

Η παθογένεια του συνδρόμου της σήψης και ο ρόλος της ανοσοπαρέμβασης

Σήψη είναι η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση σε μια βακτηριακή λοίμωξη. Η κλινική πορεία του σηπτικού συνδρόμου κυμαίνεται από ήπιες λειτουργικές διαταραχές μέχρι σοβαρή ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και θάνατο. Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν συντελεστεί στην επείγουσα ιατρική και εντατική θεραπεία, η θνητότητα από τη σήψη παραμένει υψηλή. Η παθογένεια του συνδρόμου της σήψης δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Η απάντηση του ξενιστή έναντι του λιποπολυσακχαρίτη των Gram-αρνητικών και της πεπτιδογλυκάνης των Gram-θετικών βακτηρίων εκδηλώνεται μέσω της κινητοποίησης των πολυμορφοκυττάρων, των μονοκυττάρων φαγοκυττάρων, των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων και των B- και T-λεμφοκυττάρων. Ουσιαστικά, τέλος, είναι ο ρόλος του συμπληρώματος και του ενδοθηλίου. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η σήψη είναι διφασική οντότητα. Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από συστηματική απελευθέρωση κυτταροκινών, οι οποίες επάγουν τη φλεγμονή (προφλεγμονώδεις), όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου και η ιντερλευκίνη 1. Οι προφλεγμονώδεις μεταβιβαστές βοηθούν στη συγκέντρωση των μακροφάγων, λεμφοκυττάρων, αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης στο σημείο της φλεγμονής. Στη δεύτερη φάση, αντιφλεγμονώδεις μεταβιβαστές, όπως η ιντερλευκίνη 10, απελευθερώνονται σε μια προσπάθεια εξουδετέρωσης της φλεγμονής. Η απελευθέρωση των αντιφλεγμονωδών μεταβιβαστών μπορεί να είναι εκσεσημασμένη και η ισορροπία μεταξύ των δύο τύπων μεταβιβαστών να διαταραχθεί. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε ανοσοκαταστολή. Ένα χρήσιμο δείκτη της ανοσιακής κατάστασης του ξενιστή στη σήψη αποτελεί η έκφραση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης II (HLA-DR). Τα τελευταία χρόνια, κλινικές μελέτες που στόχευαν στη μείωση των συγκεντρώσεων των προφλεγμονωδών μεταβιβαστών έχουν αποδειχθεί απογοητευτικές, αλλά νεότεροι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες βρίσκονται υπό μελέτη. Η χορήγηση ανοσοσφαιρινών, αυξητικών παραγόντων, μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της ενδοτοξίνης και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFα), αναστολέων της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου (NO) ή του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) και η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1ra) αποτελούν τις πλέον μελετηθείσες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες στη σήψη. Με την παρακολούθηση της ανοσιακής κατάστασης και την παρέμβαση σε διάφορα επίπεδα ίσως επιτευχθεί καλύτερη ανοσορρύθμιση στη σήψη.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σήψη είναι η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση σε μια σοβαρή λοίμωξη. Παρά την εξέλιξη ως προς την κατανόηση του μηχανισμού της και τα νεότερα αντιμικροβιακά, που είναι διαθέσιμα τα τελευταία χρόνια, το

ποσοστό θνητότητας στη σήψη παραμένει υψηλό, ενώ η επίπτωσή της έχει αυξηθεί τα τελευταία 10-15 χρόνια.¹ Η αυξημένη επίπτωση προφανώς σχετίζεται με μια ποικιλία παραγόντων, που περιλαμβάνουν το συνεχώς αυξανόμενο αριθμό των ηλικιωμένων ατόμων, την αυξημένη χρήση παρεμβατικών μεθόδων και ανοσοκατασταλι-

Α. Λέκκου,¹ Χ.Α. Γώγος²

¹Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
²Τμήμα Λοιμώξεων, ΠΠΓΝ Πατρών

The pathogenesis of sepsis
syndrome and the role of
immunomodulation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσορρύθμιση
Κυτταροκίνες
Παθογένεια
Σήψη

Υποβλήθηκε 13.2.2001
Εγκρίθηκε 22.2.2002

κών φαρμάκων, τον αυξανόμενο αριθμό ανοσοκατασταλμένων ασθενών (ασθενείς με HIV-λοίμωξη, μεταμοσχευμένοι) και τον αυξανόμενο αριθμό των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά παθογόνων μικροοργανισμών.²

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

Προς άρση της μεγάλης σύγχυσης που επικρατούσε ως προς την ορολογία που χρησιμοποιείτο στο σπητικό σύνδρομο, το 1991 η Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία (American College of Chest Physicians, ACCP) και η Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine, SCCM)³ συμφώνησαν στους παρακάτω ορισμούς, που μπορούν να καθορίσουν τα διάφορα στάδια του συνδρόμου της σήψης:

Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS): Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση σε μια μεγάλη ποικιλία σοβαρών κλινικών συμβαμάτων, που εκδηλώνεται με δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω: (α) Θερμοκρασία >38 °C ή <36 °C. (β) Καρδιακή συχνότητα >90 σφύξεις/min. (γ) Αναπνοές >20 /min ή $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg. (δ) Λευκά αιμοσφαίρια $>12000/\text{mm}^3$ ή $<4000/\text{mm}^3$ ή $>10\%$ άωρες μορφές.

Σήψη: Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση σε λοίμωξη. Οι εκδηλώσεις της σήψης είναι οι ίδιες με αυτές που προηγουμένως προσδιορίστηκαν ως SIRS, αλλά, επιπλέον, είναι αποτέλεσμα τεκμηριωμένης λοίμωξης.

Βαριά σήψη: Σήψη που συσχετίζεται με δυσλειτουργία οργάνων, διαταραχές αιμάτωσης ή υπόταση. Οι διαταραχές αιμάτωσης περιλαμβάνουν γαλακτική οξέωση, ολιγουρία, υποξαιμία, ηπατική δυσλειτουργία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ή αιφνίδια αλλαγή του επιπέδου συνείδησης, χωρίς να περιορίζονται μόνο σε αυτές. Η υπόταση, στην προκειμένη περίπτωση, ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή μείωση ≥ 40 mmHg κάτω από την αρχική της τιμή, σε απουσία άλλων αιτίων υπότασης.

Σηπτικό shock: Υποκατηγορία της σοβαρής σήψης, η οποία προσδιορίζεται ως σήψη που προκαλεί υπόταση παρά την επαρκή χορήγηση υγρών και με συνυπάρχουσες διαταραχές της αιμάτωσης, που μπορεί να περιλαμβάνουν γαλακτική οξέωση, ολιγουρία ή αιφνίδια αλλαγή του επιπέδου συνείδησης, χωρίς να περιορίζονται μόνο σε αυτές. Ασθενείς που λαμβάνουν ινóτροπα ή αγγειοσυσπαστικά φάρμακα και δεν είναι υποτασικοί τη στιγμή που εκδηλώνουν τις διαταραχές αιμάτωσης ή τη δυσλειτουργία των οργάνων, θεωρούνται ότι βρίσκονται σε σηπτικό shock.

Σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS): Παρουσία επηρεασμένης λειτουργίας των οργάνων σε οξέως πάσχοντες αρρώστους, για τη διατήρηση της ομοιόστασης των οποίων απαιτείται εξωγενής παρέμβαση.

Οι ανωτέρω ορισμοί αντικατοπτρίζουν όμως μόνο το ήμισυ της εικόνας του σηπτικού συνδρόμου. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι αμέσως μετά την απελευθέρωση των πρώτων προφλεγμονωδών διαβιβαστών ο ξενιστής ενεργοποιεί μια *αντιρροπιστική αντιφλεγμονώδη απόκριση στην αρχική προφλεγμονώδη αντίδραση (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome, CARS)*. Όλοι οι ασθενείς με CARS εμφανίζουν μειωμένη ($<30\%$) έκφραση HLA-DR (human leukocyte antigen) στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, καθώς και μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων) και IL-6 (ιντερλευκίνη 6). Η μεταγενέστερη ισορροπία μεταξύ της προφλεγμονώδους και της αντιφλεγμονώδους αντίδρασης έχει αναφερθεί ως *σύνδρομο μικτής ανταγωνιστικής αντίδρασης (Mixed Antagonistic Response Syndrome, MARS)*.⁴

3. ΣΗΨΗ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η σήψη θεωρείται ότι αποτελεί φλεγμονώδη ανταπόκριση του ανοσιακού συστήματος σε βακτηριακή λοίμωξη. Η ανταπόκριση αυτή κινητοποιείται από τις βακτηριακές τοξίνες, όπως η ενδοτοξίνη των Gram-αρνητικών βακτηρίων και το σύμπλεγμα λιπoteichoϊκού οξέος-πεπτιδογλυκάνης των Gram-θετικών βακτηρίων. Στην Gram-αρνητική σήψη, η σύνδεση του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) με τον CD14 υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης των μονοκυττάρων και μακροφάγων οδηγεί σε ενεργοποίησή τους. Επιπλέον, ο LPS ίσως συνδέεται με διαλυτά CD14 και αυτό το σύμπλεγμα αντιδρά και ενεργοποιεί ενδοθηλιακά, επιθηλιακά και κύτταρα λείων μυϊκών ινών.⁵ Δεν είναι πλήρως γνωστό πώς τα Gram-θετικά βακτήρια ενεργοποιούν τα μονοκύτταρα, αλλά φαίνεται ότι μηχανισμοί εξαρτώμενοι και ανεξάρτητοι από τους υποδοχείς CD14 ίσως παίζουν κάποιο ρόλο.⁶ Οι εξωτοξίνες, τέλος, δρουν ως υπεραντιγόνα και κινητοποιούν τους ανοσιακούς μηχανισμούς άμεσα και μαζικά.⁷

3.1. Ο ρόλος των πολυμορφοπυρήνων στη σήψη

Τα πολυμορφοπύρνα είναι τα πρώτα φαγοκύτταρα που εξαγγειώνονται στο σημείο της φλεγμονής. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διαλυτών μεταβιβαστών, που προκαλούν

προσκόλληση, χημειοταξία και διατριχοειδική μετανάστευση. Στην αρχική αλληλεπίδραση των πολυμορφοκυττάρων με το ενδοθήλιο μεσολαβούν κυτταρικές μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες, οι σελεκτίνες E και P των ενδοθηλιακών κυττάρων και η σελεκτίνη L των πολυμορφοκυττάρων. Στις σελεκτίνες οφείλεται η χαλαρή προσωρινή πρόσδεση και η βραδεία κύλιση των ουδετεροφίλων πάνω στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Τα πολυμορφοκύτταρα ενεργοποιούνται και, μέσω της αλληλεπίδρασης με τα μόρια προσκόλλησης, προσκολλώνται και μεταναστεύουν μέσω του ενδοθηλίου. Η ενεργοποίηση των πολυμορφοκυττάρων είναι μια διαδικασία που επάγεται από το ενεργοποιημένο συμπλήρωμα, τον TNF α , τις IL-1, IL-6, IL-8, το λευκοτριένιο B4 και τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF). Ακολουθεί αναδιάρθρωση των μεμβρανικών ιντεγκρινών MAC1 (CD11b/CD18) και LFA-1, μιας ομάδας γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης των πολυμορφοκυττάρων, που επιτρέπει την ισχυρή σύνδεση των πολυμορφοκυττάρων με τους ειδικούς γλυκοπρωτεϊνικούς συνδέτες (ICAM-1), οι οποίοι εκφράζονται στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Φαίνεται ότι σε ασθενείς με σήψη αυξάνεται η έκφραση CD11b/CD18 των ουδετεροφίλων.⁸ Ακολούθως, τα ενεργοποιημένα κοκκιοκύτταρα, μετά τη μετανάστευσή τους μέσω του ενδοθηλίου, απελευθερώνουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και πρωτεάσες, καταστρέφοντας έτσι τους μικροοργανισμούς.

3.2. Σήψη από εξωκυττάρια βακτήρια

Η φαγοκυττάρωση από τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα ιστικά μακροφάγα αποτελεί βασικό μηχανισμό της φυσικής ανοσιακής άμυνας, ενώ η χυμική ανοσία αποτελεί τον κύριο ανοσιακό μηχανισμό άμυνας έναντι των εξωκυττάρων βακτηρίων. Τα μονοκύτταρα επιτελούν δύο βασικές λειτουργίες στην ανοσιακή απάντηση: (α) τη φαγοκυττάρωση των βακτηρίων και (β) την αντιγονοπαρουσίαση. Η παρουσίαση των επεξεργασμένων βακτηριακών αντιγόνων από τα φαγοκύτταρα, μέσω των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) τάξης II, φαίνεται ότι πυροδοτεί την έναρξη της ειδικής ανοσιακής απάντησης. Η αναγνώριση του συμπλέγματος MHC μορίου/αντιγονικού πεπτιδίου από τον υποδοχέα TcR των πρόδρομων βοηθητικών T-κυττάρων (TH), παρουσία IL-4, οδηγεί στη διαφοροποίησή τους προς TH₂ κύτταρα. Τα TH₂ κύτταρα αναγνωρίζουν στη συνέχεια βακτηριακά πεπτίδια που έχουν επεξεργαστεί και παρουσιάζονται από τα B-κύτταρα, μέσω τάξης II MHC-μορίων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την κινητο-

ποίηση των διεργασιών διαφοροποίησης των B-κυττάρων προς πλασματοκύτταρα και την παραγωγή αντισωμάτων. Η ενεργοποίηση των B-κυττάρων από τα εξωκυττάρια βακτήρια δεν εξαρτάται πάντα από τη δράση των T-κυττάρων, αφού οι λιποπολυσακχαρίτες του τοιχώματος των βακτηρίων αποτελούν ισχυρά θυμοανεξάρτητα αντιγόνα. Τα περισσότερα βακτήρια επάγουν την παραγωγή IgG αντισωμάτων. Ακολουθεί οψωνινοποίηση των βακτηρίων και φαγοκυττάρωσή τους μέσω των υποδοχέων Fc γ R. Η φαγοκυττάρωση μεσολαβείται αποτελεσματικότερα από τους υποδοχείς Fc γ RI (CD64), που εντοπίζονται στην επιφάνεια των μακροφάγων, και τους Fc γ RII (CD32), που εκφράζονται στα B-κύτταρα, στα μονοκύτταρα και στα κοκκιοκύτταρα. Πέραν των ανωτέρω λειτουργιών, τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και μακροφάγα απελευθερώνουν σημαντικά ποσά TNF α , ο οποίος μπορεί να θεωρηθεί ως ο κύριος μεταβιβαστής που κινητοποιεί την ανοσιακή απάντηση. Εκτός του TNF α , τα μονοκύτταρα/μακροφάγα παράγουν άλλους προφλεγμονώδεις μεταβιβαστές, όπως IL-1 και IL-6, τα εικοσανοειδή, τον PAF και το οξείδιο του αζώτου (NO).

3.3. Σήψη από ενδοκυττάρια βακτήρια

Λόγω της αντοχής των ενδοκυττάρων βακτηρίων στη φαγοκυττάρωση, στα αρχικά στάδια της λοίμωξης τα φυσικά κυτταροκτόνα (Natural Killer, NK) κύτταρα αντιπροσωπεύουν τους κύριους μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας. Η ενεργοποίηση των NK-κυττάρων επιτυγχάνεται άμεσα από τα βακτήρια ή γίνεται μέσω της IL-12, που παράγεται από τα διεγερμένα μακροφάγα. Τα ενεργοποιημένα NK-κύτταρα παράγουν ιντερφερόν- γ (IFN- γ), η οποία επιτείνει την ενεργοποίηση των μακροφάγων στην προσπάθεια καταστροφής των φαγοκυτταρωμένων βακτηρίων.

Η κυτταροεξαρτώμενη ανοσιακή απάντηση αποτελεί τον κύριο ειδικό ανοσιακό μηχανισμό άμυνας έναντι των ενδοκυττάρων βακτηρίων. Η ειδική ανοσία επιτυγχάνει την καταστροφή τους με τη μεσολάβηση είτε των μακροφάγων είτε των κυτταρολυτικών T-κυττάρων (CTLs). Τα επεξεργασμένα από τα μακροφάγα αντιγόνα παρουσιάζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μέσω των τάξης II MHC-μορίων και διεγείρουν τη διαφοροποίηση των CD4 T-κυττάρων. Παρουσία της IFN- γ , που παράγεται από τα NK-κύτταρα, και της IL-12, που παράγουν τα μακροφάγα, η διαφοροποίηση εξελίσσεται προς την εκδήλωση της TH₁-κυτταρικής αντίδρασης.⁹ Η IFN- γ , που παράγεται από τα TH₁-κύτταρα, επάγει τόσο την παραγωγή αντισωμάτων, τα οποία ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και οψωνινοποιούν τα βακτήρια, όσο και

την ενεργοποίηση των μακροφάγων, καθιστώντας έτσι αποτελεσματικότερη τη φαγοκυττάρωση. Πάντως, ένα μέρος από τα ενδοκυττάρια βακτήρια που καταστρέφονται μετά από την αρχική εισβολή επιτυγχάνουν να εκτρέψουν τη διαφοροποίηση των CD4 T-κυττάρων και προς την εκδήλωση TH₂-κυτταρικής απάντησης. Η συνεργασία των TH₂ κυττάρων με τα Β-κύτταρα οδηγεί στην πρόιμη παραγωγή IgA αντισωμάτων, τα οποία παρεμποδίζουν την προσκόλληση των βακτηρίων στο βλενογόνο και την προσβολή των επιθηλιακών κυττάρων.¹⁰

3.4. Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλίου στη σήψη

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο τόνος των αγγείων ρυθμίζεται μέσω κυκλοφορούντων μορίων, όπως η ενδοθηλίνη I, η αγγειοτασίνη II, η προστακυκλίνη (PGI₂) και το NO. Επίσης, η PGI₂ και το NO εμποδίζουν τη συγκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων. Το NO παράγεται από τη δράση της συνθετάσης του NO (NOS) στην L-αργινίνη. Η δομική NOS (cNOS) των ενδοθηλιακών κυττάρων, ως ανταπόκριση σε αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες (ακετυλχολίνη, βραδυκινίνη, ισταμίνη), προκαλεί τη συνεχή σύνθεση NO σε πολύ μικρές ποσότητες. Το NO σε χαμηλές συγκεντρώσεις προκαλεί, μέσω αύξησης του κυκλικού GMP και μείωσης της συγκέντρωσης ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα, χάλαση των λείων μυϊκών ινών και αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.¹¹ Στη σήψη, η επαγωγή NOS (iNOS) παράγεται ως ανταπόκριση στην ενδοτοξίνη, τον PAF, την IL-1 και τον TNFα. Η iNOS είναι ανεξάρτητη του ασβεστίου και βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τον καρδιακό μυ. Η επαγωγή μορφή παράγει NO σε εκατονταπλάσιες συγκεντρώσεις, συγκρινόμενη με τη δομική μορφή του ενζύμου. Σε υψηλές συγκεντρώσεις το NO είναι άμεσα τοξικό στα κύτταρα και αναστέλλει τα ενδοκυττάρια ένζυμα. Σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι η εκσεσημασμένη παραγωγή NO είναι υπεύθυνη για την ανθεκτική αγγειοδιαστολή και υπόταση, που εκδηλώνονται στη βαριά σήψη και το σηπτικό shock. Εξάλλου, οι αυξημένες συγκεντρώσεις NO μπορούν να έχουν αρνητική ινóτροπη δράση και να επιτείνουν τη διαστολική χάλαση στο μυοκάρδιο, συμμετέχοντας έτσι στη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στη σήψη.¹²

3.5. Ο ρόλος του συμπληρώματος στη σήψη

Οι πεπτιδογλυκάνες του κυτταρικού τοιχώματος των Gram-θετικών βακτηρίων και οι LPS των Gram-αρνητικών αποτελούν ενεργοποιητές της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, η οποία οδηγεί σε απελευθέρωση

C3a και C5a, τα οποία στη συνέχεια αυξάνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών και κινητοποιούν τη διεργασία της χημειοταξίας.¹³ Επίσης, οδηγεί στη δημιουργία του C5b-9 ή συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (Membrane Attack Complex, MAC), το οποίο προκαλεί λύση των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Τα βακτήρια που εκφράζουν στην επιφάνειά τους μαννόζη, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα μέσω της οδού της λεκτίνης. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος προάγει την οφωνινοποίηση και, κατά συνέπεια, τη φαγοκυττάρωση των βακτηρίων. Εξάλλου, αυξημένα επίπεδα C3a και C5b-9 έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται με ανάπτυξη συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (MODS).¹⁴

4. ΣΗΨΗ ΑΠΟ GRAM-ΘΕΤΙΚΑ ΚΑΙ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Τα τελευταία χρόνια, η επίπτωση των Gram-θετικών βακτηρίων ως αιτίου σήψης έχει αυξηθεί σε σχέση με την επίπτωση των Gram-αρνητικών παθογόνων. Οι αιτίες για την αυξανόμενη συχνότητα της Gram-θετικής σήψης είναι οι εξής: (α) η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, που χορηγείται κυρίως εναντίον των Gram-αρνητικών παθογόνων και η οποία έχει οδηγήσει σε ανθεκτικά Gram-θετικά βακτήρια, (β) η αυξημένη χρήση ενδαγγειακών καθετήρων για μακρό χρόνο, (γ) η ευρεία χρήση χειρουργικά εμφυτευμένων ξένων σωμάτων (π.χ. προσθετικές αρθρώσεις, βαλβίδες), (δ) η αλλαγή της επιδημιολογίας συγκεκριμένων Gram-θετικών παθογόνων (στρεπτόκοκκοι ομάδας A, εντερόκοκκοι), (ε) η επέκταση της αντίστασης των αντιβιοτικών έναντι Gram-θετικών μικροοργανισμών (π.χ. *Staphylococcus aureus* ανθεκτικός στη μεθικιλίνη, *Enterococcus faecium* ανθεκτικός στη βανκομυκίνη).¹⁵

4.1. Σήψη από Gram-θετικά βακτήρια

Το κυτταρικό τοίχωμα των Gram-θετικών βακτηρίων περιέχει ένα παχύ στρώμα πεπτιδογλυκάνης, στο οποίο είναι συνδεδεμένα μόρια λιποτειχοϊκού οξέος. Δεδομένα από εργασίες με *S. aureus* υποστηρίζουν ότι υπάρχει σύμπλοκη συνεργική συσχέτιση μεταξύ πεπτιδογλυκάνης και λιποτειχοϊκού οξέος στην πρόκληση σηπτικού shock.¹⁶ Η βακτηριακή πεπτιδογλυκάνη μπορεί να ενεργοποιήσει φλεγμονώδεις μεσολαβητές μέσω ενεργοποίησης εξαρτώμενης και μη εξαρτώμενης από τον υποδοχέα CD14 των μονοκυττάρων και μακροφάγων. Πεπτιδογλυκάνες σταφυλοκόκκου και στρεπτοκόκκου ομάδας A έχει αποδειχθεί ότι έχουν την ικανότητα να προάγουν *in vitro* την απελευθέρωση TNFα από μονοκύ-

ταρα περιφερικού αίματος ανθρώπου. Εξάλλου, η πεπτιδογλυκάνη προάγει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, η οποία ίσως είναι ένας σημαντικός πρόδρομος παράγοντας για τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, που αποτελεί σοβαρή επιπλοκή του σηπτικού shock. Η παραγωγή διαλυτών εξωκυτταρικών τοξινών θεωρείται ως ένα από τα κύρια σημεία της σήψης που προκαλείται από Gram-θετικά βακτήρια. Ο σχετικός κατάλογος είναι εκτεταμένος, όπως οι τοξίνες των κλωστηριδίων (αεριογόνου γάγγραινας, κολίτιδας από αντιβιοτικά), της διφθερίτιδας (*Corynebacterium diphtheriae*), της τροφικής δηλητηρίασης (*Bacillus cereus*, *S. aureus*) και του άνθρακα (*Bacillus anthracis*). Οι εξωτοξίνες παίζουν ρόλο στη φλεγμονή, καθώς αλληλεπιδρούν με τις V περιοχές του αντιγονικού υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων δρώντας ως υπεραντιγόνα, ενώ μπορούν ακόμη να διεγείρουν άμεσα τα μακροφάγα. Οι πυρετογόνες εξωτοξίνες των στρεπτοκοκκικών ομάδας A και οι σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες είναι μια οικογένεια δομικά σχετιζόμενων τοξινών, με παρόμοια βιολογική δράση. Αυτά τα αντιγόνα δρουν ως υπεραντιγόνα, προκαλώντας σύνδρομα που μοιάζουν με τοξικό shock στις σταφυλοκοκκικές και στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις.¹⁷

4.2. Σήψη από Gram-αρνητικά βακτήρια

Η ενδοτοξίνη αποτελεί συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των Gram-αρνητικών βακτηρίων, απαραίτητο για την επιβίωσή τους. Πρόκειται για ένα λιποπολυσακχαρίτη (LPS), του οποίου η πιο τοξική περιοχή είναι το λιπίδιο A. Η περιοχή του λιπιδίου A του LPS συνδέεται με μια πρωτεΐνη, την LBP (Lipopolysaccharide-Binding Protein). Το σύμπλεγμα LBP-LPS αντιδρά με διαλυτούς ή συνδεδεμένους CD14 υποδοχείς των μονοκυττάρων και μακροφάγων, προάγοντας την κλιμακωτή παραγωγή κυτταροκινών.¹⁸ Ενώ ο LPS προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή, η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των πολυμορφοκυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ξενιστή. Για να μειώσουν το φορτίο των Gram-αρνητικών βακτηρίων, τα αζουρόφιλα κοκκία των πολυμορφοκυττάρων περιέχουν μια 55 kDa πρωτεΐνη, η οποία αυξάνει τη διαπερατότητα της μεμβράνης των μικροβίων (Bactericidal/Permeability-Increasing protein, BPI) και η οποία είναι κυτταροτοξική έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Η BPI όμως έχει ισχυρή DNA ομολογία με την LBP και, επίσης, συνδέεται με το λιπίδιο A του LPS, αναστέλλοντας την αντίδραση LPS-CD14.¹⁹

4.3. Διαφορές στην παθογένεια Gram-θετικής και Gram-αρνητικής σήψης

Η Gram-θετική σήψη διαφέρει από την Gram-αρνητική στο ότι οι οργανισμοί συχνά προέρχονται από το δέρμα, τραύματα, μαλακά μόρια και θέσεις καθετήρων, παρά από τον εντερικό σωλήνα ή το ουρογεννητικό σύστημα. Για την καταστροφή των Gram-θετικών μικροοργανισμών απαιτείται πιο καλά οργανωμένη αντίδραση του ξενιστή, με ενδοκυττάρια καταστροφή από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Αυτό δεν είναι συχνά απαραίτητο για τα Gram-αρνητικά βακτήρια, τα οποία μπορεί να αντιμετωπιστούν στον εξωκυτταρικό χώρο από τα αντισώματα και το συμπλήρωμα. Οι τοξίνες των Gram-θετικών βακτηρίων προκαλούν την τυπική TH_1 -ανταπόκριση των κυτταροκινών, κυρίως του αυξητικού παράγοντα της βλαστικής μεταμόρφωσης-β (Transforming Growth Factor, TGF-β) και της IFN-γ, ενώ η ενδοτοξίνη των Gram-αρνητικών παθογόνων προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNFα, IL-1, IL-6 και IL-8. Εξάλλου, ο ρυθμός με τον οποίο ανταποκρίνονται οι κυτταροκίνες στις Gram-θετικές τοξίνες είναι διαφορετικός από την Gram-αρνητική ανταπόκριση. Μετά την είσοδο της εξωτοξίνης υπάρχει μέγιστη ανταπόκριση εντός 50–75 ωρών, σε αντίθεση με τη μετά από 1–5 ώρες ανταπόκριση στην ενδοτοξίνη.¹⁵

4.4. DNA των προκαρυωτικών οργανισμών και σήψη

Από νεότερα δεδομένα φαίνεται ότι το DNA των προκαρυωτικών οργανισμών μπορεί πραγματικά να λειτουργήσει ως προφλεγμονώδης παράγοντας.

Ερευνητές σε διαφορετικά εργαστήρια έχουν αποδείξει ότι το βακτηριακό DNA μπορεί να λειτουργήσει (α) ως ανοσολογικός επικουρικός παράγοντας για την προαγωγή της αντίδρασης του ξενιστή σε μη σχετιζόμενα μεταξύ τους αντιγόνα, κυρίως στο σχεδιασμό DNA εμβολίων, (β) ως ανοσοδιεγέρτης για την παραγωγή TNF από τα μακροφάγα ποντικών *in vitro* και (γ) ως παράγοντας ικανός να προκαλέσει θανατηφόρα ανταπόκριση σε TNF-υπερευαισθητοποιημένους ποντικούς *in vivo*.²⁰ Οι μη μεθυλιωμένες περιοχές που βρίσκονται στο βακτηριακό DNA των Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων ενεργοποιούν τα φλεγμονώδη κύτταρα και οδηγούν στην έκκριση φλεγμονωδών μεταβιβαστών.

5. ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η βακτηριακή λοίμωξη οδηγεί στην ενεργοποίηση του δικτύου των κυτταροκινών, το οποίο περιλαμβάνει προφλεγμονώδεις, αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και διαλυτούς αναστολείς των προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

5.1. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Υπό τον όρο προφλεγμονώδεις περιγράφονται οι κυτταροκίνες που επάγουν τη φλεγμονή, διευκολύνοντας ένα ευρύ φάσμα φλεγμονωδών διαδικασιών. Αυτές που έχουν μελετηθεί κυρίως είναι ο TNF α και η IL-1. Άλλες κυτταροκίνες σημαντικές για την παθογένεση της σήψης είναι η IL-6, που έχει προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, η IL-8, η IL-12 και η IFN- γ .²¹

5.1.1. Παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF α). Ο TNF α είναι κύριος μεσολαβητής της φλεγμονής, παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα ως ανταπόκριση στον LPS ή σε άλλες κυτταροκίνες, αλλά και από τα γαγγλιακά κύτταρα του εγκεφάλου, τα κύτταρα Kupffer του ήπατος, τα μαστοκύτταρα, τα NK-κύτταρα και τα T και B-λεμφοκύτταρα.²² Ο βιολογικά ενεργός TNF α συνδέεται με τον p55 τύπο I ή p75 τύπο II υποδοχέα του TNF (TNFR). Η διέγερση του TNFR-I αναπαράγει τις περισσότερες δράσεις του TNF α , ενώ ο TNFR-II είναι σημαντικός για την κυτταροτοξικότητα του TNF α . Ο TNF α προάγει την παραγωγή της IL-1, της IL-8, της IL-6 και του NO. Επίσης, επηρεάζει το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος και προάγει την ενδαγγειακή θρόμβωση. Επιπλέον, είναι ένα ενδογενές πυρετογόνο, που προκαλεί πυρετό και είναι υπεύθυνο για την καταβολική κατάσταση που εμφανίζεται στη σήψη, μέσω της δράσης του ως «καχεξίνη». Αν και η θνητότητα από τη σήψη σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα TNF α στον ορό, η πλήρης αναστολή της δράσης του είναι επικίνδυνη, γιατί είναι απαραίτητος για την ακεραιότητα της αμυντικής απάντησης του ξενιστή έναντι των βακτηρίων.

5.1.2. Ιντερλευκίνη-1. Η οικογένεια της IL-1 αποτελείται από την IL-1 α , την IL-1 β και τον ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1 (IL-1ra). Έχουν προσδιοριστεί δύο υποδοχείς της IL-1, ο τύπος I, μέσω του οποίου εκδηλώνονται οι κυτταρικές δράσεις της IL-1 α και IL-1 β , και ο τύπος II, ο οποίος φαίνεται να δρα ως αρνητικός ρυθμιστής των ενεργειών της IL-1. Η IL-1 β είναι ο κύριος τύπος της IL-1 που βρίσκεται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της σήψης. Η IL-1 β προάγει την παραγωγή

της IL-8 και της πρωτεΐνης-1, που προσελκύει τα μονοκύτταρα, της IL-2, της IL-6 και των αυξητικών παραγόντων και επιτείνει το μηχανισμό της πήξης. Η IL-1 β διεγείρει παράλληλα την παραγωγή παραγόντων που καταστέλλουν την περαιτέρω παραγωγή IL-1 β (IL-1ra και IL-4) και άλλων που καταστέλλουν την έκφραση του τύπου I IL-1R στα κύτταρα-στόχους.²³ Επιπλέον, ενεργοποιεί τους μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, προάγει την παραγωγή NO, προκαλεί πυρετό, ανορεξία και απελευθέρωση νευροπεπτιδίων.

5.1.3. Ιντερλευκίνη-6. Η IL-6 παράγεται από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες. Προάγει τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A, α_1 -αντιθρυψίνη και ινωδογόνο), προάγει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων, την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων, ενώ επιτείνει τη δράση των NK-κυττάρων.²⁴ Η IL-6 έχει και δράση αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης, λόγω της ικανότητάς της να αναστέλλει τη μέσω ενδοτοξίνης παραγωγή TNF α και ιντερλευκίνης-1 από τα μονοκύτταρα *in vitro* και να μειώνει την απελευθέρωση TNF α σε ενδοτοξιναιμικούς ποντικούς *in vivo*. Επιπλέον, αυξάνει τα επίπεδα στο πλάσμα του διαλυτού υποδοχέα TNF α τύπου I και του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, οι οποίοι είναι φυσικοί αναστολείς του TNF α και της IL-1.²⁵

5.1.4. Ιντερλευκίνη-8. Η IL-8 αποτελεί το πιο γνωστό μέλος των α -χημειοκινών (CXC), οι οποίες είναι κυρίως χημειοτακτικές για τα ουδετερόφιλα και σε μικρότερο βαθμό για τα λεμφοκύτταρα, σε αντίθεση με τις β -χημειοκίνες (CC), που δρουν στα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα T-λεμφοκύτταρα. Η IL-8 παράγεται από τα μονοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και επιθηλιακά κύτταρα ως ανταπόκριση στον LPS, την IL-1 ή τον TNF α . Μελέτες σε σπυλικούς ασθενείς δείχνουν ότι υψηλές συγκεντρώσεις IL-8 στον ορό συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων. Η IL-8 ανευρίσκεται στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με ARDS και οι συγκεντρώσεις της σε αυτό συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα.²⁶

5.1.5. Ιντερλευκίνη-12 και ιντερφερόνη- γ . Η IL-12 παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Κύριοι κυτταρικοί στόχοι της είναι τα T-κύτταρα και τα NK-κύτταρα. Προάγει την παραγωγή IFN- γ , διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των NK-κυττάρων, διεγείρει τη διαφοροποίηση των CD4 T-κυττάρων που δεν έχουν

έλθει σε επαφή με το αντιγόνο προς TH₁-κύτταρα, καθώς και τη διαφοροποίηση των CD8 προς δραστικά κυτταρολυτικά κύτταρα. Η βιολογικά ενεργός IL-12 είναι ετεροδιμερές δύο πολυπεπτιδικών αλύσεων, της p35, που είναι η κύρια δραστική, και της p40, που συνδέεται με τον υποδοχέα της IL-12.²⁷ Η IFN-γ παράγεται κυρίως από τα TH₁-κύτταρα και τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα και λιγότερο από τα ενεργοποιημένα NK. Η IL-12 κυρίως, αλλά και άλλες κυτταροκίνες (TNFα, IL-1, IL-15, IL-18), προάγουν την παραγωγή IFN-γ. Οι κύριες δράσεις της IFN-γ είναι η επαγωγή της έκφρασης του MCH τάξης II στους διάφορους τύπους κυττάρων και η ενεργοποίηση των μακροφάγων. Προάγει την προσκόλληση των CD4 T-κυττάρων στο ενδοθήλιο, διευκολύνει την εξαγγείωση των λεμφοκυττάρων και επάγει τη σύνθεση παραγόντων της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η IFN-γ ενισχύει τη σύνθεση της IL-12 και φαίνεται να σχετίζεται με πολλές από τις *in vivo* δράσεις της.²⁸

5.2. Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες αναστέλλουν τις διεργασίες της φλεγμονής, μειώνοντας εν μέρει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Κυτταροκίνες με αντιφλεγμονώδη δράση είναι η IL-4, η IL-6, η IL-10, η IL-11 και η IL-13.

5.2.1. Ιντερλευκίνη-10. Η IL-10 συντίθεται από τα T και B-κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Διάφορες κυτταροκίνες (TNFα, IL-1, IL-6, IL-12) επάγουν τη σύνθεσή της. Σημαντικές δράσεις της είναι η αναστολή της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNFα, IL-1β, IL-8, IFN-γ, IL-6) από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, η αναστολή της έκφρασης MHC τάξης II από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, η αναστολή της έκκρισης NO και των μεταβολιτών των προσταγλανδινών. Η IL-10 έχει επίσης ανοσοδιεγερτική δράση, όπως επίταση της λειτουργίας των B-κυττάρων και διέγερση της ανάπτυξης των κυτταροτοξικών T-κυττάρων. Επομένως, η IL-10 αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της ανοσιακής απάντησης.²¹

5.3. Διαλυτοί αναστολείς των προφλεγμονωδών κυτταροκινών

Η δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών μπορεί να ανασταλεί από διαλυτούς αναστολείς, όπως οι διαλυτοί υποδοχείς του TNFα τύπου I και II, ο διαλυτός υποδοχέας IL-1 τύπου II και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1 (IL-1ra), που αναστέλλουν τη δράση του TNFα και της IL-1.

5.3.1. Διαλυτοί υποδοχείς του TNFα. Οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς του TNFα μπορεί να βρίσκονται σε διαλυτές μορφές, που αντιπροσωπεύουν τις εξωκυττάρια περιοχές των αντίστοιχων κυτταρικών υποδοχέων. Η τελική δράση των συμπλεγμάτων TNFα-διαλυτού υποδοχέα TNFα εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις τους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι διαλυτοί υποδοχείς ανευρίσκονται σε μικρές συγκεντρώσεις, οπότε λειτουργούν ως μεταφορείς του TNFα και επαυξάνουν τη δράση του, σταθεροποιώντας την τριμερή δομή και παρατείνοντας τη δράση του. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, όπως συμβαίνει στη σήψη, κυρίως δρουν ως αναστολείς της δράσης του TNFα.²¹

5.3.2. Διαλυτός υποδοχέας IL-1 τύπου II και IL-1ra. Η δράση του τύπου II υποδοχέα είναι η αναστολή της δράσης της IL-1β, εφόσον η σύνδεση της IL-1β με αυτόν δεν οδηγεί σε κάποια βιολογική δράση, ενώ, παράλληλα, την εμποδίζει να αντιδράσει με τον (ενεργό) τύπο I. Ο τύπος II υπάρχει και σε διαλυτή μορφή, μετά από απόπτωση του συνδεδεμένου με την κυτταρική μεμβράνη υποδοχέα υπό την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων, όπως TNFα, IL-4 και γλυκοκορτικοειδών.²⁹ Ο IL-1ra δεσμεύεται εκλεκτικά με τον «ενεργό» τύπου I υποδοχέα της IL-1, αλλά δεν έχει καμιά βιολογική δράση και μπορεί να θεωρηθεί ως μια ανενεργός κυτταροκίνη.

6. Η ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΗΛΑ-DR ΤΩΝ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΣΗΨΗ

Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση έναντι των μικροοργανισμών και στην παθογένεση της σήψης. Είναι σημαντικά για τη φαγοκυττάρωση και την καταστροφή μικροοργανισμών, την παραγωγή κυτταροκινών και την παρουσίαση των μικροβιακών αντιγόνων στα T-κύτταρα. Η αντιγονοπαρουσίαση αναγνωρίζεται πλέον ως σημείο-κλειδί για την έναρξη και ρύθμιση της κυτταρικής και της χυμικής ανοσιακής απάντησης. Μετά τη φαγοκυττάρωση του ξένου αντιγόνου και τη μερική πέψη του στο κυτταρόπλασμα του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου, το υπολειπόμενο τμήμα των βακτηρίων μεταφέρεται στην κυτταρική επιφάνεια και εκφράζεται εφαπτόμενο με ένα μόριο DR του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Το σύμπλεγμα αντιγόνου-HLA-DR αναγνωρίζεται από έναν ιδιαίτερο κλώνο του TH-κυττάρου μέσω ενός ειδικού υποδοχέα TcR. Αρχικά, από τους Hershman et al υποστηρίχθηκε ότι η μειωμένη έκφραση HLA-DR στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων σε ασθενείς με τραύμα.³⁰

Στη συνέχεια, τα ευρήματα αυτά επεκτάθηκαν σε άλλες κατηγορίες ασθενών. Μειωμένη έκφραση HLA-DR βρέθηκε σε ασθενείς με εγκαύματα και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση κοιλίας, νευροχειρουργική επέμβαση ή μεταμόσχευση ήπατος και εμφάνισαν στη συνέχεια σήψη.³¹ Το ποσοστό της έκφρασης HLA-DR στα μονοκύτταρα ασθενών με αποδεδειγμένη σήψη φάνηκε ότι έχει προγνωστική αξία ως προς την τελική τους έκβαση. Ο Cheadle αναφέρει ότι, σε ασθενείς με βαριά λοίμωξη, η μέση τιμή των μονοκυττάρων με έκφραση HLA-DR ήταν 38%, ποσοστό σημαντικά μικρότερο του 85%, που αποτελεί τη μέση τιμή υγιών εθελοντών.³² Εξάλλου, άλλη μελέτη από τους Volk et al έδειξε ότι μειωμένη έκφραση HLA-DR στα μονοκύτταρα για 5 συνεχείς ημέρες σχετίστηκε με ποσοστό θνητότητας 81%.³³ Από τους παράγοντες που απενεργοποιούν τα μονοκύτταρα, η IL-10 φαίνεται ότι καταστέλλει την αντιγονοπαρουσίαση και μειώνει την έκφραση HLA-DR στα μονοκύτταρα. Εφόσον πολλοί ασθενείς με μειωμένη έκφραση HLA-DR κατέληξαν λόγω επιλομώξεων, οι ανωτέρω ερευνητές επινόησαν τον όρο «ανοσοπαράλυση» (immunoparalysis). Εντούτοις, είναι δύσκολο να γίνει αποδεκτό ότι η μειωμένη αντιγονοπαρουσίαση θα προδιέθετε σε βακτηριακές λοιμώξεις, λαμβανομένης υπόψη της περιορισμένης σημασίας των T-κυττάρων στην ανοσία έναντι των βακτηρίων. Το εύρημα ότι τα μονοκύτταρα με μειωμένη έκφραση HLA-DR παράγουν μικρότερα ποσά προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNFα, IL-1, IL-6, IL-8 και INF-γ, προσφέρει καλύτερη ερμηνεία της συσχέτισης μειωμένης έκφρασης HLA-DR και λοιμώξεων. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι τα «απενεργοποιημένα» μονοκύτταρα μπορούν να αποτελέσουν δείκτη και ίσως μεσολαβητή του CARS.

7. ΑΝΟΣΟΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Οι κύριες θεραπευτικές παρεμβάσεις στη σήψη είναι η χορήγηση υγρών, ινóτροπων φαρμάκων, η εμπειρική αρχικά και στη συνέχεια βάσει αντιβιογράμματος χορήγηση αντιβιοτικών, όπως και η χειρουργική παροχέτευση πυώδων συλλογών. Επειδή όμως η σήψη και το σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων παραμένουν σημαντικοί παράγοντες θνητότητας, έχουν χρησιμοποιηθεί πολλοί φαρμακολογικοί παράγοντες που στοχεύουν στην τροποποίηση της ανοσιακής απάντησης.

7.1. Παράγοντες εναντίον του LPS

Σε κλινικές μελέτες, αρχικά χρησιμοποιήθηκαν πολυκλωνικά αντισώματα έναντι του LPS και στη συνέχεια

IgG ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη έναντι του *E. coli* J5. Και οι δύο παράγοντες δεν μείωσαν τις επιπλοκές και δεν βελτίωσαν την πρόγνωση σε σηπτικό shock από Gram-αρνητικά βακτήρια. Στην προσπάθεια πιο ειδικής θεραπείας χρησιμοποιήθηκαν μονοκλωνικά IgM αντισώματα εναντίον της περιοχής του λιπιδίου A του LPS από ανθρώπινο σπληνικό ιστό (HA-1A) και από επίμυες (E5), με τα ίδια απογοητευτικά αποτελέσματα. Η βακτηριοκτόνος/αυξάνουσα τη διαπερατότητα πρωτεΐνη (BPI), η οποία δεσμεύει τον LPS, σε προκαταρκτικές μελέτες σε ζώα μείωσε σημαντικά τη θνητότητα από ενδοτοξίνη, χωρίς όμως τα ευρήματα αυτά να επιβεβαιώνονται στον άνθρωπο.³⁴

7.2. Παράγοντες έναντι των μεσολαβητών της σήψης

7.2.1. Ανοσορρύθμιση κυτταροκινών. Ενώ πριν από μία δεκαετία η χρήση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών δεν έδειξε βελτίωση της επιβίωσης σε σηπτικούς ασθενείς, η ανακάλυψη των κυτταροκινών έστρεψε το ενδιαφέρον προς αυτή την κατεύθυνση. Αντι-TNFα θεραπευτικές παρεμβάσεις με μονοκλωνικά αντισώματα δεν συνοδεύτηκαν από βελτίωση ως προς την επιβίωση, ενώ υψηλές δόσεις αυτών είχαν αρνητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με σήψη χωρίς shock. Διαλυτοί ανασυνδυασμένοι υποδοχείς του TNFα (p55TNFRs, p75TNFRs), που χρησιμοποιήθηκαν σε άλλες μελέτες για εξουδετέρωση του TNFα, δεν είχαν ευεργετικά αποτελέσματα στην επιβίωση και, μάλιστα, ο p75TNFRs αύξησε τη θνητότητα των ασθενών.³⁵ Η χορήγηση IL-1ra σε ζώα και ανθρώπους, με σκοπό την αναστολή της IL-1β, βελτίωσε τις αιμοδυναμικές παραμέτρους στη σήψη, αλλά χωρίς όφελος ως προς την επιβίωση.³⁶ Εξάλλου, προκαταρκτικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι η χορήγηση IL-10 τα προφυλάσσει από σηπτικό shock μετά από χορήγηση LPS.³⁴

7.2.2. Ανταγωνιστής του υποδοχέα του PAF. Ο PAF παράγεται από ποικιλία κυττάρων και αποτελεί σημαντικό παράγοντα απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεταβιβαστών στη σήψη. Η χρήση του ανταγωνιστή του υποδοχέα του σε ζωικά μοντέλα έδειξε μείωση της εμφάνισης πνευμονικής υπέρτασης, διάχυτης ενδαγγειακής πήξης και θνητότητας μετά από χορήγηση LPS. Μελέτες σε ανθρώπους και ιδιαίτερα σε ασθενείς με Gram-θετική σήψη, δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση, αλλά απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για τον καθορισμό της αποτελεσματικότητάς του.³⁷

7.2.3. Ανταγωνιστές της βραδυκινίνης. Οι κινίνες συμμετέχουν στην απελευθέρωση των κυτταροκινών και του NO στη σήψη. Ανταγωνιστής της βραδυκινίνης έχει δο-

κιμαστεί στη σήψη, με καλά αποτελέσματα ως προς την επιβίωση, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για επιβεβαίωση του αποτελέσματος.³⁴

7.3. Ανοσοσφαιρίνες

Πειραματικές και κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σήψη δείχνουν ότι η εξωγενής χορήγηση ανοσοσφαιρινών IgG, IgM και IgA βοηθά στην αντιμετώπιση των βακτηριακών ενδο- και εξωτοξινών, με ή χωρίς αυξημένη ικανότητα οψωνιοποίησης. Επιπλέον, οι ανοσοσφαιρίνες ίσως συνεργάζονται με τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, διότι εμπεριέχουν αντιλακταμικά αντισώματα. Οι πλείστες όμως κλινικές μελέτες δεν έχουν καταδείξει σαφές όφελος ως προς την ελάττωση της επίπτωσης του MODS και της θνητότητας.³⁸

7.4. Ανταγωνιστές του αραχιδονικού οξέος

Η παραγωγή μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος αυξάνει στη σήψη, αλλά ο ακριβής παθογενετικός τους ρόλος δεν είναι σαφής. Η χρήση ιβουπροφένης, ανταγωνιστή των προσταγλανδινών, σε σπηπικούς ασθενείς οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων προστακυκλίνης και θρομβοξανθίνης στα ούρα, μείωση της θερμοκρασίας, της καρδιακής συχνότητας, της κατανάλωσης οξυγόνου και της γαλακτικής οξέωσης. Δεν διαπιστώθηκε όμως μείωση της συχνότητας εμφάνισης σπηπικού shock ούτε βελτίωση της επιβίωσης.³⁹

7.5. Αναστολείς της συνθετάσης του NO

Η χορήγηση αναστολέων της NOS, N₃-nitro-L-arginine (L-NNA) και N₃-nitro-L-arginine methylester (L-NAME), έχει ως στόχο τη μείωση των συγκεντρώσεων NO. Η χρήση μη εκλεκτικών αναστολέων της NOS (αναστέλλουν τη συστατική και την επαγωγίμη μορφή του ενζύμου) προκάλεσε αρχικά ενθουσιασμό, ο οποίος όμως μετριάστηκε μετά την παρατήρηση ότι οι παράγοντες αυτοί προκαλούν μείωση της νεφρικής αιμάτωσης και της καρδιακής παροχής και αύξηση της θνητότητας. Πιο εκλεκτικοί αναστολείς της NOS, όπως η S-methylisothiourea sulfate και ο αυξητικός παράγοντας της βλαστικής μεταμόρφωσης-β (TGF-β), που αναστέλλουν την επαγωγίμη NOS, βρίσκονται υπό μελέτη και φαίνεται ότι εμποδίζουν την υπόταση στη σήψη χωρίς να μειώνουν την αιμάτωση ζωτικών οργάνων. Προς τεκμηρίωση της ωφελιμότητάς τους όμως απαιτούνται περισσότερα δεδομένα.¹²

7.6. Αναστολείς του συστήματος της πήξης

Η αντιθρομβίνη-III, που αναστέλλει τη θρομβίνη, μειώνεται σημαντικά στη σήψη. Μελέτες σε ανθρώπους ανέδειξαν μικρότερο ποσοστό εμφάνισης δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων σε ασθενείς που ελάμβαναν αντιθρομβίνη-III, σε σύγκριση μ' αυτούς που ελάμβαναν placebo. Ωστόσο, για την επιβεβαίωση της ευεργετικής της δράσης απαιτούνται νέες τυχαίοποιημένες μελέτες.⁴⁰

7.7. Αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων

Σε ασθενείς σε κίνδυνο εμφάνισης ή με εγκατεστημένη σήψη, ο αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF) βελτιώνει την παραγωγή και λειτουργία των ουδετεροφίλων και φαίνεται να αντιρροπεί την υπεραντιδραστικότητα των προφλεγμονωδών μεσολαβητών της σήψης. Μη ουδετεροπενικοί ασθενείς με πνευμονία κοινότητας θεραπεύθηκαν επιτυχώς με συγχορήγηση G-CSF, με παράλληλη μείωση της εμφάνισης επιπλοκών.⁴¹ Παρόλα αυτά, η χορήγσή του δεν έχει δείξει σαφές όφελος ως προς τη νοσηρότητα ή τη θνητότητα από σήψη και περιορίζεται κυρίως στους ουδετεροπενικούς ασθενείς.

7.8. Ιντερφερόνη-γ

Σε ασθενείς με σήψη, η θεραπεία με IFN-γ-1b οδήγησε σε αποκατάσταση της μειωμένης έκφρασης HLA-DR των μονοκυττάρων, η οποία συσχετίστηκε με αποκατάσταση της λειτουργίας τους. Αυτή αντικατοπτρίζεται από τη σημαντική αύξηση των επιπέδων IL-6 και TNFα στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να ερμηνευθεί ως αποκατάσταση της άμυνας του ξενιστή έναντι της λοίμωξης. Εντούτοις, η χορήγηση IFN-γ-1b θα μπορούσε να είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με προφλεγμονώδη αντίδραση, επειδή μπορεί να δράσει συνεργικά με τον TNFα στην πρόκληση σπηπικού shock. Θα μπορούσε ακόμη να είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με MARS.⁴²

7.9. Ανοσοπαρέμβαση και θρέψη

Στη σήψη, η απελευθέρωση φλεγμονωδών μεταβιβατών και ορμονών του stress οδηγεί σε αύξηση των ενεργειακών αναγκών. Βασικός θεραπευτικός στόχος πρέπει να είναι η αποκατάσταση της συνυπάρχουσας οξείας υποθρεψίας, η οποία είναι γνωστό ότι καταστέλλει την κυτταρική ανοσία. Ορισμένες θρεπτικές ουσίες φαίνεται ότι κατέχουν ειδικές ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Τέτοιες είναι η αργινίνη, η γλουταμίνη, τα ω₃

πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τα νουκλεοτίδια. Δίαιτες πλούσιες σε ω_3 λιπαρά οξέα μειώνουν την παραγωγή θρομβοξάνης A_2 , λευκοτριενίου B_4 , PGE_2 και περιορίζουν τη φλεγμονή. Μπορεί όμως να επηρεάσουν τη δράση των αγγειοσπαστικών φαρμάκων και να αυξήσουν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Στις περιπτώσεις αυτές, η προσθήκη βιταμίνης E είναι απαραίτητη. Στη σήψη, πολλές μελέτες δείχνουν ότι η γλουταμίνη προστατεύει τον εντερικό βλεννογόνο, δρα ως «εκκαθαριστής» των ελευθέρων ριζών και αποτελεί υπόστρωμα για τη σύνθεση πουρινών από το λεμφοειδή ιστό του εντέρου (Gut-Associated Lymphatic Tissue, GALT). Για την προστασία του GALT, ο οποίος επί απουσίας εντερικής θρέψης υποστρέφει ταχέως, είναι προτιμότερη η εντερική θρέψη από την παρεντερική.⁴³ Για να καθοριστεί όμως η αγωγή με ανοσοτροποποιητικές ουσίες στην κλινική πράξη, είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί η ανοσιακή κατάσταση των σπητικών ασθενών με απλούς δείκτες της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το σύνδρομο της σήψης, κυρίως υπό τη μορφή της βαριάς σήψης και του σπητικού shock, παραμένει μια από τις βασικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αποτελεί τη συστηματική απάντηση του οργανισμού σε λοιμώξεις και εκφράζεται ως ένα σύνολο αλληλοεπιδρώντων

κλινικών, αιμοδυναμικών, αιματολογικών, βιοχημικών και ανοσολογικών φαινομένων, που ως αρχικό στόχο έχουν την καταπολέμηση της λοίμωξης, όταν όμως υπερεκφραστούν μπορούν να οδηγήσουν σε αντίθετα αποτελέσματα. Η παραγωγή κυτταροκινών αποτελεί βασικό μοχλό στην παθογένεια του συνδρόμου της σήψης και σχετίζεται με πολλές από τις παρατηρούμενες κλινικές εκδηλώσεις. Η ισόρροπη παραγωγή των κυτταροκινών που επάγουν τη φλεγμονή, σε σχέση με τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αποτελεί βασικό στοιχείο στην τελική έκβαση της νόσου. Η υπερπαραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές μη αναστρέψιμες ιστικές βλάβες, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και το θάνατο, ενώ η επικράτηση της αντιφλεγμονώδους απάντησης μπορεί να οδηγήσει σε ανοσοανεπάρκεια. Η χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων στη θεραπεία της σήψης, παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα σε πειραματικά μοντέλα, δεν απέδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην κλινική πράξη. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στην αδυναμία καθορισμού της κατάλληλης στιγμής χορήγησης ή του κατάλληλου πληθυσμού ασθενών που θα μπορούσε να επωφεληθεί. Ο καθορισμός του ανοσολογικού status του σπητικού ασθενούς σε συγκεκριμένο χρόνο με τη χρήση ειδικών ανοσολογικών παραμέτρων (π.χ. του λόγου IL-10/TNF α) θα μπορούσε να χρησιμεύσει στο μέλλον για τον καθορισμό της αναγκαίας ανοσοτροποποιητικής αγωγής.

ABSTRACT

The pathogenesis of sepsis syndrome and the role of immunomodulation

A. LEKKOU,¹ C.A. GOGOS²

¹Department of Internal Medicine, ²Section of Infectious Diseases,
University of Patras, School of Medicine, Rion, Patras, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(6):614-625

Despite important advances in critical care medicine the mortality rate of sepsis syndrome remains high. Sepsis is an inflammatory response of the immune system to bacterial infection. The clinical course of sepsis syndrome ranges from physiological derangements to severe multiple organ dysfunction and death. The pathogenesis of sepsis syndrome is still not completely understood. The host defense mechanisms against the lipopolysaccharide of Gram-negative and the peptidoglycan of Gram-positive bacteria involve polymorphonuclear and mononuclear phagocytes, natural killer cells and B- and T-lymphocytes. The role of complement and of the endothelium is essential in immune defense. Recent studies have shown that sepsis is a biphasic entity, the early phase being characterized by the systemic release of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF α) and interleukin-1 (IL-1). Proinflammatory mediators help recruit macrophages, lymphocytes, platelets and coagulation factors to the site of infection. In the late phase, anti-inflammatory mediators, such as interleukin-10, may be released in an effort to counteract ongoing inflammation. Excessive release of anti-inflammatory mediators may result in immunosuppression. The expression of the major histocompatibility complex class II

(HLA-DR) on monocytes in patients with sepsis could constitute a useful indicator of the immunological status of the host. Recent, clinical trials aiming to down-regulate the pro-inflammatory mediators have proved to be rather disappointing, but new immunomodulatory agents are under investigation. The use of immunoglobulins, growth factors, monoclonal antibodies against endotoxin or TNF α , nitric oxide (NO) and platelet activating factor (PAF) inhibitors and interleukin-1 receptor antagonists (IL-1ra) have been studied in septic patients. Immunological intervention based on individual monitoring of the immune status in septic patients holds promise for the effective immunomodulation of sepsis.

Key words: Cytokines, Immunomodulation, Pathogenesis, Sepsis

Βιβλιογραφία

- QUARTIN AA, SCHEIN RM, KETT DH, PEDUZZI PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA* 1997, 277:1058–1063
- BONE RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991, 115:457–469
- MEMBERS OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, 20:864–874
- BONE RC, GRODZIN CJ, BALK RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997, 112:235–243
- ULEVITCH RJ, TOBIAS RS. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 1995, 13:437–457
- MALHOTRA R, BIRD MI. L-selectin: a novel receptor for lipopolysaccharide and its potential role in bacterial sepsis. *Bioessays* 1997, 19:919–923
- DINGES MM, ORWIN PM, SCHLIEVERT PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000, 13:16–34
- LIN RY, ASTIZ ME, SAXON JC, RACKOW EC. Altered leukocyte immunophenotypes in septic shock. Studies of HLA-DR, CD11b, CD14 and IL-2R expression. *Chest* 1993, 104:847–853
- ROMANI L, PUCETTI P, BISTONI F. Interleukin-12 in infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997, 10:611–636
- ΓΕΡΜΕΝΗΣ Α. Ανοσολογία λοιμώξεων. Στο: *Ιατρική Ανοσολογία*. Αθήνα, Παπαζήσης 2000:292–294
- GOSLING P. The cellular, immune and metabolic response to trauma. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998, 35:59–112
- SYMEONIDES S, BALK R. Nitric oxide in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999, 13:449–463
- FRANK MM, FRIES LF. The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today* 1991, 12:322–326
- BALK RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000, 16:337–352
- OPAL MS, COHEN J. Clinical Gram-positive sepsis: Does it fundamentally differ from Gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 1999, 27:1608–1616
- DE KIMPE SJ, KENGATHARAN M, THIEMERMANN C, VANE JR. The cell wall components peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* act in surgery to cause shock and multiple organ failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:10359–10363
- HORN DL, MORRISON DC, OPAL SM, SILVERSTEIN R, VISVANATHAN K, ZABRINSKIE JB. What are the microbial components implicated in the pathogenesis of sepsis? Report on a symposium. *Clin Infect Dis* 2000, 31:168–174
- MARSH CB, WEWERS MD. The pathogenesis of sepsis: factors that modulate the response to Gram-negative bacterial infection. *Clin Chest Med* 1996, 17:183–197
- GAZZANO-SANTORO H, MESZAROS K, BIRR C, CARROLL SF, THEOFAN G, HORWITZ AH ET AL. Competition between rBPI23, a recombinant fragment of bactericidal/permeability-increasing protein and for binding to LPS and Gram-negative bacteria. *Infect Immun* 1994, 62:1185–1191
- SPARWASSER T, MIETHKE T, LIPFORD G, BORSCHERT K, HACKER H, HEEG K, WAGNER H. Bacterial DNA causes septic shock. *Nature* 1997, 386:336–337
- VAN DER POLL T, VAN DEVENTER S. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999, 13:413–426
- TRACEY KJ, CERAMI A. Tumor necrosis factor: An updated review of its biology. *Crit Care Med* 1993, 21:S415–S422
- BLACKWELL TS, CHRISTIAN JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996, 77:110–117
- KISHIMOTO T, AKIRA S, NARAZAKI M, TAGA T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995, 86:1243–1254
- TILG H, TREHU E, ATKINS MB, DINARELLO CA, MIER JW. Interleukin-6 (IL-6) as an antiinflammatory cytokine: Induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 1994, 83:113–118
- MARTY C, MISSET B, TAMION F, FITTING C, CARLET J, CAVAILLON JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and non-septic origin. *Crit Care Med* 1994, 22:673–679
- ROMANI L, PUCETTI P, BISTONI F. Interleukin-12 in infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997, 10:611–636
- BOEHM U, KLAMP T, GROOT M, HOWARD JC. Cellular responses to interferon- γ . *Annu Rev Immunol* 1997, 15:749–795
- DINARELLO CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996, 87:2095–2147
- HERSHMAN MJ, CHEADLE WG, WELLHAUSEN SR, DAVIDSON PF, POLK HC JR. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient. *Br J Surg* 1990, 77:204–207

31. VAN DEN BERK JMM, OLDENDURGER RH, VAN DEN BERG AP, KLOMPMAKER IJ, MESANGER G, VAN SON WJ ET AL. Low HLA-DR expression on monocytes as a prognostic marker for bacterial sepsis after liver transplantation. *Transplantation* 1997, 63:1846–1848
32. CHEADLE W. The human leucocyte antigens and their relation to infection. *Am J Surg* 1993, 165:S75–S81
33. VOLK HD, REINKE P, KRAUSCH D, ZUCKERMANN H, ASADULLAH K, MULLER JM ET AL. Monocyte deactivation—rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intens Care Med* 1996, 22:S474–S481
34. SMITH AL. Treatment of septic shock with immunotherapy. *Pharmacotherapy* 1998, 18:565–580
35. ABRAHAM E, GLAUSER MP, BUTLER T, GARBINO J, GELMONT D, LATERRE PF ET AL. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock: a randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 1997, 277:1531–1538
36. FISHER CJ, DHAINAUT JFA, OPAL SM, PRIBBLE JP, BALK RA, SLOTMAN GJ ET AL. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1994, 271:1836–1843
37. DHAINAUT JF, TENAILLON A, LE TULZO Y, SCHLEMMER B, SOLET JP, WOLFF M ET AL. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1994, 22:1720–1728
38. DOMINIONI L, DIONIGI R, ZANELLO M, CHIARANDA M, ACQUAROLO A, BALLABIO A ET AL. Effects of high dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater. *Arch Surg* 1991, 126:236–240
39. BERNARD GR, WHEELER AP, RUSSELL JA, SCHEIN R, SUMMER WR, STEINBERG KP ET AL. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997, 336:912–918
40. EISELE B, LAMY M, THIJLS LG, KEINECKE HO, SCHUSTER HP, MATTHIAS FR ET AL. Antithrombin III in patients with severe sepsis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intens Care Med* 1998, 24:663–672
41. WEISS M, MOLDAWER LL, SCHNEIDER M. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent the progression of systemic non-responsiveness in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Blood* 1999, 93:425–439
42. KOX WJ, VOLK T, KOX SN, VOLK HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intens Care Med* 2000, 26:S124–S128
43. GEORGIEFF M, TUGTEKIN IL. Positive role of immune nutrition on metabolism in sepsis and multi-organ failure. *Kidney Int* 1998, 53(Suppl 64):S80–S83

Corresponding author:

C.A. Gogos, University of Patras, Medical School, GR-26500 Rion, Patras, Greece

