

# Σηπτική Συνδρομή - Πολυοργανική Ανεπάρκεια



Written by Παπασταματίου Μιλτιάδης, Νικολόπουλος Δημήτρης, Νικόλαος Πάσχος, Παπαπετρόπουλος Νεκτάριος

Σάββατο, 10 Μάιος 2008

There are no translations available

## **Δρ. Μιλτιάδης Παπασταματίου**

*Αναπλ. Διευθυντής Χειρουργικής 7ο Νοσοκ. ΙΚΑ, Καθηγητής ΣΕΥΠ / ΤΕΙ Αθήνας, Ταμίας ΔΣ Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρίας*

## **Νικολόπουλος Δημήτρης**

*Ειδικ/νος Δ Ορθοπαιδικής Κλινικής Ασκληπείου Βούλας*

## **Νικόλαος Πάσχος**

*Ειδικευόμενος Χειρουργικής 7ο Νοσοκ. ΙΚΑ*

## **Παπαπετρόπουλος Νεκτάριος**

*Ειδικευόμενος Χειρουργικής 7ο Νοσοκ. ΙΚΑ*

Η σήψη, το σηπτικό shock και η προκαλούμενη συνήθως από την ανοσολογική ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια αποτελεί παγκοσμίως σήμερα συχνή αιτία θανάτου.

Χαρακτηριστικό είναι ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες, την τελευταία δεκαετία, ο απόλυτος αριθμός θανάτων από σήψη είναι σχεδόν ίσος με τους θανάτους που προκαλούνται από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επιπλέον, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι παρόλο που οι γνώσεις μας πάνω στον τομέα της σηπτικής συνδρομής αυξάνονται διαρκώς, όπως και τα μέσα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του σηπτικού συνδρόμου βελτιώνονται σταδιακά, παρόλα αυτά παρατηρείται μια σταθερή αύξηση τόσο στη νοσηρότητα όσο και στην θνησιμότητα της σηπτικής διαδικασίας.

Η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού στα διάφορα ερεθίσματα, εξωγενή ή ενδογενή, αποτελεί θεμελιώδη λίθο στην διατήρηση της υγείας και κατά συνέπεια της ομοιοστασίας του. Σε κάθε εξωγενές ερέθισμα όπως είναι μία κάκωση, μία λοίμωξη, ένα εγχειρητικό τραύμα ή ένα έγκαιμα, όπως και σε κάθε ενδογενές ερέθισμα, όπως είναι η παγκρεατίτιδα, ή κάποια μαιευτική επιπλοκή, ή μετάγγιση, ή οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ή μία συστηματική αγγειίτιδα, εκλύεται η φλεγμονώδης απάντηση.

Διάφορα ερεθίσματα λοιπόν, ενδογενή ή εξωγενή, βακτηριακά ή μη, δύναται να προκαλέσουν τη συγκέντρωση των λευκοκυττάρων του αίματος, την ενεργοποίηση των ιστικών μακροφάγων και την παραγωγή μιας σειράς διαμεσολαβητών μεταξύ των κυττάρων. Η φλεγμονώδης αυτή αντίδραση του οργανισμού στοχεύει στην περιχαράκωση των παραγόντων που ενεργοποιούν τη φλεγμονώδη αντίδραση αρχικά, ενώ έχει ως τελικό σκοπό τη λύση της φλεγμονώδους διαδικασίας, την κυτταρική αναγέννηση και την επούλωση του τραύματος. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως η φλεγμονώδης απάντηση σταδιακά ενισχύει τη φλεγμονώδη αντίδραση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει προοδευτικά σε δυσλειτουργία των ιστών- όπου λαμβάνει χώρα η φλεγμονώδης αντίδραση- κάτι το οποίο απέχει του αρχικού σκοπού έναρξής της.

Γίνεται κατανοητό επομένως, πως η διαδικασία της απάντησης στη φλεγμονή υπόκειται στον έλεγχο ρυθμιστικών μηχανισμών που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην έκβαση της φλεγμονώδους απάντησης.

Τη φλεγμονώδη αντίδραση τη διακρίνουμε σε προφλεγμονώδη, με εκλυτικό αίτιο τον παθογόνο παράγοντα και σε αντισταθμιστική ή ρυθμιστική φλεγμονώδη αντίδραση με εκλυτικό αίτιο την προφλεγμονώδη αντίδραση.

Στη φλεγμονώδη απάντηση επομένως εκτός από τη μαζική προφλεγμονώδη αντίδραση, συμμετέχει από την αρχή και μια αντισταθμιστική αντιφλεγμονώδης απάντηση με αποτέλεσμα οι ωφέλιμες επιδράσεις διαφόρων διαμεσολαβητών να αντισταθμίζουν ή να εξουδετερώνουν τις βλαβερές επιδράσεις των προφλεγμονωδών παραγόντων. Μόνο όταν η ισορροπία ανάμεσα σε αυτές τις δυο δυνάμεις χαθεί ή διαταραχθεί, τότε οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές γίνονται βλαβεροί και η απάντηση του οργανισμού παρεκκλίνει από τον αρχικό της στόχο.

Έχει προταθεί ότι οι προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις μπορεί τελικά να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και να δημιουργήσουν μια κατάσταση συνεχών καταστροφικών ανοσολογικών απορρυθμίσεων. Το σύνδρομο λοιπόν της Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης (SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome) είναι η έκφραση μιας γενικευμένης φλεγμονώδους απάντησης σε βλαβερά ερεθίσματα, τα οποία μπορεί να είναι βακτηριακά ή μη.

Η σήψη αποτελεί τυπικό παράδειγμα ανεπιθύμητης φλεγμονώδους απάντησης, μια και προκαλεί καταστροφικές συνέπειες στον οργανισμό ως αποτέλεσμα της αδυναμίας αυτορρύθμισής της. Σε αυτή την κατάσταση βασικές ρυθμιστικές κυτταροκίνες όπως η Ιντερλευκίνη-1 (Interleukin-1:IL-1), Ιντερλευκίνη-2 (Interleukin-2:IL-2) και ο Ιστικός Παράγοντας Νέκρωσης (Tumor or Tissue Necrosis Factor-a: TNF-a) ανιχνεύονται στο πλάσμα και παρουσιάζουν, μη ρυθμιζόμενη παραγωγή.

---

## ΟΡΙΣΜΟΙ:

- **Λοίμωξη:** Μικροβιακό φαινόμενο χαρακτηριζόμενο από φλεγμονώδη απάντηση στην παρουσία ή εισβολή μικροοργανισμών σε ιστούς του ξενιστού φυσιολογικά στείρους

- **Βακτηραιμία:** Η παρουσία ζωντανών βακτηριδίων στο αίμα.

- **SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome):** Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση από μια ευρεία ποικιλία σοβαρών κλινικών προσβολών του οργανισμού (μικροβιακών ή μη) που εκδηλώνεται με την παρουσία δυο ή περισσότερων από τις παρακάτω καταστάσεις:

1. Θερμοκρασία  $>38^{\circ}\text{C}$  ή  $<36^{\circ}\text{C}$ .
2. Καρδιακή συχνότητα  $>90$  σφύξεις / min.
3. Αναπνευστική συχνότητα  $>20$  αναπνοές/ min ή  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ .
4.  $\text{WBC} > 12.000/\text{mm}^3$  ή  $< 4.000/\text{mm}^3$  ή  $< 10\%$  άωρες μορφές.

- **Σήψη:** Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση στη λοίμωξη. Στη σήψη, οι εκδηλώσεις της λοίμωξης είναι ίδιες με αυτές του SIRS. Θα πρέπει να καθορισθεί εάν αυτές είναι μέρος της άμεσης συστηματικής απάντησης στην παρουσία μιας φλεγμονώδους διαδικασίας.

- **Βαρεία σήψη:** Η σήψη που συνδυάζεται με την οργανική δυσλειτουργία, υπάρδευση ή υπόταση. Η υπάρδευση και γενικά οι διαταραχές της αιμάτωσης μπορεί να περιλαμβάνουν και τις εξής καταστάσεις:

1. Γαλακτική οξέωση.
2. Ολιγουρία.
3. Οξεία διαταραχή της διανοητικής κατάστασης.

- **Σηπτικό Shock:** Μια υποομάδα της βαριάς σήψης που ορίζεται σαν υπόταση προκαλούμενη από την σήψη παρά την ανάνηψη με επαρκή ποσότητα υγρών. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία διαταραχών υπάρδευσης που μπορεί να περιλαμβάνουν και τις εξής καταστάσεις:

1. Γαλακτική οξέωση.
2. Ολιγουρία.
3. Οξεία διαταραχή της διανοητικής κατάστασης.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ινότροπους ή αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες ίσως να μην είναι πλέον υποτασικοί, αλλά με την πάροδο του χρόνου αυτοί εκδηλώνουν διαταραχές υπάρδευσης ή οργανική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να θεωρούνται ότι και αυτοί έχουν σηπτικό shock.

Προκειμένου, λοιπόν, να περιγραφούν και να εξηγηθούν αυτές οι νοσολογικές οντότητες προτάθηκαν νέοι όροι, όπως:

1. Το σύνδρομο της **Αντισταθμιστικής Αντιφλεγμονώδους Απάντησης** (Compensatory Antinflammatory Response Syndrome: CARS) που χαρακτηρίζεται από Αντιγόνα Ισοσυμβατότητας της τάξης DR (HLA ? DR) στα μονοκύτταρα  $< 30\%$  και μειωμένη δυνατότητα των μονοκυττάρων να παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNF-a ή IL-1.

2. Το **Σύνδρομο της Μικτής Ανταγωνιστικής Απάντησης** (Mixed Antagonist Response Syndrome: MARS) που χαρακτηρίζεται με ό,τι και το SIRS σε ένα ασθενή με CARS.

3. Το **Σύνδρομο της Δυσλειτουργίας ή Ανεπάρκειας Πολλών Οργάνων** (Multiple Organ Dysfunction/Failure Syndrome: MODS/MOFS) που χαρακτηρίζεται από την παρουσία διαταραγμένης οργανικής λειτουργίας σε έναν οξεία πάσχοντα ασθενή, ώστε η ομοιόσταση να μην μπορεί να διατηρηθεί χωρίς παρεμβάσεις.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΚΛΥΣΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

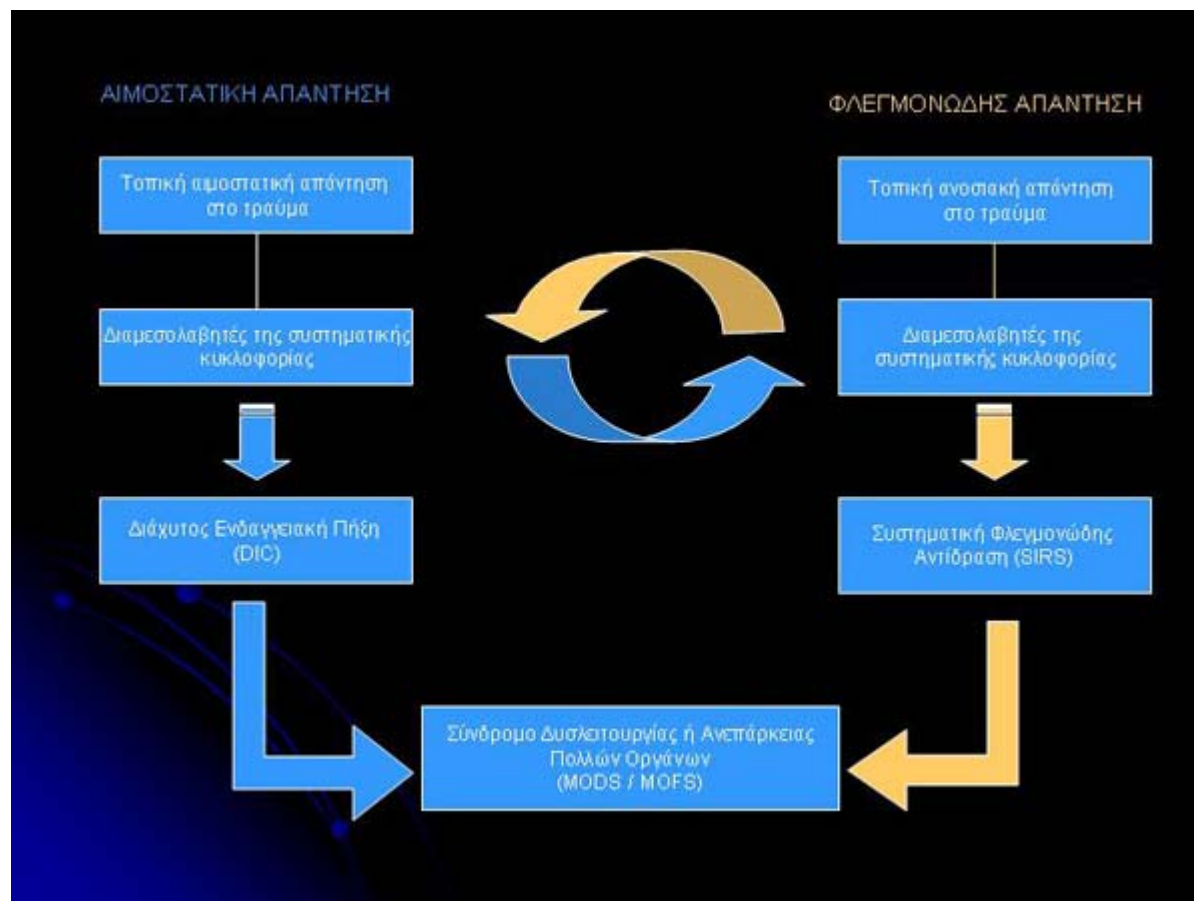
### 1. Η ενεργοποίηση του συστήματος των αλληλοδιάδοχων αντιδράσεων.

Η φλεγμονώδης διαδικασία που πυροδοτείται από μία απλή κάκωση, για παράδειγμα, καθώς και αυτή που προκαλείται από την είσοδο ενός παθογόνου μικροοργανισμού στο ανθρώπινο σώμα, συνήθως στερείται της δυναμικής εκείνης που μπορεί να προκαλέσει ενεργοποίηση των καταρρακτοειδών μηχανισμών του ανοσοποιητικού συστήματος.

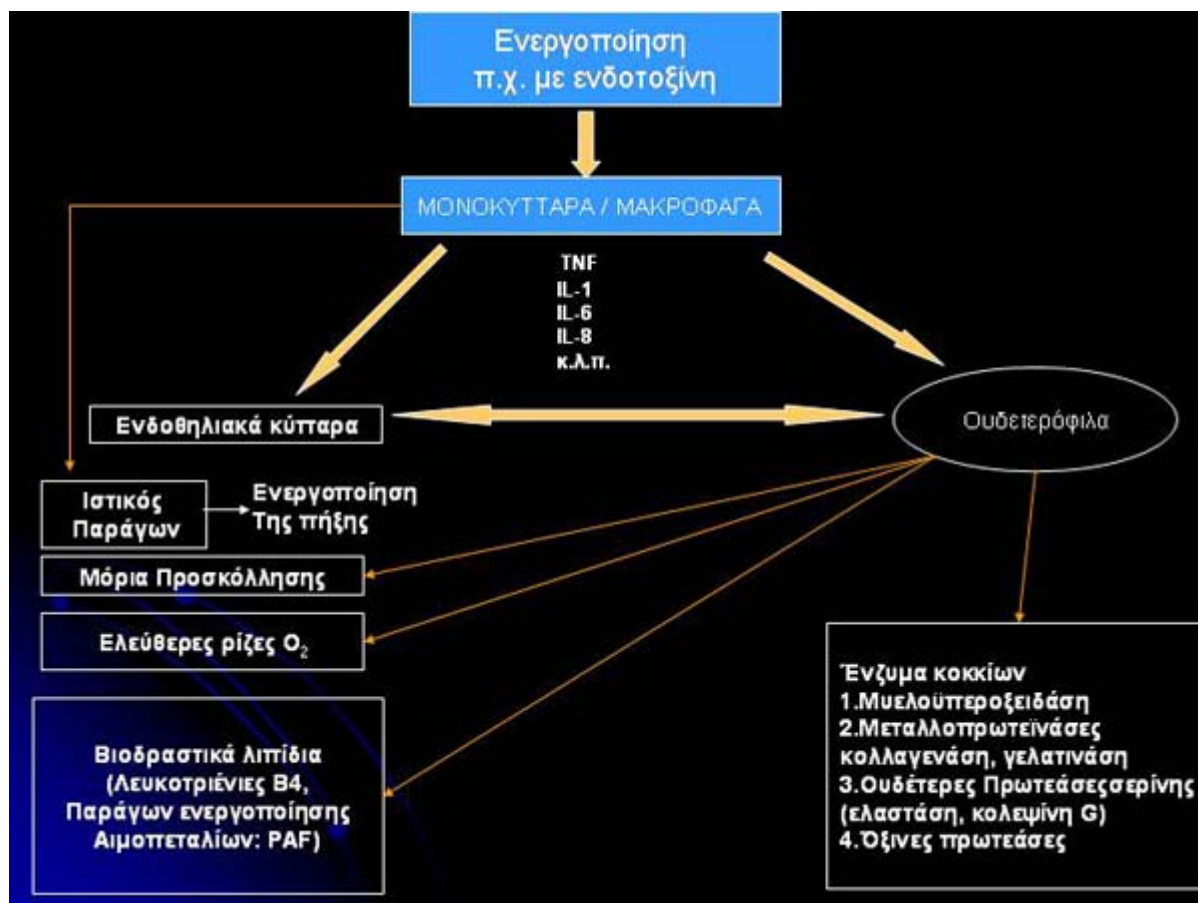
Σε περιπτώσεις εκτεταμένης κάκωσης όμως, όπως και σε σοβαρές σηπτικές καταστάσεις, η ενεργοποίηση των διαφόρων συστημάτων των καταρρακτοειδών αντιδράσεων, (όπως της πήξης, της ινωδολύσης και του συμπληρώματος), πέραν της ικανότητας αυτορρύθμισης των ενδογενών μηχανισμών αποκατάστασης που διαθέτει ο οργανισμός, είναι δυνατό να ευθύνεται για μια πληθώρα καταστάσεων που έχουν τελικό αποτέλεσμα την οργανική δυσλειτουργία.

Η επίδραση της φλεγμονώδους διαδικασίας στους μηχανισμούς της αιμόστασης είναι συνεργική και αποσκοπεί στην θωράκιση του οργανισμού έναντι εισβολής των παθογόνων μικροοργανισμών, όσο και στην επίτευξη της αιμόστασης. Οι διαμεσολαβητές της συστηματικής κυκλοφορίας αλληλεπιδρούν από κοινού στους δύο καταρράκτες και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της διαδικασίας αυτής. Πιο συγκεκριμένα, τα μονοκύτταρα του αίματος αποτελούν ένα σημαντικό συνδετικό κρίκο μεταξύ αυτών των δύο συστημάτων.

Η ενεργοποίησή τους (π.χ. από ενδοτοξίνες) προκαλεί τη σύνθεση και απελευθέρωση εκτός όλων των άλλων, του ιστικού παράγοντα, ο οποίος με την σειρά του επιταχύνει την ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης του αίματος. **(Εικόνα 1)**



Παράλληλα αυξάνεται η παραγωγή και η απελευθέρωση από τα μακροφάγα του Ιστικού Παράγοντα Νέκρωσης (Tumor Necrosis Factor: TNF), της ιντερλευκίνης -1β (IL-1β) και άλλων διαμεσολαβητών. Ο TNF και η IL1β με την σειρά τους επάγουν το σχηματισμό του ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Επιπλέον, ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν τοξικές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ένζυμα, μόρια προσκόλλησης, βιοδραστικά λιπίδια, όπως τα λευκοτριένια B4, τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) και διάφορες πρωτεάσες. Εντός των αγγείων υπάρχει ένας αριθμός αντιαιμοπεταλιακών, αντιπηκτικών, ινωδολυτικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων που περιορίζουν τον μηχανισμό ενεργοποίησης της αιμόστασης στην αρχική εντόπιση του παθογόνου παράγοντα . ( **Εικόνα 2** )



Κυρίαρχο ρόλο μεταξύ των αντιθρομβωτικών και ινωδολυτικών παραγόντων διαδραματίζει η αντιθρομβίνη. Η αντιθρομβίνη συμμετέχει στο σχηματισμό ενός συμπλόκου με τους ενεργοποιημένους παράγοντες του συστήματος της πήξης, αναστέλλοντας τις πρωτεάσες της σερίνης. Πιο συγκεκριμένα τα μόρια που σχηματίζουν το σύμπλοκο με την αντιθρομβίνη είναι η θρομβίνη, οι παράγοντες FVIIa, FIXa, FXa, FXIa και οι καλλικρεΐνες. ( **Εικόνα 3** )

## Ρυθμιστικοί παράγοντες των καταρρακτοειδών συστημάτων. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ

Συστηματικός αναστολέας της πήξης του αίματος.

Προκαλεί την αναστολή των πρωτεασών της σερίνης του συστήματος της πήξης:

- ✓ θρομβίνη
- ✓ FVIIa(παράγων 7)
- ✓ FIXa(παράγων 9)
- ✓ FXa (παράγων 10)
- ✓ FXIa (παράγων 11)
- ✓ καλλικρεΐνες

Αυτή η ανασταλτική επίδραση της αντιθρομβίνης στο σχηματισμό θρόμβων στη μικροκυκλοφορία μπορεί να θεωρηθεί μία *έμμεση* αντιφλεγμονώδη δράση.

Σημαντική ιδιότητα της αντιθρομβίνης είναι η αναστολή της προστακυκλίνης, εμποδίζοντας έτσι τόσο την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, όσο και την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Αν η λειτουργική δράση της αντιθρομβίνης αποδειχθεί ανεπαρκής, αναπτύσσεται διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) η οποία θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη του MODS, όπως θα αναπτυχθεί παρακάτω. **(Εικόνα 4)**

## Ρυθμιστικοί παράγοντες των καταρρακτοειδών συστημάτων. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΙΝΗ

Η αντιθρομβίνη εξασκεί επιπλέον και άμεση αντιφλεγμονώδη δράση:

↑ παραγωγή της προστακυκλίνης, η οποία

- Αναστέλλει την ενεργοποίηση της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων,
- Αναστέλλει την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων του αίματος,
- Αυξάνει την αντίσταση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στην ενδοτοξίνη.

### 2. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων.

Για να επιτευχθεί αρχικά, η ενεργοποίηση και έπειτα η παραγωγή μακροφάγων απαραίτητη είναι η παρουσία των φλεγμονώδων κυτταροκινών. Αυτές παράγονται από τα κύτταρα κάτω από την επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως μικροβιακών ή μη. Για την έναρξη όμως της παραγωγής τους μέσω της διαδικασίας της μεταγραφής και κατόπιν της μετάφρασης είναι απαραίτητη η προσκόλληση στο DNA του μακροφάγου, ενός ειδικού πυρηνικού παράγοντα του Nf-kB. Ο πυρηνικός αυτός παράγοντας με τη σειρά του πυροδοτεί την διαδικασία της παραγωγής αγγελιοφόρου mRNA (μεταγραφή) που κωδικοποιεί τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ο πυρηνικός παράγοντας Nf-kB αποτελείται από δύο 2 υπομονάδες, την p-50 και την p-65. Φυσιολογικά ο παράγοντας αυτός βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα του μακροφάγου δεσμευμένος στον αναστολέα kB (Inhibitor kB: IκB), ο οποίος συνδέεται προς το σύμπλοκο NF- kB και αποτρέπει την είσοδό του στον πυρήνα (αλλόθεση) και την επακόλουθη σύνδεση με το DNA παράγοντα. ( **Εικόνα 5**)

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

Πυρηνικός παράγων κΒ (NF-κΒ: p50, p65) συνδεδεμένος με τον αναστολέα κΒ (IκΒ)



Πρωτεολυτική Αποδόμηση του αναστολέα κΒ (IκΒ)



Αλλόθεση του NF-κΒ εντός του πυρήνα



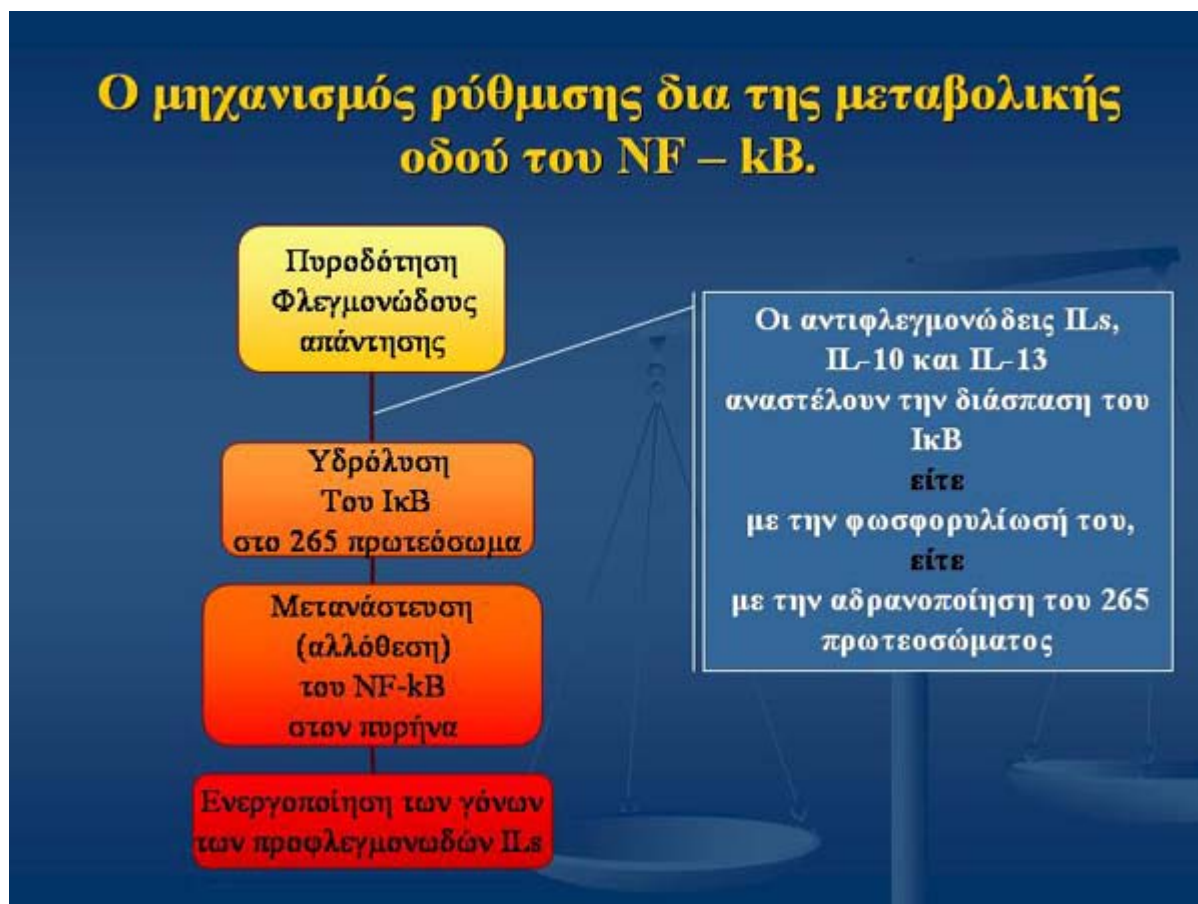
Σύνδεση του NF-κΒ σε θέσεις υποκινητών DNA



Μεταγραφική Ενεργοποίηση και Τελική Παραγωγή του TNF-α, IL-1, ICAM-1, κ.λ.π.

Με την έναρξη της διαδικασίας της φλεγμονής, τα μακροφάγα που βρίσκονται στην περιοχή του εκλυτικού αιτίου, ενεργοποιούνται και ο IκΒ του μακροφάγου υπόκειται σε φωσφορυλίωση. Το πρωτεόσωμα 265 του μακροφάγου τότε προκαλεί την διάσπαση του συμπλόκου και ο απελευθερωμένος πλέον παράγοντας NF-κΒ μπορεί μετά να μεταφερθεί στον πυρήνα, στις σειρές του υποκινητή του DNA και να προκαλέσει μεταγραφική υπερρύθμιση για τον TNF-α, την IL-1, τα διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης<sup>21</sup> (ICAM-1) και άλλους διαμεσολαβητές της φλεγμονώδους διαδικασίας. Μέσω του προαναφερόμενου μηχανισμού της δράσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών προκαλείται σε σηπτικές καταστάσεις υπερβολικά βλαπτική επίδραση στους ιστούς που έχουν προσβληθεί. Η διαδικασία όμως αυτή, υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται κάτω από τον ρυθμιστικό έλεγχο των αντιφλεγμονωδών κυτταροκίνων. Συγκεκριμένα, οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-10 και IL-13 αναστέλουν την υδρόλυση του κΒ παράγοντα στο κυτταρόπλασμα εμποδίζοντας με αυτό τον τρόπο την μετακίνησή του στον πυρήνα του μακροφάγου και την πυροδότηση της παραγωγής προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Η διαδικασία αυτή αποτελεί σημαντικότερο στάδιο στον περιορισμό της ισχύος της δράσης της φλεγμονής. (Εικόνα 6)

## Ο μηχανισμός ρύθμισης δια της μεταβολικής οδού του NF – κB.

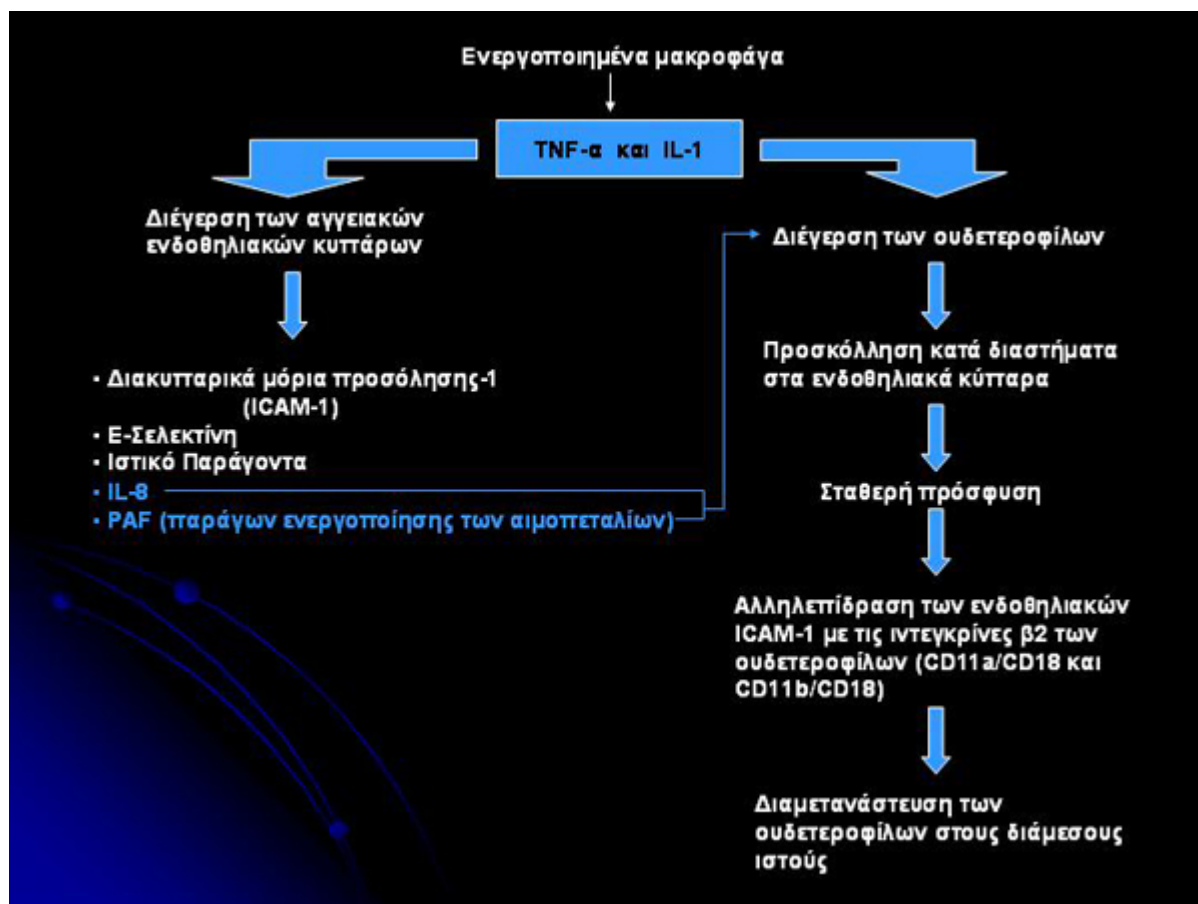


### 3. Η ενεργοποίηση και η συνάθροιση των ουδετερόφιλων.

Η ισχαιμία, η παρουσία βακτηριδίων ή βακτηριδιακών πολυσακχαριτών, η εναπόθεση ανοσιακών συμπλεγμάτων, είναι καταστάσεις που πυροδοτούν την ενεργοποίηση των καταρακτοειδών αντιδράσεων του συμπληρώματος της πήξης, της ινωδόλυσης, καθώς επίσης και την ενεργοποίηση των ιστικών μακροφάγων. Για τη μελέτη όλων αυτών των φλεγμονωδών αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο, το πειραματικό μοντέλο πρόκλησης κυψελίτιδας σε πνεύμονες ποντικών.

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν τις κυτταροκίνες πρώιμης απάντησης TNF-α και την IL-1. Η κύρια λειτουργία αυτών των κυτταροκινών είναι να διεγείρουν τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα προκειμένου να εκφράσουν τα διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης - 1 (Intercellular Adhesion Molecular-1 : ICAM-1), την E-σελεκτίνη και τον ιστικό παράγοντα. Οι κυτταροκίνες αποτελούν, επίσης, σημαντικό παράγοντα ενεργοποιητή των ουδετερόφιλων. **(Εικόνα 7)**





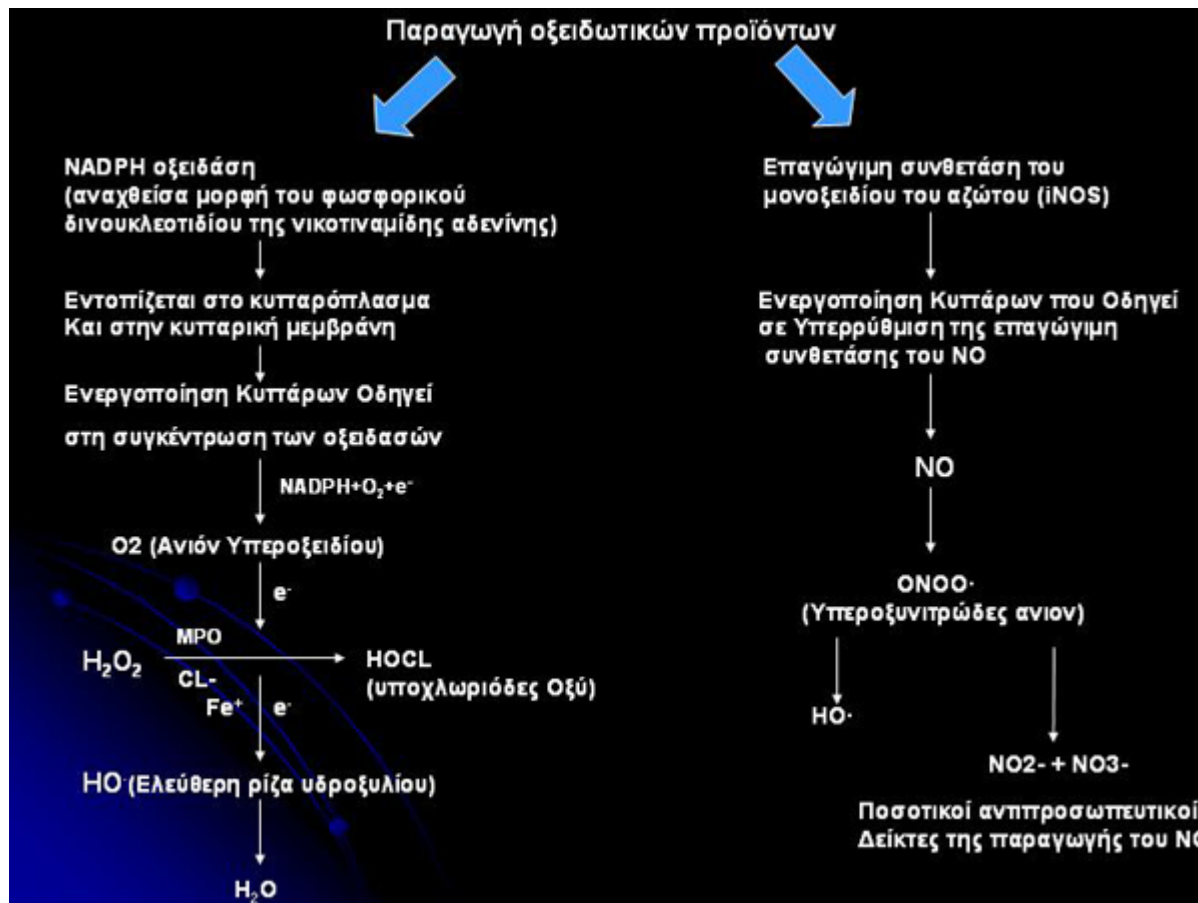
Τα ουδετερόφιλα, κατ' αρχάς προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η σταθερή αυτή πρόσφυση των ουδετερόφιλων είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μετανάστευσή τους στους διάμεσους ιστούς. Επιπλέον, η σταθερή πρόσφυση των ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο, συνεπάγεται αλληλεπιδράσεις των ενδοθηλιακών ICAM-1, με τις ιντεγκρίνες β2 από τα ουδετερόφιλα (CD11a/CD18 και CD11b/CD18).

Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν, επιπλέον, την IL-8 και τον παράγοντα που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια (Platelet Activated Factor: PAF). Οι παράγοντες αυτοί είναι ισχυροί διεγέρτες των ουδεροφίλων. Όταν λοιπόν, τα ουδετερόφιλα προσκολληθούν στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, «προ-ενεργοποιούνται», ώστε όταν φθάσουν σε μια άλλη περιοχή που βρίσκεται ένας διεγέρτης-αγωνιστής, για παράδειγμα, ο TNF-α, να δράσουν άμεσα και γρήγορα.

Η είσοδος των ουδετερόφιλων στους ιστούς, (πχ στις κυμελίδες των πνευμόνων), μαζί με τα ενεργοποιημένα μακροφάγα πυροδοτεί την βλάβη των κυττάρων του πνεύμονος και των γλυκοπρωτεϊνών του υποστρώματος (πχ της ελαστίνης και του κολλαγόνου). Η βλάβη σχετίζεται κυρίως με την παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων και την απελευθέρωση πρωτεασών της σερίνης και μεταλοπρωτεασών του υποστρώματος.

#### 4. Η παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων

Τα περισσότερα οξειδωτικά προϊόντα που παράγονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους απάντησης προέρχονται από τα φαγοκύτταρα. Οι δύο κύριες οδοί παραγωγής των οξειδωτικών προϊόντων είναι : η οδός της NADPH οξειδάσης και η οδός της επαγωγίμης (ή προκλητής) συνθετάσης του Μονοξειδίου του Αζώτου (Nitric Oxide: NO) παράγοντα. **(Εικόνα 8)**



### 5. Η μεταβολική οδός της NADPH οξειδάσης

Στα κύτταρα η NADPH οξειδάση υπάρχει σε υπομονάδες που εντοπίζονται τόσο στην κυτταρική μεμβράνη, όσο και στο κυτταρόπλασμα. Η ενεργοποίηση του κυττάρου προκαλεί μετακίνηση των κυτταροπλασματικών υπομονάδων στην κυτταρική μεμβράνη με αποτέλεσμα το σχηματισμού ενός πολυμερικού συμπλόκου με δράση οξειδάσης. Χαρακτηριστική είναι μια ασυνήθη σειρά μεταφοράς ηλεκτρονίων στη μεταβολική οδό της NADPH οξειδάσης. Με την παρουσία της οξειδάσης, το NADPH υφίσταται οξείδωση (αποβολή ηλεκτρονίων). Τα απελευθερωμένα ηλεκτρόνια αλληλεπιδρούν με το μοριακό O<sub>2</sub> το οποίο ανάγεται και σχηματίζει το ανιόν του υπεροξειδίου. Μια από τις δράσεις του υπεροξειδίου είναι να προκαλέσει αναγωγή στον ενδοκυττάριο σίδηρο, μετατρέποντάς τον από τρισθενή σίδηρο σε δισθενή. Η αποβολή, όμως, ενός ηλεκτρονίου από το μόριο του οξυγόνου (οξείδωση), το μετατρέπει σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), το οποίο δεν είναι ελεύθερη ρίζα και μπορεί να αναχθεί στην πλέον δραστική ρίζα του οξυγόνου, την ρίζα του υδροξυλίου (HO). Η παραγωγή ρίζας του υδροξυλίου απαιτεί την παρουσία ενός βαρέως μετάλλου, για παράδειγμα σιδήρου, στην μεταβατική (ασταθή) μορφή του δισθενούς σιδήρου. Δίνοντας ένα ηλεκτρόνιο στο υπεροξείδιο του υδρογόνου ο δισθενής σίδηρος επαναοξειδώνεται σε τρισθενή σίδηρο.

Άλλο ισχυρό οξειδωτικό το οποίο παράγεται από το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι το υποχλωριώδες οξύ. Η αντίδραση αυτή πραγματοποιείται στα ουδετερόφιλα με την παρουσία του ενζύμου της μυελοϋπεροξειδάσης και ενός αλογόνου, όπως του χλωρίου, όπου μετατρέπεται ενζυμικά το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε υποχλωριώδες οξύ.

### 6. Η μεταβολική οδός της επαγωγίμης (ή προκλητής) συνθεάσης του NO (Inducible Nitric Oxide Synthetase: iNOS)

Η οδός παραγωγής οξειδωτικών προϊόντων εκφράζεται μόνο σε ενεργοποιημένα κύτταρα (διεγερμένα). Η επαγωγή συνθεάση του μονοξειδίου του αζώτου υπερπαραγεται και αντιδρά με την L-Arginine για να παραχθεί το μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο προκαλεί χάλαση στα λεία μίικα κύτταρα. Το μονοξείδιο του αζώτου αντιδρά επίσης με τα αρωματικά οξέα για να σχηματίσει σταθερά παράγωγα, όπως είναι η νιτροτυροσίνη. Η τροποποίηση (νιτροζυλίωση) των πρωτεϊνών που περιέχουν τυροσίνη, μπορεί να καταστρέψει τη λειτουργία τους. Το μονοξείδιο του αζώτου μετατρέπεται σε υπεροξυνιτρώδες ανιόν, το οποίο αντιδρά έντονα με την ομάδα θειόλης. Το υπεροξυνιτρώδες ανιόν διασπάται στις νιτρώδη και νιτρική ρίζα, οι οποίες χρησιμεύουν σαν κατάλληλοι ποσοτικοί αντιπροσωπευτικοί δείκτες της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου.

Η παραγωγή οξειδωτικών παραγώγων στα φαγοκύτταρα εξηγούν πολλές τελικές ιστικές βλάβες κατά την φλεγμονώδη απάντηση. Πιο συγκεκριμένα, τα οξειδωτικά προϊόντα μπορεί να διαιωνίζουν την διέγερση των φαγοκυττάρων προκειμένου να παράγουν επιπλέον βλαπτικούς διαμεσολαβητές και κυτταροκίνες. Επίσης, χημικές ενώσεις ανάλογες προς την L-arginine ανταγωνίζονται αποτελεσματικά την δυνατότητα της επαγωγίσιμης συνθετάσης του NO να αντιδρά με το φυσικό υπόστρωμα, την L-Arginine. Τα οξειδωτικά προϊόντα τέλος, ανταγωνίζονται την ενδογενή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου - των ενδοθηλιακών κυττάρων- προκαλώντας με τον τρόπο αυτό, απώλεια στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, η οποία οδηγεί σε συστηματική υπέρταση.

### 7. Ο ρόλος της ιστικής και επιθηλιακής απόπτωσης στη φλεγμονή.

Η απόπτωση αποτελεί τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, μία διακριτή μορφή κυτταρικού θανάτου που δεν σχετίζεται με την γύραση και ως εκ τούτου τον βιολογικό θάνατο του κυττάρου. Η απόπτωση είναι παρούσα σε ποικίλες φυσιολογικές ή/και παθολογικές καταστάσεις με ρόλο μη διακριτό πάντα. Αρκετοί ερευνητές έχουν αναζητήσει τον ακριβή μηχανισμό δράσης της σε συνθήκες ισχαιμίας, τραύματος και ιστικής καταστροφής, χωρίς να καταλήγουν πάντα σε ακριβή συμπεράσματα.

Γενικά όμως, έχει αποδειχθεί πως ο βαθμός της ιστικής και της ενδοθηλιακής απόπτωσης επηρεάζεται από την αυξημένη απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-1β, ιντερφερόνη-γ : IFN-γ κ.λ.π.). καθώς και από την αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, OH, NO), κυρίως σε καταστάσεις εναλλαγής ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.

Καθένας ξεχωριστά από αυτούς τους παράγοντες, από τη μία ευθύνεται για τη διαταραχή της ισορροπίας της απόπτωσης στους ιστούς, ενώ από την άλλη με την ταυτόχρονη ενεργοποίησή τους μπορεί να έχουν συνεργική δράση στην πυροδότηση της απόπτωσης. **(Εικόνα 9)**

**Ο ρυθμιστικός ρόλος της απόπτωσης**

Ο βαθμός της ιστικής και επιθηλιακής απόπτωσης επηρεάζεται από:

- ↑ απελευθέρωση φλεγμονωδών (TNF-α, IL-1, INF-γ) και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-10, IL-13),
- ↑ παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων,
- Έκφραση και απελευθέρωση των πρωτεϊνών της φάσης του θερμού *shock* (HSP) από τα ιστικά κυτταρά και το ήπαρ,
- ↑ συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών από ενεργοποίηση του φλοιού των επινεφριδίων,
- Απελευθέρωση βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών (LPS) στη συστηματική κυκλοφορία.

Η απόπτωση επομένως, διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην πρόοδο της σηπτικής διαδικασίας. Τελευταία αναδεικνύεται πως η απορρύθμιση της αποπτωτικής διεργασίας ίσως να είναι το πρώτο βήμα στην ανεπαρκή λειτουργία του οργάνου στόχου. **(Εικόνα 10)**



### Συμπέρασμα:

Ο οργανισμός διαθέτει μια πληθώρα αμυντικών μηχανισμών, οι οποίοι ενεργοποιούνται σε κάθε κατάσταση ή συνθήκη θα μπορούσε δυνητικά να διαταράξει την ακεραιότητα και τη φυσιολογική λειτουργία του.

Τόσο οι λοιμώξεις, οι τραυματισμοί, τα εγκαύματα, οι κακώσεις, όσο και άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως η παγκρεατίτιδα, οι μεταγγίσεις, η οξεία ηπατική ανεπάρκεια, η συστηματική αγγειίτιδα, μπορούν να πυροδοτήσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση.

Συγχρόνως όμως, μέσω των προφλεγμονωδών μεσολαβητών- οι οποίοι ανθίσταται στην παθολογική κατάσταση- ο οργανισμός φροντίζει ώστε να προφυλαχθεί από την δράση των ίδιων των αμυντικών του μηχανισμών ή διαφορετικά από την υπέρμετρη ενεργοποίηση των μηχανισμών άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού. Για αυτό τον σκοπό παράγει και αντισταθμιστικές-ρυθμιστικές κυτταροκίνες που με ένα πολύπλοκο αλληλεπιδρούμενο σύστημα επηρεάζουν και ελέγχουν την αντίδραση στον παθογόνο παράγοντα.

Κατά την σηπτική κατάσταση όμως, οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί αδυνατούν να αντιρροπίσουν την φλεγμονώδη διαδικασία. Αυτό συμβαίνει είτε σε περιπτώσεις εκτεταμένων και επιπλεγμένων κακώσεων, είτε σε πολύπλοκα και πολλαπλά φλεγμονώδη ερεθίσματα. Τα ίδια τα κύτταρα άμυνας που παράγει ο οργανισμός για να τον προστατέψουν, στρέφονται εναντίον του και επιδρούν πλέον βλαπτικά μόνο και μόνο από την αδυναμία αυτοπεριορισμού τους. Μια πληθώρα αντιδράσεων και μηχανισμών εκτρέπονται από τη φυσιολογική τους λειτουργία, συστηματοποιώντας έτσι την ανεπάρκεια αυτορρύθμισης και σε άλλα ζωτικά όργανα. Πρόκειται τότε για μια κατάσταση την οποία ο οργανισμός αδυνατεί να αντιρροπήσει ακόμα και με κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.

### Βιβλιογραφία:

1. Weil MH. Plenary Presentation. Update on Sepsis Consensus Conference. Program and abstracts of Chest 2002: The 68th Annual Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians; November 2-7, 2002; San Diego, California.
2. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001; 344:699-709. [[PubMed](#)]

3. Buckley TA, Gomersall CD, Ramsay SJ. Validation of the multiple organ dysfunction (MOD) score in critically ill medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003 Dec;29(12):2216-22. [[PubMed](#)]
4. Luo SM, Jing HL, Wu RY, Chen CQ, Jia X, Li YR, Wang Y . Immunohistochemical study of thrombomodulin expression in multiple organs dysfunction syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003 Mar;15(3):132-4. [[PubMed](#)]
5. Fang BW, Qiu Q, Wu XZ, Kong L, Qin MF, Zhou ZL, Cui NQ. Changes in pro-inflammatory cytokines and media and peptide hormones during multiple organ dysfunction syndrome following acute abdominal diseases. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003 Jan;15(1):19-22. [[PubMed](#)]
6. Baue AE. Debate on the subject "Are SIRS and MODS important entities in the clinical evaluation of patients?" The con position. *Shock* 2000 Dec; 14(6):590-3. [[PubMed](#)]
7. Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004 Feb; 202(2):145-56. [[PubMed](#)]
8. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994 Jan 19; 271(3):226-33. [[PubMed](#)]
9. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS. 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. [[PubMed](#)]
10. Parillo JE. Plenary Presentation. Update on Sepsis Consensus Conference. Program and abstracts of Chest 2002: The 68th Annual Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians; November 2-7, 2002; San Diego, California.

Last Updated ( Κυριακή, 11 Μάιος 2008 )

Close Window