



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Οξεία Νεφρική Βλάβη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας:

Επιδημιολογία-Αίτια-Αντιμετώπιση

Μαρία Σαμαρά

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Μάιος, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

**TITLE: Acute Renal Injury in the Intensive Care Unit:
Epidemiology-Causes-Treatment**

Maria Samara

Examination committee:

- Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine/ Nephrology at University of Thessaly, Supervisor
- Eleftheriadis Theodoros, Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Associate Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, May, 2023

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης, έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περίληψη

Η Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) αποτελεί ένα συχνό κλινικό σύνδρομο, που ορίζεται από αύξηση της τιμής κρεατινίνης ορού και/ή μείωση της ωριαίας διούρησης, σύμφωνα με την ταξινόμηση KDIGO. Εμφανίζεται σε περίπου 10-15% των νοσηλευόμενων ασθενών και η επίπτωσή της στους ασθενείς στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας) ξεπερνά το 50%. Σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και με σοβαρές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές, ιδίως στους ασθενείς στη ΜΕΘ. Τα αίτια της διακρίνονται σε προνεφρικά, ενδονεφρικά και μετανεφρικά με επικρατέστερα τα προνεφρικά. Τα συνηθέστερα αίτια ONB στη ΜΕΘ είναι η ισχαιμία-επαναιμάτωση, η σήψη, η καρδιακή ανεπάρκεια, οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων και ουσιών. Για την έγκαιρη διάγνωσή της έχει σημειωθεί πρόοδος στην ανάπτυξη νέων βιοδεικτών προς αντικατάσταση ή συμπλήρωση της κρεατινίνης ορού. Εκτός από τα συντηρητικά μέτρα, πολύτιμο τρόπο αντιμετώπισης της ONB αποτελεί η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε ασθενείς στη ΜΕΘ, που εμφανίζουν αιμοδυναμική αστάθεια.

Λέξεις-Κλειδιά

Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB), Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), Κρεατινίνη, Ωριαία Διούρηση, KDIGO, Βιοδείκτες, Θεραπεία Υποκατάστασης της Νεφρικής Λειτουργίας, Συνεχής Φλεβοφλεβική Αιμοδιήθηση

Abstract

Acute Kidney Injury (AKI) is a common clinical syndrome, defined by an increase in serum creatinine and/or a decrease in urine output, according to the KDIGO classification. It occurs in approximately 10-15% of hospitalized patients and its incidence in ICU (Intensive Care Unit) patients exceeds 50%. It is associated with increased morbidity and mortality and with serious short- and long-term complications, especially in ICU patients. Its causes are distinguished into pre-renal, intra-renal and post-renal, with pre-renal being more prevalent. The most common causes of AKI in the ICU are ischemia-reperfusion, sepsis, heart failure, major surgeries, and the use of nephrotoxic drugs. For its early diagnosis, progress has been made in the development of new biomarkers to replace or supplement serum creatinine. In addition to conservative measures, renal replacement therapy is a significant way to treat AKI. Continuous Venovenous Hemofiltration (CVVHF) is the gold standard in ICU patients with hemodynamic instability.

Keywords

Acute Kidney Injury (AKI), Intensive Care Unit (ICU), Creatinine, Urine Output, KDIGO, Biomarkers, Renal Replacement Therapy, Continuous Venovenous Hemofiltration (CVVHF)

Πρόλογος- Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε το ακαδημαϊκό έτος 2022-2023 στα πλαίσια παρακολούθησης του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Δίπλωμα ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα» και ευχαριστώ θερμά όσους με βοήθησαν στην εκπόνησή της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ιωάννη Στεφανίδη, Καθηγητή Παθολογίας/ Νεφρολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την ευκαιρία που μου έδωσε να λάβω μέρος σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών, το οποίο με βοήθησε να εμπλουτίσω τις γνώσεις και τις δεξιότητές μου και να βρω κίνητρο να συνεχίσω την προσπάθειά μου για συνεχή εκπαίδευση και εξέλιξη κάτω από τις δύσκολες συνθήκες της πανδημίας COVID-19. Επίσης, τον ευχαριστώ πολύ για την βοήθεια και την καθοδήγησή που μου παρείχε κατά την εκπόνηση της εργασίας αυτής.

Θα επιθυμούσα να ευχαριστήσω θερμά την κα Ναρκησία Ζωρζ για τη βοήθεια, την κατανόηση, την υπομονή, την άμεση ανταπόκριση σε κάθε αίτημα και την ευγενική συμπεριφορά της.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη και τη συμπαράσταση που μου προσφέρει σε κάθε εγχείρημα, κάθε ευχάριστο, αλλά και κάθε δυσάρεστο γεγονός της ζωής μου.

Πίνακας Συμβόλων-Ακρονυμίων-Συντομογραφιών

α-MEA	αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
ΟΘΥΝΑ	Οξεία Θεραπεία Υποκατάστασης της Νεφρικής Λειτουργίας
ΟΝΑ	Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια
ΟΝΒ	Οξεία Νεφρική Βλάβη
ΟΝΕΒ	Οξεία Νεφρική Βλάβη
π.χ.	παραδείγματος χάρη
ΣΘΥΝΑ	Συνεχής Θεραπεία Υποκατάστασης της Νεφρικής Λειτουργίας
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος
ΧΝΝΤΣ	Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου
ADH	Anti-diuretic(Αντιδιουρητική) hormone(ορμόνη)
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ARF	Acute Renal Failure
ATP	Adenosine Triphosphate
CK	Creatinine(Κρεατινική) Kinase(Κινάση)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ESRD	End-Stage Renal Disease
GFR	Glomerular Filtration Rate
HELLP	Hemolysis Elevated Liver Enzymes and Low Platelets
IGFBP-7	Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KIM	Kidney Injury Molecule-1
L-FAB	Liver-Fatty Acid Binding
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAG	N-Acetyl-β-d-Glucosaminidase
NCEPOD	National Confidential Inquiry in Patient Outcome and Death

NGAL.....	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pRIFLE.....	pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, Esrd
RIFLE.....	Risk, Injury, Failure, Loss, Esrd
RRT	Renal Replacement Therapy
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TIMP2	Tissue Inhibitor Metalloproteinase 2

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	iv
Abstract.....	v
Πρόλογος-Ευχαριστίες.....	vi
Πίνακας Συμβόλων-Ακρωνυμίων-Συντομογραφιών	vii-viii
Πίνακας Περιεχομένων	ix
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	1-2
Κεφάλαιο 2: Ο Ορισμός και τα Στάδια της Οξείας Νεφρικής Βλάβης	3-11
Κεφάλαιο 3: Επιδημιολογία και Παράγοντες Κινδύνου.....	12-19
3.1 Επιδημιολογία	12-18
3.2 Παράγοντες Κινδύνου.....	18-19
Κεφάλαιο 4: Ανατομία και Φυσιολογία Νεφρού.....	20-23
4.1 Ανατομία Νεφρού	20-21
4.2 Φυσιολογία Νεφρού.....	21-23
Κεφάλαιο 5: Αίτια Οξείας Νεφρικής Βλάβης.....	24-35
5.1 Κατηγοριοποίηση Αιτιών και Παθοφυσιολογία της Οξείας Νεφρικής Βλάβης.....	24-28
5.2 Αίτια της Οξείας Νεφρικής Βλάβης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.....	28-35
Κεφάλαιο 6: Διάγνωση Οξείας Νεφρικής Βλάβης	36-44
Κεφάλαιο 7: Πρόγνωση Οξείας Νεφρικής Βλάβης.....	45-46
Κεφάλαιο 8: Αντιμετώπιση Οξείας Νεφρικής Βλάβης.....	47-59
8.1 Συντηρητικά Μέτρα Αντιμετώπισης της Οξείας Νεφρικής Βλάβης	47-48
8.2 Η Θεραπεία Υποκατάστασης της Νεφρικής Λειτουργίας	49-54
8.3 Χρόνος Έναρξης της Θεραπείας Υποκατάστασης της Νεφρικής Λειτουργίας.....	54-56
8.4 Αντιμετώπιση της Οξείας Νεφρικής Βλάβης σε Ασθενείς με COVID-19	57-59
Κεφάλαιο 9: Συμπεράσματα	60-61
Βιβλιογραφία	62-64

1.Εισαγωγή

Η Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) είναι μία κοινή και σοβαρή πάθηση, που απαντάται συχνά στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Ορίζεται ως μία αιφνίδια μείωση της νεφρικής λειτουργίας, που χαρακτηρίζεται από απότομη αύξηση της κρεατινίνης ορού και/ή μείωση της ωριαίας διούρησης και μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα μιας πληθώρας υποκείμενων παθολογικών καταστάσεων, όπως είναι η μείωση της αιμάτωσης των νεφρών, που επάγει την ισχαιμία τους, και η σήψη. Το πρόβλημα της ONB στη ΜΕΘ είναι πολύπλοκο και πολύπλευρο, καθώς αντικατοπτρίζει την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ μιας σειράς ποικίλων παραγόντων και φυσιολογικών-παθοφυσιολογικών διεργασιών. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ONB είναι μία συχνή επιπλοκή, με αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης έως και 50% σε ορισμένους πληθυσμούς ΜΕΘ.

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ONB στη ΜΕΘ είναι πολυάριθμοι και ποικίλοι. Κυμαίνονται από προϋπάρχουσες συννοσηρότητες και υποκείμενες χρόνιες παθήσεις έως τη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων και την έκθεση σε δυνητικά επιβλαβείς τοξίνες. Η παθοφυσιολογία της ONB στη ΜΕΘ είναι επίσης πολύπλοκη, αντικατοπτρίζοντας την αλληλεπίδραση πληθώρας παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της διαταραχής της νεφρικής αιμάτωσης. Η διάγνωση και η σταδιοποίηση της ONB περιλαμβάνει τη χρήση ποικίλων κλινικών και εργαστηριακών δεικτών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η κρεατινίνη ορού, η ωριαία διούρηση και διάφοροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης. Η διαχείριση της ONB στη ΜΕΘ είναι πολύπλευρη και περιλαμβάνει μια σειρά υποστηρικτικών μέτρων, συμπεριλαμβανομένης της αιμοδυναμικής βελτιστοποίησης, της διαχείρισης υγρών και της αποφυγής νεφροτοξικών φαρμάκων. Πολύτιμο τρόπο αντιμετώπισης της ONB στη ΜΕΘ αποτελεί η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να προσφέρει μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση της τρέχουσας κατάστασης των γνώσεων σχετικά με την επιδημιολογία, τα αίτια και τη διαχείριση της ONB στη ΜΕΘ. Η εργασία θα βασίζεται σε μια ενδελεχή βιβλιογραφική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και θα έχει ως στόχο τη σύνθεση των

ευρημάτων από ποικίλες πηγές, προκειμένου να παράσχει μια ευρεία και κατατοπιστική επισκόπηση του θέματος. Συνολικά, η παρούσα μελέτη στοχεύει να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες σε επαγγελματίες υγείας, ερευνητές και γενικότερα σε όσους ενδιαφέρονται για την ONB στη ΜΕΘ, την επιδημιολογία, τα αίτια και την αντιμετώπισή της.

2.Ο Ορισμός και τα Στάδια της Οξείας Νεφρικής Βλάβης

Ο όρος Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια (ONA, ARF=Acute Renal Failure), έχει εισαχθεί στη σύγχρονη ιατρική βιβλιογραφία από τον Horner W Smith το 1951 και κυριάρχησε για 50 τουλάχιστον χρόνια. Κατά τη διάρκεια των χρόνων αυτών, υπήρξαν περισσότεροι από 35 ορισμοί του συνδρόμου της ONA. Στους ορισμούς αυτούς κοινή είναι η φράση «ONA είναι η αιφνίδια έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), που επισημαίνεται από την αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού εντός ωρών ή ημερών». Επιπλέον, σε ορισμένους από τους ορισμούς, η πιο πάνω φράση συμπληρώνεται με την προσθήκη των λέξεων «με ή χωρίς ολιγουρία». Αυτό γιατί, σε σχέση με το ποσό των ούρων, η ONA διακρίνεται σε μη ολιγουρική (ούρα 24ωρου >480ml), ολιγουρική (ούρα 24ωρου ≤480ml) και ανουρική (ούρα 24ωρου <50ml). Οι διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των παλαιότερων ορισμών αφορούν κυρίως στο μέγεθος της αύξησης της τιμής της κρεατινίνης ορού.

Ένας τέτοιος ορισμός της ONA αναφέρει: «ONA είναι η αιφνίδια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, σε διάστημα 2 εβδομάδων ή λιγότερο, που επισημαίνεται από αύξηση της τιμής της κρεατινίνης $\geq 0,5$ mg/dl για ασθενείς με προηγούμενη βασική τιμή κρεατινίνης $\leq 2,5$ mg/dl ή αύξηση $> 20\%$ για ασθενείς με προηγούμενη βασική τιμή κρεατινίνης $> 2,5$ mg/dl». Παρά το ότι ορισμός αυτός είναι ικανοποιητικός στην καθημερινή ιατρική πράξη, δεν επιτρέπει την ταξινόμηση της βαρύτητας της ONA από ασθενή σε ασθενή. Επίσης, αν ο ασθενής έχει ολιγουρία ή ανουρία για διάστημα 6-7 ωρών, χωρίς τη σχετική αύξηση της τιμής της κρεατινίνης, ο πιο πάνω ορισμός της ONA δε μπορεί να τεκμηριωθεί. Επαπειλούμενη ONA (incipient ARF) ήταν ένας ορισμός που έχει χρησιμοποιηθεί από κάποιους όσον αφορά στην πιο πάνω κατάσταση.

Πλέον ο όρος ONA έχει αντικατασταθεί από τον όρο Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONEB, AKI= Acute Kidney Injury). Κύριοι λόγοι της αλλαγής της ονοματολογίας ήταν οι εξής:

- 1) Το γεγονός ότι η ONA δεν αφορά πάντοτε και σε κάθε περίπτωση στην ύπαρξη σημαντικού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας.
- 2) Το γεγονός ότι έστω και μικρή αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού φαίνεται να συνοδεύεται με αυξημένη θνησιμότητα.

3) Το γεγονός ότι η ONA οριζόταν με ποικίλους ορισμούς, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατόν να αξιολογηθούν σωστά ούτε και να συγκριθούν οι σχετικές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες.

4) Το γεγονός ότι η λέξη renal έχει λατινική ρίζα σε αντίθεση με τη λέξη kidney, που είναι Αγγλική και ως εκ τούτου περισσότερο κατανοητή στο ευρύ κοινό.

Η αλλαγή στην ονοματολογία συνοδεύτηκε και με την προσπάθεια δημιουργίας ενός πιο πρόσφορου ορισμού, προκειμένου αφενός να οριστεί και να ταξινομηθεί καλύτερα το σύνδρομο και αφετέρου με αυτόν τον τρόπο οι επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες να μπορούν να αναδείξουν την πραγματική εικόνα σχετικά με το μέγεθος του προβλήματος, τους τρόπους αντιμετώπισής του και την τελική έκβαση των ασθενών.

Οι προβληματισμοί στα θέματα ορισμού-ταξινόμησης, που ήταν γνωστοί στους νεφρολόγους, αναδείχθηκαν περισσότερο κατά τη συνεργασία των νεφρολόγων με τους εντατικολόγους. Έτσι, το 2004, μια ομάδα νεφρολόγων και εντατικολόγων (the Acute Dialysis Quality Initiative group) πρότεινε κριτήρια ορισμού και ταξινόμησης της ONEB σε πέντε (5) στάδια, με βάση ένα σύστημα κλίμακας, ανάλογα με την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας. Το σύστημα αυτό ονομάστηκε RIFLE (από τα αρχικά των λέξεων των σταδίων Risk= κίνδυνος, Injury= βλάβη, Failure= ανεπάρκεια, Loss= απώλεια (λειτουργίας) και ESRD= νεφρική νόσος τελικού σταδίου. Λίγα χρόνια μετά, το 2007, μια άλλη ομάδα εντατικολόγων και νεφρολόγων τροποποίησε μερικώς τα κριτήρια και τα στάδια του συστήματος RIFLE προκειμένου να γίνουν απλούστερα και περισσότερο προσιτά για κλινική χρήση. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του συστήματος AKIN (AKIN= Acute Kidney Injury Network), που ταξινομεί την ONEB σε 3 στάδια (Σόμπολος, 2013).

Η ταξινόμηση RIFLE, που απεικονίζεται στον πίνακα 1, βασίζεται στην τιμή της κρεατινίνης ορού και στην ωριαία διούρηση και περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες βαρύτητας ONB, οι οποίες είναι Risk= Κίνδυνος, Injury= Τραυματισμός, Failure= Ανεπάρκεια, ανάλογα με τις διακυμάνσεις στην τιμή της κρεατινίνης ορού ή/και στην ωριαία διούρηση. Επίσης, περιλαμβάνει δύο κατηγορίες εκβάσεων, οι οποίες είναι απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και νεφρική νόσος τελικού σταδίου. Ο ασθενής

πρέπει να ταξινομηθεί με βάση την τιμή της κρεατινίνης ορού και/ή την ωριαία διούρηση και να ληφθεί περισσότερο υπόψιν το κριτήριο, που οδηγεί στη χειρότερη κατηγορία ταξινόμησης (μέγιστο RIFLE). Για παράδειγμα, εάν ο ασθενής με βάση την ωριαία διούρηση είναι στην κατηγορία κινδύνου, αλλά με βάση την τιμή της κρεατινίνης ορού στην κατηγορία τραυματισμού, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το χειρότερο κριτήριο για την κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της ONB σε αυτόν τον ασθενή.

Το χρονικό πλαίσιο της διακύμανσης της τιμής κρεατινίνης ορού και/ή της ωριαίας διούρησης είναι σχετικό για τον ορισμό της ONB. Πιο συγκεκριμένα η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να είναι αιφνίδια (1-7 ημέρες) και να διατηρηθεί (να επιμένει >24 ώρες). Αυτός ο ορισμός μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί όταν είναι γνωστή η βασική τιμή της κρεατινίνης. Ωστόσο, σε σημαντικό αριθμό ασθενών η βασική τιμή της κρεατινίνης είναι άγνωστη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, εάν δεν υπάρχει ιστορικό ΧΝΝ (Χρόνιας Νεφρικής Νόσου), θα πρέπει να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την εξίσωση MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), υποθέτοντας ένα βασικό GFR της τάξης των 75 ml/min/1,73m² (Lopes era al., 2013).

Πίνακας 1. Σύστημα RIFLE

RIFLE		
	Κρεατινίνη Ορού	Ωριαία Διούρηση
RISK (R)	Αύξηση τιμής $\times 1,5$	$<0,5 \text{ ml/kg/h} \times 6\text{h}$
INJURY (I)	Αύξηση τιμής $\times 2$	$<0,5 \text{ ml/kg/h} \times 12\text{h}$
FAILURE (F)	Αύξηση τιμής $\times 3$ ή $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ επί προηγού- μενης τιμής $>4 \text{ mg/dl}$	$<0,3 \text{ ml/kg/h} \times 24\text{h}$ ή ανουρία $\times 12\text{h}$
LOSS (L)	Πλήρης απώλεια της νεφρικής λειτουργίας >4 εβδομάδες, αλλά <3 μήνες	
ESRD (E)	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (>3 μήνες)	

(Σόμπολος , Κ. (2013) Οξεία νεφρική βλάβη: ορισμός και στοιχεία επιδημιολογίας, *Ελληνική Νεφρολογία*, 25, 17-22 (σελ.18, πίνακας 1))

Το Σεπτέμβριο του 2005, σε μία συνάντηση στο Άμστερνταμ, προτάθηκε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης της ONB από την ομάδα εργασίας του AKIN, η οποία απαρτίζεται από νεφρολόγους, εντατικολόγους και άλλους ιατρούς, που ειδικεύονται στην ONB. Το σύστημα ταξινόμησης AKIN, το οποίο απεικονίζεται στον πίνακα 2, εκδόθηκε το Μάρτιο του 2007 και αποτελεί μια μεταγενέστερη εκδοχή του συστήματος RIFLE με ορισμένες τροποποιήσεις. Πιο συγκεκριμένα, η διάγνωση της ONB εξετάζεται μόνο μετά την επίτευξη επαρκούς ενυδάτωσης και αποκλεισμό ύπαρξης αποφρακτικής ουροπάθειας. Η ταξινόμηση AKIN βασίζεται μόνο στην τιμή της κρεατινίνης ορού και όχι σε αλλαγές στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Η βασική τιμή κρεατινίνης ορού δεν είναι απαραίτητη στην ταξινόμηση AKIN, ενώ

απαιτούνται τουλάχιστον δύο τιμές κρεατινίνης ορού, οι οποίες λαμβάνονται εντός χρονικού διαστήματος 48 ωρών.

Η ONB ορίζεται από την αιφνίδια μείωση (εντός 48 ωρών) της νεφρικής λειτουργίας, η οποία ορίζεται από μια αύξηση της απόλυτης τιμής της κρεατινίνης ορού τουλάχιστον κατά 0.3 mg/dl ή από μια ποσοστιαία αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ (1,5x βασική τιμή) ή με μείωση στην ωριαία διούρηση (τεκμηριωμένη ολιγουρία <0.5 ml/kg/h για περισσότερες από 6 ώρες). Το στάδιο 1 αντιστοιχεί στην κατηγορία κινδύνου, αλλά επίσης λαμβάνει υπόψιν την αύξηση της απόλυτης τιμής της κρεατινίνης ορού (0.3 mg/dl). Τα στάδια 2 και 3 αντιστοιχούν στις κατηγορίες τραυματισμού και ανεπάρκειας, αντίστοιχα. Το στάδιο 3 επίσης περιλαμβάνει τους ασθενείς που χρήζουν υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας ανεξάρτητα από το στάδιο (που ορίζεται από την τιμή της κρεατινίνης ορού και/ή την ωριαία διούρηση) στο οποίο βρίσκονται κατά την έναρξη της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Οι δύο κατηγορίες εκβάσεων (απώλεια νεφρικής λειτουργίας και νεφρική νόσος τελικού σταδίου αφαιρέθηκαν από την ταξινόμηση).

Έχει αποδειχθεί ότι τα συστήματα ταξινόμησης AKIN και RIFLE επέτρεψαν την ταυτοποίηση και τη διαστρωμάτωση της ONB σε μεγάλο ποσοστό νοσηλευόμενων ασθενών. Στην πραγματικότητα οι ασθενείς με ONB είχαν υψηλότερα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και οι επιζώντες από ONB ήταν πιο πιθανό να λαμβάνοντας εξιτήριο να μεταφερθούν σε μονάδα εκτεταμένης φροντίδας. Η ταξινόμηση AKIN θεωρητικά θα μπορούσε να βελτιώσει την ευαισθησία και την ειδικότητα των κριτηρίων RIFLE, αν και τα πλεονεκτήματα των τροποποιήσεων των κριτηρίων RIFLE δεν έχουν αποδειχθεί. Στην πραγματικότητα η ταξινόμηση AKIN σε σύγκριση με την ταξινόμηση RIFLE αν και επέτρεψε την αναγνώριση περισσότερων ασθενών με ONB, δεν εμφάνισε καλύτερη προγνωστική οξύτητα σε ό, τι αφορά την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (Lopes et al., 2013).

Πίνακας 2. Σύστημα AKIN

AKIN		
	Κρεατινίνη Ορού	Ωριαία Διούρηση
ΣΤΑΔΙΟ 1	Αύξηση τιμής $\geq 0,3$ mg/dl, εντός 48ώρου ή Αύξηση $\times 1,5-2,0$ (150-199%)	$<0,5$ ml/kg/h $\times 6h$
ΣΤΑΔΙΟ 2	Αύξηση τιμής $\times 2-2,9$ (200-299%)	$<0,5$ ml/kg/h $\times 12h$
ΣΤΑΔΙΟ 3	Αύξηση τιμής $\times 3$ (300%) ή $\geq 0,5$ mg/dl επί προηγούμενης τιμής >4 mg/dl ή διενέργεια θεραπείας υποκατάστασης	$<0,3$ ml/kg/h $\times 24h$ ή ανουρία $\times 12h$

(Σόμπολος, Κ. (2013) Οξεία νεφρική βλάβη: ορισμός και στοιχεία επιδημιολογίας, *Ελληνική Νεφρολογία*, 25, 17-22 (σελ. 19, πίνακας 2))

Όπως φαίνεται από τους πίνακες 1 και 2, τα δύο τελευταία στάδια ταξινόμησης κατά RIFLE (Loss και ESRD), τα οποία αφορούν σε πλήρη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας για περισσότερο από ένα μήνα -κριτήριο Loss- και μετάπτωση σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας-κριτήριο ESRD- έχουν ενσωματωθεί στο στάδιο 3 του συστήματος AKIN. Επίσης, τα 2 συστήματα χρησιμοποιούν τα ίδια απολύτως κριτήρια όσον αφορά στην ταξινόμηση σε στάδια με βάση το ποσό ωριαίας διούρησης (Σόμπολος, 2013).

Η ONB είναι συνήθης, επιβλαβής, αλλά και θεραπεύσιμη. Ακόμη και μια μικρή οξεία μείωση στη νεφρική λειτουργία έχει δυσμενή πρόγνωση. Η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία της ONB μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα. Δύο παρόμοιοι ορισμοί, που βασίζονται στην τιμή της κρεατινίνης ορού και την ωριαία διούρηση (RIFLE και AKIN)

έχουν προταθεί και επικυρωθεί. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για έναν ενιαίο ορισμό για την κλινική πράξη, την έρευνα και τη δημόσια υγεία. Τον Μάρτιο του 2012 δημοσιεύτηκαν οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την ONB από την KDIGO. Η ONB ορίζεται και σταδιοποιείται κατά KDIGO, ανάλογα με τη βαρύτητά της, σύμφωνα με τα κριτήρια, που περιγράφονται στον πίνακα 3. Η ONB κατά KDIGO ορίζεται ως αύξηση της τιμής κρεατινίνης ορού κατά 0.3 mg/dl ($\times 26.5 \mu\text{mol/l}$) εντός 48 ωρών ή αύξηση της τιμής κρεατινίνης ορού $\times 1.5$ φορές της βασικής της τιμής, η οποία είναι γνωστή ή εικάζεται ότι συνέβη μέσα στις προηγούμενες 7 ημέρες ή ωριαία διούρηση $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ για 6 ώρες (στάδιο 1). Το στάδιο 2 περιλαμβάνει αύξηση της βασικής τιμής της κρεατινίνης ορού κατά 2-2.9 φορές σε 7 ημέρες ή ωριαία διούρηση $< 0.5 \text{ ml/kg}$ για > 12 ώρες. Το στάδιο 3 αφορά σε αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού κατά 3 φορές ή κρεατινίνη ορού $\geq 4 \text{ mg/dl}$ με οξεία αύξηση $\geq 0.5 \text{ mg/dl}$ ή ένταξη σε αιμοκάθαρση ή ωριαία διούρηση $< 0.3 \text{ kg/h}$ για 24 ώρες ή ανουρία για > 12 ώρες. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η αιτία της ONB θα πρέπει να καθορίζεται όποτε αυτό καθίσταται δυνατό (KDIGO, 2012).

Πίνακας 3. Σύστημα KDIGO

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$) increase	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to $\geq 4.0 \text{ mg/dl}$ ($\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to $< 35 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	$< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

(KDIGO. (2012) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int., 2, 1-138 (page 19, table 2))

Η ONB αποτελεί ένα συχνό σύνδρομο, που σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα. Ένας τυποποιημένος ορισμός είναι σημαντικός για τη διευκόλυνση της κλινικής φροντίδας και έρευνας. Ο ορισμός της ONB εξελίχθηκε γρήγορα από το 2004, με την εισαγωγή των συστημάτων ταξινόμησης RIFLE, AKIN και KDIGO. Το σύστημα RIFLE τροποποιήθηκε για χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό (pRIFLE). Μικρή αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης ορού συνδέεται ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα και ως εκ τούτου η τιμή της κρεατινίνης ενσωματώνεται στον τρέχοντα ορισμό της ONB. Ο ορισμός της ONB κατά KDIGO συνένωσε κριτήρια από τα συστήματα RIFLE και AKIN. Άλλωστε, σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση έχει διαπιστωθεί ότι οι ορισμοί της ONB με τα κριτήρια RIFLE και AKIN δε διαφέρουν σημαντικά ως προς την απόδοσή τους. Οι προσπάθειες για την τυποποίηση του ορισμού της ONB αποτελούν σημαντική πρόοδο. Βέβαια, αυτά τα τυποποιημένα κριτήρια για τον ορισμό της ONB θα πρέπει να εφαρμόζονται από το προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης στην καθ' ημέρα κλινική πράξη (Thomas et al., 2015).

Ο όρος οξεία νεφρική βλάβη (ONB), υποδηλώνει την παρουσία μιας αιφνίδιας λειτουργικής ή δομικής βλάβης των νεφρών, η οποία εκδηλώνεται εντός χρονικού διαστήματος 48 ωρών. Η αύξηση της τιμής της κρεατινίνης στον ορό, η μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και η μείωση της ποσότητας των ούρων συμπεριλαμβάνονται στα κριτήρια της ONB με βάση τους διάφορους ορισμούς, που χρησιμοποιούνται. Στην οξεία νεφρική βλάβη συμβαίνει συσσώρευση των αζωτούχων προϊόντων του μεταβολισμού και διαταραχές του ισοζυγίου ύδατος, ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας (Γούμενος, 2021).

Η ONB αποτελεί μία από τις πολλές συνθήκες που επηρεάζουν τη νεφρική δομή και λειτουργία. Ορίζεται ως μία απότομη μείωση στη νεφρική λειτουργία, που περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε ONA. Είναι ένα ευρύ κλινικό σύνδρομο, που περιλαμβάνει ποικίλες αιτίες, συμπεριλαμβανομένων συγκεκριμένων νεφρικών παθήσεων (π.χ. οξεία διάμεση νεφρίτιδα, οξείες σπειραματικές και νεφρικές αγγειακές παθήσεις), μη ειδικές καταστάσεις (π.χ. ισχαιμία, τοξικό τραυματισμό) καθώς και

εξωνεφρική παθολογία (π.χ. προνεφρική αζωθαιμία και οξεία μετάνεφρική αποφρακτική νεφροπάθεια). Περισσότερες από μία από αυτές τις παθήσεις ενδέχεται να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή.

Το πιο σημαντικό είναι ότι επιδημιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι ακόμη και ήπια, αναστρέψιμη ONB έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες, μεταξύ των οποίων αυξημένος κίνδυνος θανάτου. Ως εκ τούτου, η ONB μπορεί να θεωρηθεί περισσότερο ως οξεία πνευμονική βλάβη ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Επιπροσθέτως, επειδή οι κλινικές εκδηλώσεις και οι συνέπειες της ONB μπορεί να είναι αρκετά παρόμοιες (ακόμη και δυσδιάκριτες) ανεξάρτητα από το αν η αιτιολογία της είναι κυρίως εντός του νεφρού ή από εξωτερικές πιέσεις στο νεφρό, το σύνδρομο της ONB περιλαμβάνει και την άμεση βλάβη του νεφρού όπως επίσης και την οξεία επιδείνωση της λειτουργίας του (KDIGO, 2012).

3.Επιδημιολογία και Παράγοντες Κινδύνου

3.1 Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης της οξείας νεφρικής βλάβης στο γενικό πληθυσμό είναι μόλις 1%, αλλά παρατηρείται περίπου στο 5 έως 7% των ασθενών, που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο και στο 30% των ασθενών, που εισάγονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς συνήθως είναι ασυμπτωματική και η διάγνωσή της τίθεται από την προοδευτική αύξηση της τιμής της κρεατινίνης στον ορό κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν αναστρέψιμη βλάβη, αλλά υπάρχει και το ενδεχόμενο μόνιμης βλάβης, που θα οδηγήσει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η οξεία νεφρική βλάβη συνοδεύεται από σημαντική ενδονοσοκομειακή νοσηρότητα και θνητότητα, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 30 και 60% και σχετίζεται με το αίτιο της βλάβης, την ηλικία, την κλινική κατάσταση του ασθενούς και την παρουσία ή μη ανεπάρκειας και άλλων οργάνων. Υψηλότερα ποσοστά θνητότητας παρατηρούνται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, που παρουσιάζουν οξεία νεφρική βλάβη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Γούμενος, 2021).

Η ONB απαντάται συχνά και σχετίζεται με ποικίλα αίτια και παθοφυσιολογικές διεργασίες, που οδηγούν σε μειωμένη νεφρική λειτουργία. Εκτός από την αδυναμία αποβολής των άχρηστων ουσιών του μεταβολισμού, την επηρεασμένη ομοιόσταση ηλεκτρολυτών και τις μεταβολές στις συγκεντρώσεις των φαρμάκων, η ONB επάγει μια γενικευμένη φλεγμονώδη απόκριση, η οποία επηρεάζει και τα απομακρυσμένα όργανα. Οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της ONB κυμαίνονται από κάτω του 1% έως 66%. Οι παραλλαγές αυτές μπορούν να αποδοθούν όχι μόνο στις πληθυσμιακές διαφορές αλλά και στην ασυνεπή χρήση τυποποιημένων κριτηρίων ταξινόμησης της ONB.

Η αιτιολογία και η επίπτωση της ONB επίσης διαφέρουν μεταξύ χωρών υψηλού και χαμηλού έως μεσαίου εισοδήματος. Πιο συγκεκριμένα, οι χώρες υψηλού εισοδήματος εμφανίζουν χαμηλότερη επίπτωση της ONB σε σχέση με τις χώρες χαμηλού έως μεσαίου εισοδήματος, στις οποίες το μολυσμένο νερό και οι ενδημικές ασθένειες, όπως η ελονοσία, συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της ONB στις χώρες αυτές. Τα αποτελέσματα της ONB είναι παρόμοια ή πιο σοβαρά από αυτά των ασθενών

σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Η μη βέλτιστη έγκαιρη αναγνώριση και φροντίδα των ασθενών με ONB εμποδίζει την ανάρρωσή τους και οδηγεί σε υψηλή θνησιμότητα, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για βελτίωση της ανίχνευσης και διάγνωσης της ONB καθώς και για προσπάθειες παροχής βελτιωμένης φροντίδας στους ασθενείς αυτούς (Hoste et al., 2018).

Η ONB αποτελεί ένα ευρέως διαδεδομένο πρόβλημα, που έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας. Σημαντικά στοιχεία δείχνουν ότι η επίπτωση της ONB αυξάνεται ταχέως, ιδιαίτερα μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με οξεία νόσο και εκείνων, που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση. Αυτή η αύξηση μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην καλύτερη αναγνώριση και εξακρίβωση της ONB, στα διοικητικά δεδομένα και στη μεγαλύτερη ευαισθησία των συστημάτων διάγνωσης και ταξινόμησής της. Άλλα αίτια είναι η γήρανση του πληθυσμού, η αυξημένη επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος και οι χαρακτηριζόμενοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, όπως η σήψη, η χορήγηση σκιαγραφικών μέσων και η έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες.

Οι επιπτώσεις της ONB είναι σοβαρές και χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης θνησιμότητας, επίπτωσης Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN) και επιταχυνόμενης εξέλιξης σε Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (XNNTΣ). Η θνησιμότητα που σχετίζεται με την ONB μειώνεται, αλλά παραμένει απαράδεκτα υψηλή. Επιπλέον, καθώς αυξάνεται η επίπτωση της ONB, αυξάνεται και ο απόλυτος αριθμός των ασθενών, που πεθαίνουν λόγω της διαταραχής αυτής. Οι επιζώντες της ONB, κυρίως όσοι παραμένουν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, συχνά έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής και χρήζουν μακροχρόνιων νοσηλειών, εισαγωγών στις μονάδες εντατικής θεραπείας και πολλαπλών νοσηλειών (Rewa et al., 2014).

Η ONB καθίσταται μία από τις πιο συχνές σοβαρές επιπλοκές, που αφορά όλους τους ασθενείς που εισάγονται στα νοσοκομεία, με τη συχνότητά της να αυξάνεται μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων που βρίσκονται στη ΜΕΘ. Παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στην τεχνολογία εντατικής θεραπείας και αιμοκάθαρσης, η ONB σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης θνησιμότητας,

παρατεταμένης παραμονής στο νοσοκομείο και εξάρτησης από αιμοκάθαρση. Αυτοί οι κίνδυνοι είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού ONB, που απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Shigeo et al., 2018).

Η συνολική επίπτωση της ONB σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ κυμαίνεται από 20% έως 50% και η θνησιμότητά της μπορεί να υπερβαίνει το 50%. Η χαμηλότερη επίπτωση της ONB παρατηρείται σε ασθενείς, που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση (εξαιρείται η μεταμόσχευση ήπατος), ενώ η υψηλότερη επίπτωση εμφανίζεται σε ασθενείς με σήψη (Case et al., 2013).

Η επίπτωση και ο επιπολασμός (incidence and prevalence) της ONA έχουν εκτιμηθεί κατά το παρελθόν σε δύο διαφορετικά επίπεδα: στην κοινότητα και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο. Στο επίπεδο της νοσηλείας στο νοσοκομείο τα επιδημιολογικά δεδομένα της ONA διαφέρουν ανάλογα με το τμήμα, που νοσηλεύεται ο ασθενής. Το κύριο πρόβλημα όλων των σχετικών επιδημιολογικών και κλινικών μελετών υπήρξε η χρησιμοποίηση διαφορετικών ορισμών του συνδρόμου στις διάφορες μελέτες.

Μελέτες του παρελθόντος αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της ONA στην κοινότητα ανέρχεται περίπου στο 1%, ενώ ο αντίστοιχος στο σύνολο των ασθενών που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο, κυμαίνεται από 5% έως 7%. Η επίπτωση της ONA σε παλαιότερες μελέτες από την Αγγλία φαίνεται να ανέρχεται σε 172 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού/έτος, ενώ, σε πιο πρόσφατες, σε 486 έως 630 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού/έτος. Δεδομένου ότι η καταγραφή των επιδημιολογικών και κλινικών στοιχείων εξαρτώνται από τον ορισμό της ONA, η χρήση του σύγχρονου ορισμού και η ταξινόμηση της ONEB σε στάδια έχει αλλάξει και τα δεδομένα τέτοιων μελετών. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη, με βάση το σύστημα RIFLE, σε μια περιοχή της Σκωτίας με πληθυσμό 523.390 κατοίκους αναφέρεται επίπτωση ONEB 2147 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο πληθυσμού/έτος. Από αυτές, οι 336 περιπτώσεις, αφορούσαν την επίπτωση ONEB επί εδάφους ΧΝΝ. Η διάμεση ηλικία στον πληθυσμό της περιοχής αυτής κατά την εμφάνιση ONEB ήταν τα 76 χρόνια, ενώ η σήψη ήταν η κυριότερη αιτία ONEB των ασθενών της μελέτης με ποσοστό 47% (Σόμπολος, 2013).

Στην Αμερική πραγματοποιήθηκε μελέτη, που είχε ως σκοπό να προσδιορίσει την επίπτωση της ONB και τη σχέση της με τη θνησιμότητα μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών. Μεταξύ των 19.249 νοσηλευόμενων, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, η επίπτωση της ONB ήταν 22.7%. Οι ηλικιωμένοι, οι έγχρωμοι και οι ασθενείς με ΧΝΝ ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν ONB. Η ONB παρουσιάστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με παθήσεις του κυκλοφορικού (25.4%) και ασθενείς με λοιμώξεις (16.4%). Αξίζει να αναφερθεί ότι η ONB συσχετίστηκε ανεξάρτητα με ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίστηκε σε περισσότερους από 1 στους 5 νοσηλευόμενους (που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη) και συσχετίστηκε με τετραπλάσια πιθανότητα θανάτου (Wang et al., 2012).

Τα τελευταία χρόνια φαίνεται να υπάρχει αύξηση στην επίπτωση της ONA-ONEB τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομείο. Οι πιθανότεροι λόγοι γι' αυτό είναι η αύξηση των ηλικιωμένων στο γενικό πληθυσμό, η συχνότερη έκθεση των ηλικιωμένων ατόμων-ασθενών σε καταστάσεις, που προκαλούν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ONEB (φάρμακα, σκιαγραφικές ουσίες, περίπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις, κ.ά.), αλλά και η καταγραφή στις μελέτες των τελευταίων ετών, περιπτώσεων με μικρότερη αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού, όπως υποδεικνύεται πλέον στον ορισμό της ONEB. Συγχρόνως όμως φαίνεται να υπάρχει και ελάττωση στη θνησιμότητα της ONEB, ακόμη και στις περιπτώσεις, που απαιτείται υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Η εμφάνιση ONA στη ΜΕΘ έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 5-30%. Στο θέμα αυτό, σημαντική επιδημιολογική μελέτη υπήρξε η μελέτη BEST Kidney, μια πολυκεντρική μελέτη σε 54 ΜΕΘ, 23 διαφορετικών χωρών, με 29.629 ασθενείς. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, ο επιπολασμός της ONA ανέρχεται σε 1.4-25.9%, ενώ η διενέργεια θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αφορά το 4.9% των ασθενών. Μια άλλη μελέτη σε 5 ΜΕΘ των ΗΠΑ με 618 ασθενείς, η μελέτη PICARD, αναφέρει διενέργεια θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στο 64% των ασθενών. Τα αντιφατικά αυτά ευρήματα των πιο πάνω μελετών είναι ενδεικτικά της διαφοράς που προκύπτει όταν στις μελέτες ακολουθούνται διαφορετικοί ορισμοί του συνδρόμου. Δε χρειάζεται φυσικά να τονιστεί και η τεράστια διαφορά στον αριθμό των ασθενών που έλαβαν μέρος στις πιο πάνω μελέτες. Ωστόσο, οι δύο αυτές μελέτες έχουν και κοινά

σημεία. Και στις δύο, οι περισσότεροι ασθενείς, που χρειάστηκαν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στις ΜΕΘ, είχαν πολυοργανική ανεπάρκεια, ενώ η σήψη ήταν το κυριότερο αίτιο ONEB σε ποσοστό περίπου 50%.

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, σε πληθυσμό ασθενών που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ, χρησιμοποιώντας τους ορισμούς του συστήματος RIFLE, διατυπώνουν τη θέση ότι το ποσοστό των ασθενών με ONEB στη ΜΕΘ είναι αρκετά υψηλότερο, σε σχέση με αυτό που υπολογιζόταν κατά το παρελθόν, ανερχόμενο μέχρι και το 70% (μέση τιμή 35%). Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η στη ΜΕΘ το ποσοστό των ασθενών με ONEB βαίνει σταδιακά ελαττούμενο από το στάδιο RISK προς τα υπόλοιπα, σε αντίθεση με τη θνησιμότητα των ασθενών που φαίνεται να βαίνει αυξανόμενη ανάλογα με το στάδιο. Η θνησιμότητα των ασθενών με ONEB στη ΜΕΘ είναι αυξημένη σε σχέση με την αντίστοιχη των ασθενών που δεν εμφανίζουν ONEB, ενώ για όσους υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στη ΜΕΘ, η θνησιμότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη (50-80%), εξαρτώμενη από την αιτία της νόσου και τη συννοσηρότητα. Τέλος, η θνησιμότητα των ασθενών που εμφάνισαν επεισόδιο ONEB στη ΜΕΘ, αλλά εξήλθαν τελικά του νοσοκομείου φαίνεται να είναι αυξημένη κατά τον πρώτο τουλάχιστον χρόνο μετά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ.

Μετά από ένα επεισόδιο ONEB από τους ασθενείς που θα επιβιώσουν και θα εξέλθουν του νοσοκομείου, οι περισσότεροι (>70%) επανακτούν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το χρονικό διάστημα για την ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες και δεν είναι συνήθως βραχύ. Ορισμένοι (5-10% περίπου), παραμένουν σε τελικό στάδιο XNN και χρειάζονται χρόνια θεραπεία υποκατάστασης, ενώ οι υπόλοιποι εμφανίζουν XNN ποικίλων σταδίων. Υπολογίζεται ότι το 25% περίπου από το ποσοστό της ετήσιας αύξησης της επίπτωσης της XNN, αφορά σε περιπτώσεις που έχουν εμφανίσει προηγούμενο επεισόδιο ONB. Για όλα τα παραπάνω, ωστόσο, οι περισσότερες από τις υπάρχουσες αναδρομικές κυρίως επιδημιολογικές μελέτες δε θεωρούνται ικανοποιητικές, δεδομένου ότι οι ορισμοί, η ταξινόμηση σταδίων και η στρατολόγηση ομάδων ασθενών δεν είχαν σχεδιαστεί ή δεν μπορούσαν να σχεδιαστούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Η διεξαγωγή προοπτικών μελετών, που

έχουν ήδη αρχίσει να δρομολογούνται, ίσως δώσει πληρέστερες απαντήσεις (Σόμπολος, 2013).

Η ONB έχει αναφερθεί σε έως και 25% των βαρέως πασχόντων ασθενών με λοίμωξη από SARS-COV-2, ειδικά σε εκείνους με υποκείμενα νοσήματα. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών, η ONB σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, ειδικά όταν απαιτείται θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Σύμφωνα με αποτελέσματα πρόσφατων μελετών, η μέση επίπτωση της ONB κατά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο είναι 11% (8-17%) συνολικά, με υψηλότερη επίπτωση στους βαρέως πάσχοντες (23% (14-35%)). Αξίζει να σημειωθεί ότι σχεδόν στο 5% των βαρέως πασχόντων ασθενών χρησιμοποιήθηκε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι η πραγματική συχνότητα εμφάνισης ONB, ιδίως στη ΜΕΘ, παραμένει αβέβαιη και μπορεί να υποεκτιμηθεί λόγω του αναδρομικού σχεδιασμού των μελετών και της έλλειψης σαφών ορισμών της ONB στις περισσότερες μελέτες. Αν και αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τον ορισμό ONB κατά KDIGO, καμία από αυτές δεν έχει αναφέρει στάδια ONB.

Σε μία μελέτη κοορτής 99 βαρέως πασχόντων ασθενών με σοβαρή λοίμωξη από SARS-CoV-2, 42 ασθενείς (42.9%) ανέπτυξαν ONB και μεταξύ αυτών 32 (74.4 %) σοβαρή ONB (στάδιο III κατά KDIGO) και 13 ασθενείς (13.4%) υπεβλήθησαν σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι αποκλίσεις μεταξύ των μελετών θα μπορούσαν να αποδοθούν σε άλλους παράγοντες όπως η φυλή, τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (συννοσηρότητες, κάπνισμα), η σοβαρότητα της νόσου και οι διαφορές στη διαχείριση των υγρών και της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς, στη χρήση αερισμού και φαρμάκων.

Σε ό,τι αφορά το χρόνο εμφάνισης της ONB, μόνο τέσσερις μελέτες ανέφεραν εμφάνισή της κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο με επίπτωση που κυμαίνεται από 1% έως 29%. Στις περισσότερες μελέτες, η ONB αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, με μέσο όρο εμφάνισης 5 έως 9 ημέρες μετά την εισαγωγή. Αναπτύχθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με τη μεγαλύτερη βαρύτητα νόσου (ιδίως σε σοβαρό ARDS, που απαιτεί επεμβατικό μηχανικό αερισμό) και σε υπερήλικες ασθενείς με συννοσηρότητες όπως αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη. Συμπερασματικά, η ONB επικρατεί

σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2, γεγονός που σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση (Gabbare et al., 2020).

3.2 Παράγοντες Κινδύνου

Το 2009, η NCEPOD (National Confidential in Patient Outcome and Death) εντόπισε σημαντικές ελλείψεις στη διαχείριση της ONB σε νοσοκομεία στο Ηνωμένο Βασίλειο. Πολλά σφάλματα προέκυψαν από την αδυναμία αναγνώρισης των ασθενών με ONB και εκείνων με κίνδυνο να αναπτύξουν ONB. Επί του παρόντος δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτή αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για τον εντοπισμό τέτοιων ασθενών κατά την εισαγωγή σε μονάδες οξείας ιατρικής. Πραγματοποιήθηκε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης σε μονάδες οξείας ιατρικής 10 νοσοκομείων στην Αγγλία και τη Σκωτία για να καθοριστούν οι παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με την ONB και να αξιολογηθεί η ποιότητα της περίθαλψης. Συλλέχθηκαν δεδομένα για διαδοχικές οξείες ιατρικές εισαγωγές σε δύο ξεχωριστές περιόδους διάρκειας 24 ωρών. Η ONB ήταν παρούσα σε 55/316 (17.7%) των ασθενών με σήψη, υποογκαιμία, ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη, που προσδιορίστηκαν ως οι κύριοι παράγοντες κινδύνου.

Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα λάμβαναν δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα κατά τη στιγμή της εισαγωγής. Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης νεφροτοξικών φαρμάκων και της παρουσίας ONB στην κοινότητα, αν και υπήρχε μια τάση προς συσχέτιση σε ασθενείς, που είχαν υποογκαιμία. Οι φαρμακολογικές επιδράσεις φαρμάκων όπως οι α-MEA (αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης) και τα διουρητικά υποδηλώνουν ότι είναι πιθανό να αυξήσουν τον κίνδυνο για ONB κατά τη διάρκεια παροδικών νόσων και αυτή η αλληλεπίδραση παρατηρείται συνήθως στην κλινική πράξη. Ωστόσο, αυτή η μελέτη φαίνεται ότι δεν ήταν επαρκής για τον εντοπισμό αυτής της συσχέτισης. Επίσης, είναι αξιοσημείωτο ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών, που ανέπτυξαν ONB στο νοσοκομείο εντός 72 ωρών από την εισαγωγή λάμβαναν νεφροτοξικά φάρμακα. Ο αριθμοί ήταν πολύ μικροί για να επιτρέψουν τη στατιστική ανάλυση, αλλά 8 από τους 11 ασθενείς με ONB στο νοσοκομείο ήταν ηλικιωμένοι και λάμβαναν νεφροτοξικά

φάρμακα, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η ομάδα μπορεί να διατρέχει ιδιαίτερο κίνδυνο (Finlay et al., 2013).

4.Ανατομία και Φυσιολογία Νεφρού

4.1 Ανατομία Νεφρού

Οι νεφροί αποτελούν ζεύγος οργάνων, τα οποία εντοπίζονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης. Εκτείνονται από το 12^ο θωρακικό έως τον 3^ο οσφυϊκό σπόνδυλο. Στους ενήλικες κάθε νεφρός ζυγίζει 115-117 γραμμάρια (ο αριστερός νεφρός είναι ελαφρά μεγαλύτερος από το δεξί) και έχει μήκος 11 εκατοστά, πλάτος 6 εκατοστά και πάχος 3 εκατοστά και περιβάλλεται από μια σκληρή ινοελαστική κάψα και περινεφρικό λίπος (Μαυροματίδης, 2017).

Στο έσω χείλος του κάθε νεφρού υπάρχει μία εσοχή, δια της οποίας διέρχεται η νεφρική αρτηρία, η νεφρική φλέβα και τα νεύρα. Επίσης, στην εσοχή αυτή εντοπίζεται η νεφρική πύελος με τον ουρητήρα. Σε επιμήκη τομή του νεφρού διακρίνονται δύο περιοχές, η εξωτερική φλοιώδης μοίρα (φλοιός) πάχους περίπου ενός εκατοστού και η εσωτερική μυελώδης μοίρα (μυελός). Ο φλοιός και ο μυελός αποτελούνται από νεφρώνες (δομική και λειτουργική μονάδα νεφρού), αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα. Ο μυελός χωρίζεται σε 8-18 ραβδωτούς κωνικούς σχηματισμούς, τις νεφρικές πυραμίδες. Η βάση κάθε πυραμίδας εντοπίζεται στη φλοιομυελική συμβολή και η κορυφή της εκτείνεται προς τη νεφρική πύελο σχηματίζοντας μια θηλή, η οποία βρίσκεται μέσα σε έναν κάλυκα. Μεταξύ των πυραμίδων, εκτείνονται περιοχές του φλοιού, που ονομάζονται στήλες του Bertini (Μαυροματίδης, 2017· Γούμενος, 2021).

Η νεφρική πύελος παριστάνει το ανώτερο διατεταμένο τμήμα του ουρητήρα, το οποίο μεταφέρει τα ούρα στην ουροδόχο κύστη. Στους ανθρώπινους νεφρούς, η πύελος χωρίζεται σε 2-3 ανοιχτούς υποδοχείς, τους μείζονες κάλυκες. Κάθε μείζων κάλυκας εκτείνεται από τη νεφρική πύελο προς το νεφρικό παρέγχυμα και χωρίζεται σε ελάσσονες κάλυκες, οι οποίοι περιβάλλουν τις νεφρικές θηλές και συλλέγουν τα ούρα από αυτές. Το τοίχωμα των καλύκων και των ουρητήρων περιέχει λείες μυϊκές ίνες, οι οποίες συστέλλονται με σκοπό την προώθηση των ούρων στην ουροδόχο κύστη (Μαυροματίδης, 2017).

Οι νεφρώνες, αποτελούν την ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού και ανέρχονται σε 2.000.000 περίπου. Κάθε νεφρώνας αποτελείται από το αγγειώδες

σπείραμα, τα αγγεία και το αποχετευτικό σύστημα (ουροφόρα σωληνάρια). Το σπείραμα σχηματίζεται από τις αγκύλες των τριχοειδών, τα ποδοκύτταρα και τη βασική μεμβράνη. Περιβάλλεται από επιθήλιο το οποίο σχηματίζει την κάψα του Bowman. Τα ουροφόρα σωληνάρια αποτελούνται από τροποποιημένα επιθηλιακά κύτταρα και έχουν διαφορετικά ονόματα, ανάλογα με τη θέση τους, διαχωριζόμενα από δομικές διαφορές που υπάρχουν μεταξύ τους. Το σωληναριακό σύστημα αποτελείται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο και το αθροιστικό σωληνάριο.

Η παρασπειραματική συσκευή εντοπίζεται στον αγγειακό πόλο του σπειράματος και απαρτίζεται από την πυκνή κηλίδα (επιθηλιακά κύτταρα του τέλους του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle) , το προσαγωγό αρτηρίδιο, το απαγωγό αρτηρίδιο και το εκτός του σπειράματος τμήμα του μεσαγγείου. Ρυθμίζει τη σωληναριακή ροή και μπορεί να μεταβάλλει την πίεση στο προσαγωγό αρτηρίδιο, ενώ επίσης μπορεί και απελευθερώνει ρενίνη, δύο λειτουργίες που οδηγούν σε μεταβολές του σπειραματικού διηθήματος (Μαυροματίδης, 2017·Γούμενος, 2021).

4.2 Φυσιολογία Νεφρού

Οι κυριότερες φυσιολογικές λειτουργίες του νεφρού είναι οι εξής:

- 1) Η αποβολή προϊόντων του καταβολισμού (κυρίως των λευκωμάτων) και εξωγενών ουσιών (π.χ. φαρμάκων)
- 2) Η διατήρηση της ομοιόστασης ύδατος, ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας
- 3) Η παραγωγή και η έκκριση ορμονών όπως η ευθροποιητίνη, η ρενίνη, οι προσταγλανδίνες και η ενεργός βιταμίνη D (1,25 Διυδροξυχοληκαλσιφερόλη)
- 4) Η συμμετοχή στον καταβολισμό των πεπτιδίων (ιδίως των πεπτιδικών ορμονών) και τη νεογλυκογένεση

Οι δύο πρώτες από τις ανωτέρω λειτουργίες είναι οι κυριότερες και συνιστούν τη νεφρική απέκκριση, η οποία επιτελείται από τους νεφρώνες. Ο κάθε νεφρώνας αποτελείται από το αγγειώδες σπείραμα και τα ουροφόρα σωληνάρια: εγγύς

εσπειραμένο, αγκύλη του Henle, άπω εσπειραμένο και αθροιστικά σωληνάκια. Το σπείραμα συμμετέχει στη λειτουργία της απέκκρισης με τη σπειραματική διήθηση, ενώ τα σωληναριακά κύτταρα με παθητική ή ενεργητική μεταφορά ουσιών. Η μεταφορά προς τον αυλό των σωληναρίων ονομάζεται σωληναριακή απέκκριση, ενώ η μεταφορά από τον αυλό προς το διάμεσο χώρο επαναρρόφηση. Σημειώνεται ότι η σύνθεση των ούρων σε φυσιολογικές συνθήκες παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, έτσι ώστε να μπορεί να προσαρμόζεται ανάλογα με την πρόσληψη δια της τροφής, την ενδογενή παραγωγή κατά τη διαδικασία του μεταβολισμού και τις απώλειες (Στεφανίδης, 2020).

Η κύρια λειτουργία του νεφρού είναι να διατηρεί ένα σταθερό περιβάλλον με την επιλεκτική κατακράτηση ή αποβολή νερού, ηλεκτρολυτών και άλλων διαλυμένων ουσιών. Αυτό επιτυγχάνεται με τρεις διαδικασίες: τη διήθηση του κυκλοφορούντος αίματος από το σπείραμα για να σχηματισθεί ένα υπερδιήθημα του πλάσματος στον ουροφόρο χώρο (χώρο του Bowman), την εκλεκτική επαναρρόφηση (από το σωληναριακό υγρό στο αίμα) κατά μήκος των κυττάρων που καλύπτουν το νεφρικά σωληνάκια και την εκλεκτική απέκκριση (από το αίμα του περισωληναριακού τριχοειδούς στο σωληνοειδές υγρό). Η διαδικασία σχηματισμού των ούρων ξεκινά με την παραγωγή ενός υπερδιηθήματος πλάσματος. Η οδός για την υπερδιήθηση του πλάσματος από το σπείραμα στο χώρο του Bowman αποτελείται από θυριδωτό τριχοειδικό ενδοθήλιο, τη σπειραματική βασική μεμβράνη και τη στιβάδα των σπλαχνικών επιθηλιακών κυττάρων (ποδοκυττάρων) της κάψας του Bowman. Τα ποδοκύτταρα έχουν μεγάλα κυτταρικά σώματα και έρχονται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη με τις ποδοειδείς προσεκβολές. Τα μεσαγγειακά κύτταρα, τα οποία καλύπτουν το χώρο μεταξύ των τριχοειδικών αγγείων, έχουν συσταλτικές ιδιότητες και είναι ικανά να τροποποιήσουν την τριχοειδική περιοχή που είναι διαθέσιμη για διήθηση.

Η διήθηση καθορίζεται κυρίως από το μοριακό μέγεθος και το σχήμα της διαλυμένης ουσίας και σε πολύ μικρότερο βαθμό από το φορτίο της. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι ο φραγμός μεγέθους δεν είναι απόλυτος. Ο σπειραματικός φραγμός συνήθως θεωρείται ως ένα παθητικό φίλτρο μονής κατεύθυνσης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η πίεση διήθησης δημιουργεί μια πιθανή διαφορά μεταξύ των σπειραματικών τριχοειδικών

αγγείων και του χώρου του Bowman. Παρόλο που είναι μικρή σε μέγεθος, αυτή η πιθανή διαφορά μπορεί να βοηθήσει να καθαρίζεται συνεχώς το φίλτρο, οδηγώντας αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες, όπως η αλβουμίνη, έξω από το διάφραγμα των ποδοκυττάρων προσεκυβόλων και πίσω στο αίμα (Johnson et al., 2015).

5.Αίτια Οξείας Νεφρικής Βλάβης

5.1 Κατηγοριοποίηση Αιτιών και Παθοφυσιολογία Οξείας Νεφρικής Βλάβης

Η ONB διακρίνεται σε προνεφρική, ενδογενή νεφρική (ενδονεφρική) και μετανεφρική για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους. Η προνεφρική ONB, αφορά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (50-55%) και αποδίδεται σε καταστάσεις που προκαλούν μείωση της νεφρικής αιμάτωσης, χωρίς συνοδό ανατομική βλάβη του νεφρού. Η ενδογενής ONB αφορά στο 40% των περιπτώσεων και προκαλείται από νοσήματα, που προκαλούν άμεση βλάβη στο νεφρικό ιστό. Τέλος, η μετανεφρική ONB, παρατηρείται στο 5-10% των περιπτώσεων και οφείλεται σε αίτια, που προκαλούν απόφραξη της ροής των ούρων.

Η προνεφρική ONB οφείλεται σε μειωμένη αιμάτωση των νεφρών, που παρατηρείται σε καταστάσεις υπογκαιμίας ή σε ασθενείς με αυξημένο όγκο εξωκυττάριου υγρού, αλλά μειωμένο δραστικό όγκο αρτηριακού αίματος. Επίσης, παρατηρείται σε καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής, συστηματικής αγγειοδιαστολής ή εκλεκτικής ενδονεφρικής αγγειοσύσπασης. Είναι αναστρέψιμη και δε συνοδεύεται από ανατομική βλάβη του νεφρικού ιστού. Εάν όμως η μειωμένη άρδευση των νεφρών παραταθεί, ενδέχεται να προκληθεί οξεία σωληναριακή βλάβη.

Σε περιπτώσεις ήπιας μείωσης της αιμάτωσης των νεφρών, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης διατηρείται μέσω αντιρροπιστικών μηχανισμών. Η υπογκαιμία προκαλεί πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, η οποία γίνεται αντιληπτή από τους τασεοϋποδοχείς του καρωτιδικού κόλπου και ως εκ τούτου ακολουθεί ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η ενεργοποίηση των συστημάτων αυτών έχει ως συνέπεια την αποκατάσταση του όγκου του αίματος και της αρτηριακής πίεσης μέσω αγγειοσύσπασης των απαγωγών αρτηριδίων και αυξημένης επαναρρόφησης νατρίου και ύδατος από τους νεφρούς.

Παράλληλα, πραγματοποιείται ενεργοποίηση των αισθητικών υποδοχέων στα προσαγωγά αρτηρίδια και αύξηση της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών (προσταγλανδίνη Ε και προστακυκλίνη) με αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοδιαστολής των προσαγωγών αρτηριδίων. Ταυτόχρονα η αγγειοτενσίνη ΙΙ προκαλεί αγγειοσύσπαση των απαγωγών αρτηριδίων. Τα ανωτέρω γεγονότα οδηγούν σε αύξηση της ενδοσπειραματικής ροής πλάσματος, τη διατήρηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Σε περιπτώσεις σοβαρότερης μείωσης της νεφρικής αιμάτωσης, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί δεν αρκούν, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και κατά συνέπεια την πρόκληση προνεφρικής ΟΝΒ.

Σε ό,τι αφορά τα αίτια της ΟΝΒ, η υπογκαιμία παρατηρείται συνηθέστερα μετά από λήψη διουρητικών φαρμάκων, απώλειες υγρών από το γαστρεντερικό σύστημα με εμέτους ή/και διάρροιες, μειωμένη πρόσληψη υγρών και αιμορραγία. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί αίτιο προνεφρικής ΟΝΒ αφενός λόγω μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης, που παρατηρείται ως επί το πλείστον κατά την παρόξυνση της νόσου και αφετέρου εξαιτίας της υπερβολικής χρήσης διουρητικών της αγκύλης. Γενικώς, η χαμηλή καρδιακή παροχή αποτελεί αίτιο ΟΝΒ και παρατηρείται σε ασθενείς με δεξιά/αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακό επιπωματισμό, συστηματική αγγειοδιαστολή, σήψη και αναφυλακτικό σοκ.

Φάρμακα που προκαλούν αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου, όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι αναστολείς καλσινευρίνης και αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριδίου, όπως είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης, μπορούν να προκαλέσουν προνεφρική ΟΝΒ. Πιο συγκεκριμένα, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μειώνουν τη νεφρική αιμάτωση μέσω της μείωσης της σύνθεσης αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών στα προσαγωγά αρτηρίδια και οι α-MEA μειώνουν τη νεφρική αιμάτωση μέσω αγγειοδιαστολής του απαγωγού αρτηριδίου μέσω αναστολής της αγγειοτενσίνης ΙΙ. Σημαντικό είναι να επισημανθεί ότι οι α-MEA μπορούν να μειώσουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης σε καταστάσεις μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης και θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με

αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή με μονήρη νεφρό με στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Η ενδονεφρική ONB χαρακτηρίζεται από βλάβη του νεφρικού ιστού. Το πιο σύνηθες αίτιο της είναι η οξεία σωληναριακή βλάβη, ενώ άλλα σπανιότερα αίτια της είναι η οξεία διάμεση νεφρίτιδα, οι παθήσεις του σπειράματος, των μικρών και των μεγαλύτερων αγγείων. Η οξεία σωληναριακή βλάβη, οφείλεται είτε σε παρατεταμένη νεφρική ισχαιμία είτε σε τοξική επίδραση ουσιών ή φαρμάκων, όπως είναι τα σκιαγραφικά μέσα, οι αμινογλυκοσίδες, η αμφοτερικίνη Β, η σισπλατίνη, η μυοσφαιρινουρία, η παραπρωτεϊναιμία και η παρουσία κρυστάλλων. Αυτοί οι νεφροτοξικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν σωληναριακή βλάβη με άμεσο ή έμμεσο τρόπο. Η οξεία σωληναριακή βλάβη, που προκαλείται εξαιτίας παρατεταμένης νεφρικής ισχαιμίας χαρακτηρίζεται από τις φάσεις έναρξης, επέκτασης, συντήρησης και αποκατάστασης της βλάβης. Η φάση αποκατάστασης απαιτεί συνήθως περισσότερες από 2 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια των οποίων συμβαίνει αναγέννηση των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων.

Η οξεία σωληναριακή βλάβη, που οφείλεται σε σκιαγραφικά μέσα είναι αιφνίδιας έναρξεως (εντός 24-48 ωρών) και συνήθως αναστρέφεται εντός μίας εβδομάδος. Συμβαίνει με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, υπογκαιμία, σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια και πολλαπλό μυέλωμα. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι σκιαγραφικές ουσίες προκαλούν την απελευθέρωση ριζών οξυγόνου και έχουν άμεση τοξική δράση στα επιθηλιακά κύτταρα. Οξεία σωληναριακή βλάβη λόγω μυοσφαιρινουρίας παρατηρείται σε περιπτώσεις ραβδομυόλυσης. Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, η παρουσία ελαφρών αλύσεων ανοσοσφαιρινών στον αυλό των ουροφόρων σωληναρίων ευθύνεται για τη δημιουργία ηωσινοφιλικών κυλίνδρων, οι οποίοι αποφράζουν τον αυλό των σωληναρίων. Οξεία σωληναριακή βλάβη μπορεί επίσης να παρατηρηθεί στο σύνδρομο λύσης όγκου μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστικά ή μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα και αποδίδεται στην υπερβολική έκκριση ουρικού οξέος στα ούρα.

Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα οφείλεται σε λήψη φαρμάκων όπως πενικιλλίνες, κεφαλοσπορίνες, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, σε

βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις, σε κακοήγη νοσήματα(λευχαιμίες, λεμφώματα), σε αυτοάνοσα νοσήματα, όπως είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και το σύνδρομο Sjogren και σε αλλεργικές αντιδράσεις. Οι παθήσεις του σπειράματος, όπως είναι η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, η κρυοσφαιριναιμία και η μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα αποτελούν πιο σπάνια αίτια ενδονεφρικής ONB. Η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα συνοδεύει το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, τις αγγειίτιδες, το σύνδρομο Goodpasture και την πορφύρα Henoch-Schoenlein.

Άλλα αίτια ενδονεφρικής ONB είναι οι παθήσεις μικρών και μεγάλων αγγείων. Παθήσεις μικρών αγγείων αποτελούν η αθηροεμβολική νόσος, το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, η νεφρική κρίση σκληροδέρματος και η κακοήγης υπέρταση. Κλασσικές διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, όπως είναι η σήψη, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και το σύνδρομο HELLP (Hemolysis: Αιμόλυση, Elevated Liver Enzymes: Αυξημένα Ηπατικά Ένζυμα, Low Platelets: Χαμηλά Αιμοπετάλια), προκαλούν ONB, λόγω θρόμβωσης των τριχοειδών του σπειράματος και απόφραξης της μικροκυκλοφορίας. Παθήσεις των μεγάλων αγγείων είναι η αμφοτερόπλευρη θρόμβωση νεφρικής φλέβας και η αθηρωματική εμβολική νόσος. Η τελευταία ενδέχεται να συνοδεύεται από ενδονεφρική ONB, η οποία προκαλείται από την παρουσία αθηρωματικών εμβόλων και μπορεί να λάβει χώρα κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης.

Η μετανεφρική ONB οφείλεται σε απόφραξη της ουροφόρου οδού. Η απόφραξη αυτή μπορεί να αποδοθεί σε παρεμπόδιση της ροής των ούρων στην περιοχή μεταξύ του έξω στομίου της ουρήθρας και του αυχένα της ουροδόχου κύστης ή σε κώλυμα που εντοπίζεται στην ουροδόχο κύστη ή τους ουρητήρες. Συνήθη αίτια μετανεφρικής ONB είναι η καλοήγης υπερπλασία και ο καρκίνος προστάτου, ο καρκίνος τραχήλου μήτρας και η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση. Ενδοαυλική απόφραξη μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νεφρολιθίαση, νέκρωση και απόπτωση νεφρικών θηλών, πύγματα αίματος και καρκίνο ουροδόχου κύστης. Εξωαυλική απόφραξη μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, καρκίνο του παχέος εντέρου, λεμφώματα, φλεγμονώδεις ή λεμφαδενικές μάζες στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο ή ατυχηματική απολίνωση ουρητήρα κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Η

διακοπή της ροής των ούρων οδηγεί σε αύξηση της υδροστατικής πίεσης στον ουρητήρα και μεταφορά της στο σπείραμα και το διάμεσο χώρο. Παρά την αύξηση της υδροστατικής πίεσης, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αρχικά διατηρείται σταθερός μέσω χάλασης του προσαγωγού αρτηριδίου. Ωστόσο, εάν η απόφραξη δε λυθεί γρήγορα, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης θα μειωθεί. Λειτουργική απόφραξη στη ροή των ούρων παρατηρείται σε ασθενείς με νευρογενή κύστη (Γούμενος, 2021).

5.2 Αίτια Οξείας Νεφρικής Βλάβης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Η παθοφυσιολογία της ONB είναι πολυπαραγοντική και σύνθετη. Η πιο κοινή αιτία της ONB είναι η ισχαιμία, η οποία είναι συνήθης στη ΜΕΘ. Οι φυσιολογικές προσαρμογές, ως από απόκριση στη μείωση της ροής του αίματος μπορούν να αντισταθμίσουν σε κάποιο βαθμό τις επιπτώσεις της βλάβης, αλλά όταν η παροχή οξυγόνου και μεταβολικών υποστρωμάτων καθίσταται ανεπαρκής, η προκύπτουσα βλάβη οδηγεί σε δυσλειτουργία οργάνων. Ο νεφρός είναι πολύ ευαίσθητος σε τραυματισμό που σχετίζεται με ισχαιμία, με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση, τραυματισμό του ενδοθηλίου και ενεργοποίηση φλεγμονωδών διεργασιών. Αυτή η ευαισθησία μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από δομικές συσχετίσεις μεταξύ νεφρικών σωληναρίων και αιμοφόρων αγγείων στον έξω μυελό του νεφρού με ισχαιμία, διακυβεύοντας τη ροή του αίματος σε κρίσιμες δομές των νεφρών που υπάρχουν σε αυτό.

Μετά τη μείωση της αποτελεσματικής αιμάτωσης των νεφρών, τα επιθηλιακά κύτταρα δεν είναι σε θέση να διατηρήσουν επαρκές ενδοκυττάριο ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) για βασικές διεργασίες. Αυτή η εξάντληση του ATP οδηγεί σε κυτταρικό τραυματισμό και εάν είναι αρκετά σοβαρή μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο από νέκρωση ή απόπτωση. Κατά τη διάρκεια μιας ισχαιμικής προσβολής όλα τα τμήματα των νεφρώνων, ενδέχεται να επηρεαστούν, αλλά τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα είναι αυτά που τραυματίζονται πιο συχνά (Makris and Spanou, 2016).

Η πορεία της σωληναριακής βλάβης χαρακτηρίζεται από τις φάσεις της έναρξης, επέκτασης, συντήρησης και αποκατάστασης. Η σωληναριακή βλάβη που οφείλεται σε παρατεταμένη ισχαιμία χαρακτηρίζεται από έλλειψη ATP στο εσωτερικό των κυττάρων. Η βλάβη αφορά κυρίως τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου, τα οποία έχουν

μεγάλες ενεργειακές ανάγκες και εκδηλώνεται με την απώλεια της ψηκτροειδούς παρυφής, της προς τον αυλό πολικότητας και της ακεραιότητας των συνδέσμων στην πλαγιοβασική επιφάνεια των κυττάρων. Η φάση έναρξης διαρκεί από ώρες μέχρι ημέρες και συνοδεύεται από μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης λόγω μείωσης της νεφρικής ροής αίματος, παρακώλυσης της ροής του διηθήματος στο σωληναριακό αυλό από συγκρίματα επιθηλιακών κυττάρων και διαρροής του διηθήματος στο διάμεσο νεφρικό χώρο.

Κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης της βλάβης, περισσότερα συγκρίματα επιθηλιακών κυττάρων αποπίπτουν στον αυλό του σωληναρίου, σχηματίζοντας κυλίνδρους οι οποίοι παρεμποδίζουν τη ροή των ούρων και συμβάλλουν στη μείωση της σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον, η απώλεια των συνδέσμων της πλαγιοβασικής επιφάνειας των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων επιτρέπει τη διαρροή του σπειραματικού διηθήματος προς το διάμεσο χώρο, μειώνοντας έτσι περαιτέρω το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Κατά τη φάση της αποκατάστασης της βλάβης, υπολείμματα των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων και αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα ενεργοποιούνται από την τοπική επίδραση αυξητικών παραγόντων, διαφοροποιούνται, πολλαπλασιάζονται, μεταναστεύουν και συμβάλλουν στην αποκατάσταση της βλάβης με τη δημιουργία νέου επιθηλίου στα ουροφόρα σωληνάκια. Κατά τη φάση αυτή βελτιώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και παρατηρείται πολυουρία διότι δεν έχει αποκατασταθεί ακόμη η λειτουργία των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων (Γούμενος, 2021).

Η ONB είναι επίσης πολύ συχνή στα πλαίσια σήψης. Στη σήψη η κυκλοφορία είναι υπερδυναμική και η ροή του αίματος μεταβάλλεται, αν και όχι απαραίτητα στο ισχαιμικό εύρος, με αποτέλεσμα ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) να πέφτει γρήγορα. Η παθοφυσιολογία της σηπτικής ONB είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, μικροαγγειακή δυσλειτουργία και ενίσχυση του τραυματισμού μέσω έκκρισης κυτταροοκινών από σωληναριακά κύτταρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι στον άνθρωπο η νεφρική ροή αίματος δε σταματά ποτέ πλήρως (εκτός από ορισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, π.χ. αποκατάσταση αορτικού ανευρύσματος),

αλλά γενικά εμφανίζονται λιγότερο σοβαρές μορφές χαμηλής ροής αίματος, που ακολουθούνται από επαναιμάτωση (Makris and Spanou, 2016).

Η σήψη, το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης και το σηπτικό σοκ συναντώνται συχνά στη ΜΕΘ. Επιπρόσθετα, η ONB που σχετίζεται με τη σήψη είναι μια συχνή επιπλοκή. Στην πραγματικότητα, η σήψη είναι η πιο κοινή αιτία ONB στη ΜΕΘ, αντιπροσωπεύοντας έως και το 50% των περιπτώσεων. Η νεφρική αιμοδυναμική κατάσταση επηρεάζεται από τη σήψη. Παρατηρείται αγγειοδιαστολή στα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας, αλλά στους νεφρούς κυριαρχεί η αγγειοσύσπαση. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μείωση του ενδαγγειακού τους όγκου λόγω συνδυασμού μειωμένης όρεξης, εξωνεφρικών απωλειών υγρών και απωλειών στον τρίτο χώρο μέσω τριχοειδικής διαφυγής. Αυτές οι αλλαγές εκθέτουν το νεφρό σε μειωμένη αιμάτωση και παρεγχυματική ισχαιμία. Όταν αναπτύσσεται καταπληξία(σοκ), η νεφρική ισχαιμία είναι πιο σοβαρή και εμφανίζεται σωληναριακή βλάβη-νέκρωση. Τέλος, στα πλαίσια σήψης, μπορεί να συμβεί ενδονεφρική διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και έτσι να τραυματιστεί περαιτέρω το νεφρικό παρέγχυμα (Perazella, 2012).

Περίπου 20% των ασθενών με σηπτικό σύνδρομο και 50% εκείνων με σηπτική καταπληξία αναπτύσσουν ONB. Η ONB επιδεινώνει σημαντικά την πρόγνωση και όταν απαιτείται και αιμοκάθαρση, η θνητότητα στη ΜΕΘ αυξάνεται από 45% σε 80%. Η σήψη σχετίζεται τυπικά με λοίμωξη. Μια παρόμοια κατάσταση, η οποία ονομάζεται σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome), μπορεί όμως να προκληθεί και από μη λοιμώδεις παράγοντες όπως παγκρατίτιδα, μείζον τραύμα, ισχαιμία-επαναιμάτωση. Η επαφή με μία σειρά βακτηριακών προϊόντων (π.χ. λιποπολυσακχαρίτες) μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος διαμέσου των υποδοχέων αναγνώρισής τους (π.χ. Toll-like υποδοχείς) στα ανοσοποιητικά κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση μιας σειράς κυτταρικών και χυμικών μεσολαβητών της φλεγμονής, στους οποίους συμπεριλαμβάνεται ο καταρράκτης των κυτοκινών (TNF- α , IL-1 β , IL-6) και τα συστήματα του συμπληρώματος, της πήξης και της ινωδόλυσης. Επίσης, οδηγεί στην απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως είναι τα εικοσανοειδή, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, η ενδοθηλίνη-1 και το νιτρικό οξείδιο.

Το αποτέλεσμα είναι εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη, η οποία οδηγεί σε περιφερική αγγειοδιαστολή, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και λευκοκυτταρική διήθηση. Η περιφερική αγγειοδιαστολή προκαλεί υπόταση με επακόλουθη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αύξηση της βαζοπρεσσίνης και αύξηση της καρδιακής παροχής με σκοπό τη διατήρηση της αιμάτωσης των οργάνων. Αυτή η νευροορμονική ενεργοποίηση μπορεί να προκαλέσει σύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου και κατά συνέπεια να περιορίσει τη νεφρική αιμάτωση. Συνεπώς, σε αυτή την περίπτωση οι αιτίες ONB είναι πολυπαραγοντικές αποτελούμενες από σύνδρομο υπότασης, ελαττωμένης νεφρικής αιμάτωσης, μεσολαβητών φλεγμονής και νεφροτοξικών παραγόντων.

Η ONB στη μετεγχειρητική φάση οφείλεται συνήθως σε προβλήματα ισοζυγίου των υγρών, σε περιεγχειρητική αστάθεια και σε νεφροτοξικούς παράγοντες. Ο βαρέως πάσχων μετεγχειρητικός ασθενής μπορεί επίσης να αναπτύξει SIRS. Η ONB είναι ιδιαίτερα συχνή μετά από αγγειοχειρουργικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και επεμβάσεις ήπατος-χοληφόρων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι παράγοντες της αναισθησίας ενδέχεται να επιδεινώσουν τη νεφρική λειτουργία αφενός εξαιτίας της υποτασικής τους δράσης και αφετέρου εξαιτίας της παραγωγής δυνητικά τοξικών ουσιών κατά το μεταβολισμό τους (Floegel et al., 2013).

Η σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια απαιτεί συνήθως φροντίδα στη ΜΕΘ, ιδιαιτέρως όταν πρόκειται για μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Υπό αυτές τις συνθήκες, η νεφρική λειτουργία συχνά επιδεινώνεται, λόγω συστηματικής νευροορμονικής απόκρισης, μειωμένης καρδιακής παροχής, αυξημένης νεφρικής φλεβικής πίεσης και συστηματικής υπότασης. Αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών είναι η μειωμένη νεφρική αιμάτωση, που οδηγεί στην ανάπτυξη προνεφρικής ONB, γνωστού ως οξέος καρδιονεφρικού συνδρόμου.

Ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια και μη αντιρροπούμενη κίρρωση νοσηλεύονται συχνά στη ΜΕΘ. Η φυσιολογία της ηπατικής ανεπάρκειας είναι παρόμοια με αυτή της σήψης, περιλαμβάνοντας συστηματική αγγειοδιαστολή, κυριαρχούσα ροή αίματος στη σπλαχνική κυκλοφορία και νεφρική αρτηριακή αγγειοσύσπαση. Η μειωμένη πίεση νεφρικής αιμάτωσης που προκύπτει και η αυξημένη νεφρική φλεβική πίεση αυξάνουν

τον κίνδυνο για ONB, είτε στα πλαίσια ηπατονεφρικού συνδρόμου είτε στα πλαίσια χορήγησης νεφροτοξικών φαρμάκων (Perazella, 2012).

Η ραβδομυόλυση αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από διάσπαση και νέκρωση κατεστραμμένων σκελετικών μυών και επακόλουθη απελευθέρωση του περιεχομένου τους (δηλαδή μυοσφαιρίνη, σαρκοπλασματικές πρωτεΐνες) στο εξωκυττάριο υγρό και στην κυκλοφορία. Αυτά τα προϊόντα διηθούνται από το σπείραμα, οδηγώντας στην ONB μέσω διαφορετικών μηχανισμών, όπως η ενδοσωληνιακή απόφραξη, που είναι απότοκος της κατακρήμνισης πρωτεϊνών, η νεφρική αγγειοσύσπαση, η φλεγμονή και η σωληνιακή βλάβη, που σχετίζεται με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η ραβδομυόλυση αναπτύσσεται συνήθως σε καταστάσεις όπως διαταραχή των υποστρωμάτων και/ή του οξυγόνου για τον μεταβολισμό (δηλαδή ισχαιμία, υποξία, συντριπτικά κατάγματα και τραυματισμοί), υπερκαταβολικές καταστάσεις (έντονη άσκηση), μειωμένη παραγωγή κυτταρικής ενέργειας (δηλαδή κληρονομικές ενζυματικές διαταραχές, τοξίνες) και /ή αυξημένη ενδοκυττάρια ροή ασβεστίου (Makris and Spanou, 2016).

Το μυϊκό τραύμα είναι το συνηθέστερο αίτιο ραβδομυόλυσης. Συχνές αιτίες μυϊκού τραυματισμού είναι η υπερβολική άσκηση, οι σπασμοί, η νέκρωση από συμπίεση σε ασθενή που είναι σε κώμα, η κατάχρηση αλκοόλ και η ισχαιμία άκρου. Στους σκελετικούς μύες, οι οποίοι είναι περιορισμένοι σε αυστηρά περιχαρακωμένα διαμερίσματα, το κυτταρικό οίδημα από τραυματισμό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ενδοδιαμερισματικών πιέσεων, επιδείνωση της μικροκυκλοφορίας και τελικά σε σύνδρομο διαμερισματοποίησης. Σε ασθενή που κάνει κατάχρηση αλκοόλ, η ραβδομυόλυση είναι συχνά πολυπαραγοντική. Σε αυτή την κατάσταση συμβάλλει αιτιολογικά η νέκρωση από πίεση, η άμεση τοξικότητα των μυών από αιθανόλη, οι σπασμοί και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Θεραπεία με στατίνες μπορεί να προκαλέσει ραβδομυόλυση και ο κίνδυνος εμφάνισής της αυξάνεται επίσης με συγχορήγηση φιμπρατών, κυκλοσπορίνης ή ερυθρομυκίνης (Floege et al., 2013).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η κλινική εκδήλωση αυτού του πολυπαραγοντικού συνδρόμου ποικίλει από μια ασυμπτωματική, αλλά ανιχνεύσιμη αύξηση της κρεατινικής κινάσης(CK) και της μυοσφαιρίνης στο αίμα έως μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση

με κεραυνοβόλο ONB. Η ραβδομύλωση συμβάλλει στο 5-25% όλων των περιπτώσεων ONB, ενώ το 10-50% των ασθενών με ραβδομύλωση αναπτύσσουν ONB. Ως εκ τούτου, η ικανότητα πρόβλεψης της ONB που προκαλείται από ραβδομύλωση είναι κρίσιμη, καθώς αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες ONB.

Τα φάρμακα συχνά εμφανίζουν τοξικές επιδράσεις στους νεφρούς, καθώς τα πειραματικά, τα διάμεσα και τα σωληναριακά κύτταρα παρουσιάζουν σημαντικές συγκεντρώσεις φαρμάκων και μεταβολιτών τους, που μπορούν να τροποποιήσουν τη λειτουργία και τη δομή των νεφρών. Τα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στις τοξικές επιδράσεις των φαρμάκων, λόγω του ρόλου τους στη συγκέντρωση και επαναρρόφιση του πειραματικού διηθήματος, το οποίο τα εκθέτει σε υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων τοξινών. Η νεφρική τοξικότητα μπορεί να είναι αποτέλεσμα αιμοδυναμικών αλλαγών άμεσου τραυματισμού σε κύτταρα και ιστούς, φλεγμονώδους βλάβης και απόφραξης της νεφρικής απέκκρισης. Η πραγματική επίπτωση της νεφροτοξικότητας, που προκαλείται από φάρμακα είναι δύσκολο να προσδιοριστεί (Makris and Spanou, 2016).

Πολλά φάρμακα, που χρησιμοποιούνται στη ΜΕΘ έχουν συσχετισθεί με νεφροτοξικότητα. Τέτοια φάρμακα είναι τα αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες και η κολιστίνη, τα ΜΣΑΦ, οι αναστολείς ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι αναστολείς καλσινευρίνης, τα σκιαγραφικά και τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα (Perazella, 2012). Αξίζει να σημειωθεί ότι το 10-30% των ασθενών που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες εμφανίζουν ONB που παρατηρείται 7-10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και οφείλεται σε συσσώρευση του φαρμάκου και τοξική του επίδραση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η συχνότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας από αμινογλυκοσίδες αυξάνεται από 3 έως 5% σε 30 έως 50% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Για αυτό το λόγο αναζητείται πιθανή πρόσφατη έναρξη θεραπείας με διουρητικά, ΜΣΑΦ και α-MEA. Ανάλογη δοσοεξαρτώμενη τοξική επίδραση εμφανίζει και η αμφοτερικίνη Β, ενώ οι νεώτερες λιποσωματικές μορφές του φαρμάκου είναι λιγότερο τοξικές στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου (Γούμενος, 2021).

Σε ότι αφορά τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, η σισπλατίνη σχετίζεται με μη ολιγουρική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με τη νεφροτοξική της βλάβη να αφορά

στο εγγύς και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Η εναλλακτική καρβοπλατίνη φαίνεται να είναι λιγότερο νεφροτοξική, όμως εάν εγκατασταθεί νεφρική ανεπάρκεια, η πιθανότητα αποδρομής της είναι μικρή. Υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης είναι νεφροτοξικές ενδεχομένως λόγω καθίζησης του φαρμάκου στα σωληνάρια και λόγω άμεσης τοξικότητας στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα (Floege et al., 2013).

Η ONB που προκαλείται από σκιαγραφικά είναι ένα σύνδρομο στο οποίο η οξεία νεφρική δυσλειτουργία διαγιγνώσκεται μετά από ενδαγγειακή χορήγηση σκιαγραφικών παραγόντων. Τα σκιαγραφικά χρησιμοποιούνται ευρέως για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Το νεφροτοξικό τους δυναμικό προτάθηκε για πρώτη φορά πριν από τουλάχιστον 50 χρόνια και σήμερα η χρήση τους θεωρείται μία από τις πιο κοινές αιτίες ONB μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών. Ο κίνδυνος εμφάνισης νεφροπάθειας από σκιαγραφικό θεωρείται ότι είναι ανάλογος με το βαθμό προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας και σχετίζεται με παρατεταμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, επιταχυνόμενη έναρξη νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, ανάγκη για αιμοκάθαρση, αυξημένη θνησιμότητα και αυξημένο κόστος. Πιθανοί μηχανισμοί νεφροτοξικότητας είναι η νεφρική ισχαιμία, η αγγειοσύσπαση, ο σχηματισμός δραστικών ριζών οξυγόνου και η άμεση σωληναριακή τοξικότητα. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ σκιαγραφικών μέσων και νεφροτοξικότητας έχει τεκμηριωθεί από διάφορες μελέτες (Makris and Spanou, 2016).

Ένας από τους κύριους λόγους που οδηγεί σε φαρμακοεπαγόμενη συστηματική τοξικότητα είναι η διαταραγμένη φαρμακοκινητική των φαρμάκων που χορηγούνται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Όλες οι φάσεις φαρμακοκινητικής των φαρμάκων διαταράσσονται σε ασθενείς της ΜΕΘ, συμπεριλαμβανομένης της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της κάθαρσης. Αυτές οι αλλαγές είναι συχνά το αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας οργάνων, ιδιαίτερα των νεφρών και του ήπατος, της απόκρισης οξείας φάσεως της υποκείμενης κρίσιμης ασθένειας, πολλαπλών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και θεραπευτικών παρεμβάσεων, που περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, διαγνωστικές διαδικασίες και διάφορα φάρμακα (Perazella, 2012).

Όχι σπάνια, ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου εισάγονται στη ΜΕΘ. Συχνά αναπτύσσουν ουδετεροπενική σήψη, πνευμονική εμβολή καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική νόσο ή επιπλοκή μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Αυτές οι καταστάσεις οξείας νόσου, αν και πολύ συχνά σχετίζονται με το χημειοθεραπευτικό σχήμα, μπορεί επίσης να αποτελούν συνέπεια της υποκείμενης κακοήθειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μειωμένη νεφρική αιμάτωση, η ισχαιμική σωληναριακή βλάβη και η άμεση παρεγχυματική βλάβη από διήθηση όγκου, που παρατηρούνται σε αυτές τις περιπτώσεις, αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ONB από φάρμακα όπως τα ΜΣΑΦ, τα σκιαγραφικά και τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα (Perazella, 2012).

6.Διάγνωση Οξείας Νεφρικής Βλάβης

Η ONB αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο, που ορίζεται από αύξηση της τιμής κρεατινίνης ορού και/ή μείωση της ωριαίας διούρησης, σύμφωνα με την ταξινόμηση KDIGO. Σχετίζεται με σοβαρές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη διαγνωστική προσπέλαση είναι απαραίτητες προκειμένου να προσδιορισθούν τα αίτια της ONB και να ταυτοποιηθούν περιπτώσεις ONB, που απαιτούν συγκεκριμένες και έγκαιρες θεραπευτικές παρεμβάσεις (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η λήψη ενδεδειγμένων ιατρικού ιστορικού και η πραγματοποίηση πλήρους φυσικής εξέτασης συμβάλουν καθοριστικά στη διάγνωση. Από το ιστορικό πρέπει να αναζητείται η λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων και ουσιών. Σε ό,τι αφορά την κλινική εξέταση, οι ασθενείς με υπογκαιμία εμφανίζουν ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, μειωμένη σπαργή δέρματος και ξηρότητα των βλεννογόνων. Οι ασθενείς με αυξημένο όγκο εξωκυττάριου υγρού, αλλά μειωμένο δραστικό όγκο αρτηριακού αίματος εμφανίζουν ασκίτη, οίδημα και σημεία πνευμονικής συμφόρησης. Αυτές οι κλινικές εκδηλώσεις παρατηρούνται συνήθως σε ηπατική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η παρουσία αυξημένου μεγέθους του προστάτη αδένος ή η ανίχνευση ψηλαφητής σκληρίας κατά τη δακτυλική εξέταση θέτουν τη διάγνωση καλοήθους υπερπλασίας ή καρκίνου προστάτου. Η ύπαρξη ολιγουρίας, οιδημάτων, αρτηριακής υπέρτασης και ενεργού ιζήματος ούρων υποδηλώνει προσβολή του σπειράματος, ενώ η εμφάνιση εξανθήματος μετά τη χορήγηση κάποιου φαρμάκου συνηγορεί υπέρ αλλεργικής διάμεσης νεφρίτιδας (Γούμενος, 2021).

Η διάγνωση της ONB βασίζεται παραδοσιακά σε αύξηση της κρεατινίνης ορού και/ή μείωση της ωριαίας διούρησης. Πιο συγκεκριμένα, η ONB ορίζεται ως αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού κατά 0.3 mg/dl ($\times 26.5 \text{ }\mu\text{mol/l}$) εντός 48 ωρών ή αύξηση της τιμής κρεατινίνης ορού $\times 1.5$ φορές της βασικής τιμής, η οποία είναι γνωστή ή εικάζεται ότι συνέβη μέσα στις προηγούμενες 7 ημέρες ή ωριαία διούρηση $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ για 6 ώρες (KDIGO, 2012). Ο ορισμός αυτός έχει προκύψει από τα κριτήρια RIFLE, AKIN και KDIGO. Όμως, η κρεατινίνη ορού και η ωριαία διούρηση αποτελούν δείκτες μόνο

της απεκκριτικής λειτουργίας και δεν παρέχουν καμία πληροφορία σχετικά με τις άλλες λειτουργίες των νεφρών, οι οποίες είναι μεταβολικές, ενδοκρινολογικές και ανοσολογικές. Επίσης, δεν είναι ειδικές για τους νεφρούς και ως εκ τούτου πρέπει να ερμηνεύονται εντός του κλινικού πλαισίου. Ορισμένοι ασθενείς για παράδειγμα πληρούν τον ορισμό ONB αλλά δεν έχουν ONB, ενώ ορισμένοι άλλοι έχουν σαφείς ενδείξεις νεφρικής βλάβης αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια κρεατινίνης ή ωριαίας διούρησης για ONB.

Η χρήση της τιμής της κρεατινίνης ορού για τη διάγνωση της ONB έχει ορισμένους περιορισμούς. Η κρεατινίνη ορού είναι ένα μεταβολίτης της κρεατίνης, ενός μορίου που συντίθεται από τα αμινοξέα γλυκίνη και αργινίνη στο ήπαρ, το πάγκρεας και του νεφρούς και χρησιμεύει ως ένα ταχέως κινητοποιήσιμο απόθεμα φωσφορικών αλάτων υψηλής ενέργειας στους σκελετικούς μυς. Συνεπώς, η παραγωγή κρεατινίνης καθορίζεται από την ποσότητα κρεατίνης που παράγεται στο ήπαρ, το πάγκρεας και τους νεφρούς όπως και από την κρεατίνη που προσλαμβάνεται (π.χ. με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος) και τη μυϊκή λειτουργία. Η κρεατινίνη, έχοντας μοριακό βάρος 113 Dalton, διηθείται ελεύθερα από τα σπειράματα. Παράγεται με σταθερό ρυθμό και ο ρυθμός παραγωγής της συνδυάζεται με το ρυθμό απέκκρισής της. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια σοβαρής ασθένειας, έχουν παρατηρηθεί μεγάλες και συνεχείς μειώσεις στην παραγωγή της.

Ο ρόλος της κρεατινίνης ως δείκτη νεφρικής λειτουργίας περιορίζεται από το γεγονός ότι εάν μειωθεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αυξάνεται από 4 ώρες σε 24-72 ώρες. Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση της στον ορό μπορεί να χρειασθεί 24-36 ώρες για να αυξηθεί μετά από μια σαφή νεφρική προσβολή. Επιπλέον, μια μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης μπορεί να μην αντικατοπτρίζεται επαρκώς από την τιμή της κρεατινίνης ορού σε ασθενείς με σήψη, ηπατική νόσο και/ή μυϊκή απώλεια. Οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης ορού επηρεάζονται επίσης από φάρμακα, που ανταγωνίζονται τη σωληναριακή απέκκριση. Σε αυτήν την περίπτωση, τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού μπορεί να μεταβάλλονται, χωρίς να υπάρχει αλλαγή στη νεφρική λειτουργία. Η κρεατινίνη ορού μετράται ως συγκέντρωση και επομένως επηρεάζεται από διακυμάνσεις στην κατάσταση όγκου.

Συνεπώς, η διάγνωση της ONB ενδέχεται να καθυστερήσει ή και να παραληφθεί σε ασθενείς με υπερφόρτωση υγρών.

Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός όλων των ορισμών ONB, που βασίζονται στην τιμή της κρεατινίνης ορού είναι ότι απαιτούν μια τιμή αναφοράς για την περιγραφή της βασικής νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, πληροφορίες σχετικά με την προνοσοκομειακή νεφρική λειτουργία δεν είναι πάντα διαθέσιμες. Επίσης, τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της ONB δε λαμβάνουν υπόψιν το υποκείμενο νεφρικό απόθεμα. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μια αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 0.3 mg/dl μπορεί να οφείλεται πράγματι σε σημαντική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Αντίθετα, σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι απόλυτες αυξήσεις της κρεατινίνης ορού αντιπροσωπεύουν μεταβλητές αλλαγές στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και μια αύξηση κατά 0.3 mg/dl μπορεί να είναι αποδεκτή εντός της ημερήσιας διακύμανσης και να αντανακλά μια ασήμαντη αλλαγή στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Η ωριαία διούρηση είναι επίσης ένας σημαντικός κλινικός δείκτης, αλλά όπως και η κρεατινίνη, έχει περιορισμούς. Στην πραγματικότητα, η ωριαία διούρηση μπορεί να παραμείνει έως ότου η νεφρική λειτουργία σχεδόν σταματήσει. Η ολιγουρία μπορεί να είναι μια κατάλληλη φυσιολογική απόκριση των νεφρών, που λειτουργούν κατά τη διάρκεια περιόδων παρατεταμένης νηστείας, υποογκαιμίας, μετά από χειρουργική επέμβαση και μετά από στρες, πόνο ή τραύμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία πολύ συμπυκνωμένων ούρων με ωσμωτικότητα έως και 1400 mmosm/l. Υποθέτοντας ένα φορτίο διαλυμένης ουσίας 700 mosmoles, ο όγκος των ούρων μπορεί να μειωθεί στα 500ml (δηλαδή 0.28ml/kg/h σε άτομο 70 kg) ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε παχύσαρκους ασθενείς, τα κριτήρια της ωριαίας διούρησης με βάση το βάρος ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα παραπλανητικά.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν πρόσθετα εργαλεία για τη διάγνωση ONB, ειδικά όταν οι τιμές κρεατινίνης ορού και ούρων αλλάζουν αργά, είναι παραπλανητικές ή δε μπορούν να ερμηνευθούν με ακρίβεια. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για βαρέως πάσχοντες ασθενείς στους οποίους

η παρουσία υπερφόρτωσης υγρών, απώλειας μυϊκής μάζας, σήψης και μειωμένου δραστικού αρτηριακού όγκου μπορεί να αποκρύψει εντελώς τη διάγνωση της ONB (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η ύπαρξη σχετικά πρόσφατου εργαστηριακού ελέγχου με τιμές ουρίας και κρεατινίνης εντός των φυσιολογικών ορίων υποδηλώνει ότι η διαπιστωθείσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται με ONB. Αντίθετα, η παρουσία αναιμίας, αυξημένων επιπέδων παραθορμόνης και νεφρών μειωμένων διαστάσεων (ρικών) με αυξημένη ηχογένεια είναι διαγνωστική ΧΝΝ. Η προνεφρική ONB χαρακτηρίζεται από δυσανάλογη αύξηση της τιμής της ουρίας σε σχέση με την τιμή της κρεατινίνης στον ορό, με αποτέλεσμα ο λόγος ουρίας προς κρεατινίνη να είναι $>30/1$, ενώ στη σωληναριακή βλάβη ο λόγος ουρίας προς κρεατινίνη ορού είναι $<30/1$ (Γούμενος, 2021).

Η εξέταση των ούρων με τη χρήση ταινίας εμβάπτισης και η εξέταση του ιζήματος των ούρων στο μικροσκόπιο θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς με ONB (Γούμενος, 2021). Η εξέταση των ούρων με ταινία εμβάπτισης αποτελεί μια απλή εξέταση. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NICE (National Institute for Health and Care Excellence) για την ONB, στο Ηνωμένο Βασίλειο συνιστάται η διενέργεια δοκιμασίας ούρων για αίμα, πρωτεΐνες, λευκοκύτταρα, νιτρώδη και γλυκόζη σε όλους τους ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή ανιχνεύεται ONB. Αυτό συμβαίνει προκειμένου να μη χαθεί καμία δυνητικά θεραπεύσιμη πειραματική ή σωληναριακή παθολογία.

Αυτές οι παθολογικές καταστάσεις περιλαμβάνουν πειραματονεφρίτιδα (με αιματοουρία και πρωτεϊνουρία), οξεία πυελονεφρίτιδα (με πυουρία/λευκοκύτταρα και νιτρώδη στα ούρα), διάμεση νεφρίτιδα (περιστασιακά με ηωσινόφιλα στα ούρα). Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη το αποτέλεσμα της εξέτασης αυτής των ούρων σε συνδυασμό με το ιστορικό και την κλινική εξέταση του ασθενούς. Για παράδειγμα, η παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων είναι μη ειδική, αλλά μπορεί να υποδηλώνει υποκείμενη λοίμωξη ή οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Ομοίως, η παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενή με μόνιμο ουροκαθετήρα, μπορεί να έχει πολλές αιτίες, που κυμαίνονται από πειραματονεφρίτιδα έως απλό τραυματισμό (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η μικροσκόπηση των ούρων μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες όταν πραγματοποιείται από έναν εξειδικευμένο χειριστή, που χρησιμοποιεί ένα δείγμα που έχει συλλεχθεί πρόσφατα, χωρίς καθετηριασμό. Δε χρησιμοποιείται πολύ συχνά στη ΜΕΘ κυρίως διότι εξαρτάται από το χειριστή και απαιτεί εκπαίδευση και εμπειρία. Όταν διεξάγεται σωστά, η παρουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων ή δύσμορφων ερυθρών συνηγορεί υπέρ σπειραματικής νόσου. Σε περιπτώσεις προνεφρικής βλάβης δεν ανευρίσκονται κύτταρα αλλά μόνο διαυγείς κύλινδροι υαλίνης που σχηματίζονται από την πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, η οποία εκκρίνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα της αγκύλης του Henle. Σε καταστάσεις οξείας σωληναριακής βλάβης ανευρίσκονται κοκκώδεις κύλινδροι, οι οποίοι δημιουργούνται από συγκρίματα επιθηλιακών κυττάρων, που έχουν αποπέσει στον αυλό. Σε διάμεση νεφρίτιδα ανευρίσκονται λευκοκυτταρικοί κύλινδροι.

Η μικροσκόπηση των ούρων μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διάγνωση της σηπτικής ONB και στην πρόβλεψη της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Μάλιστα, σύμφωνα με μια μελέτη, η σηπτική ONB συσχετίστηκε με μεγαλύτερες ενδείξεις νεφρικής βλάβης στη μικροσκόπηση των ούρων σε σχέση με τη μη σηπτική ONB. Επίσης, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η μικροσκόπηση των ούρων μπορεί να είναι κατατοπιστική σε σπάνιες περιπτώσεις ONB, όπως είναι η δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη στην οποία μπορεί να παρατηρηθούν κρύσταλλοι οξαλικού, στο σύνδρομο λύσης όγκου στο οποίο μπορεί να υπάρχουν κρύσταλλοι ουρικού οξέος και στη νόσο ελαφρών αλύσεων (Ostermann and Joannidis, 2016; Γούμενος, 2021).

Η μέτρηση ηλεκτρολυτών στα ούρα και η κλασματική απέκκριση νατρίου, ουρίας ή ουρικού οξέος δεν έχει αποδειχθεί με συνέπεια ότι έχουν σαφείς συσχετίσεις με κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα. Σε καταστάσεις που σχετίζονται με παροδική υποογκαιμία ή υποαιμάτωση, οι υγιείς νεφροί ανταποκρίνονται αυξάνοντας την ωσμωτικότητα των ούρων και μειώνοντας την απέκκριση νατρίου και/ή ουρίας ή ουρικού οξέος. Ωστόσο, αυτή η φυσιολογική απόκριση μπορεί να είναι μεταβλητή και να συγχέεται με τη ΧΝΝ και τις παρεμβάσεις που γίνονται, οι οποίες περιλαμβάνουν τη θεραπεία με διουρητικά και αμινογλυκοσίδες. Ενώ η μειωμένη κλασματική απέκκριση νατρίου (<1%), ουρικού οξέος (<12%) και ουρίας (<34%) μαζί με φυσιολογικό ίζημα

ούρων συνηγορεί υπέρ λειτουργικής ONB, η απουσία αυτών των τυπικών ευρημάτων δε θα την απέκλειε (Ostermann and Joannidis, 2016).

Σε ασθενείς με προνεφρική βλάβη στους οποίους η λειτουργία του εγγύς σωληναρίου είναι φυσιολογική και πραγματοποιείται σημαντική επαναρρόφηση νατρίου, η κλασματική απέκκριση νατρίου είναι $< 1\%$. Σε ασθενείς με οξεία σωληναριακή βλάβη στους οποίους έχει διαταραχθεί η σωληναριακή λειτουργία παρατηρείται απέκκριση στα ούρα μεγάλης ποσότητας νατρίου και η κλασματική απέκκριση νατρίου είναι $> 1\%$. Άλλες καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται κλασματική απέκκριση νατρίου $> 1\%$ είναι η ΧΝΝ, η παραμελημένη αποφρακτική ουροπάθεια, η νεφροπάθεια με απώλεια άλατος και περιπτώσεις προνεφρικής ONB με ταυτόχρονη λήψη διουρητικών (Γούμενος, 2021).

Αξίζει να επισημανθεί το γεγονός ότι έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ανίχνευση και την επικύρωση νέων βιοδεικτών για την ONB, προς αντικατάσταση ή συμπλήρωση της κρεατινίνης ορού. Οι βιοδείκτες αυτοί διαφέρουν ως προς την ανατομική τους προέλευση, τη φυσιολογική λειτουργία, το χρόνο απελευθέρωσης μετά την έναρξη νεφρικής βλάβης, την κινητική και την κατανομή τους. Εκτός από την πιο έγκαιρη διάγνωση της ONB, οι βιοδείκτες αυτοί μπορεί να παρέχουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την υποκείμενη αιτία και να υποδεικνύουν τα διαφορετικά στάδια των παθοφυσιολογικών διεργασιών που εμπλέκονται στην ONB, από την οξεία βλάβη μέχρι την αποκατάσταση. Μπορούν να ταξινομηθούν σε δείκτες που αντανakλούν κυρίως τη σπειραματική διήθηση (π.χ. κυστατίνη C ορού), τη σπειραματική ακεραιότητα (π.χ. λευκωματουρία και πρωτεϊνουρία), το σωληναριακό στρες (δηλαδή την IGFBP-7: Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7, τον TIMP2: Tissue Inhibitor metalloproteinase 2, NGAL: Neutrophil Gelatinase- Associated Lipcalin KIM: Kidney Injury Molecule-1, NAG: N-Acetyl- β -d-Glucosaminidase, L-FAB: Liver Fatty Acid-Binding Protein) και τη ενδονεφρική φλεγμονή (δηλαδή την ιντερλευκίνη 18).

Η διαθεσιμότητα αυτών των νέων βιοδεικτών επέτρεψε την ανίχνευση ανεπαίσθητων αλλαγών στη νεφρική λειτουργία πριν από την αύξηση της κρεατινίνης ορού και την ταυτοποίηση ασθενών με ενδείξεις νεφρικής βλάβης, χωρίς αλλαγή στην τιμή της

κρεατινίνης ορού. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με θετικούς βιοδείκτες και κρεατινίνη ορού χωρίς μεταβολή φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιλοκών, μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς, που δεν παρουσιάζουν αύξηση βιοδεικτών. Μάλιστα, το 10^ο ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) πρότεινε τη χρήση βιοδεικτών τόσο της λειτουργίας όσο και της βλάβης σε συνδυασμό με τους παραδοσιακούς δείκτες της νεφρικής λειτουργίας με σκοπό τον καλύτερο προσδιορισμό και χαρακτηρισμό της ONB.

Διατίθενται εμπορικά σκευάσματα για τη μέτρηση της κυστατίνης C, NGAL, IGFBP7 και TIMP-2. Μέχρι σήμερα, μόνο η κυστατίνη-C χρησιμοποιείται συνήθως σε ορισμένα νοσοκομεία. Η κυστατίνη-C είναι χαμηλού μοριακού βάρους 13-kD αναστολέας των λυσοσωμικών πρωτεϊνών και εξωκυττάριος αναστολέας των πρωτεασών κυστεΐνης. Παράγεται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα και μπορεί να βρεθεί σε όλους τους ιστούς και τα σωματικά υγρά. Διηθείται ελεύθερα από τα σπειράματα και στη συνέχεια απορροφάται πλήρως από τα σωληναριακά κύτταρα και διασπάται. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει σωληναριακή επαναρρόφηση ή απέκκριση, θεωρείται καλύτερος δείκτης ρυθμού πειραματικής διήθησης από την κρεατινίνη ορού. Κύριο πλεονέκτημα είναι ότι η κυστατίνη-C εξαρτάται λιγότερο από την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα και την ηπατική λειτουργία. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα του βιοδείκτη αυτού μεταβάλλονται σε ορισμένους ασθενείς με κακοήθεια, θυρεοειδική δυσλειτουργία, καπνιστές και άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή.

Ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο στο πλαίσιο του οποίου αναπτύσσεται η ONB, ενδέχεται να υπάρχει ένδειξη πραγματοποίησης και άλλων εξετάσεων. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να χρειάζεται να σταλεί κρεατινική κινάση και μυοσφαιρίνη (σε περίπτωση υποψίας ραβδομυόλυσης), γαλακτική αφυδρογονάση (σε περίπτωση υποψίας θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας), κοιλικό νατριουρητικό πεπτίδιο και τροπονίνη (σε περίπτωση υποψίας καρδιανεφρικού συνδρόμου) και ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ούρων (σε περίπτωση πολλαπλού μυελώματος) (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η απεικόνιση των νεφρών μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για το αίτιο και τη διαχείριση της ONB. Χρησιμοποιούνται διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι,

προκειμένου να συλλεχθούν πληροφορίες σχετικές με την ανατομία των νεφρών, να αποκλειστεί η απόφραξη, να γίνει διαφορική διάγνωση της ONB από τη XNN και να ληφθούν πληροφορίες σχετικές με τη νεφρική ροή αίματος και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Το υπερηχογράφημα νεφρών είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδος στην αρχική διερεύνηση της ONB. Η χρήση της αξονικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας με σκιαγραφικό είναι περιορισμένη, λόγω της τοξικότητας που σχετίζεται με τα σκιαγραφικά που χρησιμοποιούνται (Kalantarinia, 2009).

Το υπερηχογράφημα νεφρών, ουροδόχου κύστεως και προστάτου είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση ύπαρξης δομικής νεφρικής νόσου και τη διάγνωση απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία μειωμένης φλοιομυελικής διαφοροποίησης και μειωμένου μεγέθους νεφρών είναι ενδεικτική υποκείμενης XNN, ενώ η διάταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος θέτει τη διάγνωση αποφρακτικής ουροπάθειας. Το έγχρωμο υπερηχογράφημα νεφρών (Doppler) και το υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό είναι δύο σχετικά νέες τεχνικές, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλίνη του ασθενούς για την εκτίμηση της νεφρικής αιμάτωσης και της μικροκυκλοφορίας του νεφρικού φλοιού αντίστοιχα. Η μη επεμβατικότητα, η επαναληψιμότητα και η εύκολη πρόσβαση σε αυτές τις τεχνικές, τις καθιστά πολλά υποσχόμενες, αλλά η ευρεία κλινική εφαρμογή τους εξακολουθεί να περιορίζεται, λόγω των απαιτήσεων εκπαίδευσης και της δυσκολίας ερμηνείας των αποτελεσμάτων τους. Τέλος, αν και το Doppler νεφρών μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία μειωμένης αιματικής ροής, είναι ελάχιστα χρήσιμο στον προσδιορισμό της ειδικής αιτιολογίας ONB (Ostermann and Joannidis, 2016).

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας χρησιμεύει στην εκτίμηση ασθενών με πιθανή νεφρολιθίαση. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία χρησιμεύουν στη διάκριση κύστεων ή νεοπλασμάτων του ουροποιητικού συστήματος. Η αξονική και η μαγνητική αγγειογραφία χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της βατότητας των νεφρικών αρτηριών και φλεβών σε ασθενείς με υποψία απόφραξης νεφρικών αγγείων (Γούμενος, 2021). Το σπινθηρογράφημα νεφρών βοηθά στον έλεγχο της ανατομίας, της νεφρικής λειτουργίας και στη διάγνωση της ONB. Αξίζει να σημειωθεί ότι η απέκκριση του

ραδιοϊσοτόπου (που χορηγείται για την πραγματοποίησή του), είναι μειωμένη στην ONB ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη σύνθεση και τη λειτουργία των ιστών, αλλά απαιτεί περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη προκειμένου να γίνει ευρέως διαθέσιμη (Kalantarina, 2009).

Η βιοψία νεφρού σπάνια διενεργείται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, κυρίως λόγω του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών. Ωστόσο, μια νεφρική βιοψία μπορεί να προσφέρει πληροφορίες που δεν είναι διαθέσιμες με άλλα μέσα και πρέπει να ληφθούν υπόψιν εάν υπάρχει υποψία υποκείμενης παρεγχυματικής ή σπειραματικής νόσου (Ostermann and Joannidis, 2016). Για παράδειγμα, μια νεφρική βιοψία μπορεί να αναδείξει σπειραματονεφρίτιδες, αγγειίτιδες και διάμεση νεφρίτιδα, καταστάσεις που συνήθως χρήζουν άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Η παρουσία μετανεφρικής ONB θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών με ολιγουρία ή ανουρία. Το υπερηχογράφημα νεφρών, ουρητήρων και ουροδόχου κύστεως αποτελεί εξέταση εκλογής για τη διάγνωση. Επίσης, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η τοποθέτηση καθετήρα στην ουροδόχο κύστη μπορεί να έχει διαγνωστική αλλά και θεραπευτική αξία (Γούμενος, 2021).

7.Πρόγνωση Οξείας Νεφρικής Βλάβης

Η ONB είναι συχνή, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν βαριά και βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση. Σημαντικό είναι να επισημανθεί ότι η επίπτωσή της αυξάνεται και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Το σύστημα ταξινόμησης RIFLE παρέχει μια τυποποιημένη εκτίμηση της επίπτωσης και των εκβάσεων της ONB. Νέοι βιοδείκτες είναι πιθανό να ενισχύσουν περαιτέρω τη διαστρωμάτωση κινδύνου, να διευκολύνουν την έγκαιρη διάγνωση, να επιτρέψουν την έγκαιρη εγγραφή σε θεραπευτικές δοκιμές και να αξιολογήσουν την πρόγνωση. Η σήψη παραμένει η κύρια αιτία της ONB μεταξύ των βαρέως πασχόντων και τα τελευταία χρόνια, οι γνώσεις σχετικά με την παθογένεση της ONB στη σήψη αρχίζουν να μετατοπίζουν την προσοχή από τη νεφρική αιμάτωση στη βλάβη οργάνων, που μεσολαβείται από τη φλεγμονή. Αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι επιζώντες από ONB διατρέχουν μακροπρόθεσμο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ σε σύγκριση με εκείνους, που δεν έχουν εμφανίσει ONB (Murugan et al., 2012).

Η προνεφρική ONB έχει την καλύτερη πρόγνωση με ποσοστό θνητότητας μικρότερο του 10% και πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σχεδόν σε όλους τους ασθενείς, εάν συμβεί έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της. Η μετανεφρική ONB εμφανίζει επίσης παρόμοια ποσοστά θνητότητας και αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με την προϋπόθεση ότι θα γίνει έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της. Η ενδογενής νεφρική ONB παρουσιάζει πτωχότερη πρόγνωση. Τα ποσοστά αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι μικρότερα και η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 30 έως 80%, ανάλογα με τη σοβαρότητα του αιτίου, που προκάλεσε τη βλάβη. Τα υψηλά αυτά ποσοστά θνητότητας αποδίδονται κυρίως σε λοιμώξεις.

Η πρόγνωση των ασθενών που εμφανίζουν ONB στα πλαίσια σήψης ή σοβαρής χειρουργικής επέμβασης και νοσηλεύονται στη ΜΕΘ είναι πολύ πιο δυσμενής συγκριτικά με αυτή των ασθενών με ONB, λόγω λήψης νεφροτοξικών φαρμάκων. Το 10-20% των ασθενών εντάσσεται σε χρόνια πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ποσοστό που είναι σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΧΝΝ (Γούμενος, 2021).

Στην Αμερική πραγματοποιήθηκε μελέτη που είχε ως σκοπό να προσδιορίσει την επίπτωση της ONB και τη σχέση της με τη θνησιμότητα μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η ONB εμφανίστηκε σε περισσότερους από 1 στους 5 νοσηλευόμενους (που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη) και συσχετίστηκε με τετραπλάσια πιθανότητα θανάτου. Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν τη σημασία της αναγνώρισης της ONB καθώς επίσης και τη συσχέτιση της ONB με τη θνησιμότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς (Wang et al., 2012). Η ONB αποτελεί έναν καλά αναγνωρισμένο παράγοντα κακής πρόγνωσης. Μάλιστα, σε ό,τι αφορά τη λοίμωξη από SARS-COV-2, πέντε μελέτες έχουν βρει σημαντική συσχέτιση μεταξύ ONB και θανάτου (Gabarre et al., 2020).

Επίσης, σχεδιάστηκε μια προοπτική μελέτη κοορτής, η οποία περιλαμβάνει ασθενείς που εισήχθησαν στην παιδιατρική ΜΕΘ του Παιδιατρικού Νοσοκομείου “British Columbia” από το 2006-2008 και είχαν ONB, όπως αυτή ορίζεται από τα κριτήρια AKIN. Η μελέτη αυτή αποσκοπούσε να προσδιορίσει τη συχνότητα εμφάνισης ΧΝΝ σε παιδιά 1 έως 3 ετών μετά από ένα επεισόδιο ONB σε ΜΕΘ, το ποσοστό ασθενών με κίνδυνο ΧΝΝ και να συγκρίνει τα χαρακτηριστικά εισαγωγής στη ΜΕΘ των ασθενών με ΧΝΝ και χωρίς ΧΝΝ. Συμπερασματικά, περίπου 10% των παιδιατρικών ασθενών της ΜΕΘ τριτοβάθμιας φροντίδας αναπτύσσουν ΧΝΝ, 1 έως 3 χρόνια μετά την ONB. Η επιβάρυνση της ΧΝΝ σε αυτόν τον πληθυσμό μπορεί να είναι υψηλότερη με περαιτέρω παρακολούθηση, επειδή διαπιστώθηκε ότι αρκετοί ασθενείς διέτρεχαν κίνδυνο ΧΝΝ. Συνεπώς, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της ONB, όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς, που έχουν εμφανίσει ONB στη ΜΕΘ, θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για μακροχρόνια νεφρική βλάβη (Mammen et al., 2012).

8.Αντιμετώπιση Οξείας Νεφρικής Βλάβης

Οι σημαντικότερες παράμετροι της θεραπευτικής αντιμετώπισης της οξείας νεφρικής βλάβης είναι η ταχεία αναγνώριση και διόρθωση των αναστρέψιμων αιτιών, η διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας του ασθενούς και η αποφυγή της περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Η λήψη προληπτικών μέτρων και η εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων κατά τη διάρκεια των φάσεων έναρξης και επέκτασης της βλάβης μπορούν να επιφέρουν επιτάχυνση της φάσης αποκατάστασης.

8.1 Συντηρητικά Μέτρα Αντιμετώπισης της Οξείας Νεφρικής Βλάβης

Η προνεφρική αζωθαιμία στα αρχικά της στάδια μπορεί να διορθωθεί ταχέως με άμεση επαναφορά του δραστικού αρτηριακού όγκου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση φυσιολογικού ορού 0.9% ή τη βελτίωση της καρδιακής παροχής. Σε ασθενείς με υπογκαιμία η αντιμετώπιση περιλαμβάνει χορήγηση ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0.9% με σκοπό την αποκατάσταση του απολεσθέντα όγκου υγρών. Η χορήγηση των υγρών πρέπει να γίνεται με αργό ρυθμό και λαμβάνοντας υπόψιν την κεντρική φλεβική πίεση για να αποφευχθεί η ταχεία διόρθωση του ελλείμματος, που μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση της κυκλοφορίας. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η υπογκαιμία οφείλεται σε σημαντική απώλεια αίματος, πραγματοποιούνται μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνήθως, οι ασθενείς με προνεφρική βλάβη, μετά τη διόρθωση της υπογκαιμίας, εμφανίζουν προοδευτική αύξηση της ποσότητας των ούρων και πτώση των τιμών της ουρίας και της κρεατινίνης. Μεγάλη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η θεραπεία των οποίων περιλαμβάνει χορήγηση ινóτροπων, διουρητικών και αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Σε ασθενείς με βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο θα πρέπει να χορηγείται λευκωματίνη, πλάσμα και διουρητικά της αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδα).

Εάν η προνεφρική ONB δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, ακολουθεί η εμφάνιση σωληναριακής βλάβης, που μπορεί να έχει ως συνέπεια τη σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Σε ασθενείς με μη ολιγουρική οξεία σωληναριακή βλάβη επιχειρείται η διατήρηση της διούρησης με στάγδην ενδοφλέβια έγχυση φουροσεμίδης (0.5-1 g/ 24 ωρο). Στους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ολιγοανουρία, η

εφαρμογή υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι αναγκαία εξαρχής. Σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα απαιτείται η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κορτικοειδών, αλκυλιωτικών παραγόντων) ή/και εφαρμογή πλασμαφαίρεσης. Επί υποψίας οξείας διάμεσης νεφρίτιδας, απαιτείται η διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, ενώ συχνά χορηγείται θεραπεία με κορτικοειδή.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ONB μετανεφρικής αιτιολογίας γίνεται συνήθως από ουρολόγους. Η απόφραξη της ουρήθρας ή του αυχένα της ουροδόχου κύστης αντιμετωπίζεται αρχικά με διουρηθρικό ή υπερηβικό καθετηριασμό. Η απόφραξη του ουρητήρα μπορεί να αντιμετωπισθεί με τη διενέργεια νεφροστομίας με τοποθέτηση διαδερμικού καθετήρα παροχέτευσης. Κάποιες καταστάσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν με διαδερμική προσέγγιση (π.χ. αφαίρεση λίθων, αποπίπτουσες νεφρικές θηλές) ή να παρακαμφθούν με τοποθέτηση ουρητηρικού καθετήρα (π.χ. οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, καρκίνος ουροδόχου κύστης). Συνήθως, η άρση του κωλύματος συνοδεύεται από πολουρία, η οποία μπορεί να διαρκέσει λίγες ημέρες και χρήζει προσεκτικής αναπλήρωσης υγρών.

Γενικά υποστηρικτικά μέτρα περιλαμβάνουν τη διακοπή νεφροτοξικών παραγόντων και την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς με καθημερινή παρακολούθηση του βάρους και του ισοζυγίου των προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών. Η μεταβολική οξέωση χρειάζεται αντιμετώπιση με χορήγηση διττανθρακικού νατρίου, όταν η συγκέντρωση των διττανθρακικών στον ορό πέσει κάτω από 15 mEq/L ή το αρτηριακό pH κάτω από 7.2. Σε ασθενείς με ολιγοανουρία απαιτείται περιορισμός του προσλαμβανόμενου νατρίου και καλίου. Οι θερμιδικές ανάγκες ποικίλουν ανάλογα με την υποκείμενη νόσο και την κατάσταση του ασθενούς (πχ ασθενείς με ONB λόγω σήψης είναι συνήθως υπερκαταβολικοί και χρειάζονται μεγάλη θερμιδική κάλυψη με χορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων). Σε ασθενείς με ολιγοανουρία η εφαρμογή αιμοκάθαρσης ή αιμοδιήθησης είναι αναγκαία για να εξασφαλισθεί η επαρκής χορήγηση διαλυμάτων για τη θερμιδική κάλυψη του ασθενούς. Η χρήση ενδοφλέβιων γραμμών, ουροκαθετήρων ή άλλων ξένων σωμάτων απαιτεί σχολαστική φροντίδα προκειμένου να αποφευχθούν οι λοιμώξεις (Γούμενος, 2021).

8.2 Η Θεραπεία Υποκατάστασης της Νεφρικής Λειτουργίας

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη χρειάζεται εξαρχής υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Ενδείξεις για τη διενέργεια αιμοκάθαρσης/αιμοδιήθησης αποτελούν η υπερυδάτωση με πνευμονική συμφόρηση, που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με διουρητικά, η σοβαρή υπερκαλιαιμία ($>6.5\text{mEq/L}$) με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, η σοβαρή μεταβολική οξέωση, που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου και η παρουσία κλινικών εκδηλώσεων ουραιμίας (εγκεφαλοπάθεια, επιληπτικές κρίσεις, περικαρδίτιδα). Η εξασφάλιση αγγειακής προσπέλασης για αιμοκάθαρση προϋποθέτει την τοποθέτηση ενός προσωρινού καθετήρα διπλού αυλού στην έσω σφαγίτιδα ή τη μηριαία φλέβα.

Σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και εμφανίζουν αιμοδυναμική αστάθεια δεν είναι ανεκτή η κλασική αιμοκάθαρση και εφαρμόζεται συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση, η οποία δεν προκαλεί σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση. Για την εφαρμογή της μεθόδου είναι απαραίτητη η παρουσία αντλίας, η οποία δημιουργεί την αναγκαία πίεση υπερδιήθησης δια της μεμβράνης του φίλτρου με αποτέλεσμα την αφαίρεση σημαντικού όγκου διηθήματος και διαλυμένων στο διήθημα ουσιών (π.χ. ουρίας, κρεατινίνης). Για αποτελεσματικότερη όμως κάθαρση των τοξικών ουσιών χρησιμοποιείται μια παραλλαγή της μεθόδου, η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση κατά την οποία ειδικό διάλυμα ρέει στο χώρο του διαλύματος του φίλτρου και με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται μεγαλύτερη απομάκρυνση τοξικών ουσιών μέσω διάχυσης, η οποία προστίθεται στην εφαρμοζόμενη διήθηση. Η κλασική αιμοκάθαρση και η συνεχής αιμοδιήθηση είναι εξίσου αποτελεσματικές στη θεραπεία της ONB και η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται από τις δυνατότητες και την εμπειρία του Κέντρου όπου νοσηλεύεται ο ασθενής (Γούμενος, 2021).

Με τη χρήση των κριτηρίων RIFLE, πάνω από το 65% των ασθενών ΜΕΘ έχουν ενδείξεις ONB, που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο. Περίπου το 5% των ασθενών της ΜΕΘ υποβάλλεται σε οξεία θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (ΟΘΥΝΛ). Η θνητότητα σε αυτήν την κατηγορία φαίνεται να βελτιώνεται σταδιακά με το χρόνο, παρά τη μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου, αν και

παραμένει υψηλή σε απόλυτους αριθμούς. Ο θάνατος που αποδίδεται σε ONB φαίνεται να αποδίδεται σε μη θεραπεύσιμες λοιμώξεις, αιμορραγία και μη ανατάξιμη καταπληξία, παρά την κατάλληλη φροντίδα. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί να επιπλέξουν ένα οξύ ουραιμικό σύνδρομο, που είναι χαρακτηριστικό της ONB και ένας πιθανός στόχος για ρύθμιση με οξεία θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Οι τέσσερις κύριοι τρόποι ΟΘΥΝΛ είναι η οξεία διαλείπουσα αιμοκάθαρση (intermittent hemodialysis-iHD), η συνεχής θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (ΣΘΥΝΛ), η παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (ΠΔΘΥΝΛ) και η οξεία περιτοναϊκή κάθαρση. Οι θεραπευτικοί στόχοι της συνεχούς θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας δεν έχουν οριστεί επακριβώς. Η συνήθης ελάχιστη σύσταση είναι η διόρθωση της οξέωσης, της υπερκαλιαιμίας, της ανθεκτικής υπερογκαιμίας και των κλασικών ουραιμικών επιπλοκών, όπως είναι η περικαρδίτιδα και το κώμα. Οι ηλεκτρολύτες του πλάσματος και η συγκέντρωση των διττανθρακικών πρέπει να διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων. Σημαντικό είναι η διαδικασία της ΟΘΥΝΛ να μη θέσει σε κίνδυνο τον ασθενή επιτείνοντας την αιμοδυναμική του αστάθεια, αυξάνοντας τη βλάβη των οργάνων-στόχων ή καθυστερώντας την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

Η οξεία διαλείπουσα αιμοκάθαρση αποτελεί μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο αντιμετώπισης της ONB, όταν ο ασθενής έχει επαρκή αιμοδυναμική σταθερότητα. Κατηγοριοποιείται ανάλογα με τη μεμβράνη αιμοκάθαρσης και το ρυθμό αφαίρεσης ουσιών. Η αιμοδιαδιήθηση (hemodiafiltration-HDF) πραγματοποιείται συνήθως στη ΜΕΘ ως συνεχής μέθοδος. Η οξεία διαλείπουσα αιμοδιαδιήθηση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε αυτήν την κατάσταση με τα συνήθη μηχανήματα, χρησιμοποιώντας online στείρο διάλυμα υποκατάστασης, που παράγεται από υπερκαθαρό διάλυμα, το οποίο διοχετεύεται με μια ξεχωριστή αντλία για να εγχυθεί απευθείας στο εξωσωματικό κύκλωμα αίματος.

Η ΣΘΥΝΛ προϋποθέτει την εφαρμογή χαμηλότερου ρυθμού υπερδιήθησης κάθαρσης ουσιών για μεγάλες χρονικές περιόδους καθημερινά. Η απομάκρυνση ουσιών επιτυγχάνεται με διάχυση, συμμεταφορά ή συνδυασμό τους. Η ΣΘΥΝΛ χρησιμοποιείται συμπληρωματικά ή σε αντικατάσταση της οξείας διαλείπουσας αιμοκάθαρσης. Ο

χαμηλότερος ρυθμός υπερδιήθησης παρέχει συγκριτικά καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα, κυρίως κατά την υποχρεωτική υπερδιήθηση μεγάλων φορτίων υγρών και η χαμηλότερη κάθαρση των ουσιών έχει ως αποτέλεσμα την κινητική ουσιών σε μία δεξαμενή παρά τις διαφορές στην τοπική ροή αίματος εξαιτίας της χρήσης αγγειοσυσπαστικών. Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας έχει ως αποτέλεσμα τον καλύτερο και ουσιαστικότερο έλεγχο των ουραιμικών ουσιών, κυρίως στους σοβαρά υπερκαταβολικούς ασθενείς.

Η ομάδα πρωτοβουλίας για την Ποιότητα της Οξείας Κάθαρσης (Acute Quality Initiative group) πρότεινε μια τυποποιημένη ταξινόμηση με ονοματολογία που στηρίζεται στον τύπο της αγγειακής προσπέλασης και τη μέθοδο απομάκρυνσης των ουσιών. Ο όρος αρτηριοφλεβική υποδηλώνει ένα εξωσωματικό κύκλωμα, όπου ένας αρτηριακός καθετήρας επιτρέπει στο αίμα να κυκλοφορεί με τη βοήθεια της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Ένας φλεβικός καθετήρας τοποθετείται για την επιστροφή. Η αρτηριοφλεβική κυκλοφορία είναι απλή, όμως συνεπάγεται αρτηριακή παρακέντηση, που μπορεί να προκαλέσει άπω εμβολισμό, αιμορραγία και αγγειακή βλάβη. Μια ροή αίματος 90-150 ml/min είναι τυπική για ασθενείς με μέση αρτηριακή πίεση πάνω από 80mmHg, αν και η ροή μπορεί να είναι ασταθής προδιαθέτοντας σε θρόμβωση. Ο όρος φλεβοφλεβική υποδηλώνει ένα κύκλωμα με έναν κεντρικό φλεβικό καθετήρα, επιτυγχάνοντας μια γρήγορη πιο αξιόπιστη ροή αίματος γύρω στα 250 ml/min με μία αντλία. Τα φλεβοφλεβικά κυκλώματα με αντλία έχουν το μειονέκτημα της πιθανής ακούσιας αποσύνδεσης των γραμμών, με αποτέλεσμα την αιμορραγία ή την εμβολή αέρα εξαιτίας συνέχισης της λειτουργίας της αντλίας. Αυτός ο κίνδυνος ελαχιστοποιείται, αλλά δεν εξαφανίζεται πλήρως με τα μόνιτορ και τους συναγερμούς.

Η συνεχής αιμοκάθαρση προσφέρει μεταφορά μικρών ουσιών με διάχυση, που μπορεί να ποσοτικοποιηθεί ανάλογα με το βαθμό με τον οποίο το διάλυμα είναι κορεσμένο με ουρία. Η ροή αίματος και η ροή διαλύματος είναι συνήθως χαμηλές. Η συνεχής αιμοδιήθηση προσφέρει συμμεταφορά των μικρών και μεσαίου μεγέθους ουσιών που μπορούν να ποσοτικοποιηθούν με τη χρήση του κορεσμού του διηθήματος με ουρία. Ένας σημαντικός παράγοντας της κάθαρσης είναι η θέση της υποκατάστασης του υγρού, που μπορεί να εγχέεται, είτε μέσα στην αρτηριακή γραμμή του αίματος που

εισέρχεται στο φίλτρο (προ-αραίωση), είτε στη φλεβική γραμμή που εξέρχεται από το φίλτρο (μετα-αραίωση). Η συνήθης μέθοδος είναι η μετα-αραίωση. Η συνεχής αιμοδιαδιήθηση αναφέρεται σε ένα συνδυασμό των προηγούμενων τεχνικών. Με αρκετά μεγάλες μεμβράνες, η κάθαρση των ουσιών που επιτυγχάνεται προσεγγίζει το άθροισμα των μεμονομένων τεχνικών.

Η φλεβοφλεβική ΣΘΥΝΛ χρειάζεται μία αντλία, ένα φίλτρο, μόνιτορ ελέγχου της αρτηριακής και φλεβικής πίεσης, ένα σύστημα ανίχνευσης αέρα, έναν τρόπο αφαίρεσης των φυσαλίδων αέρα και ένα σύστημα εξισορρόπησης της εισόδου του διαλύματος σε σχέση με το υγρό αναπλήρωσης, δηλαδή ένα σύστημα στο οποίο η εκροή διαλύματος/διηθήματος να βαίνουν παράλληλα. Στο εμπόριο είναι διαθέσιμες ενσωματωμένες μηχανές, που προσαρμόζονται ειδικά στη ΣΘΥΝΛ. Οι μηχανές αυτές διαθέτουν ψηφιακό ογκομετρικό και σταθμικό έλεγχο, επιτρέποντας την ακριβή και αξιόπιστη παροχή θεραπείας. Γενικώς, το κύριο πλεονέκτημα της ΣΘΥΝΛ φαίνεται να είναι το ότι παρέχει αυξημένη αιμοδυναμική σταθερότητα και έλεγχο των ουσιών.

Η παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (ΠΔΘΥΝΛ) χρησιμοποιεί τον κανονικό εξοπλισμό και τα εξαρτήματα της διαλείπουσας αιμοδιήθησης, με χαμηλότερη όμως κάθαρση ουσιών και διατήρηση του ρυθμού υπερδιήθησης για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Τα συστήματα παρακολουθούνται πλήρως με ηλεκτρονικό έλεγχο της υπερδιήθησης. Η ροή διαλύματος και η κάθαρση ουσίας είναι υψηλότερες στη συμβατική ΣΘΥΝΛ, που επιτρέπει προγραμματισμένες διακοπές λειτουργίας, χωρίς να διακινδυνεύει η δόση κάθαρσης. Η ΠΔΘΥΝΛ παρέχει μεγαλύτερη δόση κάθαρσης με ελάχιστη ρήξη της ωσμωτικής ισορροπίας της ουρίας (disequilibrium), online διάλυμα διττανθρακικών, εξαιρετικό έλεγχο των ηλεκτρολυτών και καλή ανοχή της υπερδιήθησης. Είναι ασφαλής, εύκολη, δεν είναι ακριβή και είναι αποτελεσματική στην επίτευξη του στόχου απομάκρυνσης των ουσιών και των υγρών.

Προαπαιτούμενο για όλες τις μεθόδους ΟΘΥΝΛ είναι η ύπαρξη αξιόπιστης αγγειακής προσπέλασης. Αυτό επιτυγχάνεται συνήθως με προσωρινούς, χωρίς δακτύλιο, διάυλους καθετήρες από πολυουρεθάνη ή σιλικόνη στην έσω σφαγίτιδα, υποκλείδιο ή μηριαία φλέβα. Οι υποκλείδιοι καθετήρες σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό τεχνικών επιπλοκών φλεβικής στένωσης και θρόμβωσης. Για τη ΣΘΥΝΛ και τη ΠΔΘΥΝΛ, ροή

αίματος κάτω από 250 ml/min είναι συνήθως αρκετή για να προσφέρει επαρκή κάθαρση ουσιών και μπορεί να αυξηθεί με ασφάλεια έως ότου η φλεβική και αρτηριακή πίεση είναι συν πλην γύρω στα 350 mmHg, μετά την οποία μπορεί να εκδηλωθεί αιμόλυση. Οι αριστεροί καθετήρες της έσω σφαγίτιδας και οι υποκλείδιοι καθετήρες προσφέρουν ασταθείς ροές, έως και κατά 100ml/min μικρότερες από οποιαδήποτε άλλη θέση, διότι τα άκρα τους αγγίζουν τα φλεβικά τοιχώματα. Οι μηριαίοι, οι δεξιοί έσω σφαγιτιδικοί και οι υποκλείδιοι καθετήρες προσφέρουν καλύτερη ροή αίματος. Γενικώς, προτιμώνται καθετήρες με ευρύτερες οπές.

Η επανακυκλοφορία της προσπέλασης για όλες τις θέσεις είναι περίπου 10% σε ροή αίματος 250-350 ml/min και μπορεί να αυξηθεί ακόμη και πάνω από 35% σε ροή αίματος 500 ml/min. Είναι μικρότερη στους έσω σφαγιτιδικούς και μεγαλύτερη στους μηριαίους καθετήρες με μήκος μικρότερο από 20 cm. Πάνω από τις μισές οξείες θεραπείες με οξεία διαλείπουσα αιμοκάθαρση θα απαιτήσουν ο καθετήρας να χρησιμοποιηθεί αντίστροφα, έτσι ώστε η φερόμενη ως φλεβική γραμμή, να χρησιμοποιείται ως αρτηρία (σε σχέση με το φίλτρο) και η φερόμενη ως αρτηριακή γραμμή να χρησιμοποιείται για επιστροφή. Η επανακυκλοφορία της προσπέλασης σε αυτήν την περίπτωση διπλασιάζεται και φθάνει περίπου στο 20% σε παροχή 250-350 ml/min. Η επανακυκλοφορία της προσπέλασης επηρεάζει επίσης τη δόση κάθαρσης. Σε μία μελέτη, το ποσοστό μείωσης της ουρίας ήταν σημαντικά υψηλότερο με υποκλείδιους καθετήρες (63%) έναντι των μηριαίων καθετήρων (55%), παρά την ύπαρξη ίδιων παραμέτρων με την οξεία διαλείπουσα αιμοκάθαρση.

Η λοίμωξη είναι συχνή με τους προσωρινούς καθετήρες. Οι συστηματικές, του σημείου εξόδου και οι απομακρυσμένες λοιμώξεις σε μία σειρά ήταν 6.2, 3.6 και 1.1 επεισόδια ανά 1000 ημέρες με καθετήρα. Ο κίνδυνος βακτηριαιμίας είναι υψηλότερος με τους μηριαίους καθετήρες και μικρότερος με τους υποκλείδιους. Αν και υπάρχουν λιγότερα στοιχεία από ότι για τους καθετήρες με δακτύλιο (μόνιμους), τόσο η ιωδιούχος ποβιδόνη, όσο και οι αλοιφές μουπιροσίνης και η επικάλυψη του σημείου εξόδου με ξηρή γάζα και αντιμικροβιακά κλείσματα με ταυρολιδίνη ή 30% κιτρικό νάτριο, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν το συστηματικής βακτηριαιμίας από προσωρινούς καθετήρες. Τα Κέντρα για τον Έλεγχο και Πρόληψη Νοσημάτων συστήνουν οι προσωρινοί

καθετήρες στη ΜΕΘ να αλλάζουν όταν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις και όχι ως ρουτίνα, διότι οι κίνδυνοι του καθετηριασμού υπερτερούν του υποτιθέμενου οφέλους από το μειωμένο κίνδυνο λοιμώξεων. Τα KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) συστήνουν οι υποκλείδιοι και οι έσω σφαγιτιδικοί καθετήρες να αλλάζουν μετά από 3 εβδομάδες και οι μηριαίοι μετά από 5 ημέρες εκτός ΜΕΘ, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις (Floege et al., 2013).

8.3 Χρόνος Έναρξης Θεραπείας Υποκατάστασης της Νεφρικής Λειτουργίας

Η ONB αποτελεί μια συνήθη κατάσταση μεταξύ των ασθενών, που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση ασθενών με σοβαρή ONB. Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε μεθόδους θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, αλλά το θέμα του χρόνου έναρξης της θεραπείας, εν απουσία μιας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή επιπλοκής που σχετίζεται άμεσα με τη νεφρική ανεπάρκεια, παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Έμμεσα στοιχεία έχουν δείξει ότι η πρόωμη έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας θα μπορούσε να βελτιώσει την επιβίωση. Ωστόσο, δύο μελέτες παρατήρησης ανέφεραν υψηλά ποσοστά επιβίωσης ασθενών, που δεν έλαβαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και μία μελέτη ανέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες, που σχετίζονται με πολύ πρόωμη έναρξη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης σε ασθενείς με σήψη. Η πρόωμη έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ενδέχεται να επιτρέψει καλύτερο έλεγχο της κατάστασης των υγρών και των ηλεκτρολυτών, την απομάκρυνση ουραιμικών τοξινών και την πρόληψη επιπλοκών, όπως η γαστρορραγία και η μεταβολική εγκεφαλοπάθεια. Ωστόσο, η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας αυτής μπορεί να αφήσει χρόνο για τη σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενούς πριν από την έναρξη της και ίσως να αποφευχθεί και η χρήση της.

Πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική δοκιμή, η οποία έδειξε ότι η όψιμη έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης σε βαρέως πάσχοντες με σοβαρή ONB οδήγησε σε αποφυγή αυτής της θεραπείας σε σχεδόν 50% των περιπτώσεων και η

θνησιμότητα δε διέφερε σημαντικά μεταξύ της ομάδας πρώιμης και όψιμης έναρξης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία αξιολογήθηκε με τη διούρηση ήταν πιο γρήγορη και οι λοιμώξεις, που σχετίζονται με την κεντρική φλεβική γραμμή διπλού αυλού ήταν λιγότερο συχνές στην ομάδα όψιμης έναρξης θεραπείας. Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο γενικότερα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, γεγονός, που δείχνει ότι η αναμονή για την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας δεν οδήγησε σε παράταση της νοσηλείας. Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη μελέτη, που αφορούσε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρή ONB δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα ανάμεσα στους ασθενείς που έγινε πρώιμη και στους ασθενείς που έγινε όψιμη έναρξη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Μάλιστα, η στρατηγική καθυστέρησης έναρξης, οδήγησε σε αποφυγή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης σε σημαντικό αριθμό ασθενών (Gaudry et al., 2016).

Η ONB είναι συχνή επιπλοκή σε νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ για σηπτικό σοκ και σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα. Η ONB που σχετίζεται με σήψη χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη παθοφυσιολογία και οι ασθενείς με ONB και σηπτικό σοκ ενδέχεται να έχουν διαφορετική απόκριση στη θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με τους ασθενείς με ONB χωρίς σηπτικό σοκ. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι εάν υπάρχουν επιπλοκές ONB απειλητικές για τη ζωή, όπως είναι η σοβαρή υπερκαλιαιμία και η σοβαρή μεταβολική οξέωση, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Ωστόσο, ελλείπει τέτοιων επιπλοκών, ο κατάλληλος χρόνος έναρξης θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας παραμένει ασαφής. Δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, που συνέκριναν την πρώιμη και την όψιμη έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Επομένως, δεν έχει τεκμηριωθεί εάν υπάρχει όφελος από την πρώιμη έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης και το μέγεθος του κινδύνου (εάν υπάρχει) που σχετίζεται με όψιμη έναρξη της θεραπείας αυτής.

Προκειμένου να απαντηθούν τα ερωτήματα αυτά, πραγματοποιήθηκε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, φάνηκε ότι η πρώιμη έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης δεν είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη

θνησιμότητα στις 90 ημέρες συγκριτικά με την όψιμη έναρξη της θεραπείας αυτής (καθυστέρηση κατά 48 ώρες). Μάλιστα, η συνολική θνησιμότητα ήταν 55%. Το ενδεχόμενο πλεονέκτημα της πρώιμης έναρξης αιμοκάθαρσης στην ONB είναι ότι μπορεί με αυτόν τον τρόπο να βελτιωθεί η οξεοβασική ισορροπία όπως και η ισορροπία ηλεκτρολυτών και ύδατος και έτσι να αποτραπούν πιο σοβαρές επιπλοκές της ONB. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν παρατηρήθηκε χαμηλότερη θνησιμότητα κατά την πρώιμη έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η απομάκρυνση υγρών με τη θεραπεία αυτή δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα ή με ασφάλεια σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, που παρατηρείται στις πρώιμες φάσεις του σηπτικού σοκ. Συνεπώς, η πρώιμη έναρξη μιας τέτοιας θεραπείας δε θα βελτίωνε την ισορροπία υγρών.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η πολύ πρώιμη έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης θα μπορούσε να εκθέσει άσκοπα τους ασθενείς στους κινδύνους που σχετίζονται με αυτή τη θεραπεία, διότι σε ορισμένους από αυτούς η νεφρική λειτουργία θα είχε ανακτηθεί χωρίς τη θεραπεία αυτή. Πράγματι το 29% των ασθενών στην ομάδα όψιμης θεραπείας δε χρειάστηκε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, διότι η νεφρική λειτουργία ανακτήθηκε αυτόματα, αν και το 26% των ασθενών αυτών στη συνέχεια απεβίωσαν. Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, είναι πιθανό μάλιστα περισσότεροι ασθενείς να είχαν αναρρώσει χωρίς θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, εάν η καθυστέρηση στην έναρξή της ήταν μεγαλύτερη από 48 ώρες.

Τα δεδομένα της συγκεκριμένης πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής δείχνουν ότι ο κίνδυνος θανάτου δεν αυξάνεται εάν η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αναβληθεί για τουλάχιστον 48 ώρες, εφόσον λαμβάνεται μέριμνα για τον εντοπισμό ασθενών στους οποίους είναι πιθανό να πληρούνται τα κριτήρια για επείγουσα θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη μελέτη, που αφορούσε ασθενείς με σηπτικό σοκ και ONB δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών στους οποίους έγινε πρώιμη και στους ασθενείς που έγινε όψιμη έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόκειται για ασθενείς με σηπτικό σοκ και ONB,

αλλά χωρίς άμεσες απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, που συνδέονται με την ONB (Barbar et al., 2018).

8.4 Αντιμετώπιση Οξείας Νεφρικής Βλάβης σε Ασθενείς με COVID-19

Η εκδήλωση της λοίμωξης από SARS-CoV-2 εξελίχθηκε γρήγορα σε πανδημία. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπια συμπτώματα, αλλά περίπου το 5% αναπτύσσει σοβαρά συμπτώματα, τα οποία περιλαμβάνουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σηπτικό σοκ και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η προσβολή των νεφρών είναι συχνή με κλινική εικόνα που κυμαίνεται από πρωτεϊνουρία έως προοδευτική οξεία νεφρική βλάβη, που απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Ως εκ τούτου, ανακύπτει η ανάγκη κατανόησης της παθοφυσιολογίας και των μηχανισμών της νεφρικής βλάβης στα πλαίσια της σοβαρής λοίμωξης από SARS-CoV-2. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές για την ONB που εμφανίζεται δευτερογενώς σε έδαφος COVID-19, η εντατική θεραπεία είναι σε μεγάλο βαθμό υποστηρικτική. Οι τρέχουσες προσεγγίσεις για την πρόληψη και τη διαχείριση της ONB και τον εντοπισμό πιθανών ενδείξεων εφαρμογής θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης βασίζονται κυρίως στην κλινική εμπειρία.

Ελλείπει συγκεκριμένων επιλογών θεραπείας, η φροντίδα των ασθενών με COVID-19, που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ παραμένει ως επί το πλείστον υποστηρικτική. Δεδομένης της υψηλής συχνότητας προσβολής των νεφρών στα πλαίσια COVID-19 λοίμωξης, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη όλες οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας. Αρχικά, θα πρέπει να γίνεται εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών υποστηρικτικής φροντίδας KDIGO, οι οποίες περιλαμβάνουν την αποφυγή των νεφροτοξικών φαρμάκων και ουσιών, την τακτική παρακολούθηση της τιμής κρεατινίνης ορού και της ωριαίας διούρησης και την παρακολούθηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς. Η εφαρμογή των οδηγιών αυτών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με προσβολή των νεφρών και COVID-19 είναι πιθανό να μειώσει την εμφάνιση και τη βαρύτητα της ONB. Ο περιορισμός του ογκοτραύματος και του βαροτραύματος μέσω της εφαρμογής πνευμονοπροστατευτικού αερισμού μειώνει τον

κίνδυνο εμφάνισης νέας ή επιδείνωσης ONB, περιορίζοντας τις αιμοδυναμικές επιδράσεις, που προκαλούνται από τον αερισμό και το φορτίο κυτοκινών στο νεφρό.

Μία έτερη σημαντική επιλογή είναι η προσαρμογή της ισορροπίας υγρών σύμφωνα με την απόκριση όγκου και την αξιολόγηση της ανοχής των υγρών από τον ασθενή. Αυτή η στρατηγική στοχεύει στην αποκατάσταση της κανονικής κατάστασης όγκου ώστε να αποφευχθεί η υπερφόρτωση όγκου και να μειωθεί ο κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος, υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας, συμφόρησης και επακόλουθης ONB. Το έλλειμμα όγκου κατά την εισαγωγή μπορεί να είναι συχνό σε ασθενείς με COVID-19, καθώς συνήθως παρουσιάζουν εμπύρετο και σπάνια πραγματοποιείται προνοσοκομειακή αναζωογόνηση υγρών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνεται για την πρόληψη της εμφάνισης ONB.

Εάν η συντηρητική αντιμετώπιση αποτύχει, η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε ασθενείς με υπερφόρτωση όγκου και ειδικά σε αυτούς με ανθεκτική υποξαιμία. Σε ασθενείς με COVID-19 και ONB η πρόωμη έναρξη της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης και η διαδοχική εξωσωματική υποστήριξη οργάνων φαίνεται να προσφέρουν επαρκή υποστήριξη οργάνων και να αποτρέπουν την εξέλιξη της νόσου. Η συνεχής θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι η προτιμώμενη μέθοδος σε αιμοδυναμικά ασταθείς με COVID-19. Σε μια ιταλική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1591 ασθενείς ΜΕΘ με COVID-19, το 27% χρειάστηκε τοποθέτηση σε πρηνή θέση. Κατά την τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση, ο καθετήρας αιμοκάθαρσης πρέπει να ασφαρίζεται και να παρακολουθείται για να αποφευχθεί η μετατόπιση ή η συστροφή του. Η δεξιά σφαγίτιδα αποτελεί την προτιμώμενη θέση εισαγωγής καθετήρα διπλού αυλού για αιμοκάθαρση, καθώς η θέση εξόδου και το σημείο σταθεροποίησης του καθετήρα παραμένουν ορατά μετά την τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 παρατηρείται συχνά κατάσταση υπερπηκτικότητας. Στη συνεχή θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, η τοπική θεραπεία με κιτρικό αντιπηκτικό είναι πιο αποτελεσματική από άλλες αντιπηκτικές μεθόδους σε ότι αφορά την παράταση της διάρκειας ζωής του κυκλώματος και τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας.

Συμπερασματικά, λόγω έλλειψης ειδικών θεραπειών κατά του SARS-CoV-2, η παροχή υποστηρικτικής φροντίδας και η πραγματοποίηση διαδοχικών θεραπειών για βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ενδείξεις νεφρικής προσβολής, παρέχουν μια γέφυρα υποστήριξης ζωής για την ανάρρωση και ενισχύουν την πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης. Η απόφαση για χρήση διαδοχικών εξωσωματικών θεραπειών θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν την τεχνική προσπάθεια και τις δεξιότητες του προσωπικού, που απαιτούνται για την ασφαλή και αποτελεσματική παροχή θεραπείας (Ronco et al., 2020).

9.Συμπεράσματα

Έπειτα από ενδελεχή ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η ONB αποτελεί ένα συχνό κλινικό σύνδρομο, που ορίζεται από αύξηση της κρεατινίνης ορού και/ ή μείωση της ωριαίας διούρησης, σύμφωνα με την ταξινόμηση KDIGO. Εμφανίζεται σε περίπου 10-15% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο, ενώ η επίπτωσή της στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ ξεπερνά το 50%. Σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και με σοβαρές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές, ιδίως στους ασθενείς της ΜΕΘ.

Τα αίτια της ONB διακρίνονται σε προνεφρικά, ενδονεφρικά και μετανεφρικά για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Τα προνεφρικά αίτια είναι συχνότερα και οφείλονται σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση λόγω υπογκαιμίας αλλά και λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής σε έδαφος σήψης και καρδιακής ανεπάρκειας. Τα ενδονεφρικά αίτια είναι δεύτερα σε συχνότητα, οφείλονται σε σημαντικό βαθμό σε παρατεταμένη ισχαιμία, χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων και σκιαγραφικών ουσιών. Σε ότι αφορά τη διάγνωση της ONB, έχει σημειωθεί πρόοδος στην ανίχνευση νέων βιοδεικτών, προς αντικατάσταση ή συμπλήρωση της κρεατινίνης ορού, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση της ONB και κατ' επέκταση την αμεσότερη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση και μελέτη, προκειμένου αυτοί οι βιοδείκτες να εφαρμοστούν στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί πολύτιμο τρόπο αντιμετώπισης της ONB, ιδίως σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Έχουν περιγραφεί διάφοροι τρόποι θεραπείας υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους. Η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τις δυνατότητες και την εμπειρία του κέντρου όπου νοσηλεύεται ο ασθενής. Σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και εμφανίζουν αιμοδυναμική αστάθεια δεν είναι ανεκτή η κλασική αιμοκάθαρση και εφαρμόζεται συνεχής

φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση, η οποία δεν προκαλεί σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να καθοριστεί η καταλληλότερη μέθοδος και ο χρόνος έναρξης θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας για τη βέλτιστη αντιμετώπιση της ONB.

Βιβλιογραφία

- Barbar, S. D., Clere-Jrhl, R., Bourredjem, A., Hernu, R., Montini, F., Bruyère, R., ... & Quenot, J. P. (2018). Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *New England Journal of Medicine*, 379(15), 1431-1442.
- Case, J., Khan, S., Khalid, R., & Khan, A. (2013). Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Critical care research and practice*, 2013.
- Finlay, S., Bray, B., Lewington, A. J., Hunter-Rowe, C. T., Banerjee, A., Atkinson, J. M., Jones, M. C. (2013). Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clinical Medicine*, 13(3), 233-238.
- Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). Acute kidney injury in critical ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*, 46, 1339-1348.
- Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F., Martin-Lefevre, L., Pons, B., Boulet, E., ... & Dreyfuss, D. (2016). Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*, 375(2), 122-133.
- Hoste, E. A., Kellum, J. A., Selby, N. M., Zarbock, A., Palevsky, P. M., Bagshaw, M. M., ... & Chawla, L. S. (2018). Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*, 14(10), 607-625.
- Johnson, R. J., Feehally, J., Floege, J. (2015) *Comprehensive Clinical Nephrology*, Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Kalantarinia, K. (2009). Novel Imaging Techniques in Acute Kidney Injury. *Current Drug Targets*, 10(12), 1184-1189.
- KDIGO. (2012.) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.*, 2, 1-138.

- Lopes, J. A., & Jorge, S. (2013). The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical kidney journal*, 6(1), 8-14.
- Makris, K., & Spanou, L., (2016). Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *The Clinical Biochemist Reviews*, 37(2), 85-98.
- Mammen, C., Al Abbas, A., Skippen, P., Nadel, H., Levine, D., Collet, J. P., & Matsell, D. G. (2012). Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*, 59(4), 523-530.
- Murugan, R., & Kellum, J. A. (2011). Acute kidney injury: what's the prognosis ?. *Nature Reviews Nephrology*, 7(4), 209-217.
- Ostermann, M., & Joannidis, M. (2016). Acute kidney injury: diagnosis and diagnostic workup. *Critical Care*, 20(1), 299.
- Perazella, M. A. (2012). Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney International*, 81(12), 1172-1178.
- Rewa, O., & Bagshaw, S. M. (2014). Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nature reviews nephrology*, 10(4), 193-207.
- Ronco, C., Reis, T., & Husain-Syed, F. (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 738-742.
- Shigeo, N., Daisuke, K., Sou, K., Takuro, Y., Koichi, T., Toru, M., Takashi, S., Masaki, O. (2018). Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Seminars in Dialysis*, 31(5):519-527.
- Thomas, M. E., Blaine, C., Dawnay, A., Devonald, M. A., Ftouh, S., Laing, C, ... & Ostermann, M. (2015). The definition og acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International*, 87(1), 62-73.
- Wang, H. E., Muntner, P., Chertow, G. M., & Warnock, D. G. (2012). Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *American journal of nephrology*, 35(4), 349-365.

Floege, J., Johnson, R. J., Feehally, J. (2013). *Comprehensive Κλινική Νεφρολογία*. (Κ. Μαυροματίδης). Θεσσαλονίκη: Ροτόντα

Γούμενος, Δ. Σ. (2021). *Γενικές αρχές Νεφρολογίας*. Θεσσαλονίκη: Ροτόντα.

Μαυροματίδης, Κ. Σ. (2017). *Φυσιολογία του Νεφρού*. Κομοτηνή: Ροτόντα.

Σόμπολος, Κ. (2013). Οξεία νεφρική βλάβη: ορισμός και στοιχεία επιδημιολογίας, *Ελληνική Νεφρολογία*, 25, 17-22.

Στεφανίδης, Ι. (2020). *Θέματα Νεφρολογίας*. Αθήνα (Γουδή): Νέον.