



Μέρος 1 Βασική βιολογία και εντατική θεραπεία

Κεφάλαιο

1

Φλεγμονή

Chung Wai Chow και Gregory P. Downey

ΣΗΜΕΙΑ ΚΛΕΙΔΙΑ

- Η φλεγμονή είναι μία φυσιολογική λειτουργική απάντηση στη λοίμωξη και στη βλάβη και είναι ενσωματωμένη στην ομοιόσταση και στη λειτουργία του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος.
- Η κακή ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης που οδηγεί σε έκλυση της φλεγμονής αποτελεί ένα σύνθετο αίτιο οργανικής δυσλειτουργίας και ανεπάρκειας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.
- Η οξεία πνευμονική βλάβη (ΟΠΒ) και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) είναι πνευμονικές εκδηλώσεις της φλεγμονώδους οργανικής δυσλειτουργίας και της πολυοργανικής ανεπάρκειας, καταστάσεις που υποδηλώνουν ευρεία βλάβη του ενδοθηλίου.
- Η επιθηλιακή βλάβη με παράλληλη ανεπάρκεια του επιθηλιακού φραγμού και των λειτουργιών μεταφοράς ιόντων συμβάλλει στην αναπνευστική, νεφρική και γαστρεντερική δυσλειτουργία.
- Αν και οι έντονες ερευνητικές προσπάθειες έχουν αποδώσει μοριακές θεραπείες για την αντιμετώπιση της φλεγμονής, οι οποίες έχουν καταστεί αποτελεσματικές σε ζωικά μοντέλα με σήψη και ΟΠΒ, αυτές οι στρατηγικές, με την εξαίρεση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C για την αντιμετώπιση της σήψης, δεν έχουν καταδείξει ένα σαφές όφελος σε κλινικές δοκιμασίες ασθενών με σήψη, ΟΠΒ και ARDS. Η αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου, η υποστηρικτική φροντίδα και ο μηχανικός αερισμός με την χρήση μίας προστατευτικής στρατηγικής για τους πνεύμονες, αποτελούν τις αποτελεσματικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ελαχιστοποίηση της φλεγμονώδους πνευμονικής βλάβης.

Η φλεγμονή είναι μία φυσιολογική λειτουργική αντίδραση στη λοίμωξη ή στην ιστική βλάβη. Χαρακτηρίζεται από αγγειοδιαστολή, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και επιστράτευση φλεγμονωδών κυττάρων όπως ουδετερόφιλα, μακροφάγα και, σε μερικές περιπτώσεις, λεμφοκύτταρα. Αυτά τα φυσιολογικά γεγονότα, σε συνδυασμό με την απελευθέρωση κυτταροτοξικών, φλεγμονωδών και χημειοτακτικών μεσολαβητών, λειτουργούν με σκοπό τον περιορισμό, την κατα-

στροφή και την απομάκρυνση του παθογόνου ή του παράγοντα που εισβάλλει στον οργανισμό. Στα όψιμα στάδια της φλεγμονώδους απάντησης, κατά τα οποία ο στόχος είναι η διόρθωση του κατεστραμμένου ιστού, παρατηρούνται επιστράτευση και ενεργοποίηση μεσεγχυματικών κυττάρων και ινοβλαστών. Γενικά, οι εντοπισμένες φλεγμονώδεις απαντήσεις είναι αυτοπεριοριζόμενες και οδηγούν σε λύση της βλάβης. Ωστόσο, η έκβαση μίας ευρύτερης (συστηματικής) φλεγμονώδους απάντησης, εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των σημάτων που προάγουν και εκείνων που αντيمάχονται την ανάπτυξη φλεγμονής.

Η φλεγμονώδης απάντηση είναι συνήθως μίας σφικτά ρυθμιζόμενη διαδικασία η οποία συντονίζει τις μικροαγγειακές απαντήσεις με την διαδοχική ενεργοποίηση και επιστράτευση των διαφόρων λευκοκυττάρων και άλλων κυτταρικών πληθυσμών. Το παράδοξο είναι ότι, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως επί κατακλυσμιαίας λοίμωξης σε γενετικά προδιαθεμιμένους ξενιστές, αυτές οι ίδιες απαντήσεις μπορεί να είναι βλαπτικές και μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη του ξενιστή, όταν η δυσλειτουργία της φλεγμονώδους απάντησης οδηγεί σε επίταση και σε έκλυση της φλεγμονής. Κλινικά, αυτό εκδηλώνεται σαν πολυοργανική δυσλειτουργία, η οποία αν αφεθεί να εκδηλωθεί μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια, μία συνήθη διαταραχή, η οποία παρατηρείται σε περισσότερο από το 50% των ασθενών που εισάγονται σε χειρουργικές-παθολογικές μονάδες εντατικής θεραπείας.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η πρώιμη αντίδραση η οποία ακολουθεί μία λοίμωξη ή μία βλάβη είναι μία προσεκτικά ενорχηστρωμένη φλεγμονώδης απάντηση, στην οποία συμμετέχουν ενδοθηλιακά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί στην παραγωγή και την απελευθέρωση αγγειοενεργών υποστρωμάτων, κυτο-



κινών, χημειοκινών και κυτταροτοξικών μεσολαβητών. Ακόμα, τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένους αριθμούς μορίων συγκόλλησης στις πλασματικές τους μεμβράνες, όπως το ενδοκυττάριο μόριο συγκόλλησης-1 (ICAM-1) και η E-σελεκτίνη. Τα μόρια συγκόλλησης αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένες θέσεις σύνδεσης στα λευκοκύτταρα της κυκλοφορίας και, σε συνδυασμό με τοπικούς παρακρινείς μεσολαβητές όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) και η ιντερλευκίνη (IL)-8, διεγείρουν τόσο την συγκόλληση όσο και την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, διευκολύνοντας την μετακίνησή τους διαμέσου του ενδοθηλίου μέχρι τα σημεία της βλάβης και της φλεγμονής.

Ταυτόχρονα, υπάρχει παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη (APC). Υπάρχει επίσης ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος, η οποία οδηγεί σε παραγωγή επιπρόσθετων φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως θραυσμάτων συμπληρώματος (π.χ. C3a και C5a) και κινινών, και σε απελευθέρωση πρωτεασών που προέρχονται από τα λευκοκύτταρα (π.χ. ελαστάση και καθεψίνες) και πρωτεασών της αλληλουχίας της πήξης, όπως η θρομβίνη (βλέπε επίσης Κεφάλαια 50 και 51). Συνεργαζόμενα μεταξύ τους, τα συστήματα και οι μεσολαβητές αυτοί συμβάλουν στο μέγεθος και στην διάρκεια της φλεγμονώδους απάντησης.

Αν και η αρχική φλεγμονώδης απάντηση τείνει να παραμένει εντοπισμένη στην περιοχή της λοίμωξης και/ή της βλάβης και είναι αυτοπεριοριζόμενη, η παραγωγή και η απελευθέρωση διαλυτών φλεγμονωδών μεσολαβητών μπορεί να διασπαρεί εντός της κυκλοφορίας, οδηγώντας σε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS Πίνακας 1.1). Το SIRS χαρακτηρίζεται από υπερ- ή υποθερμία, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπόταση και λευκοκυττάρωση αλλά είναι μία σχετικά μη ειδική απάντηση και μπορεί να παρατηρηθεί σαν απάντηση σε μία ποικιλία λοιμωδών ή μη λοιμωδών αποτελεσμάτων. Όταν ένας λοιμώδης παράγοντας είναι υπεύθυνος για την έναρξη του SIRS, το σύνδρομο ονομάζεται σήψη. Το SIRS και η σήψη είναι φυσιολογικές λειτουργικές φλεγμονώδεις απαντήσεις στην βλάβη και στην λοίμωξη. Ωστόσο, όταν δεν ρυθμίζεται πια, η διαταραχή μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας (MODS Εικ. 1.1). Ανεξαρτήτως του αιτίου του αρχικού γεγονότος, η παθοφυσιολογία του MODS είναι μία αντανάκλαση μίας συνεχιζόμενης και μη περιοριζόμενης φλεγμονώδους απάντησης και συχνά συνοδεύεται από οξεία πνευμονική βλάβη και ARDS.

Πίνακας 1.1 Ορισμοί

SIRS (συστηματική φλεγμονώδης απάντηση)	Δύο ή περισσότερα από τα εξής: 1. Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$ 2. Ταχυκαρδία >90 σφύξεις ανά λεπτό 3. Αναπνευστικός ρυθμός >20 σφύξεις ανά λεπτό ή $\text{PaCO}_2 <32,25 \text{ mmHg}$ 4. Αριθμός λευκοκυττάρων $>12 \times 10^9/\text{λίτρο}$ ή $<4 \times 10^9/\text{λίτρο}$ ή $>10\%$ ανώριμων μορφών Απουσία βλάβης τελικού οργάνου
Σήψη	SIRS με καθορισμένη λοιμώδη αιτιολογία
MODS (σύνδρομο πολυοργανικής διαταραχής)	SIRS ή σήψη με συνδυασμό με δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων (νεφρική, ηπατική, καρδιακή, νευρολογική)
ΟΠΒ	1. Οξεία έναρξη 2. Αμφοτερόπλευρες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος 3. Πνευμονική αρτηριακή πίεση $\leq 18 \text{ mmHg}$ 4. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ αλλά >200
ARDS	1. Οξεία έναρξη 2. Αμφοτερόπλευρες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος 3. Πνευμονική αρτηριακή πίεση $\leq 18 \text{ mmHg}$ 4. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$

Συγκεκριμένες κυτταρικές απαντήσεις

Πολλοί διαφορετικοί κυτταρικοί πληθυσμοί ενεργοποιούνται κατά την φλεγμονώδη απάντηση (Πίνακας 1.2 και Εικ. 1.2 και 1.3). Η συμβολή κάποιων από τους μείζονες κυτταρικούς τύπους αναλύεται παρακάτω.

Κύτταρα ανοσίας (Πίνακας 1.3)

Ουδετερόφιλα (ΠΜΠ)

Η κύρια λειτουργία των ΠΜΠ στην ενδογενή ανοσολογική απάντηση –ο περιορισμός και η θανάτωση των εισβολέων μικροβιακών παθογόνων– επιτυγχάνεται μέσω μίας σειράς ταχέων και συντονισμένων απαντήσεων οι οποίες καταλήγουν στην φαγοκυττάρωση και στην θανάτωση των παθογόνων (Εικ. 1.4). Τα ΠΜΠ έχουν ένα ισχυρό αντιμικροβιακό οπλοστάσιο το οποίο περιλαμβάνει οξειδωτικές ρίζες, ισχυρές πρωτεϊνάσες και κατιονικά πεπτιδία.

Οι οξειδωτικές ρίζες, όπως το O_2^- και το H_2O_2 παράγονται από ένα πολυπαραγοντικό ένζυμο το οποίο ονομάζεται οξειδάση του φωσφορικού νικοτιναμιδοαδενινο-δινουκλεοτιδίου (NADPH) των φαγοκυττάρων. Τα κοκκία εντός του κυτταροπλάσματος των ΠΜΠ περιέχουν ισχυρά πρωτεολυτικά ένζυμα και κατιονικές πρωτεΐνες οι οποίες μπορούν να πέψουν μία ποικιλία μικροβιακών υποστρωμάτων. Αυτές οι ενώσεις απελευθερώνονται άμεσα εντός του φαγοσωμάτιου, δια-



μερισματοποιώντας τόσο το παθογόνο όσο και τα κυτταροτοξικά παράγωγα. Ωστόσο, σε παθολογικές καταστάσεις, αυτές οι ενώσεις απελευθερώνονται εντός του εξωκυττάριου χώρου και μπορεί να προκαλέσουν βλάβη των ιστών του ξενιστή.

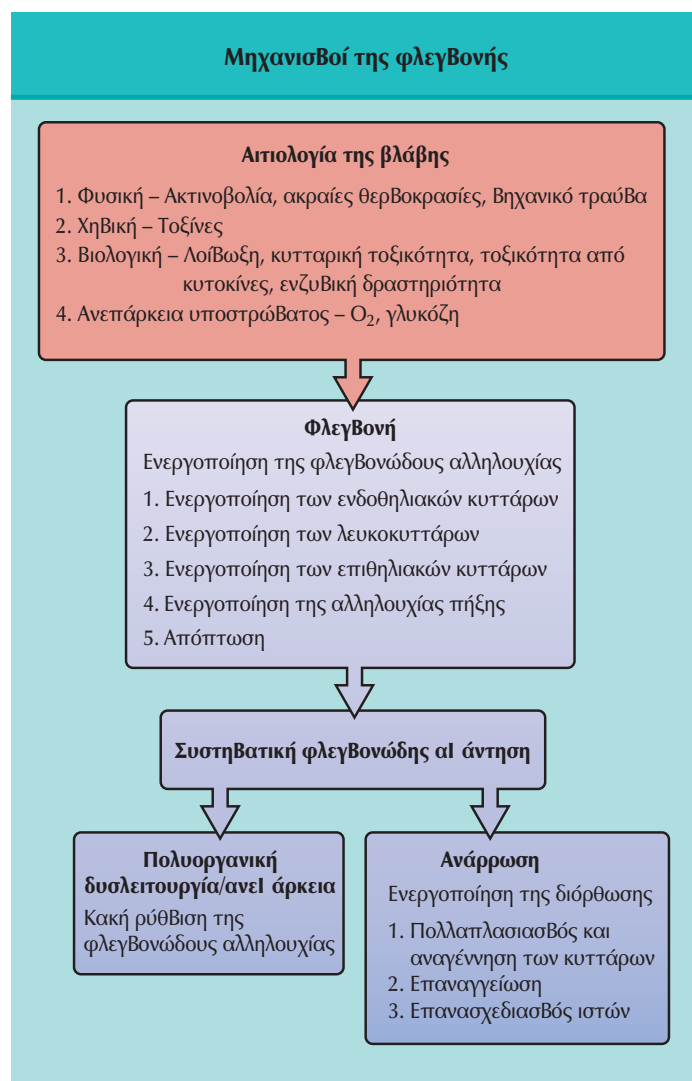
Μονοκύτταρα/μακροφάγα

Τα μακροφάγα, ένα βασικό συστατικό του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος, βρίσκονται εντός των διάμεσων ιστών και των βλεννογονικών επιφανειών σε όλο το σώμα. Αυτά λειτουργούν για την παροχή (1) συνε-

Πίνακας 1.2 Κύτταρα που προάγουν την φλεγμονώδη απάντηση

	Ανοσολογικά κύτταρα	Μη ανοσολογικά κύτταρα
Πρώιμη φάση	Μονοκύτταρα/μακροφάγα Ηωσινόφιλα Βασεόφιλα Ουδετερόφιλα Κύτταρα φυσικοί φονείς	Ενδοθηλιακά κύτταρα Επιθηλιακά κύτταρα
Ώριμη φάση	Λεμφοκύτταρα Δενδριτικά κύτταρα	Ενδοθηλιακά κύτταρα Επιθηλιακά κύτταρα Ινοβλάστες Μεσεγχυματικά κύτταρα

Μηχανισμοί της φλεγμονής



Εικόνα 1.1. Μηχανισμοί της φλεγμονής. Η ανάπτυξη τοπικής φλεγμονής και η επακόλουθη συστηματική φλεγμονώδης απάντηση είναι μία φυσιολογική απάντηση στην βλάβη και στην λοίμωξη. Η εξέλιξη της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης σε πολυοργανική δυσλειτουργία ή η λύση της φλεγμονής με ιστική διόρθωση και επανασχεδιασμό καθορίζεται από μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση παραγόντων του ξενιστή, το είδος και την ένταση του εκλυτικού αιτίου και άλλων υπεύθυνων παραγόντων.

χούς ανοσολογικής επαγρύπνησης, (2) ενορχήστρωσης της ανοσολογικής απάντησης και (3) μίας γέφυρας μεταξύ του ενδογενούς και του προσαρμοστικού σκέλους του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα μακροφάγα προέρχονται από μυελοειδή πρόδρομα κύτταρα στον μυελό των οστών, τον σπλήνα και το ήπαρ των εμβρύων. Τα πρόδρομα κύτταρα, τα οποία ονομάζονται μονοκύτταρα, αφήνουν τον αγγειακό χώρο σαν απάντηση στις χημειοκίνες ή άλλους ειδικούς για τους ιστούς παραγόντες εντοπισμού.

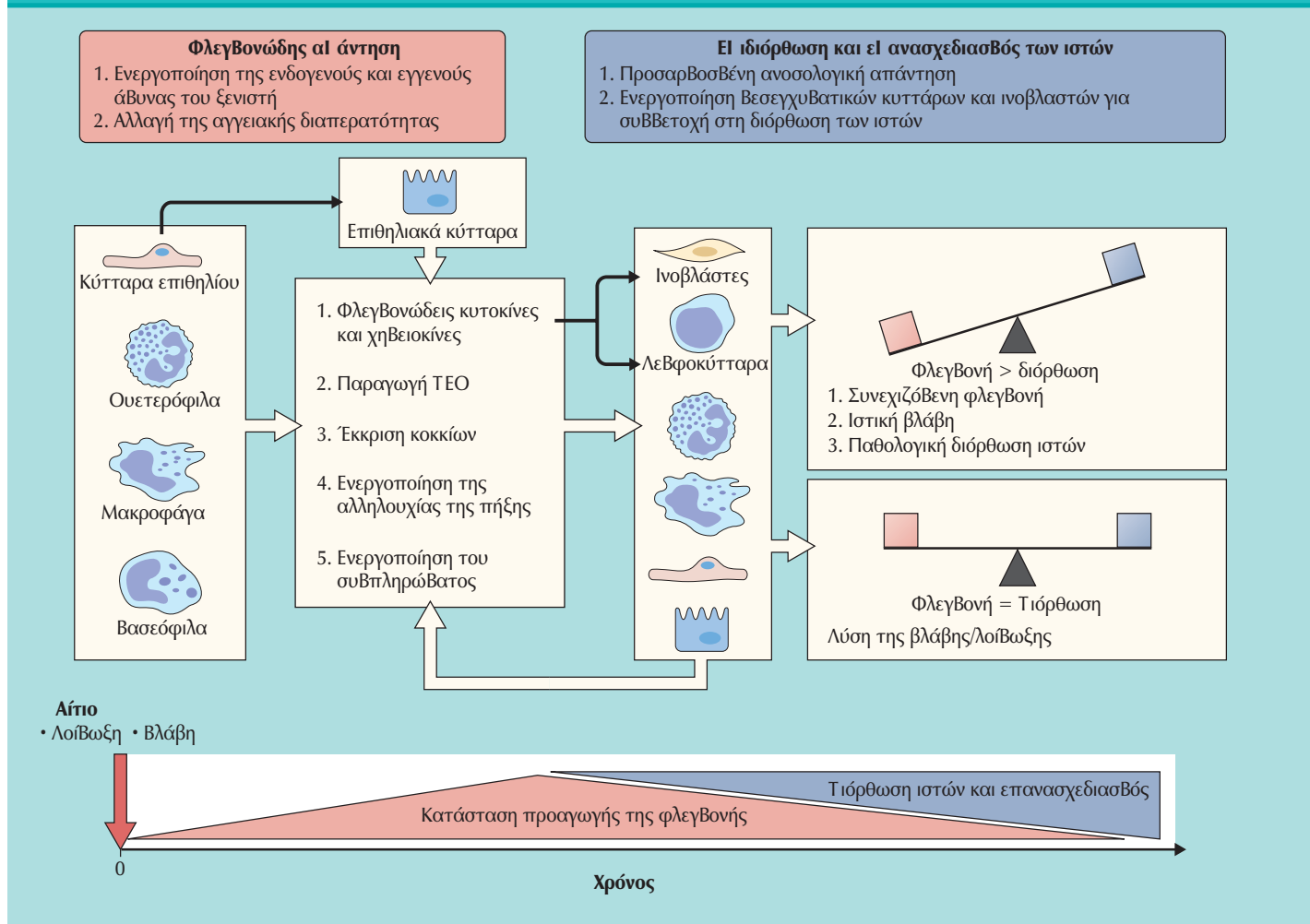
Το περιβάλλον εντός του οποίου μεταναστεύουν εκτεταμένα τα μονοκύτταρα/μακροφάγα επηρεάζει την λειτουργία των μακροφάγων, ώστε μακροφάγα τα οποία βρίσκονται σε διαφορετικούς ιστούς να εμφανίζουν και διαφορετικά σχήματα λειτουργικότητας. Με την έναρξη της φλεγμονώδους προσβολής του ιστού, αυτά τα ενδογενή μακροφάγα των ιστών μπορεί να συμβάλλουν στην ενδογενή ανοσολογική απάντηση με την σύνθεση και την απελευθέρωση μίας ποικιλίας φλεγμονωδών και δραστικών δραστηριοτήτων, το σχέδιο των οποίων ρυθμίζεται δραστικά από το μικροπεριβάλλον των διαφόρων ιστών.

Κατά τις πρώιμες φάσεις μίας απλής φλεγμονώδους απάντησης, τα μακροφάγα επιδεικνύουν φλεγμονώδεις και καταστρεπτικές για τους ιστούς δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένης και της απελευθέρωσης μεταλλοπρωτεϊνών και οξειδωτικών ριζών. Ακόμα, υποομάδες των μακροφάγων (δενδριτικά κύτταρα) λειτουργούν για την αναγνώριση, επεξεργασία και παρουσίαση των αντιγόνων στα κύτταρα του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος (λεμφοκύτταρα).

Καθώς η φλεγμονώδης απάντηση εξελίσσεται, τα μεταγενέστερα στάδια κυριαρχούνται από μακροφάγα τα οποία εμφανίζουν δραστηριότητες αναδόμησης



Χρονοδιάγραμμα της φλεγμονής και της εις ιδιόρθωσης των ιστών



Εικόνα 1.2. Χρονικό διάγραμμα της φλεγμονής και της ιστικής διόρθωσης. Η αρχική απάντηση η οποία ακολουθεί μία λοίμωξη ή μία βλάβη είναι μία φάση προαγωγής της φλεγμονής η οποία χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών και επιθηλιακών κυττάρων, ώστε να προαχθεί η καταστροφή και η απομάκρυνση του υπεύθυνου παθογόνου, του σωματιδιακού υλικού ή των ρυπαντών. Στα επόμενα στάδια, κυριαρχούν η λύση της φλεγμονής και η ιστική διόρθωση. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη προσαρμοστικής ανοσίας και ιστικής διόρθωσης και επανασχεδιασμού. Σε αυτό το στάδιο παρατηρείται ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών.

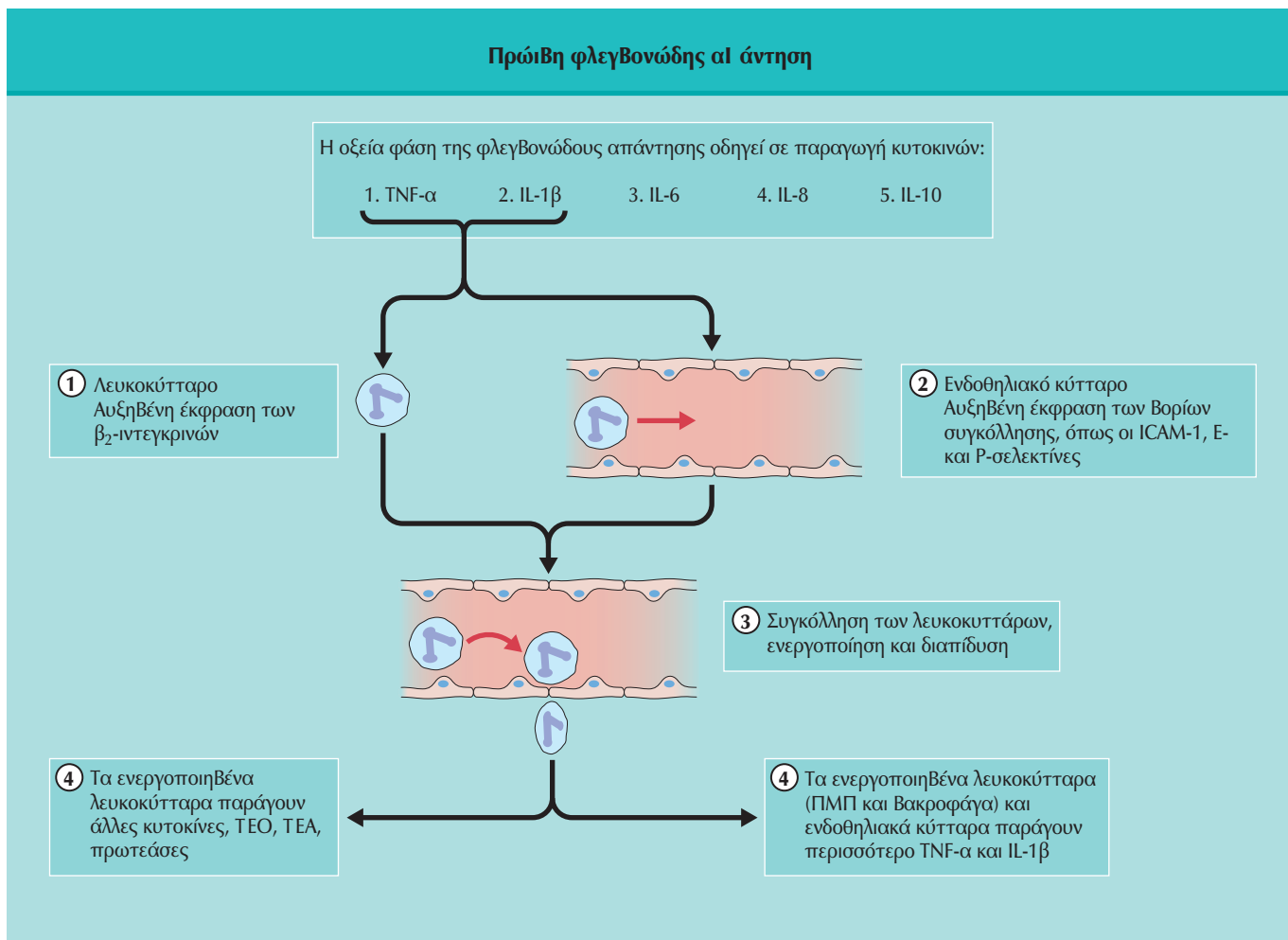
του ιστού. Το αν αυτοί οι δύο φαινότυποι αντιπροσωπεύουν δύο διακριτές, διαδοχικές κυτταρικές διηθήσεις ή μία απλή διήθηση η οποία προοδευτικά αλλάζει την λειτουργία της, έχει σημαντικές επιπτώσεις στον σχεδιασμό λογικών θεραπευτικών προσεγγίσεων νόσων, οι οποίες περιλαμβάνουν χρόνια φλεγμονή.

Βασεόφιλα

Τα βασεόφιλα είναι στοιχεία κλειδιά του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος και έχουν ονομαστεί οι «κεραίες» της ανοσολογικής απάντησης. Τα βασεόφιλα εντοπίζονται σε όλο το σώμα και βρίσκονται πολύ κοντά σε επιθηλιακές επιφάνειες, κοντά σε αιμοφόρα

αγγεία, νεύρα και αδένες, ευρισκόμενα έτσι σε στρατηγικές θέσεις για την ανίχνευση των εισβολέων παθογόνων. Επιπρόσθετα, τα βασεόφιλα εκφράζουν έναν αριθμό υποδοχέων οι οποίοι τους επιτρέπουν να αναγνωρίζουν τα διαφορετικά ερεθίσματα.

Σε ευαισθητοποιημένα άτομα, η IgE συνδέεται με τους υποδοχείς Fcε (FcεRI) στην επιφάνεια των βασεόφιλων και η σύνδεση του αντιγόνου στην συνδεδεμένη στην επιφάνεια IgE οδηγεί σε ενεργοποίηση των βασεόφιλων. Έτσι, πολλαπλά ερεθίσματα (ξένα αντιγόνα) μπορεί να ενεργοποιήσουν την ίδια ομάδα υποδοχέα. Ωστόσο, υπάρχει ειδικότητα σε αυτό το σύστημα λόγω των πολλαπλών οδών μεταβίβασης σήματος οι



Εικόνα 1.3. Πρώιμη φλεγμονώδης απάντηση. Η διάδοση της φλεγμονώδους αλληλουχίας επιτυγχάνεται ταχέως με γεγονότα μετάδοσης ή-ματος που προάγονται από τις πρώιμες φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιδιαίτερα τον TNF-α, την IL-1β και την IL-6. Αυτές ενεργοποιούν διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς προς την προαγωγή της συγκόλλησης και της επιστράτευσης λευκοκυττάρων. Αυτή η ενεργοποίηση περιλαμβάνει επαγωγή της έκφρασης και της ενεργοποίησης των β₂ ιντεγκρινών στα λευκοκύτταρα (1) και θετική ρύθμιση των μορίων συγκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα (2). Η επακόλουθη διαπίδυση των λευκοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου (3) οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων και στη διατήρηση της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτοκινών (4).

οποίες ενεργοποιούνται με διαφορετικό τρόπο, αναλόγως του μεγέθους του αντιγόνου και της εντόπισης, του αριθμού και του υποτύπου του υποδοχέα.

Επιπρόσθετα, τα ανθρώπινα βασεόφιλα εκφράζουν επίσης τους υποδοχείς δίκην διοδίων TLR-1, TLR-2, TLR-6 και TLR-4. Οι TLR είναι υποδοχείς αναγνώρισης σχήματος η οποίοι αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μοριακά σχήματα μικροοργανισμών. Η έκφραση των TLR, σε συνδυασμό με άλλους υποδοχείς, επιτρέπουν στο βασεόφιλο κύτταρο να αναγνωρίσει πολλά δυνητικά παθογόνα και να δημιουργήσει μία συγκεκριμένη απάντηση. Το σημαντικό είναι ότι το βασεόφιλο είναι ικανό να απελευθερώσουν πολλά ανοσορρυθμιστικά μόρια τα οποία διεγείρουν την φλεγμονή και την προσαρμοστική ανοσοποιητική απάντηση και μπορούν να πολώσουν τους

υποπληθυσμούς των Τ-λεμφοκυττάρων προς τους υποτύπους Th1 ή Th2. Τα παράγωγα των βασεόφιλων περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Προσχηματισμένους μεσολαβητές οι οποίοι σχετίζονται με κοκκία (λ.χ. ισταμίνη).
2. Μεσολαβητές οι οποίοι συντίθενται de novo (λ.χ. λευκοτριένιο C₄, PAF και προσταγλανδίνη D₂).
3. Μεγάλη ποικιλία κυτοκινών και χημειοκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης βήτα (TGF-β), της φλεγμονώδους πρωτεΐνης των μακροφάγων 1α (MIP-1α) και της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων-1 (MCP-1).



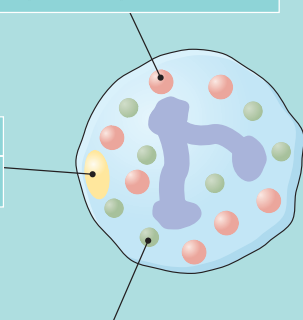
Πίνακας 1.3 Ρόλος των ανοσολογικών κυττάρων στην φλεγμονή

Ανοσολογικό κύτταρο	Κύριος ρόλος	Κύριοι ή μοναδικοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές
Ουδετερόφιλα	Θανάτωση και εξάλειψη εισβολέων μικροοργανισμών	Δραστικές ενώσεις οξυγόνου και αζώτου Πρωτεολυτικά ένζυμα και κατιονικές πρωτεΐνες TNF-α, IL-1β, IL-6
Μακροφάγα	Ανοσολογική επαγρύπνηση Θανάτωση και περιορισμός εισβολέων μικροοργανισμών Αφαίρεση σωματιδιακού υλικού Παρουσίαση του αντιγόνου	TNF-α, IL-1β, IL-6 TGF ICAM-1
Βασεόφιλα	Παρουσίαση του αντιγόνου «Κεραίες» της ανοσολογικής απάντησης	Δραστικές ενώσεις οξυγόνου και αζώτου Απελευθέρωση κοκκίων (που προάγεται μέσω υποδοχέων Fcε) TLR PAF, λευκοτριένια και προσταγλανδίνες IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF-α, VEGF, TGF-β, MIP-1α και MCP
Δενδριτικά κύτταρα Ηωσινόφιλα	Παρουσίαση του αντιγόνου Αλλεργική απάντηση Απομάκρυνση παρασίτων	TNF-α, IL-1β Κοκκία ειδικά για τα ηωσινόφιλα Κατιονικές πρωτεΐνες Μείζων βασική πρωτεΐνη Υπεροξειδάση ηωσινοφίλων Νευροτοξίνη που προέρχεται από τα ηωσινόφιλα Λιπιδικοί μεσολαβητές - λευκοτριένιο C4 και PAF

Παράγωγα I ροερχόβενια αΙ ό τα ουδετερόφιλα

Πρωτογενή κοκκία	
β- γλυκουρονιδάση	Λυσοζύβη
Καθειψίνες	Μυελοϋπεροξειδάση
ΑΒυντίνες	N-ακετυλ-β-γλυκοζαβινιδάση
Ελαστάση	Πρωτεΐνωση-3

NADPH Οξειδάση	
O_2^-	H_2O_2



Δευτερογενή κοκκία		
CD11b	Κολλαγονάση	Ηπαρινάση
CD66	Ζελατινάση	Λακτοφερρίνη
Κυτόχρωμα b588	hCAP-18	Λυσοζύβη
FMLP-R	Ισταβινάση	Πρωτεΐνη δέσμευσης βιταμίνης B12

Εικόνα 1.4. Προϊόντα των ουδετερόφιλων. Το O_2^- και το H_2O_2 παράγονται από ένα ένζυμο με πολλά συστατικά που ονομάζεται φαγοκυτταρική οξειδάση του NADPH, η οποία είναι μοναδική για τα ουδετερόφιλα (ΠΜΠ). Ακόμα, περιέχουν επίσης μοναδικά εκκριτικά κοκκία, τα οποία ονομάζονται πρωτοπαθή και δευτεροπαθή κοκκία, τα οποία περιέχουν ισχυρά πρωτεολυτικά ένζυμα και κατιονικές πρωτεΐνες, τα οποία μπορούν να πέψουν μία ποικιλία μικροβιακών υποστρωμάτων.

Εν περιλήψει, η στρατηγική εντόπιση των βασεόφιλων στο σώμα και η ποικιλία των υποδοχέων και των κυτοκινών υποδηλώνουν έναν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενδογενούς και της προσαρμοστικής ανοσίας.

Δενδριτικά κύτταρα

Τα δενδριτικά κύτταρα μπορούν να θεωρηθούν σαν συνδετικοί κρίκοι της ανοσολογικής απάντησης. Αυτά τα κύτταρα, τα οποία βρίσκονται εντός των ιστών, αναπτύσσονται in vivo από τα πρόδρομα κύτταρα του αιμοποιητικού. Τα δενδριτικά κύτταρα δεσμεύουν, ενθυλακώνουν και επεξεργάζονται τα αντιγόνα και στη συνέχεια τα παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους, συνδεδεμένα με μόρια των αντιγόνων των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLA), μαζί με άλλα αναγκαία σήματα ενεργοποίησης, οδηγώντας σε ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, μία κεντρική διαδικασία της προσαρμοστικής ανοσολογικής απάντησης.

Ηωσινόφιλα

Τα ηωσινόφιλα θεωρούνται κυρίως σαν κύτταρα προαγωγής των αλλεργικών απαντήσεων και της εξάλειψης των παρασίτων. Αυτά τα κύτταρα τα οποία προέρχονται από τον μυελό των οστών περιέχουν τέσσερις διακριτές κατιονικές πρωτεΐνες στα κοκκία τους:

1. Μείζων βασική πρωτεΐνη
2. Ηωσινοφιλική υπεροξειδάση



3. Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη
4. Νευροτοξίνη προερχόμενη από τα ηωσινόφιλα

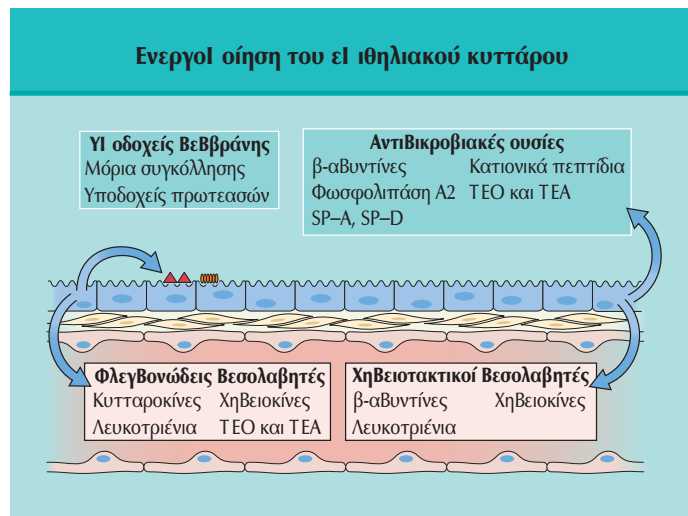
Κατά τη διάρκεια της αλλεργικής φλεγμονής, τα ηωσινόφιλα απελευθερώνουν περιεχόμενα των κοκκίων καθώς επίσης και φλεγμονώδεις μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων και λιπιδικών μεσολαβητών όπως το λευκοτριένιο C4 και ο PAF, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν δυσλειτουργία και καταστροφή άλλων κυττάρων.

Επιθηλιακά κύτταρα

Τα επιθηλιακά κύτταρα καλύπτουν όργανα τα οποία βρίσκονται σε συνεχή επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον, όπως ο πνεύμονας, οι νεφροί και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Αυτά τα κύτταρα έχουν πολλαπλούς ρόλους στην διατήρηση της ομοιοστασίας είναι κρίσιμα για την πρόσληψη ζωτικών μεταβολιτών (O_2 και θρεπτικά συστατικά), την απέκκριση των άχρηστων προϊόντων και για την διατήρηση κατάλληλης ομοιοστασίας υγρών και άλατος. Λόγω του ότι τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και του γαστρεντερικού σωλήνα βρίσκονται σε συνεχή επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον, υπόκεινται επίσης σε προσβολή, βλάβη και λοίμωξη με μία πληθώρα εισπνεόμενων ή καταπνόμενων υλικών και μικροοργανισμών.

Τα επιθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν ενεργά στην ρύθμιση της φλεγμονής και είναι ικανά να δημιουργούν μία ανοσολογική απάντηση μέσω της ενθυσιαστικής των οργανισμών και της έκκρισης κυτταροτοξικών και αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Τα επιθηλιακά κύτταρα επάγονται από μικροβιακά συστατικά, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες και από κυτοκίνες, όπως ο TNF- α και η IL-1 β , ώστε να εκφράσουν διάφορα γονιδιακά προϊόντα (μέσω των οδών σηματοδότησης NF- κ B και I κ B) οι οποίοι ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη απάντηση (Εικ. 1.5). Αυτοί περιλαμβάνουν

1. Κυτοκίνες όπως η IL-8, ο TNF- α και η IL-1 β
 2. Χημειοκίνες όπως η MIP-2, οι χημειοκίνες CXC, η MCP-1, ο IL-7 και ο IL-15.
 3. Μόρια νιτρικού οξειδίου και δραστικού αζώτου
 4. Μόρια συγκόλλησης, όπως οι β-ιντεγκρίνες και το ICAM-1
 5. TLR όπως ο TLR-2 και ο TLR-4.
 6. Υποδοχείς του TNF- α , ο TNFR-1 και ο TNFR-2
 7. Υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας και ο υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια
 8. Υποδοχείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
- Εκτός από αυτά τα μόρια, τα πνευμονικά επιθηλια-



Εικόνα 1.5. Ενεργοποίηση επιθηλιακών κυττάρων. Όταν ενεργοποιούνται, τα επιθηλιακά κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν φλεγμονώδεις και χημειοτακτικούς μεσολαβητές και προκαλούν επιφανειακή έκφραση των μορίων συγκόλλησης και των υποδοχέων πρωτεΐνης που οδηγεί σε ενεργοποίηση και σε επιστράτευση των λευκοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης/λοίμωξης. Επιπρόσθετα, τα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν έναν αριθμό διαλυτών αντιμικροβιακών ουσιών.

κά κύτταρα εκφράζουν έναν αριθμό αντιμικροβιακών μεσολαβητών οι οποίοι είναι μοναδικοί για τον πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένων των επιφανειακών πρωτεϊνών SP-A και SP-D (μέλη της οικογένειας των συλλεκτινών) και των β-αμυντινών (Πλαίσιο 1.1).

Η κακή ρύθμιση του πνευμονικού επιθηλίου σαν αποτέλεσμα της συστηματικής φλεγμονής οδηγεί σε εξάντληση του επιφανειακού παράγοντα και έκπτωση της μεταφοράς υγρών και ηλεκτρολυτών, οδηγώντας σε διάμεσο οίδημα και κυψελιδική δυσλειτουργία (Εικ. 1.6). Συχνά, οι θεραπευτικές στρατηγικές όπως ο μηχανικός αερισμός, οι οποίες έχουν σκοπό την βελτίωση της έκβασης του ασθενούς, μπορούν επίσης να προκαλέσουν έκλυση της φλεγμονώδους απάντησης λόγω μηχανικής βλάβης και δυνάμεων διάσχισης (Εικ. 1.7).

Ενδοθηλιακά κύτταρα

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση και την προώθηση της φλεγμονώδους απάντησης. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα ενισχύουν την έκφραση πολλών πρωτεϊνών οι οποίες εμπλέκονται σε διαφορετικές μεταβολικές οδούς οι οποίες συμβάλλουν στην φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων:

1. Δραστικές ουσίες αζώτου και οξυγόνου, όπως το νιτρικό οξείδιο, το υπεροξειδίο του νιτρώδους άλατος, η ρίζα του υπεροξειδίου (O_2^-) και το υπεροξειδίο του

**Πλαίσιο 1.1** Ανοσορρυθμιστικά μόρια τα οποία εκκρίνονται από κύτταρα του επιθηλίου των αεραγωγών**Φλεγμονώδεις μεσολαβητές**

Κυτταροκίνες
Χημειοκίνες
Λευκοτριένια
Καλπροτεκτίνη

Χημειοτακτικοί μεσολαβητές

LL-37/CAP-18
β-αμυντίνες
Χημειοκίνες
Λευκοτριένια

Αντιμικροβιακές ουσίες

β-αμυντίνες
LL-37/CAP-18
Λυσοζύμη
Λακτοφερρίνη
SLPI (εκκριτικός αναστολέας πρωτεΐνάσης των λευκοκυττάρων)
Ελαφίνη
Καλπροτεκτίνη
Φωσφολιπάση A2
SP-A, SP-D
Ανιοντικά πεπτιδία

υδρογόνου, τα οποία είναι κυτταροτοξικά για τους μικροοργανισμούς και τα κύτταρα.

- Φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNF-α, η IL-1β και η IL-6, καθώς επίσης και χημειοκίνες όπως η IL-8, η RANTES (ρυθμιζόμενη με την ενεργοποίηση, εκφραζόμενη στα φυσιολογικά T-λεμφοκύτταρα και εκκρινόμενη).
- Υποδοχείς κυτοκινών και χημειοκινών όπως ο TNFR-1 και ο IL-1R
- Μόρια συγκόλλησης, συμπεριλαμβανομένων των ICAM-1, ICAM-2, PECAM, VCAM-1, E-σελεκτίνης και P-σελεκτίνης, τα οποία έχουν διαφορετικές ειδικότητες για διαφορετικούς λευκοκυτταρικούς πληθυσμούς.
- TLR
- Παράγοντες προαγωγής της πήξης και υποδοχείς ενεργοποίησης των πρωτεασών.
- Πρωτεάσες
- Λευκοτριένια και προσταγλανδίνες
- Αυξητικοί παράγοντες όπως ο VEGF και ο TGF-β
- Αλλαγές του κυτταρικού σκελετού και των μεταξύνων των κυττάρων (συνδετικών) πρωτεϊνών που επιτρέπουν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων και αλλαγές της αγγειακής διαπερατότητας.

Απέχοντας μακριά του να χαρακτηριστούν σαν ένας

ομοιογενής πληθυσμός, υπάρχουν εκσεσημασμένες διαφορές στην δομή των ενδοθηλιακών κυττάρων, τον φαινότυπο της επιφανείας και το προφίλ της έκφρασης και της έκκρισης της πρωτεΐνης, αναλόγως της εντόπισης του αγγειακού υποστρώματος. Για παράδειγμα, το αγγειακό ενδοθήλιο των οργάνων όπως ο πνεύμονας, επιστρατεύουν κυρίως ουδετερόφιλα σε διαταραχές όπως η ΟΠΒ και το ARDS, ενώ η φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος οδηγεί σε ενεργοποίηση κυρίως λεμφοκυττάρων. Ακόμα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο οποίο η διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού απαιτεί στενό έλεγχο της μεταφοράς των υγρών και των πρωτεϊνών διαμέσου του ενδοθηλιακού υποστρώματος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν διαθέτουν θυρίδες.

Ινοβλάστες

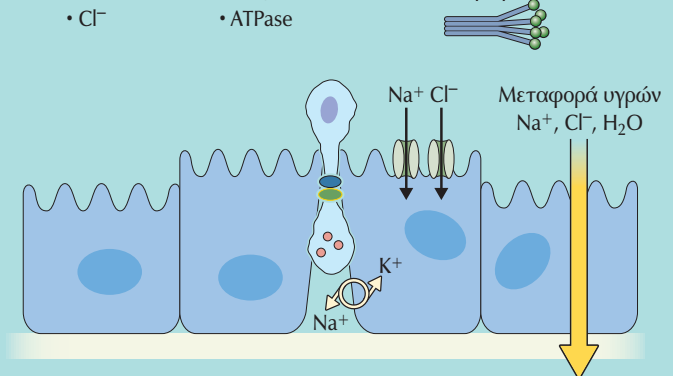
Οι ινοβλάστες θεωρούνται κλασσικά σαν δομικά κύτταρα και ότι απαντούν παθητικά σε εξωγενείς επιδράσεις. Αντίθετα, οι ινοβλάστες συμμετέχουν ενδογενώς στην ρύθμιση και την διάδοση των φλεγμονωδών διαταραχών. Οι πρωτεΐνες αποδόμησης του πλαισίου, όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του πλαισίου και οι κυτοκίνες όπως η IL-1 και ο TNF, εκφράζονται έντονα στους ινοβλάστες. Αντίθετα, οι ινοβλάστες συνθέτουν πρωτεΐνες του εξωκυττάρου πλαισίου, όπως το κολλαγόνο, το οποίο απαιτείται για την διόρθωση ιστού

Λειτουργική έκπτωση του επιθηλίου στην I νευροβική βλάβη

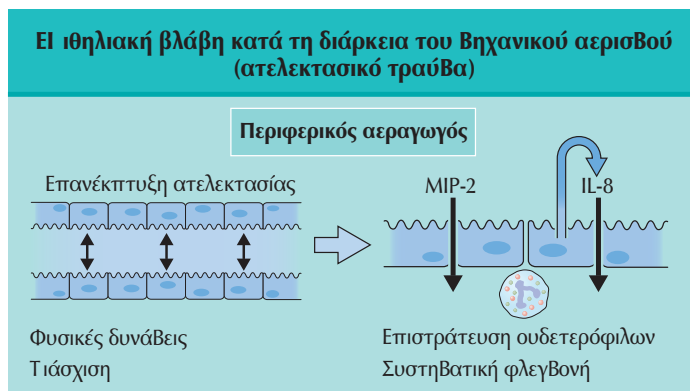
Τίτλοι ιόντων
• Na⁺
• Cl⁻

Αντλίες
• Na⁺/K⁺
• ATPase

Υδατοπορίνες
Επιφανειακός παράγοντας



Εικόνα 1.6. Λειτουργική έκπτωση του επιθηλίου στην πνευμονική βλάβη. Στην πνευμονική βλάβη, υπάρχει κακή ρύθμιση των διαύλων ιόντων, των υδατοπορινών και της αντλίας Na⁺/K⁺ ώστε η φυσιολογική αξονική μεταφορά του άλατος και του ύδατος μέσω του πνευμονικού επιθηλίου να υφίσταται έκπτωση. Υπάρχει επίσης εξάντληση του επιφανειακού παράγοντα, η οποία οδηγεί σε ατελεκτασία και σε διάμεσο οίδημα.



Εικόνα 1.7. Επιθηλιακή βλάβη κατά την διάρκεια μηχανικού αερισμού (ατελεκταστικό τραύμα). Κατά την διάρκεια μηχανικού αερισμού, η ατελεκτασία και η επακόλουθη επανέκταση των τελικών αεραγωγών προκαλεί σωματικό και αξονικό stress στα επιθηλιακά κύτταρα και τα ενεργοποιεί προς την πρόκληση MIP-2 και IL-8, οδηγώντας σε επιστράτευση λευκοκυττάρων και ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονής.

αλλά, αν τοποθετηθούν με παθολογικό τρόπο ή σε υπερβολική ποσότητα, συμβάλλουν στην οργανική δυσλειτουργία.

Φλεγμονώδεις μεσολαβητές

Κυτοκίνες

Οι κυτοκίνες είναι διαλυτές πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση και στην διάδοση της φλεγμονώδους απάντησης (Πίνακας 1.4). Έχοντας περιγραφεί αρχικά σαν προϊόντα των λεμφοκυττάρων, οι κυτοκίνες είναι σήμερα γνωστό ότι παράγονται και εκκρίνονται όχι μόνο από λευκοκύτταρα, αλλά επίσης και από μία ποικιλία κυτταρικών πληθυσμών, συμπεριλαμβανομένων ενδοθηλιακών κυττάρων, επιθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών. Η έκφραση και η έκκριση κυτοκινών ρυθμίζεται μεταγραφικά και μπορεί να ενισχυθεί γρήγορα μετά από την κυτταρική διέγερση.

Με τη σηματοδότηση μέσω γνωστικών υποδοχέων, οι κυτοκίνες ασκούν διακριτές απαντήσεις σε συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς, διεγείροντας κάποιους πληθυσμούς προς την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση, ενώ παράλληλα ασκούν μία ανασταλτική επίδραση σε άλλους κυτταρικούς τύπους. Με αυτόν τον τρόπο, οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της έντασης κι της διάρκειας της φλεγμονώδους απάντησης. Οι κυτοκίνες οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή, ιδιαίτερα κατά την πρώιμη φάση της προαγωγής της φλεγμονής, συμπεριλαμβάνουν τον TNF-α, την IL-1β, την IL-6 και την IL-8. Σημαντική αύξηση αυτών των κυ-

τοκινών παρατηρείται σε γενικευμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις και ιδιαίτερα σε gram-αρνητική σήψη.

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα αποτελούν την κύρια πηγή του TNF-α και της IL-1β κατά την κατάσταση προαγωγής της φλεγμονής. Πράγματι, οι IL-1β και TNF-α δρουν συνεργικά κατά την διάρκεια της φάσης προαγωγής της φλεγμονής ώστε να προκαλέσουν μία μεταγραφική ενεργοποίηση μίας ποικιλίας γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που κωδικοποιούν κυτοκίνες, χημειοκίνες, μόρια συγκόλλησης, πρωτεάσες και ένζυμα της μεταβολικής οδού της σύνθεσης προσταγλανδινών. Ασκούν την βιολογική τους δράση μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων: ο TNF-α μέσω των δύο υποδοχέων του, του TNFR1 και TNFR2, ενώ η IL-1β μεταδίδει τα σήματα της κυρίως μέσω του IL-1R1. Αυτοί οι υποδοχείς εκφράζονται σε διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς οι οποίοι περιλαμβάνουν λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες και οι οποίοι υπόκεινται σε ρύθμιση από μία ποικιλία κυτοκινών. Ακόμα περαιτέρω, υπάρχει διαφορετική έκφραση των υποδοχέων σε διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς, καθώς επίσης και σε διαφορετικά ιστικά υποστρώματα. Με αυτόν τον τρόπο, συγκεκριμένες κυτοκίνες ασκούν διαφορετικές επιδράσεις σε διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς.

Ο TNF-α προκαλεί μία πρώιμη και μία όψιμη απάντηση κατά την φλεγμονή. Κατά τα αρχικά στάδια της φλεγμονής, ο TNF-α προκαλεί μία πληθώρα σημάτων κατά την πορεία της αντίδρασης, τα οποία ενισχύουν την φλεγμονώδη απάντηση. Δρώντας στα μακροφάγα, στα λεμφοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα, ο TNF-α προκαλεί έκφραση των κυτοκινών, των χημειοκινών, των αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας με αποτέλεσμα την επιστράτευση αιμοποιητικών κυττάρων, ουδετερόφιλων, T-λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και μακροφάγων στις περιοχές λοίμωξης και βλάβης. Ο TNF-α ρυθμίζει επίσης αλλαγές της αγγειακής διαπερατότητας και του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, προκαλώντας την έκφραση των αγγειογόνων κυτοκινών, όπως ο VEGF και ο TGF-β και προκαλώντας επαγωγή του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του υποδοχέα του.

Σε μεταγενέστερα στάδια της φλεγμονώδους απάντησης, κατά τις οποίες κυριαρχούν ο επανασχεδιασμός και η επιδιόρθωση των ιστών, ο TNF-α εμφανίζει επίσης έναν ρυθμιστικό ρόλο ρυθμίζοντας σε σημαντικό βαθμό θετικά την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης του πλαισίου (MMP)-9, μίας κολλαγονάσης η οποία παίζει έναν μείζονα ρόλο στην αποδόμηση των ιστών και



Πίνακας 1.4 Κυτοκίνες, χημειοκίνες και οι λειτουργίες τους

Κυτοκίνη	Λειτουργία	Άλλοι κλινικοί ρόλοι
TNF-α	Προαγωγή της φλεγμονής Ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων στο ARDS	Συγγενής κυτοκίνη που απελευθερώνεται σαν αντίδραση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα
IL-1β	Προαγωγή της φλεγμονής Θετική ρύθμιση των μορίων συγκόλλησης στα λευκοκύτταρα, το ενδοθήλιο και το αναπνευστικό επιθήλιο	Μία από τις πρώτες κυτοκίνες που απελευθερώνονται σαν αντίδραση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα
IL-6	Προαγωγή της φλεγμονής Ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων Προαγωγή του πολλαπλασιασμού των μυελοειδών πρόδρομων κυττάρων Πρόκληση πυρεξίας Αντιδραστικό οξειάς φάσης	Τα επίπεδα της στην κυκλοφορία είναι δείκτης της βαρύτητας του ARDS διαφόρων αιτιολογιών
IL-10	Αντιφλεγμονώδης δράση Αναστολή απελευθέρωσης TNF-α, IL-1β και IL-6 από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα Διέγερση της παραγωγής IL-1ra και του διαλυτού υποδοχέα p75 του TNF	
GM-CSF	Λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων Πνευμονική άμυνα του ξενιστή Ομοιοστασία του επιφανειακού παράγοντα	Τα χαμηλά της επίπεδα στην κυκλοφορία συνοδεύονται από φτωχή πρόγνωση στην σήψη
PAF	Δρα μέσω υποδοχέων στα αιμοπετάλια, τα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα Αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα Επιστράτευση λευκοκυττάρων Όπλιση και πυροδότηση έκκρισης λευκοκυττάρων	
ICAM-1	Επιστράτευση και κατακράτηση λευκοκυττάρων	Αυξημένη κατά την φλεγμονή
C5a	Παράγωγο της κλασσικής και της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος Ισχυρή αναφυλακτική τοξίνη και χημειοταξία Δράση μέσω του C5aR Μπορεί να προάγει και να διακόπτει την φλεγμονή	
Ουσία P	Νευροπεπτίδιο το οποίο δρα μέσω του υποδοχέα του NK1R Προάγει την φλεγμονή και σχετίζεται με την ανάπτυξη πνευμονικής βλάβης	
Χημειοκίνες CC	Χημειοταξία και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων	
Χημειοκίνες CXC	Χημειοταξία και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων	

στην επούλωση των τραυμάτων. Ταυτόχρονα, ο TNF-α καταστέλλει την έκφραση του ανταγωνιστή της MMP-9, του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης-3.

Η IL-6 είναι μία άλλη κυτοκίνη προαγωγής της φλεγμονής η οποία παίζει έναν σημαντικό ρόλο κατά την πρώιμη φάση της φλεγμονής. Η παραγωγή της διεγείρεται από ενδοτοξίνη, TNF-α και IL-1β και ενισχύεται από την διέγερση των υποδοχέων ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (uPAR). Η IL-6 διεγείρει την σύνθεση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και προκαλεί πυρεξία. Ανεξαρτήτως του υποκείμενου αιτίου της φλεγμονής, τα υψηλά επίπεδα της IL-6 στην κυκλοφορία σχετίζονται με τη βαρύτητα του ARDS.

Η IL-10 είναι κυρίως μία αντι-φλεγμονώδης κυτοκίνη

η οποία δρα ρυθμίζοντας αρνητικά τα σήματα προαγωγής της φλεγμονής αναστέλλοντας την λεμφοκυτταρική και τη φαγοκυτταρική λειτουργία. Σε ζωικά μοντέλα της γενικευμένης σήψης, τα ποντίκια στα οποία η έκφραση της IL-10 έχει αδρανοποιηθεί, εμφάνισαν μεγαλύτερη πνευμονική βλάβη επί υψηλότερων επιπέδων έκφρασης TNF-α, IL-1α και IL-6 και αυξημένη εξαγωγή λευκοκυττάρων στους κυψελιδικούς χώρους. Σε ασθενείς με ARDS, οι χαμηλές συγκεντρώσεις IL-10 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα εμφανίζουν έντονη σχέση με θνησιμότητα.

Χημειοκίνες

Οι χημειοκίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες των 8-10 kDa οι οποίες, αν και δομικά συνδεδεμένες με τις κυτοκίνες,



διακρίνονται από αυτές σαν αποτέλεσμα της ικανότητάς τους να δεσμεύονται και να σηματοδοτούν τους υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνη G (βλέπε Πίνακα 1.5). Οι χημειοκίνες είναι τόσο χημειοτακτικοί όσο και κυτταρικοί παράγοντες ενεργοποίησης για τα λευκοκύτταρα και μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες:

1. Χημειοκίνες CC

Αυτές περιλαμβάνουν τις MCP-1, MIP-1α και τη RANTES.

Δρουν κυρίως στα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα, τα βασεόφιλα και τα ηωσινόφιλα.

2. Χημειοκίνες CXC

Αυτές διαφέρουν από τις χημειοκίνες CC από την παρουσία ενός μόνο αμινοξέος, του Χ, μεταξύ των δύο αμινοτελικών υπολειμμάτων κυστεΐνης (C).

Παραδείγματα των χημειοκινών CXC περιλαμβάνουν τα IL-8, GRO-α (ογκογονίδιο σχετικό με την ανάπτυξη-α) και NEA-78 (πεπτιδίο ενεργοποίησης ουδετερόφιλων προερχόμενο από το επιθήλιο).

Οι χημειοκίνες CXC δρουν κυρίως στα ουδετερόφιλα.

Οι υποδοχείς των χημειοκινών είναι δομικά συγγενείς διαμεμβράνικες πρωτεΐνες που έχουν εύρος επτά επιπέδων και οι οποίες μεταδίδουν τα σήματα τους μέσω ετεροτριμερών πρωτεϊνών G. Όπως και στις κυτοκίνες, το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των χημειοκινών οδηγεί σε διάφορες λειτουργικές απαντήσεις οι οποίες είναι ειδικές για το κύτταρο και για το ερέθισμα.

Η δεσμευτική ικανότητα των συγκεκριμένων υποδοχέων των χημειοκινών καθορίζεται από μία περιοχή του αμινοτελικού άκρου της πρωτεΐνης. Μερικοί υποδοχείς είναι εξαιρετικά ειδικοί, ενώ άλλοι δεσμεύουν πολλαπλές χημειοκίνες τόσο της οικογένειας CC όσο και της οικογένειας CXC. Η διαφορική ρύθμιση και έκφραση του υποδοχέα των χημειοκινών στους διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους παίζει έναν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του βιολογικού αποτελέσματος της ενεργοποίησης των χημειοκινών.

Αυξητικοί παράγοντες

Οι διάφοροι αυξητικοί παράγοντες παράγονται επίσης κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους απάντησης (Πίνακας 1.5). Γενικά, αυτοί παράγονται στα όψιμα στάδια της φλεγμονής και ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση, τη διόρθωση των ιστών και την αγγειογένεση.

ΑΙΔΙΟΛΟΓΙΑ

Η φλεγμονή είναι μία φυσιολογική απάντηση στην ιστική βλάβη. Το αν η φλεγμονή θα παραμείνει εντοπισμένη και αυτοπεριοριζόμενη ή το αν η σήψη θα εξελιχθεί σε MODS με συνοδό ΟΠΒ και ARDS, είναι το αποτέλεσμα μίας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ του συγκεκριμένου εκλυτικού αιτίου, της έντασης και της διάρκειας της, του γενετικού υποστρώματος του ξενιστή, της παρουσίας άλλων παθολογικών καταστάσεων και των καταπραΰντικών συνθηκών οι οποίες όλες αλληλεπιδρούν ώστε να καθορίσουν το μέγεθος της φλεγμονώδους απάντησης (βλέπε Εικ. 1.1). Σε πολλές περιπτώσεις, σε ασθενείς οι οποίοι εισάγονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας, το κύριο αίτιο το οποίο οδηγεί σε εισαγωγή στην μονάδα εντατικής θεραπείας είναι προφανές. Ωστόσο, μία συστηματική προσέγγιση της αναγνώρισης του υποκείμενου αιτίου ή αιτιών που συμβάλλουν στην φλεγμονώδη κατάσταση, θα καθοδηγήσει την θεραπεία και θα προσφέρει προγνωστική αξία.

Έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά συστήματα ταξινόμησης για να περιγραφεί η διαφορική διάγνωση συγκεκριμένων αιτιών. Μία προσέγγιση στην αιτιολογία της φλεγμονής, το SIRS και το MODS περιγράφονται στον Πίνακα 1.6.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κλινικές

Όταν η φλεγμονή είναι εντοπισμένη, συνήθως υπάρχουν τα κλασσικά σημεία της ερυθρότητας (*rubor*), του οιδήματος (*tumor*), της θερμότητας (*calor*), του άλγους

Πίνακας 1.5 Αυξητικοί παράγοντες και λειτουργίες

Αυξητικός παράγοντας	Λειτουργία
VEGF	Ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας Επαγωγή του πολλαπλασιασμού των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων Θετική ρύθμιση της έκφρασης του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και του πλασμινογόνου της ουροκινάσης.
IGF-1	Προαγωγή της ίνωσης Παραγωγή από μακροφάγα
TGF-β	Μεσοληβητής της ιστικής διόρθωσης και της ίνωσης Ρυθμίζει την ανάπτυξη, τον θάνατο και την απόπτωση· την διαφοροποίηση των κυττάρων και την σύνθεση του εξωκυτταρικού πλαισίου Επαγωγή της αγγειογένεσης Ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των μεσεγγυματικών κυττάρων
KGF	Ειδικός για τα επιθηλιακά κύτταρα Προαγωγή της φλεγμονής και της ίνωσης
HGF	Προαγωγή της φλεγμονής και της ίνωσης



Πίνακας 1.6 Αίτια φλεγμονής

Εξωγενή αίτια	
Λοιμώξεις	Ιοί, μικρόβια, άτυπα βακτήρια, μύκητες, παράσιτα, ρίσιος, άλλα
Αλλεργιογόνα	Εισπνεόμενα, καταπινόμενα, τοπικά
Χημικά	Εισπνεόμενα, καταπινόμενα, τοπικά, φάρμακα
Αέρια	Περιβαλλοντική έκθεση, επαγγελματικές βλάβες
Εγκαύματα	
Τραύμα	Ατυχήματα και ιατρογενή Διατιτραίνουσες και αμβλείες κακώσεις
Ακτινοβολία	
Υπο-/υπερθερμία	
Ενδογενή αίτια	
Αυτοάνοσες νόσοι	Πρωτοπαθής εκδήλωση οξέων παροξύνσεων μία ληθαργικής νόσου
Διαταραχές της πήξης	Ενδογενείς: δρεπανοκυτταρική αναιμία, καταστάσεις υπερβολικής πηκτικότητας, θρομβοεμβολική νόσος Ιατρογενείς: πολλαπλές μεταγγίσεις, καρδιοπνευμονική παράκαμψη, αιμοκάθαρση κ.α.
Καταστάσεις μεταβολικής ανισορροπίας	Υποξία, υπο- και υπεργλυκαιμία, δηλητηρίαση από αλκοόλη (αιθανόλη, μεθανόλη), ραβδομυόλυση, υπερβολική δόση ναρκωτικών, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

(*dolor*) και της απώλειας της λειτουργικότητας (*functio laesa*). Καθώς η φλεγμονή εξελίσσεται σε SIRS, ο ασθενής θα αναπτύξει και συστηματικά συμπτώματα και σημεία, όπως πυρετό, ρίγος, εφίδρωση, ταχύπνοια, υπέρπνοια και ταχυκαρδία. Μπορεί να εμφανιστεί υπόταση και αυτή μπορεί να καταστεί ακόμα εντονότερη καθώς επιδεινώνεται η πολυοργανική δυσλειτουργία. Αναλόγως του υποκείμενου αίτιου της φλεγμονώδους απάντησης, θα εμφανιστούν και άλλα σημεία και συμπτώματα.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες να είναι διαγνωστικές για την ίδια την φλεγμονή, αν και κάποιες φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως οι αυτοάνοσες διαταραχές, σχετίζονται με τη παρουσία συγκεκριμένων δεικτών στην κυκλοφορία (π.χ. αντιπηκτικών αντισωμάτων). Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση συνοδεύεται από λευκοκυττάρωση και την παρουσία ανώριμων (ή ταινιωτών) ουδετερόφιλων λόγω της επιστράτευσης τόσο ώριμων όσο και ανώριμων πρόδρομων κυττάρων από τον μυελό των οστών προς την κυκλοφορία. Αυτά τα κύτταρα καθιζάνουν στα μικροαγγεία της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας και μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεια της ΟΠΒ/ARDS και της πολυοργανικής ανεπάρκειας.

Συχνά παρατηρείται μεταβολική οξέωση και αποτελεί μία αντανάκλαση της ανεπαρκούς αιμάτωσης των ιστών στο μικροαγγειακό επίπεδο. Αν και παρατηρείται αύξηση των διαφόρων κυτοκινών και χημειοκινών κατά τη φλεγμονή και μπορεί να είναι ενδεικτική της βαρύτητας της φλεγμονής, αυτές οι εξετάσεις παραμένουν κυρίως στον χώρο της έρευνας και δεν προσφέρουν συγκεκριμένη καθοδήγηση στην αντιμετώπιση του ασθενούς.

Μία συστηματική προσέγγιση του υποκείμενου αιτίου, όπως μία λεπτομερή έρευνα για λοίμωξη και για άλλα δυνητικά αίτια στην λίστα της διαφορικής διάγνωσης, είναι η χρησιμότερη στρατηγική για την ανάπτυξη ενός σχεδίου αντιμετώπισης ασθενών με ενδείξεις φλεγμονής.

Ακτινογραφικές

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες ακτινογραφικές εκδηλώσεις για την φλεγμονή. Η εκδήλωση θα διαφέρει σημαντικά, αναλόγως της αιτιολογίας. Ωστόσο, όταν αναπτυχθεί MODS που σχετίζεται με ΟΠΒ και ARDS, παρατηρούνται χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στην ακτινογραφία θώρακος, με διάχυτες, αμφοτερόπλευρες διηθήσεις.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της φλεγμονής τίθεται επί του κατάλληλου κλινικού πλαισίου λοίμωξης ή βλάβης. Συγκεκριμένοι ορισμοί των κλινικών συνδρόμων αναφέρονται στον Πίνακα 1.1.

ΑΝΔΙΜΕΔΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση του ασθενούς με φλεγμονή θα εξαρτηθεί από την πηγή, την έκταση και την βαρύτητα της φλεγμονώδους απάντησης. Μία γενική προσέγγιση περιγράφεται ως ακολούθως:

1. Αντιμετωπίστε το υποκείμενο αίτιο. Αν μπορεί να αναγνωριστεί πηγή ή αιτιολογία όπως μία λοίμωξη, αντιμετωπίστε το με κατάλληλα αντιβιοτικά, χειρουργική παροχέτευση ή διόρθωση.
2. Αναστρέψτε τυχόν μεταβολικές ανωμαλίες. Αντικαταστήστε υγρά και ηλεκτρολύτες και παρέχετε θρεπτικά συστατικά, όπως γλυκόζη.
3. Διατηρήστε επαρκή πίεση αίματος χρησιμοποιώντας υγρά, κολλοειδή και, αν είναι αναγκαίο, αγγειοσυσπαστικά.
4. Διατηρήστε καλή οξυγόνωση ιστών με αναπνευστική υποστήριξη αναλόγως των αναγκών.



5. Διατηρήστε επαρκή θρέψη με τη χρήση εντερικής ή παρεντερικής σίτισης.
6. Προλάβετε τις ιατρογενείς επιπλοκές προλαμβάνοντας την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και αρχίζοντας μέτρα ελέγχου λοίμωξης ώστε να προλάβετε τις νοσοκομειακές λοιμώξεις.

Σε πολλές περιπτώσεις στις οποίες ο ασθενής έχει αναπτύξει πολυοργανική δυσλειτουργία, η αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου και η καλή υποστηρικτική αγωγή δεν είναι επαρκή για να διακοπεί η υπερβολική φλεγμονώδης απάντηση και η συνοδός ιστική βλάβη που προκαλείται από την φλεγμονή. Κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, έχουν καταστεί διαθέσιμες διάφορες θεραπευτικές επιλογές που στρέφονται προς την ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης. Γενικά, αυτά τα φάρμακα στοχεύουν προς συγκεκριμένες φλεγμονώδεις οδούς ή μεσολαβητές, σε μία προσπάθεια να ρυθμιστεί αρνητικά η φλεγμονώδης αντίδραση. Αν και πολλά από αυτά τα φάρμακα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά σε *in vitro* και σε ζωικά μοντέλα σήψης, λίγα από αυτά έχουν δείξει ωφέλιμα αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμασίες. Μία λίστα των σημερινών διαθέσιμων ειδικών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων φαίνεται στον Πίνακα 1.7. Εκείνα τα οποία έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμασίες αναλύονται εδώ.

Στεροειδή

Δικαιολόγηση και έκβαση

Τα γλυκοκορτικοειδή (κορτικοστεροειδή) έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις δράσεις και έχουν έναν σημαντικό θεραπευτικό ρόλο στην αντιμετώπιση διαφόρων φλεγμονωδών νόσων. Ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση της σήψης και του σηπτικού shock έχει εκτιμηθεί εκτεταμένα και, πράγματι, επανεκτιμήθηκε κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Τα γλυκοκορτικοειδή πιστευόταν αρχικά ότι είναι ευεργετικά στην αντιμετώπιση του σηπτικού shock, αλλά οι επακόλουθες κλινικές δοκιμασίες που διενεργήθηκαν από την δεκαετία του '50 μέχρι την σημερινή εποχή έχουν δείξει ότι οι υψηλές δόσεις στεροειδών δεν έχουν καμία επίδραση (και, σε μερικές δοκιμασίες, έχουν και βλαπτική επίδραση) στην επιβίωση των ασθενών με σήψη. Ωστόσο, οι φυσιολογικές δόσεις (οι οποίες είναι ισοδύναμες με 200-300 mg υδροκορτιζόνης ημερησίως) που χορηγούνται εντός 5-7 ημερών με προσδευτική ελάττωση, επέφεραν σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με shock που εξαρτιόταν από αγγειοσυσπαστικά (Minneci και συν., 2004) και θα πρέπει να χορηγούνται σε αυτό το κλινικό πλαίσιο.

Πίνακας 1.7 Αντιμετώπιση

Ειδική αντιμετώπιση	Αντιβιοτικά Υποκατάσταση υγρών και κολλοειδών Διουρητικά
Αντιφλεγμονώδης αντιμετώπιση	Μη στεροειδή Στεροειδή Θεραπεία υποκατάστασης Επιφανειακός παράγοντας N-ακετυλοκυστεΐνη/αντιοξειδωτικά Νιτρικό οξείδιο Βιολογικές ουσίες Αντικυτοκίνες Anti-IL2 Ανταγωνιστές του υποδοχέα της IL-1 Πρωτεΐνη τήξης του υποδοχέα του TNF Anti-TNF Anti-IgE Αντιθρομβίνη Ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση C Ανταγωνιστές των λευκοτριενίων GM-CSF Anti-PAF
Υποστηρικτική αντιμετώπιση	Αερισμός Θρέψη Προφύλαξη από ΕΤΒΦΘ

Υποξείδιο του αζώτου

Δικαιολόγηση και έκβαση

Η εξωγενής χορήγηση εισπνεόμενου υποξειδίου του αζώτου (NO) είναι μία κλινικά αποτελεσματική θεραπεία στην αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας έχει αφήσει πολλές υποσχέσεις για την βελτίωση της πνευμονικής υπέρτασης σε διάφορα κλινικά πλαίσια, τα οποία περιλαμβάνουν ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση, μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμονική καρδιά. Έχει προταθεί ότι το NO, το οποίο δρα σαν εκλεκτικό αγγειοδιασταλτικό των πνευμονικών αγγείων, θα ήταν μία αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος στο πλαίσιο της ΟΠΒ και του ARDS, μέσω της βελτίωσης της αναντιστοιχίας αερισμού - αιμάτωσης, της υποξαιμίας και της πνευμονικής υπέρτασης. Ωστόσο, σε τρεις μεγάλες κλινικές δοκιμασίες ασθενών με ΟΠΒ και ARDS, το εισπνεόμενο NO απέτυχε να καταδείξει τυχόν κλινικό όφελος. Σε αυτές τις δοκιμασίες, παρατηρήθηκε μία παροδική βελτίωση της οξυγόνωσης και αυτό αφήνει ανοιχτή την πιθανότητα το NO να παίζει κάποιο ρόλο σαν διασωστική θεραπευτική μέθοδος σε ασθενείς με ARDS και βαριά και ανθεκτική υποξαιμία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για να υποστηριχθεί η χρήση NO σε αυτό το πλαίσιο.



Θεραπείες αντι-TNF

Δικαιολόγηση

Ο TNF-α είναι μία σημαντική κυτοκίνη η οποία συντίθεται ταχέως και απελευθερώνεται κατά τα πρώιμα στάδια της φλεγμονής. Αυτή η κεντρικής σημασίας κυτοκίνη παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην διάδοση της φλεγμονώδους αλληλουχίας μέσω του ρόλου τους στην ενεργοποίηση των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων, καθώς επίσης και των ενδοθηλιακών και των επιθηλιακών κυττάρων. Εκσεσημασμένα αυξημένα επίπεδα TNF-α παρατηρούνται σε μία ποικιλία φλεγμονωδών νόσων και τα επίπεδα του TNF-α στον ορό συσχετίζονται με την έκβαση του ασθενούς. Οι αρχικές μελέτες γενικευμένης σήψης σε ζωικά μοντέλα αποκάλυψαν ότι οι αντι-TNF θεραπείες βελτίωσαν σημαντικά τη θνησιμότητα.

Έκβαση

Έχουν διενεργηθεί κλινικές δοκιμασίες της θεραπείας η οποία στρέφεται έναντι των αυξημένων επιπέδων του TNF σε ασθενείς με σήψη. Υπάρχουν δύο διαθέσιμα αντι-TNF προϊόντα. Το ένα είναι μία διαλυτή πρωτεΐνη τήξης του υποδοχέα p55-TNF (η οποία ονομάζεται επίσης και p55-IgG ή λενερσέπτ), η οποία συνδέεται με τον TNF-α πριν μπορέσει να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς TNF στα κύτταρα στόχους. Το δεύτερο είναι ένα θραύσμα F(ab)2 ενός μονοκλωνικού αντισώματος του ποντικού (αφελιμομάβη), το οποίο συνδέεται με τον ανθρώπινο TNF-α με υψηλή ειδικότητα και συνάφεια. Και τα δύο προϊόντα έχει αποδειχθεί ότι εξουδετερώνουν τις βιολογικές επιδράσεις της TNF-α in vivo και in vitro και χορηγούνται σαν ενδοφλέβια έγχυση. Μία τυχαioποιημένη, ελεγχόμενη με placebo κλινική δοκιμασία ασθενών με βαριά σήψη συνέκρινε την έκβαση 87 ασθενών οι οποίοι έλαβαν μία απλή δόση λενερσέπτης σε θεραπευτική δόση 0,083 mg/kg με την έκβαση 78 ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν μόνο με placebo (Pittet και συν., 1999). Η έκβαση των ασθενών την ημέρα 28 αποκάλυψε ότι η ομάδα αντιμετώπισης είχε μία συνολική χαμηλή θνησιμότητα (ελάττωση κατά 36%) με μία τάση προς μικρότερη παραμονή στην εντατική θεραπεία και περισσότερες ημέρες ελεύθερες ARDS και άλλης οργάνικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, καμία από αυτές τις εκβάσεις, δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Οι κλινικές δοκιμασίες με το μονοκλωνικό αντίσωμα αφελιμομάβη σε ασθενείς με σήψη απέδωσαν παρόμοια αποτελέσματα. Αρχικές κλινικές δοκιμασίες ανοικτής ετικέτας φάσης 2 (Reinhart και συν, 1996), υποδήλωσαν ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα IL-6 στον

ορό (π.χ. εκείνοι με υπερφλεγμονώδη απάντηση) μπορεί να ωφεληθούν από την αφελιμομάβη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Μία επακόλουθη διπλή-τυφλή, τυχαioποιημένη, ελεγχόμενη με placebo πολυκεντρική δοκιμασία χρησιμοποίησε μόνο ασθενείς με σήψη και υψηλά επίπεδα IL-6 (1000 pg/mL) (Reinhart και συν, 2001). Ένα σύνολο 222 ασθενών έλαβε placebo και 224 από αυτούς αντιμετωπίστηκαν με αφελιμομάβη σε δοσολογία 1 mg/kg τρεις ημερησίως επί 3 ημέρες. Η ανάλυση μετά από 28 ημέρες δεν αποκάλυψε κάποιες σημαντικές διαφορές στην έκβαση των ασθενών, αν και υπήρχε μία τάση ελάττωσης της θνησιμότητας (54% έναντι 57,7%) και μία πρωιμότερη λύση της οργάνικής δυσλειτουργίας στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Αν συνυπολογιστούν, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι αντι-TNF θεραπείες δεν είναι ωφέλιμες στην αντιμετώπιση των ασθενών με σήψη και MODS.

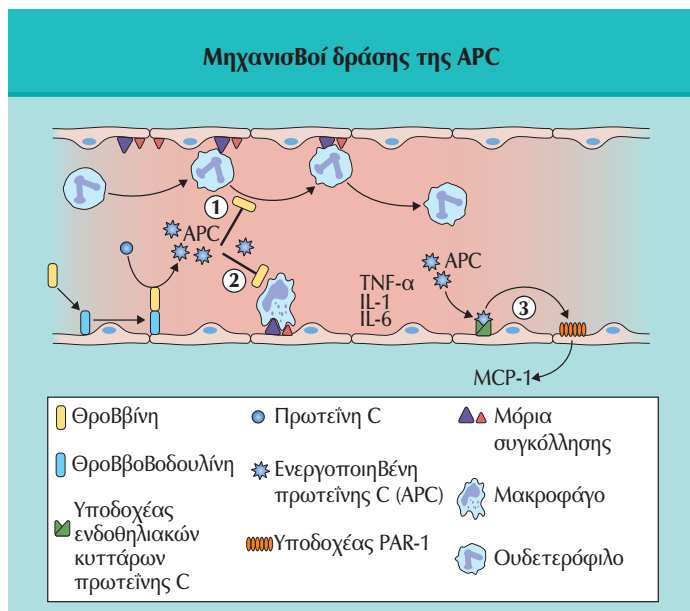
Ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση C [δρотреκογίνη-α (ενεργοποιημένη)]

Δικαιολόγηση

Κατά την διάρκεια της πρώιμης φάσης προαγωγής της φλεγμονής, όταν παρατηρούνται σημαντικές αυξήσεις των TNF-α, IL-1β και IL-6, υπάρχει ταυτόχρονη ενεργοποίηση της αντίδρασης καταρράκτη με παραγωγή ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC). Η APC είναι μία ενδογενής αντιπηκτική πρωτεΐνη η οποία προκαλείται από την δράση θρομβίνης-θρομβομοδουλίνης πάνω στην πρόδρομη ουσία της, την πρωτεΐνη C. Το σημαντικό είναι ότι η APC έχει έναν αριθμό αντιφλεγμονωδών δραστηριοτήτων, οι οποίες φαίνονται ότι είναι σημαντικές για τον περιορισμό της έκτασης της φλεγμονής και της ιστικής βλάβης που προκαλείται από την φλεγμονή (Εικ. 1.8), στις οποίες περιλαμβάνονται οι ακόλουθες:

1. Αναστολή της παραγωγής TNF-α, IL-1 και IL-6 από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα.
2. Σύνδεση με τις ενδοθηλιακές σελεκτίνες και επομένως αναστολή της συγκόλλησης και της επιστράτευσης των λευκοκυττάρων.
3. Περιορισμός της παραγωγής θρομβίνης από τους απενεργοποιητικούς παράγοντες Va και VIIIa
4. Δράση μέσω του συνυποδοχέα ενδοθηλιακή πρωτεΐνη C, προς την ενεργοποίηση του υποδοχέα PAR-1, οδηγώντας σε παραγωγή της κυτταροπροστατευτικής χημειοκίνης MCP-1.

Κατά τη σήψη, η παραγωγή της APC εκπίπτει, εν μέρει λόγω της αρνητικής ρύθμισης της θρομβομοδουλίνης από φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Στη πλειονότητα των ασθενών με σήψη, παρατηρούνται ελαττωμένα επίπεδα APC και φαίνεται ότι συσχετίζονται με αυξη-



Εικόνα 1.8. Μηχανισμοί της δραστηριότητας της APC. Η APC ρυθμίζει αρνητικά την φλεγμονώδη απάντηση με πολλούς μηχανισμούς: (1) προκαλεί προσκόλληση των λευκοκυττάρων, (2) ακυρώνει την έκφραση των κυτοκινών στα ενεργοποιημένα μακροφάγα και (3) ενεργοποιεί τον υποδοχέα PAR-1 μέσω του υποδοχέα της πρωτεΐνης C στα επιθηλιακά κύτταρα και προάγει την χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP)-1.

μένη θνησιμότητα (βλέπε επίσης Κεφάλαια 50, 51 και 55).

Έκβαση

Οι κλινικές δοκιμασίες με APC υποδηλώνουν ότι αυτή η θεραπευτική μέθοδος μπορεί να έχει κάποιο όφελος σε ασθενείς με σήψη. Μία από τις μεγαλύτερες ελεγχόμενες με placebo, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές δοκιμασίες (η μελέτη PROWESS Bernard και συν, 2001) συνέκρινε 1690 ασθενείς με βαριά σήψη. Ένα σύνολο 840 ασθενών τέθηκαν στο σκέλος του placebo και 850 στο σκέλος της αντιμετώπισης έλαβαν 24 mg/kg/ώρα APC, σαν μία συνεχής ενδοφλέβια έγχυση επί 96 ώρες. Η έκβαση στις 28 ημέρες αποκάλυψε μία ελάττωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 6,1% και του σχετικού κινδύνου θανάτου κατά 19,4% στην ομάδα αντιμετώπισης. Ωστόσο, υπήρχε σημαντικός κίνδυνος αιμορραγίας στην ομάδα αντιμετώπισης (3,5% έναντι 2,0% στην ομάδα του placebo). Αν και κυρίως παρατηρείται σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν παθολογικές καταστάσεις όπως γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, αυξημένο PT/PT και θρομβοπενία, αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση είναι δυνητικά απειλητική για την ζωή.

Μία μελέτη παρακολούθησης (η μελέτη ENHANCE στις ΗΠΑ· Bernard και συν, 2004) ήταν μία πολυκεντρι-

κή προοπτική κλινική μελέτη μονήρους σκέλους 273 ασθενών με βαριά σήψη, ώστε να εκτιμηθεί η θνησιμότητα από όλα τα αίτια και η ασφάλεια των φαρμάκων στις 28 ημέρες. Οι ομάδες ελέγχου ήταν τα άτομα ελέγχου δύο προηγούμενων ελεγχόμενων με placebo, διπλών-τυφλών μελετών, συμπεριλαμβανομένης και της δοκιμασίας PROWESS, με συνολικά 449 ασθενείς. Αυτή η δοκιμασία αποκάλυψε ότι υπήρχε μία επιβίωση κατά 6% υψηλότερη στην ομάδα αντιμετώπισης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και οι νεότεροι ασθενείς (ηλικία <75 ετών· θνησιμότητα, 23,8%) απεκόμισαν περισσότερο όφελος από την αντιμετώπιση σε σχέση με τους περισσότερους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικία ≥75 ετών· θνησιμότητα 35,6%).

Και πάλι, η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η αιμορραγία, με συνολική επίπτωση 4% στην ομάδα αντιμετώπισης. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς εκδήλωσαν αιμορραγία στον γαστρεντερικό σωλήνα, στο δέρμα, στα μαλακά μόρια και στις αρθρώσεις. Μέχρι και το 69% της αιμορραγίας αποδόθηκε σε επεμβατικές διαδικασίες οι οποίες εκτελέστηκαν στον ασθενή. Αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντική, υπήρχε μία τάση λιγότερων θρομβωτικών επεισοδίων, όπως εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν APC.

Η συνολική εκτίμηση αυτών των κλινικών δοκιμασιών υποδηλώνει ότι η APC είναι χρήσιμη σε ασθενείς με σήψη. Λόγω της υψηλής επίπτωσης της αιμορραγίας, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με επεμβατικές διαδικασίες, συνιστάται το φάρμακο να διακόπτεται 2 ώρες πριν από την εκτέλεση μίας διαδικασίας και η έγχυση να αναλαμβάνεται 12 ώρες μετά από την επέμβαση και μόνο εφόσον έχει επιτευχθεί καλή αιμόσταση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φλεγμονή είναι μία σημαντική φυσιολογική απάντηση στην λοίμωξη και στην βλάβη και είναι σημαντική για την διατήρηση της ομοιόστασης και της ενδογενούς ανοσίας. Ωστόσο, η φλεγμονή μπορεί επίσης να οδηγήσει σε βλαπτικές επιδράσεις και οι προσβολές μπορεί να οδηγήσουν σε υπερβολική αντίδραση, οδηγώντας σε συστηματική φλεγμονή, πολυοργανική ανεπάρκεια και ΟΠΒ/ARDS. Κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, έχουμε μάθει αρκετά σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς οι οποίοι περιλαμβάνονται στην αλληλουχία της φλεγμονής και έχουμε καταφέρει να εκτιμήσουμε την πολυπλοκότητα του συστήματος. Από τις ειδικές (στοχευμένες) αντιφλεγμονώδεις θεραπείες οι οποίες έχουν υποβληθεί σε κλινικές δοκιμασίες σε ασθε-



νείς με σήψη ή ΟΠΒ/ARDS, μόνο η APC έχει αποδειχθεί ότι έχει κάποιο όφελος. Η χορήγηση φυσιολογικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει όφελος σε ασθενείς με σήψη. Οι μελλοντικές έρευνες σε αυτόν τον τομέα θα χρειαστεί να εξετάσουν αυτή την πολυπλοκότητα και να διασφαλίσουν ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της φλεγμονώδους απάντησης δεν θα τίθενται εν κινδύνω.

ΣΥΝΙΣΔΩΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
- Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al: Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Investigators. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): A single-arm, phase 3B, multicenter study of

drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004;125:2206–2216.

- Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, et al: The association between mortality rates and decreased concentration of IL-10 and IL-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with ARDS. *Ann Intern Med* 1996;125:191–196.
- Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C: Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47–56.
- Pittet D, Harbarth S, Suter PM, et al: Impact of immunomodulating therapy on morbidity in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:852–857.
- Reinhart K, Menges T, Gardlund B, 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.
- Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, et al: Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: A multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996;24:733–742.
- Riedemann NC, Guo R-F, Ward PA: Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003;9:517–524.