



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Οξεία νεφρική βλάβη στη ΜΕΘ

Ματσή Ελένη, Νοσηλεύτρια ΤΕ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας (επιβλέπων)

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Νεφρολόγος - Υπερτασιολόγος Καθηγητής Αριστοτέλειου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE

FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Acute Kidney Injury in ICU

Matsi Eleni

Examination committee:

Eleftheriadis Theodoros, Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly
(Supervisor)

Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly

Liakopoulos Vasileios, Professor of Nephrology at Aristoteleio University of
Thessaloniki

Larisa, January, 2023

Περιεχόμενα	Σελ.
Περίληψη	6
Summary	7
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	8
Κεφάλαιο 2. Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και της βλάβης	10
2.1 Εντοπισμός και βιοδείκτες	10
2.2 Σταδιοποίηση	13
Κεφάλαιο 3: Αιτιολογία	16
Κεφάλαιο 4. Παθοφυσιολογία της ONB	19
4.1. Φάσεις της ONB	19
4.2 Υπερυδάτωση και η σημασία της σε ασθενείς της ΜΕΘ	22
4.2.1 Επιπτώσεις της υπερυδάτωσης	23
4.3 Αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια κρίσιμης ασθένειας στη ΜΕΘ ..	26
4.3.1 Παθοφυσιολογία αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την ONB και την RRT	27
Κεφάλαιο 5: Συνέπειες της ONB	29
5.1 Χρόνιες επιδράσεις της ONB	30
5.2 Από την οξεία νεφρική ανεπάρκεια έως την οξεία νεφρική βλάβη	32
5.3 Αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια κρίσιμης ασθένειας στη ΜΕΘ ...	33
5.3.1 Παθοφυσιολογία αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την ONB και την RRT	34
5.3.2 Μείωση του CO	34
.....	
5.3.3 Μείωση του προφορτίου λόγω απόλυτης ή σχετικής υποογκαιμίας	35
5.3.4 Αυξημένο προφορτίο και καρδιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με υπερφόρτωση όγκου	36
5.4 Αιμοδιαδιήθηση στη ΜΕΘ	40

Κεφάλαιο 6: Προδιάθεση για ΧΝΝ	43
6.1 Η διαταραχή της ανάκαμψης των αγγείων πιθανώς συνεισφέρει στην ΧΝΝ	43
6.2 Ατελής ανάρρωση στη γήρανση και τη ΧΝΝ	45
6.3 Αποτελέσματα μελετών	47
Κεφάλαιο 7: Οξεία νεφρική βλάβη σε ασθενείς με COVID-19	51
.....	
Κεφάλαιο 8: Συμπεράσματα	54
Βιβλιογραφία	56
.....	

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών σπουδών μου και θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους με βοήθησαν να κατακτήσω αυτόν τον στόχο μου.

Αρχικά να ευχαριστήσω τον κ.Ελευθεριάδη, τον επιβλέπων καθηγητή μου, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του καθώς και για την άριστη συνεργασία κατά την διάρκεια της συγγραφής. Καθώς επίσης οφείλω να ευχαριστήσω και τον καθηγητή κ.Στεφανίδη για την ευκαιρία που μου έδωσε να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο πρόγραμμα σπουδών.

Τέλος, αξίζουν θερμά συγχαρητήρια σε όλους τους καθηγητές αλλά και στην γραμματεία του τμήματος, οι οποίοι συντέλεσαν ώστε να οργανωθούν και να πραγματοποιηθούν τα μαθήματα εν μέσω της πανδημίας.

Συντομογραφίες

AKI, acute kidney injury

AKI-RRT, acute kidney injury treated with renal replacement therapy

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Evaluation II

CKD, chronic kidney disease

CRRT, continuous renal replacement therapy

eGFR, estimated glomerular filtration rate

ESRD, end-stage renal disease

FINNAKI, Finnish Acute Kidney Injury study

GFR, glomerular filtration rate

ICU, intensive care unit

IHD, intermittent hemodialysis

KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MAKE, major adverse kidney events

RENAL, Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement
Therapy study

RRT, renal replacement therapy

SLEDD, slow extended daily dialysis

SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment

Οξεία νεφρική βλάβη στη ΜΕΘ

Περίληψη

Ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή νόσο, η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) αποτελεί πρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και βρίσκονται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ένα ποσοστό 5%-35% θα εμφανίσει κάποιου βαθμού οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Μια λανθασμένη εκτίμηση του ελλείμματος υγρών σε βαριά πάσχοντες σε ΜΕΘ, μπορεί να οδηγήσει σε υπερογκαιμία και σε ONB. Οι κύριες αιτίες ONB μπορεί να είναι η ισχαιμία, η υποξία και η νεφροτοξικότητα. Ο GFR μειώνεται γρήγορα και αντικατοπτρίζει τη μείωση της ροής αίματος στα νεφρά.

Η φλεγμονή αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό πρόσθετο συστατικό της ONB που οδηγεί στη φάση επέκτασης της βλάβης, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την έλλειψη ευαισθησίας στη θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά. Προτείνεται ότι η στόχευση της φάσης επέκτασης αντιπροσωπεύει ένα δυναμικό περιοχής θεραπείας με το μεγαλύτερο δυνατό αντίκτυπο. Η βάση της βλάβης του νεφρού φαίνεται ότι είναι η μείωση της λειτουργίας των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και του παχέος ανιόντος άκρου στην εξωτερική μοίρα του μυελού του νεφρού. Η βλάβη μπορεί να προκαλέσει τη μετατροπή της παροδικής υποξίας, σε εγγενή νεφρική ανεπάρκεια.

Η βλάβη των νεφρικών κυττάρων μπορεί να μην είναι θανατηφόρα, αλλά η αναγέννησή τους δεν είναι βέβαιη και η ροή του αίματος στον νεφρό είναι δύσκολο να αποκατασταθεί. Η επιτυχής ανάρρωση από ONB μπορεί να μην ολοκληρωθεί, ιδίως σε ηλικιωμένους ή ασθενείς με ΧΝΝ. Ίσως η ONB συνδέεται με τη ΧΝΝ σε ασθενείς που ανέκαμψαν από την πρώτη. Μεγάλη σημασία έχει η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση, για την αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: οξεία νεφρική βλάβη, ΜΕΘ, διάγνωση, αντιμετώπιση

Acute Kidney Injury in ICU

Summary

Regardless of the primary disease, acute kidney injury (AKI) is an additional aggravating factor and is associated with high mortality rates. Among patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) and on mechanical respiratory support, 5%-35% will develop some degree of acute renal failure. An incorrect assessment of the fluid deficit in critically ill patients in the ICU can lead to hypervolemia and ONB. The main causes of ONB can be ischemia, hypoxia and nephrotoxicity. GFR declines rapidly and reflects the decrease in blood flow to the kidneys.

Inflammation represents an important additional component of ONB leading to the expansion phase of the lesion, which may be related to the lack of sensitivity to vasodilator therapy. It is suggested that targeting the expansion phase represents a potential treatment area with the greatest possible impact. The basis of kidney damage appears to be a reduction in the function of the proximal convoluted tubules and thick ascending limb in the outer medulla of the kidney. The damage can cause transient hypoxia to convert to intrinsic renal failure.

Kidney cell damage may not be fatal, but their regeneration is uncertain and blood flow to the kidney is difficult to restore. Successful recovery from ONB may not be complete, especially in the elderly or patients with CKD. Perhaps ONB is associated with CKD in patients who have recovered from the first. The earliest possible diagnosis is of great importance for the effective treatment of patients.

Keywords: acute kidney injury, ICU, diagnosis, treatment

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB, acute kidney injury, AKI) έχει αναγνωριστεί από καιρό ως συχνή επιπλοκή σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Το ενδιαφέρον των επιστημόνων που εργάζονται στις ΜΕΘ αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια και υπάρχει πλέον αντίληψη των επιπτώσεων στο κόστος και στα αποτελέσματα που καταλήγει να έχει για την υγεία των ασθενών, όπως αποδεικνύεται από την σημαντική αύξηση του αριθμού των άρθρων που δημοσιεύονται για αυτό το θέμα σε ειδικά περιοδικά. Αυτή τη στιγμή, είναι αποδεκτό ότι η AKI είναι ένα κλινικό σύνδρομο που εντοπίζεται πολύ συχνά στις ΜΕΘ (Hoste et al., 2015) και έχει κεντρικό ρόλο ως συστηματική νόσος που προκαλεί πολυάριθμα επακόλουθα σε συστήματα και βλάβες σε εξωνεφρικά όργανα. Επίσης, η ONB ασκεί αρνητική επίδραση στην πορεία και τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση της νόσου, όχι μόνο για τον ασθενή αλλά και για το νεφρό ειδικότερα. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν σε αλλαγή στον ορισμό της AKI, για να αποδίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη (Seller-Pérez et al., 2016).

Η ONB ορίζεται ως η αδυναμία των νεφρών να αποβάλλουν ουσίες που αποτελούν απόβλητα και να διατηρήσουν την ομοιόσταση του νερού και των ηλεκτρολυτών. Ωστόσο, δεν έχουν καθιερωθεί σαφείς και μετρήσιμες παράμετροι για τη διάγνωση της ONB και δεν υπάρχει γενική συμφωνία για το τι είναι, με βεβαιότητα. Από τη στιγμή που υπάρχει ευρύ φάσμα των διαθέσιμων ορισμών (σχεδόν κάθε μελέτη που δημοσιεύεται παρέχει διαφορετικό ορισμό της ONB), είναι πολύ δύσκολο να συγκριθούν οι εμπειρίες και να προσδιοριστεί η ακριβής επίπτωση και ο αντίκτυπος της ONB στο πλαίσιο της εντατικής θεραπείας. Όταν εμφανίζεται μια «επιθετικότητα» εναντίον των νεφρών και έως ότου οι νεφροί εμφανίσουν οποιοσδήποτε αλλοιώσεις, ενεργοποιείται ένας μηχανισμός αντιστάθμισης που βασίζεται στη μείωση των επιπέδων GFR. Ωστόσο, αυτή η μείωση του GFR δεν ανιχνεύεται νωρίς, λόγω της έλλειψης μιας μεθόδου που να είναι αρκετά ευαίσθητη. Ως αποτέλεσμα, η ONB εντοπίζεται μόνο σε μεταγενέστερα στάδια. Αυτό το πρόβλημα επιδεινώνεται από το γεγονός ότι δεν έχει δημιουργηθεί ακόμη ένας τυπικός ορισμός της ONB. Θα πρέπει να δημιουργηθεί ένα σαφές πλαίσιο, ή «τυποποιημένα

κριτήρια», για μια αντικειμενική κλινική διάγνωση της ONB. Αυτά θα πρέπει να περιέχουν επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα και θα πρέπει να χρησιμεύουν για τη διάγνωση και την κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της ONB. Η τυποποίηση δεν είναι κρίσιμης σημασίας μόνο για την κλινική πρακτική, αλλά είναι απαραίτητη και για τη μελλοντική έρευνα, με επιδημιολογικές μελέτες (μεγιστοποίηση ευαισθησίας) και κλινικές δοκιμές (μεγιστοποίηση ειδικότητας) της νόσου, οι οποίες θα εκτιμούν τη σοβαρότητά της και θα καθορίζουν την πρόγνωση (Seller-Pérez et al., 2016).

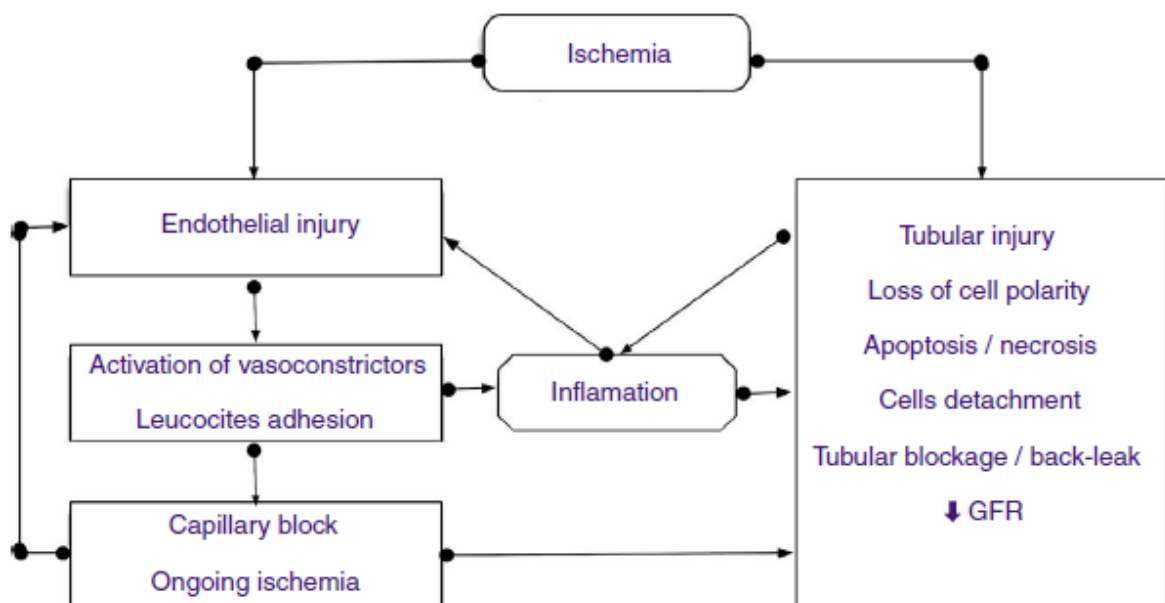
Μία από τις πιο σημαντικές λειτουργίες του νεφρού είναι η διήθηση και η απέκκριση αζωτούχων αποβλήτων από το αίμα. Ενδεικτικές της μειωμένης κάθαρσης αυτών των προϊόντων που πρέπει να απομακρυνθούν, είναι οι μετρήσεις του αυξημένου αζώτου ουρίας αίματος (BUN) και της κρεατινίνης. Αυτές χρησιμεύουν ως δείκτες μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Η ONB έχει οριστεί ως η ταχεία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) που οδηγεί σε κατακράτηση αζωτούχων ουσιών που πρέπει να αποβληθούν, κυρίως αυτών που αναφέρθηκαν. Κατά συνέπεια, ως τώρα η διάγνωση περιλαμβάνει οπωσδήποτε τη συνεχή μέτρηση αυτών των ουσιών στο αίμα των ασθενών. Η ταχύτητα της μείωσης μπορεί να συμβεί σε διάστημα ωρών, ή ακόμη και μηνών, αλλά συνήθως συμβαίνει έως και σε ορισμένες ημέρες (Basile et al., 2012). Η χρήση αυτών των μετρήσεων ως έμμεσου τρόπου εκτίμησης του GFR δεν είναι πάντα η ακριβέστερη και υπάρχει περιθώριο βελτίωσης, γιατί η αξιολόγηση της βλάβης των νεφρών πρέπει να γίνεται άμεσα, αν είναι δυνατόν, για μια πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση (Coca, et al., 2008).

Λαμβάνεται υπόψη η παθοφυσιολογική προσέγγιση στη θεραπεία στη ΜΕΘ, περιγράφονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της αιμοδυναμικής αστάθειας σε ασθενείς με AKI και σε ασθενείς που χρειάζονται aRTT. Ακόμη, αναλύονται πιθανές θετικές επιδράσεις της RRT στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και στην αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας (Villa et al., 2021).

Κεφάλαιο 2: Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και της βλάβης

2.1 Εντοπισμός και βιοδείκτες

Ένας τρόπος αξιολόγησης της λειτουργίας των νεφρών είναι η μελέτη της ικανότητάς τους να διατηρούν τον GFR, που αποτελεί έναν τρόπο αξιολόγησης της ποσότητας αίματος που φιλτράρεται (αλλά όχι απαραίτητα της ίδιας της βλάβης), ανά μονάδα χρόνου. Η άμεση σχέση μεταξύ της μάζας του νεφρού και του GFR καταγράφεται πολύ καθυστερημένα, όταν οι νεφροί έχουν χάσει την ικανότητά τους να αντισταθμίζουν τις αλλαγές στο φορτίο των διαλυμένων ουσιών (αποθέματα του νεφρού) (Seller-Pérez et al., 2016).¹²



Σχήμα 1. Παθοφυσιολογία οξείας σωληναριακής νέκρωσης (Seller-Pérez et al., 2016).

Η κρεατινίνη ορού (SCr) παράγεται και αποβάλλεται με σταθερό ρυθμό και η κάθαρσή της γίνεται αποκλειστικά από τα νεφρά. Είναι η παράμετρος που υιοθετείται

διεθνώς για τη διάγνωση της νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, κατά την αξιολόγηση της SCr, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι το επίπεδο SCr αντικατοπτρίζει τη λειτουργικότητα, αλλά όχι απαραίτητα την πραγματική βλάβη. Οι αλλαγές στην SCr δεν έχουν γραμμική σχέση με τις αλλαγές στον GFR, μέχρι να χαθεί το απόθεμα των νεφρών, δηλαδή έως ότου η βλάβη να είναι εκτεταμένη. Επιπλέον, ο GFR μπορεί να εκτιμηθεί καλύτερα από τον ρυθμό κάθαρσης της κρεατινίνης ή της κάθαρσης κρεατινίνης (creatinine clearance, CrCl), ο οποίος μετράται με συλλογή ούρων 24 ωρών. Ωστόσο, αυτό το τεστ έχει αποδειχθεί ότι έχει χαμηλή λειτουργικότητα όταν πρόκειται για ασθενή στη ΜΕΘ. Αντίθετα, οι ερευνητές έχουν αποδείξει την εγκυρότητα του CrCl που μετράται σε δείγματα ούρων που συλλέγονται σε μικρότερα χρονικά διαστήματα. Αυτή η μέθοδος καθιστά την επανάληψη των μετρήσεων περισσότερο εφικτή, διευκολύνει τον χειρισμό δειγμάτων ούρων από πολλούς ασθενείς και η πιο κρίσιμη πτυχή είναι ότι τα αποτελέσματα λαμβάνονται χωρίς καθυστέρηση. Επιπλέον, αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ότι έως και το 25% των ασθενών με SCr εντός φυσιολογικών ή σχεδόν φυσιολογικών επιπέδων (κάτω από 1,5 mg/dL), είχε σημαντικά χαμηλά επίπεδα CrCl (Seller-Pérez et al., 2016).

Έχουν αναπτυχθεί διαφορετικές εξισώσεις για την εκτίμηση του GFR, με βάση μεμονωμένα δείγματα SCr, χωρίς να χρειάζεται συλλογή ούρων. Ωστόσο, όλες οι εξισώσεις έχουν αποδειχθεί ότι δε αποδίδουν τόσο καλά σε ασθενείς σε εντατική θεραπεία και υπάρχει μια γενική συμφωνία ότι δεν χρησιμοποιούνται σε ΜΕΘ (Seller-Pérez et al., 2016).¹⁴16 Ωστόσο, αυτές οι εξισώσεις εξακολουθούν να αποτελούν χρήσιμο οδηγό για τη δοσολογία φαρμάκων όταν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία, σε ασθενείς στη ΜΕΘ (Herrera-Gutiérrez et al., 2011).

Έτσι, η διαμόρφωση νέων βιοδεικτών νεφρικής βλάβης, για την έγκαιρη διάγνωση και διαστρωμάτωση της νόσου, καθίσταται απόλυτα αναγκαία. Παρά τις εξελίξεις στον τομέα αυτό (Lisowska-Myjak, 2010), ένας δείκτης που -όπως και στον τραυματισμό του μυοκαρδίου- επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου της ONB με ασφαλή, αξιόπιστο και συγκεκριμένο τρόπο, δεν έχει βρεθεί ακόμα. Μεγάλο ενδιαφέρον θα είχε επίσης η ανακάλυψη νέων δεικτών για τη διαφορική διάγνωση της ONB, καθώς και για την πρόβλεψη της ανάγκης για νεφρική υποκατάσταση. Μεταξύ αυτών των βιοδεικτών, η Cystatin-C, που χρησιμοποιείται στον προσδιορισμό μετά από απομόνωση αίματος ή ενσωματώνεται σε νέες εξισώσεις για την εκτίμηση των επιπέδων CrCl έχει προταθεί ως μια απλή μέθοδος για την έγκαιρη ανίχνευση της ONB. Εκτός από

την Cystatin-C -έναν λειτουργικό δείκτη-, άλλοι βιοδείκτες για τη διαστρωμάτωση νεφρικών βλαβών όπως NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, λιποκαλίνη που σχετίζεται με ουδετεροφιλική ζελατινάση), KIM-1 (kidney injury molecule-1, μόριο νεφρικής βλάβης-1) ή ιντερλευκίνες (δηλαδή IL-6 και IL-18) αναπτύσσονται, με αβέβαια αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα των πρώιμων μελετών ήταν πολλά υποσχόμενα, ειδικά στον παιδιατρικό πληθυσμό και σε ασθενείς όπου το χρονικό σημείο εμφάνισης της νεφρικής βλάβης είναι ευρέως γνωστό (π.χ. σε καρδιοχειρουργική επέμβαση). Ωστόσο, η ευαισθησία αυτών των βιοδεικτών σε άλλους πληθυσμούς δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι τόσο υψηλή όσο σε αυτούς τους ασθενείς, ειδικά σε ενήλικα άτομα με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ή άλλες συνοδές παθήσεις (όπως σακχαρώδη διαβήτη ή αγγειακή νόσο). Πιο πρόσφατα, οι βιοδείκτες διακοπής κύκλου (IGFBP7 και TIMP-2) έχουν αποδειχθεί ανώτεροι για τη διαστρωμάτωση κινδύνου της ONB και έχουν αποδειχθεί αξιόπιστοι στην αναγνώριση ασθενών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μέτριας έως σοβαρής ONB εντός των πρώτων 12 ωρών της εξέλιξης (Kashani et al., 2013).

Είναι ενδιαφέρον ότι αυτοί οι δείκτες δεν είναι αυξημένοι σε ασθενείς με σήψη, χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη, που δεν αναπτύσσουν ONB. Η συνδυασμένη χρήση αυτών των δύο βιοδεικτών βελτιώνει την απόδοσή τους (Kashani et al., 2013), και αποτέλεσε τη βάση για την ανάπτυξη ενός εμπορικού τεστ που μετρά τα επίπεδα του TIMP-2 και του IGFBP7 στα ούρα με ανοσοφθορισμό. Το επίπεδο αποκοπής (cut-off level) των [TIMP-2.IGFBP7] που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ONB είναι 0,3 [ng/ml] 2/1000 (με και προσαρμοσμένο PPV 69%, προσαρμοσμένο NPV 96% και AUC 0,82 (95% CI 0,76-0,88) με ευαισθησία 92% (95% CI 85-98%) (Hoste et al., 2014).

Για να αυξηθεί η προγνωστική αξία των υπάρχοντων βιοδεικτών, μια νέα προσέγγιση που δημιουργεί προσδοκίες για την αποτελεσματικότητά της, είναι η χρήση πάνελ (σειράς) αρκετών συνδυασμένων βιοδεικτών, που καλύπτουν διαφορετικές φάσεις της βλάβης και χρονικές περιόδους. Οι Basu et al. (2014) έδειξαν ότι η συνδυασμένη χρήση κυστατίνης-C ορού και NGAL ούρων βελτιώνει την ικανότητά τους να ανιχνεύουν σοβαρή ONB, έχοντας υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση παροδικής ONB σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Έχει επίσης προταθεί ότι η χρήση ενός λειτουργικού βιοδείκτη (Cystatin-C), καθώς και διάφορων σημάτων βλάβης των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων (Il-18, Cystatin-C και KIM-1 ή Il-18, NGAL και L-FABP) (Lisowska-Myjak, 2010; Zdziechowska et al., 2020) θα μπορούσε να επιτρέψει την πρώιμη διάγνωση, η οποία είναι απαραίτητη για την έναρξη εφαρμογής δευτερογενών

μέτρων πρόληψης και τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Η ομάδα ειδικών της πρωτοβουλίας ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), σε μια προσπάθεια διάγνωσης της υποκλινικής ONB, πρότεινε τη συνδυασμένη χρήση NGAL ορού και ούρων, KIM-1, ιντερλευκίνης 18 και L-FABP (Seller-Pérez et al., 2016). Τέλος, έχει προταθεί η χρήση πάνελ που συνδυάζει τους NGAL, KIM-1 και IL-18 στα ούρα, για την αξιολόγηση της βαρύτητας της ONB (Lisowska-Myjak, 2010).

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο εντοπισμός των νοσηλευόμενων ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για ONB. Φαίνεται λογικό ότι σε ασθενείς που υπόκεινται σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για ONB, μικρές αλλαγές στην SCr και στην παραγωγή ούρων, θα πρέπει να είναι αρκετές για να εγείρουν υποψίες για την παρουσία της AKI. Αντίθετα, σε ασθενείς με λιγότερους παράγοντες κινδύνου, θα ήταν απαραίτητη μια μεγαλύτερη αλλαγή στην SCr και στην παραγωγή ούρων, για να δημιουργηθεί το ίδιο επίπεδο κλινικής υποψίας. Σε αυτό το πλαίσιο, επινοήθηκε από τους Goldstein et al. (2011) και Chawla et al. (2015) ο όρος «νεφρική στηθάγχη» (renal angina), μια στηθάγχη παράλληλη προς αυτή που συμβαίνει στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, για την πρόβλεψη της ONB σε πρώιμο στάδιο. Η «νεφρική στηθάγχη» περιλαμβάνει έναν συνδυασμό παραγόντων κινδύνου για ONB (ευαισθησία συν έκθεση), ανεπαίσθητες αλλαγές στην SCr/διούρηση και υπερφόρτωση όγκου, με απουσία συγκεκριμένων νεφρικών κλινικών συμπτωμάτων. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε μια παιδιατρική ΜΕΘ και μια άλλη σε ενήλικες ασθενείς, η «νεφρική στηθάγχη» αποδείχθηκε ότι έχει υψηλή ευαισθησία (>90%) και πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (>95%) για την ONB. Επιπλέον, παραλληλίζοντας τον ρόλο της τροπονίνης στα στεφανιαία σύνδρομα, η χρήση πρώιμων βιοδεικτών για νεφρική βλάβη θα μπορούσε να αυξήσει περισσότερο την ευαισθησία της «νεφρικής στηθάγχης» για την πρόβλεψη της ανάπτυξης ONB (Seller-Pérez et al., 2016).

2.2 Σταδιοποίηση

Η διάγνωση της ONB βασίζεται κυρίως στην SCr αλλά, μετά από μια σοβαρή προσβολή των νεφρών, οι αλλαγές εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το βασικό επίπεδο της κρεατινίνης ορού. Για το λόγο αυτό, υποστηρίζεται ότι ένας ορισμός της ONB θα πρέπει να βασίζεται σε αλλαγές στα επίπεδα SCr, για μια δεδομένη χρονική περίοδο. Από αυτή την άποψη, τα κριτήρια RIFLE (ακρωνύμιο για: Risk, Injury Failure, Loss, and End-stage), θα πρέπει να θεωρηθούν ως ένα σημαντικό βήμα προόδου, όχι μόνο επειδή

οδηγούν σε έναν συναινετικό ορισμό, αλλά και επειδή η ONB θεωρείται ως διεργασία που εξελίσσεται. Το 2004, η ομάδα «Πρωτοβουλία για την ποιότητα της αιμοκάθαρσης σε οξύ επεισόδιο» (acute dialysis quality initiative, ADQI) ήταν η πρώτη που καθιέρωσε έναν συναινετικό ορισμό της ONB και ανέπτυξε τα κριτήρια RIFLE, όπως και την προσαρμοσμένη έκδοσή τους για ασθενείς μικρής ηλικίας (pRIFLE) (Akcan-Arkan et al., 2007).

Ο ορισμός της ONB με αυτή την ομάδα βασίζεται ουσιαστικά στην αύξηση της SCr σε διάστημα 7 ημερών. Σύμφωνα με τα κριτήρια RIFLE, η ONB ορίζεται ως αύξηση SCr >50% σε σχέση με την αρχική τιμή και/ή μείωση του ρυθμού νεφρικής σπειραματικής διήθησης (GFR)>25% και/ή διούρηση <0,5 ml/kg/h, >6 ώρες. Ωστόσο, τα στοιχεία που συγκεντρώνονται υποδηλώνουν ότι ελαφρές αλλαγές της SCr (δηλαδή 0,3-0,4 mg/dL) σχετίζονται με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Αυτά τα στοιχεία κατέστησαν αναγκαίο τον επαναπροσδιορισμό των κριτηρίων RIFLE και το Δίκτυο ONB (AKI Network) ανέπτυξε τα κριτήρια AKIN. Έτσι, τα στάδια RIFLE (Κίνδυνος, Βλάβη και Ανεπάρκεια) μετονομάστηκαν σε στάδια I, II και III. Οι κατηγορίες L (Απώλεια) και E (Τελικό Στάδιο) εξαλείφθηκαν και η ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT) ταξινομήθηκε ως στάδιο III (Seller-Pérez et al., 2016).

Ένα πρόβλημα με την ταξινόμηση RIFLE είναι ότι βασίζεται σε αλλαγές σε CR ή CrCl, αν και δεν είναι απαραίτητα ισοδύναμες. Σύμφωνα με την κινητική της νεφρικής βλάβης, μια αρχική νεφρική προσβολή ακολουθείται από μια περίοδο κατά την οποία η SCr δεν αυξάνεται, ενώ η νεφρική βλάβη συνεχίζει να επιδεινώνεται. Κατά κάποιο τρόπο, μεταγενέστερες αναθεωρήσεις του RIFLE προσπάθησαν να λύσουν αυτό το πρόβλημα αναζητώντας μικρές αλλαγές στην SCR σε συντομότερο χρονικό διάστημα και εξαλείφοντας οπωσδήποτε την CrCl ως παράμετρο (Seller-Pérez et al., 2016).

Πιο πρόσφατα, η πρωτοβουλία Current International Kidney Disease Improving Global Outcomes ανέπτυξε τις οδηγίες KDIGO (2012) για την ONB, στις οποίες έχουν συγχωνευθεί τα κριτήρια RIFLE και AKIN. Η κύρια διαφορά σχετικά με αυτές τις οδηγίες είναι ότι τα κριτήρια AKIN συνιστούν επαρκή αναζωογόνηση και αποκλεισμό της απόφραξης ούρων πριν από τη διάγνωση, ενώ αυτό δεν συνιστάται στις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO (ακόμη και όταν φαίνεται λογικό να ληφθούν υπόψη κατά την διατύπωση μιας διάγνωσης ONB). Επιπλέον, οι οδηγίες KDIGO τροποποιούν το στάδιο III της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN). Έτσι, οι ασθενείς με αύξηση >0,3 mg/dl όταν η αρχική τιμή SCr ήταν >4 mg/dl θα σταδιοποιούνται στο III, αντί για το I. Η διούρηση, που

εντάσσεται σε ορισμένα βασικά κριτήρια σταδιοποίησης αυτών των συστημάτων ταξινόμησης, προκαλεί μια τάση για σφάλματα και θα πρέπει να διορθωθεί ως προς το ιδανικό βάρος, για την αποφυγή υπερ- (ψευδώς θετικές τιμές στην παχυσαρκία) και υποδιάγνωσης (ψευδώς αρνητικές στην καχεξία) (Seller-Pérez et al., 2016).

Σε μια συστηματική ανασκόπηση (η μελέτη NICE) που συγκρίνει την ικανότητα των κριτηρίων pRIFLE, RIFLE, AKIN και KDIGO να διαγνώσουν και να στρωματοποιήσουν την ONB και να καθορίσουν μια πρόγνωση, παρατηρήθηκε αποδεκτή συμφωνία μεταξύ των κριτηρίων RIFLE και AKIN για ενήλικες, και άλλοι ερευνητές βρήκαν επίσης καλή συσχέτιση μεταξύ AKIN και KDIGO (Seller-Pérez et al., 2016).

Όσον αφορά τα αποτελέσματα, μια πολυπαραγοντική ανάλυση με έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, διαπίστωσε ότι οι AKIN, RIFLE και KDIGO ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες, με συγκρίσιμη ισχύ για την πρόβλεψη της θνησιμότητας. Δεν υπήρχαν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός μετρήσεων SCr και διούρησης θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόβλεψη του αποτελέσματος, σε σύγκριση με την SCr μόνο.

Οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν και συγκρίνουν αυτά τα κριτήρια έχουν ορισμένα μειονεκτήματα που δεν έχουν ακόμη επιλυθεί. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σχεδόν αποκλειστικά από ασθενείς ΜΕΘ και δεν μπορούν να επεκταθούν σε άλλους πληθυσμούς. Υπάρχει σημαντική διακύμανση στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται στον ορισμό της ONB, καθώς ορισμένες ομάδες ερευνητών υπολόγισαν μόνο SCr, ενώ άλλες υπολόγισαν SCr συν διούρηση, και δεν υπάρχει οριστική συναίνεση σχετικά με τα κριτήρια που θα χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό μιας λειτουργίας των νεφρών η οποία να λαμβάνεται υπόψη ως βάση για το ξεκίνημα ερευνών, από όλους (Seller-Pérez et al., 2016).

Όποια κριτήρια και αν χρησιμοποιηθούν, η αυξημένη σοβαρότητα της ONB σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και αυτή η συσχέτιση παραμένει μετά τον έλεγχο για συμμεταβλητές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη θνησιμότητα (η θνησιμότητα σύμφωνα με τις KDIGO αυξάνεται απότομα με αναλογία πιθανοτήτων 2,09 για το στάδιο I, 2,94 για το στάδιο II και αναλογία πιθανοτήτων 6,88 για το στάδιο III. Φαίνεται επίσης σαφές ότι η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο αυξάνονται παράλληλα με την αυξημένη βαρύτητα της ONB και οι προοπτικές ανάκαμψης των νεφρών ελαττώνονται.

Αυτές και άλλες διαφωνίες έχουν τεθεί από διαφορετικούς συγγραφείς και εταιρίες (Ad-hoc working group of ERBP et al., 2013; Palevsky et al., 2013), αλλά τελικά, οι

κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO αποτελούν την καλύτερη εκδοχή συναίνεσης που έχει επιτευχθεί ως τώρα, βασίζονται σε ισχυρά στοιχεία και γνώμες ειδικών και παρέχουν μια σταθερή βάση για την εφαρμογή στην πράξη, τη συνεχή έρευνα και την εξασφάλιση των μέσων που πρέπει να είναι διαθέσιμα. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί εάν αυτά τα συστήματα ταξινόμησης βελτιώνουν τα αποτελέσματα των ασθενών (Seller-Pérez et al., 2016).

Κεφάλαιο 3: Αιτιολογία

Κλινικά, οι πρωτογενείς αιτιολογίες της ONB μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες: προνεφρικές, νεφρικές και μετανεφρικές. Από τις τρεις αυτές ομάδες, οι νεφρικές αιτιολογίες, ειδικά όσες ξεκινούν από ισχαιμική και νεφροτοξική βλάβη, συμβαίνουν πολύ συχνά και είναι οι πιο προβληματικές, υπό την έννοια ότι προξενούν την καθαυτό βλάβη στον ιστό του νεφρού (Basile et al., 2012).

Ως προς τα προνεφρικά αίτια, η προνεφρική αζωθαιμία χαρακτηρίζεται από μείωση του GFR, λόγω μείωσης της πίεσης της αιμάτωσης του νεφρού, χωρίς να πρόκειται για βλάβη στο νεφρικό παρέγχυμα. Σημειώνεται ότι η διατήρηση ενός φυσιολογικού GFR εξαρτάται από την επαρκή νεφρική αιμάτωση. Έχει υπολογιστεί ότι οι νεφροί λαμβάνουν πολύ σημαντικό ποσοστό της καρδιακής παροχής, έως και το 25%, και επομένως οποιαδήποτε ανεπάρκεια στην κυκλοφορία, γενικότερα ή στο εσωτερικό του νεφρού, θα επιδράσει στη νεφρική αιμάτωση. Οι αιτίες της προνεφρικής αζωθαιμίας μπορεί να είναι η υποογκαιμία που προκύπτει από καταστάσεις όπως αιμορραγία, έμετος, διάρροια, περιορισμένη λήψη υγρών, εγκαύματα, υπερβολική εφίδρωση και απώλειες από τον νεφρό με τη διούρηση. Ισχύουν επίσης καρδιαγγειακά αίτια, όπως η μειωμένη καρδιακή παροχή εξαιτίας από συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ή καταστάσεις στις οποίες περιορίζεται η καρδιακή παροχή, όπως επιποματισμός περικαρδίου και σοβαρή πνευμονική υπέρταση, η μείωση της αγγειακής αντίστασης (περιφερική αγγειοδιαστολή) από καταστάσεις όπως σήψη, αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, αυτόνομη νευροπάθεια ή αναφυλαξία και το αντίθετο, η αγγειοσυστολή στους νεφρούς από αγγειοσυσπαστικά φάρμακα ή υπερασβεστιαμία (Basile et al., 2012).

Η φυσιολογική απόκριση του νεφρού σε προ-νεφρικές παθήσεις είναι να αυξάνει όσο περισσότερο γίνεται τη συγκέντρωση των ούρων και να κάνει επαναπορρόφηση

νατρίου σε μεγάλες ποσότητες, προσπαθώντας να διατηρήσει, ή να αυξήσει τον ενδοαγγειακό όγκο και να ομαλοποιήσει την αιμάτωση του νεφρού. Σ' αυτό στοχεύει και η θεραπεία, στην αποκατάσταση της νεφρικής αιμάτωσης σε λίγο χρόνο. Αν η προνεφρική αζωθαιμία παραταθεί, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμική βλάβη στο νεφρό και έτσι μπορεί να καταλήξει σε ισχαιμική ONB (Basile et al., 2012).

Τα μετανεφρικά αίτια της ONB χαρακτηρίζονται από οξεία απόφραξη στη ροή των ούρων. Από την απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος, η ενδοσωληνιακή πίεση αυξάνεται, οπότε μειώνεται ο GFR. Η οξεία απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει και σε εξασθένηση της ροής του αίματος και σε φλεγμονώδεις διεργασίες που συμβάλλουν στη μείωση του GFR (Jensen, et al., 2009).

Η απόφραξη μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο και να προκαλέσει ONB, ακόμη και στους δύο νεφρούς, ή σε έναν, και να προκαλέσει σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Αν ένας ασθενής έχει προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να αναπτύξει ONB με απόφραξη μόνο στον ένα νεφρό (Basile et al., 2012).

Η απόφραξη στη ροή των ούρων μπορεί να εμφανίζεται ως ανουρία ή διαλείπουσα ροή ούρων (μπορεί να είναι και πολουρία που εναλλάσσεται με ολιγουρία), αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως νυκτουρία, ή μη ολιγουρική ONB. Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη και ο καρκίνος του προστάτη αποτελούν αίτια στους άνδρες, ενώ γυναικολογικοί τύποι καρκίνου, ιδίως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι αίτιο στις γυναίκες. Ακολουθούν η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, οι ουρητηρικοί λίθοι, η θηλώδης νέκρωση, νευρογενή κύστη και η ενδοσωληνιακή απόφραξη λόγω κατακρήμνισης διαφόρων ουσιών, όπως η κυκλοβίρη.

Η νεφρική αιτιολογία είναι δυσκολότερο να εντοπιστεί, λόγω του μεγάλου αριθμού βλαβών που μπορεί να εμφανιστούν στο νεφρό. Γενικά, για αιτιολογίες εγγενούς νεφρικής ανεπάρκειας, η διερεύνηση γίνεται με βάση τις τέσσερις κύριες δομές του νεφρού. Αυτές οι δομές είναι τα σωληνάρια, τα σπειράματα, το διάμεσο ιστό (interstitium) και τα ενδονεφρικά αιμοφόρα αγγεία (Basile et al., 2012).

Σωληνιακή βλάβη

Ο όρος που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει την ONB που προκύπτει από βλάβη στα σωληνάρια, είναι η οξεία σωληνιακή νέκρωση (acute tubular necrosis, ATN). Οι δύο κύριες αιτίες της ATN είναι:

Η ισχαιμική, προερχόμενη από σοβαρή ή παρατεταμένη μείωση της νεφρικής αιμάτωσης.

Οι νεφροτοξικές, που προκαλούνται από αρκετές εξωγενείς ενώσεις (όπως αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, cis-πλατίνα, ακτινοσκοπιαγραφικές ουσίες), αλλά και ενδογενείς (όπως αιμοσφαιρίνη από αιμόλυση, μυοσφαιρίνη στη ραβδομύλυση) που είναι τοξικές ή δυνητικά τοξικές για τους νεφρούς (Basile et al., 2012).

Έχει διαπιστωθεί μια συγκεκριμένη πορεία για την ATN, η οποία περνάει από μια φάση oligουρίας 1-2 εβδομάδων (ποσότητα ούρων ≤ 400 mL/24 ώρες), μετά από την οποία υπάρχει μια φάση 10-14 ημερών χωρίς oligουρία (ποσότητα ούρων >400 mL/ημέρα) και τελικά η λειτουργία των νεφρών αποκαθίσταται. Πολλές φορές η oligουρία παρατείνεται, ή ξεκινά με κάποια φάση χωρίς oligουρία (Basile et al., 2012).

Σπειραματική βλάβη

Η ONB εξαιτίας σπειραματικής βλάβης εμφανίζεται σε σοβαρές περιπτώσεις οξείας σπειραματονεφρίτιδας (glomerulonephritis, GN). Η οξεία GN μπορεί να οφείλεται σε πρωτοπαθή νεφρική νόσο όπως η ιδιοπαθής GN με ταχεία εξέλιξη, ή ως μέρος άλλης συστηματικής νόσου όπως ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, η βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα ή η αγγειίτιδα που ονομάζεται κοκκιωμάτωση Wegener (Basile et al., 2012).

Βλάβη διάμεσου ιστού (interstitium)

Η ONB από διάμεση βλάβη μπορεί να προκύψει από οξεία διάμεση νεφρίτιδα (ONΔ), λόγω αλλεργικής αντίδρασης σε αρκετά φάρμακα (συνήθως αντιβιοτικά όπως πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, σουλφοναμίδες) ή από λοίμωξη (βακτηριακές ασθένειες όπως λεπτοσπείρωση, λεγεωνέλλα, σπάνια πυελονεφρίτιδα και ιογενής λοίμωξη, όπως από τον ιό Hanta) (Basile et al., 2012).

Αυξημένη επίπτωση της ΟΔΝ παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς και μάλλον υπάρχει σύνδεση με την πολυφαρμακία που συμβαίνει συχνά σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα. Ειδικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς το ποσοστό σε όσους έχουν ONB είναι σημαντικό, γίνεται διάγνωση για ONΔ περίπου στο 10-27%, αποτελώντας την τρίτη πιο συχνή αιτία εμφάνισης ONB μέσα σε νοσοκομείο (Χαλκιά και Πετράς, 2020).

Αγγειακή Βλάβη

Η ONB από βλάβη σε αγγεία, εμφανίζεται επειδή η βλάβη αυτή στα ενδονεφρικά αγγεία μειώνει την αιμάτωση του νεφρού, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο GFR. Η αγγειακή βλάβη προέρχεται από κακοήγη υπέρταση, αθηροεμβολική νόσο, προεκλαμψία/εκλαμψία και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (hemolyticuremic syndrome, HUS)/θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (thrombotic thrombocytopenia purpura, TTP).

Κεφάλαιο 4: Παθοφυσιολογία της ONB

4.1 Φάσεις της ONB

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη βλάβη και την αποκατάσταση των νεφρών είναι περίπλοκοι. Ο νεφρός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην ισχαιμία και τις τοξίνες, με αποτέλεσμα αγγειοσυστολή, ενδοθηλιακή βλάβη και ενεργοποίηση διεργασιών για την πρόκληση φλεγμονής. Αυτή η ευαισθησία προκύπτει εν μέρει από τις σχέσεις αγγείων-εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων στον μυελό του νεφρού εξωτερικά, όπου η μερική πίεση του οξυγόνου είναι χαμηλή, ακόμη και κατά την έναρξη, καθιστώντας τους πιο ευάλωτους σε μειωμένη νεφρική ροή αίματος. Παρουσία μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), δευτερογενούς στην υποαιμάτωση (Basile et al., 2012), η φυσιολογική απόκριση του νεφρού είναι η μέγιστη συγκέντρωση ούρων και η επαναπορρόφηση του νατρίου σε μεγάλες ποσότητες, σε μια προσπάθεια διατήρησης ή και αύξησης του ενδοαγγειακού όγκου και ομαλοποίησης της νεφρικής αιμάτωσης. Ωστόσο, μια παρατεταμένη μείωση της αιμάτωσης του νεφρού, μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη ισχαιμική βλάβη, οδηγώντας σε ισχαιμική ONB ή οξεία σωληναριακή νέκρωση (acute tubular necrosis, ATN, ή ΟΣΝ), που είναι η πιο σοβαρή μορφή ONB. Η ATN χαρακτηρίζεται από υποθανατηφόρο και θανατηφόρο τραυματισμό των σωληναριακών κυττάρων, κυρίως σε άπω περιοχές του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και του παχέος ανιόντος άκρου της καμπύλης του Henle (Seller-Pérez et al., 2016).

Η ONB έχει χωριστεί σε αποσαφηνισμένες και διαδοχικές φάσεις, συγκεκριμένα, την έναρξη, τη διατήρηση και την ανάρρωση. Οι Sutton et al. πρόσθεσαν το 2002 μια προνεφρική φάση και μια φάση επέκτασης (ή εξέλιξης) της παθογένειας, καθιερώνοντας

πέντε παθοφυσιολογικά στάδια κατά τη διάρκεια της ισχαιμικής ATN (Seller-Pérez et al., 2016).

(1) Προνεφρική: συνεχής με το επόμενο στάδιο, εμφανίζεται όταν η ροή αίματος στα νεφρά (renal blood flow, RBF) μειώνεται, αλλά εξακολουθεί να διατηρείται η ακεραιότητα των κυττάρων.

(2) Έναρξη: χαρακτηρίζεται από μείωση του GFR, λόγω μείωσης της πίεσης που χρειάζεται για να γίνεται η υπερδιήθηση με καθαρό (net) ρυθμό (δηλ. για την καθαρή ποσότητα νερού που αφαιρείται). Η βλάβη εξαιτίας της ισχαιμίας είναι σημαντικότερη στο τμήμα S3 του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και του παχέος ανιόντος άκρου του, λόγω της υψηλής κατανάλωσης ATP (adenosine triphosphate, τριφοσφορική αδενοσίνη, μόριο που χρησιμοποιείται συνεχώς σε ανταλλαγές ενέργειας, σε χημικές αντιδράσεις στο εσωτερικό των κυττάρων) σε αυτές τις περιοχές, που βρίσκεται στον μυελό των νεφρών εξωτερικά, όπου η μερική πίεση οξυγόνου είναι χαμηλότερη. Η ισχαιμία προκαλεί εξάντληση του ATP, αναστολή της ενεργού μεταφοράς νατρίου, σχηματισμό δραστικών (ή ενεργών) μορφών οξυγόνου, αλλοιώσεις στην κυτταροσκελετική δομή και απώλεια πολικότητας των κυττάρων (κατά την οποία συμβαίνει μια επανατοποθέτηση της Na/K ATPάσης σε νέες θέσεις), σφιχτές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων (E-cadherin) και σύνδεση των κυττάρων στη βασική μεμβράνη (ιντεγκρίνες). Η συσσώρευση αποκολλημένων κυττάρων και νεκρωτικών υπολειμμάτων στον αυλό του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου συμβάλλουν στην απόφραξη και σε διαρροή (back-leak) από τη σπειραματική διήθηση. Αυτή η βλάβη μπορεί να αποκατασταθεί εάν η ροή του αίματος επανέλθει έγκαιρα (Seller-Pérez et al., 2016).

(3) Επέκταση: εμφανίζονται μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές στα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων και στο σωληναριακό επιθήλιο στον νεφρώνα. Το αποτέλεσμα είναι η στρατολόγηση κυττάρων στην κυκλοφορία, που είναι ικανά να προκαλέσουν φλεγμονή, όπως τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, και την έκφραση μορίων προσκόλλησης και χημειοκινών. Τα κύτταρα του τμήματος S3 του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου παράγουν ρυθμιστικό παράγοντα 1 για την ιντερφερόνη (interferon regulatory factor 1, IRF-1), ο οποίος ενεργοποιεί τη μεταγραφική διαδικασία για τις εντολές που δίνονται από γονίδια που ορίζουν προφλεγμονώδεις καταστάσεις. Τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια παράγουν κυτοκίνες (TNF- α , TGF- β , ιντερλευκίνες). Οι ιντερλευκίνες IL-18 και IL-6 απελευθερώνονται και αυτές στον αυλό των σωληναρίων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώιμοι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης. Επομένως, αυτός ο

τραυματισμός προκαλεί την παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής από κύτταρα, ενδοθηλιακά και του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, συμβάλλοντας στη στρατολόγηση λευκοκυττάρων. Μπορούμε να πούμε ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην έναρξη, όσο και στην επέκταση της νεφρικής βλάβης (Seller-Pérez et al., 2016).

(4) Διατήρηση: διαρκεί 1 ή 2 εβδομάδες και κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης ο GFR σταθεροποιείται στο χαμηλότερο επίπεδο και πλέον μπορεί να εμφανιστούν ολιγουρίες και ουραιμικές επιπλοκές. Ο GFR διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα λόγω της απορρύθμισης της πιθανής απελευθέρωσης αγγειοδραστικών μεσολαβητών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, της συμφόρησης των αιμοφόρων αγγείων στον μυελό των νεφρών και της βλάβης από δραστικές μορφές οξυγόνου και μεσολαβητές φλεγμονής, που παράγονται από λευκοκύτταρα και νεφρικά κύτταρα μετά την επαναιμάτωση του νεφρού. Κατά τη διάρκεια αυτής της κλινικής φάσης, τα κύτταρα υφίστανται επισκευή, μετανάστευση, απόπτωση και πολλαπλασιασμό, σε μια προσπάθεια να αποκατασταθεί και να διατηρηθεί η ακεραιότητα των κυττάρων και των εγγύς εσπειραμένου σωληναρίων (Seller-Pérez et al., 2016).

(5) Ανάρρωση: χαρακτηρίζεται από την επιδιόρθωση και αναγέννηση του σωληναριακού επιθηλίου και τη σταδιακή επιστροφή του GFR σε κανονικά επίπεδα. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, η διαφοροποίηση συνεχίζεται, η πολικότητα του επιθηλίου αποκαθίσταται και η φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων και των οργάνων επιστρέφει. Τα επιζώντα κύτταρα είναι σε ηρεμία και υφίστανται μια διαδικασία αποδιαφοροποίησης και μετανάστευσης, για να εισέλθουν στον κυτταρικό κύκλο και να εποικίσουν και πάλι τη βασική μεμβράνη, αναγεννώντας το κατεστραμμένο επιθήλιο. Για να συμβεί αυτό με επιτυχία, πρέπει να υπάρχει μια παράλληλη διαδικασία για την εκκαθάριση της συσσώρευσης σωληναριακών κυττάρων. Η επιτυχής ανάρρωση από ONB εξαρτάται από το βαθμό στον οποίο συμβαίνουν αυτές οι διαδικασίες αποκατάστασης, αλλά μπορεί να τεθούν σε κίνδυνο σε ηλικιωμένους ή ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) (Sutton et al., 2002; Basile et al., 2012). Η ανάρρωση διαρκεί 1-2 εβδομάδες μετά την ομαλοποίηση της νεφρικής αιμάτωσης, για την οποία είναι απαραίτητη η επισκευή και αναγέννηση των σωληναριακών κυττάρων. Αυτή η φάση μπορεί να περιπλέκεται από μια φάση διούρησης, λόγω έλλειψης λειτουργικότητας των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου να επαναρροφούν νερό και διαλυμένες ουσίες (Seller-Pérez et al., 2016).

Τα παθολογικά χαρακτηριστικά της ισχαιμικής ATN είναι εστιακές βλάβες νέκρωσης στο επιθήλιο των σωληναρίων, με αποκόλληση κυττάρων από τη βασική

μεμβράνη και απόφραξη του αυλού του σωληναρίου από κυλίνδρους που συντίθενται από διάφορα υλικά, σαν εκμαγεία (casts), από πρωτεΐνη Tamm-Horsfall και υλικό χρωστικής. Αν και η συσσώρευση λευκοκυττάρων παρατηρείται συχνά στα ευθέα αγγεία (περιφερικά τριχοειδή αγγεία που τροφοδοτούν το μυελό των νεφρών με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά), τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των σπειραμάτων και των αγγείων είναι φυσιολογικά. Η νέκρωση είναι πιο σοβαρή στο τμήμα S3 του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, αλλά επηρεάζει επίσης το ανιόν άκρο της καμπύλης του Henle. Μετά την έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες, οι μορφολογικές αλλαγές τείνουν να είναι πιο εμφανείς στα εγγύς σωληνάκια και η κυτταρική νέκρωση είναι λιγότερο έντονη για την ισχαιμία (Seller-Pérez et al., 2016).

Ούτως ή άλλως, η κατανόηση της φυσιοπαθολογίας της ONB κατά τη σήψη εξακολουθεί να είναι περιορισμένη, κυρίως λόγω της σπανιότητας ιστολογικών μελετών και της αδυναμίας μέτρησης της ροής στη μικροκυκλοφορία των νεφρών. Πράγματι, ακόμη και όταν τα πρώιμα στάδια της ONB κατά τη σήψη σχετίζονται με υποαιμάτωση και πτώση της μεταφοράς οξυγόνου, μόλις επέλθει υπερδυναμική κατάσταση στην κυκλοφορία, η RBF βρίσκεται ότι είναι φυσιολογική ή ακόμη και αυξημένη, χωρίς σημαντικές ιστολογικές ενδείξεις σωληναριακής νέκρωσης. Έτσι, άλλοι παράγοντες εκτός από την ισχαιμία μπορεί να συμμετέχουν στη γένεση της ONB στη σήψη, όπως η απόπτωση, οι διαταραχές της σπειραματικής και μυελικής μικροκυκλοφορίας, οι αλλαγές στα κύτταρα σε απόκριση στον χαρακτηριστικό προφλεγμονώδη καταρράκτη της σήψης, το οξειδωτικό στρες, η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και η βλάβη που προκαλείται από μηχανικό αερισμό, μεταξύ άλλων (Seller-Pérez et al., 2016).

4.2 Υπερυδάτωση και η σημασία της σε ασθενείς της ΜΕΘ

Η χορήγηση υγρών συχνά θεωρείται το βασικότερο στοιχείο της υποστηρικτικής θεραπείας ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, κυρίως για να αυξηθεί η καρδιακή παροχή. Η εκτίμηση των αναγκών αυτών και η διατήρηση φυσιολογικού ισοζυγίου των υγρών είναι δύσκολο εγχείρημα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με ολιγουρία και υπόταση. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις για τη σχέση της υπερογκαιμίας με επιδείνωση της λειτουργίας οργάνων, ιδιαίτερα όταν αυτή συνοδεύεται από οίδημα. Το αντίθετο, η αντιμετώπιση ασθενών στη ΜΕΘ με περιορισμό χρήσης των υγρών, θεωρείται θετική,

σχετίζεται με μειωμένη διάρκεια εξάρτησης από τον αναπνευστήρα και βελτίωση της οξυγόνωσης (Μαυροματίδης, 2017).

Ως υπερυδάτωση, που έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, ορίστηκε η αύξηση του σωματικού βάρους κατά την είσοδο στο νοσοκομείο, κατά $\geq 10\%$. Ασθενείς με υπερυδάτωση εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανάγκης για μηχανικό αερισμό, απαιτούν περισσότερες ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ και έχουν αυξημένη θνητότητα. Σε ανάλυση δεδομένων 3.147 σηπτικών ασθενών, από τους οποίους οι 1.120 είχαν ONB, από 198 ΜΕΘ 24 χωρών της Ευρώπης, στα πλαίσια της μελέτης SOAP, εξετάστηκαν οι διαφορές μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς ONB (Payen, et al., 2008).

Η θνητότητα σε 60 ημέρες σε ασθενείς με ONB ήταν μεγαλύτερη έναντι εκείνων χωρίς ONB και επίσης αυτή ήταν μεγαλύτερη σε όσους είχαν ONB και ολιγουρία και σ' εκείνους που χρειάστηκαν εξωνεφρική κάθαρση. Κάτι αντίστοιχο διαπιστώθηκε και στη μελέτη FACTT (Grams et al., 2011).

Σε άλλη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης (PICARD) με 618 βαριά πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ, οι οποίοι είχαν αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εισαγωγή τους, κατά $>10\%$, διαπιστώθηκε κατά τη νοσηλεία τους, μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικής ανεπάρκειας, μεγαλύτερη ανάγκη για μηχανικό αερισμό και μεγαλύτερη θνητότητα κατά τις πρώτες 30 ημέρες νοσηλείας. Ακόμη, από αυτούς που χρειάστηκαν εξωνεφρική κάθαρση, όσοι επιβίωσαν είχαν μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους κατά την έναρξη της κάθαρσης, αλλά και κατά τη διακοπή της, σε σύγκριση με όσους δεν επιβίωσαν. Τέλος, η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας ήταν λιγότερο πιθανή σε όσους είχαν υπερυδάτωση, σε σύγκρισή με όσους δεν είχαν (Bouchard et al., 2009).

Τέλος, η μελέτη RENAL (2009) (The Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level) έδειξε ότι ασθενείς στη ΜΕΘ που χρειάστηκαν εξωνεφρική κάθαρση και είχαν αρνητικό ισοζύγιο ύδατος, είχαν καλύτερη επιβίωση και μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο. Φαίνεται δηλαδή ότι η υπερυδάτωση αποτελεί δείκτη βαρύτητας της ONB.

4.2.1 Επιπτώσεις της υπερυδάτωσης

Η υπερυδάτωση, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί έναν ανεξάρτητο και σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη θνητότητα βαριά πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ, ιδιαίτερα

όταν έχουν και ONB. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η υπερυδάτωση σχετίζεται με τη θνητότητα της ONB, είναι:

α) Η κατανομή των χορηγούμενων υγρών σε ασθενείς με ONB και σήψη, επηρεάζεται από την αγγειοδιαστολή που συνοδεύει τη σήψη και τη μεταβολή των δυνάμεων του Starling στα τριχοειδή (ευνοείται η εξαγγείωση υγρών μαζί με τη λευκωματίνη, στο διάμεσο χώρο). Έτσι, μέρος των υγρών που χορηγούνται διέρχεται εύκολα στο διάμεσο χώρο Σ' αυτή τη διαφυγή οφείλεται το γεγονός ότι η χορήγηση υγρών σε ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς δεν επιτυγχάνει αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Σημειώνεται ότι φυσιολογικά, το 5% της λευκωματίνης εξέρχεται από τα τριχοειδή κάθε ώρα και επανέρχεται στην κυκλοφορία, διαμέσω του λεμφικού συστήματος (Μαυροματίδης, 2017).

β) Η διαφυγή υγρών στο διάμεσο χώρο του πνεύμονα οδηγεί σε υποξία, κατάσταση η οποία ονομάζεται ως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (adult respiratory distress syndrome-ARDS), και αφορά σε σηπτικούς ασθενείς στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς αυτοί έχουν φυσιολογική ευενδοτότητα πνεύμονα και σε όσους δεν έχουν, η αποκατάστασή της γίνεται με την αφαίρεση υγρών. Αυτό είναι σημαντικό επειδή ο μηχανικός αερισμός αποτελεί σημαντικό παράγοντα θνητότητας των ασθενών της ΜΕΘ με ONB (Uchino et al., 2005), εξαιτίας των λοιμώξεων. Σ' αυτούς αν γίνει κάποια υπερβολή στην αφαίρεση υγρών, μπορεί να προκληθεί υπόταση και θα υπάρξει νέο πρόβλημα.

γ) Εξαιτίας της υπερυδάτωσης, αυξάνεται το προφορτίο της καρδιάς και μπορεί να εμφανιστεί καρδιακή δυσλειτουργία. Η διάταση της καρδιάς που προκαλείται από την υπερυδάτωση, μπορεί να αυξήσει την τάση του κοιλιακού τοιχώματος και να προκληθεί λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Η πνευμονική υπέρταση, που επίσης υπάρχει σχετίζεται με ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας και με επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς. Αυτή η επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας μπορεί επίσης να σχετίζεται με επιδείνωση ή καθυστέρηση ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας και

Στα νεφρά, η χορήγηση υγρών αυξάνει τον κίνδυνο υπερυδάτωσης. Αυτή κλινικά μπορεί να εκδηλωθεί με διάταση του διάμεσου χώρου του οργανισμού και με αύξηση της φλεβικής πίεσης, που συμβάλλει στη δημιουργία οιδήματος των ιστών και δυσλειτουργίας

διαφόρων οργάνων. Οι νεφροί μάλιστα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη φλεβική συμφόρηση που προκαλεί η υπερογκαιμία (Vellinga et al., 2013).

Μελέτες έδειξαν ότι η μειωμένη φλεβική επαναφορά σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με νεφρική βλάβη, σε σύγκριση με τη μείωση της αρτηριακής ροής αίματος. Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα, ο όγκος των νεφρών αυξάνεται, ως απάντηση σε έγχυση όγκου κρυσταλλοειδών διαλυμάτων. Αυτό συμβαίνει γιατί οι νεφροί, με κάποιο περιορισμό μέσα στην κάψα τους, έχουν μικρό χώρο για να εκπτυχθούν (αν χρειαστεί). Έτσι, σε τέτοιες περιπτώσεις αυξάνεται η ενδονεφρική πίεση, με αποτέλεσμα να μειώνεται τόσο η φλεβική, όσο και η λεμφική απορροή, όπως επίσης και η αρτηριακή αιματική ροή. Μελέτες έδειξαν ότι 30 min απολίνωσης της νεφρικής φλέβας προκαλούν 6 φορές υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού, σε σύγκριση με ίδιας διάρκειας απολίνωση της αρτηρίας (Μαυροματίδης, 2017).

Επίσης ο ασκίτης που ασκεί πίεση στους νεφρούς απ' έξω (αύξηση ενδοκοιλιακής πίεσης), οδηγεί σε φλεβική συμφόρηση και μείωση της νεφρικής ροής αίματος, οπότε μπορεί να καταλήξει σε ανουρική ONB, δηλαδή με μηχανισμό ανάλογο με αυτό που συμβαίνει στο σύνδρομο διαμερισματοποίησης. Αυτό οδηγεί σε συμπίεση των αγγείων ενδοκοιλιακά και σε μείωση της ροής αίματος σ' αυτά, ενώ η φλεβική πίεση αυξάνει (προκαλώντας οίδημα του νεφρού), οπότε επιδεινώνεται η νεφρική ροή πλάσματος, μειώνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και προκύπτει κατά τον τρόπο αυτό ολιγουρία (Μαυροματίδης, 2017).

Στην κατάσταση αυτή συμβάλλει και η υπολευκωματιναιμία, που υπάρχει σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ. Αυτή οφείλεται στη φλεγμονή, την αγγειοδιαστολή ή την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, τον αυξημένο καταβολισμό, την υποθρεψία και την ηπατική δυσλειτουργία, η οποία οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης και σε αυξημένη απώλεια πρωτεϊνών. Η κατάσταση αυτή ευνοεί την εξαγγείωση ύδατος (μείωση κολλοειδωσμοτικής πίεσης), οπότε προκαλείται υπόταση. Φυσικά στην περίπτωση αυτή η χορήγηση υγρών δεν συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς (Μαυροματίδης, 2017).

Η χορήγηση NaCl 0,9% μεγάλων όγκων ευθύνεται για υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (Raghunathan et al., 2014). Η υπερχλωραιμία ευθύνεται για νεφρική αγγειοσύσπαση στο προσαγωγό αρτηρίδιο (λόγω ενεργοποίησης του σωληναριο-σπειραματικού παλίνδρομου μηχανισμού) (Li et al., 2016), μείωση της ροής αίματος στη

νεφρική αρτηρία, μείωση της αιμάτωσης του φλοιού του νεφρού και μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Το χλώριο επίσης ευθύνεται για θρομβοπάθεια, υπερκαλιαιμία και εντονότερη κατακράτηση υγρών στο διάμεσο χώρο, αλλά και μεγάλη κατακράτηση υγρών (Μαυροματίδης, 2017).

Όμως και ο ρυθμός χορήγησης των υγρών έχει επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία. Η ταχεία έγχυση μπορεί παροδικά να αυξήσει την αρτηριακή πίεση, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP). Αυτό στη συνέχεια πολύ γρήγορα αποδομεί την ενδοθηλιακή επιφάνεια των τριχοειδών (γλυκοκάλυκας), βλάπτοντας τον ενδοθηλιακό φραγμό. Έτσι τα χορηγούμενα υγρά μπορεί εύκολα να φτάσουν στο διάμεσο χώρο του νεφρού, να αυξήσουν την ενδονεφρική πίεση και να προκαλέσουν ONB. Επιπλέον η ρήξη του ενδοθηλιακού φραγμού μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και μικροθρομβώσεις, που οδηγούν σε παρατεταμένη νεφρική δυσλειτουργία (Μαυροματίδης, 2017).

δ) Η υπερυδάτωση σχετίζεται και με αύξηση της φλεβικής πίεσης, η οποία μπορεί να επιδεινώσει τη νεφρική λειτουργία και να συμβάλλει με τον τρόπο αυτό στη νοσηρότητα και θνητότητα, όπως και στην αδυναμία επαναφοράς της νεφρικής λειτουργίας και την παράταση της ONB. Η αύξηση της φλεβικής πίεσης μειώνει τη νεφρική αιμάτωση, αυξάνει την πίεση στο διάμεσο χώρο και ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Το σύνδρομο διαμερισματοποίησης της κοιλιάς, που έχει περιγραφεί σε υπερυδάτωση, συνεχίζει να επιδεινώνει τη νεφρική λειτουργία (Shibagaki et al., 2006)

4.3 Οξεία νεφρική βλάβη στα πλαίσια σήψης

Είναι σύνηθες κλινικό φαινόμενο να προκληθεί ONB στα πλαίσια μιας σηπτικής προσβολής (S-AKI). Για έναν βαρέως πάσχοντα ασθενή οι συνέπειες στην τελική έκβαση είναι δυσμενείς. Αναφέρεται ότι η σηψαιμία ευθύνεται περίπου για το 40% έως 50% των περιπτώσεων ONB σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ με ποσοστό θνησιμότητας που ανέρχεται στο 40% (Bouchard et al., 2015).

Η άμεση αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας έπειτα από S-AKI (εντός 24 ωρών) βελτιώνει σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης κατά το χρόνο νοσηλείας των ασθενών. Εντούτοις στο 30% περίπου των περιστατικών που εκδηλώνουν S-AKI, καταγράφεται υποτροπή της ONB έπειτα από την αρχική ανάρρωση, ενώ ακόμη και μετά

την ανάρρωση από S-AKI υπάρχει σημαντικός κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (Παντελίδης και συν., 2021).

Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην πρόκληση της S-AKI, σημαντικός αριθμός προκλινικών και κλινικών δεδομένων αποδίδει την S-AKI στη μειωμένη νεφρική ροή αίματος και δευτερογενώς στη νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων (tubular epithelial cells, TEC). Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι τα βασικότερα αίτια της βλάβης του διάμεσου ιστού όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπογλυκαιμία, η σήψη ή μια σοβαρή χειρουργική επέμβαση, σχετίζονται άμεσα με την συνύπαρξη κυκλοφορικής καταπληξίας και ιστικής υποάρδευσης (Bouchard et al., 2015). Η επακόλουθη ισχαιμική βλάβη προκαλεί εκτεταμένο κυτταρικό θάνατο και μπορεί να οδηγήσει σε οξεία σωληναριακή νέκρωση. Ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι η S-AKI μπορεί να αναπτυχθεί και χωρίς εμφανή σημεία νεφρικής υποάρδευσης ή αιμοδυναμικής αστάθειας (Παντελίδης και συν., 2021).

Αρκετές θεωρίες που περιλαμβάνουν την επιβάρυνση της νεφρικής μακρο- και κυρίως μικροκυκλοφορίας, καθώς επίσης τη συνύπαρξη συστηματικής φλεγμονής έχουν προταθεί σε μια προσπάθεια να θέσουν την S-AKI υπό το πρίσμα μιας ενιαίας θεωρίας, αποδίδοντας την πρόκληση της S-AKI στη συνεργική αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων. Στην ενοποιημένη αυτή θεωρία, συγκαταλέγεται και ο μεταβολικός επαναπρογραμματισμός που υφίστανται τα TEC με αλλαγές στο κυτταρικό πρότυπο κατανάλωσης ενέργειας (Παντελίδης και συν., 2021).

4.3.1 Μεταβολές στη μακρο- και μικροκυκλοφορία

Κατά κύριο λόγο, η S-AKI χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλαγές στη μικροκυκλοφορία, που ενοχοποιούνται για περαιτέρω διαταραχή στην σχέση παροχής / κατανάλωσης οξυγόνου. Πειραματικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ακόμη και με απουσία συστηματικής αιμοδυναμικής αστάθειας, οι μικροκυκλοφοριακές αλλοιώσεις εξακολουθούν να αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της σήψης (Post et al., 2017).

Η μικροκυκλοφορία στη S-AKI χαρακτηρίζεται από την πρόκληση σημαντικής ετερογένειας στη ροή του αίματος, όπου η μείωση της τριχοειδικής πυκνότητας σχετίζεται με μειωμένη αναλογία τριχοειδών με συνεχή ροή, σε σχέση προς τα τριχοειδή με διαλείπουσα αιματική ροή ή απουσία αυτής. Οι μικροκυκλοφοριακές αυτές αλλοιώσεις

οφείλονται στον ενδοθηλιακό τραυματισμό και στην απομάκρυνση του προστατευτικού γλυκοκάλυκα, εξαιτίας της δράσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών (Παντελίδης και συν., 2021).

Η ενεργοποίηση του τραυματισμένου ενδοθηλίου προωθεί την αυξημένη μετακίνηση στην περιοχή και προσκόλληση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων και την μεταβολή της συνεχόμενης αιματικής ροής σε διαλείπουσα ή ακόμη και κατάργηση αυτής. Η ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξεως με τη δημιουργία αιμοπεταλιακών θρόμβων μπορεί να οδηγήσει στην απόφραξη των τριχοειδών αγγείων, οπότε και σε μεγαλύτερη έκθεση των TEC στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές των ενεργοποιημένων κυκλοφορούντων κυττάρων (Παντελίδης και συν., 2021).. Ο ενδοθηλιακός τραυματισμός σχετίζεται επίσης από αγγειοδιαστολή και αυξημένη διαπερατότητα των νεφρικών αγγείων. Το οίδημα που σχηματίζεται επηρεάζει την αιμάτωση του νεφρικού παρεγχύματος εξαιτίας της μεγαλύτερης απόστασης που απαιτείται για τη διάχυση του οξυγόνου από τα τριχοειδή αγγεία προς τα TEC (Post et al., 2017).

Η ανακατανομή της νεφρικής μικροκυκλοφορίας φαίνεται ότι διαδραματίζει βασικό ρόλο κατά τη διάρκεια της S-AKI. Επειδή ο πειραματικός ρυθμός διήθησης (GFR) είναι ανεξάρτητος από τις μεταβολές της νεφρικής αιματικής ροής και καθορίζεται από την υδροστατική πίεση, η συστολή του προσαγωγού και η διαστολή του απαγωγού νεφρικού αρτηριολίου έχουν προταθεί ως μια πιθανή εξήγηση για την μείωση της υδροστατικής πίεσης που οδηγεί με τη σειρά της στη μείωση του GFR (Post et al., 2017). Επιπρόσθετα, κατά την εξέλιξη της σήψης, η επερχόμενη ανακατανομή της ροής του αίματος οδηγεί σε μείωση της αιμάτωσης της μυελώδους μοίρας των νεφρών. Η ύπαρξη τριχοειδών που παρακάμπτουν τα σπειράματα και η σύνδεση του προσαγωγού αρτηριολίου απευθείας με το απαγωγό μπορεί εν μέρει να ερμηνεύσει την παράκαμψη (shunting) της νεφρικής άρδευσης που καταγράφεται στην S-AKI, αν και αυτή η υπόθεση δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί (Παντελίδης και συν., 2021).. Η παράκαμψη του σπειράματος και η στένωση του απαγωγού αρτηριδίου οδηγούν σε μείωση υδροστατικής πίεσης με συνολική μείωση του GFR και της παραγωγής ούρων. Επομένως η ανακατανομή στη νεφρική αιματική ροή και η αύξηση της παράκαμψης είναι δυο πιθανοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την ύπαρξη ετερογενών περιοχών που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμίας κατά την πρόκληση S-AKI (Post et al., 2017).

Η έγκαιρη πρόληψη της S-AKI προϋποθέτει τον εντοπισμό των ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αυτής. Η εκτίμηση του κλινικού κινδύνου κατά την εισαγωγή, η μέτρηση διάφορων βιοδεικτών και η λήψη άμεσων ειδοποιήσεων κατευθείαν στον ηλεκτρονικό υπολογιστή του ιατρικού προσωπικού – (push notifications) που αντλούν δεδομένα από τον ηλεκτρονικό φάκελο του ασθενούς αποτελούν τρόπους έγκαιρης διάγνωσης. Ακόμη πιο αποτελεσματική είναι η εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς. Εντούτοις, η πρόληψη είναι συχνά αδύνατη καθώς πολλοί ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα S-AKI ήδη κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο (Παντελίδης και συν., 2021).

Κεφάλαιο 5: Συνέπειες της ONB

Η συχνότητα εμφάνισης ONB στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα, ανάλογα με τον πληθυσμό που αναλύεται και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της. Η συχνότητα εμφάνισης της ONB είναι μεγαλύτερη σε νοσηλευόμενους ασθενείς και θα μπορούσε να αυξηθεί έως και 50% σε ασθενείς ΜΕΘ με σηπτικό σοκ, ενώ η θνησιμότητα κυμαίνεται από 40 σε πάνω από 70%.^{59,60} Δεδομένου ότι οι έρευνες έχουν μετατοπιστεί σε νέα συστήματα που βοηθούν στη σταδιοποίηση, όπως τα RIFLE ή AKIN για τη διάγνωση της ONB, τα ποσοστά έχουν αυξηθεί στην τάξη του πολλαπλασιασμού 2-10 φορές. Περισσότερο από το 30% των ασθενών ΜΕΘ (έως 70% σε ορισμένες μελέτες) αναπτύσσουν κάποιου βαθμού ONB. Το ποσοστό θνησιμότητας αυξάνεται με τον αυξανόμενο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Υπάρχουν ορισμένα πρόσθετα προβλήματα κατά την προσπάθεια χαρακτηρισμού της επιδημιολογίας της ONB. Οι περισσότερες έρευνες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι στιγμής δεν θεωρούν ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πολλαπλά συμβάντα ή το γεγονός ότι πάνω από το 25% των ασθενών που δεν πληρούν τα κριτήρια, στην

πραγματικότητα έχουν μια μέτρια έως σοβαρή δυσλειτουργία. Αυτό σημαίνει ότι η συχνότητα εμφάνισης της ONB μπορεί να υποτιμηθεί. Η κατάσταση έχει αλλάξει πολύ και πρέπει να γίνει η παραδοχή ότι η ONB έχει υψηλή συχνότητα εμφάνισης στη ΜΕΘ και σχετικά παρατεταμένη πορεία, σε σύγκριση με τη διάρκεια νοσηλείας, με σοβαρό αντίκτυπο στη θνησιμότητα. Αναμένεται ότι πάνω από 2 εκατομμύρια άτομα πεθαίνουν ετησίως από οξεία νεφρική βλάβη (Seller-Pérez et al., 2016).73,74

Η αντίληψη για την πρόγνωση αλλάζει επίσης ουσιαστικά. Μέχρι πρόσφατα ήταν ευρέως αποδεκτό ότι οι πιθανότητες για ανάκαμψη μετά από ένα επεισόδιο ONB ήταν εξαιρετικές, αλλά πρόσφατες αναφορές εκτιμούν ότι η συχνότητα εμφάνισης ΧΝΝ μετά από ένα επεισόδιο ONB είναι υψηλή, στους 7,8 ανά 100 ασθενείς ετησίως. Ακόμη και ήπια επεισόδια ONB έχουν αντίκτυπο στη μακροχρόνια θνησιμότητα. Μια νέα θεώρηση είναι ότι διαφορετικά επεισόδια ONB και ΧΝΝ αντιμετωπίζονται ως διαφορετικά στάδια ή επεισόδια της ίδιας νόσου. Οι Chawla et al. (2012) πρότειναν ένα νέο μοντέλο που ενσωματώνει την ONB και τη χρόνια νεφρική νόσο και θεωρεί μια μειωμένη GFR ως κλινική οντότητα που έχει διαφορεική έναρξη και έκφραση στο χρόνο, η οποία αναφέρεται ως νεφρική νόσος (Seller-Pérez et al., 2016).

5.1 Χρόνιες επιδράσεις της ONB

Η ατελής αποκατάσταση ή η μετατροπή από φυσιολογική σε παθολογική απόκριση αποκατάστασης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας και σε χρόνια νεφρική νόσο μετά από ONB. Αν και συνήθως η ONB δεν θεωρείται ότι προδιαθέτει την ανάπτυξη μακροχρόνιων νεφρικών επιπλοκών, είναι γνωστό εδώ και αρκετές δεκαετίες ότι πολλοί ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από ONB δεν ανακάμπτουν ποτέ πλήρως τη νεφρική λειτουργία, εκδηλώνουν μειώσεις του GFR και έχουν μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης μεταβολιτών στα ούρα. Τα παιδιά που είναι ασθενείς, διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ και υπέρτασης μετά από ONB. Καθώς η συχνότητα εμφάνισης της ONB έχει αυξηθεί, το ίδιο και το ενδιαφέρον για τα μακροπρόθεσμα επακόλουθα της ONB και αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ONB καταλήγουν σε ΧΝΝ-ΤΣ (Amdur et al., 2009).

Από παθοφυσιολογική άποψη, τα δεδομένα ζωικών μοντέλων υποστηρίζουν τη σύνδεση της ONB με τη ΧΝΝ και προσφέρουν πιθανές μηχανιστικές γνώσεις για τη διαδικασία. Οι Nath et al. (2000) χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο δερματικής ένεσης γλυκερίνης για να επάγουν ONB με αποτέλεσμα σημαντική αλλά αναστρέψιμη μείωση της

κάθαρσης κρεατινίνης σε αρουραίους. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση γλυκερίνης (μία φορά το μήνα σε διάστημα 6 μηνών) είχε ως αποτέλεσμα μια αργή προοδευτική απώλεια GFR που σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του TGF-βήτα και προοδευτική διάμεση ίνωση. Η ανάπτυξη ΧΝΝ συνέβη παρά την παρουσία μιας προσαρμογής στις επακόλουθες επαναλαμβανόμενες ενέσεις γλυκερίνης, (δηλαδή, προετοιμασία) που υποδηλώνει μια αποσύνδεση μεταξύ των οξέων και χρόνιων εκδηλώσεων αυτής της προσβολής. Επιπλέον, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ΧΝΝ μπορεί να προκύψει από μια σειρά μικρών επαναλαμβανόμενων οξέων βλαβών που μπορεί να μην εκδηλωθούν κλινικά ως ONB (Basile et al., 2012).

Μεμονωμένα επεισόδια ONB έχουν τη δυνατότητα να αλλάξουν τη νεφρική λειτουργία σε μόνιμη βάση. Χρόνιες μειώσεις στην ικανότητα συγκέντρωσης των ούρων έχουν παρατηρηθεί σε αρουραίους μετά από ONB μετά από βλάβη που προκαλείται είτε από σισπλατίνη είτε από ισχαιμία. Αν και η πρόιμη αύξηση της διούρησης μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση Na ή σε μειωμένη δραστηριότητα της ακουαπορίνης (πρωτεΐνη με ιδιότητες διαύλου νερού, όπου υπάρχει η πρωτεΐνη αυτή, η μετακίνηση του νερού είναι πολύ γρήγορη) (Κοτσόβολης και συν., 2009), η ικανότητα συγκέντρωσης παραμένει χρόνια μειωμένη ακόμη και μετά την επιστροφή του %FENa σε ψευδή επίπεδα sham levels και την επίλυση της απόκρισης στο στρες αφυδάτωσης. Μάλλον προτάθηκε ότι το ελάττωμα της συγκέντρωσης στα ούρα παρέμεινε λόγω της μειωμένης ικανότητας του νεφρού να δημιουργεί μια υπερτονική κλίση στη μυελώδη μοίρα (Basile et al., 2012).

Μετά από μία μόνο περίοδο επαναιμάτωσης μετά από ισχαιμία, η αποκατάσταση του εγγύς σωληναρίου τυπικά ολοκληρώνεται εντός 4-6 εβδομάδων σε αρουραίους. Η νεφρική έκφραση του TGF-β και των συγγενών του υποδοχέων αυξάνεται παροδικά και επανέρχεται στα επίπεδα ελέγχου εντός περίπου 4 εβδομάδων. Με την αύξηση των χρόνων ανάρρωσης (16-40 εβδομάδες), τα χαρακτηριστικά της ΧΝΝ γίνονται τελικά εμφανή, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνουρίας, της διάμεσης ίνωσης που σχετίζεται με μια δευτερογενή αύξηση του TGF-β (Basile et al., 2012).

Η νεφρική αναγέννηση είναι λιγότερο πλήρης και η εξέλιξη της ΧΝΝ πιο γρήγορη και σοβαρή όταν η ONB πραγματοποιείται σε πλαίσιο μιας ήδη μειωμένης νεφρικής μάζας. Σε μια μελέτη από τους Pagtalunan et al. (1999), η μορφομετρική ανάλυση των εξαιρετικά λεπτών σειριακών τομών αποκάλυψε ότι το AKI είχε ως αποτέλεσμα την απόρριψη νεφρώνων, πιθανώς λόγω απώλειας επαφής μεταξύ του τραυματισμένου σωληνίσκου και του γονικού του σπειράματος. Οι νεφροί μετά το AKI σε μοντέλα

μειωμένης νεφρικής μάζας έχουν υψηλό ποσοστό διεσταλμένων σωληναρίων που περιέχουν κύτταρα που δεν έχουν υποστεί επαναδιαφοροποίηση. Οι Venkatachalam et al. (2010), έχουν επικεντρώσει πρόσφατα την προσοχή στην ύπαρξη διεσταλμένων σωληναρίων που περιέχουν αποδιαφοροποιημένα επιθηλιακά κύτταρα και πρότειναν ότι αυτά μπορεί να διαδραματίσουν κεντρικό ρόλο στη μετατροπή της ONB σε XNN. Σύμφωνα με την υπόθεση, τα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα εκφράζουν διαλυτούς προϊβρωτικούς παράγοντες που δρουν αρχικά στη φυσιολογική απόκριση επιδιόρθωσης. Ωστόσο, η παρατεταμένη έκφραση τέτοιων παραγόντων (π.χ. PDGF) μπορεί να αλλάξει την κανονική διαδικασία αποκατάστασης σε παθολογική/ινωτική απόκριση. Είναι πιθανό αυτό να σχετίζεται με την παρατήρηση των Yang et al. (2010), στην οποία κύτταρα που διακόπτονται η ανάπτυξη σε G2/M, εκφράζουν υψηλά επίπεδα προ-ινωτικών κυτοκινών όπως TGF-βήτα και CTGF. Δεν είναι σαφές το γιατί τα αποδιαφοροποιημένα κύτταρα είναι πιο εμφανή όταν η αναγέννηση συμβαίνει παρουσία μειωμένης νεφρικής μάζας. Μια πιθανότητα μπορεί να βασίζεται σε μια επίμονη έκφραση του άξονα TGF-βήτα, η οποία μπορεί να αναστείλει την επαναδιαφοροποίηση των εγγύς σωληναριακών κυττάρων. Ωστόσο, συνεισφέροντες παράγοντες που σχετίζονται με μειωμένη νεφρική μάζα, όπως η επιδείνωση της υποξίας, η αυξημένη SNGFR και/ή η εξάντληση του νεφρικού αντισταθμιστικού αποθέματος είναι πρόσθετες πιθανότητες που πρέπει να διερευνηθούν. Οι επιγενετικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την έκφραση γονιδίων στην κατάσταση μετά τον τραυματισμό. Έχειδειχθεί παλαιότερα ότι τροποποιήσεις στην ιστόνη (πρωτεΐνη που συμμετέχει στη δομή των νουκλεοσωμάτων, δηλ. διατηρεί την χρωματίνη περιτυλιγμένη στο κάθε νουκλεόσωμα και για να εκφραστούν τα γονίδια, πρέπει να επιτρέψει στα νουκλεοσώματα να χαλαρώσουν τη δομή) μπορεί να είναι υπεύθυνες για την παρατεταμένη μεταγραφή του προ-ινωτικού γονιδίου που οδηγεί σε XNN μετά από προσβολή I/R (ischemia/reperfusion) (Basile et al., 2012).

5.2 Από την οξεία νεφρική ανεπάρκεια έως την οξεία νεφρική βλάβη

Η ONB δημιουργεί σοβαρό πρόβλημα στους γιατρούς της ΜΕΘ, καθώς προκαλεί υψηλή νοσηρότητα στους ασθενείς της ΜΕΘ. Επίσης, η μακροπρόθεσμη πρόγνωση δεν είναι τόσο καλή όσο εικαζόταν μέχρι τώρα, ακόμη και σε ασθενείς που φαίνεται να έχουν ανακτήσει την πλήρη λειτουργικότητα. Η AKI είναι μια μόνιμη μεταβλητή σε όλες σχεδόν τις βαθμολογίες βαρύτητας που χρησιμοποιούνται από τους εντατικολόγους στην κλινική

πράξη και σχετίζεται πάντα στενά με τη θνησιμότητα, ανεξάρτητα από το είδος των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Επιπλέον, καθώς η ΑΚΙ εξελίσσεται, συχνά περιλαμβάνει την έναρξη μιας δαπανηρής θεραπείας συντήρησης (δηλαδή RRT), που τελικά δημιουργεί σημαντική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας (Seller-Pérez et al., 2016).

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την ONB, η διάγνωση θα πρέπει ιδανικά να γίνεται στα πρώτα στάδια της νόσου για να επιτραπεί η εφαρμογή προληπτικών μέτρων που στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση της νεφρικής βλάβης και στη συντόμευση του επεισοδίου. Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να είναι δυνατή μόνο εάν καθοριστεί ένας σαφής ορισμός του τι είναι το ΑΚΙ. Αυτός ο τυπικός ορισμός θα πρέπει να επιτρέπει την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου, να έχει προγνωστική ικανότητα και, το πιο σημαντικό, να είναι εύκολο να κατανοηθεί και να εφαρμοστεί (Seller-Pérez et al., 2016).

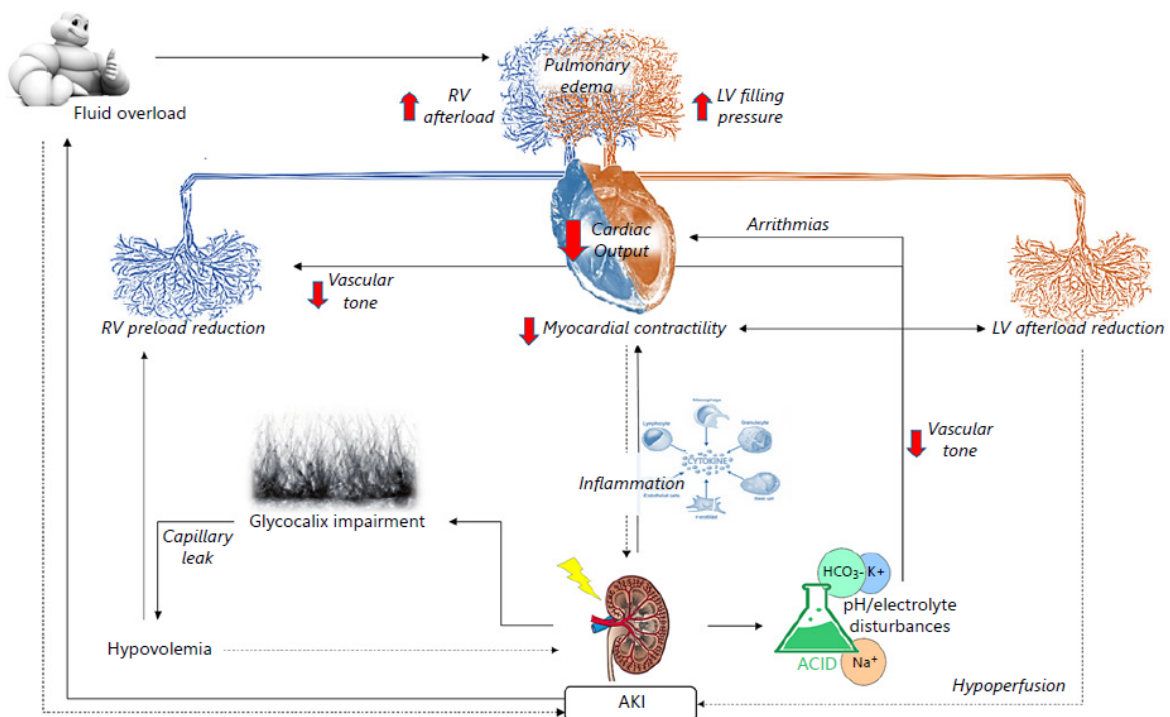
Η κρεατινίνη ορού είναι ο ιδανικός δείκτης λόγω της καθολικότητάς της, αλλά σαφώς στερείται της ευαισθησίας και της πρωιμότητας που απαιτούνται για την εργαστηριακή εξέταση της ONB. Αυτά τα προβλήματα έχουν λυθεί σημαντικά (αλλά όχι σίγουρα) με τη χρήση νέων συστημάτων ταξινόμησης που βασίζονται σε SCr (RIFLE, AKIN ή KDIGO) που χρησιμοποιούνται ευρέως στις μέρες μας. Υπάρχει ελπίδα ότι ο καθορισμός νέων βιοδεικτών για νεφρική βλάβη θα αλλάξει τον τρόπο προσέγγισης και διαχείρισης της νεφρικής νόσου στο εγγύς μέλλον. Προς το παρόν, αυτά τα συστήματα ταξινόμησης επέτρεψαν μια εννοιολογική αλλαγή στον ορισμό της νεφρικής ανεπάρκειας από μια «στατική» νόσο, σε μια «δυναμική διαδικασία» που απαιτεί συνεχή παρακολούθηση και αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία είναι καλύτερα προσαρμοσμένη στην συνεχείς αλλαγές που χαρακτηρίζουν την εξέλιξη των ασθενών ΜΕΘ (Seller-Pérez et al., 2016).

5.3 Αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια κρίσιμης ασθένειας στη ΜΕΘ

Αιμοδυναμική αστάθεια παρατηρείται συχνά κατά τη διάρκεια κρίσιμης ασθένειας. Έχει σημαντικό αντίκτυπο στα αποτελέσματα των ασθενών στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), παρεμποδίζοντας κυρίως την αιμάτωση των ιστών και την παροχή οξυγόνου, οδηγώντας έτσι σε πολυοργανική δυσλειτουργία. Ομοίως, η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) αναπτύσσεται συχνά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, επηρεάζοντας

περαιτέρω τα αποτελέσματα των ασθενών. Η υπόταση και η ONB συνδέονται μέσω άμεσων (αιτιολογικών) και έμμεσων μηχανισμών. Ειδικότερα, πέρα από τον νεφρικό τραυματισμό και το σοκ που προκαλείται από την υποαιμάτωση, η ONB και η υπόταση μπορεί να είναι σύγχρονες κλινικές εκφράσεις μιας και μόνο υποκείμενης αιτίας βλάβης οργάνων. Είναι ενδιαφέρον ότι το 10-20% των ασθενών με ONB στη ΜΕΘ χρειάζονται θεραπεία οξείας νεφρικής υποκατάστασης (acute renal replacement therapy, aRRT) και το αναμενόμενο ποσοστό θνησιμότητας είναι σχεδόν 50% (Wang, & Bellomo, 2018).

Αναγνωρίζεται επίσης μια σαφής επιδημιολογική και παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ της υπότασης και του aRRT. Δεν υπάρχει ακριβής ορισμός της αιμοδυναμικής αστάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (hemodynamic instability during renal replacement therapy, HIRRT). Η συσχέτιση μεταξύ της HIRRT και των δυσμενών βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων εκβάσεων είναι ασαφής και αποτελεί προέκταση των όσων παρατηρούνται κυρίως στον πληθυσμό ασθενών που έχουν ΧΝΝ-ΤΣ με αιμοκάθαρση συντήρησης. Όμως, αναφορές για ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, συνδέουν την HIRRT με υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας και μειωμένη ανάκαμψη των νεφρών (Silversides et al., 2014).



Εικόνα 1. Αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια κρίσιμης νόσου και ανάπτυξη ONB. CO, καρδιακή παροχή, AKI, οξεία νεφρική βλάβη, LV, αριστερή κοιλία, RV, δεξιά κοιλία (Villa et al., 2021).

5.3.1 Παθοφυσιολογία αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την ONB και την RRT

Η αιμοδυναμική και η παροχή οξυγόνου ρυθμίζονται στενά από ομοιοστατικούς μηχανισμούς, οι οποίοι εξαρτώνται κυρίως από την προσαρμοστική αλληλεπίδραση μεταξύ της καρδιακής παροχής (cardiac output, CO) και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (systemic vascular resistance, SVR) λόγω ενός εύρυθμου ενδοθηλιακού φραγμού. Η μειωμένη CO και/ή η μειωμένη SVR είναι θεμελιώδεις παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που στηρίζουν την αιμοδυναμική αστάθεια, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Villa et al., 2021).

5.3.2 Μείωση του CO

Το CO επηρεάζεται από τον καρδιακό ρυθμό, την κοιλιακή προφόρτιση, τη συσταλτικότητα και το κοιλιακό μεταφορτίο. Γενικά, μια μείωση του καρδιακού ρυθμού, της κοιλιακής προφόρτισης και της συσταλτικότητας οδηγεί σε μείωση του CO, η οποία είναι παρόμοια με την επίδραση της αύξησης του κοιλιακού μεταφορτίου. Αλλαγές σε αυτές τις παραμέτρους οδηγούν σε νεφρική υποαιμάτωση, ανεπάρκεια και δυσλειτουργία. Ομοίως, αυτές οι παράμετροι μπορεί να επηρεαστούν κατά τη διάρκεια της ONB και της aRRT, οδηγώντας σε αιμοδυναμική αστάθεια (Villa et al., 2021).

Το προφορτίο της κοιλίας (ο όγκος του αίματος στο τέλος της διαστολής) αναφέρεται στην τάση που παρατηρείται στην κοιλία λίγο πριν τη συστολή και εξαρτάται κυρίως από τον κοιλιακό τελοδιαστολικό όγκο. Κλινικά, το προφορτίο της κοιλίας αντιπροσωπεύει τη φλεβική επιστροφή και επομένως εξαρτάται από την κολπική πίεση, τη μέση πίεση πλήρωσης της συστηματικής κυκλοφορίας και την αντίσταση στη φλεβική επιστροφή. Το εξασθενημένο προφορτίο της κοιλίας μπορεί να οδηγήσει σε ONB μέσω αρκετών μηχανισμών. Ομοίως, η AKI και/ή η aRRT μπορεί να επηρεάσουν την κοιλιακή προφόρτιση, οδηγώντας σε αιμοδυναμική αστάθεια. Δύο βασικά σενάρια μπορούν να εκδηλωθούν σε αυτό το πλαίσιο:

5.3.3 Μείωση του προφορτίου λόγω απόλυτης ή σχετικής υποογκαιμίας

Μια οξεία διαταραχή στην προφόρτιση μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια απόλυτης μείωσης του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου (π.χ. κατά τη διάρκεια της υποογκαιμίας και/ή μαζικής αιμορραγίας που οδηγεί σε υποογκαιμικό σοκ) και/ή κατά τη διάρκεια μιας δυσπροσαρμοστικής αύξησης της φλεβικής χωρητικότητας (π.χ. κατά τη σήψη ή το ηπατονεφρικό σύνδρομο που οδηγεί σε πολύ έντονη μεταβολή της κατανομής). Σε αυτές τις συνθήκες, η νεφρική υποαιμάτωση αναγνωρίζεται ως ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ONB. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη ικανότητα ενδονεφρικής αγγειακής αυτορύθμισης, ακόμη και αν δεν υπάρχει μείωση της νεφρικής ροής αίματος, όπως σε ασθενείς με σήψη (Peerapornratana et al., 2019).

Είναι ενδιαφέρον ότι μια μείωση του προφορτίου και της ONB μπορούν να συμβούν ταυτόχρονα, από έναν μόνο κοινό αιτιολογικό παράγοντα (εικ. 1). Η συστηματική φλεγμονή, για παράδειγμα, είναι ως ένας σημαντικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί σε φλεβοδιαστολή (δηλαδή, μείωση του προφορτίου συμβαίνει λόγω σχετικής υποογκαιμίας) και νεφρική δυσλειτουργία μέσω φλεγμονωδών μηχανισμών (Rangaswami et al., 2019). Τα περισσότερα από αυτά τα πολύπλοκα κλινικά σενάρια παρατηρούνται με καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 5 (συστηματική πάθηση, όπως σήψη, που προκαλεί καρδιακή και νεφρική δυσλειτουργία) (Σταμόπουλος και συν., 2015).

Επιπλέον, η aRRT μπορεί να σχετίζεται με αιμοδυναμική αστάθεια λόγω μείωσης της φλεβικής επιστροφής και του CO. Ειδικότερα, η παρατεταμένη ή υπερβολική καθαρή υπερδιήθηση (net ultrafiltration, NetUF) μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, εάν δεν αντισταθμιστεί επαρκώς με αναπλήρωση από τα τριχοειδή. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για ασθενείς που υποβάλλονται σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση (IHD) και σε ασθενείς με διαταραχή της μικροκυκλοφορίας. Αυτό ισχύει επίσης σε ασθενείς οι οποίοι, παρά την υπερογκαιμία, έχουν μειωμένο δραστικό όγκο αίματος (π.χ. ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια) ή μειωμένη φλεβική επιστροφή (π.χ. ασθενείς σε μηχανικό αερισμό) (Villa et al., 2021).

5.3.4 Αυξημένο προφορτίο και καρδιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με υπερφόρτωση όγκου

Η υπερογκαιμία παρατηρείται συχνά κατά τη διάρκεια κρίσιμης ασθένειας και αν άλλα στοιχεία παραμείνουν αμετάβλητα επηρεάζονται πού τα αποτελέσματα για τους

ασθενείς. Η υπερφόρτωση όγκου και το οίδημα των ιστών, ιδιαίτερα στην κοιλιακή χώρα, μπορεί να μειώσουν την πίεση άρδευσης των νεφρών, οδηγώντας σε νεφρική δυσλειτουργία (Villa et al., 2021).

Η καρδιακή ανεπάρκεια και ο αυξημένος τελοδιαστολικός όγκος συχνά οδηγούν σε νεφρική υποαιμάτωση. Πράγματι, η οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, η οποία μπορεί να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια, μπορεί να μειώσει τη φλεβική επιστροφή, οδηγώντας σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία. Η αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και η επακόλουθη αύξηση της πίεσης στο φλεβικό σύστημα των σπλάγχων, στο φλεβικό σύστημα των νεφρών και στα απαγωγά αρτηρίδια βλάπτει σοβαρά την πίεση σπειραματικής διήθησης και την παραγωγή ούρων. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, εμφανίζεται νεφρική δυσλειτουργία, ακόμη και απουσία νεφρικής υποαιμάτωσης. Αντίθετα, η νεφρική δυσλειτουργία που οδηγεί σε υπερφόρτωση όγκου και υπερογκαιμία μπορεί να συμβάλει σε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ενισχύοντας περαιτέρω την επιδημιολογική σχέση μεταξύ της ONB και της αιμοδυναμικής αστάθειας. Το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 3 είναι ένα σαφές παράδειγμα αιμοδυναμικής αστάθειας που προκαλείται από νεφρική δυσλειτουργία, υπερογκαιμία και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (εικ. 1) (Villa et al., 2021).

Ο ρυθμός και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μπορεί να απορυθμιστούν τόσο κατά τη διάρκεια της ONB όσο και κατά τη διάρκεια της aRRT. Οι μεταβολές σε οξεία και ηλεκτρολύτες, η απορρύθμιση διαλυμένων ουσιών (μέσα σε διαλύτη) και η νευροενδοκρινική απορρύθμιση και η παθολογική πίεση στους θαλάμους του μυοκαρδίου, είναι όλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε ινότροπη και χρονοτροπική επίδραση με δυσλειτουργία (Silversides et al., 2014). Με παρόμοιο τρόπο, η αιμοδυναμική αστάθεια λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να οδηγήσει σε ONB μέσω αρκετών μηχανισμών (Villa et al., 2021).

Η ONB συχνά προκαλεί μεταβολική οξέωση, η οποία μπορεί να βλάψει άμεσα την καρδιακή λειτουργία, οδηγώντας σε προαρρυθμική δράση και μείωση της συσταλτικότητας. Η οξέωση επηρεάζει το δυναμικό δράσης των μυοκυττάρων, το οποίο με τη σειρά του επηρεάζει τη διαμεμβρανική ροή των ηλεκτρολυτών και συμβάλλει σε μια προαρρυθμική κατάσταση. Επιπλέον, η οξέωση μειώνει την ευαισθησία των συσταλτικών πρωτεϊνών στο ασβέστιο και οδηγεί σε εξασθενημένη έκφραση των β-αδρενεργικών υποδοχέων, μειώνοντας περαιτέρω τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου (Villa et al., 2021).

Σποραδικά, οξεοβασικές διαταραχές μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της aRRT, ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τοπική αντιπηκτική αγωγή με όξινο διάλυμα αιμοκάθαρσης με κιτρικό (regional citrate anticoagulation, RCA) (Schneider et al., 2021). Οι οξεοβασικές διαταραχές εμφανίζονται κυρίως λόγω (1) ανεπαρκούς ποσότητας ρυθμιστικού διαλύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή (2) μειωμένου μεταβολισμού κιτρικών. Το φορτίο κιτρικού που εγχέεται κατά τη διάρκεια της CRRT μεταβολίζεται αμέσως από το ήπαρ και τα μυοκύτταρα myocytes και τροφοδοτείται στον κύκλο του Krebs για να παραχθούν 3 mmol διττανθρακικού για κάθε mmol κιτρικού τρινατρίου trisodium citrate που παράγεται. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνήθως χρησιμοποιείται προϊόν διαπίδυσης που περιέχει χαμηλή συγκέντρωση διττανθρακικών. Εάν εγχυθεί χαμηλό φορτίο κιτρικών (π.χ. για μειωμένη δόση κιτρικού, μειωμένη ροή αίματος ή υψηλή δόση εκροής), μπορεί να προκύψει αρνητικό ισοζύγιο μάζας διττανθρακικών, οδηγώντας σε μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική οξέωση μπορεί επίσης να συμβεί ακόμη και αν επιτευχθεί κατάλληλο φορτίο κιτρικού, ιδιαίτερα εάν το σύμπλοκο ασβεστίου-κιτρικού δεν μεταβολίζεται επαρκώς. Συγκεκριμένα, η έλλειψη μεταβολισμού των κιτρικών δεν παράγει διττανθρακικά και έτσι οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο ρυθμιστικού διαλύματος (Schneider et al., 2021).

Διαταραχές ηλεκτρολυτών παρατηρούνται συχνά κατά τη διάρκεια της ONB. Η υπερκαλιαιμία είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της ONB και αποτελεί ένδειξη για RRT. Η υπερκαλιαιμία σχετίζεται με δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες και καρδιακή τοξικότητα, οι οποίες προκαλούνται από τη μείωση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης των κυττάρων. Η αύξηση της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης του καλίου περιορίζει την επαναπόλωση των μυοκυττάρων και αυξάνει τη διεγερσιμότητα των κυττάρων, οδηγώντας σε σοβαρή αρρυθμία (Villa et al., 2021).

Η υπερασβεστιαμία εμφανίζεται συνήθως σε σοβαρά εξασθενημένες συστημακές συνθήκες, στις οποίες επίσης αναπτύσσεται ONB (π.χ. σύνδρομο λύσης όγκου, που είναι ανεπιθύμητη ενέργεια αντινεοπλασματικών φαρμάκων και σύνδρομο σύνθλιψης, που είναι οι κακώσεις εξαιτίας σύνθλιψης). Μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ηλεκτρική αγωγιμότητα του μυοκαρδίου, κυρίως μειώνοντας το διάστημα QT του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), δηλ. τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας των κυττάρων του κοιλιακού μυοκαρδίου. Αλλαγές ηλεκτρολυτών μπορεί επίσης να συμβούν κατά τη διάρκεια του aRRT. Η υποκαλιαιμία μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια υψηλής δόσης CRRT και σε μονάδες που έχουν τη δυνατότητα να αποθηκεύουν μόνο

διαλύματα που περιέχουν χαμηλά επίπεδα καλίου. Έτσι, το κάλιο μπορεί να φτάσει σε επιβλαβείς συγκεντρώσεις (Villa et al., 2021).

Η υπασβεστιαμία είναι συχνή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Μια συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου $<1,0$ mmol/L είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ONB που απαιτούν aRRT. Επιπλέον, μια χαμηλή συγκέντρωση ασβεστίου στο υγρό αιμοκάθαρσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε IHD συντήρησης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με RCA διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο υπασβεστιαμίας. Το ασβέστιο αφαιρείται καθώς το σύμπλοκο κιτρικού-ασβεστίου αντικαθίσταται για να διατηρηθεί η ομοιόσταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανεπαρκής λήψη συμπληρωμάτων μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπασβεστιαμία. Ωστόσο, η πιο επιβλαβής κατάσταση που οδηγεί σε υπασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της RCA είναι ο εξασθενημένος μεταβολισμός των κιτρικών (Villa et al., 2021).

Εάν το κιτρικό δεν μεταβολίζεται στον κύκλο του Krebs, τα ιόντα ασβεστίου από το σύμπλοκο ασβεστίου-κιτρικού δεν μπορούν να απελευθερωθούν. Έτσι, η συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου (δηλαδή, η βιοδραστική μορφή) μειώνεται (Schneider et al., 2021). Συγκεκριμένα, η χηλική δράση του κιτρικού επηρεάζει άλλα διαμεμβρανικά δισθενή κατιόντα, όπως το μαγνήσιο. Η υπομαγνησιαιμία είναι μια δυνητικά σοβαρή διαταραχή ηλεκτρολυτών που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της CRRT, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της RCA.

Η υπερφόρτωση όγκου και η υπερογκαιμία μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή αρρυθμία, κυρίως επειδή μια ξαφνική αύξηση του όγκου της κοιλίας προκαλεί διαστολική διάταση, οδηγώντας σε ετερογενή ενεργοποίηση διαμεμβρανικών ιόντων διαύλων, μειωμένη διάρκεια του δυναμικού δράσης και μεταβολή της κοιλιακής κοιλιακή ανερέθιστης περιόδου (δηλαδή, την ανατροφοδότηση της μηχανοηλεκτρικής σύζευξης). Αυτές οι επιδράσεις εντείνονται κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης από το συμπαθητικό, οδηγώντας σε κοιλιακή εκτοπία, κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ανομοιογένεια επαναπόλωσης και ουλές στα τοιχώματα (Villa et al., 2021).

Οι νευροενδοκρινικές αλλοιώσεις κατά τη διάρκεια της ONB μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε αρρυθμία και καρδιακή ανεπάρκεια. Οι καρδιοτοξικές επιδράσεις λόγω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το οποίο αυξάνει τη

ζήτηση οξυγόνου από το μυοκάρδιο και επηρεάζει την ομοιόσταση του ασβεστίου, την υπερτροφία των μυοκυττάρων και την απόπτωση. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης προκαλεί συστηματική αγγειοσυστολή, η οποία αυξάνει το μεταφορτίο. διόγκωση εξωκυτταρικού όγκου μέσω αυξημένης κατακράτησης νατρίου, η οποία προκαλεί υπερφόρτωση όγκου και διαταραχή της λειτουργίας της κοιλίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ήδη μειωμένη λειτουργία της κοιλίας (Villa et al., 2021).

Η υποθερμία αναπτύσσεται συχνά σε ασθενείς στη ΜΕΘ, κυρίως σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με aRRT, και σχετίζεται άμεσα με τη θνησιμότητα της ΜΕΘ. Οι συνεχείς χειρισμοί για την επίτευξη φλεβοφλεβικής αιμοδιήθησης, η θερμοκρασία του υγρού αιμοκάθαρσης και η ροή του και αυτή του αίματος είναι όλες μεταβλητές που συμβάλλουν στην ανάπτυξη υποθερμίας. Αν και η ήπια υποθερμία είναι ένας πιθανός μηχανισμός για την πρόληψη της υπότασης κατά τη διάρκεια της RRT μέσω συστηματικής αγγειοσύσπασης, έχει επίσης συσχετιστεί με αναισθητοποίηση του μυοκαρδίου και καρδιογενές σοκ. Η σοβαρή υποθερμία (<30°C) αυξάνει την κυτταροπλασματική συγκέντρωση του ασβεστίου και της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης, μειώνοντας την ευαισθησία στο ασβέστιο των συσταλτικών πρωτεϊνών και προκαλώντας κυτταρική δυσλειτουργία και βλάβη. Επιπλέον, η υποθερμία μειώνει την ευαισθησία των αδρενεργικών υποδοχέων στους αγωνιστές και επίσης επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές τους ιδιότητες (Villa et al., 2021).

5.4 Αιμοδιαδιήθηση στη ΜΕΘ

Έχει υπολογιστεί ότι στους ασθενείς της ΜΕΘ που βρίσκονται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ένα ποσοστό από 5%-35% θα εμφανίσει σε κάποια φάση της νοσηλείας του κάποιου βαθμού οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία σχετίζεται με θνητότητα που ξεπερνά το 20% και πολλές φορές φτάνει το 50%. Η νεφρική βλάβη που αναπτύσσεται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι συνήθως σοβαρής μορφής, με συχνότερα αίτια την πολυοργανική ανεπάρκεια, τη σηπτική καταπληξία, τη ραβδομύλυση (π.χ., σε πολυτραυματίες με πολλαπλές κακώσεις) και μετά από σοβαρές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Παρά τη συνεχή εξέλιξη της τεχνολογίας σε επίπεδο μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης για την αντιμετώπιση της νεφρικής βλάβης, η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αποτέλεσε εξ αρχής και συνεχίζει να αποτελεί, την πλέον αξιόπιστη και ασφαλή μορφή επαρκούς αντιμετώπισης της ONB. Η χρήση των συνεχών μεθόδων αιμοκάθαρσης (continuous renal replacement therapy, CRRT) αποτελεί σήμερα την πιο διαδεδομένη μέθοδο αντιμετώπισης των βαρέως πασχόντων ασθενών με

ONB στη ΜΕΘ. Οι συνεχείς μέθοδοι εξωνεφρικής κάθαρσης συνίστανται στη βραδεία συνεχή δίοδο αίματος, αρτηριακής ή φλεβικής προσπέλασης, μέσω ενός φίλτρου και είναι ανάλογες με τις αντίστοιχες διαλείπουσες μορφές τους. Οι περισσότερο διαδεδομένες μέθοδοι είναι η συνεχής αιμοδιήθηση και η συνεχής αιμοδιαδιήθηση, ενώ συχνά χρησιμοποιείται η συνεχής υπερδιήθηση, για ασθενείς με υπερφόρτωση υγρών. Η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1990 και αποτέλεσε σημαντική εναλλακτική λύση ως μέθοδος απομάκρυνσης του εξωκυττάριου υγρού ασθενών με οίδημα που δεν αποκρινόταν σε αγωγή με διουρητικά. Σήμερα αναγνωρίζεται ότι είναι η τεχνική πρώτης επιλογής για την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, όταν αντιμετωπίζεται η ONB στη ΜΕΘ. Για την επιτυχή εφαρμογή της εκάστοτε μεθόδου πρέπει να επαρκεί το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, να επανεκπαιδεύεται, να σχεδιάζονται αναλυτικά πρωτόκολλα λειτουργίας, να εφαρμόζονται και να αξιολογούνται, καθώς και να υποστηρίζεται η διαδικασία στο σύνολό της (υλικοτεχνική υποδομή και διεπιστημονική συνεργασία) (Fegari, et al., 2018).

Η εφαρμογή μεθόδων συνεχούς υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί σήμερα την πλέον διαδεδομένη μέθοδο υποστήριξης ασθενών με ONB σε έδαφος σηπτικής καταπληξίας και ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Στη μελέτη των Fegari, et al. (2018) μελετήθηκαν 33 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε συνεχή αιμοδιαδιήθηση στη ΜΕΘ. Η θνητότητα των ασθενών σε αιμοδιαδιήθηση ήταν 60,6%, διπλάσια από αυτήν των υπολοίπων ασθενών, που ήταν 29,3%. Για τους περισσότερους ερευνητές οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν ως συνέπεια της νεφρικής ανεπάρκειας και οι δυσμενείς επιδράσεις της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας (Uchino et al., 2005; Hoste et al., 2006).

Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους υπεβλήθησαν κατά μέσο όρο σε 2,13 συνεδρίες αιμοδιαδιήθησης. Η κάθε μία από αυτές τις συνεδρίες είχε μέση διάρκεια 2,21 ημέρες (εύρος 1-5) ενώ ο συνολικός αριθμός ημερών αιμοδιαδιήθησης ανά ασθενή ήταν 4,5 ημέρες (εύρος 1-17). Το σύνολο των ασθενών ήταν σε μηχανικό αερισμό, σε όλη τη διάρκεια των συνεδριών. Η διάρκεια λειτουργίας του φίλτρου αιμοδιαδιήθησης παραμένει διεθνώς ως ένα θέμα που εξακολουθεί να προκαλεί σκέψεις. Έχει παρατηρηθεί ελάττωση της αποδοτικότητας του φίλτρου μετά από το πρώτο 24ωρο συνεχούς λειτουργίας του, ως προς την αποτελεσματική κάθαρση ουρίας και κρεατινίνης. Επίσης παρατηρείται κορεσμός των πόρων της μεμβράνης που προσροφούν διάφορους

φλεγμονώδεις μεσολαβητές, σε λιγότερο από 24 ώρες, γεγονός που ίσως ευνοεί την επανείσοδό τους στην κυκλοφορία. Το φίλτρο γενικά πρέπει να αλλάζει οπωσδήποτε όταν αποφραχθεί, όταν υπάρχει υπόνοια επιμόλυνσής του, όταν υπάρχει ορατός θρόμβος, ή όταν παγιδευτεί αέρας μέσα στο κύκλωμα. Οι περισσότεροι δημογραφικοί και κλινικοί δείκτες που μελετήθηκαν φαίνεται ότι σχετίζονται στατιστικά σε σημαντικό ύψος με την διαδικασία της αιμοδιαδιήθησης. Τόσο η κλινική βαρύτητα, όπως εκτιμήθηκε με την κλίμακα APACHE II, όσο και η ηλικία, είναι σαφώς μεγαλύτερες σε μέσες τιμές στην ομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε αιμοδιαδιήθηση, χωρίς όμως να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη θνητότητα των ασθενών. Σε αρκετές μελέτες η χρήση του APACHE II score σε συνδυασμό με νεότερους δείκτες νεφρικής λειτουργίας, θεωρείται ότι μπορεί να αποτελέσει σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της κλινικής πορείας των ασθενών (Fegari, et al., 2018).

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοδιαδιήθηση παρέμειναν στη ΜΕΘ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς. Οι περισσότερες ερευνητικές μελέτες που συγκρίνουν τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ONB στη ΜΕΘ, τονίζουν ότι τόσο η διάρκεια νοσηλείας, όσο και η έκβαση των ασθενών, σχετίζονται άμεσα τόσο με τη βαρύτητα της ONB, όσο και με την εξέλιξη της σηπτικής διεργασίας στους βαρέως πάσχοντες (Schiffl et al., 2012).

Η αιμοδυναμική αστάθεια είναι μία πολύ συχνή επιπλοκή της CVVHDF. Ο πιο σημαντικός παράγοντας αφορά στη βαρύτητα της κατάστασης του ασθενή, ο οποίος πολύ συχνά βρίσκεται σε σηπτική καταπληξία, καθώς και στην επιθετική απομάκρυνση υγρών, που έχει ως αποτέλεσμα την εξάντληση του ενδοαγγειακού όγκου. Υποθερμία ($\theta < 36^{\circ}\text{C}$) εμφάνισε το 48% των ασθενών. Η πτώση της θερμοκρασίας του σώματος στη νεφρική υποκατάσταση είναι συνήθης επιπλοκή και αφορά στο 5-50% των ασθενών. Στη μελέτη των Rickard et al. (2004), η μέση θερμοκρασία σώματος μειώθηκε κατά $2,8^{\circ}\text{C}$ κατά τη διάρκεια της αιμοδιαδιήθησης. Αυτό είχε σαν πιο σοβαρή συνέπεια τη μείωση κατά 26% της κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) αλλά και την αύξηση των ενεργειακών αναγκών του ασθενούς.

Τα νεότερα συστήματα αιμοκάθαρσης είναι εξοπλισμένα με συσκευές θέρμανσης για την αντιμετώπιση της απώλειας θερμότητας. Η θερμική απώλεια μπορεί να καλύπτει τους πυρετούς, καθυστερώντας την αναγνώριση της λοίμωξης και την έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών. Ανάγκη μετάγγισης αίματος και παραγώγων (κυρίως πλάσματος), καταγράφηκε στο 36% των ασθενών. Η χρήση αντιπηκτικών αυξάνει τον κίνδυνο

εμφάνισης διαταραχών πήξης και αιμορραγίας, ενώ ένας βαθμός αιμόλυσης συμβαίνει λόγω των δυνάμεων που αναπτύσσονται στο κύκλωμα, που οδηγούν σε καταστροφή των έμμορφων συστατικών του αίματος. Η αιμόλυση συνδέεται συχνά και με την εμφάνιση ηλεκτρολυτικών διαταραχών, όπως υποφωσφαταιμία, υπονατρίαμια και υποκαλιαιμία. Καθώς η συχνή πήξη του φίλτρου αυξάνει την απώλεια αίματος και το κόστος και οδηγεί σε ανεπαρκή λειτουργία της αιμοδιαδιήθησης, τις περισσότερες φορές απαιτείται η χορήγηση κάποιου αντιπηκτικού. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιπηκτικά είναι η ηπαρίνη και τα κιτρικά. Και τα δύο συνδέονται με την εμφάνιση επιπλοκών. Τέλος, το 51% των ασθενών χρειάστηκε αναπλήρωση σε ηλεκτρολύτες, κυρίως καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου, λόγω απωλειών. Οι τρέχουσες συστάσεις υποδεικνύουν την παρακολούθηση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας κάθε 6-8 ώρες. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο εμπόριο κυκλοφορούν διαλύματα υποκατάστασης χωρίς κάλιο, μαγνήσιο ή φωσφορικά, έτσι ώστε αυτοί οι ηλεκτρολύτες να πρέπει να αντικαθίστανται ξεχωριστά (Fegari, et al., 2018).

Κεφάλαιο 6: Προδιάθεση για ΧΝΝ

Η ONB είναι ένα συχνό εύρημα σε ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με επιπολασμό περίπου 40-57%, όταν ορίζεται σύμφωνα με τα «κριτήρια Νεφρικής Νόσου: Βελτίωση Παγκόσμιων Αποτελεσμάτων» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO). Η ONB που αντιμετωπίζεται με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (AKI-RTT) εμφανίζεται σε περίπου 13% των ασθενών ΜΕΘ. Σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις όπως αυξημένη διάρκεια παραμονής, βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD). Στο παρελθόν, η ONB θεωρούνταν ως υποκατάστατος δείκτης για τη σοβαρότητα της νόσου και η θνησιμότητα των ασθενών θεωρούνταν συνέπεια της υποκείμενης νόσου. Ωστόσο,

υπάρχει πληθώρα επιδημιολογικών δεδομένων που καταδεικνύουν ότι η ONB από μόνη της οδηγεί σε δυσμενή έκβαση. Αυτό ισχύει για την πιο σοβαρή μορφή ONB, για την οποία οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με RRT. Επιπλέον, μικρές μειώσεις στη νεφρική λειτουργία συνδέονται με αυξημένη βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα. Επιπλέον, ο επιπολασμός της προϋπάρχουσας ΧΝΝ αυξάνεται μεταξύ των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ. Η ΧΝΝ μπορεί να μειώσει το κατώφλι για την ανάπτυξη ONB και η οξεία νεφρική νόσος που μετατρέπεται σε χρόνια σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις (Chawla et al., 2014).

Περαιτέρω, ακόμη και η ήπια ONB μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς σε ΧΝΝ, και έτσι αυξάνει τον κίνδυνο επακόλουθων συμβάντων ONB και τελικά ESRD (De Corte et al., 2016). Έτσι, η ONB μπορεί να θεωρηθεί τόσο η αιτία όσο και η συνέπεια της ΧΝΝ, και επομένως η ONB και η ΧΝΝ θεωρούνται διασυνδεδεμένα και ολοκληρωμένα σύνδρομα (Chawla et al., 2014).

6.1 Η διαταραχή της ανάκαμψης των αγγείων πιθανώς συνεισφέρει στην ΧΝΝ

Αν και η ολική νεφρική ροή αίματος τυπικά επιστρέφει στις βασικές τιμές μεταξύ 1-4 εβδομάδων ανάρρωσης, το εργαστήριό μας υπέθεσε ότι υπάρχει χρόνια έκπτωση της μυελικής αγγειακής λειτουργίας μετά από ONB. Αυτή η υπόθεση βασίστηκε σε πρώιμες παθολογικές παρατηρήσεις που υποδηλώνουν ότι τα τριχοειδή του ευθέων αρτηριών από ασθενείς μετά από ONB διαχωρίστηκαν από τα κοντινά κύτταρα των βρόχων του Henle, δυνητικά θέτοντας σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα των διεργασιών που οδηγούν τη δημιουργία της βαθμίδωσης συγκέντρωσης του μυελού. Χρησιμοποιώντας microfil για τη δημιουργία αγγειακών εκμαγείων, δείξαμε μεταξύ 30-50% μείωση του συνολικού αριθμού μικροαγγείων, πιο έντονη εσωτερικά στην έξω στοιβάδα του μυελού, μετά την ανάρρωση από ONB. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τέτοιες αλλαγές στην πυκνότητα των νεφρικών αιμοφόρων αγγείων δεν υποδεικνύουν απαραίτητα μείωση του συνολικού RBF και GFR καθώς αυτές οι τιμές τυπικά αποκαταστάθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα όταν πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις πυκνότητας αγγείων. Πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει μειώσεις στην πυκνότητα των τριχοειδών γύρω από τα σωληνάκια, σε μεταμοσχευμένα νεφρικά μοσχεύματα. Σε αυτές τις μελέτες, ο βαθμός τριχοειδούς

αραίωσης είναι πιο έντονος σε μοσχεύματα που παρουσιάζουν καθυστερημένη λειτουργία (Basile et al., 2012).

Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι η αναγεννητική ικανότητα των αγγείων είναι μειωμένη σε σχέση με αυτή του σωληνοειδούς επιθηλίου. Αυτή η εξασθενημένη αγγειακή αναγέννηση μπορεί να προδιαθέτει για ΧΝΝ μέσω ορισμένων πιθανών μηχανισμών. Η υποξία είναι ένας πολύ γνωστός παράγοντας που συμβάλλει στη διάμεση ίνωση και πιστεύεται ότι διεγείρει άμεσα την έκφραση γονιδίων με προ-ίνωτική δραστηριότητα. Η ανάρρωση από ONB αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με επίμονη υποξία χρησιμοποιώντας την τεχνική 2-pimonidazole. Η ONB σε συνδυασμό με μειωμένη νεφρική μάζα (μονόπλευρη νεφρεκτομή) επιδείνωσε την υποξία και επιτάχυνε την ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας και διάμεσης ίνωσης. Η χρόνια συμπλήρωση με L-αργινίνη, που ξεκίνησε μετά την εδραίωση της βλάβης, δεν προστάτευσε από την απώλεια των μικροαγγείων, αλλά αύξησε τη νεφρική ροή αίματος, μείωσε την υποξία και μείωσε την ανάπτυξη διάμεσης ίνωσης και πρωτεϊνουρίας (Basile et al., 2012).

Εκτός από το ρόλο της στην υποξία, η μειωμένη ροή αίματος στη μυελώδη μοίρα είναι χαρακτηριστικό πολλών μοντέλων υπέρτασης. Οι Johnson και Schreiner (1997) πρότειναν μια σχέση αιτίου και αποτελέσματος μεταξύ της απώλειας τριχοειδών περισωληνιακά και της ευαίσθητης στο αλάτι υπέρτασης, ως απόκριση σε διάφορες οξείες προσβολές.

Όταν στους επίμυες μετά την ONB παρέχεται αυξημένο αλάτι με τη διατροφή, μετά την ολοκλήρωση της αρχικής απόκρισης ανάκτησης (5 εβδομάδες), αναπτύσσεται υπέρταση μαζί με σημαντικού βαθμού διάμεση ίνωση (Spurgeon-Pechman et al., 2007).

Η ανεπάρκεια της νεφρικής μικροαγγείωσης αντιπροσωπεύει μια κύρια αιτία ευαισθησίας στο αλάτι, σε επίμυες, μετά από ONB (Basile et al., 2012).

Η χορήγηση του VEGF-121, μιας μορφής VEGF που δεν δεσμεύει ηπαρίνη, μπορεί να μετριάσει την απώλεια μικροαγγείων των νεφρών και/ή μπορεί να προκαλέσει πολλαπλασιασμό νέων αγγειακών κυττάρων σε διάφορα μοντέλα προοδευτικής νεφρικής ίνωσης, όπως γήρανση ή μειωμένη νεφρική μάζα που είναι αποτέλεσμα 5/6 νεφρεκτομής. Η χορήγηση του VEGF-121 δεν επηρέασε την αρχική απώλεια νεφρικής λειτουργίας (δηλαδή κρεατινίνη ορού) μετά από αμφοτερόπλευρο τραυματισμό επαναιμάτωσης ισχαιμίας, αλλά μετριάστηκε η απώλεια αγγειακής πυκνότητας που μετρήθηκε στις 5

εβδομάδες ανάρρωσης. Η θεραπεία με VEGF-121 βελτίωσε τις δευτερογενείς ευαίσθητες στο άλγος εκδηλώσεις της ΧΝΝ μετά από ONB (Leonard et al., 2008).

Είναι σημαντικό ότι ο VEGF-121 δεν προστάτευσε από τη ΧΝΝ όταν χορηγήθηκε μετά από 3 εβδομάδες ανάρρωσης, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει ένα αποτελεσματικό παράθυρο ευκαιρίας για παρέμβαση στη διαδικασία πρόιμης βλάβης/επισκευής. Παρόμοιο προστατευτικό αποτέλεσμα στη διατήρηση των τριχοειδών και την επακόλουθη ίνωση παρατηρήθηκε σε μετα-ισχαιμικούς ποντικούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ολιγομερούς πρωτεΐνη εξωκυττάριας ουσίας χόνδρου/αγγειοποιητίνη-1 (cartilage oligomeric matrix protein/angiopoietin-1 COMP-Ang1) μια παραλλαγή του φυσικού αγγειογόνου παράγοντα, αγγειοποιητίνη 1 (Jung et al., 2009).

Συνολικά, αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν τη δυνητική σημασία της νεφρικής μικροαγγειακής σταθερότητας στη λειτουργία του νεφρού μετά την ONB (Basile et al., 2012).

6.2 Ατελής ανάρρωση στη γήρανση και τη ΧΝΝ

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς να αναπτύξουν ONB και να έχουν λιγότερο επιτυχή έκβαση. Πρέπει να τονιστεί ότι το μεγαλύτερο μέρος της κατανόησης των ερευνητών για τις επανορθωτικές αποκρίσεις του νεφρού, προέρχεται από μελέτες σε νεαρά υγιή ζώα και τέτοιοι μηχανισμοί είναι πιθανό να μην είναι τόσο αποτελεσματικοί σε ζώα μεγαλύτερης ηλικίας (Basile et al., 2012).

Μελέτες σε επίμυες και ποντικούς έχουν δείξει μειωμένη απόκριση ανάρρωσης σε ηλικιωμένα ζώα, έναντι αυτής σε ζώα νεότερης ηλικίας. Η αυξημένη ευαισθησία πιθανόν να είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων, όπως η μειωμένη αγγειακή εφεδρεία, καθώς και η μειωμένη αναγεννητική ικανότητα. Σε ηλικιωμένα ζώα, ως απόκριση σε τραυματισμό, παρατηρήθηκε μικρότερος κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Το εγγενές δυναμικό ανάπτυξης (δηλ. η δυνατότητα σχηματισμού αποικίας) των εγγύς σωληναριακών κυττάρων μειώθηκε σημαντικά σε μεγαλύτερα ζώα, έναντι νεότερων ζώων. Μια σύγκριση της γονιδιακής έκφρασης έδειξε ότι τα σωληνάρια από μεγαλύτερα ζώα εκφράζουν μεγαλύτερες ποσότητες γλυκοπρωτεΐνης ψευδάργυρου-άλφα-2 (Zag-1), ενός μορίου για το οποίο έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι λειτουργεί ως αναστολέας πολλαπλασιασμού (Schmitt et al., 2008).

Οι Chen et al. (2007) απέδειξαν ότι η σχετιζόμενη με την ηλικία ευαισθησία σε τραυματισμό θα μπορούσε να βελτιωθεί με περιορισμό των θερμίδων. Έως και 92 διαφορετικά γονίδια αλλοιώθηκαν στον γηρασμένο νεφρό, των οποίων η δραστηριότητα εξασθένησε με θερμιδικό περιορισμό. Σ' αυτά περιλαμβάνονται γονίδια που σχετίζονται με δραστηριότητα σφιχτού συνδέσμου (Claudin-1) και γονίδια που σχετίζονται με μη φυσιολογική ρύθμιση της εξωκυττάριας ουσίας, όπως αυτό που κωδικοποιεί για την MMP-7 (matrix metalloproteinase 7, μεταλλοπρωτεϊνάση της εξωκυττάριας ουσίας). Η γήρανση πιθανότατα επηρεάζει μια σειρά από διαδικασίες που ρυθμίζουν το δυναμικό ανάπτυξης του επιθηλίου και/ή τη γήρανσή του (Basile et al., 2012).

Η μείωση του μήκους των τελομερών συνδέεται με τη γήρανση των κυττάρων και η βιολογική σημασία του φαινομένου για την ανάρρωση από ONB, έχει μελετηθεί σε ένα μοντέλο βράχυνσης τελομερών σε ποντικούς. Οι ποντικοί με μηδενική μετάλλαξη στο γονίδιο της τελομεράσης (Terc $-/-$) αναπτύσσουν σημαντική βράχυνση στα τελομερή μέσα σε 4 γενιές και έχουν αυξημένη ευαισθησία στην ONB. Επιπλέον, εκδηλώνουν μια λιγότερο επιτυχημένη απόκριση ανάρρωσης, που σχετίζεται με διάμεση ίνωση. Σε μοριακό επίπεδο, σημειώνεται αυξημένη έκφραση των αναστολέων του κυτταρικού κύκλου p21 και p16INK4a, σε σύγκριση με μάρτυρες άγριου τύπου που αντιστοιχίζονται ως προς την ηλικία. Είναι ενδιαφέρον ότι ο ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου p16INK4a εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον γηρασμένο νεφρό του ανθρώπου. Μετά από μεταμόσχευση νεφρού, η έκφρασή του είναι αυξημένη σε νεφρικά μοσχεύματα που δεν λειτουργούν, ενώ είναι χαμηλή και σε αυτά που είναι άμεσα λειτουργικά (Basile et al., 2012).

Η ατελής ανάρρωση από νεφρική βλάβη μπορεί επίσης να είναι συνάρτηση προϋπάρχουσας νεφρικής νόσου. Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν μια λιγότερο επιτυχημένη ανάρρωση ατόμων από ONB με ήδη υπάρχουσα ΧΝΝ. Αν και η πρόιμη βλάβη στην περιφερειακή ροή του αίματος επιδεινώνεται σε διαβητικούς ποντικούς db/db (έχουν μεταλλάξεις σε διαφορετικά σημεία του γονιδίου που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα λεπτίνης), υπάρχει έλλειψη μελετών που διερευνούν τη δυνατότητα επιδιόρθωσης των νεφρών σε μοντέλα ΧΝΝ. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την ανάρρωση από ONB, σε συνδυασμό με μειωμένη νεφρική μάζα. Τέτοιες μελέτες δείχνουν στοιχεία εξασθενημένης ανάρρωσης, που χαρακτηρίζεται από ατελή επιστροφή του GFR και εξασθενημένη διαφοροποίηση των αναγεννόμενων εγγύς σωληναρίων (Yang et al., 2010).

Η ανάρρωση αυτή που δεν είναι ολοκληρωμένη, μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με την προδιάθεση για χρόνια νεφρική νόσο μετά από ONB (Basile et al., 2012).

6.3 Αποτελέσματα μελετών

Η συσχέτιση της ΧΝΝ με τη θνησιμότητα παραμένει θέμα συζήτησης. Από τη μια πλευρά, μια πρόσφατη μεγάλη μελέτη μητρώου έδειξε συσχέτιση της ΧΝΝ και του θανάτου (De Corte et al., 2016). Από την άλλη πλευρά, οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ONB και RRT που είχαν ΧΝΝ αναφέρθηκε ότι είχαν χαμηλότερη βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα από εκείνους χωρίς προϋπάρχουσα ΧΝΝ (STARRT-AKI Investigators et al., 2020).

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα είναι η μέθοδος της RRT. Οι μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι η συνεχής RRT (CRRT) σχετίζεται με καλύτερα νεφρικά αποτελέσματα, πιο συγκεκριμένα με λιγότερη ανάγκη για χρόνια αιμοκάθαρση. Ωστόσο, οι προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν όφελος επιβίωσης της CRRT σε σύγκριση με τις διαλείπουσες θεραπείες (De Corte et al., 2016). Τέλος, ο βέλτιστος χρόνος έναρξης της RRT είναι ασαφής. Η RRT ξεκινά νωρίς απουσία σοβαρών επιπλοκών της ONB και επομένως μπορεί να έχει κάποια πλεονεκτήματα. Η όψιμη και πιο συντηρητική προσέγγιση λαμβάνει υπόψη ότι ορισμένοι ασθενείς με σοβαρή ONB μπορεί να ανακτήσουν τη νεφρική λειτουργία αυθόρμητα χωρίς να ξεκινήσουν RRT, αποφεύγοντας έτσι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με RRT (STARRT-AKI Investigators et al., 2020).

Μέχρι πρόσφατα, οι μελέτες για την ONB σε ασθενείς ΜΕΘ επικεντρώνονταν σε συμβατικά αποδεκτά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως η θνησιμότητα την 30ή ημέρα ή στη ΜΕΘ και το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Ωστόσο, αυτά τα τελικά σημεία μπορεί να υποτιμούν το πραγματικό βάρος της νεφρικής νόσου. Υπό το πρίσμα της αυξανόμενης εστίασης στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, ερευνητές σε διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει τους δεσμούς μεταξύ ONB, ΧΝΝ και ΧΝΝ-ΤΣ. Κατ' αναλογία με τα κύρια ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα, αυτό οδήγησε στην εισαγωγή του στοιχείου «μείζονα ανεπιθύμητα νεφρικά συμβάντα σύνθετου καταληκτικού σημείου» (composite endpoint major adverse kidney events, MAKE) (Billings et al., 2014).

Το MAKE είναι ένα σύνθετο στοιχείο θανάτου, με ESRD που χρειάζεται νεφρική κάθαρση και ατελούς ανάνηψης των νεφρών, που ορίζεται ως μια μείωση κατά 25% του

εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR), που μετράται σε μακροπρόθεσμα τελικά σημεία, όπως σε 90 ημέρες ή σε 1 έτος (De Corte et al., 2016).

Με την ανάλυση περισσότερων από 23.000 εισαγωγών ασθενών για πρώτη φορά στη ΜΕΘ, σε διάρκεια 8 ετών, διαπιστώθηκε ότι η AKI-RRT εμφανίστηκε στο 5,5% των ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ. Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν υψηλά, με σχεδόν το 60% των ασθενών να πεθαίνουν κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο και περίπου ένα επιπλέον 10% ετησίως των επιζώντων από το νοσοκομείο τα χρόνια που ακολούθησαν το εξιτήριο. Εκτός από την προχωρημένη ηλικία και την αυξημένη σοβαρότητα της νόσου, η CRRT ως η αρχική μέθοδος RRT συσχετίστηκε με μακροχρόνια θνησιμότητα. Όσον αφορά τα αποτελέσματα των νεφρών, σχεδόν το ένα πέμπτο των επιζώντων από ONB και RRT μετά από νοσηλεία, είχαν ESRD στο 1 έτος. Η ανάρρωση των νεφρών σε επιζώντες νοσηλείας μετά από ONB και RRT, προσδιορίστηκε από προϋπάρχουσα νεφρική συννοσηρότητα και σακχαρώδη διαβήτη. Τέλος, μετά την προσαρμογή για συμεταβλητές, η εμφάνιση MAKE δεν συσχετίστηκε με προϋπάρχουσα XNN, έναρξη RRT στο ίδιο διάστημα ή τη μέθοδο RRT (De Corte et al., 2016).

Το ποσοστό εμφάνισης και η θνησιμότητα της κούρτης των De Corte et al. (2016) συμφωνούν με δεδομένα που αναφέρθηκαν από μονάδες σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες. Ομοίως με άλλες μελέτες, και όχι απροσδόκητα, η μακροχρόνια θνησιμότητα συσχετίστηκε όχι μόνο με την προχωρημένη ηλικία αλλά και με μεταβλητές που απεικονίζουν τη σοβαρότητα της νόσου και τη συνοδευτική αιμοδυναμική αστάθεια: χρήση μηχανικού αερισμού, αγγειοδραστικών παραγόντων και θετικό ισοζύγιο υγρών. Η συσχέτιση του CRRT ως αρχικής μορφής RRT με τη μακροχρόνια θνησιμότητα ταιριάζει σε αυτήν την έννοια. Στη μονάδα των De Corte et al. (2016), χρησιμοποιούνται όλες οι μέθοδοι και η CRRT χρησιμοποιείται ως αρχική μέθοδος σε ασθενείς που βρίσκονται σε σοβαρό σοκ ή για τους οποίους απαιτείται αργή αφαίρεση υγρού. Όταν η κατάσταση του ασθενούς βελτιώνεται, η μέθοδος αλλάζει σε SLEDD ή IHD. Με άλλα λόγια, η επιλογή της αρχικής μεθόδου μπορεί να χρησιμεύσει ως υποκατάστατο για τη σοβαρότητα της ασθένειας. Τα ευρήματα των De Corte et al. (2016) είναι παρόμοια με αυτά μιας πρόσφατης μελέτης όπου η μέθοδος RRT επιλέχθηκε επίσης με βάση την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς (Venot et al., 2015), αλλά είναι σε αντίθεση με εκείνα σε άλλες μελέτες κούρτης. Οι δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με το χρονοδιάγραμμα της RRT, καθώς και οι μελέτες ELAIN και Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI), απεικονίζουν επίσης την πολυπλοκότητα της επίδρασης του χρονισμού στα αποτελέσματα.

Ενώ δύο από αυτές τις μελέτες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν καμία επίδραση του χρονισμού, η μελέτη ELAIN έδειξε ένα αξιοσημείωτο όφελος επιβίωσης για την πρόωμη έναρξη (De Corte et al., 2016).

Οι διαφορές μεταξύ αυτών των μελετών ήταν ο ορισμός της πρόωμης και καθυστερημένης έναρξης, καθώς και τα χαρακτηριστικά των ασθενών (σε χειρουργική κλινική έναντι της γενικής ΜΕΘ), οι τρόποι που χρησιμοποιήθηκαν (CRRT στο ELAIN, έναντι όλων των τρόπων που αναφέρθηκαν σε άλλες μελέτες) και η παρατήρηση σε ένα κέντρο (ELAIN), ενώ άλλες μελέτες ήταν πολυκεντρικές (Wald και AKIKH) (De Corte et al., 2016).

Οι De Corte et al. (2016) διαπίστωσαν ότι, μεταξύ των επιζώντων μετά από 1 έτος, με γνωστές τιμές αναφοράς κρεατινίνης ορού, μόνο το 50% είχε πλήρη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Με ποσοστό εξάρτησης από αιμοκάθαρση 9,0% στους επιζώντες την 90ή ημέρα, τα ευρήματα των De Corte et al. (2016) ήταν χαμηλότερα από αυτά που αναφέρθηκαν στη Φινλανδική μελέτη Οξείας Νεφρικής Κάκωσης (FINNAKI) (18,9% στις 90 ημέρες) και υψηλότερα από την τυχαιοποιημένη αξιολόγηση του φυσιολογικού έναντι του επαυξημένου επιπέδου στη Μελέτη θεραπείας αντικατάστασης (RENAL) (5,6% στις 90 ημέρες) και στη μελέτη IVOIRE (1,4%). Στις κλινικές δοκιμές FINNAKI, RENAL και IVOIRE εφαρμόστηκε μόνο CRRT, ενώ οι De Corte et al. (2016) ξεκίνησαν CRRT μόνο στο ένα πέμπτο των ασθενών.

Είναι ενδιαφέρον ότι, καθώς η εξάρτηση από την αιμοκάθαρση συσχετίστηκε κυρίως με συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης και η ΧΝΝ, οι ασθενείς με οξεία νεφρική νόσο που καταλήγει σε χρόνια, αντιμετωπίζουν σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν ESRD. Αυτό είναι παρόμοιο με τα ευρήματα σε άλλες μελέτες κοόρτης και μετα-αναλύσεις (De Corte et al., 2016).

Έως και το ένα τρίτο των ασθενών στην κοόρτη μας είχαν ατελή νεφρική ανάκαμψη. Η παρακολούθηση των ασθενών στη μελέτη RENAL αποκάλυψε επίσης ότι ένα μεγάλο ποσοστό των επιζώντων AKI-RRT είχαν λευκωματουρία και μειωμένο eGFR. Η στενή παρακολούθηση και οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να επηρεάσουν θετικά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Παρόμοια με τα δεδομένα που αναφέρθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες, μόνο το 34,0% των επιζώντων AKI-RRT στην κοόρτη των De Corte et al. (2016) είχε παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας από νεφρολόγο. Στο νοσοκομείο όπου έκαναν τη μελέτη τους οι De

Corte et al. (2016), η παρακολούθηση από νεφρολόγο δεν βασίζεται στο πρωτόκολλο, αλλά εξαρτάται από την κλινική και νεφρική κατάσταση του ασθενούς. Οπότε, το πώς αυτό πιθανώς επηρέασε την έκβαση και την επιβίωση των νεφρών δεν είναι ξεκάθαρο. Ειδικά σε ασθενείς με οξεία νεφρική νόσο που μετατρέπεται σταδιακά σε χρόνια, μπορεί να είναι κατάλληλη η πιο τυποποιημένη παρακολούθηση των νεφρών από γενικό ιατρό ή νεφρολόγο (De Corte et al., 2016).

Μετά την προσαρμογή για μεταβλητές, το MAKE δεν συσχετίστηκε με τους κλασικούς καθοριστικούς παράγοντες της έκβασης, όπως η προϋπάρχουσα ΧΝΝ, ο χρονισμός της RRT ή ο τρόπος λειτουργίας της RRT. Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν τα οφέλη και τους περιορισμούς της χρήσης του MAKE ως σύνθετου καταληκτικού σημείου σε μελέτες ONB. Το MAKE είναι ένα σαφώς καθορισμένο και κλινικά σημαντικό τελικό σημείο (De Corte et al., 2016).

Σε σύγκριση με τα τελικά σημεία μιας έκβασης, συλλαμβάνει μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με φτωχά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, μετατρέποντας το MAKE σε σχετικό τελικό σημείο (De Corte et al., 2016).

Ωστόσο, η λεπτομερής αξιολόγηση αυτής της παραμέτρου έκβασης απαιτεί την παρουσίαση των επιμέρους στοιχείων. Στη μελέτη των De Corte et al. (2016), το MAKE προσδιορίστηκε κυρίως από μεταβλητές που σχετίζονται με τη μεγαλύτερη επιμέρους συνιστώσα του, τη θνησιμότητα. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι μεταβλητές που σχετίζονται με τη θνησιμότητα στη μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίστηκαν επίσης με το MAKE: αυξημένη βαρύτητα των βαθμολογιών ασθένειας και μηχανικός αερισμός, αλλά και η παρουσία αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την έναρξη της RRT, που απεικονίζεται από τη χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων, υπεργαλακταιμία, οξέωση και θετικό ισοζύγιο υγρών (De Corte et al., 2016).

Κεφάλαιο 7: Οξεία νεφρική βλάβη σε ασθενείς με COVID-19

Το ξέσπασμα της νέας νόσου από τον κορωνοϊό το 2019 (Coronavirus Infection Disease 2019, COVID-19) έχει εξελιχθεί γρήγορα σε παγκόσμια πανδημία με καταστροφικές συνέπειες. Ως τις 20 Μαΐου που έφταναν τα δεδομένα γι' αυτή η μελέτη, οι ασθενείς με COVID-19 αναπτύσσουν κυρίως αναπνευστικά συμπτώματα και σε ορισμένους ασθενείς εξελίσσεται σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) ή πολυοργανική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής βλάβης. Το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο από τον κορωνοϊό 2 (SARS-CoV-2) μολύνει τον ξενιστή χρησιμοποιώντας τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (converting enzyme 2 receptor, ACE2) που εκφράζεται σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του νεφρού. Η ONB είναι συχνή στην COVID-19. Αναφορές από την Κίνα, την Ιταλία και τις ΗΠΑ βρήκαν ένα ποσοστό AKI που κυμαίνεται σε μεγάλο εύρος, από 0,5 έως 36,6% σε νοσηλευόμενους ασθενείς, και προμηνύει μια όχι καλή πρόγνωση (Chen et al., 2020; Zhou et al., 2020). Όσον αφορά τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η περιγραφόμενη συχνότητα εμφάνισης ήταν 19-23% (Piñeiro et al., 2021).

Έχουν προταθεί αρκετοί παράγοντες που συνεισφέρουν στην παθογένεση του AKI σε ασθενείς με COVID-19: ανοσολογική βλάβη που σχετίζεται με φλεγμονώδη απόκριση, άμεση κυτταροτοξικότητα σε ενδοθηλιακά και σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και ποδοκύτταρα, μικροθρόμβοι και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ή καρδιονεφρικό σύνδρομο λόγω παρούσας δεξιάς κοιλίας (Piñeiro et al., 2021).

Η εμπλοκή των νεφρών είναι συχνή στην COVID-19. Οι Cheng et al. (2020) περιέγραψαν νεφρικές ανωμαλίες σε περισσότερο από το 40% των ασθενών με COVID-19 στο Wuhan (Κίνα), συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνουρίας, της αιματουρίας και της αυξημένης κρεατινίνης ορού. Επίσης, οποιοσδήποτε και αν είναι ο βαθμός βαρύτητας της ONB, έχει συσχετιστεί με θνησιμότητα, σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 (Chen et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Έχουν περιγραφεί αρκετοί μηχανισμοί νεφρικής βλάβης, αλλά πολλά γεγονότα δείχνουν άμεση βλάβη. Χαμηλοί αριθμοί ιού SARS-CoV-2 έχουν ανιχνευθεί σε κύτταρα νεφρού. Επιπλέον, ο SARS-CoV-2 μολύνει τον ξενιστή χρησιμοποιώντας τον υποδοχέα ACE2, τη διαμεμβρανική πρωτεάση της σερίνης 2 και την καθεψίνη L, όλα εμπλουτισμένα σε νεφρικό ιστό. Ακόμη περισσότερα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς ACE2 και έχει περιγραφεί άμεση μόλυνση από SARS-CoV-2 σε μηχανικά οργανοειδή, δηλ. σε εργαστηριακά κατασκευασμένα αιμοφόρα αγγεία. Η ιστολογία των νεφρών σε ασθενείς με COVID-19 έδειξε την παρουσία οξείας σωληναριακής νέκρωσης

και μέτριας έως σοβαρής λεμφοκυτταρικής διήθησης και καταρρέουσας σπειραματοπάθειας. Ο ιός θα μπορούσε επίσης να προκαλέσει διήθηση μακροφάγων CD68+ μαζί με εναπόθεση συμπληρώματος C5b-9 για να μεσολαβήσει στη σωληναριακή βλάβη (Piñeiro et al., 2021).

Στην κούρτη των Piñeiro et al. (2021), επεισόδια ONB εμφανίστηκαν μαζί με επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων (διάμεσος χρόνος από την εισαγωγή στην ΜΕΘ, 5 ημέρες), το οποίο υποστηρίζει είτε έναν άμεσο μηχανισμό βλάβης στο νεφρό είτε έναν ανοσομεσολαβούμενο. Υπό αυτή την έννοια, οι ασθενείς είχαν υψηλότερη χολερυθρίνη, D-διμερή (θραύσματα πρωτεϊνών τα οποία αποκολλώνται από θρόμβο αίματος) και αιμοπετάλια στη διάγνωση ONB σε σύγκριση με τα επίπεδα εισαγωγής, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η σοβαρή ONB είναι μέρος της πολυοργανικής ανεπάρκειας που εμφανίζεται στο πλαίσιο της καταγίδας κυτοκινών που έχει περιγραφεί σε αυτούς τους ασθενείς. Σύμφωνα με αυτό, μια βαθμολογία SOFA 8 ή περισσότερο τη στιγμή της διάγνωσης ONB, συσχετίστηκε με υψηλότερη απαίτηση για RRT. Επίσης, η προκαλσιτονίνη ήταν υψηλότερη τη στιγμή της διάγνωσης του ONB, η οποία θα μπορούσε να σχετίζεται με ακούσια βακτηριακή συνλοίμωξη. Η υπερλοίμωξη από βακτήρια δεν μπορεί να αποκλειστεί ως παράγοντας επιδείνωσης σε ασθενείς με ONB. Ωστόσο, δεν ήταν δυνατό να επιβεβαιωθεί αυτή η επικάλυψη, πέρα από μια υποψία διάγνωσης στους περισσότερους ασθενείς (Piñeiro et al., 2021).

Το πρωτόκολλο θεραπείας για τον COVID-19 στο κέντρο όπου πραγματοποιήθηκε η μελέτη των Piñeiro et al. (2021) περιλάμβανε αντική αγωγή με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, υδροξυχλωροκίνη και αζιθρομυκίνη. Εάν οι ασθενείς εμφάνιζαν κλινική επιδείνωση, τότε συνιστάται η λεγόμενη βιολογική θεραπεία, η οποία στην πλειονότητα των περιπτώσεων περιλάμβανε έναν αντι-IL-6 παράγοντα (τοσιλιζουμάμπη), έναν αντι-IL-1 (ανακίρα) ή/και κορτικοστεροειδή. Η φλεγμονώδης απόκριση αντιμετωπίστηκε με κορτικοστεροειδή και tocilizumab στο 69,2% και 48,1% των περιπτώσεων, αντίστοιχα, σε διάμεσο χρόνο δύο ημερών μετά την εισαγωγή. Η χρήση κορτικοειδών συσχετίστηκε με μείωση κατά 13% της ανάγκης για RRT. Το 19,23% των ασθενών παρουσίασαν θρομβωτικό επεισόδιο, επιβεβαιώνοντας την υψηλή συχνότητα εμφάνισης που αναφέρεται στη βιβλιογραφία (Klok et al., 2020). Στους περισσότερους ασθενείς ξεκίνησε αντιθρομβωτική προφύλαξη ή αντιπηκτική αγωγή. Είναι πιθανό οι μικροθρόμβοι και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια να μπορούν να συμβάλλουν στην παθογένεση της ONB σε ασθενείς με COVID-19, αλλά δεδομένου του μικρού αριθμού περιπτώσεων που δεν έλαβαν αυτές τις θεραπείες στη

μελέτη των Piñeiro et al. (2021), δε μπόρεσαν να τεκμηριωθούν συσχετίσεις με την έκβαση της ONB. Ωστόσο, οι ερευνητές θέλουν να τονίσουν τη σχετικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης μεγάλων αιμορραγικών επιπλοκών (21,15%). Οι ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και επομένως, η αναλογία κίνδυνος/όφελος από την θρομβοπροφύλαξη πρέπει να είναι ισορροπημένος.

Οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν στην κοόρτη των Piñeiro et al. (2021) μπορεί να έχουν αλλάξει την πορεία της ONB, καθώς ο αριθμός των ασθενών που χρειάστηκαν RRT στη μελέτη τους είναι σχετικά χαμηλός (15/237, 6%) σε σύγκριση με άλλες πρόσφατες κοόρτες με συχνότητα εμφάνισης RRT σε ασθενείς ΜΕΘ μεταξύ 17 και 51% (Zhou et al., 2020).

Ένα σημαντικό σημείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη, είναι ότι όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 σύμφωνα με την KDIGO, αποκλείστηκαν από τη μελέτη των Piñeiro et al. (2021), για να καταδειχθεί πιο ξεκάθαρα ο αντίκτυπος και η εξέλιξη του ΑΚΙ στο πλαίσιο της σοβαρής COVID-19. Επομένως, αυτά τα αποτελέσματα δε μπορούν να επεκταθούν για ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο.

Στη μελέτη των Piñeiro et al. (2021) ο επιπολασμός της μέτριας/βαριάς ONB στην COVID-19 στις ΜΕΘ σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα και διάρκεια νοσηλείας. Τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να σχετίζεται με λιγότερη RRT, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθούν αυτά τα δεδομένα.

Κεφάλαιο 8: Συμπεράσματα

Οι De Corte et al. (2016) έδειξαν ότι η επιβίωση μετά από AKI-RRT είναι χαμηλή μακροπρόθεσμα και σχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία και την κλινική κατάσταση κατά την έναρξη της RRT. Η έναρξη με CRRT, ένα υποκατάστατο για τη σοβαρότητα της νόσου, συσχετίστηκε με δυσμενή έκβαση. Η νεφρική ανάκαμψη ήταν περιορισμένη και συσχετίστηκε με XNN και διαβήτη. Οι ασθενείς με οξεία νεφρική νόσο που τείνει να γίνει χρόνια, ανέπτυξαν συχνά ESRD, καθιστώντας επιτακτική τη νεφρολογική παρακολούθηση. Η πλειοψηφία των ασθενών ταξινομήθηκε ως MAKE στο 1 έτος. Το MAKE προσδιορίστηκε κυρίως από το μεγαλύτερο συστατικό του, τη θνησιμότητα. Η XNN καθώς και η χρονική στιγμή έναρξης και η μέθοδος της RRT δεν συσχετίστηκαν με το MAKE.

Παρά την σημαντική πρόοδο στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε S-AKI, η ολοκληρωμένη διαχείρισή της παραμένει ένα μείζον πρόβλημα. Η υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα απαιτεί την εφαρμογή ουσιαστικών προληπτικών στρατηγικών, τον εντοπισμό ευαίσθητων βιοδεικτών, αλλά και την εκλογικευμένη και στοχευμένη χορήγηση υγρών, και αγγειοδραστικών ουσιών. Διενεργείται εντατική κλινική έρευνα προκειμένου να βρεθούν νέοι βιοδείκτες, οι οποίοι θα συμβάλλουν καθοριστικά στην πρόωπη ανίχνευση της S-AKI, με απώτερο στόχο την έγκαιρη εφαρμογή των μέτρων οριστικής αντιμετώπισης της συγκεκριμένης παθοφυσιολογικής οντότητας. Ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται και η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας / ασφάλειας των ήδη εφαρμοζόμενων κλινικών πρωτοκόλλων καθώς επίσης και η διαμόρφωση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων προκειμένου να διαμορφωθεί μια περισσότερο στοχοκατευθυνόμενη θεραπευτική προσέγγιση (Παντελίδης και συν., 2021).

Σήμερα, σε σηπτικούς ασθενείς συστήνεται αρχικά η χορήγηση 30 ml/kgΣΒ κρυσταλλοειδών (Dellinger, et al., 2013).

Όμως, οι πρόσφατες οδηγίες KDIGO συστήνουν απλώς η αναπλήρωση των υγρών να είναι επαρκής, χωρίς να γίνεται αναφορά στην ποσότητα και τον τύπο των υγρών ή τη διάρκεια της χορήγησης. Γενικά είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η υπερβολική χορήγηση υγρών και στόχος πρέπει να είναι το ουδέτερο ισοζύγιο ή το ελαφρά αρνητικό. Σε σοβαρή ONB, η διόρθωση της υπερυδάτωσης και η αποκατάσταση του ισοζυγίου του ύδατος είναι σημαντική, αφού η πρώτη σχετίζεται με επιδείνωση της έκβασης, ενώ η δεύτερη με βελτίωση της επιβίωσης. Στόχος λοιπόν είναι η χορήγηση επαρκούς ποσότητας υγρών, ώστε να διατηρείται η αιμοδυναμική σταθερότητα και η αιμάτωση των οργάνων,

ενώ παράλληλα πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική χορήγηση υγρών (Godin et al., 2013).

Οι παράγοντες που ελέγχουν την αρχική πτώση του GFR μπορεί να μην είναι οι ίδιοι με εκείνους που οδηγούν σε παρατεταμένες μειώσεις του GFR κατά τις φάσεις επέκτασης και συντήρησης της βλάβης και η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας με βάση τους υποκατάστατους δείκτες νεφρικής βλάβης και GFR μπορεί να μην είναι αρκετά ακριβής. Δείκτες όπως η κρεατινίνη αλλάζουν αργά με την πάροδο του χρόνου μετά από βλάβη του νεφρού. Βελτιωμένες μέθοδοι για την αξιολόγηση του GFR και η πιο γρήγορη αξιολόγηση της νεφρικής βλάβης, είναι πιθανό να βελτιώσουν την ικανότητα διάγνωσης και ίσως να προσδιοριστεί η κλινική πορεία με μεγαλύτερη ακρίβεια. Μια πιο αξιόπιστη ανίχνευση της πορείας κάθε ασθενούς ξεχωριστά, θα μπορούσε να δώσει τη δυνατότητα για εξατομικευμένη θεραπεία (Basile et al, 2012).

Παρά τη συνεχή εξέλιξη της τεχνολογίας σε επίπεδο μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης για την αντιμετώπιση της νεφρικής βλάβης, η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί την πλέον αξιόπιστη και ασφαλή μορφή επαρκούς αντιμετώπισης της ONB (Fegari, et al., 2018).

Αυτό που είναι κοινά αποδεκτό, είναι το γεγονός ότι το υψηλό κόστος της μεθόδου καθιστά αναγκαίο τον προσδιορισμό σαφών κριτηρίων εφαρμογής της μεθόδου, συνεχούς αξιολόγησης και εκτίμησης της αποτελεσματικότητας αυτής, καθώς και συνεχή εκπαίδευση του προσωπικού στη χρήση αντίστοιχων τεχνολογιών. Ειδικότερα σε σχέση με την τεκμηρίωση των ενδείξεων, η χρήση κλινικών δεικτών βαρύτητας πρέπει να συνδυάζεται με τη χρήση σύγχρονων δεικτών νεφρικής λειτουργίας ώστε να τεκμηριώνεται κάθε φορά κατά το δυνατόν τόσο η αναγκαιότητα όσο και ο χρόνος εφαρμογής της νεφρικής υποκατάστασης (Fegari, et al., 2018).

Παράλληλα, η πρόληψη των επιπλοκών της συνεχούς αιμοδιαδιήθησης μέσα από το σωστό σχεδιασμό, τη συνεχή και τεκμηριωμένη αξιολόγηση των δεδομένων, και τη συνεχή παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της παρεχόμενης φροντίδας αποτελεί τη βάση της ποιοτικής, ασφαλούς και εξατομικευμένης παροχής υπηρεσιών. Με τον τρόπο αυτό η συνεχής αιμοδιαδιήθηση μπορεί να αποτελέσει μία αποτελεσματική μέθοδος νεφρικής υποκατάστασης η οποία μπορεί να μειώσει τη θνητότητα των νοσηλευόμενων ασθενών, αλλά ταυτόχρονα να μειώσει και το συνολικό κόστος των παρεχόμενων

υπηρεσιών υγείας με την αποφυγή της ένταξης των ασθενών στη χρόνια αιμοκάθαρση (Fegari, et al., 2018).

Βιβλιογραφία

Κοτσόβολης Γ., Γκιάλα Μ., Μ. Ευστρατιάδης Μ., (2009). Ο ρόλος των ακουαπορινών στην ομοιόσταση του νερού και η σχέση τους με τα συστήματα του ανθρώπου. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 26(3):307-315.

Μαυροματίδης, Κ. (2017). Σημασία της υπερυδάτωσης στην εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης σε βαριά πάσχοντες της ΜΕΘ. *Ελληνική Νεφρολογία* 29 (4): 260 – 266.

Σταμόπουλος, Δ., Μπακιρτζή, Ν., Πιτταράς, Θ., Παπαχρήστος, Ν., Κωτσοβασίλης, Κ., Δασκαλόπουλος, Ν., Τσουφάκης, Γ., Πυργάκης, Β., Αφεντάκης, Ν. (2015). Καρδιονεφρικό σύνδρομο και νέοι διαγνωστικοί κυτταρικοί δείκτες: μελέτη με μικροσκόπια ατομικής δύναμης και ηλεκτρονικής σάρωσης. *Ελληνική Νεφρολογία*, 27(1): 90 – 101.

Παντελίδης Α., Ρεσβάνη Π., Τσαούση Γ. (2021). Οξεία νεφρική βλάβη στα πλαίσια σήψης. Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ, Ελλάδα. *Ελληνικό Περιοδικό Περιεγχειρητικής Ιατρικής*;20(d): 3-23

Fegari, K., Rikos, N., Vasilopoulos, G., & Marvaki, C. (2018). Severity and mortality of patients undergoing continuous haemodiafiltration in the icu. *Health & Research Journal*, 4(3), 156–166.

Χαλκιά, Α., Πετράς, Δ. (2020). Οξεία νεφρική βλάβη σχετιζόμενη με οξεία διάμεση νεφρίτιδα. *Ελληνική Νεφρολογία* 32 (3): 165 - 174.

Ad-hoc working group of ERBP, Fliser, D., Laville, M., Covic, A., Fouque, D., Vanholder, R., Juillard, L., & Van Biesen, W. (2012). A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27(12), 4263–4272.

Akcan-Arikan, A., Zappitelli, M., Loftis, L. L., Washburn, K. K., Jefferson, L. S., & Goldstein, S. L. (2007). Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney international*, 71(10), 1028–1035.

Amdur, R. L., Chawla, L. S., Amodeo, S., Kimmel, P. L., & Palant, C. E. (2009). Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney international*, 76(10), 1089–1097.

Billings, F. T., 4th, & Shaw, A. D. (2014). Clinical trial endpoints in acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice*, 127(1-4), 89–93.

Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1303–1353.

Basu, R. K., Wong, H. R., Krawczeski, C. D., Wheeler, D. S., Manning, P. B., Chawla, L. S., Devarajan, P., & Goldstein, S. L. (2014). Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(25), 2753–2762.

Bouchard, J., Acharya, A., Cerda, J., Maccariello, E. R., Madarasu, R. C., Tolwani, A. J., Liang, X., Fu, P., Liu, Z. H., & Mehta, R. L. (2015). A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 10(8), 1324–1331.

Bouchard, J., Soroko, S. B., Chertow, G. M., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., Mehta, R. L., & Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group (2009). Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international*, 76(4), 422–427.

Chawla, L. S., Eggers, P. W., Star, R. A., & Kimmel, P. L. (2014). Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *The New England journal of medicine*, 371(1), 58–66.

Chawla, L. S., Goldstein, S. L., Kellum, J. A., & Ronco, C. (2015). Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, 19(1), 93.

Chawla, L. S., & Kimmel, P. L. (2012). Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney international*, 82(5), 516–524.

Chen, G., Bridenbaugh, E. A., Akintola, A. D., Catania, J. M., Vaidya, V. S., Bonventre, J. V., Dearman, A. C., Sampson, H. W., Zawieja, D. C., Burghardt, R. C., & Parrish, A. R. (2007). Increased susceptibility of aging kidney to ischemic injury: identification of candidate genes changed during aging, but corrected by caloric restriction. *American journal of physiology. Renal physiology*, 293(4), F1272–F1281.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513.

Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 97(5), 829–838.

Coca, S. G., Yalavarthy, R., Concato, J., & Parikh, C. R. (2008). Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney international*, 73(9), 1008–1016.

De Corte, W., Dhondt, A., Vanholder, R., De Waele, J., Decruyenaere, J., Sergoyne, V., Vanhalst, J., Claus, S., & Hoste, E. A. (2016). Long-term outcome in ICU patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*, 20(1), 256.

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschman, C. S., Machado, F. R., Rubenfeld, G. D., Webb, S., ... Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 39(2), 165–228.

Godin, M., Bouchard, J., & Mehta, R. L. (2013). Fluid balance in patients with acute kidney injury: emerging concepts. *Nephron. Clinical practice*, 123(3-4), 238–245.

Goldstein S. L. (2011). Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin I. *BMC medicine*, 9, 135.

Grams, M. E., Estrella, M. M., Coresh, J., Brower, R. G., Liu, K. D., & National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2011). Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 6(5), 966–973.

Herrera-Gutiérrez, Manuel & Seller-Pérez, G & Maynar-Moliner, Javier & Riera, J.Á & ME, Herrera & G, Seller & Sanchez-Izquierdo-Riera, Jose & J, Maynar & Perez, Nilver & Acevedo, & Mas, Antoni & M, Castro & E, Zavala & R, Adalia & FJ, Tercero & E, Poch & N, Serra & X, Bosch & JR, Badia & O., Saornil. (2011). [Variability in renal dysfunction defining criteria and detection methods in intensive care units: are the international consensus criteria used for diagnosing renal dysfunction?]. *Medicina intensiva / Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*. 36. 264-9.

Hoste, E. A., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., Edipidis, K., Forni, L. G., Gomersall, C. D., Govil, D., Honoré, P. M., Joannes-Boyau, O., Joannidis, M., Korhonen, A. M., Lavrentieva, A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Roessler, E., Ronco, C., Uchino, S., ... Kellum, J. A. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*, 41(8), 1411–1423.

Hoste, E. A., Clermont, G., Kersten, A., Venkataraman, R., Angus, D. C., De Bacquer, D., & Kellum, J. A. (2006). RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care (London, England)*, 10(3), R73.

Hoste, E. A., McCullough, P. A., Kashani, K., Chawla, L. S., Joannidis, M., Shaw, A. D., Feldkamp, T., Uettwiller-Geiger, D. L., McCarthy, P., Shi, J., Walker, M. G., Kellum, J. A., & Sapphire Investigators (2014). Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(11), 2054–2061.

Jensen, A. M., Nørregaard, R., Topcu, S. O., Frøkiaer, J., & Pedersen, M. (2009). Oxygen tension correlates with regional blood flow in obstructed rat kidney. *The Journal of experimental biology*, 212(19), 3156–3163.

Johnson, R. J., & Schreiner, G. F. (1997). Hypothesis: the role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Kidney international*, 52(5), 1169–1179.

Jung, Y. J., Kim, D. H., Lee, A. S., Lee, S., Kang, K. P., Lee, S. Y., Jang, K. Y., Sung, M. J., Park, S. K., & Kim, W. (2009). Peritubular capillary preservation with COMP-angiopoietin-1 decreases ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *American journal of physiology. Renal physiology*, 297(4), F952–F960.

Kashani, K., Al-Khafaji, A., Ardiles, T., Artigas, A., Bagshaw, S. M., Bell, M., Bihorac, A., Birkhahn, R., Cely, C. M., Chawla, L. S., Davison, D. L., Feldkamp, T., Forni, L. G., Gong, M. N., Gunnerson, K. J., Haase, M., Hackett, J., Honore, P. M., Hoste, E. A., Joannes-Boyau, O., ... Kellum, J. A. (2013). Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, 17(1), R25.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>

Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145–147.

Leonard, E. C., Friedrich, J. L., & Basile, D. P. (2008). VEGF-121 preserves renal microvessel structure and ameliorates secondary renal disease following acute kidney injury. *American journal of physiology. Renal physiology*, 295(6), F1648–F1657.

Palevsky, P. M., Liu, K. D., Brophy, P. D., Chawla, L. S., Parikh, C. R., Thakar, C. V., Tolwani, A. J., Waikar, S. S., & Weisbord, S. D. (2013). KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 61(5), 649–672.

Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney international*, 96(5), 1083–1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>

Piñeiro, G. J., Molina-Andújar, A., Hermida, E., Blasco, M., Quintana, L. F., Rojas, G. M., Mercadal, J., Castro, P., Sandoval, E., Andrea, R., Fernández, J., Badia, J. R., Soriano, A., Poch, E., & Hospital Clínic Critical Care COVID-19 working group (CCCC) (2021). Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *Journal of nephrology*, 34(2), 285–293.

Li, H., Sun, S. R., Yap, J. Q., Chen, J. H., & Qian, Q. (2016). 0.9% saline is neither normal nor physiological. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 17(3), 181–187.

Lisowska-Myjak B. (2010). Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif.*;29:357-65.

Nath, K. A., Croatt, A. J., Haggard, J. J., & Grande, J. P. (2000). Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney international*, 57(6), 2423–2433.

Pagtalunan, M. E., Olson, J. L., Tilney, N. L., & Meyer, T. W. (1999). Late consequences of acute ischemic injury to a solitary kidney. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 10(2), 366–373.

Payen, D., de Pont, A. C., Sakr, Y., Spies, C., Reinhart, K., Vincent, J. L., & Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators (2008). A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care (London, England)*, 12(3), R74.

Post, E. H., Kellum, J. A., Bellomo, R., & Vincent, J. L. (2017). Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney international*, 91(1), 45–60.

Raghunathan, K., Murray, P. T., Beattie, W. S., Lobo, D. N., Myburgh, J., Sladen, R., Kellum, J. A., Mythen, M. G., Shaw, A. D., & ADQI XII Investigators Group (2014). Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *British journal of anaesthesia*, 113(5), 772–783.

Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J. E. A., Chang, T. I., Costa, S., Lentine, K. L., Lerma, E. V., Mezue, K., Molitch, M., Mullens, W., Ronco, C., Tang, W. H. W., McCullough, P. A., & American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology (2019). Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A

Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 139(16), e840–e878.

RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo, R., Cass, A., Cole, L., Finfer, S., Gallagher, M., Lo, S., McArthur, C., McGuinness, S., Myburgh, J., Norton, R., Scheinkestel, C., & Su, S. (2009). Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine*, 361(17), 1627–1638.

Rickard, C. M., Couchman, B. A., Hughes, M., & McGrail, M. R. (2004). Preventing hypothermia during continuous veno-venous haemodiafiltration: a randomized controlled trial. *Journal of advanced nursing*, 47(4), 393–400.

Shibagaki, Y., Tai, C., Nayak, A., & Wahba, I. (2006). Intra-abdominal hypertension is an under-appreciated cause of acute renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(12), 3567–3570.

Schiffl, H., Lang, S. M., & Fischer, R. (2012). Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clinical kidney journal*, 5(4), 297–302.

Schmitt, R., Marlier, A., & Cantley, L. G. (2008). Zsg expression during aging suppresses proliferation after kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 19(12), 2375–2383.

Schneider, A. G., Journois, D., & Rimmelé, T. (2017). Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload?. *Critical care (London, England)*, 21(1), 281.

Seller-Pérez, G., Más-Font, S., Pérez-Calvo, C., Villa-Díaz, P., Celaya-López, M., & Herrera-Gutiérrez, M. E. (2016). Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Medicina intensiva*, 40(6), 374–382.

Silversides, J. A., Pinto, R., Kuint, R., Wald, R., Hladunewich, M. A., Lapinsky, S. E., & Adhikari, N. K. (2014). Fluid balance, intradialytic hypotension, and outcomes in critically ill patients undergoing renal replacement therapy: a cohort study. *Critical care (London, England)*, 18(6), 624.

Spurgeon-Pechman, K. R., Donohoe, D. L., Mattson, D. L., Lund, H., James, L., & Basile, D. P. (2007). Recovery from acute renal failure predisposes hypertension and

secondary renal disease in response to elevated sodium. *American journal of physiology. Renal physiology*, 293(1), F269–F278.

STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, United Kingdom Critical Care Research Group, Canadian Nephrology Trials Network, Irish Critical Care Trials Group, Bagshaw, S. M., Wald, R., Adhikari, N. K. J., Bellomo, R., da Costa, B. R., Dreyfuss, D., Du, B., Gallagher, M. P., Gaudry, S., Hoste, E. A., Lamontagne, F., Joannidis, M., Landoni, G., Liu, K. D., ... Zarbock, A. (2020). Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine*, 383(3), 240–251.

Sutton, T. A., Fisher, C. J., & Molitoris, B. A. (2002). Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney international*, 62(5), 1539–1549.

Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., Ronco, C., & Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators (2005). *Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA*, 294(7), 813–818.

Vellinga, N. A., Ince, C., & Boerma, E. C. (2013). Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: a hypothesis generating post hoc analysis. *BMC anesthesiology*, 13, 17.

Venkatachalam, M. A., Griffin, K. A., Lan, R., Geng, H., Saikumar, P., & Bidani, A. K. (2010). Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *American journal of physiology. Renal physiology*, 298(5), F1078–F1094.

Venot, M., Weis, L., Clec'h, C., Darmon, M., Allaouchiche, B., Goldgran-Tolédano, D., Garrouste-Orgeas, M., Adrie, C., Timsit, J. F., & Azoulay, E. (2015). Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock in Patients with and without Diabetes Mellitus: A Multicenter Study. *PloS one*, 10(5), e0127411.

Villa, G., Husain-Syed, F., Saitta, T., Degl'Innocenti, D., Barbani, F., Resta, M., Castellani, G., & Romagnoli, S. (2021). Hemodynamic Instability during Acute Kidney Injury and Acute Renal Replacement Therapy: Pathophysiology and Clinical Implications. *Blood purification*, 50(6), 729–739.

Wang, A. Y., & Bellomo, R. (2018). Renal replacement therapy in the ICU: intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy?. *Current opinion in critical care*, 24(6), 437–442.

Yang, L., Besschetnova, T. Y., Brooks, C. R., Shah, J. V., & Bonventre, J. V. (2010). Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nature medicine*, 16(5), 535–143.

Zdziechowska, M., Gluba-Brzózka, A., Poliwczak, A. R., Franczyk, B., Kidawa, M., Zielinska, M., & Rysz, J. (2020). Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures. *International urology and nephrology*, 52(11), 2135–2143.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062.