

Παθογένεια της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας
στο σύνδρομο σήψης

Λέξεις ευρετηρίου

Δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Σήψη

Χ. Ιατρού,¹
Ν. Καπερώνης²

¹Νεφρολογικό Τμήμα, ΠΓΝΑ
«Γ. Γεννηματάς»
²Νεφρολογικό Τμήμα, ΠΓΝΑ
«Ιπποκράτειο»

Pathogenesis of acute renal failure
in the sepsis syndrome

Abstract at the end of the article

Το σύνδρομο σήψης (ΣΣ) είναι μια νοσολογική οντότητα, που εκδηλώνεται όχι μόνο σε ασθενείς με οξείες βακτηριακές και άλλες λοιμώξεις, αλλά και σε όσους προσβάλλονται από μη λοιμογόνους παράγοντες, όπως πολλαπλά τραύματα, κακοήθειες, οξεία παγκρεατίτιδα, εγκαύματα, οξεία ηπατίτιδα, συστηματικές αγγειίτιδες, οξεία απόρριψη μοσχεύματος και κατά τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.^{1,2}

Στη διεθνή βιβλιογραφία, το σύνδρομο αυτό αναφέρεται σήμερα ως «σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης» (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) και ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει το κλινικό εκείνο σύνδρομο, που μέχρι πρόσφατα χαρακτηριζόταν ως «σήψη». Ο όρος «σήψη» χρησιμοποιείται πλέον μόνον όταν η αιτία του SIRS είναι η επιβεβαιωμένη εισβολή μικροοργανισμών ή τοξικών προϊόντων τους στην αιματική κυκλοφορία.¹

Κοινό χαρακτηριστικό όλων των καταστάσεων, που αναφέρθηκαν, είναι η αρχική ενεργοποίηση απαντητικών κυτάρων του οργανισμού (μακροφάγα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα, ενδοθηλιακά κύτταρα) και η έκκριση μεσολαβητών της φλεγμονής (κυτταροκίνες, προσταγλανδίνες, λευκοτριένες, παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων-PAF, κινίνες) με σύγχρονη ενεργοποίηση της μεταβολικής οδού του συμπληρώματος και του καταρράκτη της πήξης. Επακόλουθο όλων αυτών των διεργασιών είναι η υπόταση (οφείλεται σε αγγειοδιαστολή και καταστολή

του μυοκαρδίου) και η ιστική βλάβη (οφείλεται σε υποξία, μετανάστευση λευκοκυττάρων, παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων), που καταλήγουν στην έκφραση του συνδρόμου δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (multiple organ dysfunction syndrome, MODS).^{1,3}

Οι περισσότερες αναφορές στη βιβλιογραφία εμπλέκουν στην παθογένεια του συνδρόμου την αλληλεπίδραση προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α), οι ιντερλευκίνες (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15), η ελαστάση των ουδετεροφίλων, η ιντερφερόνη γ (INF-γ), η πρωτεϊνική κινάση, οι πρωτεΐνες προσέλκυσης των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant proteins, MCP-1, MCP-2), η θρομβοξάνη, ο λευκαιμικός ανασταλτικός παράγοντας (D-factor), ο PAF, διαλυτά μόρια προσκόλλησης, αγγειοδραστικά νευροπεπίδια, η φωσφολιπάση A₂, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), οι ελεύθερες ρίζες, η νεοπερίνη, το μόριο CD14, η προστακυκλίνη κ.ά. Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν ο ανταγωνιστής των υποδοχέων της IL-1 (IL-1ra), οι ιντερλευκίνες IL-4, IL-10, IL-13, ο τύπου II υποδοχέας της IL-1, ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (transforming growth factor-β, TGF-β), η επινεφρίνη, ο διαλυτός υποδοχέας του TNF-α (sTNF-R), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενών LTB₄ και η πρωτεΐνη σύνδεσης της λιποπολυσακχαρίδης (LPS) των βακτηριδίων.^{1,2}

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) αποτελεί συχνή εκδήλωση του ΣΣ. Το 15% των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας εμφανίζουν ΟΝΑ. Η σήψη (συστηματική βακτηριακή λοίμωξη) ενοχοποιείται μόνο για το 50% της οξείας αυτής ανεπάρκειας και οδηγεί σε καρδιαγγειακή και πνευμονική ανεπάρκεια και σε αυξημένη θνητότητα των ασθενών αυτών.⁴ Εκτός από αυτή καθαυτή τη σήψη, προγνωστικούς δείκτες θνητότητας αποτελούν επίσης η ηλικία, το είδος της ΟΝΑ (ολιγουρική ή μη ολιγουρική – η ολιγουρική ΟΝΑ συνοδεύεται από μεγαλύτερη θνητότητα), η προηγούμενη κατάσταση υγείας, οι τυχόν προηγηθείσες νοσηλείες, η ανάγκη μηχανικού αερισμού και η σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς κατά την είσοδο στη μονάδα.

Στην παθογένεια της –εξαιτίας του ΣΣ– οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σήμερα φαίνεται ότι συμμετέχουν (α) αιμοδυναμικοί (συστηματικοί, νεφρικοί) και (β) μη αιμοδυναμικοί (χυμικοί, κυτταρικοί) παράγοντες.⁴

Αιμοδυναμικοί παράγοντες

Ο νεφρός έχει την ικανότητα αυτορρυθμισμού όταν ελαττώνεται η καρδιακή παροχή, αλλά όταν μειώνεται η αρτηριακή πίεση παρατηρείται σύσπαση των νεφρικών αγγείων ως αποτέλεσμα διέγερσης του συμπαθητικού μέσω τασεοϋποδοχέων, ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης και έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης. Στην ικανότητα για σύσπαση αντιτάσσονται το ενδονεφρικό εκκρινόμενο νιτρικό οξείδιο (NO), δηλαδή ο ενδοθηλιακός χαλαρωτικός παράγοντας (endothelium-derived relaxing factor, EDRF), το οποίο δρα μέσω του κυκλικού GMP (cGMP), και οι προσταγλανδίνες (PG), οι οποίες επάγουν το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος μέσω της κυκλοξυγενάσης σε περίπτωση υποαιμάτωσης, διέγερσης του συμπαθητικού και έκκρισης νοραδρεναλίνης και αγγειοτασίνης II. Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης συνοδεύεται και από αυξημένη ενδονεφρική δραστηριότητα του συστήματος καλδικρεΐνης-κινίνης. Παρά τη γενικευμένη αγγειοδιαστολή από την παραγωγή NO μέσω της επαγωγίσιμης συνθετάσης του (inducible NO synthase, i-NOS), βρέθηκε ότι στους νεφρούς προηγείται εκλεκτική αγγειοσύσπαση. Η αγγειοσύσπαση αυτή οδηγεί σε μείωση της νεφρικής αιμάτωσης (RBF) και της πειραματικής διήθησης (GFR), παρά την αυξημένη καρδιακή παροχή, ενώ φαίνεται επίσης ότι στην ΟΝΑ το αίμα ανακατανέμεται από τον έξω φλοιό σε παραπειραματικές και μυελικές περιοχές. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να διατηρηθεί, κατά ένα μέρος, η πειραματική υδροστατική πίεση και διήθηση σε περιπτώσεις μείωσης της RBF. Κατά τη διάρκεια μη σπικτικού shock το κλάσμα διήθησης (filtration fraction, FF=GFR/RBF) αυξάνεται λόγω μεγαλύτερης αγγειοσύσπασης στο απαγωγό αρτηρίδιο (δράση

αγγειοτασίνης II), ενώ στο σπικτικό shock το FF ποικίλλει (άρα, σε περίπτωση μείωσης ή μη μεταβολής του η πειραματική υδροστατική πίεση και διήθηση μειώνονται).⁴

Μη αιμοδυναμικοί παράγοντες

Χυμικοί: Από όλες τις κυτταροκίνες, ο TNF, η IL-1 και από τους άλλους μεσολαβητές ο PAF διαδραματίζουν μείζονα ρόλο στην παθογένεια της ΟΝΑ του σπικτικού συνδρόμου, όπως μελετήθηκε σε πειραματικά και μη πρότυπα.⁴

Ο TNF, που παράγεται από τα μακροφάγα, τα μεσαγγειακά νεφρικά κύτταρα (υπό την επίδραση της LPS) και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγεί σε (α) συσσώρευση λευκοκυττάρων (αυξάνει τη χημειοταξία και την προσκολλητικότητα) και ινικής (ενεργοποίηση PAI, παραγωγή ιστικού παράγοντα από μεσαγγειακά και ενδοθηλιακά κύτταρα) στο σπείραμα και σε βλάβη των πειραματικών ενδοθηλιακών κυττάρων, (β) αναστολή της μεσαγγειακής υπερπλάσας και προαγωγή της κυτταρόλυσης του μεσαγγείου, πιθανόν μέσω παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, (γ) αύξηση της παραγωγής IL-6 από τα μεσαγγειακά κύτταρα και των PAF και ενδοθηλίνης (ET-1) από μεσαγγειακά και ενδοθηλιακά κύτταρα και (δ) αύξηση της παραγωγής αδενοσίνης από τα μεσαγγειακά κύτταρα, η οποία έχει αγγειοσυσπαστικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Στις αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες του TNF αντιτίθενται το NO και η PGE₂, η έκκριση των οποίων ευνοείται από τα μεσαγγειακά κύτταρα, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι η ουδετεροφιλική φλεγμονή προκαλείται από μηχανισμό ανεξάρτητο του TNF, τα επίπεδα του οποίου δεν συσχετίζονται με την τελική έκβαση του ΣΣ.^{2,5,6}

Η IL-1 δρα συνεργικά με τον TNF. Η κυτταροκίνη αυτή φαίνεται ότι (α) διεγείρει την έκκριση αραχιδονικού οξέος από φωσφολιπίδια, μέσω της φωσφολιπάσης A₂, και τη σύνθεση PGE₂, ενεργοποιώντας την κυκλοξυγενάση II και (β) σε πειραματικά πρότυπα προκαλεί υπόταση μέσω προϊόντων της κυκλοξυγενάσης, του PAF και του NO, καθώς και λευκοπενία-θρομβοπενία, λόγω διέγερσης ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης. Μεσολαβητές όπως οι PG, οι λευκοτριένες και το NO απαιτούν κυτταρικά ένζυμα για τη μετατροπή πρόδρομων σε ενεργά μόρια. Η IL-1 και ο TNF θεωρούνται επαγωγείς τέτοιων ενζύμων. Έχει βρεθεί ότι συντελούν στη μεταγραφή και μετάφραση της επαγωγίσιμης μορφής της συνθετάσης του NO σε οστεοκλάστες, υποφυσιακά κύτταρα, β-κύτταρα του παγκρέατος, λεία μυϊκά κύτταρα και μεσαγγειακά κύτταρα (στα τελευταία, η IL-1β δρα μέσω αύξησης του κυκλικού AMP).²

Τέλος, ο PAF διεγείρει την έκκριση TNF-α, λευκοτριενών και θρομβοξανθίνης A₂, προάγει την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και το σχηματισμό

ελευθέρων ριζών, ευνοεί τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, τροποποιεί τη μικροαγγειακή διαπερατότητα και εξασκεί αρνητική ινóτροπη δράση μειώνοντας την αρτηριακή πίεση. Η συμμετοχή του στη δράση άλλων μεσολαβητών του σηπτικού συνδρόμου ήδη αναφέρθηκε.⁷⁻¹⁰

Στην παθογένεια, όμως, της ΟΝΑ του ΣΣ ρόλο (αλλά μικρότερο) παίζουν και άλλοι μεσολαβητές, όπως η ενδοθηλίνη, το NO, η θρομβοξάνη A₂, οι λευκοτριένες (LTC₄, LTD₄, LTE₄), οι ιντερλευκίνες 8 και 6 (IL-8, IL-6) και η βραδυκινίνη.^{4-6,11,12}

Η ενδοθηλίνη εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των μεγάλων αγγείων και του σπειράματος με την επίδραση θρομβίνης (παράγεται μετά από ενεργοποίηση του συστήματος πήξης-ινωδόλυσης από τις κυτταροκίνες), κλασμάτων του συμπληρώματος (και αυτό το σύστημα ενεργοποιείται από τις κυτταροκίνες), TNF, αγγειοτασίνης II, βαζοπρεσίνης, φαινομένου διακύλισης (shear stress) και TGF-β₁. Δρα μέσω αύξησης του ενδοκυττάρου ασβεστίου και σχηματισμού τριφωσφορικής ινοσιτόλης και διεγείρει (α) την έκκριση νατρίου, μέσω αναστολής της Na⁺/K⁺-ATPάσης και της εισόδου νατρίου στο αθροιστικό σωληνάριο, (β) την έκκριση νερού, μειώνοντας την προκαλούμενη από την αντιδιουρητική ορμόνη συσσώρευση του κυκλικού AMP και (γ) την παραγωγή PAF, PGE₂ από τα μεσαγγειακά κύτταρα και NO, PGI₂ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυξάνει στο ΣΣ προκαλώντας αγγειοσύσπαση του προσαγωγού και απαγωγού αρτηριολίου και μείωση του GFR (λόγω σύσπασης των μεσαγγειακών κυττάρων, με συνέπεια τη μείωση του συντελεστή υπερδιήθησης kf). Στις δράσεις της ενδοθηλίνης αντιτίθενται το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο και οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου.^{5,11}

Το NO παράγεται κατά τη σήψη από την επίδραση της λιποπολυσακχαρίδης (LPS) των βακτηριδίων. Τα μακροφάγα, οι λείες μυϊκές ίνες και στο νεφρό τα ενδοθηλιακά, μεσαγγειακά και σωληναριακά κύτταρα παράγουν NO. Αναστέλλει την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ως αγγειοδιασταλτικό ανταγωνίζεται την αγγειοσυσπαστική δράση της ρενίνης, αγγειοτασίνης II, βαζοπρεσίνης και αδρεαλίνης. Φαίνεται ότι στη σήψη ενεργοποιείται η επαγωγίμη (inducible, iNOS) συνθετάση, που προκαλεί λειτουργική αναστολή της ενδοθηλιακής συνθετάσης (eNOS), όπως διαπιστώθηκε σε πειράματα με καρμπακόλη, και μεσολαβεί στη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Η καταστολή της αυτοκρινικής eNOS μέσω του TNF-α και της περίσσειας παρακρινούς NO από τη διέγερση της iNOS σχετίζεται με αρνητική έκβαση του σηπτικού συνδρόμου. Σε πειραματικές μελέτες, η εκλεκτική αναστολή της iNOS (από L-N-1-ιμινο-αιθυλ-λυσίνη, L-NIL και 2,4 διαμινο-6-υδροξυπυριμιδίνη, DAHP) ανέστρεψε την προκαλούμενη από την αγγειοσύσπαση νεφρική

δυσλειτουργία, ενώ η μη ειδική αναστολή με L-NAME (υδροκλωρικός μεθυλεστεράς της νιτρο-L-αργινίνης) επιδείνωσε την ήδη μειωμένη GFR και προκάλεσε εναπόθεση ινικής και θρόμβωση στα σπειραματικά τριχοειδή. Κατά τη διάρκεια της σήψης, ο μεταβολισμός της αργινίνης (πρόδρομης ουσίας του NO) σε αγκματίνη (agmatine) και agmatine-αλδεϋδη ασκεί αρνητική επίδραση στη δρατικότητα της iNOS, παρέχοντας έτσι κάποια νεφροπροστασία (όπως η L-NIL). Διάφορα πειράματα έδειξαν ότι το NO προκαλεί εξαρτώμενη ή μη εξαρτώμενη από τα ουδετερόφιλα νεφρική βλάβη. Οι Lauriat και Linas βρήκαν ότι σε απουσία πολυμορφοκυττάρων το NO επιδεινώνει τη σπειραματική και σωληναριακή βλάβη (άρα, δρα ευεργετικά η αναστολή της NOS), ενώ σε παρουσία τους προλαβαίνεται, μέσω του NO, η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης (δηλαδή, δρα δυσμενώς η αναστολή της NOS).^{4,13-16}

Η θρομβοξάνη A₂ (TxA₂) είναι αγγειοσυσπαστικός παράγοντας της μεταβολικής οδού του αραχιδονικού οξέος από τη δράση της κυκλοοξυγενάσης και προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων και θρόμβωση άμεσα και έμμεσα μέσω του PAF. Η μη ενζυμική οξείδωση του αραχιδονικού οξέος από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οδηγεί στο σχηματισμό μορίων που μοιάζουν με PGF₂ (PGF₂-like), τα οποία μεσολαβούν σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς τόσο η TxA₂ όσο και τα PGF₂-like μόρια προκαλούν σύσπαση του προσαγωγού αρτηριολίου και των μεσαγγειακών κυττάρων (αποτέλεσμα αυτής είναι η μείωση του kf).^{4,11}

Οι λευκοτριένες (LTC₄, LTD₄, LTE₄) παράγονται από ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα μετά από τη δράση της 5-λιποξυγενάσης στο αραχιδονικό οξύ. Η ενδοτοξιναιμία προάγει την παραγωγή λευκοτριενών και παρατείνει το μεταβολισμό τους μέσω των χολικών αλάτων. Αποτέλεσμα της δράσης τους είναι η αύξηση της αντίστασης στα μετασπειραματικά τριχοειδή και η μείωση της νεφρικής αιματικής ροής.¹¹

Η IL-8 εκκρίνεται από μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα υπό την επίδραση LPS, TNF-α και IL-1β. Θεωρείται δευτερογενής μεσολαβητής της μετανάστευσης των λευκών, αλλά αναστέλλει την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο. Τα επίπεδά της ήταν αρχικά αυξημένα σε όσους ασθενείς μελλοντικά κατέληξαν, συσχετιζόμενα με τα επίπεδα της IL-6, αλλά μειώθηκαν στην πορεία, ανεξάρτητα από την έκβαση του ΣΣ.⁶

Η IL-6 προάγει την ενεργοποίηση και συσσώρευση των πολυμορφοκυττάρων, ενεργοποιεί τα T και B-λεμφοκύτταρα και σε συνδυασμό με τον TNF-α αυξάνει την υπερπλασία των T-λεμφοκυττάρων. Είναι πολύ καλός προγνωστικός δείκτης θνητότητας (δηλαδή, η μειωμένη συγκέντρωσή της στο αίμα υποδηλώνει καλή πρόγνωση του ΣΣ, ενώ η αυξημένη το αντίθετο).⁶

Η βραδυκίνη, κύριος εκπρόσωπος των κινινών, προάγει την παραγωγή NO και, επιδρώντας στο ενδοθήλιο, την έκκριση προστακυκλίνης, ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, ενδοθηλίνης και παράγοντα von Willebrand. Επιπρόσθετα, αυξάνει την παραγωγή IL-6 από τους ινοβλάστες, την έκκριση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και οδηγεί στο σχηματισμό PG, θρομβοξάνης και λευκοτριενών. Η ουσία αυτή ευνοεί τη βλάβη του ενδοθηλίου, την ενεργοποίηση της πήξης και την υπόταση της σήψης.^{3,12}

Τελευταία, σε ασθενείς με ΣΣ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα (μειωμένη κάθαρση, αυξημένη σύνθεση;) ενός καινούργιου αγγειοδιασταλτικού πεπτιδίου, που ονομάστηκε *αδρενομευελίνη* (*adrenomedullin*). Το πεπτίδιο αυτό μοιάζει με το πεπτίδιο του γονιδίου που σχετίζεται με την καλσιτονίνη και τα επίπεδά του συσχετίστηκαν με την καρδιακή συχνότητα, την πίεση του αριστερού κόλπου και τη συγκέντρωση κρεατινίνης. Το mRNA που κατευθύνει τη σύνθεσή του εκφράζεται όχι μόνο στον επινεφριδιακό μυελό, αλλά και σε καρδιά, πνεύμονα, αορτή και νεφρό, ενώ η λιποπολυσακχαρίδη και οι κυταροκίνες επάγουν την έκκρισή του από αγγειακά ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα.¹⁷

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια του σηπτικού συνδρόμου χαρακτηρίζεται από καρδιακή δυσλειτουργία (αύξηση καρδιακής συχνότητας, μείωση μέσης αρτηριακής πίεσης και περιφερικών αντιστάσεων και διάταση της αριστερής κοιλίας, με επακόλουθη διατήρηση όγκου παλμού και καρδιακής παροχής). Η δυσλειτουργία αποδίδεται σε μυοκαρδιακό κατασταλτικό παράγοντα(ες) (*myocardial depressant factor*), θερμοανθεκτικό, μοριακού βάρους 500–600 daltons και με χρόνο ημιζωής 60–90 min. Ο παράγοντας αυτός, πέραν της αρνητικής ινότροπης δράσης του, μειώνει τη φαγοκυττάρωση. Σημειωτέον ότι δράση στο μυοκάρδιο έχουν επίσης και οι LTC₄, LTD₄, οι οποίες φαίνεται ότι ελαττώνουν τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου και προκαλούν στεφανιαία αγγειοσύσπαση.¹⁸

Κυτταρικοί: Όπως ήδη αναφέρθηκε, με βάση πειραματικά δεδομένα, το ΣΣ ενεργοποιεί κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα, που εκκρίνουν πρωτεάσες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και στη συνέχεια συσσωρεύονται στο σπείραμα και στα σωληνάρια μαζί με μικροθρόμβους ινικής, αιμοπετάλια και ερυθρά, ως συνέπεια αντίδρασης των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο, που οδηγεί σε ενεργοποίηση της πήξης.⁴

Ο ρόλος των πολυμορφοπύρηνων (ΠΜΛ) λευκοκυττάρων στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι καταλυτικός (αν και ONA συμβαίνει και σε λευκοπενικούς). Με την τεχνική του απομονωμένου νεφρού, σε πειραματικές εργασίες, διαπιστώθηκε κατακράτηση ΠΜΛ στους νεφρούς, η οποία μάλιστα εξαρτιόταν από τη διάρκεια της ισχαιμίας και το στάδιο ενεργοποίησης των ΠΜΛ. Σε μη ισχαιμικούς νεφρούς κατακρατήθηκαν μόνο πλήρως ενεργοποιημένα ΠΜΛ, ενώ σε ισχαιμικούς τόσο διεγερμένα όσο και μη διεγερμένα λευκοκύτταρα. Τα πλήρως ενεργοποιημένα ΠΜΛ εκκρίνουν μεταβολίτες οξυγόνου (σχηματίζονται κυρίως κατά τη φάση της επαναιμάτωσης και προσβάλλουν τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες του νεφρού) και πρωτεϊνάσες (ελαστάση, μεταλλοπρωτεϊνάσες). Η νεφρική βλάβη είναι αποτέλεσμα συνεργικής δράσης τόσο της ελαστάσης όσο και των μεταβολιτών οξυγόνου. Αυτοί προκαλούν (α) ανενεργοποίηση της φυσικής αντιελαστολυτικής δραστηριότητας των αναστολέων των πρωτεϊνών και της α₂-μακροσφαιρίνης, που προστατεύει από αποδόμηση τη βασική μεμβράνη του σπειράματος και (β) διέγερση (up-regulation) μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, P-selectin) των ενδοθηλιακών κυττάρων, που αλληλεπιδρούν με τις ιντεγκρίνες των λευκοκυττάρων (CD11b/CD18). Παρόμοια δράση έχουν οι κυταροκίνες, παράγοντες του συμπληρώματος και ο PAF.^{13,19,20}

Η θεραπευτική παρέμβαση στους προαναφερθέντες παράγοντες αποτελεί ελκυστική πρόκληση πιθανής αντιμετώπισης του σηπτικού συνδρόμου στη μελλοντική κλινική πράξη.

ABSTRACT

Pathogenesis of acute renal failure in the sepsis syndrome

C. IATROU,¹ N. KAPERONIS²

¹Department of Nephrology, General Hospital of Athens "G. Gennimatas"

²Department of Nephrology, "Hippokration" General Hospital of Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(6):569–573

The sepsis syndrome or systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is a clinically recognized phenomenon which occurs in patients with acute infections. SIRS may also develop in patients with a variety

of other conditions such as multiple trauma, malignancy, acute pancreatitis and hepatitis, burn injury, acute transplant rejection etc. In the case of infections the terms sepsis and SIRS are synonymous. The syndrome is characterized by an abnormal inflammatory reaction in organs remote from the initial insult, due to interaction between proinflammatory and anti-inflammatory mediators. Acute renal failure is often a component of the sepsis syndrome and complicates the disease course in 15% of patients in the intensive care units. This dysfunction results from renal vasoconstriction and reduction in glomerular filtration rate and precedes systemic hypotension. Hemodynamic (systemic, renal) and nonhemodynamic (humoral, cellular) factors all participate in the pathogenesis of acute renal failure during SIRS. Cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) and other mediators, such as platelet-activating factor (PAF) probably play a major role, but endothelin, nitric oxide (NO), thromboxane A₂, leukotrienes, interleukins 8 and 6 (IL-8, IL-6) and bradykinin are involved as well. In addition neutrophils, as a cellular factor, play a key role in the pathogenesis of acute renal failure in the sepsis syndrome.

Key words: Acute renal failure, Multiple organ dysfunction, Sepsis, Systemic inflammatory response

Βιβλιογραφία

- BONE RC, GROZDIN CJ, BALK RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997, 112:235–243
- DINARELLO CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997, 112(Suppl 6):321–329
- LYNN WA, COHEN J. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995, 20:143–158
- GROENEVELD AB. Pathogenesis of acute renal failure during sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9(Suppl 4):47–51
- KOHAN DE. Role of endothelin and tumour necrosis factor in the renal response to sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9(Suppl 4):73–77
- CHRISTMAN JW, HOLDEN EP, BLACKWELL TS. Strategies for blocking the systemic effects of cytokines in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1995, 23:955–963
- TOLINS JP, VERCELLOTTI GM, WILKOWSKE M, HA B, JACOB HS, RAIJ L. Role of platelet activating factor in endotoxemic acute renal failure in the male rat. *J Lab Clin Med* 1989, 113:316–324
- 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
- ALLOATTI G, MONTRUCCHIO G, MARIANO F, TETTA C, PAULIS R, MOREA M ET AL. Effect of platelet-activating factor (PAF) on human cardiac muscle. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986, 79:108–112
- SCHERF H, NIES AS, SCHWERSCHLAG U, HUGHES M, GERBER JG. Hemodynamic effects of platelet activating factor in the dog kidney *in vivo*. *Hypertension* 1986, 8:737–741
- BADR KF. Sepsis-associated renal vasoconstriction: potential targets for future therapy. *Am J Kidney Dis* 1992, 20:207–213
- CUMMING AD. Acute renal failure and sepsis: therapeutic approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9(Suppl 4):159–163
- LAURIAT S, LINAS SL. The role of neutrophils in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998, 18:498–504
- SCHWARTZ D, MENDONCA M, SCHWARTZ I, XIA Y, SATTRIANO J, WILSON CB ET AL. Inhibition of constitutive nitric oxide synthase (NOS) by nitric oxide generated by inducible NOS after lipopolysaccharide administration provokes renal dysfunction in rats. *J Clin Invest* 1997, 100:439–448
- SHULTZ PJ, RAIJ L. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 1992, 90:1718–1725
- LORTIE MJ, NOVOTNY WF, PETERSON OW, VALLON V, MALVEY K, MENDONCA M ET AL. Agmatine, a bioactive metabolite of arginine: production, degradation and functional effects in the kidney of the rat. *J Clin Invest* 1996, 97:413–420
- HIRATA Y, MITAKA C, SATO K, NAGURA T, TSUNODA Y, AMAHA K ET AL. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:1449–1453
- HORL WH, RIEGEL W. Cardiac depressants factors in renal disease. *Circulation* 1993, 87(Suppl IV):77–82
- LINAS SL, WHITTENBURG D, REPINE JE. Role of neutrophil derived oxidants and elastase in lipopolysaccharide-mediated renal injury. *Kidney Int* 1991, 39:618–623
- LINAS SL, WHITTENBURG D, PARSONS PE, REPINE JE. Ischemia increases neutrophil retention and worsens acute renal failure: role of oxygen metabolites and ICAM1. *Kidney Int* 1995, 48:1584–1591

Corresponding author:

C. Iatrou, 6 Themistokleous street, GR-153 42 Agia Paraskevi, Athens, Greece