Ευδοξία Β. Τσίγκου

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΜΕΘ ΓΟΝΚ «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»

**Σήψη και Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια**

***Εισαγωγή***

Η σήψη είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο που αναπτύσσεται ως απάντηση του οργανισμού σε κάποιο μικροβιακό ερέθισμα, μετά από απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργοποίηση προ- και αντι-φλεγμονωδών οδών, διαταραχή της ανοσιακής απάντησης, ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και προπηκτική κατάσταση, φαινόμενα που μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε πολυοργανική δυσλειτουργία. Η Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια (ΟΝΑ) είναι μία από τις πιο επικίνδυνες ανεπάρκειες, καθώς επιβαρύνει δραματικά την πρόγνωση και αυξάνει υπέρμετρα το κόστος.

Από διάφορες βιβλιογραφικές σειρές η επίπτωση ΟΝΑ στη σήψη αναφέρεται από 5% ως 51%. Μάλιστα η επίπτωση της ΟΝΑ αυξάνεται αναλογικά με τη βαρύτητα της σήψης και ανέρχεται σε ποσοστό 19% των ασθενών με σήψη, 23% των ασθενών με σοβαρή σήψη και 51% αυτών με σηπτικό shock. Επιπλέον, η σήψη και το σηπτικό shock ευθύνονται για το 50% σχεδόν των περιπτώσεων ΟΝΑ, άρα συνιστούν ένα από τα βασικότερα αίτια του συνδρόμου. Η επίπτωση και η θνητότητα της σηπτικής ΟΝΑ παραμένει ιδιαίτερα υψηλή, κυμαινόμενη μεταξύ 50-70%, κυρίως λόγω της δυσχέρειας που υπάρχει στη διάγνωση της διαταραχής, αλλά και στην ατελή κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου (1).

Τα τελευταία χρόνια ο όρος οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αντικατασταθεί από την έκφραση «οξεία νεφρική βλάβη – ΟΝΒ», που ανταποκρίνεται καλύτερα στην πραγματικότητα, αφού η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας έχει πολλαπλές εκφάνσεις και βαρύτητες που κυμαίνονται από την ήπια βλάβη ως την τελικού σταδίου ανεπάρκεια που απαιτεί εξωνεφρική κάθαρση.

***Α. Παθοφυσιολογία Οξείας Νεφρικής Βλάβης***

Η μελέτη των μηχανισμών της ΟΝΒ περιορίζεται σε ελάχιστες ιστολογικές μελέτες σε πάσχοντες και η παθογένεια του συνδρόμου έχει εξαχθεί από μελέτες σε πειραματόζωα, με αποτέλεσμα να μην είναι επακριβώς γνωστοί οι μηχανισμοί γένεσης και συντήρησης της διαταραχής. Η παθοφυσιολογία είναι γενικά πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, καθώς περιλαμβάνει μακροαιμοδυναμικές και μικροαιμοδυναμικές ενδονεφρικές μεταβολές, και ανοσολογικές, τοξικές και φλεγμονώδεις επιδράσεις στη μικροκυκλοφορία και τα σωληναριακά κύτταρα. Ιδιαίτερα σημαντικός μεταξύ αυτών αναδεικνύεται ο ρόλος της απόπτωσης (2).

Κλασικά θεωρείται ότι η ισχαιμία ή η υποάρδευση αποτελούν τους βασικούς μηχανισμούς της ΟΝΒ, άρα η μείωση της νεφρικής αιματικής ροής **(**renal blood flow - RBF) και η νεφρική αγγειοσύσπαση ανάγονται σε βασικούς παθογενετικούς παράγοντες. Από τη θεώρηση αυτή προκύπτει και ο συνήθης τρόπος αντιμετώπισης της ΟΝΒ με ενδοφλέβια υγρά και αγγειοδιασταλτικά, όπως η δοπαμίνη και η φενολδοπάμη, αν και οι ενδείξεις για τη χρησιμότητά τους είναι πενιχρές. Τελευταία η παραπάνω θεώρηση αμφισβητείται ευρέως. Συγκεκριμένα, ενώ παλαιότερες μελέτες ανέφεραν μείωση της RBF στα αρχικά στάδια της σήψης, νεώτερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι σε αναζωογονημένους σηπτικούς ασθενείς, δηλαδή με φυσιολογική ή και υψηλή καρδιακή παροχή και με περιφερική αγγειοδιαστολή, η RBF είναι φυσιολογική ή και αυξημένη. Μια ανασκόπηση 160 πειραματικών μελετών κατέδειξε ότι η καρδιακή παροχή είναι ο καθοριστικός παράγοντας της RBF στη σήψη. Επί διατηρημένης ή υψηλής καρδιακής παροχής η νεφρική αιμάτωση διατηρείται και αντίστροφα. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι αν και στο υποδυναμικό στάδιο της σήψης η νεφρική αιματική ροή είναι μειωμένη, στην υπερδυναμική ή στη σωστά αναζωογονημένη σήψη η υποάρδευση και η ισχαιμία δεν είναι οι βασικοί μηχανισμοί εγκατάστασης της νεφρικής βλάβης (3).

Η μείωση της σπειραματικής διήθησης στην ΟΝΒ και η ακόλουθη αύξηση της κρεατινίνης μπορεί να αποδοθεί σε μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων (renal vascular resistance - RVR) υπό την επίδραση της αυξημένης έκκρισης νιτρικού οξέος (ΝΟ). Η προφλεγμονώδης διεργασία που συνοδεύει τη σήψη προκαλεί έκφραση της συνθετάσης του ΝΟ στη μυελώδη μοίρα του νεφρού, στα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των νεφρικών αγγείων με αποτέλεσμα την έντονη και παρατεταμένη απελευθέρωση ΝΟ. Ακόμα και επί διατήρησης της RBF η ενδονεφρική κατανομή αίματος μπορεί να είναι διαταραγμένη με υπεροχή αιμάτωσης στη φλοιώδη μοίρα έναντι της μυελώδους, κατάσταση που είναι γνωστή ως «φλοιομυελώδης ανακατονομή» και που ευθύνεται για μυελώδη υποξία. Οι Di Giantomasso και συνεργάτες εκτίμησαν με Doppler την καταγραφή των ροών στη μυελώδη και φλοιώδη μοίρα προβάτων με υπερδυναμική σήψη και βρήκαν ότι και οι δύο ροές παρέμεναν αμετάβλητες, ενώ η χορήγηση αγγειοσυσπαστικού (νοραδρεναλίνης) προκαλούσε αύξηση και των δύο παραμέτρων. Συνολικά οι ενδείξεις από τη βιβλιογραφία δείχνουν ότι η ενδονεφρική ανακατανομή αίματος δεν αποτελεί κυρίαρχο μηχανισμό για την εγκατάσταση της νεφρικής βλάβης (4).

Πέραν των αιμοδυναμικών διαταραχών και άλλοι μηχανισμοί συμμετέχουν στη γένεση της ΟΝΒ επί σήψης, όπως οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές και η νευροενδοκρινική απάντηση. Οι νεφροί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη βλάβη που εκλύεται από μεσολαβητές, όπως ο TNF-α και οι IL-1 και -6. Ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι ότι οι παραπάνω κυτταροκίνες επάγουν τη φλεγμονή, την έκφραση ιστικού παράγοντα (ο οποίος προάγει τις θρομβώσεις στη μικροκυκλοφορία), την απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων και κυρίως το οξειδωτικό stress μέσω παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS). Το οξειδωτικό stress στη σήψη σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή ROS και παράλληλη μείωση αντιοξειδωτικών ουσιών, λόγω κατανάλωσής τους ή μειωμένης πρόσληψης. Επίσης, η προφλεγμονώδης διέγερση επάγει την παραγωγή ΝΟ, που έχει ταυτόχρονα ευεργετικές και καταστροφικές επιδράσεις. Τα βασικά του επίπεδα είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της RBF και της ενδονεφρικής αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της σήψης, ειδικά στο επίπεδο των προσαγωγών αρτηριδίων, και ευοδώνουν τη μιτοχονδριακή βιογένεση. Από την άλλη το ΝΟ είναι ελεύθερη ρίζα και σε υπερβολική ποσότητα μπορεί να αναστείλει την οξειδωτική φωσφορυλίωση και να μειώσει την κατανάλωση οξυγόνου. Μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσει με άλλες ROS και να δημιουργήσει πιο τοξικές ρίζες, όπως ο περοξυνιτρίτης, που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο DNA, στις πρωτεΐνες και τις κυτταρικές μεμβράνες και τελικά αύξηση της μιτοχονδριακής διαπερατότητας. Η αυξημένη μιτοχονδριακή διαπερατότητα σχετίζεται με μειωμένο ηλεκτροχημικό δυναμικό και μειωμένη σύνθεση ATP, όπως και με ενεργοποίηση αποπτωτικών οδών. Φαίνεται ότι ο βαθμός της οξειδωτικής βλάβης σχετίζεται με την ένταση της μιτοχονδριακής βλάβης και με την επιβίωση (5,6).

Η σήψη χαρακτηρίζεται από προθρομβωτική και αντιινωδολυτική φάση και οι διαταραχές στη μικροκυκλοφορία ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη πολυοργανικής δυσλειτουργίας. Έχουν περιγραφεί εναποθέσεις ινικής στα τριχοειδή του σπειράματος σε περιπτώσεις σηπτικής ΟΝΒ. Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος της απόπτωσης στην εγκατάσταση της ΟΝΒ. Η απόπτωση αποτελεί μορφή κυτταρικού θανάτου που πραγματοποιείται μέσω γενετικά καθορισμένης βιοχημικής οδού και διαφοροποιείται από τη νέκρωση που οφείλεται σε έλλειψη ΑΤΡ. H νέκρωση προκύπτει μετά βιοχημικά γεγονότα που κινητοποιούνται μετά από την εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων, ενώ αντίθετα η απόπτωση ακολουθεί μια συντονισμένη, προκαθορισμένη οδό. Οι διαφορές αυτές έχουν εφαρμογή στους θεραπευτικούς στόχους, που θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα. Για το σοβαρά τραυματισμένο κύτταρο η νέκρωση είναι δύσκολο να αποφευχθεί, αντίθετα η αποπτωτική διαδικασία μπορεί να τροποποιηθεί ώστε να διατηρηθεί η ζωτικότητα των κυττάρων(7,8,9).

Συνολικά φαίνεται ότι η σηπτική ΟΝΒ αποτελεί μια ξεχωριστή μορφή νεφρικής δυσλειτουργίας όπου οι κλασικοί παθογενετικοί παράγοντες της ισχαιμίας και της αγγειοσυστολής πρέπει να αντικατασταθούν από αυτούς της υπεραιμίας και της αγγειοδιαστολής, ενώ η οξεία σωληναριακή νέκρωση να θεωρηθεί οξεία σωληναριακή απόπτωση ή απλά δυσλειτουργία.

***Β. Ορισμός και Διάγνωση Οξείας Νεφρικής Βλάβης***

Η οξεία νεφρική βλάβη χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια μείωση της νεφρικής λειτουργίας που οδηγεί σε άθροιση αζωτούχων καταλοίπων, όπως το άζωτο ουρίας και η κρεατινίνη, και που συνήθως συνοδεύεται από μειωμένη παραγωγή ούρων. Η πολυφωνία που επικρατούσε στη βιβλιογραφία και η ανάγκη για έναν ορισμό που θα περιελάμβανε όλο το φάσμα της διαταραχής οδήγησε το 2004 στη διατύπωση των πρώτων θέσεων ομοφωνίας. Συγκεκριμένα το 2004 η ομάδα ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) διαμόρφωσε τα κριτήρια RIFLE (ακρωνύμιο των Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal failure), τα οποία αντιστοιχούν σε 3 στάδια σταδιακά αυξανόμενων τιμών κρεατινίνης ορού ή μειωμένης διούρησης και σε 2 εκβάσεις (απώλεια λειτουργίας και τελικού σταδίου νόσος)(10) Λίγα χρόνια αργότερα τα κριτήρια υπέστησαν μικρές αλλά σημαντικές μεταβολές κατά το σύστημα ΑΚΙΝ (πίνακας 1)(11). Με οποιοδήποτε από τα παραπάνω συστήματα η σηπτική ΟΝΒ διαγιγνώσκεται ως η ταυτόχρονη παρουσία κριτηρίων οξείας νεφρικής βλάβης και κριτηρίων σήψης επί απουσίας άλλων αιτίων νεφρικής βλάβης, όπως λήψη σκιαγραφικών ή νεφροτοξινών. Οι δύο εκβάσεις των κριτηρίων RIFLE αντιστοιχούν στην απώλεια, που ορίζεται ως πλήρης απώλεια της νεφρικής λειτουργίας για περισσότερο από 4 εβδομάδες και στην τελικού σταδίου νεφρική νόσο που σημαίνει πλήρη απώλεια νεφρικής λειτουργίας για περισσότερο από 4 μήνες.

Η συμβολή των συστημάτων έγκειται στην πρώιμη ανίχνευση της ΟΝΒ, αφού αρκούν μεταβολές της κρεατινίνης της τάξης των 0,3 mg/dl για τη διάγνωση, αλλά και στην ομογενοποίηση των επιδημιολογικών στοιχείων ανά τον κόσμο. Τα συστήματα RIFLE και ΑΚΙΝ έχουν αξιολογηθεί σε μια σειρά μελετών και έχουν αποδειχθεί αξιόπιστα για τη διάγνωση και την πρόγνωση της ΟΝΒ, καθώς εμφανίζουν στενή συσχέτιση με την έκβαση και έχει φανεί ότι η θνητότητα αυξάνεται αυξανόμενου του σταδίου της ταξινόμησης.

**Πίνακας 1**. Συστήματα RIFLE και ΑΚΙΝ για τη διάγνωση και σταδιοποίηση της ΟΝΒ.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| RIFLE | | |
| Κατηγορία | Κριτήριο κρεατινίνης | Κριτήριο διούρησης |
| Risk (Κίνδυνος) | ↑ Κρεατινίνης × 1.5 ή  μείωση GFR >25% | UF < 0.5 ml/kg/h×6h |
| Injury (Βλάβη) | ↑ Κρεατινίνης × 2 ή  μείωση GFR >50% | UF < 0.5 ml/kg/h×12 h |
| Failure (Ανεπάρκεια) | ↑ Κρεατινίνης × 3 ή  μείωση GFR >75% ή  ΟΝΑ επί ΧΝΑ: κρεατινίνη >4 mg/dl με οξεία ↑ ≥0.5 mg/dl | UF < 0.3 ml/kg/h×24 h ή  ανουρία×12 h |
| AKIN | | |
| 1 | ↑ Κρεατινίνης ≥0.3 mg/dl ή  ↑ ≥150-200% (1.5-2 φορές) από τα βασικά επίπεδα | UF < 0.5 ml/kg/h × >6 h |
| 2 | ↑ Κρεατινίνης >200-300% (>2-3 φορές) από τα βασικά επίπεδα | UF < 0.5 ml/kg/h × >12 h |
| 3 | ↑ Κρεατινίνης >300% (>3 φορές) από τα βασικά επίπεδα ή  κρεατινίνη ≥4.0 mg/dl με απότομη ↑ τουλάχιστον 0.5 mg/dl | UF < 0.3 ml/kg/h×>24 h ή  ανουρία × 12 h |
| Σύμφωνα με την ταξινόμηση ΑΚΙΝ απαιτείται διάστημα 48 ωρών για να τεθεί η διάγνωση από τις μεταβολές της κρεατινίνης ή της διούρησης. Η σπειραματική διήθηση χρησιμοποιείται μόνο από το σύστημα RIFLE. Και με τα δύο συστήματα αρκεί ένα κριτήριο (κρεατινίνη ή διούρηση) για να γίνει η διάγνωση και η ταξινόμηση. Τα στάδια L και E δεν περιλαμβάνονται στο σύστημα ΑΚΙΝ. Οι ασθενείς υπό αναπλήρωση της νεφρικής λειτουργίας ταξινομούνται στο στάδιο 3 κατά ΑΚΙΝ ανεξαρτήτως του σταδίου που βρίσκονταν όταν ξεκίνησαν την εξωνεφρική κάθαρση. | | |

GFR: glomerular filtrate, UF: urinary flow, ΟΝΑ: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Αν και η έγκαιρη αναγνώριση της ΟΝΒ είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να ανασταλεί εγκαίρως η αποπτωτική διαδικασία η διάγνωση βασίζεται ακόμα και με τα συστήματα RIFLE και AKIN στην άνοδο της κρεατινίνης, ένα δείκτη με μικρή ευαισθησία για την ανίχνευση μείωσης της GFR. Η κρεατινίνη επηρεάζεται από τη διατροφή, τη χρήση κορτικοστεροειδών, τη μυϊκή μάζα, το φύλο και την ηλικία. Αρχίζει να αυξάνεται μετά την απώλεια άνω του 50% της GFR και επιπλέον αραιώνεται μετά από επιθετική αναζωογόνηση με υγρά. Η ανάγκη για δείκτες πρώιμης διάγνωσης που να αντικατοπτρίζουν την κυτταρική βλάβη σε αρχικά στάδια, ανάλογα της τροπονίνης στα στεφανιαία επεισόδια, οδήγησε στην ανακάλυψη μιας σειράς βιοδεικτών, όπως το NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) και η κυστατίνη-C στον ορό και τα ούρα, η ιντερλευκίνη-18 και το ΚΙΜ 1 (kidney injury molecule-1) στα ούρα (12).

Σε διάφορες μελέτες φάνηκε ότι οι δείκτες ανίχνευσαν πρωιμότερα τη νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με την κρεατινίνη ορού, ότι αντικατοπτρίζουν διαφορετικές αιτιολογίες της νεφρικής βλάβης και ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση παρεμβάσεων. Μέχρι τώρα δεν έχει αναδειχθεί ο δείκτης «gold standard» για τη διάγνωση και παρακολούθηση του συνδρόμου και φαίνεται ότι η διαγνωστική αξία αυξάνεται όταν συνδυάζονται διάφοροι δείκτες. Το NGAL είναι πρωτεΐνη με ΜΒ 24 kDa που φυσιολογικά εκφράζεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε διάφορους ιστούς όπως τα νεφρά, οι πνεύμονες, το στομάχι και το κόλον και βρίσκεται τα δευτερογενή κοκκία των ουδετερόφιλων. Το NGAL απελευθερώνεται όταν ενεργοποιούνται τα παραπάνω κύτταρα, ειδικά ως απάντηση σε βακτηριακές λοιμώξεις. Η μεταγραφή και απελευθέρωση του μορίου αυξάνεται κατά πολύ μετά από επιθηλιακή βλάβη. Το NGAL απελευθερώνεται τάχιστα από τα εγγύς σωληνάρια μετά ισχαιμική ή τοξική βλάβη και τα επίπεδα του μπορεί να μετρηθούν στο πλάσμα και τα ούρα. Τα επίπεδα του NGAL στο αίμα και τα ούρα σχετίζεται με τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με σήψη, όπου ανιχνεύονται προ της διάγνωσης της νεφρικής βλάβης από την κρεατινίνη. Η μέτρηση του βιοδείκτη στα ούρα θεωρείται ειδικότερη καθώς η αύξηση στο αίμα μπορεί να προκύψει και από ενεργοποίηση των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων. Η ιντερλευκίνη-18 είναι προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που μεταγράφεται και απελευθερώνεται στο εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και ανιχνεύεται εύκολα στα ούρα μετά ισχαιμική βλάβη. Δεν αυξάνεται σε λοιμώξεις, προνεφρική ΟΝΑ ή ΧΝΑ. Αναφέρεται ως καλός προγνωστικός δείκτης ΟΝΒ σε σηπτικούς ασθενείς. Το ΚΙΜ-1 είναι διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που αυξάνεται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια μετά τοξική ή ισχαιμική βλάβη και τα αυξημένα επίπεδα της ανιχνεύονται στα ούρα(12).

***Γ. Πρόληψη Οξείας Νεφρικής Βλάβης***

Σίγουρα η πρόληψη της ΟΝΒ είναι ο καλύτερος τρόπος για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, όμως αυτό συνήθως δεν είναι εφικτό καθώς σημαντική νεφρική βλάβη συχνά εγκαθίσταται πριν την εμφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων της σήψης και του σηπτικού shock. Πάντως για κάθε σηπτικό ασθενή πρέπει να αποφεύγονται νεφροτοξικά φάρμακα, όπως η βανκομυκίνη, οι αμινογλυκοσίδες, τα σκιαγραφικά και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ειδικά αν υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου πέραν της σήψης (ηλικιωμένοι, διαβητικοί, καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια)(13).

Σε κάθε περίπτωση καθώς η ΟΝΒ προκύπτει από το συνδυασμό φλεγμονής και τοξικότητας είναι ουσιαστικό να διατηρείται η νεφρική αιματική ροή ώστε να αποφεύγεται περαιτέρω βλάβη, ακόμα κι αν η αρχική βλάβη δεν προκύπτει από ισχαιμία. Στη σήψη η νεφρική αιματική ροή απειλείται από την μειωμένη καρδιακή παροχή, συνήθως δευτεροπαθή του μειωμένου ενδαγγειακού όγκου και της μειωμένης νεφρικής πίεσης άρδευσης, αν και η καρδιακή παροχή ποικίλει κατά τις διαφορετικές φάσεις της σήψης. Βασική είναι και η επιθετική αντιμετώπιση στα πρώτα στάδια του shock με χορήγηση κρυσταλλοειδών υγρών ενδοφλεβίως περίπου 30 ml/kg σε ώσεις με στόχο μέση αρτηριακή πίεση 65 mm Hg και κεντρική φλεβική πίεση 8-12 mm Hg (12-15 mm Hg για όσους λαμβάνουν μηχανικό αερισμό). Σύμφωνα με τα δεδομένα από πρόσφατες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες και με τις συστάσεις του 2012 της παγκόσμιας εταιρείας για την αντιμετώπιση της σήψης (Surviving Sepsis Campaign) τα κολλοειδή διαλύματα και ειδικότερα τα υδροξυαιθυλάμυλα (hydroxyethelstarch-HES) μεγάλου μοριακού βάρους και οι δεξτράνες θα πρέπει να αποφεύγονται. Η αλβουμίνη έχει θέση στην αναζωογόνηση με υγρά όταν οι ασθενείς δεν σταθεροποιούνται μετά μεγάλη δόση κρυσταλλοειδών(14).

Εκτός από τα υγρά οι ασθενείς συνήθως χρειάζονται αγγειοσυσπαστικά για διόρθωση της συστηματικής αγγειοδιαστολής που προκύπτει από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την απελευθέρωση ΝΟ. Παρά τις ανησυχίες για την επαγόμενη από την νοραδρεναλίνη αγγειοσυστολή, με πιθανή επιδείνωση της νεφρικής άρδευσης και λειτουργίας, φαίνεται ότι ισχύει ακριβώς το αντίθετο και η νοραδρεναλίνη αναδεικνύεται στο αγγειοσυσπαστικό φάρμακο εκλογής. Η διαπίστωση ότι οι ασθενείς αρκετές φορές δεν απαντούν στις κατεχολαμίνες, σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα ενδογενούς βαζοπρεσσίνης που συχνά ανιχνεύονται, οδήγησε στη χρήση εξωγενούς βαζοπρεσσίνης ή αναλόγων της για την αντιμετώπιση του σηπτικού shock. Μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από μικρές μελέτες και από τη μεγαλύτερη μελέτη VASST (Canadian Vasopressin and Septic Shock Trial) οι θέσεις ομοφωνίας για τη σήψη (Surviving Sepsis Campaign) προτείνουν τη χορήγηση βαζοπρεσσίνης σε χαμηλή δόση 0.01 ως 0.04 U/min σε ανθεκτικό σηπτικό shock, αν και με χαμηλό βαθμό ισχύος. Έχουν προταθεί διάφορα νεφροπροστατευτικά φάρμακα, που βασίζονται σε διαφορετικές παθοφυσιολογικές θεωρήσεις, τα οποία μέχρι τώρα δεν έχουν αποφέρει ουσιαστικά αποτελέσματα. Η δοπαμίνη δεν έχει καμία θέση στην πρόληψη και αντιμετώπιση της ΟΝΒ και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται(14). Η φενολδοπάμη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των νεφρικών δοπαμινεργικών υποδοχέων (προκαλεί αγγειοδιαστολή των προσαγωγών αρτηριδίων). Αν και έχει ρόλο στην πρόληψη της νεφρικής βλάβης μετά καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, δεν έχει φανεί να βοηθά στη σήψη. Παρομοίως η θεοφυλλίνη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου από σκιαγραφικά, τα δε νατριουρητικά πεπτίδια σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, αλλά δεν έχει φανεί να βοηθούν στην πρόληψη της νεφρικής βλάβης των σηπτικών ασθενών. Από τις θέσεις ομοφωνίας για την πρόληψη της νεφρικής βλάβης επίσης δεν συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση Ν-ακετυλκυστεΐνης και σεληνίου, που είχαν αναφερθεί ως ελπιδοφόρες παρεμβάσεις από παλαιότερες μελέτες. Βασική για την πρόληψη της ΟΝΒ είναι η αντιμετώπιση αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, που επηρεάζει την πίεση άρδευσης των νεφρών μέσω ανόδου της φλεβικής πίεσης(13,15).

***Δ. Αντιμετώπιση Οξείας Νεφρικής Βλάβης***

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΟΝΒ περιλαμβάνει συντηρητικά μέτρα, κυρίως τα διουρητικά, και την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Τα διουρητικά, ειδικά αυτά της αγκύλης, δρουν στο μυελικό παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle αναστέλλοντας την αντλία Na+/K+/2Cl στην ενδοαυλική μεμβράνη και μειώνοντας τις ανάγκες σε οξυγόνο. Ο βασικός τους ρόλος είναι η αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με όγκο και η βελτιστοποίηση της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών(16). Υπάρχει βέβαια μεγάλη διχογνωμία στη βιβλιογραφία για το αν όντως μειώνουν την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση ή καθυστερούν την έναρξή της και αν συνολικά βελτιώνουν την κλινική έκβαση της σηπτικής ΟΝΒ. Από την άλλη, μια πρόσφατη post hoc ανάλυση της μελέτης FACTT (Fluid and Catheter Treatment Trial), που συνέκρινε την συντηρητική με την ελεύθερη χορήγηση υγρών σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική βλάβη έδειξε ότι το θετικό ισοζύγιο υγρών μετά ΟΝΒ σχετίσθηκε με αυξημένη θνητότητα στις 60 ημέρες και ο κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική βλάβη και ΟΝΒ ήταν περίπου 1,6 φορές μεγαλύτερος ανά λίτρο θετικού ισοζυγίου ανά ημέρα. Η χρήση των διουρητικών μετά την ΟΝΒ σχετίσθηκε με μείωση της θνητότητας, γεγονός που αποδόθηκε στην καλύτερη ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών (17).

Τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμασθεί διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις που είχαν αποτέλεσμα σε πειραματικά μοντέλα άλλα τα περισσότερα απέτυχαν στην κλινική πράξη. Εξ αυτών η βόειος αλκαλική φωσφατάση φάνηκε να έχει θετική επίδραση σε σηπτικούς ασθενείς με ΟΝΒ. Η αλκαλική φωσφατάση είναι ενδογενές ένζυμο που δρα αποφωσφορυλιώνοντας τις ενδοτοξίνες και το εξωκυττάριο ΑΤΡ και έχει ειδική τοπική δράση στα νεφρικά σωληνάρια. Στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε να βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία, την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση και τη διάρκεια της κάθαρσης και παράλληλα να μειώνει κάποιους δείκτες φλεγμονής και κάποιους δείκτες νεφρικής βλάβης στα ούρα (12,13).

Συμπερασματικά, δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη νεφρική δυσλειτουργία και οι βαριά πάσχοντες ασθενείς μπορεί να βοηθηθούν από μέτρα προφύλαξης, από βελτιστοποίηση του ενδαγγειακού όγκου με σωστή διαχείριση του ισοζυγίου υγρών και αποφυγή υπερφόρτωσης με υγρά.

***Ε. Υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας (Renal Replacement Therapy-RRT)***

Όταν η νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ σοβαρή και απειλεί τη ζωή του ασθενούς έχει ένδειξη η εξωνεφρική κάθαρση. Αν και οι δύο βασικοί τρόποι χορήγησης RRT, η συνεχής υποκατάσταση και η διαλείπουσα, είναι ισοδύναμες από άποψη έκβασης, η συνεχής θεραπεία είναι προτιμότερη σε βαριά πάσχοντες ασθενείς γιατί επιτυγχάνει καλύτερη ρύθμιση της αιμοδυναμικής τους κατάστασης. Ο βέλτιστος χρόνος έναρξης της θεραπείας είναι αμφιλεγόμενος, εκτός αν υπάρχουν επείγοντα και απειλητικά για τη ζωή συμβάματα, όπως μια ταχέως επιδεινούμενη υπερκαλιαιμία. Κάποιες μελέτες παρατήρησης πρότειναν ότι η πρώιμη RRT πλεονεκτεί, χωρίς όμως να ορίζεται η έννοια του πρώιμου (ως προς την εισαγωγή του ασθενούς, ως προς την εγκατάσταση της ΟΝΒ, ως προς τη διάγνωση της σήψης, ως προς την εξισορρόπηση του ισοζυγίου υγρών?). Δεν υπάρχει επίσης ομοφωνία ως προς τη δοσολογία της RRT. Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2009, η RENAL (randomised evaluation of normal versus augmented level replacement therapy study) και η ΑΤΝ (VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network) συνέκριναν την αυξημένη με τη συνήθη δοσολογία RRT και κατέληξαν και οι δύο στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη δόση δεν βελτιώνει την έκβαση. Προτείνεται άρα η συνήθης δόση των 20–30 ml/kg/h για τις συνεχείς θεραπείες και για τις διαλείπουσες τρεις φορές εβδομαδιαίως. Καμία τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έχει εκτιμήσει το βέλτιστο χρόνο διακοπής της RRT. Από κάποιες μελέτες παρατήρησης προτείνεται ότι η αυτόματη παραγωγή ούρων >500 ml/ημερησίως μπορεί να αποτελέσει κριτήριο. Τελευταία προτείνεται το ισοζύγιο υγρών ως βασικός καθοριστικός παράγοντας της διακοπής της RRT, αφού φαίνεται ότι ένα αρνητικό ισοζύγιο πρέπει να είναι στόχος ειδικά μετά την επίτευξη αιμοδυναμικής σταθερότητας. Οι ερευνητές της RENAL μελέτης εκτίμησαν αναδρομικά τη σχέση ημερήσιου ισοζυγίου υγρών και παραμέτρων έκβασης και βρήκαν ότι το αρνητικό ισοζύγιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σχετίσθηκε με μειωμένο κίνδυνο θανάτου στις 90 ημέρες, περισσότερες ημέρες εκτός εξωνεφρικής κάθαρσης, εκτός ΜΕΘ και εκτός νοσοκομείου(18).

***Βιβλιογραφία***

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005; 294:813-8.
2. Devarajan Ρ. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1503-20.
3. Wan L, Bagshaw S, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? Crit Care Med 2008; 36: S198–S203.
4. Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, et al. Intra-renal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. Crit Care Med 2003; 31: 2509 –13.
5. Regueira Τ, Andresen Μ, Mercado Μ, Downey Ρ. Physiopathology of acute renal failure during sepsis. Med Intensiva 2011; 35: 424-32.
6. Zarjou Α, Agarwal Α. Sepsis and Acute Kidney Injury. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 999–1006.
7. Klenza J, Himmelfarb J. Sepsis and the Kidney. Crit Care Clin 2005; 21: 211-22.
8. De Montmollin Ε, Annane D. Year in review 2010: Critical Care – multiple organ dysfunction and sepsis. Critical Care 2011; 15: 236.
9. Schrier R, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. N Engl J Med 2004; 351: 159-69.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8:R204–12.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11: R31.
12. Ricci Ζ, Ronco C. New insights in acute kidney failure in the critically ill. Swiss Med Wkly 2012; 142: w13662.
13. Joannidis M, Druml W, Forni L, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Intensive Care Med 2010; 36: 392–411.
14. Dellinger P, Levy M, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41: 580-637.
15. Ronco C, Kellum J, Bellomo R, House A. Potential Interventions in Sepsis-Related Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 531-44.
16. Bagshaw SM, Gibney RT, McAlister FA, Bellomo R. The SPARK Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury. Trials 2010; 11: 50.
17. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 966-73.
18. Honore P, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Septic AKI in ICU patients. Diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. Annals of Intensive Care 2011; 1: 32.

**Σήψη και Ηπατική Ανεπάρκεια**

**Εισαγωγή**

Κατά τη διάρκεια της σοβαρής σήψης η ηπατική δυσλειτουργία είναι ένα από τα στοιχεία της πολυοργανικής δυσλειτουργίας. Αν και το ήπαρ διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση μεταβολικών, ομοιοστατικών και ανοσολογικών δραστηριοτήτων, η δυσλειτουργία του συνήθως αντιμετωπίζεται ως απλή συνέπεια του shock και της αρχικής υποάρδευσης. Στην πραγματικότητα το ήπαρ είναι όργανο-κλειδί για τη γένεση και μεγέθυνση της πολυοργανικής δυσλειτουργίας. Η μελέτη EPISEPSIS (EPIdemiology of SEPSIS) αναφέρει επίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας 46,6% και ηπατικής ανεπάρκειας 6,30% σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, το πρώτο 24ωρο μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η ανάπτυξη ηπατικής δυσλειτουργίας σχετίζεται ισχυρά με τη θνητότητα. Στη μελέτη EPISEPSIS φάνηκε ότι η επιμονή ή η ανάπτυξη ηπατικής ανεπάρκειας 72 ώρες μετά την έναρξη της σοβαρής σήψης σχετιζόταν ισχυρά με την έκβαση(1).

***Α. Ορισμός ηπατικής δυσλειτουργίας***

Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε κοινά αποδεκτά ορισμός για την ηπατική δυσλειτουργία στη σήψη. Κάποιοι θεωρούσαν ηπατική δυσλειτουργία το συνδυασμό αυξημένης ολικής χολερυθρίνης άνω των 2 mg/dL και διπλασιασμό είτε της αλκαλικής φωσφατάσης είτε κάποιας από τις αμινοτρανσφεράσες στον ορό. Άλλοι προσέθεταν στα παραπάνω και αυξημένο χρόνο προθρομβίνης με INR>1,5. Τα συστήματα αξιολόγησης και βαθμολόγησης της βαρύτητας της πολυοργανικής δυσλειτουργίας, όπως το Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score, το MODS score και το Logistic Organ Dysfunction System (LODS) score χρησιμοποιούν την τιμή της χολερυθρίνης για την εκτίμηση και διάγνωση της ηπατικής δυσλειτουργίας (το LODS score χρησιμοποιεί και το χρόνο προθρομβίνης). Η χολερυθρίνη ορού είναι άρα ο πλέον χρησιμοποιούμενος δείκτης για τη διάγνωση της ηπατικής δυσλειτουργίας. Όταν δημιουργούσαν το score MODS οι Marshall και συνεργάτες εκτίμησαν σε 692 ασθενείς ΜΕΘ διάφορους ηπατικούς βιοδείκτες (τη χολερυθρίνη, την αλβουμίνη, την αλκαλική φωσφατάση, την οξαλοξεική και πυροσταφυλική αμινοτρανσφεράση και τη γαλακτική δεϋδρογενάση), συσχετίζοντάς τους με τη θνητότητα. Φάνηκε ότι κανένας μεμονωμένος βιοδείκτης ή συνδυασμός τους δεν μπορούσε να συσχετισθεί με θνητότητα μεγαλύτερη του 50%. Επέλεξαν τη χολερυθρίνη γιατί πληροί τα περισσότερα κριτήρια, είναι ενδεικτική της φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας και μπορεί εύκολα να μετρηθεί, επισημαίνοντας όμως ότι έχει μικρή ειδικότητα, δεν είναι αντιπροσωπευτική όλου του φάσματος της ηπατικής δυσλειτουργίας και δεν μπορεί να διακρίνει μια οξεία κατάσταση από μια προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία(2).

Μόνο στα αρχικά στάδια της σοβαρής σήψης/σηπτικού shock φαίνεται να έχει χρησιμότητα η οξεία άνοδος των τρανσαμινασών για τη διάγνωση της υποξικής ηπατίτιδας. Κάποιοι μελετητές έχουν χρησιμοποιήσει δυναμική δοκιμασία, όπως το ρυθμό απομάκρυνσης του πράσινου του ινδοκυανιδίου, για την εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας. Το πράσινο του ινδοκυανιδίου είναι οργανικό ανιόν που απομακρύνεται αποκλειστικά από το ήπαρ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας και της ηπατικής αιματικής ροής. Η τεχνική μπορεί να ανιχνεύσει την ηπατική δυσλειτουργία νωρίτερα από τη χολερυθρίνη και σχετίζεται με την έκβαση, αλλά δεν μπορεί να διακρίνει τη συμβολή της μεταβολής της ηπατικής ροής αίματος στη δημιουργία της ηπατοκυτταρικής βλάβης (2).

***Β. Παθοφυσιολογία ηπατικής δυσλειτουργίας***

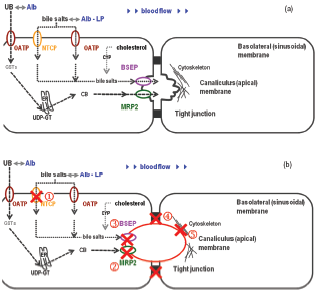
To ήπαρ λαμβάνει μέρος στη σηπτική διεργασία, τόσο ως αιτιολογικός παράγοντας, όσο και ως όργανο-στόχος. Ως προς το πρώτο μέρος, το ήπαρ διαδραματίζει βασικό ρόλο στην απομάκρυνση βακτηρίων και τοξινών και στη σύνθεση πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε ποικίλες μεταβολικές, ανοσολογικές και πηκτικές δράσεις. Διάφορα κύτταρα συμμετέχουν σε αυτές τις διεργασίες, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα Kupffer και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα κύτταρα Kupffer του ήπατος είναι μακροφάγα που αδρανοποιούν βακτήρια και βακτηριακά προϊόντα, που απομακρύνουν αλλά και παράγουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Οι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως ο TNF-α, συμμετέχουν στην ανάπτυξη της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, στην επαύξηση της παραγωγής πρωτεϊνών οξείας φάσης και στην παραγωγή νιτρικού οξέος (ΝΟ). Τα κύτταρα Kupferr αλληλεπιδρούν επίσης με στοιχεία του αίματος (αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα), προάγουν την επιστράτευση ουδετερόφιλων στα κολποειδή και επαυξάνουν την προφλεγμονώδη απάντηση. Η ηπατική βλάβη μπορεί να επιδεινωθεί από την άθροιση ουδετερόφιλων στα κολποειδή, την επαγωγή σχηματισμού θρόμβων σε αυτά και τη διατάραξη της μικροκυκλοφορίας. Τα ηπατοκύτταρα έχουν υποδοχείς για πολλούς μεσολαβητές, όπως ο TNF-α, οι Ιντερλευκίνες 1 και 6 (IL-1, IL-6), που μπορούν να στρέψουν τη μεταβολική οδό προς τη γλυκονεογένεση και τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, α1 αντιθρυψίνη, ινωδογόνο, προθρομβίνη και απτοσφαιρίνη), παραγόντων πήξης και συστατικών του συμπληρώματος. Αντίστοιχα μειώνεται η παραγωγή αλβουμίνης, τρανσφερρίνης και αντιθρομβίνης. Οι μεταβολικές μεταβολές και η φλεγμονώδης απάντηση μειώνουν τη δραστικότητα του κυτοχρώματος P450, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η απομάκρυνση ενδοβιοτικών και ξενοβιοτικών ουσιώΝ (3).

Το ήπαρ προσβάλλεται σε περιπτώσεις σηπτικής διεργασίας, εμφανίζοντας δύο πρότυπα βλάβης, την ισχαιμική ηπατίτιδα και τον ίκτερο. Η ισχαιμική ηπατίτιδα, γνωστή και ως shock liver, εμφανίζεται τις πρώτες ώρες μετά την εγκατάσταση του shock και της ηπατικής υποάρδευσης. Το ήπαρ αρδεύεται με το 25% της καρδιακής παροχής, κατά τα 2/3 μέσω του συστήματος της πυλαίας φλέβας και κατά το 1/3 μέσω της ηπατικής αρτηρίας. Σε περιπτώσεις μείωσης της σπλαχνικής κυκλοφορίας και άρα της ροής της πυλαίας, η ηπατική αιμάτωση διατηρείται μέσω αγγειοδιαστολής της ηπατικής αρτηρίας (αντίδραση γνωστή ως hepatic artery buffer response), με κατώτερο όριο αντιρρόπησης τιμή αρτηριακής πίεσης 50 mmHg. Η αναπλήρωση είναι αναλογικά υψηλότερη όσον αφορά την παροχή οξυγόνου, καθώς η περιεκτικότητα σε οξυγόνο του αίματος της ηπατικής αρτηρίας είναι πολύ μεγαλύτερη αυτού της πυλαίας φλέβας. Μάλιστα η παροχή οξυγόνου διατηρείται έως ότου η απώλεια του αίματος υπερβεί το 30%. Όταν οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί υπερκερασθούν και η ηπατική μικροκυκλοφορία μειωθεί κάτωθεν ενός κριτικού ορίου επέρχεται κυτταρική ισχαιμία και ηπατική δυσλειτουργία. Η ισχαιμική βλάβη του ήπατος είναι χαρακτηριστικά κεντρολοβιδιακή (4,5).

Η ισχαιμική ηπατίτιδα ορίζεται σύμφωνα με τα παρακάτω τρία κριτήρια: α. ύπαρξη καρδιακής, κυκλοφορικής ή αναπνευστικής ανεπάρκειας, β. μεγάλη και παροδική άνοδος των τρανσαμινασών, τουλάχιστον κατά 20 φορές, και γ. αποκλεισμό άλλων αιτιών ηπατικής νέκρωσης. Το σηπτικό shock ευθύνεται για το 32% όλων των επεισοδίων ισχαιμικής ηπατίτιδας σε βαριά πάσχοντες ασθενείς και μπορεί να οδηγήσει σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Στο σηπτικό shock η σπλαχνική αιματική ροή και η καρδιακή παροχή είναι αυξημένες, αλλά όχι σε επίπεδο ικανό να αντισταθμίσει τη μεγάλη ανάγκη για οξυγόνο και κυρίως την αδυναμία των ηπατικών κυττάρων να χρησιμοποιήσουν το οξυγόνο. Ενοχοποιούνται και αγγειακοί μηχανισμοί, καθώς θεωρείται ότι η αντισταθμιστική απάντηση από την ηπατική κυκλοφορία είναι ανεπαρκής, όπως και φλεγμονώδεις μεσολαβητές ειδικά στη φάση ισχαιμίας-επανάρδευσης. Χαρακτηριστικά, εμφανίζεται οξεία και παροδική άνοδος των τρανσαμινασών και της LDH 24 ώρες μετά την έναρξη του shock, τα επίπεδα τους αρχίζουν να μειώνονται 2-3 ημέρες αργότερα και φυσιολογικά επίπεδα επιτυγχάνονται μετά περίπου 15 ημέρες. Άλλο χαρακτηριστικό σημείο της ισχαιμικής ηπατίτιδας είναι η πρώιμη και μεγάλη πτώση των επιπέδων της προθρομβίνης, που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγική διάθεση. Η ισχαιμική ηπατίτιδα, αν και δυνητικά θανατηφόρος, μπορεί να αναστραφεί με κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία (6).

Η δευτεροπαθής και ύπουλη δυσλειτουργία αποδίδεται στην επίδραση μικροβιακών προϊόντων και φλεγμονωδών μεσολαβητών με τη λειτουργικότητα του οργάνου να παραμένει ανέπαφη. Η δευτεροπαθής αυτή δυσλειτουργία εκδηλώνεται κυρίως ως χολόσταση, που από ιστολογικές μελέτες έχει φανεί ότι είναι ενδοηπατική. Πραγματικά, η σοβαρή σήψη είναι το συχνότερο αίτιο της υπερχολερυθριναιμίας (>2 mg/dL ή 34 μmol/L) στους βαριά πάσχοντες ασθενείς. Είναι γνωστό εδώ και πολλά χρόνια ότι οι εξωηπατικές λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν χολόσταση. Ο Osler περιέγραψε το 1901 ότι η πνευμονία μπορεί να οδηγήσει σε ίκτερο λόγω τοξικών προϊόντων στο αίμα, τα οποία είτε δρουν απευθείας στο αίμα είτε επιδρούν στα ηπατοκύτταρα (7).

Μεταξύ των διαφόρων λειτουργιών τους η χολή και τα χολικά άλατα είναι τροφικά συστατικά του εντερικού βλεννογόνου και έχουν ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογόνου. Η μεταφορά τους και η έκκρισή τους εντός του αυλού του εντέρου εξαρτάται από την παροχή ενέργειας και οξυγόνου. Στα ηπατοκύτταρα διακρίνεται πλάγια και σωληναριακή μεμβράνη. Ο σχηματισμός χολής είναι ενεργός ωσμωτική διεργασία κατά την οποία οργανικά και ανόργανα μόρια διέρχονται δια της σωληναριακής μεμβράνης ακολουθούμενα από παθητική μετακίνηση νερού. Αρχικά η μη συζευγμένη χολερυθρίνη προσλαμβάνεται από την πλάγια μεμβράνη και η συζευγμένη χολερυθρίνη μεταφέρεται δια της σωληναριακής μεμβράνης μέσω ειδικής αντλίας (energy-dependent multidrug-resistant protein 2 - MRP2). Οι πλάγιες μεμβράνες διευκολύνουν τη μεταφορά χολικών αλάτων εντός των ηπατοκυττάρων: τα μη συζευγμένα χολικά άλατα προσλαμβάνονται από τις μεμβράνες και τα συζευγμένα χολικά άλατα εισέρχονται στα ηπατοκύτταρα κυρίως μέσω του συμμεταφορέα NTCP (taurocholate cotransporting polypeptide), που διευκολύνεται από μία αντλία Na/K/ATPαση. Στη σωληναριακή μεμβράνη τα χολικά άλατα κυρίως εκκρίνονται μέσω μιας ATP-εξαρτώμενης αντλίας (bile salt export pump - BSEP). Επιπλέον, μια αντλία ανεξάρτητη των χολικών αλάτων (bile acid-independent bile flow - BAIBF), που συμμετέχει στο σχηματισμό της χολής, προϋποθέτει την ενεργή έκκριση ανόργανων ηλεκτρολυτών, όπως τα διττανθρακικά. Κατά τη σήψη τα περισσότερα από αυτά τα βήματα μπορεί να επηρεάζονται λόγω υποξίας, υποάρδευσης ή και των δύο, ειδικά η BSEP. Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ή οι ενδοτοξίνες μπορεί να μεταβάλουν μεταγραφικά γονίδια των πρωτεϊνών-μεταφορέων, να επάγουν το οξειδωτικό stress, που με τη σειρά του μπορεί να αναστείλει τη μεταφορά που εξαρτάται από το cAMP και το BAIBF (εικόνα 1)(2). Όλες οι παραπάνω μεταβολές συμβάλλουν στην υπερχολερυθριναιμία της ενδοηπατικής χολόστασης. Η μείωση της χολής ή και η απουσία ενδοαυλικής χολής μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του εντερικού βλεννογόνου και σε διευκόλυνση της εντερικής διαμετάθεσης (2,8).



**Εικόνα 1**. Κυτταρικοί μηχανισμοί χολόστασης. a) πρόσληψη και μεταφορά από το ηπατοκύτταρο χολερυθρίνης και χολικών αλάτων, b) παθοφυσιολογικές μεταβολές στη σήψη: (1) καταστολή του συμμεταφορέα sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), (2,3) μείωση των σωληναριακών αντλιών έκκρισης, όπως της bile salt export pump (BSEP) και της multidrug resistant-associated protein 2 (MRP2), (4) διαταραχή δομική και λειτουργική των προσφύσεων των κυττάρων και (5) μεταβολή του κυτταροσκελετού που περιβάλλει τα σωληνάρια, με αποτέλεσμα διάταση αυτών. Alb: αλβουμίνη. CB: συζευγμένη χολερυθρίνη, CYP: κυτόχρωμα P450, ER: ενδοπλασματικό δίκτυο, GST: γλουταθειόνη τρανσφεράση, LP: λιποπρωτείνη, OATP: πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων, UB: μη συζευγμένη χολερυθρίνη, UDP-GT: διφωσφορική ουριδίνο-γλουκορονυλτρανφεράση

***Γ. Θεραπευτική προσέγγιση επί ηπατικής δυσλειτουργίας***

Αν και δεν υπάρχει ειδική προσέγγιση για την ηπατική δυσλειτουργία της σήψης μπορεί να προταθούν κάποια μέτρα, κυρίως για την πρόληψη της διαταραχής. Βασική είναι η επιθετική, στοχευμένη πρώιμη αντιμετώπιση της σήψης με έγκαιρη έναρξη αντιβιοτικών και έλεγχο της λοίμωξης, αναζωογόνηση με υγρά και υποστήριξη με αγγειοσυσπαστικά με στόχο την αποκατάσταση της άρδευσης των οργάνων. Η χρήση των κορτικοστεροειδών, αν και αμφιλεγόμενη στο σηπτικό shock, φαίνεται ότι μπορεί να έχει ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις στην σχετιζόμενη με τη σήψη χολόσταση μέσω επαγωγής ηπατοχολικών μεταφορέων και αποκατάστασης της μεταφοράς της χολής. Η μελέτη CORTICUS (Corticosteroid Therapy of Septic Shock) κατέδειξε ταχύτερη βελτίωση της ηπατικής ανεπάρκειας των ασθενών που έλαβαν κορτικοειδή. Πάντως με τα σημερινά δεδομένα δεν μπορεί να προταθεί η χρήση των κορτικοειδών για τη θεραπεία της ηπατικής δυσλειτουργίας της σήψης(10).

Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με λειτουργικό γαστρεντερικό σύστημα θα πρέπει να χορηγείται πρώιμα εντερική σίτιση. Η εντερική σίτιση σχετίζεται με λιγότερες λοιμώξεις και λιγότερες μεταβολικές επιπλοκές σε ασθενείς με ίκτερο σε σχέση με την παρεντερική σίτιση. Επίσης διεγείρει την έκκριση χολικών αλάτων και τη λειτουργία του εντεροηπατικού κύκλου. Η υπογλυκαιμία είναι συχνό φαινόμενο σε ηπατική ανεπάρκεια και χρειάζεται στενός γλυκαιμικός έλεγχος. Θα πρέπει να αποφεύγονται φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν χολόσταση ή ηπατοκυτταρική βλάβη, όπως η ακεταμινοφαίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι βενζοδιαζεπίνες, η φαινυτοΐνη, το βαλπροϊκό νάτριο, η αμιοδαρόνη, τα αντιμυκητικά, η ριφαμπικίνη, η ισονιαζίδη και το φουσιδικό οξύ. Από πρόσφατες γονιδιακές μελέτες έχουν αναδειχθεί πολυμορφισμοί γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην αναγνώριση ασθενών σε κίνδυνο για ανάπτυξη ηπατικής δυσλειτουργίας. Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ, ένας χηλικός παράγοντας των χολικών αλάτων, έχει κυτταροπροστατευτικές και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις και έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση χολοστατικών νοσημάτων, όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση. Αν και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη χολόσταση της σήψης δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να στηρίζουν τη χρήση του. Υπάρχουν εξωσωματικές συσκευής υποβοήθησης του ήπατος που μπορεί να αφαιρούν κυτταροκίνες (όπως η μεμβράνη με πολυμυξίνη Β μέσω αιμοπροσρόφησης) ή με αφαίρεση τοξινών που συνδέονται με αλβουμίνη, όπως το σύστημα MARS (molecular adsorbents recirculating system), των οποίων όμως η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μένει να αποδειχθούν (2).

***Βιβλιογραφία***

1. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med 2004; 30: 580-8.
2. Nesseler N, Launey Y, Aninat C, et al. Clinical review: The liver in sepsis. Critical Care 2012; 16: 235.
3. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. Crit Care Med 2001; 29[Suppl.]:S42–S47.
4. Spanen H. Liver Perfusion in Sepsis, Septic Shock, and Multiorgan Failure. Anat Rec 2008; 291: 714-20.
5. Ring A, Stremmel W. The hepatic microvascular responses to sepsis. Semin Thromb Hemost 2000; 26: 589-94.
6. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. Intensive Care Med 2009; 35: 1397-405.
7. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. Clin Liver Dis2004; 8: 83-94.
8. Chand N, Sanyal A. Sepsis-Induced Cholestasis. Hepatology 2007; 45: 230-41.
9. Soultati Α, Dourakis SP. Liver dysfunction in the intensive care unit. Annals Gastoent 2005; 18: 35-45.
10. Kwan Lai W, Murphy N. Management of acute liver failure. Cont Educ Anaesth, Critical Care, Pain 2004; 4: 40-3.