αρκούν για την πρόκληση νεφρικής βλάβης στο σύνδρομο αυτό.

2.11. Σήψη - οξεία σωληναριακή βλάβη - οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Από τα προαναφερθέντα είναι φανερό ότι στην πορεία της σηπτικής ΟΝΑ αρκετά νωρίς λαμβάνει χώρα νεφρική αγγειοσύσπαση και προνεφρική αζωθαιμία και αν αυτή η κατάσταση επιμείνει, θα ακολουθήσει σωληναριακή δυσλειτουργία και οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΞΝ).

Η ΟΞΝ στη σήψη μπορεί να είναι ισχαιμικής ή κυτταροτοξικής αιτιολογίας (νεφροτοξικά φάρμακα, σκιαγραφικές ουσίες, ραβδομύλωση).

Τα αίτια της ισχαιμικής ΟΞΝ κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες:

- Προνεφρικά (τέτοια είναι οι προνεφρικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω, όταν αυτοί επιμένουν)
- Ενδονεφρική αγγειοσύσπαση (καταστολή e-NOS, παραγωγή ενδοθηλίνης, θρομβοξάνης A2, λευκοτριενίων, PAF)
- Ενδονεφρική μικροαγγειακή βλάβη (μικροαγγειακή θρόμβωση, ROS, δράση πολυμορφοκυττάρων, δράση κυτταροκινών, PAF).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το NO, εκτός από την αγγειοδιαστολή και την αναστολή συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, δράσεις ευνοϊκές για τη νεφρική λειτουργία και τη διατήρηση της βατότητας των σπειραμάτων,²⁴ μπορεί να προκαλέσει και κυτταρική βλάβη με τους ακόλουθους μηχανισμούς: (α) σχηματισμό του περοξινιτρίτη από την αλληλεπίδραση του NO με το ανιόν του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H₂O₂), (β) αδρανοποίηση ενζύμων της γλυκόλυσης και της οξειδωτικής φωσφορύλωσης μέσω της νιτροζυλίωσης ελεύθερων θειολών και (γ) ενεργοποίηση του ενζύμου poly(ADP-ribose) synthase, που προκαλεί ριβοζυλίωση της ακτίνης και, συνακόλουθα, διαταραχή του κυτταροσκελετού.

Ανεξάρτητα από το μηχανισμό πρόκλησης της νεφρικής βλάβης, κοινός μηχανισμός νεφρικής δυσλειτουργίας στην ενδοτοξιναιμία είναι η απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και LPS μέσω του Fas και της δράσης των κασπασών. Αν και ο κύριος στόχος του LPS είναι το ενδοθήλιο, φαίνεται ότι μπορεί να έχει και άμεση τοξική δράση στο σωληνάριο κατά τη σήψη. Ο TNF-α, η IL-1β και το LPS (κατά ένα μέρος μέσω των δευτερογενών μεσολαθτών TNF-α, IL-1β) έχει δειχθεί ότι προκάλεσαν απόπτωση σε καλλιέργεια ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων του

εγγύς σωληναρίου μέσω αύξησης της έκφρασης του Fas/Fas ligand μονοπατιού.³⁰ Πιθανολογείται επίσης ότι στη μέσω κυτταροκινών (TNF-α,* IL-1β) απόπτωση των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων ενέχονται τα μιτοχόνδρια καθώς και η ρήξη της ισορροπίας μεταξύ αποπτωτικών και αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών της ομάδας Bcl-2.

2.11. 1. Άλλα αίτια οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στη σήψη. Σπανιότερα αίτια ΟΝΑ στη σήψη αποτελούν η οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα, η οξεία διάμεση νεφρίτιδα (φαρμακευτικής ή λοιμώδους αιτιολογίας) και η οξεία φλοιώδης νέκρωση. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει επίσης αναφερθεί και εκδήλωση αγγειίτιδας στα πλαίσια σήψης και υποτροπής συνδρόμου Goodpasture

3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

3.1. Γενικά θεραπευτικά μέτρα

Αναφέρονται στον πίνακα 2 και περιλαμβάνουν τα εξής:

3.1.1. Έγκαιρη αποκατάσταση όγκου και αρτηριακής πίεσης. Η χορήγηση υγρών είναι πρωταρχικής σημασίας για το σηπτικό ασθενή, λόγω του σημαντικού ελλείμματος του ενδαγγειακού όγκου που προκαλείται από την περιφερική αγγειοδιαστολή και την αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών. Η έγκαιρη αποκατάσταση όγκου και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών είναι θεμελιώδεις παράμετροι για την αποκατάσταση της ιστικής παροχής και του μεταβολισμού των κυττάρων. Το είδος

* Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει για τον ουσιαστικό ρόλο του TNF-α στην παθογένεια της σηπτικής ΟΝΑ λόγω των πολλαπλών και ουσιαστικών επιδράσεών του, όπως της άμεσης αγγειοσυσπαστικής δράσης, της ενεργοποίησης του PAI και της πρόκλησης παραγωγής ιστικού παράγοντα από μεσαγγειακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, της προαγωγής κυτταρόλυσης του μεσαγγείου μέσω ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αύξησης της παραγωγής PAF και ενδοθηλίνης από μεσαγγειακά και ενδοθηλιακά κύτταρα και της πρόκλησης απόπτωσης των σπειραματικών ενδοθηλιακών και των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων. Οι περισσότερες από τις κυτταροτοξικές, αποπτωτικές και προφλεγμονώδεις δράσεις του TNF-α πυροδοτούνται μέσω του TNF-R1, ενώ οι πολλαπλασιαστικές και αντιαποπτωτικές δράσεις του μέσω του TNF-R2. Να σημειωθεί ότι αυξημένα επίπεδα διαλυτού υποδοχέα του TNF-α (TNF-R) έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΟΝΑ σε σηπτικούς ασθενείς και με αυξημένη θνητότητα των ασθενών αυτών.³¹ Το γεγονός ότι η σύνδεση του TNF-α με τον υποδοχέα του (TNFR1) οδηγεί σε απόπτωση μέσω Fas μονοπατιού, αλλά παράλληλα μέσω της ενεργοποίησης του NF-κB προκαλεί την παραγωγή αντιαποπτωτικών παραγόντων, υποδηλώνει ότι το σύμπλεγμα TNF-α/TNFR δεν είναι ικανό από μόνο του να προκαλέσει απόπτωση αλλά απαιτείται η συμμετοχή και άλλων παραγόντων.

Πίνακας 2. Θεραπευτικές παρεμβάσεις στη σήψη και τη σππτική οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Γενικές θεραπευτικές παρεμβάσεις

Έγκαιρη αποκατάσταση όγκου και αρτηριακής πίεσης.

Χορήγηση κορτικοειδών

Αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου αίματος

Μηχανική υποστήριξη

Ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις

Εξουδετέρωση κυτταροκινών (TNF-α, IL-1β)

Αναστολείς του PAF, του NO και της ενδοθηλίνης

Αναστολείς των μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος

Αναστολείς προσκόλλησης λευκοκυττάρων

Αυξητικοί παράγοντες

Απενεργοποίηση NF-κΒ και C1

Παρέμβαση στους μηχανισμούς της πήξης

Άλλες φαρμακευτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις

Εξωνεφρική κάθαρση

των χορηγούμενων υγρών δεν έχει αποδεδειγμένη σημασία, όσο η αποδοτική και η έγκαιρη αποκατάσταση του όγκου. Μια προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη που διεξήχθη σε 263 ασθενείς, στους οποίους έγινε ταχεία αποκατάσταση όγκου κατά τις πρώτες 6 ώρες από την έλευσή τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, ανέδειξε μείωση της νοσοκομειακής θνητότητας και ηπιότερη δυσλειτουργία οργάνων σε σχέση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το συμβατικό τρόπο. Ο στόχος της θεραπείας ήταν η ταχεία αποκατάσταση του κορεσμού μικτού φλεβικού αίματος στην άνω κοίλη φλέβα σε τουλάχιστον 70%.³²

Μια ποικιλία αγγειοδραστικών ουσιών έχουν χορηγηθεί σε σππτικούς ασθενείς. Η νορεπινεφρίνη σε ασθενείς με περιφερική αγγειοδιαστολή και μειωμένη νεφρική αυτορρύθμιση φαίνεται ότι προκαλεί όχι μόνο αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αλλά και βελτίωση της διούρησης και του GFR. Η χορήγηση νορεπινεφρίνης έχει δείξει ευνοϊκότερα αποτελέσματα σε σχέση με υψηλή δόση ντοπαμίνης.³³ Σε αντοχή στη νορεπινεφρίνη συνιστάται πρώιμη χορήγηση αργινίνης-βαζοπρεσίνης. Η βαζοπρεσίνη αυξάνει τη συστηματική αγγειακή αντίσταση μέσω διέγερσης των V1a υποδοχέων στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Οι Klinzing et al, σε πειραματική μελέτη ασθενών με σππτικό shock, έδειξαν ότι η υψηλή δόση βαζοπρεσίνης δεν υπερτερεί της νορεπινεφρίνης. Στη μελέτη αυτή σημειώθηκε μείωση στην καρδιακή και τη συστηματική παροχή και την κατανάλωση οξυγόνου, που συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση στην κλασμα-

τική σπλαχνική ροή. Η αύξηση αυτή οφείλεται σε επανακατανομή της κυκλοφορίας του αίματος από τα άκρα σε σπλαχνικές περιοχές αλλά όχι σε μικρά βλεννογόνια αγγεία.³⁴ Αντίθετα, οι Tsuneyoshi et al μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης χαμηλών δόσεων βαζοπρεσίνης σε αγγειοδιασταλτικό σππτικό shock παρά την έγχυση φαρμακολογικών δόσεων κατεχολαμινών (αγγειακή υποαπαντητικότητα στις κατεχολαμίνες). Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε αύξηση της ΑΠ και της διούρησης, μείωση των επιπέδων γαλακτικού οξέος (μη σημαντική) και επιβίωση ίδια με πρόσφατα αναφερόμενες με τη συνθησιμένη θεραπεία (υψηλές δόσεις κατεχολαμινών).³⁵ Χορήγηση για βραχύ χρονικό διάστημα (4 ώρες) βαζοπρεσίνης σε ασθενείς με σππτικό shock οδήγησε στην ανάγκη χορήγησης πολύ χαμηλότερων δόσεων άλλων αγγειοσυσπαστικών ουσιών για διατήρηση αιμοδυναμικής σταθερότητας, ενώ παράλληλα η διούρηση και η κάθαρση κρεατινίνης αυξήθηκαν σημαντικά σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν νορεπινεφρίνη.³⁶ Το μακράς διάρκειας ανάλογο της βαζοπρεσίνης, η τερλιπρεσίνη, έχει χορηγηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με σππτικό shock και ανθεκτική στη νορεπινεφρίνη υπόταση, χωρίς τον κίνδυνο εμφάνισης υπότασης με τη διακοπή του, όπως συμβαίνει με τη βαζοπρεσίνη.³⁷

3.1.2. Χορήγηση κορτικοειδών. Στο παρατεταμένο σππτικό shock πιθανολογείται η συμμετοχή και της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα πιθανής σε ασθενείς με ανθεκτικό σππτικό shock, προηγούμενη θεραπεία με κορτικοειδή, διάσπαρτη φυματίωση και κερανοβόλο σπψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο. Η χορήγηση χαμηλής δόσης γλυκοκορτικοειδών μείωσε την 28 ημερών θνητότητα σε ασθενείς με ανθεκτικό σππτικό shock που έδειχναν μειωμένη επινεφριδιακή απάντηση μετά από διέγερση με ACTH.³⁸ Χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης σε 40 ασθενείς με σππτικό shock αύξησε τις συστηματικές αντιστάσεις, μειώνοντας την ανάγκη αγγειοσυσπαστικών ουσιών, μείωσε την παραγωγή NO στο πλάσμα (αναστολή i-NOS) και μείωσε τη φλεγμονώδη αλλά και την αντιφλεγμονώδη απάντηση, χωρίς να καταστείλει τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού.³⁹

3.1.3. Αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου αίματος. Ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος (δηλαδή διατήρηση επιπέδων γλυκόζης 80–110 mg/dL), κατά κύριο λόγο με τη χρήση ινσουλίνης, προκαλεί μείωση της εμφάνισης πολυοργανικής ανεπάρκειας, μείωση της πιθανότητας εφαρμογής εξωνεφρικής κάθαρσης και μείωση της θνητότητας.⁴⁰ Η ευνοϊκή αυτή επίδραση αποδίδεται στη σημαντική αντιφλεγμονώδη⁴¹ και αντιαποπτωτική δράση της ινσουλίνης, στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαι-

μίας, αφού η γλυκόζη προκαλεί μέσω οξειδωτικού stress απόπτωση των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων και αναστολή της λειτουργικότητας των λευκοκυττάρων. Επίσης, η εντατική χορήγηση ινσουλίνης σε βαρέως πάσχοντες, έτσι ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα της γλυκόζης σε φυσιολογικά όρια, έχει συσχετιστεί με βελτίωση και του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, δηλαδή μείωση τριγλυκεριδίων, αύξηση LDL, HDL, στην οποία αποδίδεται κατά ένα μέρος η μείωση της θνητότητάς τους. Οι LDL και HDL λιποπρωτεΐνες θεωρούνται εκκαθαριστές (scavengers) της ενδοτοξίνης από την κυκλοφορία.⁴²

3.1.4. Μηχανική υποστήριξη. Όσο περισσότερο διαρκεί ο μηχανικός αερισμός τόσο μεγαλύτερη είναι η θνητότητα σε ασθενείς με σήψη και ΟΝΑ.⁴³ Ο χαμηλού ολικού όγκου αερισμός συνδυάζεται με μειωμένη θνητότητα και προστασία του νεφρού σε ασθενείς με οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ARDS (συσχέτιση με επίπεδα Fas ligand).⁴⁴

3.2. Ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις (πίν. 2)

3.2.1. Εξουδετέρωση κυτταροκινών (TNF-α, IL-1β). Λόγω των πολλαπλών βλαπτικών, έμμεσων και άμεσων, επιδράσεων του TNF-α στη νεφρική λειτουργία δοκιμάστηκε θεραπεία με αντι-TNF σε ζώα και διαπιστώθηκε προστατευτική δράση στη νεφρική λειτουργία και μείωση της θνητότητας, που όμως δεν επιβεβαιώθηκαν στο μεγαλύτερο ποσοστό αντίστοιχων μελετών σε ανθρώπους.⁴⁵ Ιδιαίτερα παραθέτουμε, λόγω του μεγάλου αριθμού των ασθενών, την αναφερόμενη ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης θραύσματος μονοκλωνικού αντισώματος F(ab')₂ του TNF-α (afelimomab) σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 2634 ασθενών με σοβαρή σήψη⁴⁶ και, αντίθετα, την έλλειψη οφέλους από τη χορήγηση lenercept, ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης που εξουδετερώνει τον TNF-α, σε μελέτες των Abraham et al⁴⁷ και Charles et al.⁴⁸

Δοκιμάστηκε επίσης, σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, η αναστολή της δράσης της IL-1, σε σοβαρή σήψη, με τη χρήση ειδικού ανασυνδυασμένου ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1ra), χωρίς ευθαρρυντικά αποτελέσματα.⁴⁹

3.2.2. Αναστολείς του PAF του NO και της ενδοθηλίνης. Η χορήγηση ανταγωνιστή του υποδοχέα του PAF (lexipafant) απέτυχε να μειώσει τη θνητότητα ή τη σοβαρότητα της νόσου σε ασθενείς με σήψη και σηπτικό shock,⁵⁰ ενώ δεν υπάρχουν ακόμη οριστικά αποτελέσματα κλινικών μελετών για το όφελος από τη χορήγηση ανταγωνιστών του PAF.

Όσον αφορά στην αναστολή της σύνθεσης του NO, πειραματικές μελέτες με μη εκλεκτικό αναστολέα 546C88, παρά την ευνοϊκή επίδραση στη συστηματική κυκλοφορία (αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, αύξηση της ΑΠ), όχι μόνο δεν ευνόησε την πρόγνωση της ΟΝΑ και του σηπτικού shock αλλά αύξησε τη θνητότητα.^{51,52} Η έλλειψη ευνοϊκού αποτελέσματος αποδίδεται στην πολυμορφία της παραγωγής και της δράσης του NO, ενώ μελλοντικές θεραπείες που αναστέλλουν την i-NOS αλλά ενισχύουν την e-NOS μπορεί να αποδειχθούν επωφελείς.

Επίσης, αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα από τη χρήση ανταγωνιστών της ενδοθηλίνης, χωρίς να έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ανθρώπους. Χορήγηση αντισώματος κατά της ET-1, για παράδειγμα, βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία σε πειραματικό μοντέλο σήψης μετά από τη χορήγηση ενδοτοξίνης σε αρουραίους.⁵³

3.2.3. Αναστολείς των μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος. Η χορήγηση αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης προκαλεί μείωση τόσο των αγγειοδιασταλτικών όσο και των αγγειοσυσπαστικών προσταγλανδινών, γεγονός που εξηγεί την έλλειψη ουσιαστικών μεταβολών στη σήψη από τη χορήγησή τους.⁵⁴

Για τους αναστολείς θρομβοξάνης ή λευκοτριενίων δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες, ενώ η χορήγηση αναστολέα της φωσφολιπάσης A2 (LY315920Na/S-5920) βελτίωσε την επιβίωση ασθενών με σοβαρή σήψη, όταν χορηγήθηκε εντός των πρώτων 18 ωρών από την πρώτη εκδήλωση ανεπάρκειας οργάνου.⁵⁵

3.2.4. Αναστολείς προσκόλλησης λευκοκυττάρων. Σε πειραματική ισχαιμική ή σηπτική ΟΝΑ, αναστολή των μορίων προσκόλλησης σε λευκοκύτταρα ή ενδοθηλιακά κύτταρα με αντι-ICAM αντισώματα, αντισώματα εναντίων σελεκτινών, διαλυτό προσδέτη σελεκτινών κ.ά. βελτίωσε τη λειτουργική και την ιστολογική βλάβη,⁵⁶ ενώ δεν υπάρχουν αποτελέσματα ανθρώπινων μελετών.

3.2.5. Αυξητικοί παράγοντες. Με την προοπτική διέγερσης της κυτταρικής μετανάστευσης και του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων και επομένως προαγωγής της αποκατάστασης των ουροφόρων σωληναρίων έχουν δοκιμαστεί διάφοροι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο EGF και ο IGF-I. Σε ορισμένες μελέτες σε πειραματόζωα οι αυξητικοί παράγοντες επιτάχυναν την ανάκαμψη από ΟΝΑ, όμως κλινικές μελέτες (με IGF-1, GH) σε βαρέως πάσχοντες με ΟΝΑ έδειξαν βλαπτική ή καμιά επίδραση.⁵⁷⁻⁵⁹

3.2.6. Απενεργοποίηση NF-κΒ και C1 κλάσματος του συμπληρώματος. Προσπάθεια απενεργοποίησης του NF-

κΒ και μείωσης της παραγωγής κυτταροκινών και προσκολλητικών μορίων με τη χορήγηση της αντιοξειδωτικής ουσίας Ν-ακετυλο-κυστεΐνη είχε ευνοϊκά αποτελέσματα σε πειραματόζωα. Η χορήγηση της Ν-ακετυλο-κυστεΐνης, σε προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με σήψη, μείωσε την ενεργοποίηση του NF-κΒ και ελάττωσε τα επίπεδα της IL-8, αλλά όχι της IL-6 και του ICAM-1.⁶⁰

Στην προσπάθεια αντιμετώπισης της υπερπηκτικής προδιάθεσης των ασθενών με σήψη, μέρος της οποίας οφείλεται στην απενεργοποίηση του C1 αναστολέα, χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις αναστολέα C1 σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock, με ευνοϊκή δράση στη νεφρική λειτουργία όχι όμως και στη θνητότητα των ασθενών.⁶¹

3.2.7. Παρέμβαση στους μηχανισμούς της πήξης. Η χορήγηση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (aPC), με γνωστές αντιθρομβωτικές, αντιφλεγμονώδεις, προϊνωδολυτικές και αντιαποπτωτικές ιδιότητες, έχει γίνει αποδεκτή από την European Agency for the Evaluation of Medical Products σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια μετά από τα αποτελέσματα της μελέτης PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis). Η μελέτη αυτή έδειξε σημαντική μείωση της 28 ημερών θνητότητας (απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 6,1%), ταχύτερη λύση της οργανικής ανεπάρκειας, μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα D-dimers του πλάσματος και μείωση στα επίπεδα IL-6 στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με aPC, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν placebo.⁶²⁻⁶⁴ με όφελος επιβίωσης μεγαλύτερο στους ασθενείς με μεγαλύτερο εξαρχής κίνδυνο θανάτου.⁶⁵ Ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερος με τη χορήγηση aPC, αλλά η συνεκτίμηση της ωφέλειας και του κινδύνου θεωρεί τη χορήγησή της ευνοϊκή. Η συσχέτιση της aPC με μειωμένη συσσώρευση λευκοκυττάρων μετά από την επίδραση ενδοτοξίνης στις αεροφόρες οδούς και με μειωμένη χημειοταξία των ουδετεροφίλων, μπορεί να εξηγήσει μερικά το μηχανισμό με τον οποίο αυξάνει την επιβίωση σε σηπτικούς ασθενείς.⁶⁶ Σύμφωνα με τη μεγάλη μελέτη ADDRESS (Administration of Drotrecogin Alfa in Early Severe Sepsis), δεν ενδείκνυται η χορήγηση aPC σε σηπτικούς ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου και με δυσλειτουργία ενός μόνο κύριου οργάνου, προφανώς επειδή σε αυτή την κατηγορία σηπτικών ασθενών ο κίνδυνος από τη θεραπευτική αγωγή είναι μεγαλύτερος από την αναμενόμενη ωφέλεια.⁶⁷

Η αναμενόμενη ωφέλεια από τη χορήγηση υψηλής δόσης αντιθρομβίνης III σε ασθενείς με σοβαρή σήψη

δεν επιβεβαιώθηκε από μια πολυκεντρική φάσης III μελέτη, ενώ αύξησε τον κίνδυνο αιμορραγίας στους ασθενείς που ελάμβαναν παράλληλα ηπαρίνη.⁶⁸ Αντίθετα, σε μια μεγάλη μελέτη 2314 ατόμων παρατηρήθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό βελτίωση στην ποιότητα ζωής (επικοινωνία/λόγος, επαγρύπνηση) των ασθενών που έλαβαν αντιθρομβίνη III και επιβίωσαν από σοβαρή σήψη μετά από 90 ημέρες παρακολούθησης.⁶⁹

Η χορήγηση, σε πειραματόζωα, ανασυνδυασμένου TFPI (rTFPI), του οποίου τα αποθέματα στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι μειωμένα, έδειξε θετικά αποτελέσματα, ενώ μεγάλη πολυκεντρική (φάσης II) κλινική μελέτη χορήγησης rTFPI σε ασθενείς με σοβαρή σήψη αναφέρει 20% μείωση της 28 ημερών θνητότητας και βελτίωση στο δείκτη πνευμονικής δυσλειτουργίας και το σύνθετο δείκτη οργανικής δυσλειτουργίας των MEΘ και επιβεβαίωσε την ασφάλεια χορήγησής του.⁷⁰

3.3. Άλλες φαρμακευτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις

Μεμονωμένες μελέτες αναφέρουν ευνοϊκά αποτελέσματα από τη χορήγηση λυσοφωσφατιδικού οξέος σε πειραματόζωα, απογοητευτικά από τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της ενδοτοξίνης (λιπίδιο A)⁷¹ και από τη χορήγηση κυτταροκίνης G-CSF και ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης γ, ενώ αναφέρεται ασφάλεια και αποτελεσματικότητα από τη χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος κατά του CD14.^{72,73}

Πρόσφατα, έχει προσδιοριστεί ένας όψιμος μεσολαβητής της τοξικότητας του LPS, η HMGB1. Πρόκειται για μια κυτταροκίνη που διευκολύνει τη μεταγραφή γονιδίων στον πυρήνα μέσω σταθεροποίησης των νουκλεοσωμάτων, ενώ επίσης διευκολύνει την ενεργοποίηση του NF-κΒ και τη γένεση προφλεγμονωδών μεσολαβητών από τα μονοκύτταρα και, επιπρόσθετα, αυξάνει την έκφραση προσκολλητικών μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε πειραματική μελέτη, η χορήγηση πυροσταφυλικού αιθυλίου (ethyl pyruvate), αναστολέα της παραγωγής της HMGB1, 24 ώρες μετά από την έναρξη της σήψης σχετίστηκε με αύξηση της επιβίωσης.⁷⁴ Ενισχυτικό των ανωτέρω είναι το γεγονός ότι σε πειραματικό πρότυπο σηπτικής ΟΝΑ σε αρουραίους η χορήγηση πυροσταφυλικού αιθυλίου ανέστρεψε τη νεφρική δυσλειτουργία όταν χορηγήθηκε 20 ώρες, όχι όμως σε 6 ώρες, μετά από την πρόκληση σήψης. Η βελτίωση έγινε ορατή και με τη διεξαγωγή dendrimer-enhanced MRI, μεθόδου ιδιαίτερα ευαίσθητης για την ανίχνευση της βλάβης, αφού 6 ώρες μετά από την πρόκληση της σήψης και πριν από την αύξηση της κρεατινίνης ορού η

μέθοδος έδινε παθολογικά ευρήματα και μάλιστα διαφορετικά για τα διάφορα αίτια σήψης (σήψη, πλατίνα, προνεφρική αζωθαιμία, ισχαιμία/επαναιμάτωση). Ο προσδιορισμός της νεφρικής βλάβης στις 6 ώρες είχε προγνωστική αξία όσον αφορά στην επιβίωση μετά από την εισβολή της σήψης.⁷⁵

3.4. Εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης

Η εφαρμογή της εξωνεφρικής κάθαρσης καθίσταται απαραίτητη στο 85% των ασθενών με ολιγουρική ΟΝΑ (όπως κατά κανόνα συμβαίνει στη σήψη) και στο 30% των μη ολιγουρικών. Η ιδιομορφία των ασθενών με σήψη και ΟΝΑ συνίσταται στην κατά κανόνα προηγηθείσα χορήγηση μεγάλου όγκου υγρών και επομένως θετικού ισοζυγίου ύδατος, τη συνεχή παραγωγή και κυκλοφορία φλεγμονωδών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, τον υπερκαταβολισμό και κυρίως την αιμοδυναμική αστάθεια αυτών των ασθενών.

Διακρίνονται δύο μορφές εξωνεφρικής κάθαρσης: η διαλείπουσα, κυρίως υπό τη μορφή της κλασικής αιμοκάθαρσης, και η συνεχής (επί πολλές ώρες ή και ολόκληρο το 24ωρο), υπό τη μορφή κυρίως της αιμοδιήθησης ή αιμοδιαδιήθησης με χορήγηση υγρών υποκατάστασης για τη μερική αναπλήρωση του όγκου των αφαιρούμενων υγρών.

Λόγω των θεωρητικών αλλά και πρακτικών πλεονεκτημάτων τους, οι μέθοδοι της συνεχούς αιμοκάθαρσης (Σ-ΑΜΚ) θεωρούνται μέθοδοι εκλογής στην αντιμετώπιση της σππτικής ΟΝΑ. Η υπεροχή τους αποδίδεται στην αιμοδυναμική σταθερότητα που προσφέρουν λόγω της ήπιας και συνεχούς υπερδιήθησης, στη δυνατότητα χορήγησης μεγάλου όγκου υγρών στον ασθενή (παρεντερική διατροφή, φάρμακα), στην έλλειψη διαφοράς συγκέντρωσης μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου των διαφόρων τοξινών και στην πρόληψη (λόγω αποφυγής υποογκαιμίας) νέων, ισχαιμικού τύπου, βλαβών στους νεφρούς. Άλλα πλεονεκτήματά τους είναι η συνεχής και η μεγαλύτερη απομάκρυνση των φλεγμονωδών κυτταροκινών,⁷⁶ είτε λόγω κάθαρσης είτε λόγω προσρόφησης, και η βελτίωση της λειτουργικότητας των πολυμορφοπυρήνων.⁷⁷ Παρά τα ανωτέρω, οι αρχικές κλινικές μελέτες απέτυχαν να επιδείξουν διαφορά στην κλινική εξέλιξη και την επιβίωση των ασθενών με σππτικό shock μεταξύ διαλείπουσας αιμοκάθαρσης και μεθόδων ΣΑΚ.⁷⁸⁻⁸⁰ Εντούτοις, με την εφαρμογή της Σ-ΑΜΚ παρατηρήθηκε μέτρια αιμοδυναμική βελτίωση,⁸¹ ενώ πιθανολογείται ότι σφάλματα στη μεθοδολογία των ανωτέρω μελετών δεν επέτρεψαν την εξαγωγή απόλυτου συμπεράσματος όσον αφορά στην υπεροχή ή όχι των μεθόδων Σ-ΑΜΚ.

Ένας από τους λόγους της έλλειψης υπεροχής της Σ-ΑΜΚ στις αρχικές μελέτες θεωρείται και ο χαμηλός ρυθμός υπερδιήθησης (2 λίτρα/ώρα) που χρησιμοποιήθηκε σε αυτές. Η αύξηση του ρυθμού υπερδιήθησης σε 3-6 λίτρα υπερδιηθήματος ανά ώρα (υψηλού όγκου υπερδιήθηση) οδήγησε σε μεγαλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα, μείωση των συστατικών του συμπληρώματος και ορισμένων κυτταροκινών του πλάσματος και βελτίωση της επιβίωσης.^{82,83} Από τα παραπάνω στοιχεία τεκμαίρεται ότι για την επάρκεια της συνεδρίας εξωνεφρικής κάθαρσης στους σππτικούς ασθενείς τα όρια πέρα από τα οποία δεν παρατηρείται βελτίωση στην επιβίωση είναι σαφώς υψηλότερα των μη σππτικών ασθενών, στους οποίους αρκεί ίσως η κάθαρση 1-1,2 όγκων κατανομής της ουρίας, οδηγούμενοι έτσι στην αποδοχή του όρου σππτική δόση κάθαρσης, που περιλαμβάνει την κάθαρση όχι μόνο των κλασικών ουραιμικών τοξινών και δεικτών αλλά και των φλεγμονωδών και προφλεγμονωδών μεσολαβητών, που ενέχονται στην παθογένεια του συνδρόμου της σήψης.

Η συνδυασμένη διήθηση πλάσματος με αιμοπρορόφηση (coupled plasma filtration adsorption, CPFA) με χρήση φίλτρου πλάσματος σε σειρά με μια υδρόφιλη ρητίνη,⁸⁴ η πλασμαφαίρεση, η χρήση προσροφητικών ουσιών όπως η πολυμυξίνη Β, ο άνθρακας κ.ά., καθώς και η εφαρμογή μικτών τεχνικών διήθησης-διάχυσης (αιμοδιαδιήθηση), επιτυγχάνουν καλύτερη κάθαρση κυτταροκινών, με απώλεια λευκωματίνης μέσα σε αποδεκτά πλαίσια,⁸⁵ και αποτελούν ελπιδοφόρες προοπτικές.

Όμως, η εφαρμογή των μεθόδων Σ-ΑΜΚ δεν στερείται επιπλοκών. Ο παρατεταμένος κλινοστατισμός, η συνεχής χορήγηση ηπαρίνης, η απώλεια θρεπτικών ουσιών καθώς και η πιθανότητα αφαίρεσης ωφέλιμων μεσολαβητών της διαδικασίας της σήψης είναι μερικά από τα προβλήματα που θα πρέπει να αντιμετωπιστούν.

Συμπερασματικά, παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην αντιμικροβιακή θεραπεία, την εντατικολογία και τη χειρουργική, η σοβαρή σήψη και το σππτικό shock παραμένουν σημαντικά αίτια νοσηρότητας και θνητότητας των βαρέως πασχόντων ασθενών. Η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της σήψης έχει ανοίξει δρόμους για έρευνα, με σκοπό την εφαρμογή περισσότερο αποδοτικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Μέχρι στιγμής, μόνο η χαμηλή δόση κορτικοειδών και η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C είναι αποδεκτές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της σήψης, ενώ κατά βάση η αντιμετώπισή της είναι κατά κύριο λόγο υποστηρικτική. Η καλύτερη αντιμετώπισή της θα απαλλάξει την ανθρωπότητα από ένα μείζον αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας.

ABSTRACT

Sepsis and acute renal failure: From pathogenesis to therapy

E. SPANOU, C. IATROU

"G. Papadakis" Center for Nephrology, General Hospital of Nikea, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(4):331–345

This is a review of recent data concerning the pathogenesis and management of sepsis and of its common complication acute renal failure (ARF) in an effort to reduce the incidence of sepsis and ARF and improve therapeutic interventions. Host invasion by various infectious microorganisms or their toxic products causes activation of many defense mechanisms (cellular immunity coagulation cascade, complement pathway, vascular endothelium and polymorphonuclear cells) and production of pro-inflammatory and inflammatory mediators, radical oxygen species and arachidonic acid derivatives, in order to minimize and eliminate the infectious threat. Activation of these defense mechanisms may in a variety of circumstances, become excessive and detrimental, resulting in uncontrolled systemic inflammatory reaction, defined as sepsis. The hallmark of sepsis is generalized arterial vasodilatation, which results in microcirculatory disturbances and inadequate tissue perfusion. Arterial underfilling due to arterial vasodilatation results in activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone axis in the kidney, and finally renal vasoconstriction and ischemia. Many other factors such as cytokines, microvascular coagulation, immunological mechanisms, increased endothelin production, down-regulation of endothelial nitric oxide synthase (e-NOS) within the kidney and reduced production of nitric oxide (NO) all contribute to the occurrence of ARF in sepsis. ARF, manifested usually as acute tubular necrosis, but also as acute postinfectious glomerulonephritis, acute interstitial nephritis or acute cortical necrosis, is a common complication of sepsis affecting as many as 9–40% of septic patients. Development of ARF increases morbidity and mortality, and its management requires knowledge of the pathogenetic factors and of the complex therapeutic interventions available (conservative or the use of extracorporeal methods).

Key words: Acute renal failure, Cytokines, Sepsis

Βιβλιογραφία

1. RANGEL-FRAUSTO MS, PITTER D, COSTIGAN M, HWANG T, DAVIS CS, WENZEL RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995, 273:117–123
2. SCHOR N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney Int* 2002, 61:764–776
3. WANG JE, DAHLE MK, McDONALD M, FOSTER SJ, AASEN AO, THIERMANN C. Peptidoglycan and lipoteichoic acid in Gram-positive bacterial sepsis: Receptors, signal transduction, biological effects, and synergism. *Shock* 2003, 20:402–414
4. ELLERBROEK PM, WALENKAMP AM, HOEPELMAN AI, COENJAERTS FE. Effects of the capsular polysaccharides of *Cryptococcus neoformans* on phagocyte migration and inflammatory mediators. *Curr Med Chem* 2004, 11:253–266
5. VOLL RE, HERRMANN M, ROTH EA, STACH C, KALDEN JR, GIRKONTAITE I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 1997, 390:350–351
6. HOTCHKISS RS, KARL IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003, 348:138–150
7. ABBAS AK, MURPHY KM, SHER A. Functional diversity of helper T-lymphocytes. *Nature* 1996, 383:787–793
8. AYALA A, HERDON CD, LEHMAN DL, DEMASO CM, AYALA CA, CHAUDRY IH. The induction of accelerated thymic programmed cell death during polymicrobial sepsis: Control by corticosteroids but not tumor necrosis factor. *Shock* 1995, 3:259–267
9. LOISA P, RINNE T, LAINE S. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003, 47:319–325
10. CHEN G, GOEDDEL DV. TNF-R1 signaling: A beautiful pathway. *Science* 2002, 96:1634–1635
11. WANG W, JITTICANONT S, FALK SA, LI P, FENG L, GENGARO PE ET AL. Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, 284:F532–F537
12. BARD KF. Sepsis-associated renal vasoconstriction: Potential targets for future therapy. *Am J Kidney Dis* 1992, 20:207–213
13. MARIANO F, GUIDA G, DONATI D, TETTA C, CAVALLI PL, VERZETTI G ET AL. Production of platelet-activating factor in patients with sepsis-associated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:1150–1157

14. VAN DER POLL T, LEVI M, HACK CE, TEN CATE H, VAN DEVENTER SJ, EERENBERG AJ ET AL. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* 1994, 179:1253–1259
15. DERHASCHNIG U, BERGMAYER D, MARSIK C, SCHLIFKE I, WIJDENES J, JILMA B. Effect of interleukin-6 blockade on tissue factor-induced coagulation in human endotoxemia. *Crit Care Med* 2004, 32:1136–1140
16. RIEDEMANN NC, GUO RF, NEFF TA, LAUDES IJ, KELLER KA, SARMA VJ ET AL. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest* 2002, 110:101–118
17. HENNEKE P, GOLENBOCK DT. Innate immune recognition of lipopolysaccharide by endothelial cells. *Crit Care Med* 2002, 30(Suppl 5):S207–S213
18. AIRD WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003, 101:3765–3777. Epub: 2003 Jan 23
19. MADGE LA, POBER JS. TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol* 2001, 70:317–325
20. SCHLAYER HJ, KARCK U, GANTER U, HERMANN R, DECKER K. Enhancement of neutrophil adherence to isolated rat liver sinusoidal endothelial cells by supernatants of lipopolysaccharide-activated monocytes. Role of tumor necrosis factor. *J Hepatol* 1987, 5:311–321
21. ROBAYE B, MOSSELMANS R, FIERS W, DUMONT JE, GALAND P. Tumor necrosis factor induces apoptosis (programmed cell death) in normal endothelial cells *in vitro*. *Am J Pathol* 1991, 138:447–453
22. BJATTACJARJEE S, PENNATHUR S, BYUN J, CROWLEY J, MUELLER D, GISCHLER J ET AL. NADPH oxidase of neutrophils elevates α,α' -Dityrosine cross-links in proteins and urine during inflammation. *Arch Biochem Biophys* 2001, 395:69–77
23. SOOP A, ALBERT J, WEITZBERG E, BENGTTSSON A, LUNDBERG JO, SOLLEVI A. Complement activation, endothelin-1 neuropeptide Y in relation to the cardiovascular response to endotoxin-induced systemic inflammation in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, 48:74–81
24. SHULTZ PJ, RAIJ L. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 1992, 90:1718–1725
25. BARTHELEN W, STADLER J, LEHN NL, MIETHKE T, BARTELS H, SIEWERT JR. Serum levels of end products of nitric oxide synthesis correlate positively with tumor necrosis factor alpha and negatively with body temperature in patients with postoperative abdominal sepsis. *Shock* 1994, 2:398–401
26. PLEINER J, HEERE-RESS E, LANGENBERGER H, SIEDER AE, BAYERLE-EDER M, MITTERMAYER F. Adrenoceptor hyporeactivity is responsible for *Escherichia coli* endotoxin-induced acute vascular dysfunction in humans. *Am Heart Assoc* 2002, 22:95
27. KNOTEK M, ROGACHEV B, WANG W, ECDDER T, MELNIKOV V, GENGARO PE ET AL. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int* 2001, 59:1523–1755
28. GROENEVELD AB, HARTEMINK KJ, De GROOT MC, VISSER J, THIJS LG. Circulating endothelin and nitrate-nitrite relate to hemodynamic and metabolic variables in human septic shock. *Shock* 1999, 11:160–166
29. CUNNINGHAM PN, DYANOV HM, PARK P, WANG J, NEWELL KA, QUIGG RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002, 168:5817–5823
30. JO SK, CHA DR, CHO WY, KIM HK, CHANG KH, YUN SY ET AL. Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. *Nephron* 2002, 91:406–415
31. INGLESIAS J, MARIK PE, LEVINE JS. Elevated serum levels of the type I and type II receptors for tumor necrosis factor- α as predictive factors for ARF in patients with septic shock. *Am J Kidney Dis* 2003, 41:62–75
32. RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B ET AL. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345:1368–1377
33. MARTIN C, VIVIAND X, LEONE M, THIRION X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000, 28:2758–2765
34. KLINZING S, SIMON M, REINHART K, BREDLE DL, MEIER-HELLMANN A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003, 31:2646–2650
35. TSUNEYOSHI I, YAMADA H, KAKIHANA Y, NAKAMURA M, NAKANO Y, BOYLE WA 3rd. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001, 29:487–493
36. PATEL BM, CHITTOCK DR, RUSSELL JA, WALLEY KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002, 96:576–582
37. O'BRIEN A, CLAPP L, SINGER M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002, 359:1209–1210
38. ANNANE D, SEBILLE V, CHARPENTIER C, BOLLAERT PE, FRANCOIS B, KORACH JM. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002, 288:862–871
39. KEH D, BOEHNKE T, WEBER-CARTENS S, SCHULZ C, AHLERS O, BERCKER S ET AL. Immunologic and hemodynamic of “low dose” hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:512–520
40. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SCHETZ M ET AL. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345:1359–1367
41. KROGH-MADSEN R, MOLLER K, DELA F, KRONBORG G, JAUFFRED S, PEDERSEN BK. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF- α , and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 286:766–772
42. MESOTTEN D, SWINNEN JV, VANDERHOYDONC F, WOUTERS PJ, VAN DEN BERGHE G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:219–226
43. NEVEU H, KLEINKNECHT D, BRIVET F, LOIRAT P, LANDAIS P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11:293–299

44. IMAI Y, PARODO J, KAJIKAWA O, De PERROT M, FISCHER S, EDWARDS V ET AL. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003, 289:2104–2112
45. REINHART K, MENGES T, GARDLUND B, HARM ZWAVELING J, SMITHES M, VINCENT JL ET AL. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001, 29:765–769
46. PANACEK EA, MARSHALL JC, ALBERTSON TE, JOHNSON DH, JOHNSON S, McARTHUR RD ET AL. 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
47. ABRAHAM E, LATERRE PF, GARBINO J, PINGLETON S, BUTLER T, DUGERNIER T ET AL. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: A randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001, 29:503–510
48. FISHER CJ, AGOSTI JM, OPAL SM, LOWRY SF, BALK RA, SADOFF JC ET AL. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *Mas Med Soc* 1996, 334:1697–1702
49. OPAL SM, FISHER CJ Jr, DHAINAUT JF, VINCENT JL, BRASE R, LOWRY SF ET AL. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997, 25:1115–1124
50. SUPUTTAMONGKOL Y, INTARANONGPAI S, SMITH MD, ANGUS B, CHAOWAGUL W, PERMPIKUL C ET AL. A double blind placebo-controlled study of an infusion of lexipafant (platelet-activating factor receptor antagonist) in patients with severe sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:693–696
51. BAKKER J, GROVER R, McLUCKIE A, HOLZAPFEL L, ANDERSSON J, LODATO R ET AL. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor N^G-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study No 144-002). *Crit Care Med* 2004, 32:1–12
52. LOPEZ A, LORENTE JA, STEINGRUB J, BAKKER J, McLUCKIE A, WIL-LATTS S ET AL. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:21–30
53. MORISE Z, UEDA M, AIURA K, ENDO M, KITAJIMA M. Pathophysiologic role of endothelin-1 in renal function in rats with endotoxin shock. *Surgery* 1994, 115:199–204
54. BERNARD GR, WHEELER AP, RUSSELL JA, SCHEIN R, SUMMER WR, STEINBERG KP ET AL. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997, 336:912–918
55. ABRAHAM E, NAUM C, BANDI V, GERVICH D, LOWRY SF, WUNDERINK R ET AL. Efficacy and safety of LY315920Na/S-5920, a selective inhibition of 14-kDa group IIA secretory phospholipase A₂, in patients with suspected sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 2003, 31:718–728
56. HAYASI H, IMANISHI N, OHNISHI M, TOJO SJ. Sialyl Lewis X and anti-P selectin antibody attenuate lipopolysaccharide-induced acute renal failure in rabbits. *Nephron* 2001, 87:352–360
57. HUMES HD, CIESLINSKI DA, COIMBRA TM, MESSANA JM, GALVAO C. Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in posts ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 1989, 84:1757–1761
58. HIRSCHBERG R, KOPPLE J, LIPSETT P, BENJAMIN E, MINEI J, ALBERTSON T ET AL. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1999, 55:2423–2432
59. TAKALA J, RUOKONEN E, WEBSTER NR, NIELSEN MS, ZANDSTRA DF, VUNDELINCKX G ET AL. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999, 341:785–792
60. PATERSON RL, GALLEY HF, WEBSTER NR. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor-kappaB activation, interleukin-6, interleukin-8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2003, 31:2697–2698
61. GALIEZI C, ZEERLEDER S, REDONDO M, REGLI B, ROTHEN HU, ZURCHER-ZENKLUSEN R ET AL. C1-inhibitor in patients with severe sepsis and septic shock: Beneficial effect on renal dysfunction. *Crit Care Med* 2002, 30:1722–1728
62. DHAINAUT JF, LATERRE PF, JANES JM, BERNARD GR, ARTIGAS A, BAKKER J ET AL. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: Data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003, 29:894–903
63. VINCENT JL, ANGUS DC, ARTIGAS A, KALIL A, BASSON BR, JAMAL HH ET AL. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003, 31:834–840
64. BERNARD GR, VINCENT JL, LATERRE PF, LAROSA SP, DHAINAUT JF, LOPEZ-RODRIGUEZ A ET AL. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001, 344:699–709
65. ELY EW, LATERRE PF, ANGUS DC, HELTERBRAND JD, LEVY H, DHAINAUT JF ET AL. Drotrecogin alpha (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003, 31:2564–2565
66. NICK JA, COLDREN CD, GERACI MW, POCH KR, FOUTY BW, O'BRIEN J ET AL. Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis. *Blood* 2004, 104:3878–3885
67. ABRAHAM E, LATERRE PF, GARG R, LEVY H, TALWAR D, TRZASKOMA BL ET AL. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005, 353:1332–1341

68. WARREN BL, EID A, SINGER P, PILLAY SS, CARL P, NOVAK I ET AL. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin I severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 286:1869–1878
69. RUBLEE D, OPAL SM, SCHRAMM W, KEINECKE HO, KNAUB S. Quality of life effects of antithrombin III in sepsis survivors: Results from the KyberSept trial [ISRCTN22931023]. *Crit Care* 2002, 6:349–356
70. ABRAHAM E, REINHART K, SVOBODA P, SEIBERT A, OLTHOFF D, DAL NOGARE A ET AL. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: A multicenter, randomized, placebo-controlled, single blind, dose escalation study. *Crit Care Med* 2001, 29:2081
71. FAGAN EA, SINGER M. Immunotherapy in the management of sepsis. *Postgrad Med J* 1995, 71:71–78
72. REINHART K, GLUCK T, LIGHENBERG J, TSCHAIKOWSKY K, BRUINING A, BAKKER J ET AL. CD14 receptor occupancy in severe sepsis: Results of a phase I clinical trial with a recombinant chimeric CD14 monoclonal antibody (IC14). *Crit Care Med* 2004, 32:1100–1108
73. VERBON A, DEKKERS PE, TEN HOVE T, HACK CE, PRIBBLE JP, TURNER T ET AL. IC14, an anti-CD14 antibody, inhibits endotoxin-mediated symptoms and inflammatory responses in human. *J Immunol* 2001, 166:3599–3605
74. ULLOA L, OCHANI M, YANG H, TANOVIC M, HALPERIN D, YANG R ET AL. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:12351–12356. Epub: 2002 Sep 3
75. DEAR JW, KOBAYASHI H, JO SK, HOLLY MK, HU X, YUEN PS ET AL. Dendrimer-enhanced MRI as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis-induced acute renal failure in aged mice. *Kidney Int* 2005, 67:2159–2167
76. RONCO C, RICCI Z, BELLOMO R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: Sepsis and cytokine story and the role of continuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001, 10:755–761
77. MORGERA S, HAASE M, ROCKTASCHEL J, BOHLER T, VON HEYMANN C, VARGAS-HEIN O ET AL. High permeability hemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:2570–2576
78. GASPAROVIC V, FILIPOVIC-GRCIC I, MERKLER M, PISL Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) on intermittent hemodialysis (IHD) – what is the procedure of choice in critical ill patients? *Ren Fail* 2003, 25:855–862
79. COLE L, BELLOMO R, HART G, JOURNOIS D, DAVENPORT P, TIPPING P ET AL. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002, 30:100–106
80. SANDY D, MORENO L, LEE JC, PAGANINI EP. A randomized, stratified, dose equivalent comparison of continuous veno-venous hemodialysis versus intermittent hemodialysis support in ICU acute renal failure (abstract). *J Am Nephrol* 1998, 9:225A
81. JOHN S, GRIESBACH D, BAUMGARTEL M, WEIHPRECHT H, SCHMIEDER RE, GEIGER H. Effects of continuous hemofiltration vs intermittent hemodialysis on systemic hemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:320–327
82. COLE L, BELLOMO R, JOURNOIS D, DAVENPORT P, BALDWIN I, TIPPING P. High-volume hemofiltration in human septic shock. *Int Care Med* 2001, 27:978–986
83. RONCO C, BELLOMO R, HOMEL P, BRENDOLAN A, DAN M, PICCINI P ET AL. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. *Lancet* 2000, 355:26–30
84. RONCO C, BRENDOLAN A, LONNEMANN G, BELLOMO R, PICCINI P, DIGITO A ET AL. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002, 30:1250–1255
85. MARIANO F, FONSATO V, LANFRANCO G, POHLMEIER R, RONCO C, TRIOLO G ET AL. Tailoring high-cut-off membranes and feasible application in sepsis-associated acute renal failure: *In vitro* studies. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20:1116–1126

Corresponding author:

C. Iatrou, 32–34 Amarysias Artemidos street, GR-151 24 Athens, Greece
e-mail: ciatrou@otenet.gr