

Ενδοκοιλιακή Υπέρταση στη Σήψη

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΣΧΙΖΟΔΗΜΟΣ, ΣΟΥΛΟΥΝΤΣΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενδοκοιλιακή υπέρταση και το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος αποτελούν συνήθη προβλήματα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και συνδέονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Οι ασθενείς με σήψη ή σηπτικό shock είναι ιδανικοί υποψήφιοι για ανάπτυξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης αφού τα δύο σύνδρομα έχουν αλληλένδετη παθοφυσιολογία και κοινό παθογενετικό μηχανισμό, και μέσω ενεργοποίησης της φλεγμονώδους διεργασίας προάγουν την βαριά κυτταρική ισχαιμία και οδηγούν σε σύνδρομο δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Επίσης, και τα πρωτόκολλα αναζωογόνησης που προτείνονται στη σήψη προάγουν την ανάπτυξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης, μιας και η επιθετική χορήγηση υγρών συνδέεται εγγενώς με ενδοκοιλιακή υπέρταση σε ασθενείς με σύνδρομο αυξημένης τριχοειδικής διαφυγής, ένα πρότυπο που εμφανίζεται στη σοβαρή σήψη. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίπτωση, τον επιπολασμό και τις συνέπειες της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στους σηπτικούς ασθενείς είναι λίγα. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η ενδοκοιλιακή υπέρταση συνδέεται και με την σοβαρότητα της σήψης. Σε ασθενείς με σήψη και ενδοκοιλιακή υπέρταση απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ότι αφορά την επαρκή ανάνηψη με υγρά, τη σωστή ερμηνεία της επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας και την ανίχνευση της σπλαγγχνικής ισχαιμίας. Η ενδοκοιλιακή υπέρταση στη σήψη αυξάνει το κόστος νοσηλείας και την θνητότητα γι' αυτό είναι απαραίτητη η επείγουσα κι επιθετική θεραπεία κατά την αναγνώριση του συνδρόμου. Βασικότερη ενδεχομένως είναι η προληπτική παρακολούθηση της ενδοκοιλιακής πίεσης στους σηπτικούς ασθενείς. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση της επαπειλούμενης σπλαγγχνικής υπό άρδευσης και δυσλειτουργίας οργάνων και την εφαρμογή έγκαιρων παρεμβάσεων που θα βοηθήσουν στην καλύτερη αντιμετώπιση ή εξάλειψη του συνδρόμου.

Λέξεις Κλειδιά: Ενδοκοιλιακή υπέρταση, σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, σήψη, σηπτικό shock.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδοκοιλιακή υπέρταση (Intraabdominal Hypertension, EKY) και το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος (Abdominal Compartment Syndrome, ΣΚΔ) αποτελούν συνήθη προβλήματα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και συνδέονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα.¹⁻⁴ Η EKY και το ΣΚΔ ορίζονται από ένα φάσμα αυξημένων πιέσεων εντός της κοιλιακής κοιλότητας, ενώ η επίδραση του στη βιωσιμότητα όλων των οργάνων τα καθιστά μείζονος σημασίας. Ταξινομούνται πλέον στην αποφρακτικού τύπου κυκλοφορική καταπληξία⁵ ενώ αποτελούν συγχρόνως αιτία και συνέπεια πολλών ανεπιθύμητων καταστάσεων στη ΜΕΘ, όπως εντερική ισχαιμία⁶⁻⁹, οξεία νεφρική ανεπάρκεια^{6,10,11}, βακτηριακή αλλόθεση (bacterial translocation)^{6,9}, βλάβη κεντρικού νευρικού συ-

στήματος.^{6,12}

Παρά την κεφαλαιώδη όμως πρόοδο στην αναγνώριση και κατανόηση του συνδρόμου¹³, διαπιστώνεται πως η πραγματική επίπτωση του συνδρόμου, η κλινική του εικόνα και οι διαθέσιμες παρεμβατικές θεραπείες για την αντιμετώπιση του δεν είναι πλήρως κατανοητά στους κλινικούς γιατρούς.¹⁴ Κατ' αρχάς σε ότι αφορά την επίπτωση του συνδρόμου στη ΜΕΘ, είναι φτωχά τα δεδομένα λόγω και των διαφορετικών cut off στις τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης (ΕΚΠ) που χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες μελέτες.¹⁵ Επίσης, ενώ αποτελεί αναμενόμενη επιπλοκή σε επιπλεγμένα χειρουργεία κοιλιάς-πυέλου, προσφάτως άρχισε να αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ότι και οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση του συνδρόμου.^{4,16-20} Η

αυξημένη μάλιστα επαγρύπνηση τα τελευταία χρόνια και η χρήση προληπτικών μέτρων για την ανάπτυξη του συνδρόμου, κυρίως στους χειρουργικούς ασθενείς και στους τραυματίες, έχει οδηγήσει σε αλλαγή των επιδημιολογικών δεδομένων. Συγκεκριμένα, η εφαρμογή της θεραπείας της ανοικτής κοιλιάς ως πρότυπης θεραπείας στους χειρουργικούς ασθενείς και στους τραυματίες, έχει επιφέρει μείωση της επίπτωσης του πρωτοπαθούς ΣΚΔ^{21,22} ενώ το δευτεροπαθές ΣΚΔ, μια κατάσταση που συνδέεται πολύ συχνά με καταστάσεις στη ΜΕΘ (σήψη, πνευμονία, μηχανικός αερισμός, μαζική ανάνηψη με υγρά σε καταστάσεις με αυξημένη τριχοειδική διαφυγή, έγκαυμα)^{15,19,23-26}, γίνεται πιο κυρίαρχο.

Η ΣΗΨΗ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Οι ασθενείς με σήψη ή σηπτικό shock, ειδικά ενδοκοιλιακής προέλευσης, είναι ιδανικοί υποψήφιοι για ανάπτυξη ΕΚΥ και κατ' επέκταση ΣΚΔ, ενώ από πολλούς ενισχύεται η άποψη ότι το ΣΚΔ μιμείται την σήψη.^{27,28} Αυτό οφείλεται, τόσο στο γεγονός ότι τα δύο σύνδρομα έχουν αλληλένδετη παθοφυσιολογία, όσο και στο ότι τα πρωτόκολλα αναζωογόνησης που προτείνονται στη σήψη, προάγουν την ανάπτυξη ΕΚΥ. Σύμφωνα μάλιστα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της παγκόσμιας κοινότητας για το ΣΚΔ²⁶, η σήψη έχει αναγνωριστεί πλέον, μεταξύ άλλων παθολογικών καταστάσεων, ως παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΕΚΥ/ΣΚΔ (πίνακας 1). Οι Holodinsky et.al²⁹,

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου ενδοκοιλιακής υπέρτασης και συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος*	
Περιορισμένη ευενδοτότητα κοιλιακού ττοιχώματος	Χειρουργείο κοιλιάς Μείζον τραύμα Μείζον έγκαυμα Πρηνής θέση
Αυξημένο ενδοαυλικό περιεχόμενο εντέρου	Γαστροπάρεση/γαστρική διάταση Ειλεός Ψευδοαπόφραξη εντέρου
Αυξημένο ενδοκοιλιακό περιεχόμενο	Οξεία παγκρεατίτιδα Αιμοπεριτόναιο/Πνευμοπεριτόναιο ή ενδοκοιλιακές συλλογές υγρών Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις/αποστήματα Όγκοι ενδοκοιλιακοί ή οπισθοπεριτοναίου Λαπαροσκόπηση με εμφύσηση σημαντικής ποσότητας αέρα Ηπατική δυσλειτουργία/κίρρωση με ασκίτη Περιτοναϊκή διάλυση
Τριχοειδική διαφυγή/ανάνηψη με υγρά	Οξέωση Υποθερμία Αυξημένο APACHE II ή SOFA score Μαζική μετάγγιση με υγρά ή θετικό ισοζύγιο υγρών Μαζική μετάγγιση
Άλλοι παράγοντες	Ηλικία Βακτηραιμία Μηχανικός αερισμός Πνευμονία Περιτονίτιδα Σήψη Shock ή υπόταση PEEP >10 Παχυσαρκία ή αυξημένο BMI
* Kirkpatrick A. Clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med 2013; 39 : 1190 – 1206.	

επίσης, σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που αφορούσε 2500 ασθενείς ΜΕΘ, παρατήρησαν ότι, αν και οι βασικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΕΚΥ και ΣΚΔ ήταν η μαζική ανάνηψη με υγρά, η υπόταση/shock και η αναπνευστική κατάσταση του ασθενούς, ωστόσο και η σήψη αποτελούσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΕΚΥ (pooled OR 2.38, 95% CI, 1.34 - 4.23).^{16,29} Και στις δύο μελέτες^{16,29} που αφορούσαν σηπτικούς ασθενείς η εκτίμηση αυτή ήταν ομοιογενής ($I^2 = 0.0\%$; $p = 0.465$). Πράγματι, οι Kim et.al¹⁶ σε προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 100 ασθενείς ΜΕΘ παρατήρησαν ότι η παρουσία σήψης στην εισαγωγή ($p=0.035$), όπως και η ενδοκοιλιακή λοίμωξη ($p=0.005$), η υψηλή κεντρική φλεβική πίεση ($p<0.001$) και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI) ($p <0.001$), αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου που σχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικό τρόπο με ανάπτυξη ΕΚΥ. Επίσης, οι Dalfino et.al³⁰ σε προοπτική μελέτη με 123 ασθενείς ΜΕΘ διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με σήψη αποτελούσαν το 18,9% των ασθενών με ΕΚΥ, αυτοί με σηπτική καταπληξία το 16,2% και οι ασθενείς με ενδοκοιλιακή σήψη το 16,2% των ασθενών με ΕΚΥ. Βέβαια, αν και η σήψη σχετίστηκε με την ανάπτυξη ΕΚΥ, στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο η ηλικία, το shock και η μαζική ανάνηψη με υγρά αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΕΚΥ (p 0.002, 0.006, 0.002 αντίστοιχα).

Ομοιότητες μεταξύ ενδοκοιλιακής υπέρτασης και σήψης στην παθοφυσιολογία

Συγκρινόμενα, η σήψη με την ΕΚΥ και το ΣΚΔ, φαίνεται ότι έχουν μια αλληλεξάρτηση στην παθοφυσιολογία τους και κατ'επέκταση και στις συστηματικές επιδράσεις τους. Η κοινή, μάλιστα, παθοφυσιολογική τους βάση αποτελεί πολλές φορές την αιτία που η ΕΚΥ και το ΣΚΔ με τις επακόλουθες επιπτώσεις τους συχνά υποδιαγιγνώσκονται. Έτσι, πολλές φορές στην κλινική πράξη, επιπλοκές που αποδίδονται στην σήψη, μπορεί να οφείλονται στην προκαλούμενη από την σήψη ενδοκοιλιακή υπέρταση, μια κατάσταση όμως που δυνητικά μπορεί να προληφθεί ή και να αντιμετωπιστεί.^{13,28}

Η παθοφυσιολογία στη σήψη και στο ΕΚΥ/ΣΚΔ είναι συγγενική και αλληλένδετη. Ως γνωστόν, η αντίδραση του ξενιστή στη σήψη περιλαμβάνει την προφλεγμονώδη, αντιφλεγμονώδη και την ανοσοκατασταλτική απάντηση. Η προφλεγμονώδης απάντηση είναι υπεύθυνη για την ιστική βλάβη στη σοβαρή σήψη, ενώ η αντιφλεγμονώδης απάντηση ευθύνεται για την αυξημένη ευπάθεια στις δευτερογενείς λοιμώξεις. Η κατεύθυνση, η έκταση και η διάρκεια αυτών των αντιδράσεων καθορίζονται από παράγοντες που σχετίζονται και με τον ξενιστή (γενετικά χαρακτηριστικά, ηλικία, συνυπάρχουσες παθήσεις, φάρμακα) αλλά και με τον παθογόνο παράγοντα (π.χ. μικροβιακό φορτίο,

λοιμογόνος δύναμη). Ουσιαστικά, τα παθογόνα ενεργοποιούν τα ανοσοποιητικά κύτταρα μέσω αλληλεπίδρασης με ειδικούς υποδοχείς (toll-like receptors, C-type lectin receptors, retinoic acid inducible gene 1-like receptors, and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), οι οποίοι αναγνωρίζουν δομές των μικροβίων και δίνουν το έναυσμα για την έναρξη της φυσικής ανοσίας. Οι ίδιοι υποδοχείς, επίσης, αντιλαμβάνονται ενδογενή μόρια που απελευθερώνονται από τα τραυματισμένα κύτταρα, γνωστά ως αλαρμίνες (alarmins) (high-mobility group protein B1, S100 proteins, and extracellular RNA, DNA, and histones).^{31,32} Τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι αλαρμίνες (alarmins) ελευθερώνονται και σε στείρα βλάβη (π.χ. τραύμα), υποστηρίζοντας με αυτό τον τρόπο την υπόθεση ότι η παθογένεια της πολυοργανικής ανεπάρκειας στη σήψη δεν διαφέρει ουσιαστικά από την παθογένεια πολυοργανικής ανεπάρκειας μη φλεγμονώδους αιτιολογίας,³² όπως είναι κι εκείνη του συνδρόμου αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης.

Η σοβαρή σήψη συνοδεύεται κατά κανόνα και από διαταραχές της πήξης που οδηγούν σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη³¹. Ειδικότερα, η σήψη σχετίζεται με μικροαγγειακές θρομβώσεις οι οποίες προκαλούνται από την ταυτόχρονη ενεργοποίηση της πήξης από την μια (με διαμεσολαβητή τον ιστικό παράγοντα) και την βλάβη των αντιπηκτικών μηχανισμών από την άλλη. Ο σχηματισμός θρόμβων, επιπλέον, επιταχύνεται από ουσίες που απελευθερώνονται από τα κατεστραμμένα ουδετερόφιλα (neutrophil extracellular traps (NETs)). Ο σχηματισμός θρόμβων οδηγεί σε ιστική υποάρδευση, η οποία επιπροσθέτως εννοείται από την αγγειοδιαστολή, την υπόταση και την μειωμένη παραμορφωσιμότητα των ερυθροκυττάρων. Η χρήση του οξυγόνου βλάπτεται όμως και σε επίπεδο μιτοχονδρίων συνεπεία του οξειδωτικού stress. Τα μιτοχόνδρια που έχουν υποστεί βλάβη ελευθερώνουν αλαρμίνες (alarmins) στο εξωκυττάριο περιβάλλον, οι οποίες ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα και προκαλούν περαιτέρω ιστική καταστροφή. Τέλος, η ιστική οξυγόνωση βλάπτεται και από την απώλεια λειτουργίας του φραγμού του ενδοθηλίου. Η μειωμένη ιστική οξυγόνωση φαίνεται να παίζει ρόλο κλειδί στην πολυοργανική ανεπάρκεια τη σχετιζόμενη με την σήψη. Η δυσλειτουργία δε του ενδοθηλίου είναι αυτή που ευθύνεται για τον σχηματισμό τόσο του υποδόριου οιδήματος, όσο και των συλλογών εντός των διαφόρων κοιλοτήτων του σώματος, με αποτέλεσμα τη σοβαρή υποβολαιμία και κυτταρική ισχαιμία.

Κατ'αντιστοιχία λοιπόν με την σήψη, πιο σύγχρονες θεωρίες υποστηρίζουν ότι και στην ΕΚΥ/ΣΚΔ προκαλείται μια αυτό-δαιωνιζόμενη διαδικασία, μέσω δύο φυσιολογικών «χτυπημάτων», γνωστή ως «οξύ σύνδρομο δυσχέρειας του εντέρου» («acute intestinal distress syndrome»)³³. Στο πρώτο «χτύπημα», η ανάνηψη των ασθενών με

shock οδηγεί σε σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Αυτή η οξεία εντερική βλάβη οδηγεί σε απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών διαμεσολαβητών οι οποίοι με τη σειρά τους οδηγούν σε άθροιση πολυμορφοπύρηνων, αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού τοιχώματος, εξαγωγή υγρών στο εντερικό τοίχωμα και το μεσεντέριο, αλλόθεση (translocation) των βακτηρίων του εντέρου και απορρόφηση των βακτηριακών ενδοτοξινών. Στο δεύτερο «χτύπημα», η επακόλουθη ανάπτυξη οιδήματος των σπλάγχων οδηγεί σε EKY. Η EKY προκαλεί συμπίεση των ενδοκοιλιακών λεμφαγγείων που οδηγεί προοδευτικά σε μείωση της διήθησης του εντέρου και νέκρωση του εντερικού τοιχώματος. Αυτή, με την σειρά της, οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού τοιχώματος, της βακτηριακής αλλόθεσης, της απορρόφησης ενδοτοξινών και απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών διαμεσολαβητών με αποτέλεσμα την πρόκληση συνδρόμου δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων.^{34,35}

Η EKY και το ΣΚΔ είναι χρονο-εξαρτώμενα σύνδρομα που, όπως και η σήψη, οδηγούν μέσω δύο μηχανισμών σε βαριά κυτταρική ισχαιμία και πολυοργανική ανεπάρκεια (ειδικά όταν υπο-διαγιγνώσκονται ή υπο-θεραπεύονται). Ο πρώτος μηχανισμός αφορά τις γνωστές μεταβολές στις πιέσεις, τόσο στο ενδοκοιλιακό διαμέρισμα, όσο και στην ενδοθωρακική κοιλότητα με συνέπεια την σημαντική συμπίεση του φλεβικού δικτύου. Οι μεταβολές αυτές θα οδηγήσουν σε σημαντική μείωση του προφορτίου, της καρδιακής παροχής, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων με αποτέλεσμα την ιστική υπό άρδευση και την κυτταρική ισχαιμία. Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά στη δυσλειτουργία οργάνων μέσω μιας εντεταμένης διέγερσης του ανοσοποιητικού και της φλεγμονώδους διαδικασίας με απελευθέρωση των διαμεσολαβητών της φλεγμονής.^{33,36} Πράγματι οι Rezende-Neto et.al διαπίστωσαν σε πειραματικά μοντέλα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF, και ιντερλευκινών IL-6, IL-1), όπως και της μυελοπεροξειδάσης του πνεύμονα (lung myeloperoxidase, MPO) και της φλεγμονώδους έκφρασης των ουδετεροφίλων.^{37,38} Ενώ, άλλοι μελετητές διέκριναν αυξημένη έκφραση διαμεσολαβητών της φλεγμονής και αυξημένη βακτηριακή αλλόθεση στο εντερικό τοίχωμα κατά την διάρκεια της ισχαιμίας που παρατηρείται στην ενδοκοιλιακή υπέρταση.^{39,40} Τέλος, στην EKY/ΣΚΔ, όπως και στη σήψη, είναι πολύ σημαντική η πρόωγη διάγνωση και αντιμετώπιση ώστε να προληφθούν ή να εμποδιστούν^{37-38,41} γιατί, η εκδήλωσή τους χωρίς άμεση θεραπεία συνδέεται με αυξημένη επίπτωση ανεπάρκειας οργάνων και θανάτου.

Η αναζωογόνηση με υγρά, μαζί με την κατάλληλη και έγκαιρη αντιβιοτική θεραπεία, αποτελούν την πρώτη και κυριότερη θεραπευτική παρέμβαση στη σήψη και την σηπτική καταπληξία, σύμφωνα και με τις τελευταίες κα-

τευθυντήριες οδηγίες της Surviving Sepsis Campaign του 2013.⁴² Η θετική επίδραση της αναζωογόνησης με υγρά στην μείωση της θνητότητας έχει ελάχιστα αμφισβητηθεί, προσδίδοντας ιδιαίτερη βαρύτητα και στην εφαρμογή της κατά τις πρώτες 6 ώρες της σηπτικής καταπληξίας. Η χορήγηση των υγρών κατευθύνεται από συγκεκριμένους στόχους (Κεντρική φλεβική πίεση, Central Venous Pressure, CVP μεταξύ 8-12 mm Hg και κορεσμός κεντρικού φλεβικού αίματος, central venous oxygen saturation, ScvO₂ τουλάχιστον 70%) προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη ιστική άρδευση. Αποτυχία βελτιστοποίησης της ιστικής οξυγόνωσης θα επιφέρει μη αναστρέψιμη κυτταρική ισχαιμία, συνέχιση της φλεγμονώδους διεργασίας και της ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης με αποτέλεσμα επίταση της οργάνικης ανεπάρκειας. Πρώτιστος στόχος της αναζωογόνησης με υγρά όμως είναι όχι μόνο η βελτιστοποίηση της ιστικής οξυγόνωσης, αλλά και η ελαχιστοποίηση των σχετιζόμενων με την επιθετική χορήγηση υγρών επιπλοκών. Κύρια επιπλοκή είναι το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, λόγω της προυπάρχουσας συστηματικής υποάρδευσης και υποξίας συνεπεία του shock, σε συνδυασμό με την επακόλουθη αναζωογόνηση. Το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης οδηγεί σε περαιτέρω επίταση του γενικευμένου οιδήματος και της κατανομής των υγρών στον τρίτο χώρο, όπως είναι το εντερικό τοίχωμα και το μεσεντέριο. Το οίδημα στο κοιλιακό διαμέρισμα επεκτείνεται μέχρι να εξαντληθεί η ευενδοτότητα του, με συνέπεια την απότομη αύξηση της πίεσης μέσα σε αυτό. Οποιαδήποτε δε επιπλέον χορήγηση υγρών θα οδηγήσει σε σύνδρομο ενδοκοιλιακού διαμερίσματος. Η συνύπαρξη δε ενδοκοιλιακής παθολογίας στη σήψη θα καταστήσει την πιθανότητα ανάπτυξης EKY/ΣΚΔ ακόμη πιο μεγάλη.^{17,43-44} Πράγματι, οι Balogh et.al⁴⁵ συνέκριναν σε ασθενείς με μείζον τραύμα την supranormal ανάνηψη με υγρά (με στόχο DO₂I ≥ 600ml/min/m²) με την normal ανάνηψη (με στόχο DO₂I ≥ 500ml/min /m²). Οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η πρώτη συγκρινόμενη με την δεύτερη συμβάλλει με τρόπο στατιστικά σημαντικό στην ανάπτυξη EKY (42 vs 20%, p<0.05), ΣΚΔ (16 vs 8%, p<0.05), συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (Multiple Organ Failure, MOF) (20 vs 9%, p<0.05) και στην αύξηση της θνητότητας (27 vs 11%, p<0.05). Η επιθετική χορήγηση υγρών συνδέεται εγγενώς με ενδοκοιλιακή υπέρταση και σε ασθενείς με σύνδρομο αυξημένης τριχοειδικής διαφυγής, ένα πρότυπο που εμφανίζεται στη σοβαρή σήψη. Σε δύο προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες^{1,43} με παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν και ασθενείς με σήψη, η μαζικά ανάνηψη με υγρά (> 3.5 L κολλοειδή ή 10L κρυσταλλοειδή τις πρώτες 24 ώρες) ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη EKY κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Οι Daugherty et. al¹⁷ μελέτησαν προοπτικά την επίπτωση της EKY σε

40 σηπτικούς παθολογικούς ασθενείς ΜΕΘ με ελάχιστο καθαρό θετικό ισοζύγιο υγρών 5 L κατά τις τελευταίες 24 ώρες. Το 85% των ασθενών είχαν ΕΚΠ ≥ 12 mm Hg, ενώ κατά την διάρκεια της μελέτης το 33% ανέπτυξαν ΣΚΔ. Οι Dalfino et.al³⁰, σε προοπτική μελέτη με 123 ασθενείς ΜΕΘ (το 18.9% είχαν σήψη και ΕΚΥ), διαπίστωσαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση τους ότι η μαζική ανάνηψη με υγρά αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΕΚΥ (p 0.002).

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Η υψηλή επίπτωση της ΕΚΥ στη σήψη είναι αναμενόμενη δεδομένου ότι πολλοί από τους προδιαθεσικούς παράγοντες της ΕΚΥ²⁶ είναι παρόντες στη σήψη (Πίνακας 1). Είναι ελλιπή όμως τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίπτωση, τον επιπολασμό και τις συνέπειες της ΕΚΥ/ΣΚΔ σε σηπτικούς ασθενείς. Στις υπάρχουσες μελέτες καταγράφεται μεγάλη διακύμανση στην επίπτωση. Οι Malbrain et.al¹ μελέτησαν 97 ασθενείς ΜΕΘ, και το 58.8% των ασθενών εκδήλωσαν ενδοκοιλιακή πίεση ≥ 12 mmHg. Από τους 22 ασθενείς με σήψη (22.7% των ασθενών), οι 12 (21.1%) είχαν ΕΚΠ ≥ 12 mmHg. Οι Dalfino et.al³⁰ σε προοπτική μελέτη που αφορούσε 123 ασθενείς ΜΕΘ διαπίστωσαν ότι το 30,1% των ασθενών ανέπτυξαν ΕΚΥ και από αυτούς το 67,5% δευτεροπαθή ΕΚΥ. Οι ασθενείς με σήψη αποτελούσαν το 18,9% των ασθενών με ΕΚΥ, αυτοί με σηπτική καταπληξία το 16,2% και οι ασθενείς με ενδοκοιλιακή σήψη το 16,2% των ασθενών με ΕΚΥ. Οι Reintam et.al⁴⁶ μελέτησαν την επίπτωση της ΕΚΥ σε 253 ασθενείς από τους οποίους οι 123 είχαν σοβαρή σήψη. Το 37% των ασθενών ανέπτυξαν ΕΚΥ και το ποσοστό αυτό ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο στους σηπτικούς ασθενείς συγκρινόμενοι με τους μη σηπτικούς (45.5% vs 28.5%, p=0.004). Οι Regueira et.al¹⁹ μελέτησαν την επίπτωση της ΕΚΥ σε 81 ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Με βάση τη μέση και την μέγιστη τιμή της ΕΚΠ, το 82,7% και το 76,5% των ασθενών με σηπτική καταπληξία ανέπτυξαν ΕΚΥ αντίστοιχα. Οι χειρουργικοί ασθενείς είχαν υψηλότερο ποσοστό ΕΚΥ συγκριτικά με τους παθολογικούς (92 vs 73%, p < 0.009). Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν δευτεροπαθή ΕΚΥ παρά πρωτοπαθή (51 vs 49%, αντίστοιχα). Οι ίδιοι μελετητές⁴⁷ συνέκριναν σε μια προοπτική μελέτη 27 ασθενείς χειρουργικής ΜΕΘ με σηπτική καταπληξία με 19 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο κοιλιάς και είχαν συγχρόνως περισσότερους από δύο παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΕΚΥ. Το 51% των σηπτικών ασθενών και το 31% των μετεγχειρητικών ασθενών ανέπτυξε ΕΚΥ. Στην παρούσα μελέτη, βέβαια, ως ενδοκοιλιακή υπέρταση ορίστηκε μια τιμή ΕΚΠ ≥ 20 mm Hg, υποεκτιμώντας πιθανόν την πραγματική επίπτωση της ΕΚΥ στην ομάδα των σηπτικών ασθενών. Οι Efstathiou

et.al⁴⁸ διαπίστωσαν ότι σε 26 ασθενείς με σήψη το 52% ανέπτυξαν ΕΚΥ κι αυτό συσχετίστηκε και με την μαζική ανάνηψη με υγρά (>5L). Τέλος, οι Al-Dorzi et.al²⁰ μελέτησαν την ΕΚΠ και την πίεση κοιλιακής αιμάτωσης (ΠΚΑ) σε 62 σηπτικούς ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, και τη σχέση αυτών των παραμέτρων με την ανάπτυξη ΕΚΥ και την έκβαση των ασθενών. Ο επιπολασμός της ΕΚΥ την πρώτη μέρα στη ΜΕΘ ήταν 82%, ενώ η επίπτωση της στις πρώτες 7 μέρες νοσηλείας ήταν 97%.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Τελευταία υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανάπτυξη ΕΚΥ σχετίζεται και με την σοβαρότητα της σήψης¹⁹. Η παραπάνω συσχέτιση μπορεί να έχει τη βάση της στην παρατηρούμενη στη σήψη δυσλειτουργία οργάνων (υψηλό APACHE II, SOFA score) η οποία με τη σειρά της, αποτελεί, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες²⁶, παράγοντα κινδύνου ΕΚΥ (πίνακας 1). Πράγματι, οι Regueira et.al¹⁹ που μελέτησαν την επίπτωση της ΕΚΠ σε 81 ασθενείς με σηπτική καταπληξία, διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με σηπτικό shock και ΕΚΥ είχαν χαμηλότερη κοιλιακή πίεση διήθησης και διούρηση, υψηλότερες τιμές γαλακτικών και κρεατινίνης, ελάμβαναν υποστήριξη με υψηλότερες δόσεις νορεπινεφρίνης και ήταν συχνότερα αναγκαία η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Οι ίδιοι μελετητές νορρίτερα⁴⁷ είδαν ότι δεν υπήρχε καμιά διαφορά στη δόση της νορεπινεφρίνης, στο SOFA score και στη θνητότητα στους σηπτικούς ασθενείς με ή χωρίς ΕΚΥ. Υπήρχε όμως θετική χρονική συσχέτιση μεταξύ ανόδου των τιμών ΕΚΠ και γαλακτικών. Οι μέγιστες τιμές γαλακτικών ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των σηπτικών με ενδοκοιλιακή υπέρταση συγκρινόμενες με τους σηπτικούς ασθενείς χωρίς ΕΚΥ (3.5mmol/L vs 1.9mmol/L, P < 0.04). Αντιθέτως, στους μετεγχειρητικούς ασθενείς, οι τιμές των γαλακτικών ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς ΕΚΥ. Τέλος, οι Malbrain et.al⁴³ σε πολυκεντρική, προοπτική μελέτη τους που αφορούσε 265 ασθενείς ΜΕΘ από τους οποίους το 32.8% είχαν σοβαρή σήψη, διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που είχαν ΕΚΥ κατά την εισαγωγή, είχαν υψηλότερους δείκτες βαρύτητας (Sepsis-Related Organ Failure Assessment scores, SOFA) κατά την διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν ΕΚΥ.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η συχνότητα με την οποία η ΕΚΥ και το ΣΚΔ εμφανίζονται στη σήψη έχει και πολλές κλινικές προεκτάσεις. Η πιο σημαντική ανησυχία αφορά στις επιπτώσεις της ΕΚΥ και του ΣΚΔ στην ορθή παρακολούθηση του σηπτι-

κού ασθενούς σε ό,τι αφορά βασικές παραμέτρους, όπως η επαρκής ανάνηψη με υγρά, η νεφρική λειτουργία και η σπλαγχνική ισχαιμία.

Ως γνωστόν, η αύξηση της ΕΚΠ, ακόμη και στα 10mm Hg, προκαλεί ανύψωση του διαφράγματος της αναπνοής, με συνέπεια την άσκηση πίεσης επί της καρδιάς και τον περιορισμό της συμμόρφωσης και της συσταλτικότητας των κοιλιών από την μια, και μείωση της συμμόρφωσης του θωρακικού τοιχώματος και συμπίεση των πνευμόνων από την άλλη. Η αυξημένη ΕΚΠ προκαλεί λειτουργική απόφραξη της ροής αίματος από την κάτω κοίλη φλέβα, με συνέπειες τη μείωση της φλεβικής επιστροφής από τα κάτω άκρα, την αύξηση της φλεβικής υδροστατικής πίεσης, το περιφερικό οίδημα και τον αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης. Έτσι, η κεντρική φλεβική πίεση (central venous pressure, CVP) και η πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή (πίεση εξ ενσφηνώσεως, pressure closing wedge pressure, PCWP) αυξάνονται, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας. Η αύξηση της CVP και της PCWP οφείλεται όμως στην επίδραση της ΕΚΥ και όχι σε αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου. Γι' αυτό το λόγο, οι στατικές αιμοδυναμικές παράμετροι, που μετρώνται μέσω καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας με καθετήρα Swan-Ganz, δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες αιμοδυναμικής εκτίμησης και παρακολούθησης σε ασθενείς με ΕΚΥ και σήψη. Η λανθασμένη εκτίμηση ενέχει τον κίνδυνο τραγικών συνεπειών. Η υποεκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου θα είχε ως αποτέλεσμα την υπερφόρτωση με υγρά, την επίταση του συνδρόμου ισχαιμίας-επαισιμότητας, την επίταση του οιδήματος και την περαιτέρω αύξηση της ΕΚΥ. Ενώ, αντίθετα, η υπερεκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου θα οδηγούσε σε ανεπαρκή ανάνηψη και σε επίταση της κυτταρικής ισχαιμίας. Λανθασμένες εκτιμήσεις του ενδαγγειακού όγκου ωστόσο μπορούν να αποφευχθούν, όταν η ανάνηψη της καταπληξίας με ενδοφλέβια υγρά βασίζεται σε δυναμικές αιμοδυναμικές παραμέτρους, όπως η μεταβλητότητα του όγκου παλμού (stroke volume variation, SVV) και η καρδιακή παροχή (cardiac output, CO). Οι παράμετροι αυτοί μπορούν να προσδιοριστούν με ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους: την ανάλυση της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης και το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς.

Σε ασθενείς με σήψη και ΕΚΥ ενδέχεται επίσης να υπάρχει λανθασμένη ερμηνεία των δεικτών παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας, όπως είναι η απόδοση των ούρων, το άζωτο ουρίας αίματος (Blood Urea Nitrogen, BUN) και η κρεατινίνη. Οι παραπάνω δείκτες επηρεάζονται αρνητικά από την ΕΚΥ. Έτσι, μια αύξηση της κρεατινίνης και του BUN ή/και μειωμένη απόδοση των ούρων είναι πιθανό λανθασμένα να αποδοθούν σε προνεφρική αζωθαιμία, ενώ στην πραγματικότητα αντανακλούν την άμεση συμπίεση των σπλάγχων και την μείωση της καρδιακής

παροχής συνεπεία της ΕΚΥ/ΣΚΔ. Σε αυτήν την περίπτωση, η επιπρόσθετη χορήγηση υγρών θα επιδεινώσει την κατάσταση, ενώ παρεμβάσεις με στόχο την μείωση της ΕΚΥ θα εξαλείψουν ή θα βελτιώσουν, έστω μερικώς, το πρόβλημα.

Η πρόωμη ανίχνευση της σπλαγχνικής ισχαιμίας στη σήψη^{7,49-53} δεν είναι βέβαιο ότι είναι εφικτή όταν αυτή βασίζεται σε έμμεσους δείκτες μεταφερόμενου οξυγόνου (delivery oxygen, DO₂) όπως είναι τα επίπεδα γαλακτικών (lactate, LAC) και το ScvO₂. Η περιοχική ισχαιμία θα επηρεάσει αργά στην πορεία της νόσου τους παραπάνω δείκτες, οι οποίοι ουσιαστικά αντανακλούν την κατανάλωση του οξυγόνου σε ολόκληρο τον οργανισμό. Αντίθετα, η ΕΚΥ ως δείκτης επαπειλούμενης σπλαγχνικής ισχαιμίας, όπως και η τονομετρία και η εγγύς υπέρυθρη φασματοσκοπία (near infrared spectroscopy), έχουν τη δυνατότητα να την ανιχνεύσουν πιο πρώιμα. Με αυτό τον τρόπο μια φθηνή, μη επεμβατική παρά την κλίνη του ασθενούς μέθοδος, όπως η μέτρηση της ΕΚΠ δύναται να αποτελέσει πρώιμο δείκτη ανίχνευσης της σπλαγχνικής ισχαιμίας στους σηπτικούς ασθενείς.

Ωστόσο, παρά τους παραπάνω περιορισμούς στην χρήση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, του ScvO₂ και της απόδοσης των ούρων κατά την παρακολούθηση του σηπτικού ασθενούς με ΕΚΥ, δεν θα πρέπει να παραλείπεται η αξιολόγηση αυτών των δεικτών στην καθημερινή κλινική πράξη. Η συν-αξιολόγηση όλων των παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων και των γαλακτικών, της ΕΚΠ και των ζωτικών σημείων, είναι ικανή να προσφέρει χρήσιμες κλινικές πληροφορίες οι οποίες θα συμβάλλουν στη λήψη σωστών αποφάσεων εκ μέρους του κλινικού γιατρού, αναβαθμίζοντας συγχρόνως και την φροντίδα του ασθενούς.

ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Σήμερα, απουσιάζουν οι μελέτες ειδικά για ασθενείς με σήψη και ΕΚΥ που να έχουν εξετάσει πώς οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ΕΚΥ επηρεάζουν την τελική έκβαση των ασθενών. Εμφανίζεται, βέβαια, μεγάλος όγκος μελετών σε πληθυσμούς ασθενών ΜΕΘ (συμπεριλαμβανομένων και σηπτικών ασθενών) που φανερώνουν ότι η ΕΚΥ και αυξάνει το κόστος νοσηλείας και επιδεινώνει την έκβαση. Οι Malbrain et.al⁴³ στην πολυκεντρική, προοπτική μελέτη τους διαπίστωσαν ότι η εκδήλωση ΕΚΥ κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας (relative risk, 1.85; 95% confidence interval, 1.12-3.06; p=0.01), ενώ οι μη επιβίωσαντες είχαν υψηλότερες τιμές ΕΚΠ κατά την εισαγωγή συγκρινόμενοι με τους επιβίωσαντες. Ανάλογα αποτελέσματα ανέδειξαν και μεταγενέστερα οι Vidal et.al (2) σε προοπτική μελέτη που αφορούσε 83 ασθενείς ΜΕΘ. Οι Ejike et.al (54) βρήκαν ακόμη

πιο σαφή συσχέτιση της EKY με την θνητότητα (33% vs 2.4%) και την διάρκεια παραμονής στη MEΘ¹³ μέρες vs 6 μέρες) σε πληθυσμό που αφορούσε παιδιά. Οι Sugrue et.al¹¹ δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκβαση αλλά η EKY αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης νεφρικής ανεπάρκειας που επιδειωνόταν έτι περαιτέρω με την παρουσία υπότασης, σήψης και προχωρημένης ηλικίας. Οι Daugherty et.al¹⁷ συμπέραναν ότι οι σηπτικοί ασθενείς με EKY είχαν και υψηλότερη θνητότητα (70% vs 50%) και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη MEΘ (21 μέρες vs 12 μέρες) σε σύγκριση με αυτούς χωρίς EKY. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν και οι Reintam et.al⁴ όπου η ανάπτυξη EKY αποτελούσε σημαντικό παράγοντα θανάτου στους σηπτικούς ασθενείς (OR 4,15;95%CI).^{87-9,26} Συγκεκριμένα, η θνητότητα στους σηπτικούς ασθενείς με EKY ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη συγκρινόμενη με την θνητότητα στους σηπτικούς χωρίς EKY (50% vs 19,4%, p<0.001). Δεν υπήρχε καμιά διαφορά στην θνητότητα στους μη σηπτικούς με ή χωρίς EKY. Μόνο οι Regueira et.al¹⁹ δεν έδειξαν συσχέτιση ανάμεσα στην EKY και τη θνητότητα, παρά το γεγονός ότι οι σηπτικοί ασθενείς με EKY είχαν πιο σοβαρές μορφές shock.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Η επείγουσα και επιθετική θεραπεία που αποτελεί το απόλυτο πρότυπο φροντίδας σε όλα τα σύνδρομα διαμερίσματος (ενδοκράνια υπέρταση, καρδιακός επιπωματισμός, πνευμοθώρακας υπό τάση, σύνδρομο διαμερίσματος στα κάτω άκρα), θα πρέπει να εφαρμόζεται και στο ΣΚΔ στην σήψη, δεδομένης της ξεκάθαρης σχέσης μεταξύ EKY/ΣΚΔ-σήψης και θνητότητας. Εφόσον το σύνδρομο αυτό είναι χρονο-εξαρτώμενο και οδηγεί σε βαθιά κυτταρική ισχαιμία και φλεγμονή, είναι πολύ πιθανό ότι οποιαδήποτε βελτίωση στην επίπτωση και στην έκβασή του μπορεί να υπάρξει όταν παρεμποδιστεί η εκδήλωση του, ή τουλάχιστον εντοπιστεί πολύ πρώιμα με την εφαρμογή στενής παρακολούθησης ή προληπτικών παρεμβάσεων. Αναδυόμενα στοιχεία δείχνουν ότι, πράγματι, η προληπτική προσέγγιση σε ασθενείς με μείζον τραύμα⁵⁵, κρανιοεγκεφαλική κάκωση και ενδοκράνια υπέρταση⁵⁶, σοβαρή παγκρεατίτιδα⁵⁷ βελτίωσε την έκβαση των ασθενών με EKY. Η εισαγωγή μάλιστα από τους Cheatham et.al⁵⁸ τεκμηριωμένου αλγορίθμου για την καθοδήγηση της φροντίδας ασθενών με EKY/ΣΚΔ οδήγησε σε μείωση της θνητότητας από 49% σε 29% και σε μείωση της διάρκειας παραμονής στη MEΘ από 29 μέρες σε 18 μέρες, με ταυτόχρονη μείωση του κόστους νοσηλείας.

Η σοβαρή σήψη και το σηπτικό shock αποτελούν τεκμηριωμένα μείζονες παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη EKY/ΣΚΔ²⁶, και δεδομένου ότι υπάρχουν ολοένα αυξανόμενες

ενδείξεις της αλληλο-συσχέτισης των δύο συνδρόμων κρίνεται αναγκαία η στενή παρακολούθηση της EKY και στον σηπτικό ασθενή με βάση και τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες²⁶ (GRADE 1C). Οι σηπτικοί ασθενείς, παρότι στην αρχική φάση της σήψης παρουσιάζουν ένδεια ενδαγγειακού όγκου, με την εφαρμογή στοχευμένου πρωτοκόλλου ανάνηψης με υγρά, εκδηλώνουν μια μεταβαλλόμενη αιμοδυναμική εικόνα. Η χρήση της τελο-εκπνευστικής CVP ως παραμέτρου-στόχου στην ανάνηψη με υγρά, έχει τους περιορισμούς της. Ουσιαστικά υπερεκτιμά τον ενδαγγειακό όγκο υγρών σε ασθενείς με EKY. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες²⁶, δεν μπορεί να γίνει καμιά σύσταση σχετικά με την χρήση της κοιλιακής πίεσης διήθησης (ΚΠΔ) ως μέτρου για την καθοδήγηση της ανάνηψης. Προτείνεται, απλώς, μετά την αρχική ανάνηψη του ασθενούς, να εφαρμόζεται αυστηρό πρωτόκολλο χορήγησης υγρών (GRADE 2C). Έτσι θα αποφευχθεί ένα αθροιστικό θετικό ισοζύγιο υγρών που ενέχει τον κίνδυνο ανάπτυξης EKY/ΣΚΔ, δεδομένου ότι είναι γνωστή η υψηλή επίπτωση του συνδρόμου σε ασθενείς που υπόκεινται σε μαζική ανάνηψη με υγρά. Επίσης, δεν μπορούν να υπάρξουν συστάσεις²⁶ ούτε και για την χρήση διουρητικών, αλβουμίνης ή της θεραπείας υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας για την κινητοποίηση των υγρών σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με EKY μετά την αρχική ανάνηψη και σταθεροποίηση.²⁶ Επιπρόσθετα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η EKY που ανιχνεύει πιο πρώιμα την σπλαγγνική υπό άρδευση συγκριτικά με την άνοδο των γαλακτικών και τις μεταβολές του ScvO₂, μπορεί να επηρεάσει την νεφρική λειτουργία ανεξαρτήτως της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου του ασθενούς. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της EKY και κατά την φάση ανάνηψης του σηπτικού ασθενούς και κατά την φάση αντιμετώπισης της σηπτικής καταπληξίας. Με την συνδυασμένη αξιολόγηση της EKY και παραδοσιακών παραμέτρων θα προκύψει πιο ακριβής εκτίμηση της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου του ασθενούς, και πιο πρώιμη ανίχνευση της επαπειλούμενης σπλαγγνικής υπό άρδευσης και δυσλειτουργίας οργάνων. Αυτό θα επιτρέψει την εφαρμογή πιο επιθετικών πρωτοκόλλων και πιο έγκαιρων παρεμβάσεων που αποδεδειγμένα έχουν συμβάλει στην αντιμετώπιση ή εξάλειψη του συνδρόμου.²⁶

ΚΟΜΒΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η σήψη έχει αναγνωριστεί πλέον, μεταξύ άλλων παθολογικών καταστάσεων, ως παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη EKY/ΣΚΔ
- Η σήψη με την EKY και το ΣΚΔ έχουν μια αλληλεξάρτηση στην παθοφυσιολογία τους και κατ'επέκταση και στις συστηματικές επιδράσεις τους ενώ η αναζωογόνηση με υγρά, που αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης στη σοβαρή σήψη, αποτελεί συγχρόνως και

- αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΕΚΥ
- Η επίπτωση της ΕΚΥ στη σήψη παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στις υπάρχουσες μελέτες ενώ υπάρχουν δεδομένα ότι συνδέεται με αυξημένη θνητότητα
- Η ΕΚΥ στη σήψη σχετίζεται με την σοβαρότητα της σήψης
- Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία παραμέτρων όπως CVP, νεφρικής λειτουργίας, σπλαγχνικής

- ισχαιμίας σε ασθενείς με σήψη και ΕΚΥ
- Απαιτείται στενή παρακολούθηση της ΕΚΠ σε ασθενείς με σήψη και κατά την φάση ανάνηψης του σηπτικού ασθενούς και κατά την φάση αντιμετώπισης της σηπτικής καταπληξίας, ώστε να παρεμποδιστεί η εκδήλωση του, ή τουλάχιστον να εντοπιστεί πολύ πρώιμα

ABSTRACT

Intra-abdominal hypertension in sepsis

Theodoros Schizodimos, Vasiliki Soulountsi

Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome are common and associated with significant morbidity and mortality in critically ill and injured patients. The prevalence of intra-abdominal hypertension in septic shock patients has been increased since they have been found to be at risk to have and develop abdominal compartment syndrome. The pathophysiologic manifestations of the two syndromes are interrelated with same immune and inflammatory effects that can result in cellular ischemia and progressive organ failure. The intra-abdominal hypertension /abdominal compartment syndrome are also intrinsically linked to aggressive fluid resuscitation in patients with capillary endothelial leak syndrome, exactly what occurs in severe sepsis resuscitation. The frequency with which the intra-abdominal hypertension develops in sepsis has important clinical concerns regarding the impact of intra-abdominal hypertension on sepsis resuscitation endpoints, interpretation of renal perfusion measurements and detection of splanchnic ischemia. A large body of data demonstrates that the presence of intra-abdominal hypertension increases resource consumption and worsens patients' outcomes. Urgent and aggressive treatment should be the standard of care when the syndrome is recognized in septic patients such as other compartment syndromes. Emerging evidence suggests that a proactive approach by utilizing monitoring of intra-abdominal pressure to prevent delayed recognition of the problem and early interventions may temporize or stop progression of intra-abdominal hypertension.

Key words: Intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, sepsis, septic shock

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Gattinoni L: Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multi centre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004, 30:822–829.
2. Vidal MG, Weisser JR, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, Canales H, Reina R, Estenssoro E: Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008, 36:1823–1831.
3. McBeth PB, Leger C, Ball CG, Ouelett J-F, Laupland KB, Kubes P, Roberts DJ, Shahpori R, Kirkpatrick AW: Intra-abdominal hypertension and intraabdominal sepsis: critical concepts and possibilities. *Int J Intensive Care* 2011, 18:10–19.
4. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J: Primary and secondary intra-abdominal hypertension – different impact on ICU outcome. *Intensive Care Med* 2008, 34:1624–1631
5. Ameloot K, Gillebert C, Desie N, Malbrain ML: Hypoperfusion, shock states, and abdominal compartment syndrome (ACS). *Surg Clin North Am* 92(2):207Y220, 2012, vii
6. Malbrain MLNG (2001) Intra-abdominal pressure in the intensive care unit: clinical tool or toy? In: Vincent JL(ed) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 547–585
7. Sugrue M, Jones F, Lee A, Buist MD, Deane S, Bauman A, Hillman K (1996) Intra-abdominal pressure and gastric intramucosal pH: Is there an association? *World J Surg* 20:988–991
8. Ivatury RR, Porter JM, Simon RJ, Islam S, Ranjit J, Stahl WM (1998) Intraabdominal hypertension after lifethreatening penetrating abdominal trauma: prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal Ph and abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 44:1016–1023
9. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ (1997) Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 43:852–855
10. Sugrue M, Buist MD, Hourihan F, Deane S, Bauman A, Hillman K (1995) Prospective study of intra-abdominal hypertension and renal function after laparotomy. *Br J Surg* 82:235–238
11. Sugrue M, Jones F, Deane SA, Bishop G, Bauman A, Hillman K (1999) Intraabdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. *Arch Surg* 134:1082–1085
12. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, Marmarou A, Sugerman HJ (1996) Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. *J Trauma* 40:936–941
13. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive care medicine* 2007;33(6):951–62.
14. Kimball EJ, Rollins MD, Mone MC, et al. Survey of intensive care

- physicians on the recognition and management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Critical care medicine* 2006;34(9):2340-8.
15. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722-32
 16. Kim IB, Prowle J, Baldwin I, Bellomo R: Incidence, risk factors and outcome associations of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 40(1):79-89, 2012
 17. Daugherty EL, Hongyan L, Taichman D, Hansen-Flaschen J, Fuchs BD: Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 22(5):294-299, 2007.
 18. Santa-Teresa P, Munoz J, Montero I, Zurita M, Tomey M, Alvarez-Sala L, Garcia P: Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients: a prospective epidemiological study. *Ann Intensive Care* 2(Suppl 1):S3, 2012.
 19. Regueira T, Bruhn A, Hasbun P, Aguirre M, Romero C, Llanos O, Castro R, Bugedo G, Hernandez G: Intra-abdominal hypertension: incidence and association with organ dysfunction during early septic shock. *J Crit Care* 23(4):461-467, 2008.
 20. Al-Dorzi HM, Tamim HM, Rishu AH, Aljumah A, Arabi YM: Intra-abdominal pressure and abdominal perfusion pressure in cirrhotic patients with septic shock. *Ann Intensive Care* 2(Suppl 1):S4, 2012.
 21. Joseph B, Zangbar B, Pandit V, et al. The conjoint effect of reduced crystalloid administration and decreased damage-control laparotomy use in the development of abdominal compartment syndrome. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76:457-461.
 22. Balogh ZJ, Lumsdaine W, Moore EE, et al. Postinjury abdominal compartment syndrome: from recognition to prevention. *Lancet* 2014; 384:1466-1475.
 23. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Colardyn F. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care* 2005;9:R452-R457.
 24. Reintam Blaser A, Parm P, Kitus R, Starkopf J. Risk factors for intra-abdominal hypertension in mechanically ventilated patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55: 607-14.
 25. Kirkpatrick AW, Pelosi P, De Waele JJ, Malbrain ML, Ball CG, Meade MO et al. Clinical review: Intra-abdominal hypertension: does it influence the physiology of prone ventilation? *Crit Care* 2010; 14(4):232.
 26. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39:1190-1206.
 27. Veena R Shah, Kalpana S Vora, Guruprasad P Bhosale, Pranjal R Modi. Abdominal Compartment Syndrome Mimicking Sepsis. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2007; 23(2) : 215-217
 28. Schulman CI. Abdominal Compartment Syndrome Mimicking Sepsis. *Infect Med* 2000;17(11):746-57.
 29. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, Reintam Blaser A, Starkopf J, Zygun DA, Stelfox HT, Malbrain ML, Jaeschke RC, Kirkpatrick AW: Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17(5):R249, 2013
 30. Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N: Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008, 34:707-713.
 31. Derek C. Angus, M.D., M.P.H., and Tom van der Poll, M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock *N Engl J Med* 2013;369:840-51.
 32. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012;122:2711-9.
 33. Roberts DJ, De Waele J, Kirkpatrick AW, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. In O'Donnell JM, Flavio N, editors. *Surgical intensive care medicine*. 3rd ed. Switzerland: Springer International Publishing (in press).
 34. Carr JA. Abdominal compartment syndrome: a decade of progress. *J Am Coll Surg* 2013; 216:135-146.
 35. Cheng J, Wei Z, Liu X, et al. The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care* 2013;17:R283.
 36. Malbrain ML, Roberts DJ, Sugrue M, et al. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46:433-450.
 37. Rezende-Neto JB, Moore EE, Masuno T, et al. The abdominal compartment syndrome as a second insult during systemic neutrophil priming provokes multiple organ injury. *Shock* 2003;20(4):303-8.
 38. Rezende-Neto JB, Moore EE, Melo de Andrade MV, et al. Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure. *The Journal of trauma* 2002;53(6):1121-8
 39. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *The Journal of trauma* 1997;43(5):852-5.
 40. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 1996;20(1):11-6.
 41. Balogh Z, McKinley BA, Cox Jr CS, et al. Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of post injury multiple organ failure. *Shock* 2003;20(6):483-92.
 42. R. Phillip Dellinger, MD ; Mitchell M. Levy, MD ; Andrew Rhodes, MB BS ; Djillali Annane, MD ; et.al *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Critical Care Medicine(2013) Volume 41 (2): 580-637*
 43. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multicenter epidemiological study. *Critical care medicine* 2005;33(2):315-22
 44. Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB, et al. Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *The Journal of trauma* 2003;54(5):848-59.
 45. Balogh Z, McKinley B, et.al *Supranormal trauma resuscitation Causes more cases of abdominal compartment syndrome. Arch Surg* 2003;138:637-643
 46. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern R, Starkopf J. Intra-abdominal hypertension as a risk factor of death in patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care* 2007;11 (Suppl 2):Abstract P319
 47. Regueira T, Hasbun P, Rebolledo R, et al. Intraabdominal hypertension in patients with septic shock. *The American surgeon* 2007; 73(9):865-70
 48. Efstathiou E, Zaka M, Farmakis M, et al. Intra-abdominal pressure monitoring in septic patients. *Intensive care medicine* 2005; 31, Supplement 1(131):S183, Abstract 703
 49. Koch T, Geiger S, Ragaller MJ. Monitoring of organ dysfunction in sepsis/systemic inflammatory response syndrome: novel strategies. *J Am Soc Nephrol* 2001;12 Suppl 17:S53-9.
 50. Marik PE. Sublingual capnometry: a non-invasive measure of micro-circulatory dysfunction and tissue hypoxia. *Physiological measure-*

- ment 2006;27(7):R37-47.
51. Schwarte LA, Scheeren TW, Lorenz C, De Bruyne F, Fournell A. Moderate increase in intraabdominal pressure attenuates gastric mucosal oxygen saturation in patients undergoing laparoscopy. *Anesthesiology* 2004;100(5):1081-7.
 52. Sakka SG. Indocyanine green plasma disappearance rate as an indicator of hepato-splanchnic ischemia during abdominal compartment syndrome. *Anesthesia and analgesia* 2007;104(4):1003-4.
 53. Cheatham ML. Is the canary still singing? *Critical care medicine* 2007;35(1):320-1.
 54. Ejike JC, Humbert S, Bahjri K, Mathur M. Outcomes of children with abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg Suppl* 2007(1):141-8.
 55. Ivatury RR, Porter JM, Simon RJ, Islam S, John R, Stahl WM. Intra-abdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma: prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. *The Journal of trauma* 1998;44 (6):1016-21
 56. Joseph DK, Dutton RP, Aarabi B, Scalea TM. Decompressive laparotomy to treat intractable intracranial hypertension after traumatic brain injury. *The Journal of trauma* 2004; 57(4):687-95.
 57. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Management of Intra-abdominal Hypertension in Patients With Severe Acute Pancreatitis With Continuous Hemodiafiltration Using a Polymethyl Methacrylate Membrane Hemofilter. *Ther Apher Dial* 2005; 9(4):355-61
 58. Cheatham ML, Safcsak K. Is the evolving management of IAH/ACS improving survival? *Acta Clinica Belgica* 2007;62, supplement 1:Abstract O61