

Περιοδικό Ελληνικής Εντατικής Ιατρικής 4ο τεύχος



The first two Greek “giants” of Nephrology:
Rufus from Ephesus (left) and Aretaeus from Cappadocia.

T.D. Mountokalakis. Archives of Hellenic Medicine 2020. ISSN: 11-05-3992





ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Προσέγγιση της οξείας νεφρικής βλάβης με βάση την ταξινόμηση της σε κλινικούς υποφαινότυπους

Χριστίνα-Χρυσάνθη Θεοχαρίδου, Φωτεινή Αμπατζίδου
Γ ΜΕΘ Γ.Ν.Γ. Παπανικολάου Θεσσαλονίκης

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Φωτεινή Αμπατζίδου
Πνευμονολόγος – Εντατικολόγος
Διευθύντρια ΕΣΥ
Γ ΜΕΘ Γ.Ν.Γ. Παπανικολάου Θεσσαλονίκης
e- mail: fampatzidou@gmail.com

Λέξεις-Κλειδιά: οξεία νεφρική βλάβη, ONB, Φαινότυποι, υποφαινότυποι, Cystatin C, NGAL

Key words: Acute renal injury, AKI, phenotype, subphenotypes, KIM-1 Cystatin C, NGAL, KIM-1



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) αποτελεί συχνό σύνδρομο σε νοσηλευόμενους ασθενείς, που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η διάγνωση βασίζεται στην κρεατινίνη ορού και τη διούρηση, δοκιμασίες που έχουν περιορισμούς, όπως καθυστερημένη διάγνωση και μη συσχέτιση με την υποκείμενη αιτία. Η ανάγκη αντιμετώπισης των περιορισμών αυτών οδηγεί στην προσέγγιση της ONB με βάση την αιτία (φαινότυπος) και το μηχανισμό της βλάβης (υποφαινότυπος). Οι βιοδείκτες ανιχνεύουν πρωιμότερα τη νεφρική βλάβη και συμβάλλουν στη διάκριση υποφαινότυπων. Καλύτερα μελετημένοι δείκτες σωληναριακής βλάβης είναι οι NGAL, KIM-1 και L-FABP, ενώ σωληναριακού stress οι TIMP-2 - IGFBP7. Η σύγχρονη κλινική προσέγγιση πρέπει να βασίζεται στην κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και στην έγκαιρη διάγνωση της υποκλινικής ONB, ώστε να λαμβάνονται μέτρα για την προστασία της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτή την κατεύθυνση είναι σημαντικός ο ρόλος των βιοδεικτών.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common syndrome in hospitalized patients that is associated with increased morbidity and mortality. The diagnosis is based on serum creatinine and urine output, tests that have limitations such as delayed diagnosis and poor correlation with the underlying cause. The need to address these limitations leads to the approach of AKI diagnosis based on the cause (phenotype) and injury mechanism (subphenotype). Biomarkers detect kidney injury early and help distinguish subphenotypes. Markers of tubular injury include NGAL, KIM-1, and L-FABP. Markers of tubular stress are mainly TIMP-2 - IGFBP7. The modern clinical approach should be based in the understanding of the underlying pathophysiology and in the early diagnosis of subclinical AKI so that it will be possible to take interventions to protect kidney function. Kidney biomarkers could be useful in this direction.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB, Acute Kidney Injury, AKI) αποτελεί σύνδρομο που εμφανίζεται συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς και ιδιαίτερα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ, όπου αφορά ποσοστό 30-60% (1). Η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης μπορεί να πυροδοτήσει μηχανισμούς δυσλειτουργίας και άλλων οργάνων όπως το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (organ crosstalk), με αποτέλεσμα νοσηρότητα και επιπλοκές από διάφορα συστήματα (2). Έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη νοσηλεία και μπορεί να οδηγήσει στην ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης και σε εμμένουσα νεφρική δυσλειτουργία (3). Η άμεση και απώτερη θνητότητα των ασθενών με ONB είναι υψηλότερη και μπορεί να φτάσει το 50-80%, όταν το σύνδρομο απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, σε σήψη, δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων και κυκλοφορική καταπληξία (4,5). Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων είναι δύο φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς της ΜΕΘ με ONB (6,7). Ακόμα και οι επιβιώσαντες ασθενείς που εμφάνισαν ONB κατά τη νοσηλεία τους αναπτύσσουν συχνότερα χρόνια νεφρική νόσο (chronic kidney disease – CKD) και τελικού σταδίου νεφρική νόσο (end-stage kidney disease – ESKD) (8).

Η πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση της ONB αλλά και η έγκαιρη εφαρμογή μέτρων πρόληψης είναι ζωτικής σημασίας για την καλύτερη έκβαση των ασθενών και την πρόληψη των επιπλοκών (9). Τα τρέχοντα διαγνωστικά εργαλεία για την ανίχνευση της ONB εστιάζουν κυρίως στις εργαστηριακές τιμές της κρεατινίνης ορού (serum Creatinine – sCr) και την αποβολή ούρων, δύο δείκτες που αφορούν τη νεφρική λειτουργία αλλά όχι απαραίτητα τη νεφρική βλάβη. Πλέον αναδεικνύεται όλο και πιο επιτακτική η ανάγκη για τη χρήση νέων εργαλείων, όπως οι βιοδείκτες, με τη βοήθεια των οποίων η ONB θα εντοπίζεται πρώιμα, ακόμα και σε υποκλινική μορφή (10).

Ορισμός ONB – AKI

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) τα κριτήρια για τον ορισμό της ONB βασίζονται στην άνοδο της τιμής της κρεατινίνης ορού και τη μείωση του ρυθμού διούρησης. Συγκεκριμένα, ως ONB ορίζεται κάθε αύξηση της κρεατινίνης ορού (sCr)



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μεγαλύτερη από 0,3 mg/dL μέσα σε 48 ώρες ή 1,5 φορά πάνω από την τιμή baseline της sCr εντός 7 ημερών, ή η αποβολή ποσότητας ούρων λιγότερης από 0,5ml/kg/h για 6 ώρες (11).

Η κρεατινίνη ορού αντικατοπτρίζει τη μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR), ενώ υστερεί στη διαγνωστική αξία όσον αφορά τη σωληναριακή βλάβη. Τα μειονεκτήματα της τιμής της κρεατινίνης ορού ως δείκτη νεφρικής βλάβης είναι σημαντικά όσον αφορά τις δομικές βλάβες του νεφρού, αφού δεν παρέχει πληροφορίες για την αιτιολογία, τους μηχανισμούς, την πρόγνωση και την πιθανή ανταπόκριση στη θεραπεία (12,13). Σχετικά με την προγνωστική αξία της, η άνοδος της κρεατινίνης σε ασθενείς ΜΕΘ με σήψη, αιμοδυναμική αστάθεια και στοιχεία δομικής νεφρικής βλάβης, όπως η ανεύρεση επιθηλιακών κυλίνδρων στα ούρα, αποτελεί δυσμενή προγνωστικό δείκτη (12). Αντίθετα, παρόμοια αύξηση σε ασθενείς με απορρύθμιση της καρδιακής τους ανεπάρκειας, σε ασθενείς με νεφρική νόσο λόγω σακχαρώδη διαβήτη που ξεκινούν θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS) και χωρίς δομικές βλάβες στο νεφρό, δεν σχετίζεται με την ίδια πτωχή πρόγνωση (12). Η κρεατινίνη ορού παρουσιάζει καθυστερημένη αύξηση έως 24 με 36 ώρες μετά από την εγκατάσταση της νεφρικής βλάβης (14), ενώ η τιμή της μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα, όπως για παράδειγμα η τριμεθοπρίμη, που αυξάνει την τιμή λόγω της μείωσης της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης που προκαλεί, χωρίς να μειώνεται η GFR. Μπορεί επίσης η υψηλή τιμή κρεατινίνης να μην αντιστοιχεί σε ανάλογα σοβαρή βλάβη των νεφρών. Σε καρδιονεφρικά ή ηπατονεφρικά σύνδρομα η υψηλή τιμή μπορεί να οφείλεται στη μείωση της νεφρικής ροής αίματος και στη μείωση της GFR, χωρίς να συνυπάρχει δομική βλάβη (15). Η χρήση της κρεατινίνης για τη διάγνωση της ONB δεν αντικατοπτρίζει σωστά τις νεφρικές εφεδρείες ή τη σοβαρότητα της νεφρικής βλάβης. Περιπτώσεις αιμοαραιώσης, μειωμένης παραγωγής κρεατινίνης ή μειωμένης μυϊκής μάζας και σήψης μπορεί να οδηγήσουν σε υποδιάγνωση του συνδρόμου. Τέλος, ένα βασικό πρόβλημα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται και βασίζονται στην τιμή της κρεατινίνης είναι η αδυναμία να διαγνώσουν με λεπτομέρεια και σαφήνεια τους υποφαινότυπους της ONB αλλά και την υποκλινική ONB.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Υποκλινική ONB

Υπάρχουν περιπτώσεις ONB στις οποίες δεν παρατηρείται άνοδος της κρεατινίνης (υποκλινική ONB – subclinical AKI) και αφορούν ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια KDIGO με βάση την κρεατινίνη ή την αποβολή ούρων, αλλά παρουσιάζουν θετική δοκιμασία κάποιου βιοδείκτη (16–18). Η υποκλινική ONB θεωρείται ένα πρώιμο στάδιο στο φάσμα της νεφρικής βλάβης, μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και στο 20% των ασθενών στη ΜΕΘ και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση όσον αφορά στη θνητότητα και την ανάγκη για νεφρική υποκατάσταση (19). Οι νεφροί χαρακτηρίζονται από σημαντικές λειτουργικές εφεδρείες. Όταν η δυσλειτουργία τους ορίζεται με βάση τη μειωμένη σπειραματική διήθηση, αυτή γίνεται αντιληπτή μόνο όταν ποσοστό άνω του 50% της νεφρικής μάζας θα προσβληθεί από βλάβη (20). Η υποκλινική ONB συμβαίνει εξαιτίας του φαινομένου των νεφρικών εφεδρειών (“renal reserve”), κατά το οποίο οι μη προσβεβλημένοι και λειτουργικοί νεφρώνες αναλαμβάνουν να αντιροπήσουν τη σωληναριακή βλάβη και τη μειωμένη σπειραματική διήθηση των προβληματικών νεφρώνων (20). Χαρακτηριστικό είναι ότι σε ιστολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις ασθενών με οξεία σωληναριακή βλάβη (acute tubular injury – ATI) μόνο το 21% παρουσίαζε αύξηση των τιμών κρεατινίνης (21). Οι δείκτες της σωληναριακής βλάβης ανιχνεύουν πιο πρώιμα την ONB και μάλιστα την υποκλινική μορφή παρέχοντας τη δυνατότητα για έγκαιρη λήψη μέτρων προστασίας της νεφρικής λειτουργίας, όπως η αποφυγή χορήγησης νεφροτοξικών φαρμάκων (10).

Φαινότυποι και Υποφαινότυποι ONB

Οι ασθενείς με ONB παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στην αιτιολογία του συνδρόμου, στις συνθήκες, στη βαρύτητα, στην πορεία, στην έκβαση, στο μηχανισμό και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Στη ΜΕΘ οι κλινικοί γιατροί βασίζονται για τη διάγνωση κυρίως στην αποβολή ούρων και την άνοδο της κρεατινίνης, δύο παραμέτρους που δεν προσφέρουν ξεκάθαρη εικόνα του τρόπου με τον οποίο συνέβη η ONB. Μια προσέγγιση που προτείνεται στη βιβλιογραφία είναι η ταξινόμηση της ONB με βάση την αιτία (φαινότυπος) και το μηχανισμό πρόκλησης (υποφαινότυπος) (22). Όπως προτείνουν οι Rodrigues και Endre (23), η ταξινόμηση σε φαινότυπο αφορά πληροφορίες σχετικές με τον εκλυτικό παράγοντα, τη γενετική προδιάθεση και τις συννοσηρότητες του ασθενούς ενώ η



ΕΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ταξινόμηση σε υποφαινότυπο αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της βλάβης και του στρες. Η ταξινόμηση που προτείνουν φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της ONB κατά Rodrigues και Endre (23) – LIION – 2022

Φαινότυπος	Υποφαινότυπος
Εξαρτώμενη από υποάρδευση (Μείωση ενδαγγειακού όγκου/ Μείωση καρδιακής παροχής/ Υποάρδευση λόγω αγγειακών αιτιών)	Υποξία
Σχετιζόμενη με φλεγμονώδεις/ ανοσιακούς μηχανισμούς (π.χ. αγγειίτιδα, σήψη)	Φλεγμονή
Αποφρακτική	Φλεγμονή/ Αύξηση ενδοσωληναριακής πίεσης/ Απόπτωση
Νεφροτοξική/ Δηλητηρίαση	Άμεση και έμμεση τοξικότητα

Διαφορετικοί βιοδείκτες ανιχνεύονται σε κάθε φαινότυπο και υποφαινότυπο. Είναι προφανές ότι τα τελευταία χρόνια γίνονται μελέτες ώστε να βρεθούν βιοδείκτες μεγαλύτερης διαγνωστικής ακρίβειας συγκριτικά με την κρεατινίνη, με στόχο τη διάκριση της ONB σε φαινότυπους και υποφαινότυπους. Ήδη έχει προταθεί η ενημέρωση του ορισμού και της σταδιοποίησης της ONB από το Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference (ADQI) (17) έτσι ώστε να συμπεριληφθεί η χρήση των βιοδεικτών. Στην νέα ταξινόμηση συμπεριλαμβάνεται και η υποκλινική ONB (στάδιο 1S). Επίσης όλα τα ήδη γνωστά κατά KDIGO στάδια τροποποιούνται με βάση την παρουσία ή όχι βιοδείκτη (Πίνακας 2).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 2. Πρόταση ADQI για το νέο ορισμό της Οξείας Νεφρικής Βλάβης(17) – 2020

Λειτουργικά Κριτήρια	Στάδιο	Κριτήρια Βλάβης
Καμία αλλαγή ή αύξηση κρεατινίνης <0,3 mg/dL και κανένα κριτήριο αποβολής ούρων	S	Θετικός βιοδείκτης
Αύξηση κρεατινίνης $\geq 0,3$ mg/dL εντός 48 ωρών ή αύξηση κρεατινίνης $\geq 1,5$ φορές τη βασική τιμή, που προκύπτει εντός 7 ημερών ή διούρηση <0,5 mL/kg/ώρα για 6-12 ώρες	1A	Αρνητικός βιοδείκτης
	1B	Θετικός βιοδείκτης
Αύξηση κρεατινίνης $\geq 2,0$ - $2,9$ φορές τη βασική τιμή, που προκύπτει εντός 7 ημερών ή διούρηση <0,5 mL/kg/ώρα για ≥ 12 ώρες	2A	Αρνητικός βιοδείκτης
	2B	Θετικός βιοδείκτης
Αύξηση κρεατινίνης $\geq 3,0$ φορές τη βασική τιμή ή κρεατινίνη $\geq 4,0$ mg/dL με αύξηση τουλάχιστον 0,5 mg/dL ή έναρξη θεραπείας υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας ή διούρηση <0,3 mL/kg/ώρα για ≥ 24 ώρες ή ανουρία για ≥ 12 ώρες	3A	Αρνητικός βιοδείκτης
	3B	Θετικός βιοδείκτης

Προσέγγιση της ONB με βάση βιοδείκτες και λειτουργικές δοκιμασίες

Βιοδείκτης είναι κάθε μόριο, γονίδιο ή ουσία που εντοπίζεται σε βιολογικά υλικά και του οποίου η έκφραση σηματοδοτεί μια φυσιολογική ή παθολογική διαδικασία (18). Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι διαγνωστικοί, πρώιμης ανίχνευσης (screening), προγνωστικοί, προβλεπτικοί (απάντηση σε θεραπεία) και παρακολούθησης ασθενών. Ο αριθμός των βιοδεικτών που αφορούν τη νεφρική λειτουργία είναι πολύ μεγάλος (24).

Η χρήση των βιοδεικτών για την πρώιμη ανίχνευση της ONB είναι πιο ακριβής όταν το κλινικό εκλυτικό αίτιο είναι σαφώς ορισμένο (για παράδειγμα μετά από χορήγηση ενός νεφροτοξικού φαρμάκου ή μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς). Σε ασθενείς με συννοσηρότητες όπου η προσβολή της νεφρικής



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

βλάβης δεν προσδιορίζεται με ακρίβεια χρονικά η αποτελεσματικότητα των βιοδεικτών δεν είναι σαφής (9,10,16).

Δείκτες που αφορούν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης

Οι δείκτες που αξιολογούν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης είναι συνήθως μικρά μόρια που παράγονται στον οργανισμό με σταθερό ρυθμό και φιλτράρονται στο σπείραμα, ενώ επιπλέον δεν επαναροφώνται ούτε εκκρίνονται από τα νεφρικά σωληνάκια. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι είναι η **κρεατινίνη ορού (SCr)** και η **Cystatin C**. Η κρεατινίνη χρησιμοποιείται πολύ περισσότερο και έχει πολύ μικρότερο κόστος (12). Η Cystatin C αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και βαρύτητας, συγκριτικά με την εκτιμώμενη GFR με βάση την τιμή της κρεατινίνης (25). Επίσης πλεονεκτεί στην ταχύτερη διάγνωση της ONB καθώς και στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως αυτοί που έχουν υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση, στους κίρρωτικούς, ογκολογικούς ασθενείς και σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική βλάβη (26). Φαίνεται επίσης ότι η Cystatin C αποτελεί έναν πιο πρώιμο δείκτη της αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (renal recovery) συγκριτικά με την κρεατινίνη (27).

Έλεγχος σωληναριακής λειτουργίας

Οι δομικές αλλοιώσεις του νεφρού χαρακτηρίζονται από απώλεια της λειτουργικότητας των νεφρικών σωληναρίων. Συχνά ως δείκτες σωληναριακής λειτουργίας χρησιμοποιούνται η **κλασματική απέκκριση του νατρίου (fractional excretion of sodium – FENa)** και η δοκιμασία φουροσεμίδης (**Furosemide Stress Test – FST**) (12). Σε σωληναριακή βλάβη επηρεάζεται η ικανότητα επαναρόφησης του νατρίου με αποτέλεσμα υψηλότερη τιμή της κλασματικής απέκκρισης νατρίου. Η δοκιμασία φουροσεμίδης αποτελεί μια κλινική δοκιμασία έμμεσου ελέγχου της σωληναριακής λειτουργίας (28) αφού πρόκειται για διουρητικό της αγκύλης που δεν φιλτράρεται από το σπείραμα, και έτσι η συγκέντρωσή της στα σωληνάκια δεν εξαρτάται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η δοκιμασία πραγματοποιείται χορηγώντας ενδοφλέβια φουροσεμίδα 1mg/Kg σε bolus δόση ή 1,5mg/Kg (για όσους έλαβαν φουροσεμίδα τις τελευταίες 7 ημέρες). Θετική απαντητικότητα (FST responsive) ή θετικό αποτέλεσμα του τεστ είναι η αποβολή >200 ml ούρων στις επόμενες 2 ώρες (29). Η απαντητικότητα στη φουροσεμίδα αποτελεί δείκτη ικανοποιητικής νεφρικής αιματικής ροής και λειτουργικότητας των σωληναρίων. Στους ασθενείς με ONB σταδίου 1 και 2, αν η αποβολή ούρων



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

είναι λιγότερη από 200 ml, η πιθανότητα εξέλιξης σε ONB σταδίου 3 αλλά και ανάγκης νεφρικής υποκατάστασης είναι μεγάλη.

Δείκτες σωληναριακής βλάβης

Η μικροαλβουμίνη των ούρων αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη χαμηλού κόστους εξέταση της σωληναριακής λειτουργίας (30). Για τον ίδιο σκοπό προτείνονται διάφοροι δείκτες που απελευθερώνονται πρώιμα από τα σωληνάρια σε περίπτωση βλάβης όπως, από τα εγγύς σωληνάρια, η Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) και η πρωτεΐνη Liver Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) και από τα άπω σωληνάρια, η Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – NGAL. Η **KIM-1** είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, που φυσιολογικά είναι μη ανιχνεύσιμη στο νεφρικό ιστό και στα ούρα και έχει ρόλο τόσο στη νεφρική βλάβη όσο και την αποκατάσταση. Αυξάνεται στα ούρα μετά από ισχαιμικής αρχής ή νεφροτοξική νεφρική βλάβη (31). Η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται από τον πληθυσμό και από τη χρονική στιγμή της μέτρησης (32). Η απέκκριση της **L-FABP** στα ούρα αντιστοιχεί σε βλάβη στα εγγύς σωληνάρια και σχετίζεται με τη βαρύτητα της ισχαιμικής σωληναριακής βλάβης (33). Η FABP στα ούρα είναι ιδιαίτερα αυξημένη αμέσως μετά από επέμβαση καρδιάς σε ασθενείς που τελικά θα αναπτύξουν ONB και φτάνει στο μέγιστο της τιμής μετά από 6 ώρες (34). Οι βασικές λειτουργίες της **NGAL** στο νεφρό είναι η συμβολή στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στη διαδικασία επανόρθωσης και στην επανεπιθηλιοποίηση, Σε περίπτωση νεφρικής βλάβης παρατηρείται ταχεία και σημαντική αύξηση της σύνθεσης της NGAL στο άπω σωληνάριο των νεφρών. Η αύξηση της NGAL στα ούρα μπορεί να ανιχνευθεί ήδη 2 ώρες μετά από ισχαιμική ή νεφροτοξική νεφρική βλάβη (35) ενώ η αύξηση της NGAL στο πλάσμα σχετίζεται με λοίμωξη και φλεγμονή (16). Η μέτρηση της NGAL στο πλάσμα και στα ούρα έχει μελετηθεί στην πρόβλεψη της εμφάνισης και της εξέλιξης της ONB και κυκλοφορεί ως διαθέσιμο τεστ. Είναι αρκετά αποτελεσματικό στην πρώιμη διάγνωση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης και μπορεί να συμβάλει στη διάκρισή της από την προνεφρική ONB (36). Σε μελέτες έχει φανεί συγκριτικό πλεονέκτημα της εκτίμησης της NGAL των ούρων σε σχέση με την NGAL πλάσματος (37,38).

Δείκτες σωληναριακού stress

Ο ιστικός αναστολέας της metalloproteinase-2 (TIMP2) και ο παράγοντας insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) συμμετέχουν στις πρώιμες φάσεις της κυτταρικής βλάβης και είναι δείκτες σωληναριακού stress (39). Το γινόμενο TIMP-2 x IGFBP-7 αναδείχθηκε ως βιοδείκτης της ONB στη



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μελέτη SAPHIRE (40), αφού ήταν αποτελεσματικό στην πρόβλεψη ONB σταδίου 2 ή 3 μέσα σε διάστημα 12 ωρών. Επίπεδα **TIMP-2 x IGFBP-7** > 0,3 ανιχνεύονται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και επίπεδα >2 ανιχνεύονται σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (41). Το τεστ αυτό έχει εγκριθεί από τον FDA (ΗΠΑ) το 2014 και είναι πλέον διαθέσιμο και στην Ευρώπη.

Φλεγμονώδεις δείκτες ΑΚΙ

Η ενεργοποίηση του μηχανισμού της φλεγμονής και η επιστράτευση των φλεγμονωδών κυττάρων συμβαίνει πρώιμα κατά τη νεφρική βλάβη με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης δεικτών όπως η ιντερλευκίνη 18 (IL-18) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ενώ έχουν προταθεί και δείκτες που η παρουσία τους είναι ενδεικτική επανόρθωσης της νεφρικής λειτουργίας, όπως ο παράγοντας ΥΚΛ-40 (42). Η IL-18 αυξάνεται στους νεφρούς μετά από βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Τα επίπεδά της στα ούρα είναι αυξημένα τις πρώτες 6 ώρες μετά τη νεφρική βλάβη με το μέγιστο της τιμής στις 12 με 18 ώρες.

Ο προγνωστικός ρόλος των βιοδεικτών στην ONB

Η μικροσκοπική εξέταση των ούρων αν και όχι συχνά χρησιμοποιούμενη, είναι χρήσιμη για τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Στους ασθενείς με οξεία σωληναριακή βλάβη ανιχνεύονται κυρίως επιθηλιακά κύτταρα νεφρικών σωληναρίων και κύλινδροι αυτών, όπως και κοκκιωματώδεις κύλινδροι, ενώ στην προνεφρική αζωθαιμία είναι πιο τυπικοί οι κύλινδροι υαλίνης (43). Αρκετοί νεότεροι βιοδείκτες όπως η NGAL των ούρων, η IL-18, η KIM-1, και η L-FABP που παρουσιάζουν άνοδο κατά τη διάρκεια της οξείας νεφρικής βλάβης φαίνεται να σχετίζονται με την απώτερη θνητότητα (46).



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Συμπέρασμα

Η προσέγγιση της ONB με γνώμονα αποκλειστικά την κρεατινίνη ορού και τον εκτιμώμενο με βάση την τιμή της ρυθμό σπειραματικής διήθησης παρουσιάζει αρκετές αδυναμίες, όπως η καθυστερημένη διάγνωση του συνδρόμου, η εξάρτηση της τιμής από τη μυϊκή μάζα ή από τη φαρμακευτική αγωγή του ασθενή. Το κυριότερο μειονέκτημα είναι η αδυναμία ταξινόμησης της ONB με βάση τον παθογενετικό μηχανισμό, ώστε να ληφθούν οι ανάλογες παρεμβάσεις που μπορούν να προφυλάξουν ή να βελτιώσουν τη νεφρική λειτουργία και την πρόγνωση.

Η σύγχρονη κλινική προσέγγιση πρέπει να περιλαμβάνει την κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας της βλάβης και σε αυτή την κατεύθυνση φαίνεται ότι και σήμερα αλλά και στο εγγύς μέλλον σημαντικός είναι ο ρόλος των βιοδεικτών της νεφρικής λειτουργίας .

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Βιβλιογραφία

1. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14: 607-6252.
2. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 81:942-948.
3. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16:193-205.
4. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest.* 2019; 155: 626-638.
5. Friedericksen DV, Van der Merwe L, Hattingh TL, et al. Acute renal failure in the medical ICU still predictive of high mortality. *S Afr Med J.* 2009; 99: 873–875.
6. Bernier-Jean A, Beaubien-Souligny W, Ducruet T, et al. Risk of de novo infection following acute kidney injury: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2018; 48: 9–14.
7. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-Immune System Crosstalk in AKI. *Semin Nephrol.* 2019; 39: 96–106.
8. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care.* 2015;19: 221.
9. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol.* 2017; 219: 554–572.
10. Cruz DN, Bagshaw SM, Maisel A, et al. Use of biomarkers to assess prognosis and guide management of patients with acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2013; 182: 45–64.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120: 179–184.
12. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin Nephrol.* 2018; 38: 3–11.
13. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre J V. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 13–21.
14. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit*



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- Care. 2016; 20: 299.
15. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, et al. False-positive rate of AKI using consensus creatinine-based criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 1723–1731.
 16. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55: 1074–1089.
 17. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw open*. 2020; 3: e2019209.
 18. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69: 89–95.
 19. Boutin L, Latosinska A, Mischak H, et al. Subclinical and clinical acute kidney injury share similar urinary peptide signatures and prognosis. *Intensive Care Med*. 2023; 49: 1191–1202.
 20. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care*. 2012; 16: 313.
 21. Chu R, Li C, Wang S, et al. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1175–1182.
 22. Endre ZH, Mehta RL. Identification of acute kidney injury subphenotypes. *Cur Opin Crit Care*. 2020; 26: 519–524.
 23. Rodrigues CE, Endre ZH. Definitions, phenotypes, and subphenotypes in acute kidney injury- Moving towards precision medicine. *Nephrol (Carlton)*. 2023; 28: 83–96.
 24. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28:1677–1685.
 25. Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med*. 2019; 25: 1753–1760.
 26. Moreira CL, Cunha L, Correia S, et al. Does Cystatin C have a role as metabolic surrogate in peritoneal dialysis beyond its association with residual renal function? *J Bras Nefrol*. 2020; 42: 31–37.
 27. Gharaibeh KA, Hamadah AM, El-Zoghby ZM, et al. Cystatin C Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep*. 2018; 3: 337–342.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

28. Koyner JL, Chawla LS. Use of stress tests in evaluating kidney disease. *Cur Opin Nephrol Hypertens.* 2017; 26: 31–35.
29. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013; 17: R207.
30. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011; 121: 4210–4221.
31. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: A sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2006; 290: F517–529.
32. Shao X, Tian L, Xu W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e84131.
33. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Cur Opin Crit Care.* 2010;16: 545–549.
34. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of aki after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1079–1088.
35. Mishra J, Qing MA, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2534–2543.
36. Au V, Feit J, Barasch J, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) Distinguishes Sustained From Transient Acute Kidney Injury After General Surgery. *Kidney Int Rep.* 2016; 1: 3–9.
37. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 3073–3082.
38. Schmidt IM, Hall IE, Kale S, et al. Chitinase-like protein Brp-39/YKL-40 modulates the renal response to ischemic injury and predicts delayed allograft function. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 309–319.
39. Emler DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- tubule cells. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2017; 312: F284–296.
40. Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, et al. TIMP2•IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 80: 243–249.
 41. Hoste EAJ, McCullough PA, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 2054–2061.
 42. Perazella MA, Coca SG, Hall IE, et al. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 402–408.
 43. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 2023–2031.
 44. Coca SG, King JT, Rosenthal RA, et al. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int.* 2010; 78: 926–933.
 45. Coca SG, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary biomarkers of AKI and mortality 3 years after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 1063–1071.
 46. Bhatraju PK, Zelnick LR, Chinchilli VM, et al. Association Between Early Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury and Long-term Clinical Outcomes. *JAMA Netw open.* 2020; 3: e202682.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αιμοπροσρόφηση στη σήψη - Blood Purification in sepsis

Ελένη Ν. Σερταρίδου, Βασίλειος Ε. Παπαϊωάννου
ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Σερταρίδου Ν. Ελένη, MD, MSc, PhD,
Χειρουργός – Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α'
ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης
Email: elenisertaridou@yahoo.com

Λέξεις-Κλειδιά: αιμοπροσρόφηση, αιμοδιήθηση, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και IL-18, οξεία νεφρική βλάβη, ONB, TNF-α και IFN-γ

Key words: blood purification, hemofiltration, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και IL-18, acute kidney injury, AKI, TNF-α και IFN-γ



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Η Εξωσωματική Αιμοπροσρόφηση προτείνεται ως επικουρική θεραπεία στην σήψη, αποσκοπώντας στον έλεγχο της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, που συντελεί στην πολυοργανική δυσλειτουργία. Αν και από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες δεν προκύπτουν ισχυρές ενδείξεις αποτελεσματικότητας των μεθόδων αυτών, η εμπειρία ολοένα αυξάνεται από την χρήση τους στην σήψη και σε άλλες υπερφλεγμονώδεις καταστάσεις. Έχουν περιγραφεί διάφορες τεχνικές, κάθε μια από τις οποίες απομακρύνει συγκεκριμένο φλεγμονώδη παράγοντα, όπως ενδοτοξίνες, κυτταροκίνες ή και τα δύο, αποσκοπώντας στην αναχαίτιση του καταρράκτη της φλεγμονής σε άλλοτε άλλο σημείο. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η ταξινόμηση των διαφόρων τεχνικών αιμοπροσρόφησης, βάσει των διαμεσολαβητών-στόχων και της μεθόδου που ακολουθείται, η αναφορά της κλινικής κυρίως αποτελεσματικότητά τους από την ως τώρα εφαρμογή τους, και η προσπάθεια να διευκρινιστούν οι ενδείξεις, ο χρόνος έναρξης, η διάρκεια και η δόση των θεραπειών αυτών, καθώς επίσης και ο τρόπος ελέγχου της αποτελεσματικότητάς τους.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Abstract

Extracorporeal blood purification is proposed as an adjuvant therapy for sepsis, aiming at controlling the associated dysregulation of the immune system, which is known to induce multiorgan dysfunction. Even in the absence of strong indications deriving from clinical studies, the removal of mediators is increasingly used in septic shock and in other clinical conditions characterized by an hyperinflammatory response. Different therapies have been developed to address certain steps of the immune dysregulation. Despite the different underlying mechanisms of action, most of such available devices focus on a single target, such as the endotoxin, cytokines or both, that triggers the inflammatory cascade. The attention in this review is focused on presenting Blood Purification Techniques and the evidence of their clinical effectiveness. Furthermore, we intend to clarify the appropriate indications, ideal patient selection, timing, dosing and biomonitoring, important issues that should be solved in the future, to enable usage of these therapies in the best possible and most targeted manner.



ΕΕΙ

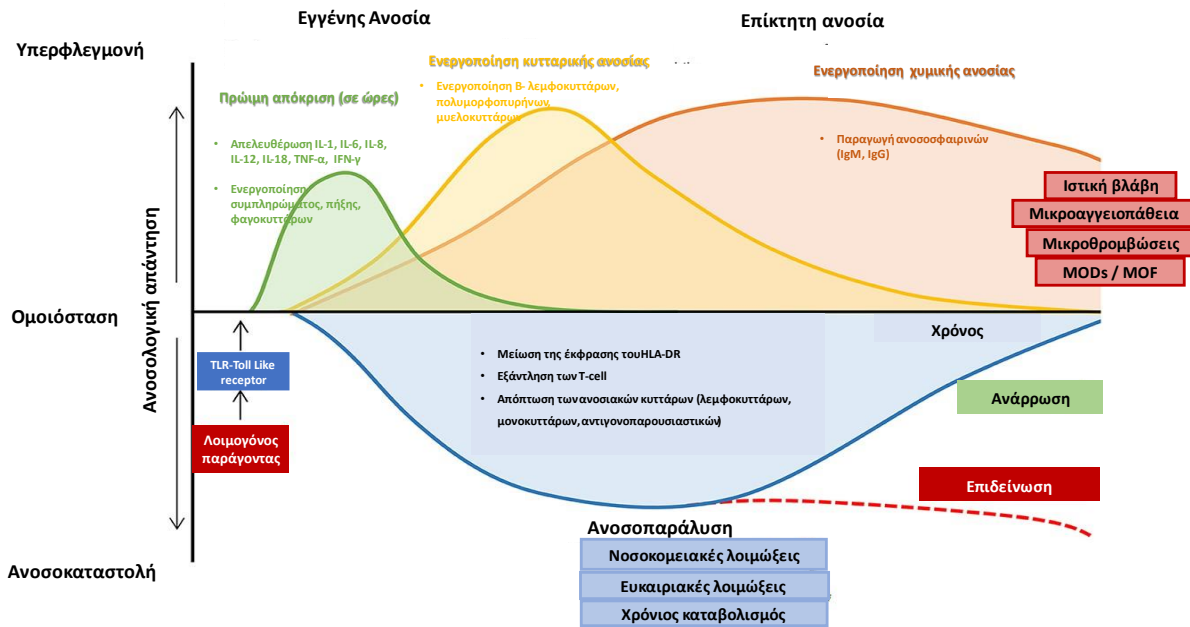


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Η σήψη είναι μια δυνητικά θανατηφόρος οργανική ανεπάρκεια, που προκαλείται από την υπερβολική απάντηση του ξενιστή στη λοίμωξη [1]. Πρόκειται για σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ετερογένεια και πολυπλοκότητα, γεγονός που συντελεί στην πολύ υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, εκτινάσσοντας το κόστος νοσηλείας [2]. Οι βασικές αρχές αντιμετώπισης επαναλαμβάνονται αμετάβλητες τα τελευταία χρόνια. Η πρώιμη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής ευρέος φάσματος, αμέσως μετά την λήψη καλλιέργειών από τα διάφορα βιολογικά υλικά, η λελογισμένη ανάνηψη με κρυσταλλοειδή, υπό στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση, η υποστήριξη της οξυγόνωσης και του αερισμού ακόμη και με μηχανικό αερισμό εφόσον προκύψει ένδειξη και η ινότροπη υποστήριξη παραμένουν οι βασικές αρχές της αντιμετώπισης της σήψης [2]. Η θέση των μεθόδων αιμοπροσρόφησης (Blood Purification – BP), σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες συστάσεις του Surviving Sepsis Campaign, στην αντιμετώπιση της σήψης, δεν έχει αλλάξει, δεδομένης της χαμηλής ποιότητας των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων [1,2].

Στην αντιμετώπιση, πρόγνωση και τελικά έκβαση της σήψης είναι καθοριστικός ο χρόνος στον οποίο γίνεται κάποια παρέμβαση. Μια απλοϊκή προσέγγιση της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή στο λοιμογόνο παράγοντα περιλαμβάνει μια πρώιμη κινητοποίηση της εγγενούς, έμφυτης/φυσικής ανοσίας, με απελευθέρωση προφλεγμονωδών (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 και IL-18) και αντιφλεγμονωδών διαμεσολαβητών (TNF-α και IFN-γ) και ενεργοποίηση του συμπληρώματος, της πήξης και της φαγοκυττάρωσης. Στη συνέχεια ενεργοποιείται η κυτταρική ανοσία, με τη συμμετοχή των Β-λεμφοκυττάρων, των πολυμορφοπυρήνων και των μυελοκυττάρων, ενώ τελικά πολύ καθυστερημένα η χυμική ανοσία με την παραγωγή ανοσοσφαιρινών [3]. Κατά την υπερφλεγμονώδη φάση της σήψης, η υπερβολική απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, η διέγερση του συμπληρώματος και η διέγερση της φυσικής ανοσίας οδηγεί σε ιστική βλάβη, μικροαγγειοπάθεια, μικροθρομβώσεις, απορρύθμιση του μεταβολισμού και πολυοργανική δυσλειτουργία ή/και ανεπάρκεια (Εικόνα 1) [3].



Εικόνα 1: Ανοσιακή απάντηση του ξενιστή στο λοιμογόνο παράγοντα.

Αυτό μεταφράζεται κλινικά σε μια πρώτη περίοδο (εντός των πρώτων ωρών) πρώιμων θανάτων, λόγω της υπερφλεγμονής, γνωστή και ως «καταιγίδα κυτταροκινών– cytokine storm» [4] και σε μια δεύτερη περίοδο όψιμων θανάτων, λόγω της ανοσοπαράλυσης και των δευτερογενών λοιμώξεων, που συμβαίνει εντός των πρώτων ημερών (έως εβδομάδα) [4,5]. Παρατηρείται και μια τρίτη και τελευταία περίοδος πολύ καθυστερημένων θανάτων, που αποδίδονται στην παρατεταμένη ανοσοανεπάρκεια, στην ανοσοκαταστολή και στο χρόνιο καταβολισμό (chronically ill patients) [4,5].

Μέθοδοι Αιμοπροσρόφησης (Blood Purification)

Σε αυτή την κατακλυσμιαία απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, οι μέθοδοι αιμοπροσρόφησης προτείνονται ως επικουρική θεραπεία, που στοχεύει στη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιοστασίας κατά την πρώιμη φάση της σήψης, περιορίζοντας την ιστική βλάβη και τελικά την οργανική δυσλειτουργία [6,7]. Αποσκοπούν στην απομάκρυνση των παθογόνων παραγόντων, των ενδοτοξινών και των λευκοκυττάρων από το αίμα, στον περιορισμό των συγκεντρώσεων των κυτταροκινών και στην αναχαίτηση του καταρράκτη της φλεγμονής [6,7].



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Έχουν διατυπωθεί πολλοί θεωρητικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ενδεχόμενης δράσης των μεθόδων αυτών. Αρχικά, ο Ronco και συν. το 2003 διατύπωσαν την θεωρία «Peak concentration hypothesis», σύμφωνα με την οποία κατά την συνεχή νεφρική υποκατάσταση (CRRT) προ- και αντιφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές απομακρύνονται αδιάκριτα με καθορισμένο ρυθμό, που εξαρτάται από τις ροές των διαλυμάτων και τον τύπο της μεμβράνης, μειώνοντας αντίστοιχα την ιστική βλάβη [8]. Ακολούθως, διατυπώθηκε από τους Rimmelé και Kellum η «Κυτταροκινητική θεωρία – Cytokinetic theory», σύμφωνα με την οποία απομακρύνονται συνεχώς κυτταροκίνες, διατηρώντας σταθερή διαφορά συγκέντρωσής τους μεταξύ του αίματος και των ιστών, βελτιώνοντας την χημειοταξία και τελικά την συγκέντρωση των πολυμορφοκυττάρων στους ιστούς-στόχους [9]. Κατά άλλους, διατηρείται μια σταθερή απομάκρυνση διαμεσολαβητών της ανοσιακής απάντησης από τους ιστούς προς το αίμα [10], ή αλληλεπιδρούν οι ποικίλες μεμβράνες που χρησιμοποιούνται με διαφορετικά ανοσιακά κύτταρα [11]. Ωστόσο, καμιά από τις ως τώρα θεωρίες δεν είναι ικανοποιητική. Πιθανά κάθε τεχνική λειτουργεί με περισσότερους από έναν μηχανισμούς σε διαφορετικά χρονικά παράθυρα της ανοσιακής απάντησης [12].

Η δυνατότητα απομάκρυνσης ουσιών από την κάθε τεχνική σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά των διαμεσολαβητών που στοχεύει να κατακρατήσει (όπως μοριακό βάρος - MB και φυσικοχημικές ιδιότητες), τη μέθοδο και τη μεμβράνη που χρησιμοποιείται (μέγεθος ουσιών που μπορεί να κατακρατήσει, ιδιότητες της επιφάνειας που έρχεται σε επαφή με το υπόστρωμα της ουσίας -στόχο και ο βαθμός σύνδεσης που προκύπτει με την προς καθαρισμό ουσία) [12]. Με τον γενικό όρο, επομένως, «Αιμοπροσρόφηση – Blood Purification» εννοούμε το σύνολο των διαφορετικών τεχνικών που αποσκοπούν στην απομάκρυνση ποικίλων διαμεσολαβητών της σήψης [12]. Διακρίνονται σε τεχνικές διεργασίας του αίματος ή του πλάσματος (blood- and plasma- processing procedures) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Τεχνικές Αιμοπροσρόφησης

Αίμα			Πλάσμα
Τεχνικές συµµεταφοράς (Convection therapies)	Τεχνικές προσρόφησης (Adsorption therapies)	Συνδυασµένες τεχνικές (Combination therapies)	Συνδυασµένες τεχνικές (Combination therapies)
Συνεχής νεφρική υποκατάσταση (CRRT)	Polymyxin B (Torqamycin – Toray) για αποµάκρυνση ενδοτοξινών	Συνδυασµός αιµοδιήθησης και προσρόφησης (π.χ. oXiris)	Συνδυασµένη προσρόφηση πλάσµατος και αιµοδιήθηση (Coupled Plasma Filtration Adsorption - CPFA)
Υψηλού όγκου αιµοδιήθηση (High Volume Hemofiltration - HVHF)	Αιµοπροσρόφηση (CytoSorb) για αποµάκρυνση κυτταροκινών	Renal Assist Device (RAD)	Πλασµαφαίρεση
High-Cut-Off membranes (HCO)	Seraph	Selective Cytapheretic Device (SCD)	

Οι αρχές που διέπουν την κάθε τεχνική που εφαρµόζεται, καθορίζουν και την αποτελεσµατικότητα της µεθόδου. Κατά την **αιµοδιάλυση (CVVHD – Continuous veno-venous hemodialysis)** µετακινείται υγρό διαµέσου µιας ηµιδιαπερατής µεµβράνης µε οδηγό τη διαφορά συγκέντρωσης µεταξύ του αίµατος και του διαλύµατος αιµοκάθαρσης (dialysate), µέσω της **διάχυσης (diffusion)**. Η βαθµίδωση της συγκέντρωσης µεγιστοποιείται µε τη συνεχή ροή διαλύµατος αιµοκάθαρσης και καθαίρονται µικρού ΜΒ ουσίες, όπως η ουρία και η κρεατινίνη [13]. Κατά την **αιµοδιήθηση (CVVHF – Continuous veno-venous hemofiltration)** **στερεές** ουσίες µεταφέρονται εκατέρωθεν της ηµιδιαπερατής µεµβράνης µαζί µε πλάσµα λόγω της βαθµίδωσης της υδροστατικής πίεσης, που διατηρείται λόγω της λειτουργίας των αντλιών. Έτσι αποβάλλονται χαµηλού και μέσου ΜΒ ουσίες, όπως οι κυτταροκίνες, µέσω **δήθησης (convection)** [13]. Ο ρυθµός κάθαρσης σε αυτή την περίπτωση καθορίζεται από τον ρυθµό αίµατος (Blood Flow) και τα τεχνικά χαρακτηριστικά της µεµβράνης [13]. Αντίθετα, η αποτελεσµατικότητα των τεχνικών προσρόφησης (Adsorption therapies)



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

καθορίζεται μόνο από τα τεχνικά χαρακτηριστικά της μεμβράνης που χρησιμοποιείται [6]. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των μεθόδων είναι η χρονοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητά τους.

- Αιμοδιήθηση (Hemofiltration - HF)

Κατά την αιμοδιήθηση νερό και στερεές ουσίες, στις οποίες περιλαμβάνονται και φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές όπως οι κυτταροκίνες, μετακινούνται διά της ημιδιαπερατής μεμβράνης μέσω διήθησης. Οι ουσίες που απομακρύνονται με την μέθοδο αυτή είναι υδρόφιλα, μικρού και μέσου MB (50 – 60 kDalton), μόρια [13]. Αργότερα προτάθηκαν οι μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (High Cut-Off membranes, High Permeability Hemofiltration), που απομάκρυναν κυτταροκίνες MB μεγαλύτερου των 60 kDalton και αλβουμίνη, προκαλώντας όμως σημαντική υπολευκωματαιμία [14].

Στο πλαίσιο αυτό, δοκιμάστηκε η υψηλού όγκου αιμοδιήθηση (High Volume Hemofiltration – HVHF). Πρόκειται για συνεχή αιμοδιήθηση με ρυθμό υπερδιήθησης μεγαλύτερο από 50 ml/kg/h, αποβλέποντας στην εντατική απομάκρυνση υδρόφιλων μορίων μέσου MB [15]. Αν και οι πρώτες μελέτες σε πειραματόζωα ήταν ενθαρρυντικές, οι κλινικές μελέτες είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρόλο που σε κάποιες πρώτες, μικρές μελέτες φάνηκε πως οι σηπτικοί ασθενείς βελτιώνονταν αιμοδυναμικά και παρουσίαζαν καλύτερη έκβαση [15-18], μεταγενέστερες πολυκεντρικές μελέτες [19] και μετα-αναλύσεις [20,21] δεν επαλήθευσαν τα αποτελέσματα (Πίνακας 2).

- Αιμοπροσρόφηση (Hemoadsorption – HA)

Πρόκειται για μέθοδο κατά την οποία συγκεκριμένα μόρια-στόχοι προσκολλώνται στην επιφάνεια ενός προσροφητικού μέσου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του μέσου αυτού και του μεσολαβητή-στόχου είναι είτε ηλεκτροστατική, δηλαδή τα θετικά φορτισμένα τμήματα της μεμβράνης συνδέονται με κάποιο ανιόν του μορίου-στόχου, είτε υδροφοβική, δηλαδή το υδρόφοβο τμήμα της μεμβράνης αλληλεπιδρά με υδρόφοβο τμήμα του διαλύματος, είτε τέλος ιονική, δηλαδή η αρνητικά φορτισμένη σουλφονική ομάδα της μεμβράνης προσκολλάται στην θετικά φορτισμένη αμινοομάδα των κυτταροκινών (Εικόνα 2). Τα μόρια δεν απομακρύνονται στο υπερδιήθημα, αλλά προκαλούν σταδιακά κορεσμό του προσροφητικού υλικού [12].

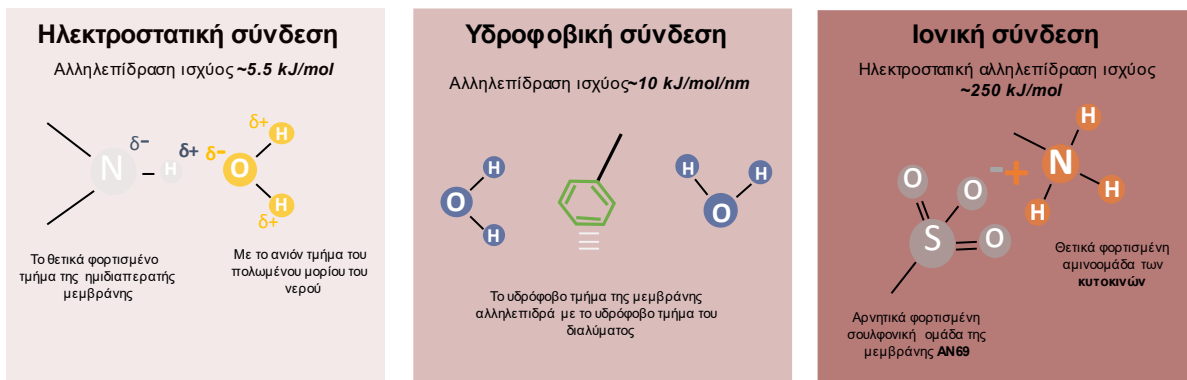


ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Ασθενέστερη σύνδεση

Ισχυρότερη σύνδεση



Εικόνα 2: Μηχανισμοί προσρόφησης του μόριου-στόχου με το προσροφητικό μέσο

Ως τώρα έχουν περιγραφεί τέσσερις τεχνικές αιμοπροσρόφησης [6,22]. Η πρώτη ήταν η συσκευή πολυμυξίνης-B (polymyxin B-immobilised fiber column - Toraymyxin®; Toray, Tokyo, Japan) που σχεδιάστηκε για την απορρόφηση ενδοτοξινών, και χρησιμοποιήθηκε αρχικά κυρίως στην Ιαπωνία, σε ασθενείς που έπασχαν από Gram-αρνητική σήψη. [23]. Ακολούθησε ένας ικανός αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν τη μεμβράνη της πολυμυξίνης-B με τη συμβατική θεραπεία της σήψης, οι οποίες κατέληξαν στο ότι η αποτελεσματικότητα της μεθόδου περιορίζεται σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και επίπεδα ενεργότητας της ενδοτοξίνης (endotoxin activity levels) μεταξύ 0,6 και 0,9 [24-27]. Της ίδιας λογικής ήταν και η συσκευή Alteco® LPS adsorber (Alteco Medical AB; Lund, Sweden) που αποτελείται από ένα συνθετικό πεπτιδίο, που καλύπτει την επιφάνεια πορώδους υλικό από πολυεθυλένιο. Η αποτελεσματικότητά της στην μείωση των επιπέδων ενδοτοξινών και στην αιμοδυναμική βελτίωση ασθενών με Gram-αρνητική σήψη, αν και περιγράφηκε σε μικρές σειρές περιστατικών [28-30], δεν αποδείχθηκε στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ASSET (Abdominal Septic Shock Endotoxin Treatment), που τερματίστηκε πρώιμα λόγω αναποτελεσματικότητας της μεθόδου [31].

Στη δεύτερη τεχνική ο προσροφητής είναι ένας κύλινδρος συνθετικής ρητίνης, συνολικής προσροφητικής επιφάνειας περίπου 40,000 m², αποτελούμενος από μικροσφαιρίδια πολυστυρενίου και διβινυλοβενζολίου [CytoSorb® technology (CytoSorbents, Monmouth Junction, NJ, USA; Aferetica s.r.l., Bologna, Italy)], ικανός να κατακρατά υδρόφοβους, προ- και αντιφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές MB 5-60 kDalton, αλλά όχι ενδοτοξίνες [32,33]. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί ανεξάρτητα, ή σε συνδυασμό με συνεχή νεφρική υποκατάσταση (CRRT – Continuous Renal Replacement Therapy) ή με εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation) [12]. Αν και πειραματικές μελέτες έδειξαν αποτελεσματική απομάκρυνση κυτταροκινών [33], μυσφαιρίνης, χολερυθρίνης, PAMPs και DAMPs (pathogen associated molecular patterns and damage associated molecular patterns) [32], οι κλινικές μελέτες που περιορίζονται σε μικρό αριθμό περιστατικών, διαπίστωσαν μικρή μόνο αιμοδυναμική βελτίωση και ελάττωση των επιπέδων των γαλακτικών στο αίμα [34,35]. Η τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη που ακολούθησε και περιέλαβε 100 σηπτικούς ασθενείς, μηχανικά αεριζόμενους με νεφρική βλάβη, που έλαβαν συμπληρωματική θεραπεία με CytoSorb® για 6 ώρες επί 7 ημέρες ή μόνο κλασική θεραπεία για τη σήψη, απέτυχε να αποδείξει σημαντική μείωση των επιπέδων IL-6 στο πλάσμα ή μεταβολή στην έκβαση με την εφαρμογή της μεθόδου [36].

Το φίλτρο oXiris® (Baxter, Meyzieu, France) αποτελεί την εξέλιξη της μεμβράνης AN69ST. Πρόκειται ουσιαστικά για τη γνωστή ημιδιαπερατή μεμβράνη, που επαλείφεται με ηπαρινισμένη επιφάνεια περιεκτικότητας 4,500 UI/m² σε ηπαρίνη, σχεδιασμένη να απορροφά τόσο κυτταροκίνες, όσο και ενδοτοξίνες κατά την διάρκεια θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης [6]. Αποτελείται από τρία στρώματα: το πρώτο περιλαμβάνει την αρνητικά φορτισμένη μεμβράνη AN69ST, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη χωρητικότητα κατιόντων, λόγω της μεγάλης ηλεκτροαρνητικής διαφοράς μεταξύ της αρνητικά φορτισμένης σουλφονικής ομάδας της μεμβράνης και της θετικά φορτισμένης αμινοομάδας των κυτταροκινών, γεγονός που συντελεί στη σθεναρή απορροφητική ικανότητά της [37]. Το δεύτερο στρώμα αποτελείται από polyethyleneimine (PEI), που περιλαμβάνει θετικά φορτισμένες αμινοομάδες, που συνδέονται με τα μεγάλα, αρνητικά φορτισμένα μόρια των ενδοτοξινών. Το τρίτο και τελευταίο στρώμα της μεμβράνης oXiris® αποτελείται από επικάλυψη ηπαρίνης, που στοχεύει



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

στην τοπική αντιπηξία του φίλτρου, μειώνοντας την ανάγκη για συστηματική αντιπηξία στο ελάχιστο [9]. Επομένως, η μεμβράνη αυτή προτείνεται ως σε μία πολυσυσκευή ικανή για: νεφρική υποστήριξη (RRT), αποβολή κυτταροκινών, ενδοτοξινών και τοπική αντιπηκτική θεραπεία [6].

Η τέταρτη και τελευταία τεχνική αυτή της κατηγορίας περιλαμβάνει τη συσκευή Seraph 100® (ExThera Medical Corp, Martinez, CA, USA), που αποτελείται από πολυμερή σφαιρίδια πολυεθυλενίου υψηλού MB, επικαλυμμένα με ηπαρίνη [38]. Ο σχεδιασμός της μιμείται τις πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης της κυτταρικής μεμβράνης, που συνδέονται *in vitro* με τοξίνες, βακτήρια και ιούς, απομακρύνοντάς τα από την κυκλοφορία. Μάλιστα, επειδή φάνηκε πως οι πρωτεϊνικές ακίδες του SARS-CoV-2 συνδέονται ισχυρότερα από άλλους κορονοϊούς με την συσκευή αυτή, πρόσφατα εγκρίθηκε στις ΗΠΑ για την αντιμετώπιση ασθενών με Covid-19 [39].

- Τεχνικές επεξεργασίας του πλάσματος (Plasma processing techniques)

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τρεις τεχνικές:

1. Η πλασμαφαίρεση (PF – Plasmapheresis), που βασίζεται στη μη εκλεκτική απομάκρυνση συστατικών του πλάσματος, όπως λιποπρωτεΐνες, παραπρωτεΐνες κ.τ.λ. και φαίνεται να μην είναι αποτελεσματική στην σήψη [12].

2. Η αντικατάσταση πλάσματος (PEX – Plasma Exchange), κατά την οποία αφαιρείται ένας ή περισσότεροι όγκοι πλάσματος, που αντικαθίστανται από πλάσμα δότη ή από αλβουμίνη. Η τεχνική αποσκοπεί στην αποβολή των «τοξικών συστατικών», που εμπεριέχονται στο πλάσμα του πάσχοντα που απομακρύνεται, και την αναπλήρωση με πλάσμα του δότη, που δεν περιέχει τις ουσίες στις οποίες αποδίδεται η διαταραχή [40].

3. Η συνδυασμένη προσρόφηση πλάσματος και αιμοδιήθησης (CPFA – Coupled plasma filtration and adsorption), που περιλαμβάνει το διαχωρισμό του πλάσματος από το αίμα μέσω ειδικού φίλτρου, την επεξεργασία αυτής της ποσότητας του πλάσματος μέσω ενός προσροφητή, οπότε προσροφώνται φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές από μικροσωληνάρια συνθετικής ρητίνης, και τελικά την επανέγχυση του επεξεργασμένου πλάσματος στο κύκλωμα της συνεχούς φλεβο-φλεβικής αιμοδιαδιήθησης [6,12].



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Σύγκριση αποτελεσματικότητας των μεθόδων

Αναφορικά με τις θεραπείες συµµεταφοράς (Convection Therapies), αν εξαιρέσουμε την αρχική µελέτη των Ronco C. και συν. [41], στην οποία φάνηκε πως η αιµοδιήθηση σε υψηλές δόσεις βελτιώνει την έκβαση, αυτές που ακολούθησαν απέτυχαν να επαληθεύσουν τα αποτελέσµατα [13-19] (Πίνακας 2). Πρόκειται κυρίως για ετερογενείς, µικρές, µονοκεντρικές µελέτες, στις οποίες αν και φάνηκε µια αρχική αιµοδυναµική βελτίωση των ασθενών που έλαβαν HVHF, δεν διαφοροποιήθηκε η έκβαση [15-18,42-44]. Εκτός από το µικρό δείγµα ασθενών που περιλαµβάνουν, κάποιες δεν έχουν οµάδα ελέγχου [16-18] και η δόση της HF είναι διαφορετική, οπότε είναι δύσκολα συγκρίσιµες µεταξύ τους. Στην µοναδική προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιηµένη µελέτη (IVOIRE trial) [19], που συµπεριέλαβε 140 σηπτικούς ασθενείς που έλαβαν HVHF 70 ml/kg/h είτε 35 ml/kg/h, δεν αποδείχθηκε διαφορά στην αιµοδυναµική κατάσταση ή στην έκβαση. Στην µεταγενέστερη RESCUE trial [45], στην οποία περιλήφθηκαν 37 σηπτικοί εγκαυµατίες ασθενείς, η υψηλότερη δόση HVHF (70 ml/kg/h) δεν µετέβαλλε τα επίπεδα κυτταροκινών ή την έκβαση και διακόπηκε πρώιµα, λόγω µη αποτελεσµατικότητας της µεθόδου και αργής εισαγωγής περιστατικών στην µελέτη. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσµατα και µε την εφαρµογή των HCO µεµβρανών. Οι µελέτες που ήταν, επίσης, ετερογενείς, µικρές και αµφιβόλου µεθοδολογίας, έδειξαν µείωση στα επίπεδα κυτταροκινών, που όµως δεν ήταν στατιστικά σηµαντική [46] ή δεν αντανakλούσε σε κλινική αποτελεσµατικότητα [47].

Σχετικά µε τις τεχνικές αιµοπροσρόφησης (Adsorption Therapies) µε τη συσκευή πολυµυξίνης-B (polymyxin B-immobilised fiber column - Toraymyxin®; Toray, Tokyo, Japan) αποκτήθηκε αρκετή εµπειρία (Πίνακας 2). Πρώτιστα, το 2005 οι Vincent και συν. [48] τυχαιοποίησαν 36 µετεγχειρητικούς ασθενείς µε ενδοκοιλιακή σήψη, που έλαβαν είτε µόνο τη συµβατική θεραπεία της σήψης είτε επιπλέον 2ωρη συνεδρία µε πολυµυξίνη-B. Αν και η οµάδα παρέµβασης παρουσίασε αιµοδυναµική βελτίωση και µικρότερη ανάγκη σε CRRT, δε µειώθηκαν τα επίπεδα ενδοτοξινών, η IL-6 ή το SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score. Τα αποτελέσµατα της EUPHAS trial [49], στην οποία 64 σηπτικοί ασθενείς µε Gram (-) περιτονίτιδα έλαβαν είτε δύο θεραπείες µε πολυµυξίνη-B ταυτόχρονα µε την κλασική θεραπεία, είτε µόνο την τελευταία, ήταν µάλλον ενθαρρυντικά, αφού στην οµάδα παρέµβασης µειώθηκε το SOFA score και αυξήθηκε η επιβίωση στις 28 ηµέρες. Στις πολυκεντρικές, όµως, προοπτικές, τυχαιοποιηµένες µελέτες που ακολούθησαν (ABDOMIX, µε 213 ασθενείς µε περιτονίτιδα [50] και EUPHRATES, µε 450 ασθενείς µε σήψη και δείκτη ενεργότητας



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ενδοτοξίνης (endotoxin activity assay) $>0,6$ [24]), δεν επαναλήφθηκαν ανάλογα αποτελέσματα. Σε αντιστοιχία, η εφαρμογή της σουηδικής συσκευής αιμοπροσρόφησης ενδοτοξινών Alteco® LPS adsorber (Alteco Medical AB; Lund, Sweden) σε μικρές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες [28-30] φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα ενδοτοξινών, βελτιώνοντας την αιμοδυναμική κατάσταση και το SOFA score των ασθενών. Τα αποτελέσματα, όμως αυτά δεν επαληθεύτηκαν στην μελέτη ASSET [31], που διακόπηκε πρώιμα λόγω αναποτελεσματικότητας της μεθόδου.

Η μέθοδος CytoSorb® (CytoSorbents, Monmouth Junction, NJ, USA; Aferetica s.r.l., Bologna, Italy) αρχικά φάνηκε να αποδίδει σε κάποιες μικρές μελέτες παρατήρησης, που συνήθως δεν περιλάμβαναν ομάδα ελέγχου [35,51-53], καταδεικνύοντας μείωση των επιπέδων γαλακτικών, προκαλσιτονίνης, ενδοθηλίνης-1 και βελτίωση του SOFA score και των αναγκών σε ινóτροπα. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, ήταν απογοητευτικά στη μοναδική προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη [36], όπου περιλήφθηκαν 97 σηπτικοί ασθενείς. Μετά από 7 ημέρες εξάωρων συνεδριών με CytoSorb® ταυτόχρονα με την συμβατική αγωγή, όχι μόνο δεν μεταβλήθηκαν τα επίπεδα IL-6 και του SOFA score, αλλά αυξήθηκε η θνητότητα (44,7% στις 60 ημέρες στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με 26% στην ομάδα ελέγχου).

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του φίλτρου oXiris® (Baxter, Meyzieu, France), οι Rimmelé και συν. το 2009 αρχικά συνέκριναν *in vitro* το φίλτρο M100 (που αποτελείται μόνο από μεμβράνη AN69) με το oXiris® (που είναι συνδυασμός της AN69, PEI και στοιβάδας ηπαρίνης) και επαλήθευσαν τη μεγαλύτερη απορροφητική ικανότητα του δευτέρου τόσο για ενδοτοξίνες, όσο και για κυτταροκίνες [54]. Στην *in vivo* συνέχεια της ίδιας μελέτης σε πειραματικό μοντέλο σήψης από *Pseudomonas aeruginosa*, αν και τα επίπεδα κυτταροκινών δεν μειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά, παρατηρήθηκε αιμοδυναμική βελτίωση, ελέγχθηκε καλύτερα το ισοζύγιο υγρών και μειώθηκαν τα επίπεδα γαλακτικών και ενδοτοξινών [54]. Πιο πρόσφατα οι Malard και συν. [33] συνέκριναν *in vitro* τις συσκευές αιμοπροσρόφησης oXiris®, CytoSorb® και Toraymyxin® και κατέληξαν πως οι ενδοτοξίνες απορροφώνται μέτρια από την oXiris®, ισχυρότερα από την Toraymyxin®, αλλά καθόλου από την CytoSorb®. Η τελευταία προσροφά ισχυρά τις κυτταροκίνες αλλά μηδενικά τις ενδοτοξίνες, η Toraymyxin® κατακρατά έντονα ενδοτοξίνες, αλλά καθόλου κυτταροκίνες, ενώ η oXiris® αν και πιο αργά από την CytoSorb®, απορροφά τόσο ενδοτοξίνες, όσο και κυτταροκίνες σε ικανοποιητικό βαθμό. Ακολούθησε ένας ικανός αριθμός μικρών κλινικών μελετών [55-59], όπου φάνηκε πως η θεραπεία με



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μεμβράνη oXiris® πλεονεκτεί σε σύγκριση με την AN69 που χρησιμοποιείται κλασικά κατά το CVVH, μειώνοντας τις ανάγκες σε ινότροπα, το SOFA score, τα επίπεδα ενδοτοξινών, κυτταροκινών και δεικτών φλεγμονής, χωρίς όμως να διαφοροποιείται η έκβαση. Ως τώρα δεν υπάρχει συγκριτική, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη ανάλογη με την *in vitro* των Malard και συν. [33], που να ελέγχει την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων συσκευών αιμοπροσρόφησης.

Επιπρόσθετα, η εμπειρία από την συσκευή αιμοπροσρόφησης (Seraph 100®, ExThera Medical Corp, Martinez, CA, USA) είναι μάλλον περιορισμένη. Στις ως τώρα διαθέσιμες κλινικές μελέτες, που περιλαμβάνουν μικρό αριθμό σηπτικών ασθενών [38], φάνηκε μόνο πως αρνητικοποιούνται νωρίτερα οι καλλιέργειες αίματος στην ομάδα παρέμβασης, συγκριτικά με αυτές των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, λόγω της ικανότητας της συσκευής να προσροφά *in vitro* τοξίνες, βακτήρια και ιούς, απομακρύνοντάς τα από την κυκλοφορία, χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε ασθενείς με Covid-19 και πολυοργανική δυσπραγία [39,60], όπου τα αρχικά αποτελέσματα υπήρξαν ενθαρρυντικά (Πίνακας 2).

Αναφορικά με τις συνδυασμένες τεχνικές (Combination therapies), η εφαρμογή Συνδυασμένης Προσρόφησης Πλάσματος και Αιμοδιήθησης (Coupled Plasma Filtration Adsorption - CPFA) σε σηπτικούς ασθενείς δεν έχει φανεί να αποδίδει (Πίνακας 2). Στην πρώτη προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη COMPACT-1 [61] που περιέλαβε 192 σηπτικούς ασθενείς, που υποβλήθηκαν είτε σε CPFA είτε σε συμβατική RRT, η αποτυχία βελτίωσης της πρόγνωσης αποδόθηκε σε ανεπαρκή δόση της CPFA. Ακολούθησε μια μικρή, αναδρομική μελέτη με 39 σηπτικούς εγκαυματίες, όπου περιγράφηκε βελτίωση της θνητότητας από 77,1% στους ασθενείς που δεν έλαβαν CPFA σε 51,3% στην ομάδα που έλαβε την θεραπεία [62]. Στη δεύτερη, ωστόσο, προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη COMPACT-2 [63] η θνητότητα αυξήθηκε στην ομάδα παρέμβασης, ειδικά όταν οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονταν σε CPFA χωρίς να έχουν ένδειξη να λάβουν RRT, οπότε η μελέτη διακόπηκε πρώιμα.

Τα ως τώρα δεδομένα αναφορικά με την πλασμαφαίρεση ως θεραπεία αιμοπροσρόφησης σε σηπτικούς ασθενείς παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα. Το 2002 ο Busund και συν. [64] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της πρώτης προοπτικής, μονοκεντρικής, μη τυχαιοποιημένης μελέτης που περιέλαβε 106 ετερογενείς, σηπτικούς ασθενείς, οι οποίοι παράλληλα με την ενδεδειγμένη θεραπεία για την σήψη έλαβαν 1-2 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης σε δόση 30-40 ml/kg βάρους σώματος.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Παρατήρησαν μείωση της θνητότητας από 53,8% σε 33,3% στην ομάδα παρέμβασης. Μάλιστα, στην υποομάδα ασθενών με ενδοκοιλιακή σήψη, που περιέλαβε 49 ασθενείς, η θνητότητα βελτιώθηκε από 69% στη ομάδα ελέγχου σε 33% στην ομάδα παρέμβασης. Κύριος περιορισμός της μελέτης ήταν η ετερογένεια του πληθυσμού παρέμβασης, η μεγαλύτερη ηλικία και το υψηλότερο APACHE II score της ομάδας ελέγχου, στοιχεία που όταν λήφθηκαν υπόψη στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μείωσαν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Στις μετέπειτα κλινικές, ετερογενείς, ως προς τον πληθυσμό αλλά και τη θεραπεία που εφαρμόστηκε, μελέτες [65,66], φαίνεται πως με την πλασμαφαίρεση μειώνονται οι συγκεντρώσεις των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης και οι ασθενείς βελτιώνονται αιμοδυναμικά, χωρίς όμως να μεταβάλλεται η έκβαση. Τέλος, πρόσφατα δημοσιεύτηκε το πρωτόκολλο της πρώτης προοπτικής, πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης μελέτης (EXCHANGE-2 trial) [67] που στοχεύει να περιλάβει 274 ασθενείς με πρώιμη σήψη (θα τυχαιοποιούνται σε λιγότερο από 24 ώρες από τη διάγνωση της σήψης), οι οποίοι θα λάβουν είτε μόνο τη συμβατική ενδεδειγμένη θεραπεία ή πλασμαφαίρεση επιπρόσθετα, προκειμένου να εκτιμηθεί η ενδεχόμενη μεταβολή της θνητότητας και του SOFA score.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πρόκειται για τεχνικές εξωσωματικής κυκλοφορίας, οπότε η αναγκαία χρήση κάποιας μορφής αντιπηξίας (π.χ. κλασματική ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού MB) δυνατό να προκαλέσει διαταραχές πήξης, θρομβοπενία και κίνδυνο αιμορραγίας, ειδικά σε σηπτικούς ασθενείς, λόγω της υπερβολικής αντιπηξίας σε συνδυασμό με την υπάρχουσα θρομβασθένεια. Από την άλλη, η αναποτελεσματική ή ανεπαρκής αντιπηξία ενέχει τον μη αμελητέο κίνδυνο θρομβώσεων [6]. Η αντικατάσταση της ηπαρίνης από την περιοχική αντιπηξία του κυκλώματος με κιτρικά, δυνατό να προκαλέσει γαλακταιμία, μεταβολική αλκάλωση ή οξέωση και υπερνατριαιμία. Επιπλέον, οι επιπλοκές που σχετίζονται με το φλεβικό καθετήρα και ο κίνδυνος σοβαρής υποθερμίας, αν και περιορίζονται καθώς αυξάνεται η εμπειρία εφαρμογής των μεθόδων εξωσωματικής κυκλοφορίας, δε μηδενίζονται [6]. Τέλος, η μη προβλέψιμη απομάκρυνση θρεπτικών συστατικών του αίματος (π.χ. αλβουμίνη) και αντιβιοτικών, συντελεί στη σοβαρή πιθανότητα αναποτελεσματικής αντιβιοτικής θεραπείας, λόγω υποθεραπευτικών δόσεων των χορηγούμενων αντιβιοτικών [68].



ΕΕΙ

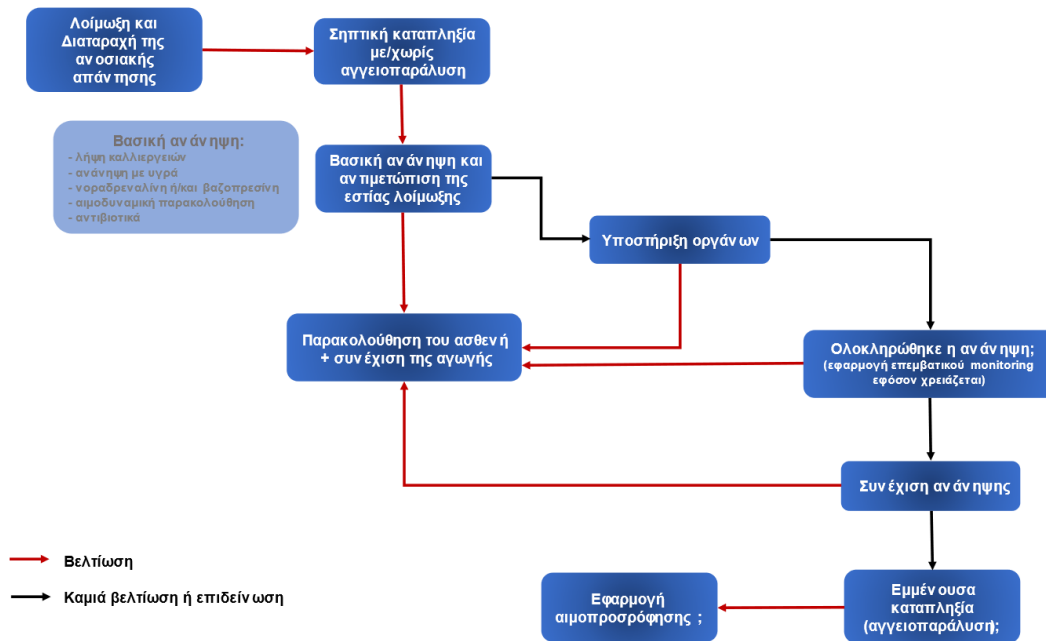


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Συζήτηση

Παρά τη σχετικά μακρόχρονη εμπειρία με την εφαρμογή μεθόδων αιμοπροσρόφησης σε πολυάριθμους ασθενείς, σε δεκάδες κλινικές μελέτες, η απόδοσή τους παραμένει αμφιλεγόμενη. Οι πλέον πρόσφατες οδηγίες του Surviving Sepsis Campaign αναφορικά με την αντιμετώπιση της σήψης, δεν συστήνουν αλλά ούτε και απορρίπτουν τις μεθόδους [2], λόγω ανεπαρκούς βιβλιογραφικής αποτελεσματικότητας. Εξαιτίας της δυσκολίας σχεδιασμού μεγάλων, ομοιογενών, τυχαιοποιημένων μελετών, η επίδραση των τεχνικών αιμοπροσρόφησης προκύπτει από πολυεθνικές καταγραφές (Registries), που αφορούν την καθημερινή κλινική εφαρμογή τους, εξάγοντας δεδομένα παρατήρησης (π.χ. οXirisNet Registry) [69].

Έτσι, φαίνεται πως οι καλύτεροι υποψήφιοι της μεθόδου είναι σηπτικοί ασθενείς, των οποίων η αιτία της σήψης αντιμετωπίζεται επαρκώς χειρουργικά ή με άλλο τρόπο (Εικόνα 3). Η έγκαιρη εφαρμογή της αιμοπροσρόφησης κατά την υπερφλεγμονώδη φάση της σήψης, σχετίζεται με καλύτερη έκβαση, ενώ είναι πιθανότατα αναποτελεσματική σε χρόνια βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα σηπτικά επεισόδια ή ευκαιριακές λοιμώξεις, λόγω ανοσοπαράλυσης. Προτείνεται, επίσης, ως θεραπεία διάσωσης (rescue therapy) σε λοιμώξεις οφειλόμενες σε πολυ- ή παν-ανθεκτικά παθογόνα, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής βρίσκεται στην υπερφλεγμονώδη φάση της ανοσολογικής απάντησης στον λοιμογόνο παράγοντα και παρουσιάζει νεφρική βλάβη που χρειάζεται νεφρική υποστήριξη [6].



Εικόνα 3: Αλγόριθμος αντιμετώπισης της σηπτικής καταπληξίας: Η αιμοπροσρόφηση θα μπορούσε να εφαρμοστεί, όταν η σηπτική καταπληξία φαίνεται να μην ανταποκρίνεται στην συντηρητική αντιμετώπιση

Οι μελέτες καταλήγουν σε χρονο- και δοσο-εξαρτώμενη δράση της μεθόδου [6], αν και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η πολύ πιθανή ανεπιθύμητη απομάκρυνση θρεπτικών ουσιών και αντιβιοτικών [68]. Απαιτούνται μελέτες φαρμακοκινητικής για την τιτλοποίηση των δόσεων των αντιβιοτικών αναλόγως της μεθόδου και του ρυθμού αιμοπροσρόφησης, προκειμένου να αποφευχθεί η υποθεραπεία των ασθενών.

Επιπλέον, η μη ειδική απορρόφηση διαμεσολαβητών, που παρουσιάζουν συγκεκριμένες φυσικοχημικές ιδιότητες και αλληλεπιδρούν με το προσροφητικό μέσο στη δεδομένη φάση της νόσου που εφαρμόζεται η θεραπεία, αντίκειται στην λογική της προσωποποιημένης αντιμετώπισης και θα μπορούσε να αποβεί επιβλαβής. Θεωρητικά, θα πρέπει να γνωρίζουμε ακριβώς σε ποιο σημείο της καμπύλης ανοσολογικής απάντησης (Εικόνα 1) βρίσκεται ο ασθενής, ποιοι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές είναι ενδεχομένως επιβλαβείς τη δεδομένη στιγμή, ώστε να καθορίσουμε το προσροφητικό μέσο, τη μέθοδο, τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας [12]. Δηλαδή, θα πρέπει σε τακτά χρονικά διαστήματα να προσδιορίζονται επίπεδα κυτταροκινών, φλεγμονωδών



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

διαμεσολαβητών και ενδοτοξινών, γεγονός που προς το παρόν, περιορίζεται μόνο στο πλαίσιο επιλεγμένων κλινικών μελετών, λόγω του υψηλού κόστους. Στην κλινική πράξη υπάρχουν διαθέσιμοι μόνο κλινικοί δείκτες αποτελεσματικότητας, όπως η δόση των ινοτρόπων φαρμάκων, η μεταβολή του SOFA score και ενδεχομένως η κινητική των μη ειδικών αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών λοίμωξης [7]. Απαιτούνται, επομένως, νέοι, οικονομικοί, ειδικοί, εύκολα χρησιμοποιούμενοι και επαναλαμβανόμενοι βιοδείκτες, ικανοί να παρακολουθήσουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Καταλήγοντας, η αιμοπροσρόφηση προτείνεται ως επικουρική θεραπευτική παρέμβαση (treatment) στη σήψη. Με την ευρύτερη έννοια επομένως θεωρείται «φάρμακο». Κατά αναλογία των αρχών που διέπουν τη χρήση των φαρμάκων, και ιδιαίτερα των αντιβιοτικών, θα πρέπει να αποσαφηνιστούν τα 3D (Drug = είδος θεραπείας, Dose = δόση, De-escalation = σημείο αποκλιμάκωσης δηλαδή διάρκεια εφαρμογής), που διέπουν την εφαρμογή της μεθόδου.

Συμπέρασμα

Οι θεραπείες αιμοπροσρόφησης μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες στην αντιμετώπιση μιας υπερβολικής, δυσλειτουργικής ανοσιακής απάντησης μέσω της απομάκρυνσης φλεγμονωδών μεσολαβητών, ως επικουρική θεραπεία στην αντιμετώπιση της σήψης. Θα μπορούσαν να ωφελήσουν κάποιους καλά επιλεγμένους ασθενείς με κριτήριο τη βαρύτητα της νόσου και το χρόνο που έχει παρέλθει από την εκδήλωση της σήψης. Αναμφισβήτητα, απαιτείται επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητά τους από καλά σχεδιασμένες, ομοιογενείς, μεγάλες, τυχαιοποιημένες μελέτες, που θα απαντούν στα καίρια ερωτήματα: Ποιος ασθενής; Πότε; Ποια μέθοδος; Πόση διάρκεια; Πώς ελέγχουμε την αποτελεσματικότητα; Όσπου, όμως, να υπάρξουν αυτές οι μελέτες, τα δεδομένα των μεγάλων Registries θα μπορούσαν να λειτουργήσουν καθοδηγητικά.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων

Πίνακας 2: Αποτελεσματικότητα των τεχνικών Αιμοπροσρόφησης που είναι διαθέσιμες το 2023 – Κύριες κλινικές μελέτες που αφορούν τη σήψη

Τεχνική	Μελέτη	Είδος Μελέτης	Υλικό	Μέθοδος	Αποτελέσματα
CRRT	Ronco C et al. Lancet 2000;356:26-30 [41]	Προοπτική, τυχαιοποιημένη	425 ασθενείς της ΜΕΘ με ΑΚΙ	HF 20 vs 35 vs 45 ml/kg/h	Η αυξημένη δόση HF (45 ml/kg/h) βελτίωσε την επιβίωση στις 15 ημέρες μετά την διακοπή της θεραπείας
	Tolwani AJ et al. J Am Soc Nephrol 2008;19:1233-8 [13]	Προοπτική, τυχαιοποιημένη	200 ασθενείς της ΜΕΘ με ΑΚΙ	CVVHDF 20 vs 35 ml/kg/h	- Μικρότερη επιβίωση στις 30 ημέρες αυτοί που έλαβαν υψηλότερη δόση (49 vs 56%, p=0,32) - Μικρότερη συχνότητα αποκατάστασης του ΑΚΙ σε αυτούς που έλαβαν αυξημένη δόση (69 vs 80%, p=0,29)
High Volume Hemofiltration (HVHF)	Honore PM et al. Crit Care Med 2000;28:3581-7 [16]	Μονοκεντρική, προοπτική	20 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	Χωρίς ομάδα ελέγχου 35 lit/4 h HVHF και στη συνέχεια standard CVVHF	- Αιμοδυναμική βελτίωση
	Cole L et al. Int Care Med 2001;27:978-86 [15]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	11 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	6 lit/h HVHF vs 1 lit/h standard HF για 8 ώρες	- Αιμοδυναμική βελτίωση στο HVHF group
	Ratanarat R et al. Crit Care 2005;9:R294-302 [18]	Μονοκεντρική, προοπτική	15 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	Χωρίς ομάδα ελέγχου 85 ml/kg/h HVHF για 6-8 ώρες και στη συνέχεια 35 ml/kg/h HF	- Αιμοδυναμική βελτίωση
	Ghani RA et al. Nephrology (Carlton) 2006;11:86-93 [42]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	33 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	100 ml/kg/h HVHF vs 35 ml/kg/h standard HF για 6 ώρες	- Βελτίωση του SOFA στις 7 ημέρες στο HVHF group - Μείωση των επιπέδων IL-6 στο HVHF group - Καμιά διαφορά στο SOFA score την 20 ^η ημέρα
	Boussekey N et al. Int Care Med 2008;34:1646-53 [43]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	20 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	65 ml/kg/h HVHF vs 35 ml/kg/h standard HF	- Καμιά διαφορά στην θνητότητα στις 28 ημέρες - Καμιά διαφορά στις μέρες μηχανικού αερισμού - Καμιά διαφορά στην διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ - Αιμοδυναμική βελτίωση στο HVHFgroup - Αύξηση της διούρησης στο HVHFgroup
	Zhang P et al. Nephrol Dial Transplant 2012;27:967-73 [44]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	280 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και ΑΚΙ	50 ml/kg/h HVHF vs 85 ml/kg/h EHVHF	- Καμιά διαφορά στην θνητότητα στις 28, 60 και 90 ημέρες

		Tapia P et al. J Trauma Acute Care Surg 2012;72:1228-32 [17]	Μονοκεντρική, προοπτική	31 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI	Χωρίς ομάδα ελέγχου 40 ml/kg/h HVHF για 6 ώρες και στη συνέχεια <35 ml/kg/h	- Αιμοδυναμική βελτίωση
		Joannes-Boyau O et al. (IVOIRE trial). Intensive Care Med. 2013; 39: 1535-46 [19]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	140 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI	70 ml/kg/h HVHF vs 35 ml/kg/h standard HF	- Καμιά διαφορά στην θνητότητα στις 28 ημέρες - Καμιά διαφορά αιμοδυναμική - Καμιά διαφορά στην πολυοργανική ανεπάρκεια
		Chung KK et al. (RESCUE trial) Crit Care 2017;21:289 [45]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	37 ασθενείς, με έγκαυμα, σηπτική καταπληξία και AKI	70 ml/kg/h HVHF vs 20-35 ml/kg/h HF, ανάλογα με την πρακτική του κάθε κέντρου για 48 ώρες	Η μελέτη διακόπηκε πρώιμα λόγω αργής εισαγωγής ασθενών. - Αιμοδυναμική βελτίωση στις 48 ώρες στο HVHF group - Βελτίωση του SOFA στις 14 ημέρες στο HVHF group - Καμιά διαφορά στην επιβίωση - Καμιά διαφορά στις συγκεντρώσεις κυτταροκινών μετά από 48 ώρες παρέμβαση
	High-Cut-Off membranes (HCO)	Atan R et al. Int J Artif Organs 2016;39:479-86 [46]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	26 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI	CVVH-HCO vs CVVH-standard φίλτρα	Η μείωση των επιπέδων των κυτταροκινών δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων
		Kade G et al. Med Sci Monit 2016;22:4338-44 [47]	Μονοκεντρική, αναδρομική	28 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI	Χωρίς ομάδα ελέγχου 24 ώρες CVVH-HCO	Μείωση επιπέδων IFN-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10 και IL-12
Τεχνικές Προσρόφησης (Adsorption Therapies)	Πολυμυξίνη-B (polymyxin B-immobilised fiber column - Toraymyxin®; Toray, Tokyo, Japan)	Vincent JL et al. Shock 2005;23:400-5 [48]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	36 μετεγχειρητικοί ασθενείς με ενδοκοιλιακή σήψη	17 ασθενείς 2 ώρες πολυμυξίνη-B vs 19 ασθενείς κλασσική θεραπεία	- Καμιά διαφορά στα επίπεδα ενδοτοξινών και IL-6 - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση ανάγκης για CRRT στην ομάδα παρέμβασης - Καμιά μεταβολή στο SOFA score
		Cruz DN et al. (EUPHAS trial) JAMA 2009;301:2445-52 [49]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	64 σηπτικοί ασθενείς με Gram (-) περιτονίτιδα	2 θεραπείες με πολυμυξίνη-B vs μόνο κλασσική αντιμετώπιση	- Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση του SOFA score - Βελτίωση της επιβίωσης στις 28 ημέρες
		Coudroy R et al. (ABDOMIX trial). Shock 2017;47:93-99 [50]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	213 σηπτικοί ασθενείς με περιτονίτιδα	2 θεραπείες με πολυμυξίνη-B vs μόνο κλασσική αντιμετώπιση	- Καμιά διαφορά στην επιβίωση - Καμιά διαφορά στα επίπεδα κυτταροκινών



						<ul style="list-style-type: none"> - Μείωση μόνο των επιπέδων της IL-17A - Καμιά διαφορά στην θνητότητα στις 28 ημέρες
		Dellinger RP et al. (EUPHRATES trial). JAMA 2018;320:1455-63 [24]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	450 ασθενείς με σηπτική καταπληξία και AKI (endotoxin activity assay >0,6)	2 θεραπείες με πολυμυξίνη-B (90-120 sec) vs HF	
	Alteco® LPS adsorber (Alteco Medical AB; Lund, Sweden)	Yaroustovsky M et al. Blood Purif 2009; 28:227-33 [29]	Μονοκεντρική, προοπτική, μη τυχαιοποιημένη	13 Gram (-) σηπτικοί ασθενείς, μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση	6 ασθενείς με Selective LPS adsorption (ομάδα I) vs 7 με Toraymyxin (ομάδα II)	<ul style="list-style-type: none"> - Μείωση επιπέδων ενδοτοξινών κατά 76% στην ομάδα I και 88% στην II - Μείωση προκαλσιτονίνης κατά 86% στην ομάδα I και 76% στην ομάδα II - Μείωση λευκοκυττάρων και θερμοκρασίας και στις δύο ομάδες - Αρνητικοποίηση καλλιέργειών αίματος
		Ala-Kokko TI et al. Blood Purif 2011;32:303-9 [28]	Μονοκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη	9 σηπτικοί ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 15 controls	2 ώρες αιμοπροσρόφηση	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση του SOFA score - Μείωση επιπέδων ενδοτοξινών
		Adamik B et al. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2015;63:475-83 [30]	Μελέτη παρατήρησης	18 σηπτικοί ασθενείς	LPS adsorption και την κλασσική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Μείωση επιπέδων ενδοτοξινών - Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση του SOFA score - Καμιά διαφορά στην έκβαση
		Lipsey M et al. (ASSET trial) Shock 2020;54:224-31 [31]	Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, φάσης IIa	Αρχικός στόχος οι 32 ασθενείς με ενδοκοιλιακή σήψη και MOD	LPS adsorption vs HF	<ul style="list-style-type: none"> - Η μελέτη διακόπηκε πρώιμα (με 8 ασθενείς στην ομάδα LPS και 7 στην ομάδα ελέγχου). - Καμιά διαφορά στα επίπεδα ενδοτοξινών ή σε άλλους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές - Ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες
		Kogelmann K et al. Crit Care 2017;21:74 [35]	Μονοκεντρική, προοπτική	26 σηπτικοί ασθενείς με ανάγκη για RRT	Χωρίς ομάδα ελέγχου	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική σταθεροποίηση - Μείωση επιπέδων γαλακτικών - Καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την αναμενόμενη βάσει APACHE II score
	CytoSorb® technology (CytoSorbents; Monmouth Junction, NJ, USA; Aferetica s.r.l., Bologna, Italy)	Schädler D et al. PLoS One 2017;12:e0187015 [36]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	97 σηπτικοί ασθενείς	CytoSord για 6 ώρες επί 7 ημέρες vs κλασσική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Δεν φάνηκε σημαντική μείωση των επιπέδων IL-6 - Η θνητότητα στις 60 ημέρες ήταν μεγαλύτερη (44,7%) σε σχέση με την



						<ul style="list-style-type: none"> ομάδα ελέγχου (26%) - Δεν μεταβλήθηκε το SOFA score
		Hawchar F et al. J Crit Care 2019;49:172-8 [51]	Προοπτική, μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη	20 σηπτικοί ασθενείς χωρίς AKI	10 ασθενείς CytoSord για 24 ώρες vs 10 κλασική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση επιπέδων προκαλσιτονίνης - Μείωση επιπέδων Big-endothelin-1 - Δεν μεταβλήθηκε το SOFA score
		Singh YP et al. Int J Artif Organs 2020;43:372-8 [52]	Αναδρομική, μονοκεντρική	36 σηπτικοί ασθενείς	Χωρίς ομάδα ελέγχου	<ul style="list-style-type: none"> - Μείωση επιπέδων προκαλσιτονίνης, - Μείωση επιπέδων λευκοκυττάρων, - Βελτίωση SOFA score - Καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την αναμενόμενη βάσει APACHE II score
		Paul R et al. World J Crit Care Med 2021;10:22-34 [53]	Προοπτική, πολυκεντρική	45 σηπτικοί ασθενείς	Χωρίς ομάδα ελέγχου	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική σταθεροποίηση - Βελτίωση SOFA και APACHE II score - Καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την αναμενόμενη βάσει APACHE II score
	oXiris® (Baxter, Meyzieu, France)	Shum HP et al. Hong Kong Med J 2013;19:491-7 [55]	Προοπτική, μονοκεντρική	6 ασθενείς με Gram (-) σήψη και AKI	6 ασθενείς CVVH με oXiris vs κλασική αγωγή	<ul style="list-style-type: none"> - Βελτίωση SOFA score κατά 37% σε 48 ώρες - Αιμοδυναμική βελτίωση - Καμιά μεταβολή στην θνητότητα
		Turani F et al. Blood Purif 2019;47 Suppl 3:1-5 [56]	Αναδρομική, μονοκεντρική	60 σηπτικοί ασθενείς	CVVH με oXiris	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση της οξυγόνωσης - Βελτίωση SOFA score - Μείωση επιπέδων IL-6, IL-10, ενδοτοξινών και προκαλσιτονίνης
		Broman ME et al. PLoS One 2019;14:e0220444 [57]	Προοπτική, μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη	16 σηπτικοί ασθενείς με AKI και επίπεδα ενδοτοξινών >0,03 EU/ml	CRRT με oXiris vs με AN69-ST	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση επιπέδων ενδοτοξινών, IL-6, IL-8, IFNγ, TNF-α και γαλακτικών
		Zhai Y et al. Am J Transl Res 2021;13:3839-44 [58]	Προοπτική, μονοκεντρική	Σηπτικοί ασθενείς	23 ασθενείς CRRT με oXiris vs 30 με AN69-ST	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Βελτίωση SOFA score - Μείωση επιπέδων IL-6, IL-10, γαλακτικών και προκαλσιτονίνης - Βελτίωση της έκβασης
		Zang S et al. Blood Purif 2022;51:617-29 [59]	Προοπτική, μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη	44 σηπτικοί ασθενείς	22 ασθενείς CVVH με oXiris vs 22 με AN69-ST	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση επιπέδων κυταροκινών



	Seraph 100® (ExThera Medical Corp, Martinez, CA, USA)	Eden G et al. Crit Care 2022;26:181 [38]	Προοπτική, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη	15 ασθενείς με (+) καλλιέργεια αίματος και AKI	4 ώρες CRRT με Seraph	<ul style="list-style-type: none"> - Καμιά διαφορά στην έκβαση - Δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές στην πήξη
		Schmidt JJ et al. Nephrol Dial Transplant 2022;37:673-80 [60]	Αναδρομική, πολυκεντρική	82 ασθενείς με Covid-19 και MOD	Seraph αιμοπροσρόφηση	<ul style="list-style-type: none"> - Βελτίωση του SOFA score - Βελτίωση της θνητότητας (50,7% vs 56,7%)
		Chitty SA et al. Crit Care Explor 2022;4:e0662 [39]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	106 ασθενείς με Covid-19	53 ασθενείς Seraph vs κλασική αγωγή	Δεν φάνηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αιμοδυναμική κατάσταση ή την έκβαση
Συνδυασμένες τεχνικές (Combination therapies)	Coupled Plasma Filtration Adsorption - CPFA	Livigni S et al. (COMPACT-1) BMJ Open 2014;4:e003536 [61]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	192 σηπτικοί ασθενείς	CPFA vs κλασική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Δεν υπήρξε διαφορά στην θνητότητα (45,1% vs 47,3%) - Δεν υπήρξε διαφορά στην έκβαση - Αν η δόση του CPFA > 0,18 L/Kg/day, μείωση της θνητότητας
		Mariano F et al. Burns 2020;46:190-8 [62]	Αναδρομική, μονοκεντρική	39 σηπτικοί ασθενείς με έγκαυμα και AKI με RRT	39 CPFA RRT vs 87 κλασική RRT	- Βελτίωση της θνητότητας (51,3% vs 77,1%)
		Garbero E et al. (COMPACT-2 trial) Intensive Care Med 2021;47:1303-11 [63]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	115 σηπτικοί ασθενείς	CPFA vs κλασική αντιμετώπιση	<ul style="list-style-type: none"> - Αύξηση της θνητότητας (55,6% vs 46,2%) - Αυξημένη θνητότητα οι ασθενείς χωρίς AKI που υποβλήθηκαν σε CPFA - Πρώιμη διακοπή της μελέτης
		Busund R et al. Intensive Care Med 2002;28:1434-9 [64]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	106 σηπτικοί ασθενείς	Πλασμαφαίρεση vs κλασική θεραπεία	- Βελτίωση της θνητότητας (33,3% vs 53,8%)
		Knaup H et al. Crit Care 2018;22:285 [65]	Προοπτική, μονοκεντρική, μη τυχαιοποιημένη	20 σηπτικοί ασθενείς	Πλασμαφαίρεση	<ul style="list-style-type: none"> - Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση συγκεντρώσεων κυτταροκινών και φλεγμονωδών διαμεσολαβητών



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

		Stahl K et al. Crit Care 2022;26:134 [66]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη	40 σηπτικοί ασθενείς	20 Πλασμαφαίρεση vs 20 κλασική θεραπεία	- Αιμοδυναμική βελτίωση - Μείωση συγκεντρώσεων φλεγμονωδών διαμεσολαβητών και γαλακτικών
		David S et al. (EXCHANGE-2 trial) Trials 2023;24:277 [67]	Προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διάρκειας 33 μηνών	Στόχος οι 274 σηπτικοί ασθενείς (με πρώιμη σήψη, λιγότερο από 24 ώρες)	Πλασμαφαίρεση vs κλασική θεραπεία	Στόχος η εκτίμηση: - Της θνητότητας - Του SOFA score

Συνομογραφίες: AKI: Acute Kidney Injury, CVVHF: Continuous Veno-Venous Hemofiltration, CVVHDF: Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration, EHVHF: Extra High Volume Hemofiltration, HF: Hemofiltration, HVHF: High Volume Hemofiltration, MOD: Multi Organ Dysfunction, MOF: Multi Organ Failure, ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, RRT: Renal Replacement Therapy

Κόκκινο χρώμα: αρνητική έκβαση

Πράσινο χρώμα: θετική έκβαση

Μαύρο χρώμα: ουδέτερη έκβαση



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Βιβλιογραφία

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 1181–1247.
3. Magrone T, Jirillo E. Sepsis: From Historical Aspects to Novel Vistas. Pathogenic and Therapeutic Considerations. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19: 490-502.
4. Cao C, Yu M, Chai Y. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. *Cell Death Dis*. 2019; 10: 782.
5. Delano JM, Ward AP. The Immune System's Role in Sepsis Progression, Resolution, and Long-Term Outcome. *Immunol Rev*. 2016; 274: 330-353.
6. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif*. 2019; 47 Suppl 3: 1-14.
7. Honoré PM, David De Bels D, Spapen HD. An update on membranes and cartridges for extracorporeal blood purification in sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24: 463-468.
8. Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs*. 2003; 27: 792-801.
9. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*. 2011; 15: 205.
10. Lee PA, Matson JR, Pryor RW, Hinshaw LB. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus* induced septicemia in immature swine. *Crit. Care Med*. 1993; 21: 914–924.
11. Ma S, Xu Q, Deng B, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis ameliorates sepsis in rats. *Intensive Care Med. Exp*. 2017; 5:18.
12. Berlot G, Tomasini A, Zanchi S, Moro E. The Techniques of Blood Purification in the Treatment of Sepsis and Other Hyperinflammatory Conditions. *J Clin Med*. 2023; 12 1723.
13. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2505-2514.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

14. Morgera S, Rocktaschel J, Haase M, et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1989–1995.
15. Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 978–986.
16. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med.* 2000; 28: 3581–3587.
17. Tapia P, Chinchón E, Morales D, et al. Effectiveness of short-term 6-hour high-volume hemofiltration during refractory severe septic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72: 1228–1237.
18. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care.* 2005; 9: R294–302.
19. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 1535–1546.
20. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD008075.
21. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014; 18: R7.
22. Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood Purification Techniques for Sepsis and Septic AKI. *Semin. Nephrol.* 2019; 39: 505–514.
23. Payen D. Haemoperfusion with polymyxin B membrane: recent results for an old debate! *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019; 38: 3–4.
24. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320: 1455-1463.
25. Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 2205–2212.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

26. Chang T, Tu YK, Lee CT, et al. Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Mortality in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Systemic Review, Meta-Analysis Update, and Disease Severity Subgroup Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017; 45: e858–864.
27. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, et al. Polymyxin B-immobilised haemoperfusion and mortality in critically ill patients with sepsis/septic shock: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016; 6: e012908.
28. Ala-Kokko TI, Laurila J, Koskenkari J. A new endotoxin adsorber in septic shock: observational case series. *Blood Purif.* 2011; 32: 303–309.
29. Yaroustovsky M, Abramyan M, Popok Z, et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif.* 2009; 28: 227–233.
30. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015; 63: 475–483.
31. Lipcsey M, Tenhunen J, Pischke SE, et al. Endotoxin Removal in Septic Shock with the Alteco LPS Adsorber Was Safe But Showed no Benefit Compared to Placebo in the Double-Blind Randomized Controlled Trial-the Asset Study. *Shock.* 2020; 54: 224-231.
32. Gruda MC, Ruggeberg KG, O’Sullivan P, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS One.* 2018; 13: e0191676.
33. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp.* 2018; 6: 12.
34. Houschyar KS, Pyles MN, Rein S, et al. Continuous hemoadsorption with a cytokine adsorber during sepsis - a review of the literature. *Int J Artif Organs.* 2017; 40: 20511.
35. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care.* 2017; 21: 74.
36. Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017; 12: e0187015.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

37. Rogiers P, Zhang H, Pauwels D, Vincent JL. Comparison of polyacrylonitrile (AN69) and polysulphone membrane during hemofiltration in canine endotoxic shock. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1219-1225.
38. Eden G, Schmidt JJ, Büttner S, et al. Safety and efficacy of the Seraph® 100 Microbind® Affinity Blood Filter to remove bacteria from the blood stream: Results of the first in human study. *Crit. Care* 2022; 26: 181.
39. Chitty SA, Mobbs S, Rifkin BS, et al. A Multicenter Evaluation of the Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter for the Treatment of Severe COVID-19. *Crit Care Explor.* 2022; 4: e0662.
40. Bauer PR, Ostermann M, Russell L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: A narrative review. *Intens Care Med.* 2022; 48: 1382–1396.
41. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000; 356: 26-30.
42. Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11: 386-393.
43. Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1646-1653.
44. Zhang P, Yang Y, Lv R, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 967-973.
45. Chung KK, Coates EC, Smith DJ, et al. High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care.* 2017; 21: 289.
46. Atan R, Peck L, Visvanathan K, et al. High cut-off hemofiltration versus standard hemofiltration: effect on plasma cytokines. *Int J Artif Organs.* 2016; 39: 479-486.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

47. Kade G, Lubas A, Rzeszotarska A, et al. Effectiveness of High Cut-Off Hemofilters in the Removal of Selected Cytokines in Patients During Septic Shock Accompanied by Acute Kidney Injury-Preliminary Study. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 4338-4344.
48. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005; 23: 400-405.
49. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 2445-2452.
50. Coudroy R, Payen D, Launey Y, et al. Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis. *Shock.* 2017; 47: 93-99.
51. Hawchar F, László I, Öveges N, et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care.* 2019; 49: 172-178.
52. Singh YP, Chhabra SC, Lashkari K, et al. Hemoadsorption by extracorporeal cytokine adsorption therapy (CytoSorb®) in the management of septic shock: A retrospective observational study. *Int J Artif Organs.* 2020; 43: 372-378.
53. Paul R, Sathe P, Kumar S, et al. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb®) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med.* 2021; 10: 22-34.
54. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 421-427.
55. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J* 2013; 19: 491-497.
56. Turani F, Barchetta R, Falco M, et al. Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series. *Blood Purif.* 2019; 47 Suppl 3: 1-5.
57. Broman ME, Hansson F, Vincent JL, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLoS One.* 2019; 14: e0220444.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

58. Zhai Y, Pan J, Zhang C. The application value of oXiris-endotoxin adsorption in sepsis. *Am J Transl Res.* 2021; 13: 3839-3844.
59. Zang S, Chen Q, Zhang Y, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of AN69-oXiris versus AN69-ST Filter in Septic Patients: A Single-Centre Study. *Blood Purif.* 2022; 51: 617-629.
60. Schmidt JJ, Borchina DN, Van't Klooster M, et al. Interim analysis of the COSA (COVID-19 patients treated with the Seraph® 100 Microbind® Affinity filter) registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2022; 37: 673-680.
61. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2014; 4: e003536.
62. Mariano F, Hollo' Z, Depetris N, et al. Coupled-plasma filtration and adsorption for severe burn patients with septic shock and acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Burns.* 2020; 46: 190-198.
63. Garbero E, Livigni S, Ferrari F, et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 1303-1311.
64. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1434-1439.
65. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care.* 2018; 22: 285.
66. Stahl K, Wand P, Seeliger B, et al. Clinical and biochemical endpoints and predictors of response to plasma exchange in septic shock: results from a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2022; 26: 134.
67. David S, Bode C, Stahl K. EXCHANGE-2: investigating the efficacy of add-on plasma exchange as an adjunctive strategy against septic shock-a study protocol for a randomized, prospective, multicenter, open-label, controlled, parallel-group trial. *Trials.* 2023; 24: 277.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

68. Zamora AP, Roig RJ, Badosa EL, et al. Optimized meropenem dosage regimens using a pharmacokinetic/pharmacodynamic population approach in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration with high-adsorbent membrane. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 2979-2983.
69. Villa G, De Rosa S, S, et al. A Prospective, National Registry on the oXiris Membrane. *Blood Purif.* 2019; 47 Suppl 3: 1-8.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Χρήση υπερήχου στην εκτίμηση της Οξείας Νεφρικής Βλάβης: τι νεότερο

Μαρία Παπαϊωάννου, Βασίλειος Βουτσάς
Α Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Μαρία Παπαϊωάννου
Α Επιμελήτρια ΕΣΥ
Α Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»
e-mail: mariappnn@yahoo.com

Λέξεις-Κλειδιά: Υπέρηχος, Οξεία Νεφρική Βλάβη, renal Resistive Index, B-mode υπέρηχος, Power Doppler, VExUS, CEUS

Key words: Ultrasound, Acute Kidney Injury, renal Resistive Index B-mode ultrasound, Power Doppler, VExUS, CEUS



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Η εμφάνιση Οξείας Νεφρικής Βλάβης είναι πολύ συχνή σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με ποσοστά που φθάνουν το 50% των νοσηλευόμενων και με σημαντική επίπτωση στη νοσηρότητα και θνητότητα. Η διάγνωση και σταδιοποίηση της Οξείας Νεφρικής Βλάβης γίνεται με βάση την τιμή της κρεατινίνης και την ποσότητα των αποβαλλόμενων ούρων σύμφωνα με τα κριτήρια της Kidney Disease Improving Global Outcome, όμως ο υπερηχογραφικός έλεγχος μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την αιτιολογία της Οξείας Νεφρικής Βλάβης (προνεφρικά, νεφρικά ή μετανεφρικά αίτια), τη χρονιότητα της βλάβης, τη βαρύτητα, αλλά και την πρόγνωση. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος περιλαμβάνει το Δισδιάστατο Υπερηχογράφημα, το Δείκτη Νεφρικής Αρτηριακής Αντίστασης, την ημιποσοτική εκτίμηση της νεφρικής άρδευσης με το Power Doppler, την εκτίμηση με κυματομορφή Doppler των νεφρικών φλεβών, καθώς και τον υπερηχογραφικό έλεγχο με χρήση σκιαγραφικής ουσίας.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Use of ultrasound in the assessment of Acute Kidney Injury: What is new

Abstract

Acute Kidney Injury (AKI) is a common problem in Intensive Care Unit (ICU) patients. In this brief review we will examine the evolving role of ultrasound in the diagnosis and prognosis of AKI in ICU patients, and the ultrasound methods implicated. Point of Care Ultrasound of Heart, Lungs, Inferior Vena Cava, Kidneys and Urinary Bladder can provide important information for pre- renal, intrinsic renal or post- renal causes of AKI. Renal Resistive Index (using Color and Pulsed Doppler) and Semiquantitative Power Doppler Ultrasound Score provide useful information on severity and possibly prognosis of AKI.

Venous Doppler allows the clinician to obtain real time semiquantitative data on the degree of venous congestion. Doppler alterations in hepatic, portal, and intra-renal veins reflect transmission of Right Atrial Pressure (RAP) to the peripheral organs and have been clearly associated with adverse clinical outcomes. Imaging with contrast enhanced ultrasound – CEUS, is a new method for detecting changes of microperfusion of kidneys in the early stages of AKI, which may help determine a clinical diagnosis and predict progression and prognosis of AKI.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Σε ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) είναι πολύ συχνή η εμφάνιση Οξείας Νεφρικής Βλάβης (ΟΝΒ) με ποσοστά που φθάνουν το 50% των νοσηλευόμενων και με σημαντική επίπτωση στη νοσηρότητα και θνητότητα [1,2,3]. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την αιτιολογία της ΟΝΒ (προνεφρικά, νεφρικά ή μετανεφρικά αίτια), τη χρονιότητα, τη βαρύτητα, αλλά και την πρόγνωση της βλάβης [4]. Στη συνέχεια θα αναφέρουμε τα είδη και τις μεθόδους υπερηχογραφικού ελέγχου σε ασθενείς ΜΕΘ με εμφάνιση ΟΝΒ, αλλά και τη χρησιμότητά τους στην εκτίμηση και τη θεραπεία των ασθενών.

Δισδιάστατο Υπερηχογράφημα (B-mode)

Το B-mode παρέχει σημαντικές πληροφορίες σε περίπτωση μετανεφρικής απόφραξης, με χαρακτηριστικές εικόνες υδρονέφρωσης ή /και διάτασης της ουροδόχου κύστεως [5]. Επίσης, ενδεικτικά στοιχεία για την αιτία και τη χρονιότητα της νεφρικής βλάβης μπορούμε να έχουμε από το μήκος των νεφρών (μειωμένο συνήθως σε χρόνιες βλάβες), την ηχοανακλαστικότητα του νεφρικού φλοιού (αυξημένη συνήθως σε χρόνιες βλάβες) και το πάχος του νεφρικού φλοιού (μειωμένο συνήθως σε χρόνιες βλάβες) [6,7,8]. Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών με ΟΝΒ το μέγεθος του νεφρού φάνηκε να είναι σημαντικά αυξημένο [9], όμως η διαφοροποίηση του μεγέθους ανάλογα με το ύψος, τη μάζα σώματος, την ηλικία και τη φυλή, καθιστούν δύσκολη την εκτίμηση του ευρήματος, αν δεν υπάρχει πρόσφατος υπερηχογραφικός έλεγχος. Ενδεικτικά στοιχεία Οξείας Σωληναριακής Νέκρωσης είναι η μειωμένη κινητικότητα του νεφρού κατά τις αναπνευστικές κινήσεις, η αύξηση του μεγέθους του νεφρού, η πάχυνση της νεφρικής κάψας και η αυξημένη ηχοανακλαστική διαφοροποίηση φλοιού - μυελού στα αρχικά στάδια [10].

Ο βασικός υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς, των πνευμόνων και των αγγείων (κάτω κοίλη φλέβα, έσω σφαγίτιδα) παρέχει εξαιρετικά σημαντικές πληροφορίες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που εμφανίζουν ΟΝΒ [11]. Ο συνδυασμός μικρού μεγέθους κάτω κοίλης φλέβας και έσω σφαγίτιδας, με μικρές καρδιακές κοιλότητες με καλή συσταλτικότητα και πνευμονικά πεδία χωρίς Β-γραμμές, θέτει έντονα την υποψία υποογκαιμικής αιτιολογίας προνεφρικής ΟΝΒ [5].

Δείκτης Νεφρικής Αρτηριακής Αντίστασης (renal Resistive Index- rRI)



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εκτιμάται με τη χρήση του Pulsed Wave Doppler, αφού πρώτα ανιχνευθούν ροές στις μεσολόβιες ή τοξοειδείς αρτηρίες του νεφρού με το Color Doppler. Υπολογίζεται με τη βοήθεια του τύπου: $rRI = [(μέγιστη\ συστολική\ ταχύτητα - τελοδιαστολική\ ταχύτητα) / μέγιστη\ συστολική\ ταχύτητα]$, με βάση τις τιμές συστολικής και διαστολικής ταχύτητας από την κυματομορφή του Pulsed Wave Doppler στις προαναφερθείσες αρτηρίες του νεφρικού παρεγχύματος. Η μέτρησή του θεωρείται ότι μπορεί να γίνει με σημαντική ακρίβεια μετά από σχετικά σύντομη εκπαίδευση των χρηστών [12]. Αποτελεί έναν από τους περισσότερο μελετημένους υπερηχογραφικούς δείκτες νεφρικής άρδευσης και αντίστασης σε ασθενείς ΜΕΘ. Η φυσιολογική τιμή του είναι 0,5- 0,7 .

Ο δείκτης rRI θεωρείται ότι αντανάκλα τις αντιστάσεις στη νεφρική κυκλοφορία και έχει υψηλότερες τιμές σε ONB [13,14,15,16,17]. Επίσης, η τιμή του είναι αυξημένη σε προχωρημένα στάδια ONB (αντικατοπτρίζοντας τη βαρύτητα της νεφρικής δυσλειτουργίας) και σε εμμένουσα ONB [13,15,16,17,18,19], ενώ η παραμονή υψηλής τιμής (>0,85) είναι προγνωστικός δείκτης για εγκατάσταση μόνιμης βλάβης [20]. Η αυξημένη τιμή του δείκτη σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και εμμένουσα νεφρική βλάβη [21]. Φυσιολογική τιμή του δείκτη σε ONB είναι ενδεικτική προνεφρικής αιτιολογίας και χρησιμοποιείται συμπληρωματικά στη διαφορική διάγνωση, καθιστώντας πιθανότερη μια νεφρική ή μετανεφρική αιτιολογία, ιδίως στα αρχικά στάδια της ONB [5].

Σε πρόσφατη μελέτη ο δείκτης ήταν υψηλότερος σε ασθενείς σε shock και είχε θετική συσχέτιση με τη δόση των αγγειοσυσπαστικών και την Κεντρική Φλεβική Πίεση, και αρνητική συσχέτιση με τη Μέση Αρτηριακή πίεση [22]. Θεωρείται ότι θα μπορούσε υπό προϋποθέσεις να χρησιμοποιηθεί για την τιτλοποίηση της δόσης των αγγειοσυσπαστικών, καθώς η αύξησή του από κάποια δοσολογία αγγειοσυσπαστικών και μετά σχετίζεται με αρνητικές πλέον επιπτώσεις στη νεφρική κυκλοφορία, παρά την ενδεχόμενη αύξηση της Μέσης Αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, σε μελέτη του 2015 η διούρηση μετά από τη χορήγηση υγρών φάνηκε να έχει καλύτερη συσχέτιση με τις αλλαγές στην τιμή του δείκτη παρά με τις αλλαγές στις τιμές της Μέσης Αρτηριακής πίεσης και του Όγκου Παλμού, χωρίς ωστόσο ο δείκτης να είναι αρκετά ευαίσθητος ώστε να προταθεί ως βασική παράμετρος για την καθοδήγηση στη χορήγηση υγρών [23]. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα οι τιμές του δείκτη είναι απλά ενδεικτικές σε ότι αφορά την τιτλοποίηση δοσολογίας υγρών και αγγειοσυσπαστικών.



ΕΕΙ



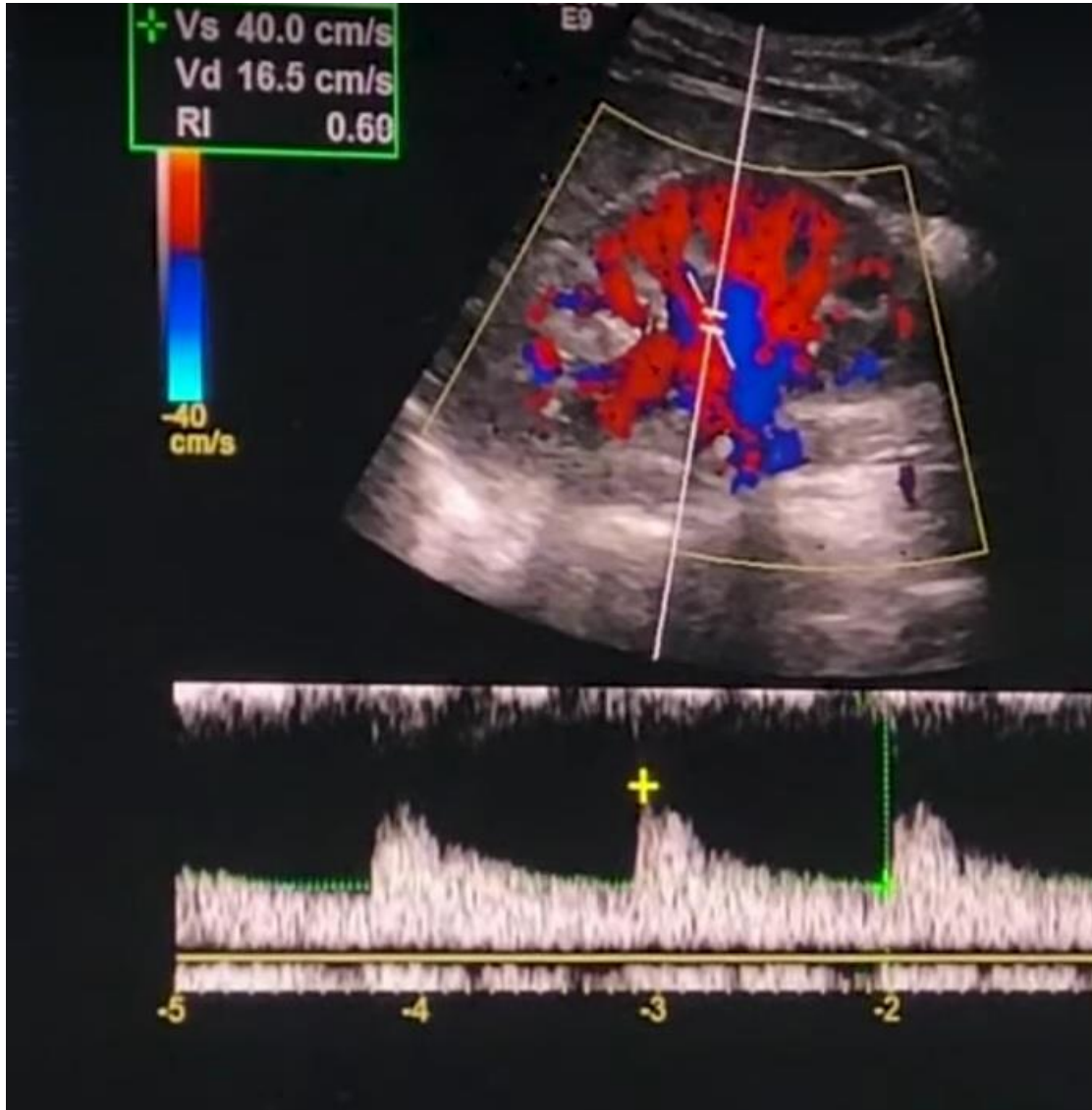
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς ΜΕΘ με λοίμωξη COVID-19, ο δείκτης ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με ONB σταδίου III (σε στάδια I και II ήταν αυξημένος χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα), καθώς επίσης και σε ασθενείς με ολιγουρία και εμμένουσα νεφρική βλάβη [24].

Παρόλα αυτά η χρήση του rRI παρουσιάζει αρκετά προβλήματα, καθώς οι τιμές του επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες όπως: η ενδοκοιλιακή πίεση, η μέση αρτηριακή πίεση, ο όγκος παλμού, η ευενδοτότητα των αγγείων, η υποξία, η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων και το ιστορικό νεφρικής βλάβης [25,26,27]. Αποτέλεσμα αυτών των προβλημάτων είναι οι τιμές στις διάφορες μελέτες να εμφανίζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους και να μην υπάρχουν σαφώς καθορισμένα cut off values.

Η χρησιμότητα του rRI ως προγνωστικού δείκτη εμμένουσας ή μόνιμης νεφρικής βλάβης αποτελεί σημείο διχογνωμίας. Αρκετές μελέτες έδειξαν σημαντική προγνωστική αξία του rRI για την εξέλιξη σε ONB, αλλά και για εμμένουσα ή μόνιμη βλάβη [13,15,28,29,30]. Μετα-ανάλυση του 2015 όπου συμπεριλήφθησαν 9 μελέτες με 176 βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση υψηλής τιμής του δείκτη με εμμένουσα νεφρική βλάβη, με σημαντική όμως ανομοιογένεια στους υπό εξέταση πληθυσμούς [19]. Αντίθετα, σε μεγάλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη του 2018 με 351 ασθενείς, η προγνωστική αξία του δείκτη για ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης και εμμένουσα βλάβη ήταν πτωχή, παρά το γεγονός ότι η τιμή του rRI ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ONB και σε ασθενείς με ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης [25]. Σε προοπτική μελέτη του 2018 με 99 ασθενείς, η υψηλή τιμή του rRI είχε στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για εξέλιξη σε ONB σταδίου II ή III, όμως η προγνωστική αξία βελτιωνόταν με τη προσθήκη του APACHE III score και του ισοζυγίου ύδατος [31]. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα των μηχανισμών στην ONB σε βαρέως πάσχοντες, και την αδυναμία μίας μόνο παραμέτρου, όπως ο rRI, να προβλέψει με ακρίβεια την εξέλιξη της βλάβης [32].

Συμπερασματικά, με τα μέχρι τώρα δεδομένα η υψηλή τιμή του rRI σχετίζεται με την εξέλιξη σε ONB, τη βαρύτητα της βλάβης και πιθανώς την εμμένουσα βλάβη, όμως η αξία του είναι ενδεικτική και συνυπολογίζεται με πλήθος άλλων παραμέτρων των ασθενών ΜΕΘ με ONB. Τέλος, σε πρόσφατες θέσεις ομοφωνίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας για τη χρήση υπερήχου από Εντατικολόγους γίνεται αναφορά στο δείκτη ως πιθανώς απαραίτητη βασική δεξιότητα, χωρίς όμως τελικά να διατυπώνεται κάποια σύσταση [4]. (Εικόνα 1)

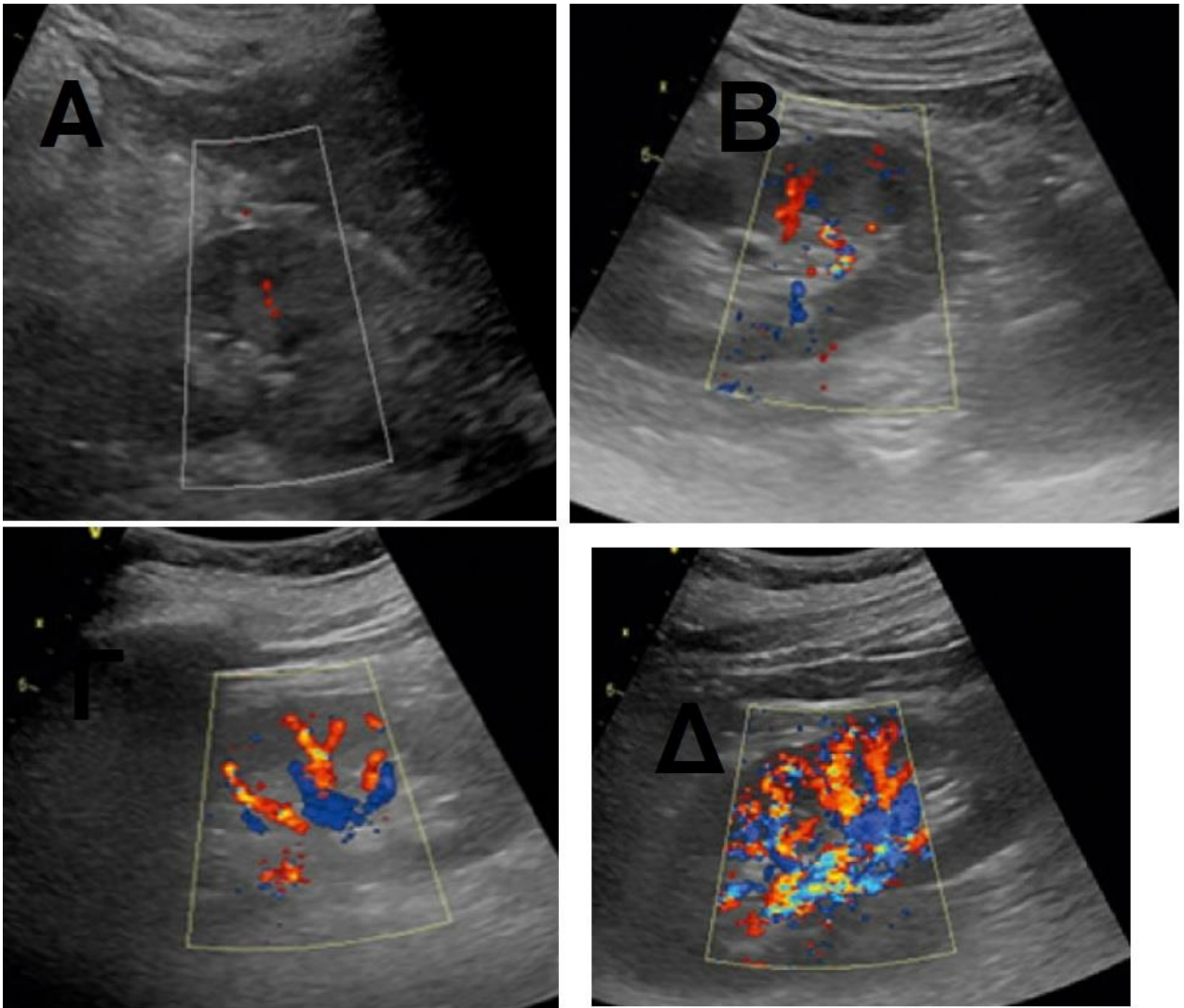


Εικόνα 1. Δείκτης rRI

Ημιοσοτική εκτίμηση της νεφρικής άρδευσης με το Power Doppler

Η χρήση του Power Doppler μπορεί να μας δώσει στοιχεία για την νεφρική αιμάτωση. Σε φυσιολογικό νεφρό το Power Doppler αναδεικνύει ένα διάχυτο σχεδόν ομοιογενές έγχρωμο σήμα, που αφορά σχεδόν ολόκληρο το νεφρικό παρέγχυμα [33]. Σε μελέτες έχει φανεί ότι το σήμα από το Power Doppler έχει καλή συσχέτιση με τα αποτελέσματα επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της νεφρικής αιμάτωσης [34,35]. Για την ημιοσοτική εκτίμηση και την καταγραφή του αντίστοιχου Power Doppler Ultrasound

Score (PDUS) το σήμα που λαμβάνεται κατατάσσεται σε μία από τις εξής 4 διαβαθμίσεις (πίνακας 1) [36] (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Διαβάθμιση Power Doppler Ultrasound A=score 0, B=score 1, Γ=score 2, Δ=score 3



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 1. Αξιολόγηση Power Doppler Ultrasound

ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗ - SCORE	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ
0	Δεν αναγνωρίζονται αγγεία
1	Αναγνωρίζονται λίγα αγγεία κοντά στη νεφρική πύλη
2	Αναγνωρίζονται πυλαίοι και μεσολόβιοι κλάδοι
3	Αναγνωρίζονται ως και τοξοειδείς κλάδοι, σε όλο πρακτικά το πεδίο

Η χρήση του θεωρείται εφικτή μετά από σύντομη σχετικά εκπαίδευση [12], μάλλον πιο εύκολη σε σχέση με το rRI [37], όμως η ποιότητα του λαμβανόμενου σήματος επηρεάζεται από καταστάσεις όπως παχυσαρκία, κοιλιακή διάταση / αεροπλήθεια και αιμοδυναμική αστάθεια [36].

Σε μελέτη του 2014 [12] η ημιποσοτική εκτίμηση με το PDUS φάνηκε να είναι αξιόπιστη για την εκτίμηση της νεφρικής αιμάτωσης. Οι τιμές rRI και PDUS σχετίζονταν μεταξύ τους (υψηλό rRI σχετίζονταν σταθερά με χαμηλό PDUS) και το PDUS είχε ικανοποιητική προγνωστική αξία για εμμένουσα νεφρική βλάβη. Σε πολυκεντρική μελέτη του 2018 το PDUS ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με ONB και σε ασθενείς με ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση, όμως η προγνωστική του αξία ήταν πτωχή για εμμένουσα νεφρική βλάβη και για ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. Και σε αυτή τη μελέτη οι τιμές rRI και PDUS σχετίζονταν μεταξύ τους (χαμηλό PDUS σχετιζόταν σταθερά με υψηλό rRI) [25]. Σε μελέτη του 2019 [37] σε 101 βαρέως πάσχοντες ασθενείς, το PDUS φάνηκε να έχει ικανοποιητική προγνωστική αξία για εξέλιξη σε ONB σταδίου III, αν και ο λόγος του rRI προς το PDUS είχε καλύτερα αποτελέσματα ως προγνωστικός δείκτης. Σε μελέτη του 2020 σε 148 ασθενείς (εκ των οποίων οι 80 είχαν χαμηλό Cardiac Index και οι 68 διατηρημένο Cardiac Index) το PDUS φάνηκε να είναι καλός προγνωστικός δείκτης για εξέλιξη σε ONB σταδίου III στους ασθενείς με ελαττωμένο Cardiac Index, όχι όμως σε ασθενείς με διατηρημένο Cardiac Index. Η προγνωστική αξία του PDUS φάνηκε να είναι ανώτερη από αυτήν του rRI [36]. Σε μελέτη του 2021 σε 83 ασθενείς (40 με σήψη και 43 με καρδιακή ανεπάρκεια) το PDUS φάνηκε να έχει καλή προγνωστική αξία για εξέλιξη σε ONB σταδίου III, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά όχι σε ασθενείς με σήψη [38]. Σε μετα-ανάλυση του 2022 όπου αναλύθηκαν δεδομένα από 23 μελέτες (2400 ασθενείς) και συγκρίθηκε η προγνωστική αξία των rRI και PDUS για την εξέλιξη σε ONB, οι δύο δείκτες φάνηκαν να έχουν παρόμοια αποτελέσματα (AUC 0,83 και 0,86 αντίστοιχα). Η ανάλυση υποομάδων ασθενών έδειξε ότι ο rRI είχε καλύτερη προγνωστική αξία σε ομάδες ασθενών από Δυτικές χώρες, με μέσο όρο ηλικίας < 65 έτη, υψηλότερη



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

αναλογία ανδρών ασθενών και παθολογίες άλλες εκτός των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Αντίθετα, το PDUS είχε καλύτερη προγνωστική αξία σε ομάδες ασθενών από Ανατολικές χώρες, με μέσο όρο ηλικίας > 65 έτη και υψηλότερη αναλογία γυναικών ασθενών [29].

Συμπερασματικά, το PDUS φαίνεται να έχει σταθερά χαμηλότερες τιμές σε ασθενείς με ONB, η τιμή του σχετίζεται αντίστροφα με την τιμή του rRI, όμως η αξία του ως προγνωστικός δείκτης για τη νεφρική βλάβη δεν είναι σαφής και πιθανότατα επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων (ηλικία, φυλή, φύλο, παθολογία και πρακτικές υπερηχογραφικού ελέγχου στις διάφορες χώρες).

Υπέρηχος Doppler φλεβικής συμφόρησης - Venous Excess Doppler Ultrasound (VExUS)

Η υπερφόρτωση υγρών οδηγεί σε φλεβική συμφόρηση αυξάνοντας την κεντρική φλεβική πίεση, ειδικά όταν η καρδιά ενός ασθενούς λειτουργεί στο επίπεδο τμήμα της Καμπύλης Frank-Starling, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διάμεσου οιδήματος και τη μείωση της αιματικής ροής [39]. Επιπλέον, το διάμεσο οίδημα επηρεάζει την οξυγόνωση των ιστών αυξάνοντας την απόσταση διάχυσης οξυγόνου στο διάμεσο χώρο, μέσω της αιμοσφαιρίνης στα ερυθροκύτταρα, με τελικό αποτέλεσμα διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και συνοδό αύξηση της θνητότητας [40].

Πρόσφατα ο Beaubien-Souligny και οι συνεργάτες του πρότειναν ένα σύστημα βαθμολόγησης υπερήχου Doppler φλεβικής συμφόρησης - Venous Excess Doppler Ultrasound (VExUS) - για την ποσοτικοποίηση της συμφόρησης οργάνων. Στη μελέτη αυτή, σε μετεγχειρητικούς καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, η παρουσία σοβαρών μεταβολών της ροής σε 2 ή περισσότερες φλέβες (ηπατικής, πυλαίας και των νεφρικών παρεγχυματικών φλεβών), σε συνδυασμό με την αυξημένη διάμετρο κάτω κοίλης φλέβας IVC (≥ 2 cm), διαπιστώθηκε ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης AKI [41].

Η βαθμολογία VeXUS αποτελεί ένα επικυρωμένο πρωτόκολλο τεσσάρων σταδίων (πίνακας 2), που αξιολογεί την παρουσία και τη σοβαρότητα της συστηματικής φλεβικής συμφόρησης στην κάτω κοίλη φλέβα (IVC) και στα όργανα (ήπαρ, έντερο και νεφρούς) αξιολογώντας τη διάμετρο IVC, τις φλεβικές κυματομορφές της ηπατικής φλέβας (HV), της πυλαίας φλέβας (PV) και των μεσολοβιακών νεφρικών φλεβών χρησιμοποιώντας έγχρωμο Doppler (CD) και Doppler παλμικού κύματος (PWD) [42]. (Εικόνα 3)

	Ηπατική φλέβα	Πυλαία φλέβα	Ενδονεφρικές φλέβες
Φυσιολογική κυματομορφή			
Ήπια συμφόρηση			
Σοβαρή συμφόρηση			

Εικόνα 3. Δείκτες Υπερήχου Doppler φλεβικής συμφόρησης για την ηπατική φλέβα, την πυλαία φλέβα και τις ενδονεφρικές φλέβες

Ανακτήθηκε από: Prager R, *et al.* . Doppler identified venous congestion in septic shock: protocol for an international, multi-centre prospective cohort study (Andromeda-VEXUS). *BMJ Open*. 2023 Jul 24;13(7): e074843.

Πίνακας 2. Βαθμολογία Venous Excess Doppler Ultrasound (VExUS).

Στάδιο 0	Απουσία φλεβικής συμφόρησης IVC \leq 2,1cm
Στάδιο 1	Ήπια συμφόρηση IVC > 2,1cm + κάθε συνδυασμός φυσιολογικού ή ήπια παθολογικού προτύπου
Στάδιο 2	Μέτρια συμφόρηση IVC > 2,1cm + ένα σοβαρά παθολογικό πρότυπο
Στάδιο 3	Σοβαρή συμφόρηση IVC > 2,1cm + δύο ή περισσότερα σοβαρά παθολογικά πρότυπα



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων από το πρωτόκολλο VExUS

1. Υπέρηχος Doppler ηπατικής φλέβας

Η ροή αίματος στην ηπατική φλέβα παράγει χαρακτηριστική τριφασική κυματομορφή (εικόνα 3). Το πρώτο ανάδρομο κύμα A αντιστοιχεί στη φάση της κοιλιακής συστολής, το μεγάλο μεταγενέστερο κύμα S αντιστοιχεί στη φάση συστολής της δεξιάς κοιλίας ενώ το ανάδρομο κύμα D αντιστοιχεί στη φάση χάλασης της δεξιάς κοιλίας. Καθώς η φλεβική συμφόρηση επιδεινώνεται, το κύμα S γίνεται ανάδρομο και συχνά γίνεται συνεχές με το κύμα A οδηγώντας σε διφασικό μοτίβο [43].

2. Υπέρηχος Doppler πυλαίας φλέβας

Η φυσιολογική κυματομορφή που παράγεται από τη ροή του αίματος στην πυλαία φλέβα είναι μία συνεχής μονοφασική ροή πάνω από τη βασική γραμμή με μικρές διακυμάνσεις (Εικόνα 3). Καθώς η φλεβική συμφόρηση επιδεινώνεται, η ροή στην πυλαία φλέβα γίνεται παλμική, με μείωση του βάθους της κατά τη συστολή της δεξιάς κοιλίας. Σε ακραίες περιπτώσεις, η ροή μπορεί να διακοπεί ή ακόμα και να έχει ανάδρομη συνιστώσα δίνοντας μια όψη πάνω – κάτω. Η κυματομορφή της πυλαίας φλέβας (PV) θεωρείται παθολογική όταν ο δείκτης σφυγμικότητας είναι μεγαλύτερος από 30%. Ο δείκτης παλμικότητας της πυλαίας φλέβας ορίζεται ως: $(V_{Max}-V_{Min}/V_{Max}) \times 100\%$, όπου V_{Max} είναι η μέγιστη και V_{Min} είναι η ελάχιστη ταχύτητα ροής αίματος κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

3. Υπέρηχος Doppler ενδονεφρικών φλεβών

Η φυσιολογική κυματομορφή που παράγεται από τη ροή του αίματος στις ενδονεφρικές φλέβες είναι μία συνεχής μονοφασική ροή κάτω από τη βασική γραμμή, που σταδιακά εξελίσσεται σε διφασική κυματομορφή ανάλογη με τα κύματα ροής S και D της ηπατικής φλέβας (Εικόνα 3). Παρόμοια με το πρότυπο της ηπατικής φλέβας, καθώς η φλεβική συμφόρηση επιδεινώνεται, το κύμα S γίνεται μικρότερο και το κύμα D κύμα μεγαλύτερο. Τελικά το κύμα S εξαφανίζεται εντελώς, αφήνοντας μόνο ένα μονοφασικό κύμα D.

	Φυσιολογική κυματομορφή	Φλεβική συμφόρηση	Σοβαρή φλεβική συμφόρηση
Ηπατική φλέβα	 S>D	 S<D	 Αναστροφή συστολικής ροής (S επάνω)
Πυλαία φλέβα	 Συνεχόμενη ροή	 Παλμική ροή (S, D επάνω)	 Παλινδρομική ροή (γύρω από το επίπεδο αναφοράς)
Νεφρική φλέβα	 Συνεχόμενη ροή	 Διφασική ροή	 Μονοφασική ροή

Εικόνα 4. Οι φυσιολογικές και παθολογικές κυματομορφές του υπερήχου Doppler

Ανακτήθηκε από: Spiegel R, Teeter W, Sullivan S, et al. The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. Crit Care. 2020; 24: 615

Υπέρηχος Doppler φλεβικής συμφόρησης και Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB)

Ο Spiegel και συνεργάτες έδειξαν ότι οι παθολογικές κυματομορφές στο Doppler της ροής αίματος στην ηπατική και την πυλαία φλέβα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων νεφρικών γεγονότων σε τριάντα ημέρες. Η συγκεκριμένη μελέτη υποστηρίζει ότι η πυλαία και η ηπατική ροή μπορεί να είναι χρήσιμα εργαλεία στον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής βλάβης. Αποτελούν ένδειξη αυξημένης πίεσης του δεξιού κόλπου και φλεβικής συμφόρησης και μπορούν να συμβάλουν στον εντοπισμό ασθενών στους οποίους η αναζωογόνηση με υγρά θα πρέπει να είναι πιο περιορισμένη [43]. Διαδοχική παρακολούθηση της



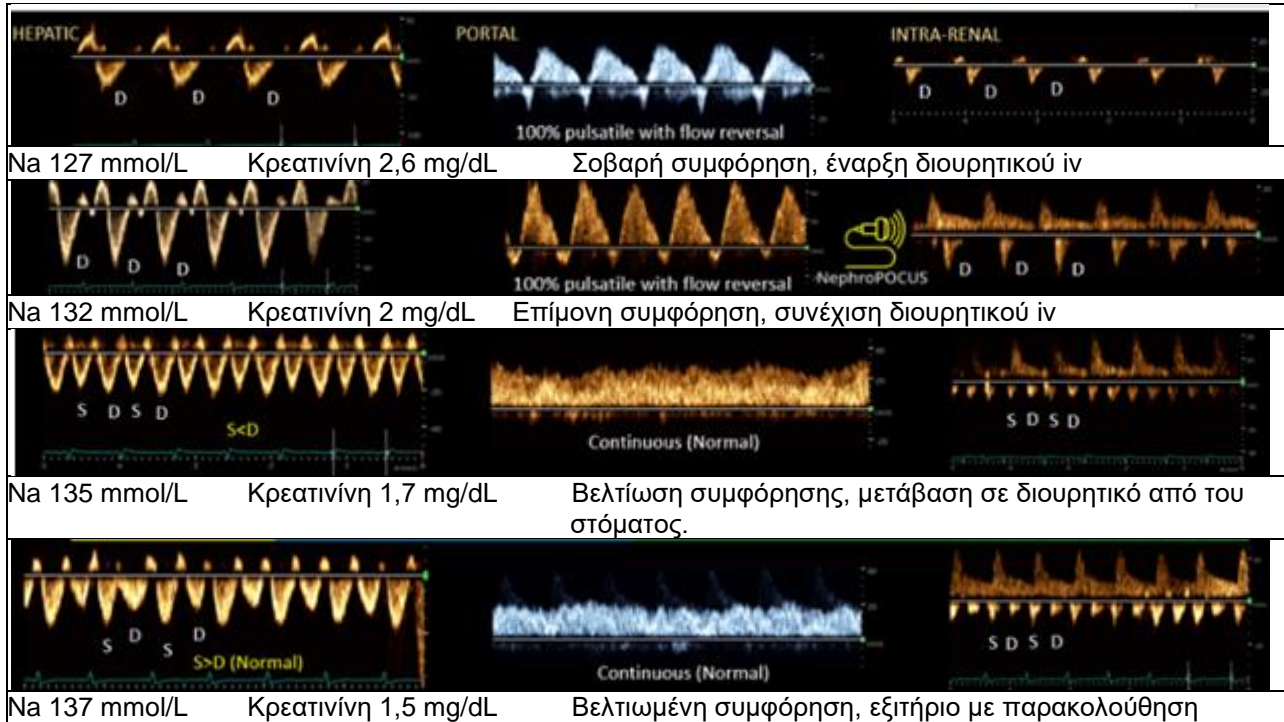
ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

βαθμολογίας VEXUS φάνηκε να εμφανίζει συσχέτιση μεταξύ συστηματικής φλεβικής συμφόρησης και ανάπτυξης ONB σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο [44].

Η εκτίμηση της ενδονεφρικής φλεβικής ροής (intrarenal venous flow - IRVF) είναι χρήσιμη για την ανίχνευση φλεβικής συμφόρησης και συμφορητικής νεφροπάθειας, που σχετίζονται με μειωμένη νεφρική λειτουργία και ανάπτυξη ONB στον βαρέως πάσχοντα ασθενή [45]. Η παλμική ροή της πυλαίας φλέβας που ανιχνεύεται, μετά την εισαγωγή καρδιοχειρουργικών ασθενών στη ΜΕΘ σχετίζεται με την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ONB, αποτελώντας έναν «βιοδείκτη υπερήχων» της συμφορητικού καρδιονεφρικού συνδρόμου [46]. Από την άλλη πλευρά, σε μελέτη που διενεργήθηκε στη ΜΕΘ, από τους Andrei και συνεργάτες, διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της μέτριας έως και σοβαρής συστηματικής φλεβικής συμφόρησης ήταν χαμηλός, ενώ η έγκαιρη αξιολόγηση της συστηματικής φλεβικής συμφόρησης δεν συσχετίστηκε με AKI ή θνητότητα 28 ημερών [47]. Ο Eljaiek και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι το κλάσμα παλμικότητας της πυλαίας φλέβας $\geq 50\%$ συσχετίστηκε με υψηλότερη διεγχειρητική συσσώρευση υγρών, καθώς και σημαντικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων της σοβαρής ONB και της χειρουργικής επανεπέμβασης [48] (Εικόνα 5)



Εικόνα 5: Παράδειγμα που δείχνει πώς η θεραπεία με διουρητικά οδήγησε στην ταυτόχρονη βελτίωση και των τριών κυματομορφών (ηπατικής, πυλαίας και ενδονεφρικής) παράλληλα με τη βελτίωση των επιπέδων κρεατινίνης ορού και νατρίου. Η βελτίωση στην πυλαία φλέβα τυπικά προηγείται εκείνης των ηπατικών και νεφρικών φλεβών. Επιπλέον, η ανάκτηση της ενδονεφρικής φλεβικής κυματομορφής μπορεί να καθυστερήσει (πιθανότατα λόγω νεφρικού διάμεσου οιδήματος). Ανακτήθηκε από: VEXUS in Nephrology: Case Examples.

<https://nephropocus.com/2023/11/20/vexus-in-nephrology-case-examples/>

Υπερηχογράφημα με ενίσχυση της αντίθεσης (*contrast-enhanced US – CEUS*)

Το υπερηχογράφημα με ενίσχυση της αντίθεσης (CEUS) είναι μια σχετικά νέα εφαρμογή που διευρύνει τις δυνατότητες της παραδοσιακής υπερηχογραφίας. Βασίζεται σε ενισχυτικές ουσίες που περιέχουν μικροφουσαλίδες αερίου εξαφθοριούχου θείου, που έχουν υψηλό βαθμό ηχογένειας και είναι έντονα ηχοανακλαστικές σε σχέση με τους περιβάλλοντες ιστούς λόγω διαφορετικών φυσικών ιδιοτήτων και συμπεριφοράς [49].

Οι μικροφουσαλίδες περιβάλλονται από κέλυφος από εύκαμπτο βιοσυμβατό υλικό (φωσφολιπίδιο, γαλακτόζη, πρωτεΐνη ή πολυμερή), πάχους 10-200nm. Το περίβλημα αυτό αυξάνει την σταθερότητα των μικροφουσαλίδων, εμποδίζει τη διάχυση του αερίου στο αίμα και προσδίδει ελαστικότητα, η οποία είναι σημαντική τόσο για την αντοχή, όσο και για την ταλάντωση των μικροφουσαλίδων [50]. Αυτές οι



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μικροφουσαλίδες συνήθως κυμαίνονται από 1 έως 8 μm σε διάμετρο – ενώ η διάμετρος των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι περίπου 7,8 μm – γεγονός που τους επιτρέπει να οδηγηθούν από το σημείο που ενίονται ενδοφλεβίως, στη δεξιά καρδιά και την πνευμονική κυκλοφορία και μετά να περάσουν στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες. Παραμένουν στην κυκλοφορία για 3-5 λεπτά και στη συνέχεια καταστρέφονται. Το κέλυφος τους μεταβολίζεται από το δίκτυο-ενδοθηλιακό σύστημα (φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, σαν να είναι ξένα σώματα) ή μέσω μεταβολισμού λιπαρών οξέων, και το αέριο απομακρύνεται από τους πνεύμονες [51].

Η σοβαρότερη παρενέργεια από τη χορήγηση του σκιαστικού παραμένει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση με συχνότητα μικρότερη από 1:10.000. Οι παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες και παροδικές, όπως κεφαλαλγία, ναυτία, έξαψη, άλγος στη ράχη, παραισθησία, αλλοίωση της γεύσης ή επιπλοκές στο σημείο που ενίεται το σκιαγραφικό [51].

Υπερηχογράφημα με ενίσχυση της αντίθεσης και Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB)

Το υπερηχογράφημα με ενίσχυση της αντίθεσης, δεν εμφανίζει κίνδυνο νεφροτοξικότητας, διενεργείται παρά την κλίση του ασθενούς και χρησιμοποιείται για την ημιποσοτική και λειτουργική αξιολόγηση της νεφρικής μικροαγγειακής αιμάτωσης. Ο Schneider και συνεργάτες σε μια μελέτη που διενεργήθηκε σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για AKI, χρησιμοποιώντας υπερηχογράφημα CEUS, διαπίστωσαν ότι οι παράμετροι που ελέγχθηκαν με το CEUS (δείκτης διάχυσης PI, σχετικός όγκος αίματος RBV και μέσος χρόνος διέλευσης mTT) ανέδειξαν μείωση της νεφρικής αιμάτωσης εντός 24 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση [52].

Ο Song και συνεργάτες παρακολούθησαν την αιμάτωση της νεφρικής μικροκυκλοφορίας σε 58 ασθενείς, σε ένα 24ώρο μετά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, χρησιμοποιώντας το CEUS υπερηχογράφημα στο φλοιό και το μυελό του νεφρού. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι το CEUS είναι πιο ευαίσθητο στην εκτίμηση της νεφρικής αιμάτωσης σε ασθενείς ΜΕΘ με ONB και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη εκτίμηση της νεφρικής βλάβης. Συγκεκριμένα σε ασθενείς με ONB, οι παράμετροι που αφορούν στην αιματική παροχή του όγκου εμφανίζονται αυξημένοι τόσο στο μυελό όσο και στο νεφρικό φλοιό, πιθανώς λόγω ενδονεφρικής στάσης και επιβράδυνσης του μεταβολισμού του σκιαγραφικού [53].



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Ανάλογα ευρήματα δημοσιεύτηκαν σε μια προοπτική μελέτη των Υοοη και συνεργατών, όπου παρατήρησαν ότι αρκετές αλλαγές στις παραμέτρους διάχυσης CEUS που υπολογίζονται από τις καμπύλες έντασης σήματος – χρόνου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της βαρύτητας της νεφρικής βλάβης και για την πρόβλεψη της έκβασης του AKI, δηλαδή την έναρξη αιμοδιαδίθησης ή την αποκατάσταση της νεφρικής βλάβης [54].

Φάνηκε ότι το CEUS δύναται να προσδιορίσει τη βαρύτητα του AKI, ώστε να ποσοτικοποιηθεί η ανεπάρκεια της νεφρικής αιμάτωσης σε ισχαιμική ONB με την πάροδο του χρόνου. Η νεφρική αιμάτωση, που εκτιμάται με το CEUS στο πρώιμο στάδιο ισχαιμικής ONB, σχετίζεται με οξεία νεφρική ανατομική και λειτουργική δυσλειτουργία και προβλέπει τη μετέπειτα ανάπτυξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ) με εξαιρετική ακρίβεια [55].

Συμπερασματικά, η βαθμολόγηση VEXUS μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την ημιποσοτική εκτίμηση του βαθμού φλεβικής συμφόρησης και τη διαχείριση ασθενών στη ΜΕΘ, αρχικά ως παράμετρος διακοπής και/ή αφαίρεσης υγρών κατά την αναζωογόνηση (σήψη, υποογκαιμία). Επιπλέον, είναι δυνατόν να εφαρμοστεί ως παράμετρος ρουτίνας στην αξιολόγηση των ασθενών με ONB για προσθήκη/αύξηση της δόσης διουρητικού και/ή ινóτροπης υποστήριξης. Η απεικόνιση με το υπερηχογράφημα με ενίσχυση της αντίθεσης - CEUS αποτελεί ένα αξιόλογο εργαλείο για την εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας και την ιστική αιμάτωση του νεφρού. Επιπλέον, το CEUS είναι μια σχετικά απλή διαδικασία, με απουσία ακτινοβολίας και νεφροτοξικότητας και μπορεί να εφαρμοστεί σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ασθενών ΜΕΘ που παρουσιάζουν ONB μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την αιτιολογία, τη βαρύτητα και τη πρόγνωση της βλάβης. Οι συχνότερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι το Δισδιάστατο Υπερηχογράφημα, ο Δείκτης Νεφρικής Αρτηριακής Αντίστασης, η ημιποσοτική εκτίμηση της νεφρικής άρδευσης με το Power Doppler, η εκτίμηση των νεφρικών φλεβών με κυματομορφή Doppler, καθώς και ο έλεγχος με χρήση σκιαγραφικής ουσίας. Η συμβολή των μεθόδων αυτών στην καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

τεκμηριώνεται σταδιακά στη διεθνή βιβλιογραφία, και η εξοικείωση των εντατικολόγων με αυτές πιθανώς θα είναι απαραίτητη στο άμεσο μέλλον.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Βιβλιογραφία

1. Ostermann M, Hall A, Crichton S. Low mean perfusion pressure is a risk factor for progression of acute kidney injury in critically ill patients— a retrospective analysis. *BMC Nephrol.* 2017; 18:151.
2. Haddock BT, Francis ST, Larsson HBW, et al. Assessment of perfusion and oxygenation of the human renal cortex and medulla by quantitative MRI during handgrip exercise. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29: 2510– 2517.
3. Silverton NA, Lofgren LR, Hall IE, et al. Noninvasive urine oxygen monitoring and the risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2021; 135: 406–418.
4. Robba C, Wong A, Poole D, et al. Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2021; 47:1347–1367.
5. Moses AA, Fernandez HE. Ultrasonography in Acute Kidney Injury. *POCUS J.* 2022; 7: 35-44.
6. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Roentgenol.* 1993; 160: 83-86.
7. Moghazi S, Jones E, Schroeppele J, et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int.* 2005; 67: 1515-1520.
8. Takata T, Koda M, Sugihara T, et al. Left Renal Cortical Thickness Measured by Ultrasound Can Predict Early Progression of Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2016; 132: 25-32.
9. Liu C, Wang X. Clinical Utility of Ultrasonographic evaluation in Acute Kidney Injury. *Transl Androl Urol.* 2020; 9: 1345-1355.
10. Enikeev V, Glybochko P, Alyaev Y, et al. Imaging technologies in the diagnosis and treatment of acute pyelonephritis. *Urologia.* 2017; 84: 179–184.
11. Koratala A, Ronco C, Kazory A. Multi-Organ Point of Care Ultrasound in Acute kidney injury. *Blood Purif.* 2022; 51: 967–971.
12. Schnell D, Reynaud m, Venot M, et al. Resistive Index or Color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva Anesth.* 2014; 80: 1273-1281.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

13. Lerolle N, Guerot E, Faisy C, et al. Renal failure in septic shock: Predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1553–1559.
14. Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, et al. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2011; 107: 891–898.
15. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 68–76.
16. Schnell D, Deruddre S, Harrois A, et al. Renal Resistive Index Better Predicts the Occurrence of Acute Kidney Injury Than Cystatin C. *Shock.* 2012; 38: 592–597.
17. Wu H, Qin H, Ma W, et al. Can Renal Resistive Index Predict Acute Kidney Injury After Acute Type A Aortic Dissection Repair? *Ann Thorac Surg.* 2017; 104: 1583–1589.
18. Barbani F, Boddi M, Cammelli R, et al. Prognostic value of doppler based renal arterial resistive index in critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Medicine.* 2010; S177.
19. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, et al. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2015; 30: 629–635.
20. Peris A, Barbani F, Spinelli E, et al. Role of renal resistive index to assess renal perfusion in ICU patients. *Intern Emerg Med.* 2012; 7: S1–2.
21. Boddi M, Bonizzoli M, Chiostrì M, et al. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46: 242–251.
22. Rozemeijer S, Haitsma Mulier JLG, Röttgering JG, et al. Renal Resistive Index: Response to Shock and its Determinants in Critically Ill Patients. *Shock.* 2019; 52: 43–51.
23. Moussa MD, Scolletta S, Fagnoul D, et al. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. *Crit Care.* 2015; 19: 250.
24. Renberg M, Jonmarker O, Kilhamn N, et al. Renal Resistive index is associated with Acute kidney injury in COVID-19 patients treated in the intensive Care Unit. *Ultrasound J.* 2021; 13:

3



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

25. Darmon M, Bourmaud A, Reynaud M, et al. Performance of Doppler-based resistive index and semi-quantitative renal perfusion in predicting persistent AKI: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 1904–1913.
26. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, et al. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension.* 2014; 63: 136–142.
27. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound.* 2016; 19: 243-250.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
29. Wei Q, Zhu Y, Zhen N, et al. Performance of resistive index and semi-quantitative power doppler ultrasound score in predicting acute kidney injury: A meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2022; 17: e0270623.
30. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58: 882-893.
31. Haitsma Mulier J, Rosemejer S, Rottegering J, et al. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2018; 13: e0197967.
32. Darmon M, Schnell D, Schneider A. Monitoring of renal perfusion. *Intensive Care Med.* 2022; 48: 1505–1507.
33. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J.* 2015; 7: 24.
34. Bude RO, Rubin JM, Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology.* 1994; 192: 777–780.
35. Kuwa T, Cancio LC, Sondeen JL, et al. Evaluation of renal cortical perfusion by noninvasive power Doppler ultrasound during vascular occlusion and reperfusion. *J Trauma.* 2004; 56: 618–624.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

36. Zhia H, Lib Y, Wangb B, et al. Renal echography for predicting acute kidney injury in critically ill patients: a prospective observational study. *Ren Fail.* 2020; 42: 263-269.
37. JZhi H, Zhao J, Nie S, et al. Prediction of acute kidney injury: the ratio of renal resistive index to semiquantitative power Doppler ultrasound score-a better predictor? *Medicine.* 2019; 98: 21.
38. Zhi H, Zhao J, Nie S, et al. Semiquantitative power Doppler ultrasound score to predict Acute Kidney Injury in patients with Sepsis or Cardiac failure. *Intensive Care Med.* 2021; 36: 115-122.
39. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 582-588.
40. Lim HS. Cardiogenic Shock: Failure of Oxygen Delivery and Oxygen Utilization. *Clin Cardiol.* 2016; 39: 477-483.
41. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020; 12: 16.
42. Soliman-Aboumarie H, Denault AY. How to assess systemic venous congestion with point of care ultrasound. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023; 24: 177-180.
43. Spiegel R, Teeter W, Sullivan S, et al. The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. *Crit Care.* 2020; 24: 615.
44. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, et al. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Indian J Crit Care Med.* 2020; 24: 783-789.
45. Bianchi Bosisioa NSM, Romero-González G, De Silvestri A, et al. Doppler-based evaluation of intrarenal venous flow as a new tool to predict acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Nefrologia.* 2023; 1153: 1-10.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

46. Beaubien-Souligny W, Eljaiek R, Fortier A, et al. The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32: 1780-1787.
47. Andrei S, Bahr PA, Nguyen M, et al. Prevalence of systemic venous congestion assessed by Venous Excess Ultrasound Grading System (VExUS) and association with acute kidney injury in a general ICU cohort: a prospective multicentric study. *Crit Care.* 2023; 27: 224.
48. Eljaiek R, Cavayas YA, Rodrigue E, et al. High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2019; 122: 206-214.
49. Karogiannis N, Senior R. Contrast echocardiography for detection of myocardial perfusion abnormalities: A clinical perspective. *Herz.* 2017; 42: 287-294.
50. Quaia E. Contrast-specific ultrasound techniques. *Radiol Med.* 2007; 112: 473-490.
51. Platts DG, Luis SA, Roper D, et al. The safety profile of perflutren microsphere contrast echocardiography during rest and stress imaging: results from an Australian multicentre cohort. *Heart Lung Circ.* 2013; 22: 996-1002.
52. Schneider AG, Goodwin MD, Schelleman A, et al. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study. *Crit Care.* 2013; 17: R138.
53. Song Y, Mei J, Xu D, Ma Y. Evaluation of Contrast-Enhanced Ultrasound in Diagnosis of Acute Kidney Injury of Patients in Intensive Care Unit. *Int J Gen Med.* 2023; 16: 2229-2236.
54. Yoon HE, Kim DW, Kim D, et al. A pilot trial to evaluate the clinical usefulness of contrast-enhanced ultrasound in predicting renal outcomes in patients with acute kidney injury. *PLoS One.* 2020; 15: e0235130.
55. Cao W, Cui S, Yang L, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Renal Perfusion Impairment and Predicting Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Progression. *Antioxid Redox Signal.* 2017; 27: 1397-1411.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Βιοδείκτες στη νεφρική βλάβη

A. Ευθυμίου, Φ. Βερονίκη, Π. Αμοιρίδου

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Αναισθησιολογίας, Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Ευθυμίου Αικατερίνη
Αναισθησιολόγος- Εντατικολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ1
Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας
ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ
Email: efthka@gmail.com

Λέξεις-Κλειδιά: βιοδείκτης, ONB, Οξεία νεφρική βλάβη κυστατίνη C, KIM-1, NGAL

Key words: cystatin C, Acute Kidney Injury (AKI), KIM-1, NGAL



ΕΕΕ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Ο όρος βιοδείκτης, που αποτελεί σύντμηση του όρου βιολογικός δείκτης, αναφέρεται σε μία ευρεία κατηγορία ιατρικών σημείων δηλαδή αντικειμενικών ενδείξεων μίας κατάστασης του ασθενούς, που μπορούν να μετρηθούν καταρχήν με ακρίβεια, αλλά και να μπορούν στη συνέχεια να αναπαραχθούν εύκολα. Τα τελευταία χρόνια έχουν ταυτοποιηθεί νεότεροι βιοδείκτες, οι οποίοι μπορούν να εντοπίσουν και προβλέψουν την ΟΝΒ με μεγαλύτερη ευαισθησία, αλλά και έχουν μελετηθεί πολυάριθμοι βιοδείκτες για την προγνωστική και διαγνωστική τους αξία στη ΧΝΒ. Κάθε ένας από αυτούς έχει τα δικά του χαρακτηριστικά. Κανένας όμως δεν έχει απόλυτη ειδικότητα ή ευαισθησία. Έτσι δεν είναι δυνατή επί του παρόντος η κλινική τους εφαρμογή.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Abstract

The term "biomarker," a shortened form of the term "biological indicator," refers to a broad category of medical markers, i.e., objective indicators of a patient's condition that can be measured with precision and easily reproduced. In recent years, newer biomarkers have been identified, capable of detecting and predicting Acute Kidney Injury (AKI) with greater sensitivity. Numerous biomarkers have been studied for their prognostic and diagnostic value in Chronic Kidney Injury (CKI). Each has its own characteristics, but none possesses absolute specificity or sensitivity. Consequently, their clinical application is currently not feasible.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Ο όρος βιοδείκτης, που αποτελεί σύντμηση του όρου βιολογικός δείκτης, αναφέρεται σε μία ευρεία κατηγορία ιατρικών σημείων δηλαδή αντικειμενικών ενδείξεων μίας κατάστασης του ασθενούς, που μπορούν να μετρηθούν καταρχήν με ακρίβεια, αλλά και μπορούν στη συνέχεια να αναπαραχθούν εύκολα. Τα ιατρικά σημεία σε αντίθεση με τα ιατρικά συμπτώματα δεν επηρεάζονται από την υποκειμενική αντίληψη του ασθενούς(1). Στη βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα ορισμών που αλληλεπικαλύπτονται σε σχέση με τους βιοδείκτες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι ένας ευρύς ορισμός του βιοδείκτη είναι σχεδόν οποιαδήποτε μέτρηση, που αντανακλά την αλληλεπίδραση ανάμεσα σε βιολογικά συστήματα και πιθανούς κινδύνους για αυτά, που μπορεί να είναι χημικοί, φυσικοί ή βιολογικοί. Η μετρούμενη απόκριση στον κίνδυνο μπορεί να είναι και λειτουργική (2).

Από την άλλη μεριά, ως νεφρική βλάβη ορίζεται η διαταραχή της λειτουργίας των νεφρών και ταξινομείται σε οξεία και χρόνια νεφρική (Acute – Chronic Kidney Injury αντίστοιχα). Ο όρος οξεία νεφρική βλάβη (ONB) τα τελευταία χρόνια αντικατέστησε το όρο οξεία νεφρική ανεπάρκεια και αναφέρεται σε απότομη – μέσα σε λίγες ώρες ή λίγες μέρες- ελάττωση της λειτουργικότητας των νεφρών και περιλαμβάνει στον ορισμό τόσο τη δομική βλάβη του νεφρού, όσο και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (3). Η εισαγωγή των κριτηρίων (Risk, injury, failure, loss, and ESKD) RIFLE, (Acute Kidney Injury Network) AKIN και (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) KDIGO καθιέρωσαν μία πιο συστηματική προσέγγιση της οξείας νεφρικής νόσου (4). Στην πλειοψηφία των ασθενών με ONB συνυπάρχουν πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην παθολογία αυτή όπως σήψη, ισχαιμία και η επίδραση νεφροτοξικών φαρμάκων. Ανάλογα με την αιτιολογία της ONB, αυτή ταξινομείται σε προνεφρική, μετανεφρική και ενδογενή (intrinsic) νεφρική βλάβη (5). Ως χρόνια νεφρική βλάβη (ΧNB), παραδοσιακά γνωστή ως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ορίζεται οποιαδήποτε παθολογία, που αφορά τη δομή ή τη λειτουργία των νεφρών για τουλάχιστον τρεις μήνες. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO 2012 στα κριτήρια για τη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνονται τα παρακάτω ευρήματα (ένα ή περισσότερα) : αλβουμινουρία (Albumin excretion rate \geq 30 mg/24 hours - Albumin/Creatinine ratio \geq 30 mg/g [3 mg/mmol]), ενεργό ίζημα ούρων, ενδείξεις σωληναριακής βλάβης (ηλεκτρολυτικές και διαταραχές



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

συμπύκνωσης), ιστολογικές βλάβες, δομικές διαταραχές από απεικονιστικές εξετάσεις, η μεταμόσχευση νεφρού και τέλος η ελάττωση του GFR ($GFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) που διαρκεί τουλάχιστον τρεις μήνες(6).

Βιοδείκτες και οξεία νεφρική βλάβη

Παρά την αδιαμφισβήτητη πρόοδο στη διαχείριση και θεραπεία της ONB, αυτή παραμένει μία νοσολογική οντότητα που συνοδεύεται με υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα. Η ONB ακόμη και στις μέρες μας διαγιγνώσκεται με βάση την αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης, ωστόσο αυτοί αποτελούν περισσότερο λειτουργικούς δείκτες με χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία (7). Είναι γνωστό ότι η αύξηση της κρεατινίνης στον ορό γίνεται με χρονική καθυστέρηση σε σχέση με τη νεφρική βλάβη και επίσης επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως ο ενδαγγειακός όγκος, η μυϊκή μάζα, η διατροφή και οι αιμοδυναμικές μεταβολές (8). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση (υποκλινική νεφρική βλάβη) και ίσως την αδυναμία διάγνωσης της ONB και ως εκ τούτου τη μη έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση (9).

Τα τελευταία χρόνια έχουν ταυτοποιηθεί νεότεροι βιοδείκτες, οι οποίοι μπορούν να εντοπίσουν και να προβλέψουν την ONB με μεγαλύτερη ευαισθησία από ότι η κρεατινίνη ορού (10). Έτσι χρησιμοποιούνται για την έγκαιρη διάγνωση της ONB, ώστε να μπορεί να ακολουθείται στρατηγική πρόληψης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου. Οι νέοι αυτοί δείκτες, οφείλουν να είναι ακριβείς ως προς την εκτίμηση της βαρύτητας της νεφρικής βλάβης, να προσδιορίζουν χρονικά όσο το δυνατό γρηγορότερα την έναρξη της νεφρικής βλάβης (νωρίτερα από την κρεατινίνη ορού) καθώς και να ακολουθούν την πορεία εξέλιξής της ώστε να εκτιμούν και τη διάρκειά της, να μπορούν να μετρηθούν με όσο το δυνατόν απλούστερο και ανώδυνο τρόπο για τους ασθενείς, να είναι οικονομικά συμφέροντες και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ευρεία κλίμακα. Επιπλέον ελκυστικά χαρακτηριστικά αυτών των βιοδεικτών είναι η δυνατότητα εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας της βλάβης (εγγύς, άπω σωληνάριο, διάμεσος ιστός, σπείραμα) και του προσδιορισμού της αιτίας της (ισχαιμία, σήψη, φάρμακα, συνδυασμός όλων). Από όλα τα παραπάνω διαφαίνεται η ανάγκη αναζήτησης ενός βιοδείκτη αντίστοιχου της τροπονίνης για την καρδιακή βλάβη, που θα κατευθύνει διαγνωστικά, αλλά και θα βοηθά στην παρακολούθηση και εξέλιξη της ONB (11).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Σύμφωνα με το Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference (ADQI) υπάρχουν τρεις κατηγορίες βιοδεικτών που μπορούν να καταδείξουν την ONB. Οι βιοδείκτες του stress, οι βιοδείκτες της βλάβης και οι λειτουργικοί βιοδείκτες. Η μέτρηση και συνολική εκτίμηση όλων των βιοδεικτών μπορούν να οδηγήσουν σε μία μεγαλύτερης ακρίβειας διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική παρέμβαση της νεφρικής βλάβης (12).

Κλασικοί δείκτες

- **Ουρία:** Η ουρία αποτελεί έναν από τους κλασικούς βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Παράγεται στο ήπαρ, διηθείται και επανααρροφάται στο νεφρό. Ωστόσο επηρεάζεται από τη διατροφή και την ενυδάτωση του ασθενούς, οπότε αποτελεί πτωχό δείκτη για την εκτίμηση της ONB.
- **Κρεατινίνη:** Η κρεατινίνη χρησιμοποιείται από τα κριτήρια κατά RIFLE, AKIN και KDIGO για τη διάγνωση της ONB. **(1) RIFLE-** Η ταξινόμηση αυτή έγινε το 2002 στη Vicenza της Ιταλίας από νεφρολόγους και εντατικολόγους και τα αποτελέσματα της συνάντησης αυτής δημοσιεύτηκαν το 2004 στο Critical Care. Η ταξινόμηση αυτή στηρίζεται στην αύξηση της κρεατινίνης του ορού και στην αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων. Τα κριτήρια RIFLE κυρίως χρησιμοποιήθηκαν για εκτίμηση νοσηλευόμενων ασθενών της ΜΕΘ, καρδιοχειρουργικών και σηπτικών που εμφάνισαν ONB. **(2) AKIN-** Η ταξινόμηση AKIN έγινε το 2005 στο Amsterdam, δημοσιεύθηκε τον Μάρτιο του 2007 στο Critical Care και προτείνει ορισμένες μικρές διαφοροποιήσεις στα κριτήρια RIFLE, με στόχο τη βελτίωση της ευαισθησίας τους. Οι τροποποιήσεις αυτές στηρίχτηκαν σε ενδείξεις ότι ακόμη και η μικρή αύξηση της κρεατινίνης του ορού σχετίζεται με φτωχή έκβαση (13). **(3) KDIGO-** ONB ορίζουν την αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά $\geq 0,3$ mg/dl μέσα σε 48 ώρες ή την αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά πάνω από 1,5 φορά από την γνωστή αρχική της τιμή (ή από εκείνη που θεωρείται ότι υπήρχε κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες) ή όγκος ούρων $< 0,5$ ml/kgΣΒ/ώρα για 6 ώρες. Μαζί η ουρία και η κρεατινίνη δεν έχουν μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της ONB, διότι επηρεάζονται από πολλούς νεφρικούς και εξωνεφρικούς παράγοντες ανεξάρτητους από τη νεφρική λειτουργία(14).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- **GFR-MDRD-CKD EPI:** Οι δείκτες MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) και CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) αποτελούν εξισώσεις που βοηθούν στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και χρησιμοποιούνται διεθνώς. Οι εξισώσεις περιλαμβάνουν για τον υπολογισμό της GFR την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και την κρεατινίνη ορού (15). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO του 2012, η εξίσωση CKD-EPI συστήνεται για να υπολογίσουμε τη σπειραματική διήθηση του νεφρού καθώς φάνηκε να έχει τη μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με άλλες εξισώσεις (16).
- **Όγκος των ούρων:** Παρά το ότι ο ρυθμός παραγωγής ούρων είναι ένας πτωχός δείκτης νεφρικής λειτουργίας, γενικά αντικατοπτρίζει ελαττωμένη σπειραματική διήθηση (GFR). Αν η GFR είναι φυσιολογική (περίπου 125 ml/min, δηλαδή 107 ml/kg/h για έναν ενήλικο 70 κιλών), τότε η ελάττωση του όγκου των ούρων σε <0.5 ml/kg/h υποδεικνύει επαναρρόφηση του 99.5% της σπειραματικής διήθησης, φαινόμενο που συμβαίνει σε περιπτώσεις σοβαρής αιμοδυναμικής αστάθειας. Ολιγουρία με φυσιολογική GFR μπορεί επίσης να συμβεί σε περίπτωση χαμηλής πρόσληψης υγρών και αυτό να οδηγήσει σε όγκο ούρων λιγότερο από 0.5 ml/kg/h για 6 ώρες ή 0.3 ml/kg/h για 24 ώρες.

Νεότεροι δείκτες

- **Κυστατίνη C (Cystatin C):** Η κυστατίνη C (ή κυστατίνη 3 ή παλαιότερα γνωστή ως γ-trace protein ή νευροενδοκρινικό βασικό πολυπεπτίδιο) είναι μια μικρομοριακή πρωτεΐνη -13kDa, που κωδικοποιείται από το γονίδιο CST3(17). Αποτελεί αναστολέα κυστεϊνικών πρωτεασών και παράγεται από εμπύρηννα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού(18). Διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα και επαναρροφάται σχεδόν πλήρως (>99%) στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, γεγονός που την καθιστά καλύτερο δείκτη της σπειραματικής διήθησης (GFR) από την κρεατινίνη ορού. Τα επίπεδα της κυστατίνης C αυξάνονται πολύ νωρίτερα από αυτά της κρεατινίνης στην ONB(19). Η επίδραση διαφόρων παραγόντων στις τιμές της κυστατίνης C, όπως η ηλικία, το φύλο, η χρήση στεροειδών, θυρεοειδική νόσος, κάπνισμα και κατάχρηση αιθανόλης, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την ευρεία χρήση αυτού του δείκτη στην πρόβλεψη της νεφρικής νόσου (20). Οι Nickolas et al. μελέτησαν μεταξύ άλλων βιοδεικτών και την κυστατίνη σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείου και συμπέραναν ότι ο βιοδείκτης αυτός μπορεί να διαφοροδιαγνώσει εμμένουσα



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

από παροδική ONB(21). Επίσης σε άλλη μελέτη που περιλάμβανε 72 ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση οι Kouper et al. διαπίστωσαν ότι αυξημένα επίπεδα της κυστατίνης 6 ώρες μετά την είσοδο στη ΜΕΘ προβλέπουν καλύτερα την ONB ιδιαίτερα όταν αυτά μετρούνται στα ούρα(22).

- **Λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη γελατινάση των ουδετεροφίλων (neutrophil gelatinase-associated lipocalin ή NGAL):** είναι μια πρωτεΐνη 25kDa που υπό φυσιολογικές συνθήκες εκφράζεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις και αυξάνει θεαματικά σε τραυματισμό του επιθηλίου ή φλεγμονή(23). Φυσιολογικά παράγεται από ιστούς όπως οι πνεύμονες, το στομάχι, το κόλον και τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Σε πρώιμο στάδιο η NGAL παράγεται ως αποτέλεσμα ισχαιμικής ή νεφροτοξικής βλάβης και αποτελεί ταυτόχρονα κακό προγνωστικό δείκτη(24). Από τις μελέτες φαίνεται ότι η NGAL αυξάνεται μέσα σε 3 ώρες από τη νεφρική βλάβη και φτάνει στο μέγιστο της τιμής της στις 6 ώρες. Τα επίπεδά της παραμένουν αυξημένα μέχρι και 5 ημέρες. Υπάρχουν ενδείξεις πως οι τιμές της NGAL του ορού αυξάνονται όσο βαρύτερη είναι η νεφρική βλάβη(25). Οι τιμές του NGAL επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες, γεγονός που ελαττώνει σε κάποιες περιπτώσεις τη διαγνωστική της αξία όπως η φλεγμονή/ σήψη, το φύλο, η ηλικία, η χρήση φαρμάκων όπως η φουροσεμίδη και τα σκιαγραφικά.
- **Μόριο νεφρικής βλάβης-1 (Kidney injury molecule –KIM 1):** είναι μία γλυκοπρωτεΐνη τύπου I της κυτταρικής μεμβράνης με εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και ενδοκυττάριο τμήμα. Δεν εκφράζεται σε φυσιολογικές συνθήκες, αντίθετα εκφράζεται ταχύτατα σε συνθήκες βλάβης των σωληναριακών κυττάρων. Η παρουσία του KIM-1 στα ούρα έχει υψηλή ειδικότητα για την ύπαρξη νεφρικής βλάβης και μάλιστα η ποσότητα στα ούρα είναι ανάλογη της βαρύτητας της ONB (26). Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που διαπίστωσαν ότι συνοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, τα φλεγμονώδη νοσήματα και η αθηροσκληρωτική εγκεφαλική ισχαιμία επηρεάζουν τα επίπεδα του KIM-1 με αποτέλεσμα να επηρεάζουν την ειδικότητά του στην πρόβλεψη της ONB.
- **Ιντερλευκίνη-18 (IL 18) :** πρόκειται για μία προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και άλλα κύτταρα διαφόρων ιστών όπως τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (27). Μετά από συστηματική ανάλυση 11



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μελετών η IL-18 θεωρείται πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της ONB (28). Παρόλ' αυτά υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν ότι η IL-18 δεν αποτελεί ισχυρό βιοδείκτη της ONB σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς όπως είναι αυτοί που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ (29).

- **β2-μικροσφαιρίνη:** Η β2 μικροσφαιρίνη (β2 M) αποτελεί μια χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη (11800 Da), η οποία σε φυσιολογικές συνθήκες παράγεται σε σταθερή δόση εκτός από ασθενείς με συστηματική φλεγμονή και αιματολογική νεοπλασία και διηθείται από το σπείραμα. Μετά την διήθηση, επαναροφάται πλήρως από τα εγγύς σωληνάρια (30). Σε ασθενείς με ελαττωμένη σπειραματική διήθηση, τα επίπεδα της β2-M είναι αυξημένα, ενώ σε αυτούς που βρίσκονται σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο και βρίσκονται σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, τα επίπεδα της β2-M είναι πάρα πολύ υψηλά. Αυξημένα επίπεδα της β2-M ούρων δείχνουν ότι το μόριο αυτό αποτελεί πρώιμο δείκτη οξείας νεφρικής βλάβης μετά από έκθεση σε νεφροτοξικές ουσίες (31), καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (32) και μεταμόσχευση νεφρού (33) και επιπλέον φαίνεται ότι προηγείται της αύξησης της κρεατινίνης ορού περίπου 4 έως 5 ημέρες (34). Δυστυχώς, η χρησιμότητα της β2-M ως βιοδείκτη της ONB έχει περιοριστεί από την αστάθεια που παρουσιάζει το μόριο αυτό στα ούρα.
- **Ηπατικού-τύπου πρωτεΐνη σύνδεσης των λιπαρών οξέων (liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP):** πρόκειται για μία πρωτεΐνη 14 kD, που ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των πρωτεϊνών που συνδέονται με τα λιπαρά οξέα (FABP) (35). Το 2010 οι Mac Mahon και Murray ανέφεραν ότι διαρκής συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων καθώς και των προϊόντων οξειδωσής τους στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο προκαλεί αυξημένη παραγωγή του L-FABP και βλάβη των επιθηλιακών τους κυττάρων (36). Επίσης αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής σε ούρα και πλάσμα συνδέθηκε με το βαθμό της νεφρικής βλάβης (37). Τέλος αυξημένες τιμές L-FABP κατά την εισαγωγή σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε Στεφανιαία Μονάδα αποτέλεσε αρνητικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσής τους (38) επίσης και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε ότι αποτελεί αξιόπιστο βιοδείκτη για την πρόβλεψη της ONB (39). Ωστόσο τα επίπεδα του L-FABP αυξάνονται και σε άλλες παθολογικές οντότητες και κυρίως σε καταστάσεις που οδηγούν σε ηπατική ανεπάρκεια. Έτσι τελικά ο βιοδείκτης αυτός θεωρείται πολύ αξιόπιστος για την πρόβλεψη της ONB(40), αλλά πρέπει να μελετηθεί σε μεγαλύτερης κλίμακας έρευνες.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- **N-ακετυλ-β-D-γλυκοσαμινιδάση (N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG):** αποτελεί λυσοσωμικό ένζυμο που ανευρίσκεται στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και δεν διηθείται υπό φυσιολογικές συνθήκες από το σπείραμα (41). Αποτελεί δείκτη σωληναριακής βλάβης η αξιοπιστία του οποίου έχει αποδειχθεί σε μελέτες σε ενήλικες μετά από νεφρική βλάβη από έκθεση σε βαρέα μέταλλα (καδμιο) (42) και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (43).
- **Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) και Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) :** πρόκειται για πρωτεΐνες, που παράγουν τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (44) και μάλιστα σε πρώιμο στάδιο της κυτταρικής βλάβης (45). Ο FDA (US Food and Drug Administration) ενέκρινε τους βιοδείκτες αυτούς για την πρόβλεψη της ONB μέσα σε 12 ώρες (46). Παρόλ' αυτά η πρωτεϊνουρία και η λευκωματουρία μπορούν να επηρεάσουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων (47) . Χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητά τους.
- **calprotectin (S100A8/9):** Η καλπροτεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη του ανοσοποιητικού συστήματος που αποτελεί σύμπλεγμα δύο άλλων πρωτεϊνών (S100A8 και S100A9) που βρίσκονται κυρίως στα ουδετερόφιλα και λιγότερο στα μονοκύτταρα και στα διεγερμένα μακροφάγα (48). Τα επιθηλιακά κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων μπορούν επίσης να παράγουν καλπροτεκτίνη και αυτός ο βιοδείκτης είναι ανιχνεύσιμος στα ούρα νωρίς μετά τη νεφρική βλάβη (49). Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού η καλπροτεκτίνη φάνηκε να υπερτερεί της κρεατινίνης ορού στην πρόβλεψη της νεφρικής βλάβης (50). Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν αξιολογήσει την καλπροτεκτίνη για την πρόβλεψη της ONB, αλλά σε κάθε περίπτωση αυτός ο βιοδείκτης πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα.

Βιοδείκτες και χρόνια νεφρική βλάβη

Όπως αναφέρθηκε, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία ορίζεται από την ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κάτω από τα 60ml/min/1,73m² ή/και την παρουσία δεικτών νεφρικής βλάβης διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών. Στην κλινική πράξη η νεφρική λειτουργία εκτιμάται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), τα



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

επίπεδα ορού της κρεατινίνης και της κυστατίνης C καθώς και την παρουσία πρωτεϊνουρίας. Ωστόσο, η εκτίμηση του βαθμού της νεφρικής βλάβης με βάση αυτές τις παραμέτρους είναι συχνά ανακριβής, καθώς δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην τιμή της κρεατινίνης και της κυστατίνης C και στον βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, μικρές μεταβολές στις τιμές αυτών των δεικτών να αντιπροσωπεύουν μεγάλη ελάττωση του GFR.

Όπως είναι γνωστό, η κρεατινίνη ορού αυξάνεται όταν περίπου το 40-50% του νεφρικού παρεγχύματος έχει υποστεί βλάβη. Η πρωτεϊνουρία συνήθως προηγείται της ανόδου της κρεατινίνης, αλλά μπορεί να απουσιάζει σε περίπτωση διάμεσης βλάβης, στην υπερτασική βλάβη και σε ένα ποσοστό της διαβητικής νεφροπάθειας που αγγίζει το 30%. Κατά συνέπεια, τα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου συχνά υποδιαγιγνώσκονται, την στιγμή που η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία ή έστω να καθυστερήσει της εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Για το λόγο αυτό, ένα πλήθος βιοδεικτών της νεφρικής λειτουργίας, που ανιχνεύονται στο αίμα και στα ούρα, μελετώνται ως προς τη διαγνωστική τους αξία στην πρώιμη εκτίμηση της χρόνιας νεφρικής νόσου(41).

Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Η διαβητική νεφροπάθεια και η νεφροαγγειακή σκλήρυνση λόγω αρτηριακής υπέρτασης αποτελούν τα συχνότερα αίτια χρόνιας νεφρικής νόσου. Η βιοψία του νεφρού αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής που προσδιορίζει επιπλέον το βαθμό της χρονιότητας. Η παθολογοανατομική βλάβη του νεφρού χαρακτηρίζεται προοδευτικά από τμηματική ή σφαιρική σωληναριακή σκλήρυνση, διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία. Με τους βιοδείκτες θα μπορούσε έγκαιρα και με μη επεμβατικό τρόπο να αναγνωριστεί η ενεργοποίηση της καταστροφικής διαδικασίας της ίνωσης και να προληφθεί η αναδόμηση του νεφρικού ιστού με τις κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της νεφρικής βλάβης, οι διάφορες δομικές και λειτουργικές μεταβολές που αναπτύσσονται μέσα στο νεφρό κατά την εξέλιξη της νόσου οδηγούν σε βλάβη σε επίπεδο σπειράματος, σωληναρίων, διάμεσου ιστού και αγγειακό. Ακόμη και όταν προεξάρχουσα είναι η βλάβη του σπειράματος, λόγω της κατωφερέστερης θέσης των σωληναρίων και των μεταβολών στις συνθήκες αιματικής ροής και διήθησης, προκύπτει και δευτεροπαθής βλάβη των σωληναρίων και του διάμεσου ιστού. Στα τελικά στάδια, η χρόνια νεφρική νόσος χαρακτηρίζεται από μία εμμένουσα κατάσταση φλεγμονής, από υποξία και οξειδωτικό stress που οδηγούν τελικά στην νεφρική ίνωση που αποτελεί



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

τον κοινό παρανομαστή όλων των χρόνιων νεφρικών παθήσεων. Ανάλογα με το προεξάρχον σημείο της νεφρικής βλάβης είναι δυνατόν να ανιχνευθεί μία πληθώρα βιοδεικτών, ωστόσο πρέπει να αξιολογηθούν αυτοί με τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία (41,42).

Βιοδείκτες σπειραματικής βλάβης

- **Δενδρίνη** : Η δενδρίνη είναι μία πρωτεΐνη πλούσια σε προλίνη, η οποία ανιχνεύθηκε στους δενδρίτες ποντικών που είχαν υποβληθεί σε στέρηση ύπνου. Εκτός από τον εγκέφαλο η δενδρίνη βρίσκεται μόνο στους νεφρούς και συγκεκριμένα στα ποδοκύτταρα κατά μήκος των τριχοειδικών προσεκβολών του σπειράματος. Καθώς ελέγχει τη λειτουργία των ποδοκυττάρων, η δενδρίνη εμπλέκεται στη διαδικασία της σπειραματικής διήθησης. Σε περίπτωση σπειραματικής βλάβης η δενδρίνη μετατοπίζεται από την κυτταρική μεμβράνη προς τον πυρήνα, προάγοντας έτσι τη διαδικασία της απόπτωσης. Η μετατόπιση αυτή είναι ενδεικτική νεφρικής νόσου σε διάφορες παθήσεις του σπειράματος, όπως είναι η εστιακή σπειραματική σκλήρυνση, η νεφρίτιδα του λύκου, η μεμβρανώδης νεφροπάθεια, η IgA νεφροπάθεια και IgA αγγειίτιδα (43).
- **Νεφρίνη**: Η νεφρίνη είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στις προσεκβολές των ποδοκυττάρων του σπειράματος και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση, αλλά και στη διατήρηση της λειτουργικότητας του φραγμού διήθησης του σπειράματος. Ο κύριος ρόλος της νεφρίνης είναι να αποτρέπει την δίοδο των πρωτεϊνών διαμέσου του σπειραματικού φραγμού, ανεξάρτητα από το είδος της νεφρικής νόσου. Η βλάβη στα ποδοκύτταρα που προκαλεί διάφορες δομικές αλλαγές και τελικά την αποκοπή τους από τη βασική μεμβράνη του σπειράματος συναντάται σε διάφορες σπειραματοπάθειες όπως για παράδειγμα η μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια, η εστιακή σπειραματική σκλήρυνση, η διαβητική νεφροπάθεια και η νεφρίτιδα του λύκου. Όλες αυτές οι ποδοκυττοπάθειες έχουν σαν αποτέλεσμα την ανίχνευση νεφρίνης στα ούρα. Η νεφρίνη στα ούρα είναι πιο ευαίσθητος βιοδείκτης συγκριτικά με την πρωτεϊνουρία στην πρώιμη διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας. Η υπεργλυκαιμία μεταβάλλει την έκφραση της νεφρίνης και επίσης προκαλεί διάσπαση στα ποδοκύτταρα. Κατά συνέπεια, η νεφρινουρία εμφανίζεται σχεδόν στο σύνολο των διαβητικών ασθενών, ακόμα και σε εκείνους με φυσιολογικό λεύκωμα ούρων, γεγονός το



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

οποίο υποδηλώνει ότι η νεφρинуρία προηγείται της μικρολευκωματουρίας. Καθώς μάλιστα εξελίσσεται η βλάβη σε μακρολευκωματουρία αυξάνεται αναλογικά και η τιμή της νεφρίνης στα ούρα, γεγονός το οποίο αποκαλύπτει τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν τα ποδοκύτταρα στη διαβητική νεφροπάθεια (43).

- **Ποδοκίνη** : Η ποδοκίνη είναι μία μεμβρανική πρωτεΐνη που αποτελεί βασικό στοιχείο του σπειραματικού διαφράγματος και σε συνδυασμό με τη νεφρίνη εξασφαλίζει τη δομή και τη λειτουργικότητα των ποδοκυττάρων. Η απουσία ποδοκίνης οδηγεί σε ταχέως εξελισσόμενη σπειραματοσκλήρυνση, βλάβη του διάμεσου ιστού και νεφρωσικό σύνδρομο. Η ποδοκίνη μπορεί να είναι ένας πρώιμος βιοδείκτης στη διαβητική νεφροπάθεια και μάλιστα είναι αυξημένη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη και χωρίς λευκωματουρία. Επιπλέον, η ανίχνευση ποδοκυττάρων στο ίζημα των ούρων μπορεί να είναι δείκτης σημαντικής νεφρικής βλάβης και βαρύτητας νόσου(43).
- **Ποδοκαλυξίνη**: Η ποδοκαλυξίνη (PCX) είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία επίσης εκφράζεται στις προσεκβολές των ποδοκυττάρων και αποτελεί βασικό στοιχείο του σπειραματικού διαφράγματος. Συνεπώς, η ανίχνευση της ποδοκαλυξίνης στα ούρα αποτελεί έναν βιοδείκτη της δυσλειτουργίας των ποδοκυττάρων, η οποία αντανακλά στην ακεραιότητα του διηθητικού φραγμού του νεφρού. Παρ' όλο που ο ρόλος της δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη στα ούρα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης φαίνεται να εμφανίζει συσχέτιση με τους κλασικούς βιοδείκτες σε διάφορες παθήσεις όπως είναι η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία νεφροπάθεια στα παιδιά και η νεφρίτιδα του λύκου(43).
- **Ανοσοσφαιρίνη G**: Η ανοσοσφαιρίνη G είναι μία πρωτεΐνη που αποτελεί σημαντικό στοιχείο της χυμικής ανοσίας. Στη χρόνια νεφρική νόσο η IgG διηθείται από το αίμα και αποβάλλεται στα ούρα, συνεπώς μπορεί να είναι δείκτης μηχανικής βλάβης στον φραγμό της σπειραματικής διήθησης. Η νεφρική απέκκριση IgG είναι σημαντικά αυξημένη στη διαβητική νεφροπάθεια, ακόμη και χωρίς συνοδό λευκωματουρία, συνεπώς είναι ένας ευαίσθητος βιοδείκτης στα πρώιμα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. Επίσης, η γλυκοζυλίωση της IgG ανοσοσφαιρίνης σχετίζεται με ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας(43).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- **c-Myb:** Το c-myb είναι ένας μεταφραστικός παράγοντας που συνδέεται με το DNA και μπορεί να ενεργοποιήσει την έκφραση πρωτεϊνών (snail και slug) που σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου προς ίνωση. Έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IgA αγγειίτιδα αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστεί η κλινική του σημασία (43,44,45).

Βιοδείκτες της βλάβης των σωληναρίων και του διάμεσου ιστού

- **KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1):** Μία διαλυτή μορφή του KIM-1 ανιχνεύεται στα ούρα ασθενών με οξεία σωληναριακή νέκρωση αλλά και στη χρόνια σωληναριακή βλάβη των εγγύς σωληναρίων και μάλιστα σχετίζεται με την εξέλιξη και την πρόγνωση της χρόνιας νεφρικής βλάβης. Η χρόνια έκφραση της KIM-1 προάγει την προφλεγμονώδη κατάσταση και την ίνωση. Για παράδειγμα στη διαβητική νεφροπάθεια αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου και τη συνοδό ποδοκυττοπενία και πρωτεϊνουρία (43).
- **NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin ή siderocalin ή lipocalin-2):** Τα επίπεδα του NGAL σχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής βλάβης και μπορούν να μας βοηθήσουν να διακρίνουμε τους ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο ταχείας επιδείνωσης της νεφρικής τους λειτουργίας. Τα επίπεδα του NGAL εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με το εκτιμώμενο GFR, τη συστατίνη C και την κρεατινίνη ορού. Επίσης το NGAL στα ούρα είναι καλός προγνωστικός δείκτης της νεφρικής βλάβης πριν ανιχνευθούν αλλαγές στο εκτιμώμενο GFR (25,43).
- **L-FABP (Liver Fatty Acid Binding Protein):** Στον ασθενή με ΧΝΑ, τα λιπαρά οξέα υπερχειλίζουν το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και η προκαλούμενη πρωτεϊνουρία προάγει την έκφραση L-FABP, όπως και η υπεργλυκαιμία, η σωληναριακή ισχαιμία, οι τοξίνες και η αρτηριακή υπέρταση. Τα επίπεδα L-FABP στα ούρα αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια το βαθμό της βλάβης και σχετίζονται άμεσα με την πρόγνωση και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι τα επίπεδα L-FABP είναι αυξημένα σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς πρωτεϊνουρία, αντικατοπτρίζοντας τα πρώιμα στάδια διαβητικής νεφροπάθειας(35,43,44).
- **Ιντερλευκίνη 18 (IL-18):** Στη χρόνια νεφρική νόσο αυξάνεται η παραγωγή της IL-18, με αποτέλεσμα να προάγει την εξέλιξη της νεφρικής ίνωσης. Αυξημένα επίπεδα IL-18 έχουν



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

βρεθεί στη διαβητική νεφροπάθεια, για την οποία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, όπως επίσης και στην ANCA αγγειίτιδα, την IgA νεφροπάθεια και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις που συνοδεύονται από νεφρική βλάβη(27,43).

- **Uromodulin:** Η ουρομοντουλίνη (uromodulin) ή Tamm-Horsfall πρωτεΐνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται μόνο στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle και του άπω σωληναρίου. Σε φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται στα ούρα σε μεγάλα σύμπλοκα, όπου επιτελεί διάφορες λειτουργίες: αναστέλει την κρυσταλλοποίηση του ασβεστίου, δρα προστατευτικά έναντι ουρολοιμώξεων, αποτελεί μεταφορέα διαφόρων ιόντων στον νεφρό, διαθέτει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και πιθανώς δρα ως συστηματικός αντιοξειδωτικός παράγοντας. Η ουρομοντουλίνη ενεργοποιεί ορισμένα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να λειτουργεί σαν εκφραστικό μόριο στη νεφρική σωληναριακή βλάβη. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα ουρομοντουλίνης ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και μάλιστα οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ανευρίσκονταν στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Τα επίπεδα ουρομοντουλίνης εμφανίζουν θετική συσχέτιση με το εκτιμώμενο GFR και αντίστροφη συσχέτιση με την πρωτεϊνουρία (44,45).
- **Βανίνη 1 (Vanin 1):** Η Vanin 1 (Vascular non inflammatory molecule) είναι ένα συνδεδεμένο με τη γλυκοσυλφωσφατιδυλοϊνοσιτόλη ένζυμο, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανακύκλωση του παντοθενικού οξέος (βιταμίνη B5), το οποίο είναι πρόδρομη ουσία του σενζύμου A και κατά συνέπεια ιδιαίτερα σημαντικό στην παραγωγή ενέργειας, αλλά και στο οξειδωτικό stress και στη φλεγμονή. Το ένζυμο αυτό έχει ιδιαίτερη έκφραση στο ήπαρ, το έντερο και στους νεφρούς. Σε πειραματικές μελέτες σε επίμυες, η βανίνη 1 ανιχνεύτηκε ως πρώιμος βιοδείκτης νεφρικής σωληναριακής βλάβης στην υπερτασική νεφρική νόσο, αλλά και σε νορμοτασικούς επίμυες που υποβλήθηκαν σε υψηλή πρόσληψη νατρίου. Σε μελέτες σε ανθρώπους, η βανίνη 1 ανιχνεύθηκε ως πρώιμος βιοδείκτης νεφρικής βλάβης στη χρόνια νεφρική νόσο, αλλά και ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς(44,45).
- **Γκαλεκτίνη-3 (Galectin-3):** Η γκαλεκτίνη-3 ανιχνεύεται στα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα καθώς και στα μακροφάγα. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε ένα πλήθος βιολογικών



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

λειτουργιών, όπως είναι η κυτταρική ανάπτυξη, η απόπτωση, η διαφοροποίηση, ο μετασχηματισμός, η αγγειογένεση, η προσκόλληση, η ανοσοποίηση, η φλεγμονή και η ίνωση. Μία αύξηση στη συγκέντρωση της γκαλεκτίνης-3 σχετίζεται με την ανάπτυξη νεφρικής ίνωσης, τον αυξημένο κίνδυνο ταχείας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας και την συνολική αύξηση της θνητότητας από οποιοδήποτε αίτιο στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνεπώς, η γκαλεκτίνη-3 όχι μόνο προστατεύει τα νεφρικά σωληνάρια από τη χρόνια βλάβη περιορίζοντας την απόπτωση, αλλά μπορεί να προάγει την αναδιαμόρφωση του νεφρικού ιστού και να περιορίζει την ίνωση. Υψηλότερα επίπεδα γκαλεκτίνης ανευρίσκονται σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με μακρολευκωματουρία και στους ασθενείς στα προχωρημένα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου (στάδιο 4 και 5)(44,45).

- **Metabolomics:** Η ανάπτυξη της τεχνολογίας των metabolomics και proteomics έχει επιτρέψει την αναγνώριση διαφόρων μεταβολιτών που μπορεί να σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο, όπως είναι η 5-μεθοξυτρυπτοφάνη (5-MTP), η καναβινοσουκινάτη (CSA), η ακετυλκαρνιτίνη, η τιγλυλκαρνιτίνη και η ταυρίνη. Για παράδειγμα, τα επίπεδα της 5-MTP ελαττώνονται με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Επιπρόσθετα, βιοδείκτες που σχετίζονται με την πρώιμη ανίχνευση της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι διάφοροι νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια MYH9/APOL1 και UMOD, ο μεταβολίτης παντοθενικό οξύ και το πρωτεομικό panel βιοδεικτών CKD273. Αυτό το panel που βασίζεται στην τεχνολογία των proteomics είναι ένα panel βιοδεικτών που αναπτύχθηκε από 273 πεπτίδια των ούρων που διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους υγιείς και στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Το CKD273 είναι εμπορικά διαθέσιμο σαν in vitro διαγνωστικό test για την πρώιμη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς λευκωματουρία, ένα υψηλό score από το panel CKD273 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε μικρολευκωματουρία μέσα στα επόμενα 2,5 έτη και συνεπώς έχει προγνωστική αξία. Οι περιορισμοί της μεθόδου συνίστανται στο γεγονός ότι σε κάθε δειγματοληψία ουσιαστικά λαμβάνουμε ένα στιγμιότυπο της κλινικής εξέλιξης, συνεπώς απαιτούνται πολλαπλές δειγματοληψίες για να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα, το κόστος είναι ιδιαίτερα υψηλό και γενικότερα η εφαρμογή των νέων μοριακών τεχνολογιών στην κλινική πράξη απαιτεί τη διενέργεια πολλών κλινικών μελετών προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αξία τους (44,45).



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Συμπεράσματα

Η ανάγκη να βρεθούν βιοδείκτες για την διαστρωμάτωση κινδύνου της ONB όπως και τη διάγνωση και παρακολούθηση της ΧΝΝ φαίνεται με την πάροδο του χρόνου ολοένα και περισσότερο. Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί πολυάριθμοι βιοδείκτες για την προγνωστική και διαγνωστική τους αξία στην νεφρική νόσο και κάθε ένας από αυτούς έχει τα δικά του χαρακτηριστικά. Κανένας όμως δεν έχει απόλυτη ειδικότητα ή ευαισθησία. Έτσι δεν είναι δυνατή επί του παρόντος η κλινική τους εφαρμογή. Οι μελλοντικές έρευνες πρέπει να επικεντρωθούν στους μηχανισμούς της νεφρικής βλάβης ώστε να γίνουν κατανοητοί όλοι οι φαινότυποί της και η παθοφυσιολογία της. Αυτό θα μπορέσει να οδηγήσει σε σωστότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις και σε καλύτερη πρόγνωση στην επιβίωση των ασθενών.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Βιβλιογραφία

1. Strimbu K, Tavel J. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 November; 5(6): 463–466.
2. WHO International Programme on Chemical Safety. *Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles*. 1993.
3. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes, *Clin Biochem* 2016; Rev 37 (2) :85
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group Acute Dialysis Quality Initiative workgroup
5. Kellum J, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury - nature reviews - disease primers - Article citation ID: 2021; 7:52
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *KDIGO CKD Work Group Kidney Int Suppl*. 2013; **3**: 1-150 2012
7. Consensus Statement | Critical Care Medicine Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference A Consensus Statement Marlies Ostermann, *AMA Netw Open*. 2020;3 (10): e2019209.
8. Doi K, Yuen PST, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1217–1221.
9. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3263–3265.
10. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, et al; RUBY Investigators. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):943-953.
11. Szczech LA. The Development of Urinary Biomarkers for Kidney Disease Is the Search for Our Renal Troponin, *Journal of the American Society of Nephrology* 2009;20(8): p 1656-1657.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

12. Ostermann, M. Zarbock, A. Goldstein, S. Kashani, K. Macedo, E. Murugan, R. Bell, M. Forni, L. Guzzi, L. Joannidis, M, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw. Open* 2020; 3, e2019209.
13. Mehta R, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, RoncoC, Warnock D, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.
14. Edelstein CL. MD, PhD. Biomarkers of Kidney Disease (Second edition). Edited by Charles L. Edelstein, 2017; Elsevier inc.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604–612.
16. Levin A, Stevens P. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85:49–61.
17. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *The Biochemical journal.* 1990; 268(2):287-94.
18. Filler G, Huang SH, Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC.* 2012;50(12):2081-91
19. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352(20):2049–2060.
20. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP, et al. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(12):1664–1686.
21. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148(11): 810–819.
22. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008;74(8):1059– 1069.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

23. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Critical care*. 2007;11(4): R84.
24. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2534–2543.
25. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009 Nov;24(11):3349-54.
26. Bonventre JF. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265–3268
27. Gauer S., Sichler O., Obermuller N., Holzmann Y., Kiss E., Sobkowiak E., et al. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney Int*. 2007;72, 1081–1087.
28. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis. *J. Nephrol*. 2015;28, 7–16.
29. Hishikari K., Hikita H., Nakamura S., Nakagama S., Mizusawa M., Yamamoto T., et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *Cardiorenal Med*. 2017; 7 (4), 267–275.
30. Cho E., Yang H. N., Jo S. K., Cho W. Y., Kim H. K. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *J. Korean Med. Sci*. 2013; 28, 100–105.
31. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Vina J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(11):1393-8.
32. Bosomworth MP, Aparicio SR, Hay AW. Urine N-Acetyl-Beta-D-glucosaminidase--a marker of tubular damage? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999;14(3):620-6.
33. Assal HS, Tawfeek S, Rasheed EA, El-Lebedy D, Thabet EH. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*. 2013; 6:7-13.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

34. Bhosale S. J, Kulkarni A. P. Biomarkers in acute kidney injury. *Indian J. Crit. Care Med.* 2020;24 (3), S90–S93.
35. Cavalcante C. T. M. B., Cavalcante M. B., Castello Branco K. M. P., Chan T., Maia I. C. L., Pompeu R. G., et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Pediatr. Nephrol.* 2022; 37 (1), 61–78.
36. Guzzi L. M, Bergler T, Binnall B, Engelman D. T, Forni L, Germain M. J, et al. Clinical use of [TIMP-2] [IGFBP7] biomarker testing to assess risk of acute kidney injury in critical care: Guidance from an expert panel. *Crit. Care.* 2019; 23, 225.
37. Vijayan A, Faubel S, Askenazi D. J, Cerda J, Fissell W. H, Heung M, et al. Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment. *Am. J. Kidney Dis.* 2016;68 (1), 19–28.
38. van den Bergh FA, Kolkman JJ, Russel MG, Vlaskamp RT, Vermes I. [Calprotectin: a fecal marker for diagnosis and follow-up in patients with chronic inflammatory bowel disease]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003;147(48):2360-5.
39. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(3):554-72.
40. Tepel M, Borst C, Bistrup C, Marcussen N, Pagonas N, Seibert FS, et al. Urinary calprotectin and posttransplant renal allograft injury. *PLoS One.* 2014;9(11).
41. Younes-Ibrahim MS, Younes-Ibrahim M. Biomarkers and kidney diseases: a brief narrative review. *J Lab Precis Med* 2022; 7:20
42. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annu Rev Physiol.* 2019 (10); 81: 309–333
43. Mizdrak M, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Bozic J. Emerging biomarkers for early detection of chronic kidney disease. *J Pers Med* 2022;12: 548
44. New potential biomarkers for chronic kidney disease management-a review of the literature. Lousa I, Reis F, Beirao I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22:43
45. Plasma and urine biomarkers in chronic kidney disease: closer to clinical application. Zabetian A and Coca S. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30: 531-37



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οξεία νεφρική βλάβη και παραλήρημα. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης νεφρού εγκεφάλου

Ιωακειμίδου Αικατερίνη, Γιαγτζόγλου Ιωάννης
ΜΕΘ, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο» Βούλας

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Ιωακειμίδου Αικατερίνη
Διευθύντρια ΜΕΘ
Γ.Ν.Α " ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ "
email: katioakim@gmail.com

Λέξεις-Κλειδιά: οξεία Νεφρική βλάβη, ONB, παραλήρημα, συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση

Key words: acute kidney injury, AKI, critical illness, delirium, systematic inflammatory response



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Το παραλήρημα είναι μια μορφή οξείας εγκεφαλοπάθειας. Εμφανίζεται σε ποσοστό ως και 80% των βαρέως πασχόντων ασθενών, που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και συσχετίζεται με αύξηση της νοσηρότητας, της διάρκειας νοσηλείας, της γνωστικής έκπτωσης και της θνησιμότητας. Οξεία Νεφρική Βλάβη συμβαίνει σε ποσοστό ως και 60% των βαρέως πασχόντων ασθενών, επάγοντας διαταραχές μεταβολικών, ηλεκτρολυτών, ύδατος και κυρίως συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Στην περίπτωση της Οξείας Νεφρικής Βλάβης, η φλεγμονώδης διεργασία είναι αποτέλεσμα πολύπλευρων μηχανισμών, όπως: 1) παραγωγή κυτταροκινών από τα νεφρά, 2) μειωμένη κάθαρση των φλεγμονωδών μεσολαβητών και παρατεταμένη δράση αυτών σε απομακρυσμένα όργανα, 3) οξεία ουραιμία και διαταραχές της ομοιόστασης και 4) έκθεση του αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα κατά τη θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Η φλεγμονώδης αντίδραση στο πλαίσιο της νεφρικής δυσλειτουργίας συνεπάγεται βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, εγκεφαλικό οίδημα και απόπτωση νευρώνων κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου, έκπτωση της λειτουργίας του χολινεργικού συστήματος και συνακόλουθη ανατροπή της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι παθοφυσιολογικές αυτές διαταραχές εκδηλώνονται κλινικά με τους διάφορους υποτύπους παραληρήματος.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Acute kidney injury and delirium: pathophysiology of interaction of central nervous system and kidney

Abstract

Delirium is a form of acute encephalopathy and occurs in up to 80% of critically ill patients admitted to the Intensive Care Unit. It is associated with increased morbidity, length of hospital stay, cognitive decline and mortality. Acute Kidney Injury occurs in up to 60% of critically ill patients, causing disturbances in metabolites, electrolytes, water and mainly a systemic inflammatory reaction. In the case of Acute Kidney Injury, the inflammatory process is the result of multifaceted mechanisms, such as: 1) production of cytokines by the kidneys, 2) reduced clearance of inflammatory mediators, which prolongs their action in distant organs, 3) acute uremia and disturbances of homeostasis and 4) exposure of blood to the extracorporeal circuit during renal replacement therapy. The inflammatory reaction in the context of renal dysfunction causes destruction of the blood-brain barrier, cerebral edema and apoptosis of neurons mainly in the hippocampus region, impaired cholinergic system function and consequent reversal of the balance of neurotransmitters in the central nervous system. These pathophysiological disorders manifest clinically as the various subtypes of delirium.



ΕΕΪ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Το παραλήρημα είναι η πιο κοινή εκδήλωση οξείας εγκεφαλοπάθειας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (1). Χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη και αναστρεψιμότητα και οφείλεται σε παροδική διαταραχή της νευρωνικής λειτουργίας ως αποτέλεσμα συστηματικής διαταραχής. Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία (DSM-IV), ορίζει το παραλήρημα με βάση πέντε κλινικά κριτήρια, λαμβάνοντας ως σημείο αναφοράς την αρχική νευρολογική κατάσταση του ασθενούς. Τα κριτήρια αυτά είναι: α) διαταραχή της προσοχής (μειωμένη ικανότητα άμεσης εστίασης, διατήρησης και μετατόπισης της προσοχής), β) εγκατάσταση σε σύντομο χρονικό διάστημα (συνήθως ώρες έως ημέρες), με παρουσία διακυμάνσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας, γ) επιπρόσθετη παρουσία γνωσιακού ελλείμματος (απώλεια μνήμης, αποπροσανατολισμός, διαταραχές ομιλίας και χωροχρονικής αντίληψης), δ) κλινική εκδήλωση που δεν εξηγείται από άλλη προϋπάρχουσα, εξελισσόμενη ή εγκατεστημένη νευρογνωσιακή νόσο και ε) ύπαρξη στοιχείων (ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, φυσική εξέταση, ή εργαστηριακές εξετάσεις) που αποδίδουν το σύνδρομο σε ιατρογενή παρέμβαση, σε λήψη εξαρτησιογόνων ουσιών ή σε σύνδρομο στέρησης αυτών, ή σε παρενέργεια φαρμάκου (2).

Το παραλήρημα διακρίνεται σε τρεις τύπους: α) υπερκινητικός, ο οποίος χαρακτηρίζεται από ανησυχία, διέγερση και επιθετικότητα, β) υποκινητικός, ο οποίος χαρακτηρίζεται από απόσυρση, λήθαργο και μειωμένη κινητική αντίδραση σε ερεθίσματα και γ) μικτός. Σε μια μελέτη κοόρτης σχετικά με την επιδημιολογία του παραληρήματος σε ασθενείς Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) υπό μηχανικό ή αυτόματο αερισμό, το αμιγώς υπερκινητικό παραλήρημα ήταν σπάνιο (1,6%), το 43,5% των ασθενών είχε αμιγώς υποκινητικό παραλήρημα και το 54,1% μικτό (3). Ο υποκινητικός τύπος έχει επίπτωση 11%, επιπολασμό 17% και ευθύνεται για το 45% των περιστατικών παραληρήματος στο σύνολο των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ (4). Ο συγκεκριμένος τύπος παραληρήματος εμφανίζεται στο 35% των ασθενών που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό και στο 29% των ασθενών, που με βάση την βαρύτητα της νόσου τους έχουν υπολογιζόμενη θνητότητα μεγαλύτερη από 50% (5). Η χρονική διάρκεια του υποκινητικού παραληρήματος αποτελεί ανεξάρτητη μεταβλητή αυξημένου κινδύνου εμφάνισης απώτερων γνωσιακών διαταραχών (6).

Ο υποκινητικός τύπος παραληρήματος είναι αυτός που συνήθως υποδιαγιγνώσκεται στη ΜΕΘ. Τα πιο αξιόπιστα διαγνωστικά εργαλεία παραληρήματος στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι οι μέθοδοι CAM-ICU και ICDSC. Πριν την εφαρμογή τους πρέπει να έχει γίνει αξιολόγηση της



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

κατάστασης εγρήγορσης του ασθενούς με την κλίμακα RASS. Οι δύο μέθοδοι έχουν σχεδόν την ίδια ευαισθησία (84% και 83% αντίστοιχα), ενώ η ειδικότητα της μεθόδου CAM-ICU, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται από καλά εκπαιδευμένο προσωπικό, είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή της ICDSC (95,9% έναντι 81,9% αντίστοιχα), ειδικότερα σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό (7). Ωστόσο, η μέθοδος ICDSC έχει μεγαλύτερη προγνωστική εγκυρότητα για τη θνητότητα και την παράταση νοσηλείας που οφείλονται σε παραλήρημα (8). Ο ρόλος της MRI στη διάγνωση και θεραπευτική διαχείριση του παραληρήματος είναι ασαφής, καθώς παρέχει πληροφορίες μόνο για δομικά προβλήματα του εγκεφάλου. Αποτελεί όμως εργαλείο μακροπρόθεσμης πρόγνωσης των γνωστικών διαταραχών, καθώς αναδεικνύει εμμένουσες εγκεφαλικές μεταβολές σε ασθενείς που εμφάνισαν παραλήρημα κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ (9).

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος διακρίνονται σε παράγοντες συναφείς με την πρότερη κατάσταση του ασθενούς και σε παράγοντες που σχετίζονται με την οξεία, σοβαρή νόσο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής. Ασθενείς με μειωμένες σωματικές ή ψυχικές λειτουργικές εφεδρείες έχουν περιορισμένη ικανότητα διατήρησης των φυσιολογικών λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος σε στρεσογόνες για τον οργανισμό συνθήκες (σοβαρή συστηματική πάθηση, σήψη, χειρουργική επέμβαση). Επιπλέον, η ανεπαρκής διαχείριση του πόνου, ιδιαίτερα μετεγχειρητικά, μπορεί να προκαλέσει παραλήρημα επηρεάζοντας κυρίως τη νευροδιαβίβαση. Μεταξύ των φαρμακευτικών παραγόντων που προξενούν παραλήρημα εμπεριέχονται οι βενζοδιαζεπίνες (κλοναζεπάμη, διαζεπάμη, λοραζεπάμη), τα αντιχολινεργικά, τα στεροειδή και τα οπιοειδή. Τα οπιοειδή που ενοχοποιούνται συχνότερα είναι η μορφίνη και η μεπεριδίνη λόγω της μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής τους, κυρίως σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία (10). Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου.



ΕΕΕ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 1. Συχνότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης παραληρήματος

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΟΞΕΙΑ ΝΟΣΟΣ	ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ
Μεγάλη ηλικία	Μεταβολικές διαταραχές	Φάρμακα (βενζοδιαζεπίνες, μορφίνη, αντιχολινεργικά)
Στερητικό σύνδρομο (αλκοόλ, εξαρτησιογόνες ουσίες)	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	Ακίνησια
ΑΡΟΕ4 πολυμορφισμός	Υπόταση	Διαταραχές ύπνου
Γνωστικές διαταραχές	Σήψη	
Κατάθλιψη	Ανεπαρκής αναλγησία	
Υπέρταση	Μηχανικός αερισμός	
Κάπνισμα	Βαρύτητα της νόσου	
Διαταραχές ακοής και όρασης	Χειρουργικές επεμβάσεις (κοιλίας, καρδιάς, κατάγματα μηριαίου οστού)	

Αρκετές μελέτες έχουν προσδιορίσει την Οξεία Νεφρική Βλάβη (ΟΝΒ) ως κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη παραληρήματος, σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ [πίνακας 2] (11).

Από τις μελέτες αυτές εξάγονται διάφορα συμπεράσματα: α) η ΟΝΒ είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (12,13), β) επίπεδα κρεατινίνης ορού εισαγωγής υψηλότερα από 2 mg/dl σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών είναι ένας από τους τέσσερις σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου μαζί με την άνοια, τη χρήση βενζοδιαζεπινών και την οξέωση (14), γ) η βαρύτητα της ΟΝΒ (σταδιοποίηση κατά KDIGO), συσχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση παραληρήματος (13). Ειδικότερα, σε ασθενείς με παθολογικά αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ που εκδηλώνουν κατά τη νοσηλεία τους ΟΝΒ σταδίου 2 ή 3, η επίπτωση του παραληρήματος είναι υψηλότερη από αυτή ασθενών με ΟΝΒ σταδίου 1 (15). Επιπλέον, ασθενείς με ΟΝΒ σταδίου 3, έχουν πενταπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν υπερκινητικού τύπου παραλήρημα (16).

Η συσχέτιση μεταξύ της ΟΝΒ και του παραληρήματος, όπως προσδιορίζεται από διάφορες κλινικές μελέτες υποδηλώνει τον παθογενετικό ρόλο της οξείας νεφρικής βλάβης στις οξείες ψυχοκινητικές και γνωσιακές διαταραχές που εμφανίζουν οι ασθενείς της ΜΕΘ. Ωστόσο, η αιτιότητα δεν μπορεί να τεκμηριωθεί, καθώς οι κλινικές μελέτες είναι επιρρεπείς σε σφάλματα που οφείλονται στην παρουσία πολλαπλών συγχυτικών παραγόντων (ετερογένεια στη χρήση κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων, παρουσία προϋπαρχόντων γνωσιακών διαταραχών, περιβαλλοντικοί παράγοντες, διαφοροποίηση μεταξύ των φαινοτύπων του συνδρόμου).



ΕΕΕ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 2 : Μελέτες συσχέτισης του παραληρήματος με την Οξεία Νεφρική Βλάβη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΚΙ	ΣΚΟΠΟΣ / ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Wan et al. (16)	2019	Μελέτη ελέγχου σειράς περιστατικών, 142 περιστατικά	KDIGO	<u>Σκοπός</u> : Μελέτη ελέγχου περιστατικών στη διάρκεια ενός έτους. 97% ειδικότητα για τη μέθοδο διάγνωσης του παραληρήματος. <u>Περιορισμοί</u> : Μονοκεντρική αναδρομική μελέτη περιοριζόμενη σε στοιχεία από ηλεκτρονική βάση δεδομένων.	ΑΚΙ σταδίου 3 συσχετίζεται με παραλήρημα διεγερτικού τύπου (OR 5,40, 95% CI 2,33-12,51)
Pisani et al. (14)	2007	Προοπτική μελέτη (n=304)	Κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl	<u>Σκοπός</u> : Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου κατά την εισαγωγή των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Μεγάλος αριθμός δεδομένων σε υπερήλικες ασθενείς, που εμφάνισαν παραλήρημα. <u>Περιορισμοί</u> : Δεν έχουν μελετηθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου όπως, δείκτες ηπατικής λειτουργίας και αρτηριακό pH. Τα αποτελέσματα δε γενικεύονται και για ηλικιακά νεότερους πληθυσμούς. Δεν γίνεται διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας νεφρικής βλάβης για επίπεδα κρεατινίνης ορού > 2 mg/dl.	Κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (OR 2,1, 95% CI 1,1-4)
Siew et al. (13)	2017	Προοπτική μελέτη (n=466)	KDIGO	<u>Σκοπός</u> : ΑΚΙ ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος Εναλλακτικός ορισμός του ΑΚΙ, σταδιοποίηση ΑΚΙ βάση των κριτηρίων KDIGO. Μεγάλο μέγεθος δείγματος. <u>Περιορισμοί</u> : Μονοκεντρική μελέτη. Δε περιλαμβάνονται ασθενείς με νευρολογικό νόσημα. Δεν υπάρχουν δείκτες της νεφρικής λειτουργίας πριν την εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.	ΑΚΙ σταδίου 2 (OR 1,55, 95% CI 1,07-2,26) και ΑΚΙ σταδίου 3 (OR 2,56, 95% CI 1,57-4,16) συσχετίζεται με παραλήρημα



Zisper et al. (12)	2019	Προοπτική μελέτη (n=1487)	Ιατρικά δεδομένα από τον ηλεκτρονικό φάκελο ασθενών. Η ταξινόμηση των δεδομένων έγινε βάση της αναθεωρημένης 10 ^{ης} έκδοσης του Διεθνούς Συστήματος Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD-10)	<u>Σκοπός</u> : Συστηματική αξιολόγηση προδιαθεσικών παραγόντων και παραγόντων κινδύνου για το παραλήρημα. Επαρκές μέγεθος δείγματος. <u>Περιορισμοί</u> : Συλλογή δεδομένων με βάση τους σχετικούς με το παραλήρημα κωδικούς του συστήματος ICD-10. Δεν ήταν δυνατό να συμπεριληφθούν όλοι οι κωδικοί με αποτέλεσμα τη διαστρέβλωση ή την απώλεια δεδομένων.	AKI συσχετίζεται με παραλήρημα (OR 10,01, CI 1,13-88,73, p=0,039). Η χρόνια νεφρική βλάβη δεν συσχετίζεται με το παραλήρημα (OR 1,04, CI 0,62-1,78, p=0,891)
Jäckel et al. (15)	2021	Αναδρομική μελέτη (n=919)	KDIGO	<u>Σκοπός</u> : Προσδιορισμός συγχυτικών με το παραλήρημα παραγόντων. <u>Περιορισμοί</u> : Ο ορισμός του παραληρήματος δεν είναι σύμφωνος με τον DSM-5	AKI σταδίου 2 και 3 είναι ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας του παραληρήματος (OR 1,69, CI 1,04-2,73, p=0,033)
Pisani et al. (14)	2007	Προοπτική μελέτη (n=304)	Κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl	<u>Σκοπός</u> : ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ. Μεγάλος αριθμός δεδομένων σε υπερήλικες ασθενείς, που εμφάνισαν παραλήρημα. <u>Περιορισμοί</u> : Δεν έχουν μελετηθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου όπως, δείκτες ηπατικής λειτουργίας και αρτηριακό pH. Τα αποτελέσματα δε γενικεύονται και για ηλικιακά νεότερους πληθυσμούς. Δεν γίνεται διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας νεφρικής βλάβης για επίπεδα κρεατινίνης ορού > 2 mg/dl.	Κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (OR 2,1, 95% CI 1,1-4)
Siew et al. (13)	2017	Προοπτική μελέτη (n=466)	KDIGO	<u>Σκοπός</u> : AKI ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος. Εναλλακτικός ορισμός του AKI, σταδιοποίηση AKI βάση των κριτηρίων KDIGO. Μεγάλο μέγεθος δείγματος. <u>Περιορισμοί</u> : μονοκεντρική μελέτη. Δεν περιλαμβάνονται ασθενείς με νευρολογικό νόσημα. Δεν υπάρχουν δείκτες της νεφρικής λειτουργίας πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ.	AKI σταδίου 2 (OR 1,55, 95% CI 1,07-2,26) και AKI σταδίου 3 (OR 2,56, 95% CI 1,57-4,16) συσχετίζεται με παραλήρημα
Zisper et al. (12)	2019	Προοπτική μελέτη (n=1487)	Ιατρικά δεδομένα από τον ηλεκτρονικό φάκελο ασθενών. Η ταξινόμηση των δεδομένων έγινε βάση της αναθεωρημένης 10 ^{ης} έκδοσης του Διεθνούς Συστήματος Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD-10)	<u>Σκοπός</u> : συστηματική αξιολόγηση προδιαθεσικών παραγόντων και παραγόντων κινδύνου για το παραλήρημα. Επαρκές μέγεθος δείγματος. <u>Περιορισμοί</u> : συλλογή δεδομένων με βάση τους σχετικούς με το παραλήρημα κωδικούς του συστήματος ICD-10. Δεν ήταν δυνατό να συμπεριληφθούν όλοι οι κωδικοί με αποτέλεσμα τη διαστρέβλωση ή την απώλεια δεδομένων.	AKI συσχετίζεται με παραλήρημα (OR 10,01, CI 1,13-88,73, p=0,039). Η χρόνια νεφρική βλάβη δεν συσχετίζεται με το παραλήρημα (OR 1,04, CI 0,62-1,78, p=0,891)



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Jäckel et al. (15)	2021	Αναδρομική μελέτη (n=919)	KDIGO	<u>Σκοπός</u> : προσδιορισμός συγχυτικών με το παραλήρημα παραγόντων. <u>Περιορισμοί</u> : ο ορισμός του παραληρήματος δεν είναι σύμφωνος με τον DSM-5	AKI σταδίου 2 και 3 είναι ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας του παραληρήματος (OR 1,69, CI 1,04-2,73, p=0,033)
--------------------	------	---------------------------	-------	---	--

Από τις μελέτες αυτές εξάγονται διάφορα συμπεράσματα: α) Η ONB είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (12), (13), β) Επίπεδα κρεατινίνης ορού εισαγωγής, υψηλότερα από 2 mg/dl σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, είναι ένας από τους τέσσερις σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου μαζί με την άνοια, την χρήση βενζοδιαζεπινών και την οξέωση (14), γ) Η βαρύτητα της ONB (σταδιοποίηση κατά KDIGO), συσχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση παραληρήματος (13).

Ειδικότερα, σε ασθενείς με παθολογικά αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ, που εκδηλώνουν κατά τη νοσηλεία τους ONB σταδίου 2 ή 3, η επίπτωση του παραληρήματος είναι υψηλότερη από αυτή ασθενών με ONB σταδίου 1 (15). Επιπλέον, ασθενείς με ONB σταδίου 3, έχουν πενταπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν υπερκινητικού τύπου παραλήρημα (16).

Η συσχέτιση μεταξύ της ONB και του παραληρήματος, όπως προσδιορίζεται από διάφορες κλινικές μελέτες υποδηλώνει τον παθογενετικό ρόλο της οξείας νεφρικής βλάβης στις οξείες ψυχοκινητικές και γνωσιακές διαταραχές που εμφανίζουν οι ασθενείς της ΜΕΘ. Ωστόσο η αιτιότητα δεν μπορεί να τεκμηριωθεί, καθώς οι κλινικές μελέτες, είναι επιρρεπείς σε σφάλματα που οφείλονται στην παρουσία πολλαπλών συγχυτικών παραγόντων (ετερογένεια στη χρήση κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων, παρουσία προϋπαρχόντων γνωσιακών διαταραχών, περιβαλλοντικοί παράγοντες, διαφοροποίηση μεταξύ των φαινοτύπων του συνδρόμου).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί του παραληρήματος που ενοχοποιούνται στην ONB, περιλαμβάνουν: α) τη συστηματική και εντοπισμένη φλεγμονώδη αντίδραση, β) τη διαχείριση του όγκου ύδατος και ηλεκτρολυτών, γ) τη διαταραχή της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων του εγκεφάλου, και δ) τη συσσώρευση φαρμάκων και τοξινών.(11).

Συστηματική και εντοπισμένη στον εγκέφαλο φλεγμονώδης αντίδραση

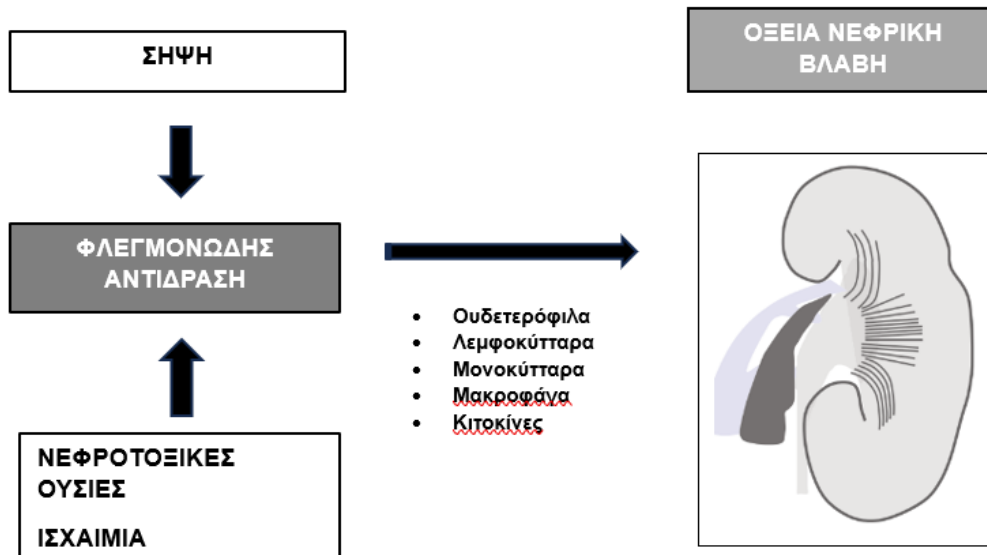


ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

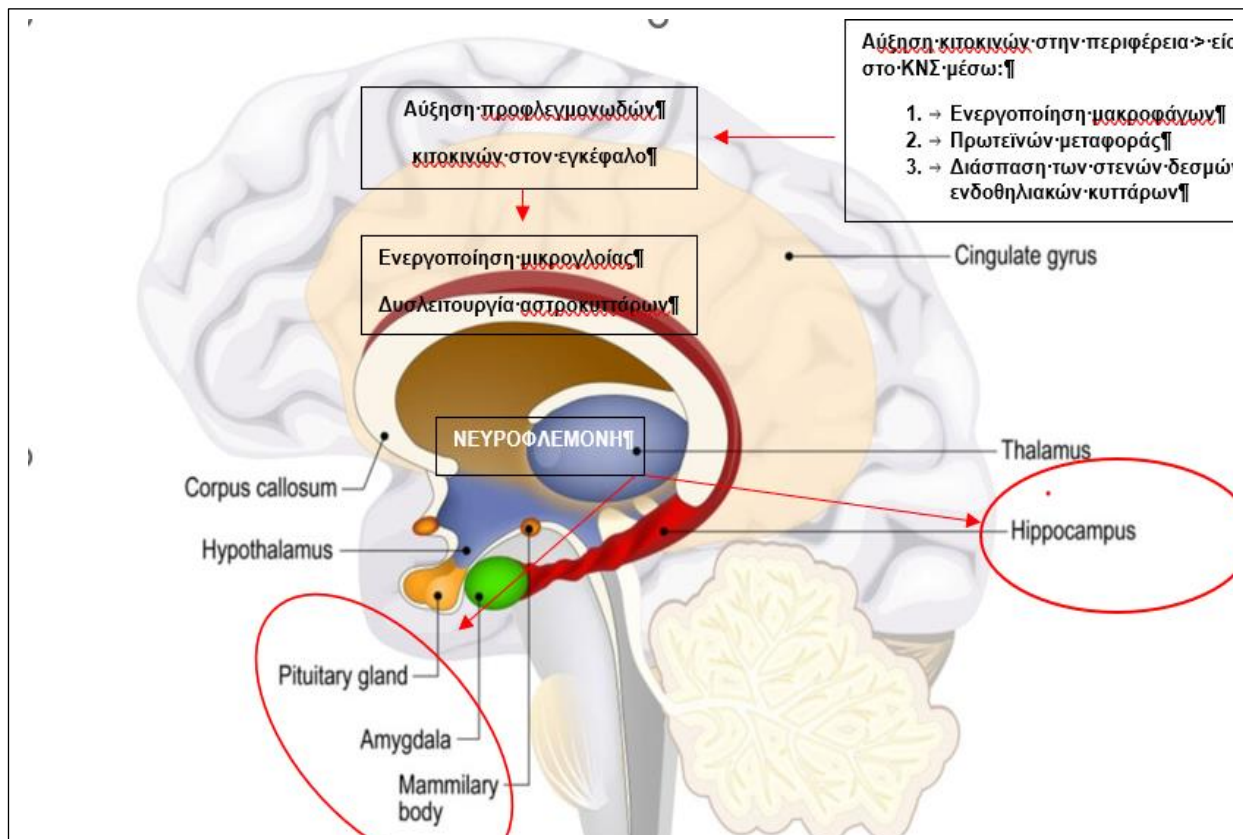
Η φλεγμονώδης αντίδραση αποσκοπεί στην προστασία του οργανισμού από βλαβερά ερεθίσματα όπως ισχαιμία, τοξίνες ή παθογόνα. Τα ερεθίσματα αυτά ανιχνεύονται αρχικά από το νεφρό μέσω των τοπικών ανοσοκυττάρων (δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα), με τη βοήθεια των Toll-like υποδοχέων. Η ενεργοποίηση των ενδονεφρικών ανοσοκυττάρων προκαλεί έκκριση κυτταροκινών [(ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ιντερλευκίνη-6, (IL-6)] και χημειοκινών (μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1, CA 1), που επιστρατεύουν λευκοκύτταρα από την κυκλοφορία προς την περιοχή της βλάβης. Τα ουδετερόφιλα στρατολογούνται πρώτα, καθώς είναι μη ειδικά κύτταρα και έχουν διπλή δράση στην περιοχή της βλάβης. Απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκιωδών σωματιδίων τους, καταστρέφοντας τον παθογόνο παράγοντα στο σημείο της βλάβης και παράλληλα προκαλούν τα ίδια ιστική καταστροφή, στο πλαίσιο μιας δεύτερης επιστράτευσης, αυτή τη φορά των μονοκυττάρων. Τα μονοκύτταρα υποδιαιρούνται στις ομάδες M1 και M2. Τα M1 απελευθερώνουν κυτταροκίνες για την εξουδετέρωση παθογόνων που ενδεχομένως δεν καταστράφηκαν από τα ουδετερόφιλα. Τα M2 διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, για την φαγοκυττάρωση του κατεστραμμένου ιστού και των αποπτωτικών ουδετερόφιλων. Κατά τη λύση της φλεγμονώδους αντίδρασης παράγεται ένα σύνολο μορίων. Πρόκειται συνήθως για λιποειδικούς μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα στο σημείο της φλεγμονής και συμμετέχουν στην τοπική μείωση των ουδετερόφιλων και την προαγωγή της φαγοκυττάρωσης των αποπτωτικών κυττάρων (17) [εικόνα1].



Εικόνα 1. Συστηματική φλεγμονή που αναπτύσσεται κατά την οξεία νεφρική βλάβη.

Οι κυτταροκίνες (π.χ. IL-6, TNF- α και IL-1 β) που απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία δρουν σε απομακρυσμένα όργανα, όπως ο εγκέφαλος, όπου καταστρέφουν το πυκνό πλέγμα των ενδοθηλιακών κύτταρων των εγκεφαλικών αγγείων, οδηγώντας σε αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (18). Έτσι, εισέρχονται στο νευρικό ιστό και παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες μέσω της ενεργοποίησης των μικρογλοιακών κυττάρων. Οι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές θεωρείται ότι έχουν νευροτοξική δράση, καθώς αυξάνουν την ινδολεαμίνη 2,3-δοξυγενάση και επάγουν την τρυπτοφάνη (πρόδρομος μορφή της σεροτονίνης 5-HT) στην οδό της κυνουρενίνης, που οδηγεί σε νευρωνικό θάνατο. Οι IL-1 α , TNF- α και το κλάσμα του συμπληρώματος 1q (C1q), που εκκρίνονται από την ενεργοποιημένη μικρογλοία μειώνουν τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των αστροκυττάρων και την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων, επιδεινώνοντας τη νευροφλεγμονή (19). Ο TNF- α αυξάνει τις οξειδωτικές ρίζες του οξυγόνου (ROS), οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες, που επίσης επιτείνει τη φλεγμονή. Επιπλέον, τα αστροκύτταρα μέσω εξαρτημένης από την COX2 παραγωγή πρωτεϊνών, διευκολύνουν τη δημιουργία προσταγλανδίνης E2 (PGE2) μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα Toll-like υποδοχέα 4. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η ONB επηρεάζει επιπλέον την ομοιόσταση των

κυτταροκινών λόγω μειωμένης κάθαρσης (20). Επομένως, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που δημιουργεί η ONB προκαλεί εντοπισμένη νευροφλεγμονή [εικόνα 2].



Εικόνα 2: Η συστηματική φλεγμονή δημιουργεί νευροφλεγμονή

Η απότοκη της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης νευροφλεγμονή εντοπίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή και ο θάλαμος, όπου τα «κύτταρα στόχος» έχουν ευρεία κατανομή (21). Τα αστροκύτταρα των υποτύπων AST1, AST4 και AST5 έχουν μεγαλύτερη κατανομή στον ιππόκαμπο (22). Επίσης, η μικρογλοία έχει πενταπλάσια κατανομή στη φαιά συγκριτικά με τη λευκή ουσία και υπάρχουν περισσότερα μικρογλοιακά κύτταρα στον ιππόκαμπο, τον οσφρητικό λοβό και τα βασικά γάγγλια (23). Η κατανομή των αστροκυττάρων και της μικρογλοίας στον εγκεφαλικό ιστό και η λειτουργική διαφοροποίησή τους στη νευροφλεγμονή, θα μπορούσε να είναι μια ικανοποιητική ερμηνεία του προαναφερόμενου εντοπισμού. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι οι δομικές περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται δυσανάλογα από τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές σε ONB περιλαμβάνουν τον ιππόκαμπο (24), η δε προσβολή τους



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

εκδηλώνεται κλινικά με διαταραχές στη μάθηση και τη μνήμη, με άγχος και κατάθλιψη. Αντίστοιχα ευρήματα υπάρχουν και στην ισχαιμία του εγκεφάλου καθώς και σε νευροεκφυλιστικές νόσους (25).

Εγκεφαλικό οίδημα

Σε αναδρομική μελέτη παρατήρησης 118 μηχανικά αεριζόμενων ασθενών της ΜΕΘ, βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση της υπερφόρτωσης υγρών με τις ημέρες νοσηλείας κατά τις οποίες οι ασθενείς είχαν παραλήρημα (OR 2,16, 95% CI 1,05-4,47) (26). Η υπερφόρτωση υγρών, που παρατηρείται στο 40% των ασθενών που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ, αυξάνει την τριχοειδική διατοιχωματική υδροστατική πίεση, με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος στο διάμεσο ιστό του εγκεφάλου.

Το εγκεφαλικό οίδημα επάγεται επίσης από τη διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (27). Το οξειδωτικό στρες που παρατηρείται σε ασθενείς με ONB συμβάλλει στην παραγωγή κυτταροκινών, χημειοκινών και οξειδωτικών ριζών στα αστροκύτταρα, προκαλώντας διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η υπερασβεστιαϊμία επίσης δρα συνεργικά σε αυτό το μηχανισμό. Εφόσον διαρραγεί η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ινωδογόνο, πλασμινογόνο και κλάσματα ινικής ενεργοποιούν την μικρογλοία, προκαλώντας βλάβη στους νευράξονες (28). Δείκτες όπως ο CPAR (λόγος αλβουμίνης εγκεφαλονωτιαίου υγρού / αλβουμίνη πλάσματος) και η πρωτεΐνη 100β ορού (δεσμευτική πρωτεΐνη του ασβεστίου), αυξάνονται σε βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η αύξηση τους συσχετίζεται με τη σοβαρότητα του παραληρήματος σε μη νευροχειρουργικούς, μετεγχειρητικούς ασθενείς (29). Η καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου, συσχετίζεται με γνωσιακές διαταραχές σε πειραματικά μοντέλα, αλλά και σε ασθενείς, με σήψη, με νόσο Alzheimer, με αγγειακής ή γεροντικής αιτιολογίας άνοια και μετεγχειρητικούς ασθενείς (ορθοπεδικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις) (28).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Διαταραχές Νευροδιαβιβαστών στην ONB

Ακρογωνιαίος λίθος στην παθογένεση του παραληρήματος σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών είναι η ανεπάρκεια του χολινεργικού συστήματος. Οι γνωσιακές διαταραχές του παραληρήματος οφείλονται κυρίως στην καταστολή του χολινεργικού συστήματος στο δικτυωτό σχηματισμό, περιοχή που ελέγχει την ικανότητα εγρήγορσης και προσοχής. Παράλληλα, αναπτύσσεται αντιρροπιστική υπερδραστηριότητα του ντοπαμινεργικού συστήματος, το οποίο μεταξύ άλλων, ελέγχει την αντιληπτική ικανότητα (30).

Η ONB, μέσω της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες των νευρικών κυττάρων, συμβάλλει στην ανατροπή της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων του εγκεφάλου. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές (IL-6, TNF- α) αυξάνουν τη μονοαμινεργική δραστηριότητα και μειώνουν την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης, καταστέλλοντας τη δράση της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης (ChAT), ένζυμο κλειδί στη βιοσύνθεση της ακετυλοχολίνης (31).

Φαρμακευτικοί παράγοντες και μεταβολίτες τους, των οποίων η κάθαρση και αποβολή μειώνονται στην ONB, συμβάλλουν στη χολινεργική ανεπάρκεια, δρώντας στις νευρωνικές συνάψεις προσυναπτικά, συναπτικά και μετασυναπτικά. Τα πτητικά αναισθητικά (ισοφλουράνιο και πρωτοξειδίο του αζώτου), αναστέλλουν τους μετασυναπτικούς νικοτινικούς υποδοχείς και ενέχονται σε μετεγχειρητικές γνωστικές διαταραχές. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα ασκούν τη δράση τους προσυναπτικά, στους M1 μουςκαρινικούς υποδοχείς του ραβδωτού πυρήνα του εγκεφάλου, αποτρέποντας την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στη σύναψη. Τα οπιούχα και τα κανναβινοειδή συνδέονται σε υποδοχείς συζευγμένους με την πρωτεΐνη G και αναστέλλουν το άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου, εμποδίζοντας την προσυναπτική τερματική εκπόλωση των χολινεργικών συνάψεων. Η αιθανόλη και η έλλειψη θειαμίνης προκαλούν απόπτωση του χολινεργικού νευρώνα, καταστρέφοντας τα προσυναπτικά άκρα του (31).

Η περίσσεια ντοπαμίνης συμβάλλει στο υπερκινητικό παραλήρημα γιατί αλληλεπιδρά, εκτός από τους χολινεργικούς, και με άλλους νευροδιαβιβαστές. Διαφορετικοί ντοπαμινεργικοί υποδοχείς επηρεάζουν ποικιλοτρόπως το χολινεργικό σύστημα, γεγονός που ερμηνεύει τις ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις του παραληρήματος. Η σεροτονίνη διεγείρει επίσης τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα, αναστέλλοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, στο ραβδωτό σώμα και στο μεταιχμιακό σύστημα. Η νορεπινεφρίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της προσοχής,



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

του άγχους και της διάθεσης. Η υπερβολική νοραδρενεργική δραστηριότητα που παρατηρείται στην ONB (32) έχει συσχετιστεί με υπερδραστήριο παραλήρημα, καθώς ελέγχει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες στον προμετωπιαίο φλοιό, όπου οι χολινεργικές οδοί συνδέονται και με τις δύο μονοαμίνες (33).

Συσσώρευση προϊόντων αποδόμησης της ουρίας με νευροτοξική δράση

Το παραλήρημα στο πλαίσιο ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας, πιθανώς οφείλεται στη συσσώρευση νευροτοξινών (34). Περισσότερες από 130 χημικές ουσίες έχουν αναγνωρισθεί ως πιθανές ουραιμικές νευροτοξίνες, όπως το θειικό ινδοξύλιο, οι ενώσεις γουανιδίνης, το ινδολικό οξύ, οι φαινόλες και η καρνιτίνη, οι οποίες ανήκουν σε διαφορετικές χημικές ομάδες. Με βάση τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, μπορούν να ταξινομηθούν σε: α) μικρά υδατοδιαλυτά μόρια (ADMA ασύμμετρη διμέθυλ-αργινίνη, παράγωγα της γουανιδίνης, ουρικό οξύ), β) μόρια συνδεδεμένα με πρωτεΐνες (θειικό ινδοξύλιο, ομοκυστεΐνη) και γ) μεσαίου μεγέθους μόρια (προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες) (35). Οι τρεις γνωστότερες ουραιμικές νευροτοξίνες είναι οι ακόλουθες:

Ασύμμετρη διμέθυλ-αργινίνη (ADMA)

Το ADMA είναι ένας από τους μεταβολίτες της μεθειονίνης και κύριος ενδογενής ρυθμιστής (μέσω ανταγωνιστικής αναστολής) της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS), ενός ενζύμου που μετατρέπει την L-αργινίνη σε μονοξείδιο του αζώτου (NO). Η ONB μεταβάλλει τις μεταβολικές οδούς της αργινίνης και της μεθυλαργινίνης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη διαθεσιμότητα NO σε νεφρούς και κυκλοφορία, γεγονός που προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων (36).

Παράγωγα γουανιδίνης

Η αργινίνη σχηματίζεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο κατά το μεταβολισμό της γλουταμίνης. Είναι ένα αμινοξύ που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του NO, της ουρίας, των πολυαμινών και των παραγώγων της γουανιδίνης (γουανιδινοοξικό οξύ, κρεατίνη). Αυτά με τη σειρά τους χρησιμοποιούνται από συγκεκριμένα όργανα (εγκέφαλος, καρδιά και σκελετικοί μύες) ως υποστρώματα για τη σύνθεση τριφωσφορικής αδενοσίνης ATP. Διαταραχές στο μεταβολισμό των προϊόντων της γουανιδίνης οδηγούν σε μείωση της σύνθεσης ATP στους εγκεφαλικούς νευρώνες. Από την άλλη, ενώσεις γουανιδίνης μπορεί να συσσωρεύονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ουραιμικού ασθενή και να προδιαθέτουν σε επιληπτικές κρίσεις, ανταγωνιζόμενοι τους GABA και ενεργοποιώντας τους NMDA υποδοχείς (37) .

Θεϊκό ινδοξύλιο (IS)

Το IS είναι μια ουραιμική τοξίνη, που παράγεται κατά τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης. Έχει νεφρική κάθαρση με απέκκριση στο εγγύς σωληνάριο μέσω μεταφορέων οργανικών ανιόντων. Στην ONB η κάθαρσή του μειώνεται με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται. Οι αποδεδειγμένες επιδράσεις του IS περιλαμβάνουν αύξηση των φλεγμονής, οξειδωτικό στρες και αναστολή του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων (38).

Γίνεται αντιληπτό ότι κατά την ONB, διαταράζεται το μεταβολικό μονοπάτι της ουρίας και των μεταβολιτών της και μειώνεται η νεφρική τους κάθαρση. Οι ουσίες αυτές έχουν νευροτοξική δράση, που εκδηλώνεται μέσω δύο κυρίως μηχανισμών : α) ανισορροπία μεταξύ ανασταλτικών και διεγερτικών νευροϋποδοχέων, β) οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε νευρωνικό εκφυλισμό και αγγειακή φλεγμονή.

Η συσσώρευση ενώσεων γουανιδίνης οδηγεί στην ενεργοποίηση των διεγερτικών υποδοχέων N-methyl-D-aspartate (NMDA) και στην αναστολή των ανασταλτικών υποδοχέων GABA. Παράλληλα, το οξειδωτικό στρες προκαλεί βλάβη στη λειτουργία των μιτοχονδρίων, ενώ ταυτόχρονα τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια επιδεινώνουν το οξειδωτικό στρες, διαιωνίζοντας έτσι ένα φαύλο κύκλο που οδηγεί στην παραγωγή περισσότερων ουραιμικών τοξινών μέσω του μεταβολικού κύκλου πουρίνης- ουρίας. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη, τραυματισμό της μυελίνης και νίτρωση των πρωτεϊνών του εγκεφάλου, κάτι που οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή ουραιμικής τοξίνης (39) .

Συσσώρευση φαρμάκων και μεταβολιτών τους, με νευροτοξική δράση

Η νευροτοξικότητα των φαρμάκων στην ONB οφείλεται κυρίως στην μείωση της νεφρικής κάθαρσης και απέκκρισης και επομένως στην αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα. Επιπρόσθετα, η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, λόγω της φλεγμονώδους διεργασίας, αυξάνει την συγκέντρωσή τους στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Από τους φαρμακευτικούς παράγοντες που χορηγούνται στους ασθενείς με ONB, που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, νευροτοξικότητα εμφανίζουν τα αντιβιοτικά και τα κατασταλτικά.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Οι συνηθέστερες κατηγορίες αντιμικροβιακών παραγόντων που συσχετίζονται με το παραλήρημα είναι οι καρβαπενέμες, οι β – λακτάμες, οι κινολόνες και οι μακρολίδες (40). Η εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με τα αντιβιοτικά εκδηλώνεται με τρεις κλινικούς φαινότυπους, οι οποίοι έχουν διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό: α) εγκεφαλοπάθεια που συνοδεύεται από επιληπτικές κρίσεις ή μυοκλονίες, β) εγκεφαλοπάθεια που χαρακτηρίζεται από ψύχωση (κινολόνες, μακρολίδια) και γ) εγκεφαλοπάθεια που συνοδεύεται από παρεγκεφαλιδικά σημεία και βλάβες στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (μετρονιδαζόλη) (41). Οι β- λακτάμες, οι κεφαλοσπορίνες, οι πενικιλίνες και οι καρβαπενέμες συνδέονται ανταγωνιστικά στους GABA υποδοχείς. Η συγγένεια των β- λακταμών με τους GABA υποδοχείς εξαρτάται από το δακτύλιο β-λακτάμης, αφού διάσπαση αυτού του δακτυλίου με πενικιλινάση καταργεί τις διεγερτικές επιδράσεις της πενικιλίνης στο φλοιό. Επίσης, άλλες χημικές δομικές διαφορές μεταξύ των αντιβιοτικών καθορίζουν τη νευροτοξικότητα τους. Για παράδειγμα, οι καρβαπενέμες με περισσότερες βασικές πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων στη θέση C2 (π.χ. ιμιπενέμη), αναστέλλουν πιο έντονα τους GABA υποδοχείς και είναι πιο επιληπτογόνες. Από τις κεφαλοσπορίνες, η κεφεπίμη παρουσιάζει δεκαπλάσια πιθανότητα εμφάνισης νευροτοξικότητας, συγκριτικά με τη μεροπενέμη. Μάλιστα, νευροτοξικότητα εκδηλώνεται στο 15% των βαρέως πασχόντων που λαμβάνουν κεφεπίμη ως αντιμικροβιακή αγωγή (42). Οι ψυχωσικές εκδηλώσεις που οφείλονται σε μακρολίδες και κινολόνες προκύπτουν από τη δράση τους στους υποδοχείς D2 της ντοπαμίνης και τους NMDA υποδοχείς του γλουταμικού οξέος. Η παθοφυσιολογική βάση της νευροτοξικότητας της μετρονιδαζόλης φαίνεται να σχετίζεται με το σχηματισμό ελεύθερων ριζών και τη διαταραχή του μεταβολισμού της θειαμίνης (41).

Οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιούχα μπορούν δυνητικά να επιδεινώσουν το παραλήρημα, στο πλαίσιο της ONB. Ο ενεργός μεταβολίτης της μιδαζολάμης, α-υδροξυμιδαζολάμη, απεκρίνεται από τα νεφρά και συσσωρεύεται στη νεφρική ανεπάρκεια (43). Αντίθετα, ο μεταβολίτης της λοραζεπάμης, γλυκουρονιδική λοραζεπάμη, είναι ένας μη τοξικός μεταβολίτης, που η κάθαρση του δεν μεταβάλλεται στη νεφρική νόσο. Από την άλλη, ο διαλύτης της ενδοφλέβια χορηγούμενης λοραζεπάμης, προπυλενογλυκόλη, μπορεί να προκαλέσει οξεία σωληναριακή νέκρωση (44).

Από τα οπιοειδή, συχνότερα προκαλούν παραλήρημα η μεπεριδίνη και η τραμαδόλη, πιθανότατα λόγω της υψηλής αντιχολινεργικής δράσης τους, ενώ η χορήγηση φεντανύλης είναι συγκριτικά περισσότερο ασφαλής (45). Ο μεταβολίτης της μορφίνης, μορφίνη-6-γλυκουρονίδη, περνά τον



ΕΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει παρατεταμένη δράση ακόμα και αν ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Άλλοι νευροπαθητικοί παράγοντες όπως γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στη ONB, καθώς απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Η τοξική συσσώρευση τέτοιων φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε ψυχική κατάσταση που μιμείται το παραλήρημα (46). Οι προφυλακτικές ως προς τη μείωση του παραληρήματος, επιδράσεις της δεξδεμετομιδίνης στην ONB οφείλονται στην ηπατική κάθαρσή της και την ανοσοπροστασία μέσω της σταθεροποίησης του συμπαθητικού συστήματος και των φλεγμονωδών επιδράσεων (47) .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παθογένεση του παραληρήματος που σχετίζεται με την ONB είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει διαδικασίες, όπως η συσσώρευση τοξινών και φαρμάκων, η λειτουργική εγκεφαλική βλάβη από τη συστηματική φλεγμονή, η επηρεασμένη ομοιόσταση όγκου και οι επιδράσεις ορμονών και νευροδιαβιβαστών. Απαιτούνται μελλοντικές έρευνες για: α) την κατανόηση του ρόλου της συστηματικής προσωποποιημένης ανοσοτροποποίησης στην αντιμετώπιση του παραληρήματος που σχετίζεται με την ONB, δεδομένου ότι η IL- 6 αυξάνεται σημαντικά στη νεφρική ανεπάρκεια, β) την αξιολόγηση του ανταγωνισμού των NMDA υποδοχέων και της αιμοδιαδιήθησης, στη θεραπευτική προσέγγιση του παραληρήματος στην ONB

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1020–1022.
2. Renzi S, Gitti N, Piva S. Delirium in the intensive care unit: a narrative review. *J Gerontol Geriatr.* 2023; 71: 22–29.
3. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12: S3.
4. Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): An international study. *Crit Care.* 2010;14: R210.
5. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, et al. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018; 46: 2029–2035.
6. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, et al. Association of Hypoactive and Hyperactive Delirium With Cognitive Function After Critical Illness. *Crit Care Med.* 2020; 48: E480–488.
7. Chen TJ, Chung YW, Chang HC, et al. Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: A bivariate meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2021; 113: 103782.
8. Li HC, Chen CCH, Yeh TYC, et al. Predicting hospital mortality and length of stay: A prospective cohort study comparing the Intensive Care Delirium Screening Checklist versus Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Austr Crit Care.* 2023; 36: 378–384.
9. Nitchingham A, Kumar V, Shenkin S, et al. A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. *Intern J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33: 1458–1478.
10. Kotfis K, Marra A, Wesley Ely E. ICU delirium, A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intens Ther.* 2018; 50: 128–140.
11. Pang H, Kumar S, Ely EW, et al. Acute kidney injury-associated delirium: a review of clinical and pathophysiological mechanisms. *Critical Care.* 2022; 26: 258
12. Zipser CM, Deuel J, Ernst J, et al. Predisposing and precipitating factors for delirium in neurology: a prospective cohort study of 1487 patients. *J Neurol.* 2019; 266: 3065–3075.
13. Siew ED, Fissell WH, Tripp CM, et al. Acute kidney injury as a risk factor for delirium and coma during critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 1597–1607.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

14. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, et al. Characteristics Associated With Delirium in Older Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1629-1634.
15. Jäckel M, Aicher N, Rilinger J, et al. Incidence and predictors of delirium on the intensive care unit in patients with acute kidney injury, insight from a retrospective registry. *Sci Rep.* 2021; 11: 17260.
16. Wan RYY, McKenzie CA, Taylor D, et al. Acute kidney injury as a risk factor of hyperactive delirium: A case control study. *J Crit Care.* 2020; 55: 194–197.
17. McWilliam SJ, Wright RD, Welsh GI, et al. The complex interplay between kidney injury and inflammation. *Clin Kidney J.* 2021; 14: 780–788.
18. Han Y, Ding L, Cheng X, et al. Hypoxia Augments Cerebral Inflammation in a Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis Mouse Model. *Front Cell Neurosci.* 2020; 14: 611764.
19. Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation. *Neuron.* 2020; 108: 608–622.
20. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-Immune System Crosstalk in AKI. *Semin Nephrol.* 2019; 39: 96–106.
21. Sun Y, Koyama Y, Shimada S. Inflammation From Peripheral Organs to the Brain: How Does Systemic Inflammation Cause Neuroinflammation? *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 903455.
22. Batiuk MY, Martirosyan A, Wahis J, et al. Identification of region-specific astrocyte subtypes at single cell resolution. Identification of region-specific astrocyte subtypes at single cell resolution. *Nat Commun.* 2020; 11: 1220.
23. Ohsawa K, Kohsaka S. Dynamic motility of microglia: Purinergic modulation of microglial movement in the normal and pathological brain. *Glia.* 2011; 59: 1793–1799.
24. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1360–1370.
25. Heldt SA, Stanek L, Chhatwal JP, Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry.* 2007; 12: 656-670.
26. Ouchi A, Sakuramoto H, Hoshino H, et al. Association between fluid overload and delirium/coma in mechanically ventilated patients. *Acute Med Surg.* 2020; 7: e508.
27. Nguyen DN, Huyghens L, Parra J, et al. Hypotension and a positive fluid balance are associated with delirium in patients with shock. *PLoS One.* 2018; 13: e 0200495 .



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

28. Hussain B, Fang C, Chang J. Blood–Brain Barrier Breakdown: An Emerging Biomarker of Cognitive Impairment in Normal Aging and Dementia. *Front Neurosci.* 2021; 15: 688090.
29. Terrando N, Akassoglou K. Breaking barriers in postoperative delirium. *Br J Anaesth.* 2022; 129: 147–150.
30. Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. Delirium. *Am J Psychiatry.* 2019; 176: 785–793.
31. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63: 764-772.
32. Wang Y, Liu S, Liu Q, Lv Y. The Interaction of Central Nervous System and Acute Kidney Injury: Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Front Physiol.* 2022; 13: 826686.
33. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33: 1428-1457.
34. Lu R, Kiernan MC, Murray A, et al. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11: 707-719.
35. Popkov VA, Silachev DN, Zalevsky AO, et al. Mitochondria as a Source and a Target for Uremic Toxins. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3094.
36. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med.* 2005;10: S73-81.
37. Iván Lara-Prado J, Pazos-Pérez F, Enrique Méndez-Landa C, et al. *Toxins.* 2021; 13: 551.
38. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 1897–1907.
39. Olano CG, Akram SM, Bhatt H. Uremic Encephalopathy. *StatPearls Publishin.* 2022.
40. Teng C, Frei CR. Delirium Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drugs Real World Outcomes.* 2022; 9: 23–29.
41. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016; 86: 963-971.
42. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: A systematic review. *Crit Care.* 2017; 21: 276.
43. Wilcock A, Charlesworth S, Twycross R, et al. Prescribing Non-Opioid Drugs in End-Stage Kidney Disease. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54: 776-787



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

44. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: A severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: A case series and prospective, observational pilot study. *Chest*. 2005; 128: 1674–1681.
45. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, et al. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017; 34: 437-443
46. Miller A, Price G. Gabapentin toxicity in renal failure: The importance of dose adjustment. *Pain Medicine*. 2009; 10: 190–192.
47. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56: 893-913.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Διαχείριση Ολιγουρίας

Δ. Μαρούλη, Ε. Κονδύλη

Κλινική Εντατική Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Διαμαντίνα Μαρούλη

Αναισθησιολόγος, Εντατικολόγος

Επιμελήτρια Α'

Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ)

Email: marouli_matina@yahoo.gr

Λέξεις-Κλειδιά: ολιγουρία, αποβολή ούρων, ONB, οξεία νεφρική βλάβη

Key words: oligouria, urine output, AKI, acute renal injury, RIFLE



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Η ολιγουρία στον βαρέως πάσχοντα ασθενή είναι ένα σύνηθες φαινόμενο, το οποίο συχνά αποτελεί πρόκληση για τον Εντατικολόγο, αντιπροσωπεύοντας ένα δίλημμα με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Οι διαφορετικοί ωστόσο ουδοί που έχουν προταθεί για τον ορισμό της ολιγουρίας έχουν οδηγήσει στην αμφισβήτηση της κλινικής σημασίας μίας προσωρινά ελαττωμένης αποβολής ούρων χαμηλότερης του 0.5 ml/kg/h για διάστημα τουλάχιστον 6 ωρών. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η αμιγής ολιγουρία χωρίς συνοδό αύξηση της κρεατινίνης ορού συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, οι διαφορετικοί υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ολιγουρίας υποδηλώνουν την ποικίλλουσας βαρύτητας κλινική σημασία αυτής, αφού κάποια επεισόδια ολιγουρίας είναι δυνητικά πλήρως αναστρέψιμα. Σκοπός της συνοπτικής αυτής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της κλινικής σημασίας της ολιγουρίας στον βαρέως πάσχοντα καθώς και η παρουσίαση ενός κλινικού αλγόριθμου για τη διαγνωστική και θεραπευτική διαχείριση του ολιγουρικού βαρέως πάσχοντος ασθενούς.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Abstract

Oliguria in a critically ill patient is a rather common and often challenging phenomenon, which represents a dilemma with limited therapeutic options.

However, different thresholds in urine output (UO) have questioned the clinical importance of a transiently reduced UO of less than 0.5 ml/kg/h lasting for at least 6 h. While certain studies have demonstrated that isolated oliguria without a concomitant increase in serum creatinine is associated with higher mortality rates, different underlying pathophysiological mechanisms suggest varied clinical importance of reduced UO, as some episodes of oliguria may be fully reversible. In this concise review we aim to explore the clinical relevance of oliguria in critically ill patients and propose a clinical algorithm for the diagnostic and therapeutic management of the oliguric critically ill patient.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Η ολιγουρία είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), αντιπροσωπεύοντας μία κλινική πρόκληση για τον Εντατικολόγο, ο οποίος καλείται να διακρίνει εάν η ολιγουρία συνιστά μία φυσιολογική ανταπόκριση του οργανισμού στην υποογκαιμία (υποδηλώνοντας φυσιολογική σπειραματική και σωληναριακή νεφρική λειτουργία) ή είναι απότοκος οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ), δύο κλινικών σεναρίων που χρήζουν εντελώς διαφορετικής θεραπευτικής προσέγγισης.

Ιστορικά, η ολιγουρία αποτέλεσε τον πιο πρώιμο «βιοδείκτη» της οξείας νεφρικής βλάβης, όπως περιγράφηκε τον 2^ο μ.Χ. αιώνα από τον Γαληνό, ο οποίος πρώτος περιέγραψε τη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση του ολιγουρικού ασθενούς [1]. Αρκετούς αιώνες αργότερα ο Άγγλος ιατρός Heberden περιέγραψε με τον όρο “ischuria renalis” τη νεφρική ανεπάρκεια που συνοδεύεται από ολιγουρία [2]. Αν και πολλοί νέοι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης έχουν αναγνωριστεί έκτοτε, η ολιγουρία εξακολουθεί να αποτελεί κλινικό σημείο βαρύνουσας σημασίας. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται στο ότι η αποβολή ούρων αποτελεί ένα από τα θεμελιώδη διαγνωστικά κριτήρια ΟΝΒ σε όλα ανεξαιρέτως τα συστήματα ταξινόμησης (**RIFLE** [3], **AKIN** [4] και **KDIGO**) [5]) της νόσου.

Στον υγιή ενήλικα οι νεφροί διαθέτουν μέγιστη συμπτικνωτική ικανότητα ούρων της τάξης των 1200 mOsm/kg H₂O. Καθ' ότι το καθημερινά παραγόμενο στον οργανισμό φορτίο ωσμωτικά δραστικών ουσιών ανέρχεται περίπου σε 600-650 mOsm, συνεπάγεται ότι ο ελάχιστος ημερήσιος απαραίτητος όγκος ούρων για την αποβολή του φορτίου αυτού είναι 500-600 ml. Ο βαρέως πάσχων ασθενής, ωστόσο, αδυνατεί κατά κανόνα να πετύχει την προαναφερθείσα μέγιστη συμπτικνωτική ικανότητα ούρων, με αποτέλεσμα ο ελάχιστος απαραίτητος όγκος ούρων για τη διαχείριση του ωσμωτικού φορτίου να υπερβαίνει τα 500-600 ml.

Σε όλα τα προαναφερθέντα συστήματα ταξινόμησης της ΟΝΒ, ως ολιγουρία ορίζεται η ωριαία αποβολή ούρων <0.5ml/kg για χρονική περίοδο άνω των 6 ωρών, αν και έχουν περιγραφεί διαφορετικοί ουδοί και διαφορετικές χρονικές περιόδους, που κυμαίνονται μεταξύ 1 και 24 ωρών [6,7].



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η παρουσία μεμονωμένης, «φυσιολογικής» ολιγουρίας στον βαρέως πάσχοντα αποτελεί ένα όχι σπάνιο παροδικό φαινόμενο, σχετικά καλής πρόγνωσης, εν αντιθέσει με την ολιγουρία στο πλαίσιο ONB, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Το γεγονός αυτό αποδείχθηκε σε μία σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών ΜΕΘ, όπου επεισόδια ολιγουρίας (δηλ. διούρησης $< 0.5 \text{ ml/kg}$ έστω και για 1 ώρα) παρατηρήθηκαν στο 37% του συνόλου των ημερών νοσηλείας. Ωστόσο, μόλις ένα 8% των επεισοδίων ολιγουρίας διάρκειας από 1 έως 6 ώρες συνοδεύτηκαν από αύξηση της κρεατινίνης ορού [8]. Σε αντίστοιχη προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης 2160 ασθενών ΜΕΘ, οι 608 (28.1%) εμφάνισαν ολιγουρία $< 0.5 \text{ ml/kg/hr}$ διάρκειας > 6 ωρών και συνεπώς ολιγουρική ONB, εκ των οποίων το 54% εμφάνισε σταδίου I, το 22% σταδίου 2, και το 24% σταδίου 3 ONB. Τα δε επεισόδια ολιγουρίας, που φάνηκε να παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με αυξημένη θνητότητα, ήταν ολιγουρία 6-12 ωρών με διούρηση $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$, ή τουλάχιστον 6 ωρών με διούρηση $< 0.3 \text{ ml/kg/h}$, καθώς και επεισόδια ολιγουρίας με διούρηση $< 0.1 \text{ ml/kg/h}$ για 3 τουλάχιστον ώρες [9]. Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν από μία μεγάλη αναδρομική μελέτη σχεδόν 24.000 ασθενών ΜΕΘ με ONB, όπου ο πληθυσμός των ασθενών με ολιγουρία συμβατή με ONB συγκρινόμενος με ασθενείς χωρίς ONB, εμφάνισε τριπλάσια νοσοκομειακή θνητότητα (12.4 έναντι 4.3%), καθώς και διπλάσια μακροπρόθεσμη θνητότητα (28% έναντι 13% στο 1 έτος) [10]. Πέραν δε της αυξημένης θνητότητας, αποβολή ούρων $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη πιθανότητα αναστροφής της ONB, τόσο σε ασθενείς με ARDS [11], όσο και σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [12].

Θα πρέπει να τονισθεί, ωστόσο, πως τα ανωτέρω ευρήματα προέκυψαν κυρίως από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ετερογενείς πληθυσμοί ασθενών με αδιευκρίνιστο κατά κανόνα status ενδαγγειακού όγκου και ποικίλλουσα προηγηθείσα έκθεση σε διουρητικά, παράμετροι που ως γνωστόν δύνανται να επηρεάσουν την επίπτωση τόσο της ολιγουρίας, όσο και της ONB.



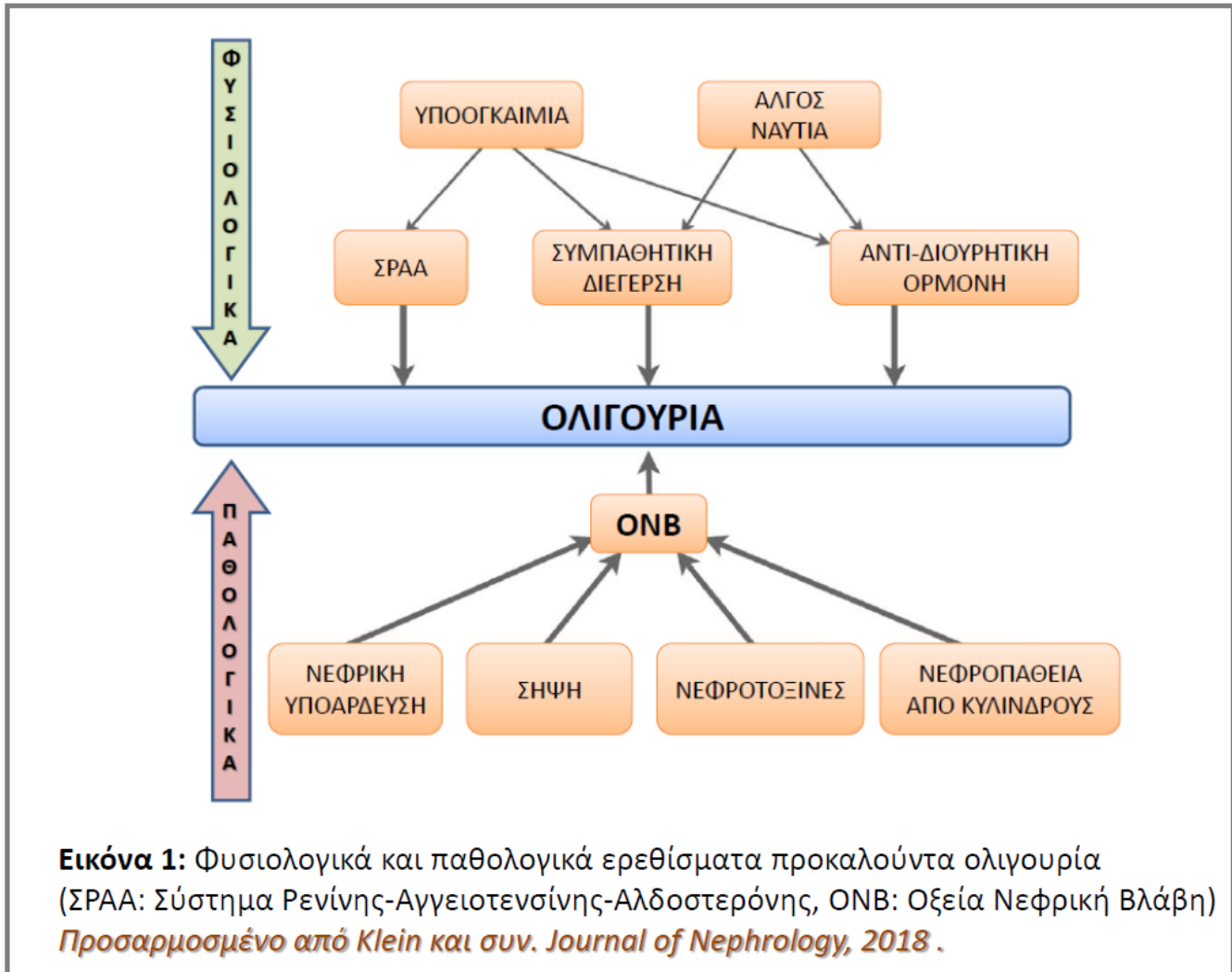
ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Διερευνώντας την αιτιολογία της ολιγουρίας, θα πρέπει αρχικά να εξεταστεί εάν η ολιγουρία συνιστά μία φυσιολογική ανταπόκριση ή εάν αντανακλά μία υποκείμενη παθολογική διεργασία (Εικ. 1). Η «φυσιολογική» ολιγουρία μπορεί να αντιπροσωπεύει μία φυσιολογική απάντηση στην υποογκαιμία, σε σημαντική στέρση τροφής και ύδατος, καθώς και μετά από σκληρή καταπόνηση του οργανισμού, π.χ. στο πλαίσιο αθλημάτων υπερ-αντοχής [13]. Αυτά, ωστόσο, τα επεισόδια ολιγουρίας είναι κατά κανόνα πλήρως αναστρέψιμα και δεν αυξάνουν τον κίνδυνο επακόλουθης νεφρικής βλάβης [14]. Παροδική ολιγουρία παρατηρείται επίσης συχνά σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, φαινόμενο το οποίο αποδίδεται στην απελευθέρωση βαζοπρεσσίνης, καθώς και στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος λόγω άλγους ή ναυτίας [15].



Στον βαρέως πάσχοντα ασθενή, ωστόσο, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ολιγουρία είναι διαφορετικοί. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η **νευρο-ορμονική οδός**, η οποία επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία μέσω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, προκαλώντας αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ), αυξημένες συγκεντρώσεις κυκλοφορούσας βαζοπρεσίνης και ενεργοποίηση του συστήματος της σπειραματοσωληναριακής ανατροφοδότησης (tubuloglomerular feedback, TGF). Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε συστηματική αγγειοσύσπαση, ελαττωμένη νεφρική διήθηση και σε κατακράτηση νατρίου και νερού [16]. Οι συγκεκριμένες νευρο-ορμονικές αντιδράσεις παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και θεωρούνται υπεύθυνες για ορισμένους τύπους ONB, όπως το ηπατο-νεφρικό σύνδρομο [17].

Τόσο η απόλυτη (λόγω υποογκαιμίας), όσο και η σχετική (λόγω αιμοδυναμικών διαταραχών) ελάττωση του δραστικού όγκου αίματος θα οδηγήσουν σε μείωση της νεφρικής αιματικής ροής (renal blood flow, RBF). Ωστόσο, η ελάττωση αυτή από μόνη της κατά κανόνα δεν είναι ικανή να οδηγήσει σε ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR). Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως τη σχετιζόμενη με σήψη ONB, η νεφρική αιματική ροή μπορεί να είναι διατηρημένη ή ακόμη και αυξημένη [18]. Η παράμετρος που φαίνεται να ασκεί μεγαλύτερη επίδραση σε σχέση με τη συνολική νεφρική αιματική ροή είναι η ενδο-νεφρική αιματική ροή, η οποία επηρεάζεται από τις προ- και μετα-σπειραματικές αγγειακές αντιστάσεις, καθώς και το βαθμό του ενδο-νεφρικού shunt. Ο καθοριστικός αυτός ρόλος της ενδο-νεφρικής αιματικής ροής, μετρούμενης μέσω Doppler υπερηχογραφίας, στην αιτιοπαθογένεια της ONB έχει τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά [19].

Εάν τα προαναφερθέντα προ-νεφρικά αίτια ολιγουρίας, με κύριο εκπρόσωπο τον ενεργοποιημένο άξονα PAA, θεωρούνται -τουλάχιστον εν μέρει- ταχέως αναστρέψιμα, αυτό συνήθως δεν ισχύει σε περιπτώσεις ολιγουρικής ONB οφειλόμενης σε άμεση βλάβη του νεφρού. Εδώ η ολιγουρική ONB αποτελεί συνέπεια ελαττωμένου GFR, σωληναριακής απόφραξης από κυλίνδρους ή διαφυγής διαλυμένων ουσιών.

Επιπροσθέτως, η φλεγμονή και ειδικότερα η σήψη αποτελούν σημαντικό και ιδιαίτερα συχνό παθογενετικό μηχανισμό ολιγουρίας [20]. Παρά το ότι στη σήψη κυριαρχεί η συστηματική αγγειοδιαστολή, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη ολική νεφρική αιματική ροή, οι προξενούμενες από τη σήψη διαταραχές τόσο της μακρο- όσο και της μικρο-κυκλοφορίας οδηγούν σε ελάττωση της ενδο-νεφρικής αιματικής ροής. Έτσι προκύπτει το φαινομενικά παράδοξο φαινόμενο της εμφάνισης ολιγουρικής οξείας νεφρικής βλάβης παρά την ύπαρξη αυξημένης νεφρικής αιματικής ροής.

Επιπλέον, πέραν των αιμοδυναμικών μεταβολών, διάφοροι ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των μορίων damage- and pathogen-associated molecular pattern molecules (DAMPs, PAMPs) και του TNF-α [21] έχει βρεθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν ενδοθηλιακή βλάβη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη διαπερατότητα του αγγείου, με συνέπεια την εμφάνιση διάμεσου οιδήματος [22-24].



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

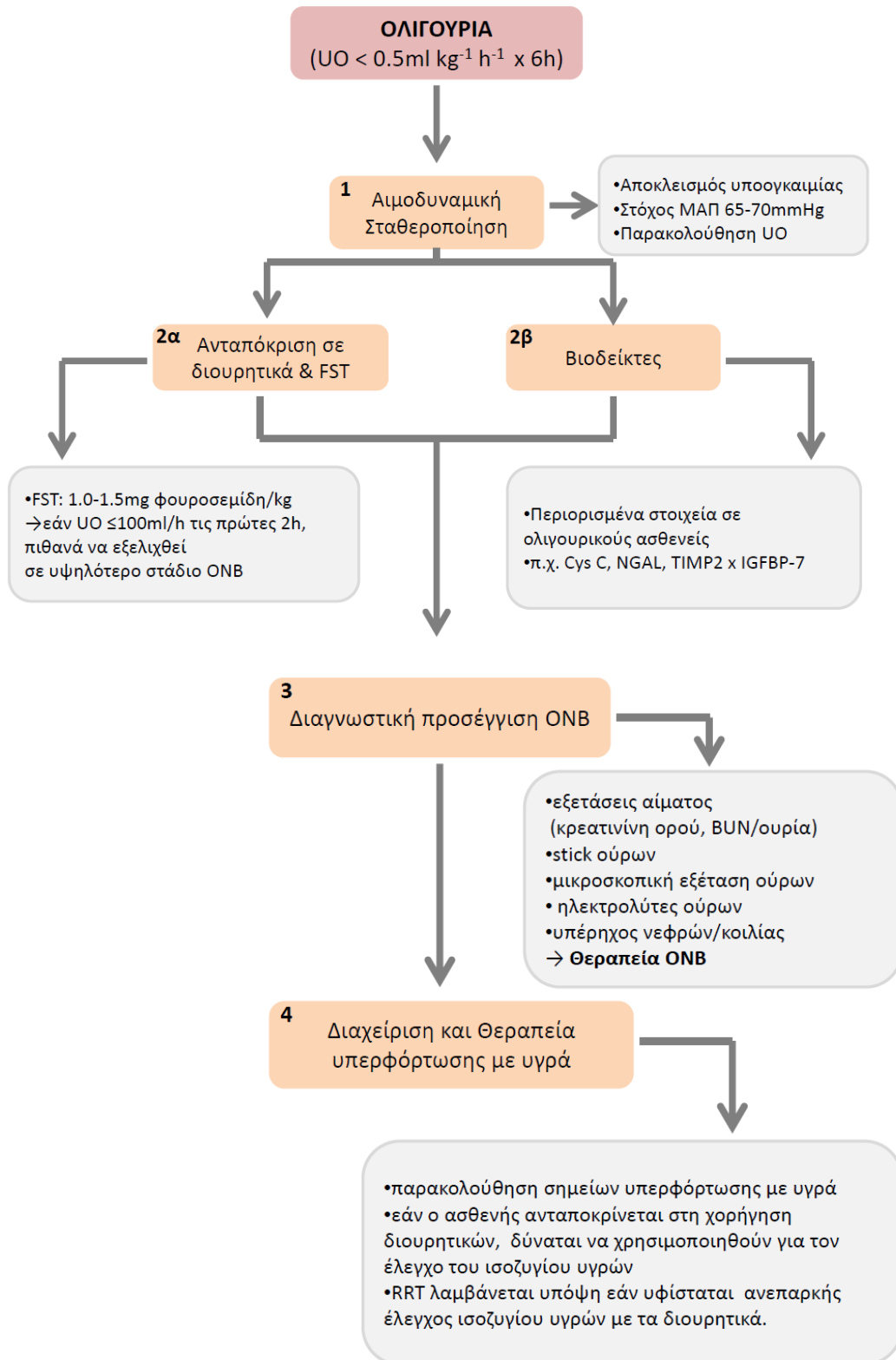
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η σημαντικότερη πρόκληση στη διαχείριση της ολιγουρίας σε βαρέως πάσχοντα είναι η διάκριση μεταξύ της ολιγουρίας ως εκδήλωση «κανονικής φυσιολογίας» ή υποκείμενης παθολογίας, με άλλα λόγια η ικανότητα πρόβλεψης σε ποιους ασθενείς η ολιγουρία θα εξελιχθεί σε οξεία νεφρική βλάβη με συνοδό άνοδο της κρεατινίνης ορού [25]. Το γεγονός αυτό θεωρείται θεμελιώδους σημασίας, αφού μία λανθασμένη αντιμετώπιση της ολιγουρίας (π.χ. μέσω μη ενδεδειγμένης χορήγησης υγρών ή διουρητικών) μπορεί να αποβεί επιβλαβής, μετατρέποντας μία φυσιολογική ανταπόκριση σε παθοφυσιολογικό σενάριο.

Προς αποφυγή τούτου, η ορθή διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του ολιγουρικού ασθενούς συνιστάται να ακολουθεί συγκεκριμένα βήματα. Συνοπτικά, πρώτο μέλημα οφείλει να είναι η επίτευξη αιμοδυναμικής σταθερότητας και ευογκαιμίας του ασθενούς, ακολουθούμενη εν συνεχεία από έλεγχο της ανταπόκρισης στη χορήγηση διουρητικών με τη διενέργεια του furosemide stress test (FST) [26]. Εφ' όσον μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση και τη δοκιμασία χορήγησης διουρητικών δεν αναστραφεί η ολιγουρία [27], επιβάλλεται περαιτέρω διαφορο-διαγνωστική διερεύνηση της ONB [5]. Θα πρέπει να τονισθεί, ωστόσο, ότι η επιδίωξη επαρκούς ενδαγγειακού όγκου ενέχει τον κίνδυνο υπερφόρτωσης με υγρά, η οποία εάν συμβεί, θα πρέπει να αντιμετωπισθεί είτε με χορήγηση διουρητικών και επί μη ανταπόκρισης με την εφαρμογή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (renal replacement therapy, RRT) [27].

Αιμοδυναμική σταθεροποίηση (Βήμα 1)

Όπως προαναφέρθηκε, στόχος είναι η αποκατάσταση και βελτιστοποίηση του ενδαγγειακού όγκου με παράλληλη αποφυγή της υπερφόρτωσης με υγρά. Τα αμυλούχα κολλοειδή θα πρέπει να αποφεύγονται, καθ' ότι μπορούν να προκαλέσουν ωσμωτική σωληναριακή βλάβη. Εάν απαιτείται χορήγηση μεγάλου όγκου ενδοφλέβιων διαλυμάτων για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, προτείνεται η χορήγηση ισορροπημένων (balanced) κρυσταλλοειδών. Πέραν της χορήγησης υγρών, για την επίτευξη αιμοδυναμικής σταθεροποίησης με συνοδό βελτιστοποίηση του RBF συνιστάται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών, με στόχο την επίτευξη μέσης αρτηριακής πίεσης (Μ.Α.Π.) 60-70 mmHg, εκτός εάν πρόκειται για ασθενή με ιστορικό υπέρτασης, οπότε απαιτούνται υψηλότερες τιμές Μ.Α.Π. (Εικόνα 2) [27].





ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εικόνα 2: Προσέγγιση 4 βημάτων στην διαχείριση του ολιγουρικού ασθενούς.

[Βήμα 1: Αιμοδυναμική σταθεροποίηση. **Βήμα 2α:** Ανταπόκριση σε διουρητικά και σε FST. **Βήμα 2β:** Βιοδείκτες (τα βήματα 2α και 2β μπορούν να θεωρηθούν εναλλακτικές μεταξύ τους προσεγγίσεις). **Βήμα 3:** Διαγνωστικός έλεγχος ONB. **Βήμα 4:** Διαχείριση και θεραπεία της υπερφόρτωσης υγρών].

(UO: αποβολή ούρων, ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση, FST: furosemide stress test, ONB: Οξεία Νεφρική Βλάβη, Cys C: Κυστατίνη C, NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, TIMP-2 x IGFBP-7: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 x Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7, BUN: άζωτο ουρίας αίματος, RRT: renal replacement therapy).

Προσαρμοσμένο από Klein και συν. Journal of Nephrology, 2018.

Ανταπόκριση σε διουρητικά και Furosemide Stress Test (Βήμα 2α)

Μία κοινή δυσκολία στην αντιμετώπιση του ολιγουρικού ασθενούς με επαπειλούμενη ή εγκατεστημένη ONB είναι η αδυναμία πρόβλεψης της εξέλιξης της νόσου προς στάδιο υψηλότερης βαρύτητας. Ένα εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με σκοπό την ταξινόμηση του κινδύνου αυτού είναι το furosemide stress test (FST), μία τυποποιημένη δοκιμασία της λειτουργικής ακεραιότητας των νεφρικών σωληναρίων.

Αποβολή ούρων < 100 ml/hr το πρώτο δίωρο μετά από χορήγηση 1.0-1.5 mg/kg φουροσεμίδης συνιστά αρνητική ανταπόκριση στη δοκιμασία και αποτελεί υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας προγνωστικό δείκτη εξέλιξης της υποκείμενης ONB σε στάδιο υψηλότερης βαρύτητας με δυσμενέστερη πρόγνωση [26]. Ειδικότερα δόση φουροσεμίδης 1 mg/kg συνιστάται για ασθενείς που δεν έχουν λάβει διουρητικό αγκύλης εντός των προηγούμενων 7 ημερών, ενώ σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε διουρητικό αγκύλης εντός διαστήματος 7 ημερών συνιστάται χορήγηση 1.5 mg/kg φουροσεμίδης, καθ' ότι είναι γνωστό πως μόλις 6-8 ημέρες προηγηθείσας αγωγής με διουρητικό αγκύλης ελαττώνουν την ανταπόκριση στη φουροσεμίδα λόγω αυξημένης πρόσληψης νατρίου στο άπω σωληνάριο [26].

Θα πρέπει να υπογραμμισθεί ωστόσο ότι απαραίτητη προϋπόθεση είναι η προηγηθείσα της δοκιμασίας επίτευξη ευογκαιμίας. Υπό την προϋπόθεση αυτή έχει αποδειχθεί ότι το FST αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για την ανάγκη έναρξης RRT, αφού σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη μόλις 13.6% των ασθενών με θετική ανταπόκριση στο FST χρειάστηκε να υποβληθούν σε RRT, εν αντιθέσει με 75% των ασθενών χωρίς ανταπόκριση στο FST [28].



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Βιοδείκτες (Βήμα 2β)

Ορισμένοι νεφρικής προέλευσης βιοδείκτες του αίματος ή των ούρων δύνανται να αυξήσουν τη διαγνωστική απόδοση της ολιγουρίας, συμβάλλοντας στην αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο ή χαμηλό κίνδυνο εκδήλωσης ONB [29]. Το γεγονός ότι ορισμένοι βιοδείκτες εμφανίζουν ισχυρότερη αρνητική απ' ό,τι θετική προγνωστική αξία για εκδήλωση ONB τους καθιστά ενδεχομένως ιδιαίτερα χρήσιμους για την αναγνώριση ασθενών με χαμηλό κίνδυνο για ONB, αποφεύγοντας σε αυτό τον υποπληθυσμό τη διενέργεια περιττών διαγνωστικών και θεραπευτικών χειρισμών [30]. Συγκεκριμένα, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 52 μελετών με αντικείμενο τη χρήση των βιοδεικτών ως προγνωστικών εργαλείων εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης ONB διαπιστώθηκε ότι τόσο η Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) πλάσματος και ούρων, όσο και το γινόμενο Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2) x Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) εμφάνιζαν τιμές αρνητικού προγνωστικού δείκτη (Negative Predictive Value, NPV) μεταξύ 88 και 96% [31].

Διαγνωστική διερεύνηση ONB (Βήμα 3)

Η βασική διαγνωστική διερεύνηση θα πρέπει να περιλαμβάνει βιοχημεία αίματος (ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες ορού), γενική ούρων, ηλεκτρολύτες ούρων, μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων, καθώς και υπερηχογράφημα νεφρών και κοιλίας. Ανάλογα με το ιστορικό, τη βαρύτητα και τη διάρκεια της κλινικής εικόνας μπορεί να απαιτηθεί μία εκτενέστερη και πιο ειδική διαγνωστική διερεύνηση, η οποία δύνανται να περιλαμβάνει ορολογικό έλεγχο ανίχνευσης συγκεκριμένων αυτο-αντισωμάτων, προσδιορισμό κρεατινικής κινάσης και μυοσφαιρίνης επί υποψίας ραβδομυόλυσης, νατριουρητικά πεπτίδια ορού επί υπόνοιας καρδιο-νεφρικού συνδρόμου, έως και βιοψία νεφρού [32]. Εξυπακούεται ότι θα πρέπει να έχουν αποκλεισθεί εξωγενή, αναστρέψιμα αίτια ολιγουρίας, με κύριο εκπρόσωπο την απόφραξη της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού, η διάγνωση της οποίας καθίσταται πολύ εύκολη με τη διενέργεια παρακλίνιου υπερηχογραφήματος. Το υπερηχογράφημα αποτελεί επίσης εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για την παρακλίνια εκτίμηση της νεφρικής άρδευσης, επιτρέποντας μέσω Doppler τον υπολογισμό του δείκτη νεφρικών αντιστάσεων (renal resistive index) [33].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ολιγουρικού ασθενούς βασίζεται πρωτίστως στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ONB [5,27,34]. Σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ONB



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

συνιστάται η διακοπή και αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως και η διατήρηση και παρακολούθηση του ενδαγγειακού όγκου και της πίεσης άρδευσης των νεφρών, ενδεχομένως και με τη βοήθεια επεμβατικού αιμοδυναμικού monitoring [27].

Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερογκαιμίας (Βήμα 4)

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η υπέρμετρη ενδοφλέβια χορήγηση υγρών στον ολιγουρικό ασθενή μπορεί να οδηγήσει σε υπερογκαιμία, η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα [27,35,36]. Τα πιθανά σημεία της υπερογκαιμίας μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν την εμφάνιση περιφερικού οιδήματος [37] και την αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί υπερηχογραφικά μέσω της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας [37,38]. Σε περίπτωση χρήσης επεμβατικού αιμοδυναμικού monitoring (π.χ. δια-πνευμονικής θερμοαραίωσης) δείκτες όπως οι global end-diastolic volume index (GEDI), extravascular lung water (EVLW) και stroke volume variation (SVV) είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για την αναγνώριση μίας πιθανής υπερφόρτωσης υγρών. Προς αποφυγή της υπερογκαιμίας, σε ασθενείς με ανταπόκριση στα διουρητικά, αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο του ισοζυγίου υγρών [24]. Εάν ο έλεγχος του ισοζυγίου υγρών δεν δύναται να επιτευχθεί με διουρητικά, θα καταστεί αναγκαία η έναρξη RRT [27,39]. Αυτό επιβεβαιώθηκε τόσο στη μελέτη RENAL [40], όσο και στην AKIKI [41], όπου και στις δύο η κύρια ένδειξη έναρξης RRT ήταν η ανθεκτική στα διουρητικά ολιγουρία, σε ποσοστά 60% και 38% αντιστοίχως.

Συμπερασματικά, η ολιγουρία εξακολουθεί να αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη της νεφρικής λειτουργίας και της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου. Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία της ολιγουρίας, καθ' ότι αυτή μπορεί να αντιπροσωπεύει το αποτέλεσμα εντελώς διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η προτεινόμενη στις παραπάνω ενότητες προσέγγιση των τεσσάρων βημάτων για την αντιμετώπιση του ολιγουρικού ασθενούς μπορεί να συμβάλει στη λήψη ορθών κλινικών αποφάσεων.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eknoyan G. The origins of nephrology - Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol.* 1989; 9: 66-82.
2. Heberden W. Commentaries on the history and cure of diseases. Payne and Foss, London, 1816.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al; Acute Dialysis Quality Initiative. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8: R204-R212.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al; Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11: R31.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int (Suppl 2):* 1-138.
6. Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R, et al. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2011; 26: 509-515.
7. Prowle JR, Liu YL, Licari E, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2011; 15: R172.
8. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, et al. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int.* 2011; 80: 760-767.
9. Vaara ST, Parviainen I, Pettila V, et al; Finnaki Study Group. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Int.* 2016; 89: 200-208.
10. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, et al. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 2231-2238.
11. Federspiel CK, Itenov TS, Mehta K, et al. Duration of acute kidney injury in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2018; 8: 30.
12. Pistolesi V, Di Napoli A, Fiaccadori E, et al. Severe acute kidney injury following cardiac surgery: short-term outcomes in patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT). *J Nephrol.* 2016; 29: 229-239.
13. Irving RA, Noakes TD, Raine RI, Van Zyl Smit R. Transient oliguria with renal tubular dysfunction after a 90 km running race. *Med Sci Sports Exerc.* 1990; 22: 756-761.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

14. Hoffman MD, Weiss RH. Does acute kidney injury from an ultramarathon increase the risk for greater subsequent injury? *Clin J Sport Med.* 2016; 26: 417-422.
15. Bell S, Ross VC, Zealley KA, et al. Management of post-operative acute kidney injury. *QJM.* 2017; 110: 695-700.
16. Mizota T, Yamamoto Y, Hamada M, et al. Intraoperative oliguria predicts acute kidney injury after major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2017; 119: 1127-1134.
17. Flamm SL, Wong F, Ahn J, Kamath PS. AGA Clinical practice update on the evaluation and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20: 2707-2716.
18. Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *J Nephrol.* 2018; 31: 351-359.
19. Moussa MD, Scolletta S, Fagnoul D, et al. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. *Crit Care.* 2015; 19: 250.
20. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1411-1423.
21. Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *J Nephrol.* 2018; 31: 351-359.
22. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015; 35: 96-107.
23. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20: 588-595.
24. Perner A, Prowle J, Joannidis M, et al. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 807-815.
25. Klein SJ, Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria in critically ill patients: a narrative review. *J Nephrol.* 2018; 31: 855-862.
26. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013; 17: R207.
27. Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 730-749.
28. Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, et al for the FSTS Group. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care.* 2018; 22: 101.
29. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2020; 3: e2019209.
30. Lehner GF, Forni LG, Joannidis M. Oliguria and biomarkers of acute kidney injury: star struck lovers or strangers in the night? *Nephron.* 2016; 134: 183-190.
31. Albert C, Zapf A, Haase M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76: 826-841.
32. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care.* 2016; 20: 299.
33. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J.* 2015; 7: 24.
34. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, et al. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société de réanimation de langue française (SRLF); Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP); Société française de néphrologie (SFN) (2016) Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016; 35: 151-165.
35. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 107-115.
36. Ostermann M, Straaten HM, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Crit Care.* 2015; 19:443.
37. Chen KP, Cavender S, Lee J, et al. Peripheral edema, central venous pressure, and risk of AKI in critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 602-608.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

38. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 589-596.
39. Joannidis M, Klein SJ, John S, et al. Prevention of acute kidney injury in critically ill patients: recommendations from the renal section of the DGIIN, OGIAIN and DIVI. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2018; 113: 358-369.
40. Renal Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1627-1638.
41. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al, AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016; 375: 122-133.