

Οξεία νεφρική βλάβη στα πλαίσια σήψης

Παντελίδης Α¹, Ρεσβάνη Π², Τσαούση Γ^{3*}

¹ MD,

² MD, MSc

³ MD, MSc, PhD

Κλινική Ανασθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ, Ελλάδα

*Υπεύθυνος Επικοινωνίας: *Maiandrou 32 – 56224-Thessaloniki, tel. 2310770934, mob.*

+00306974751721, e-mail: tsaousig@otenet.gr & tsaousig@auth.gr



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

ABSTRACT

Acute sepsis-related kidney damage

Pantelidis A, Resvani P, Tsaousi G

Acute sepsis-related kidney damage (S-AKI) is a common complication of the critically ill patient, with high mortality rates. Prevention of S-AKI is a daunting task because by the time patients seek medical help, most have already developed acute kidney damage. Thus early detection is an issue of utmost

importance. Recent studies show that microvascular dysfunction, inflammation and metabolic reprogramming are the three fundamental mechanisms that contribute to the development of S-AKI. The rapid diagnosis of S-AKI aims to minimize the deterioration of renal function. Research on this field is intensive with particular emphasis on the discovery of new biomarkers with enhanced sensitivity in renal function assessment. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is overexpressed in renal tubules during ischemia and inflammation. Both plasma and urinary NGAL levels have a strong prognostic value for renal impairment and are associated with an increased probability for renal replacement therapy institution. Cystatin C is increased during the early and milder stages of tubular damage, while kidney damage molecule-1 (KIM-1) increases in ischemia and nephrotoxic damage and appears to play a similar role to NGAL in S-AKI detection. Tissue metalloproteinase-2 inhibitor and insulin-like growth factor-7 binding protein increase in tubular cells when their DNA is damaged. The product of the two biomarkers has the highest diagnostic value in S-AKI detection of all the biomarkers studied so far. Prevention of S-AKI is often impossible. Early and specific use of antibiotics together with the treatment of sepsis reduces the

risk of developing S-AKI. Adequate fluid intake appears to improve renal function although opinions differ. The use of balanced crystalline solutions and avoidance of synthetic colloids is recommended. Norepinephrine is the drug of choice for the treatment of septic shock, while angiotensin II shows promising results.

Keywords: sepsis, renal injury, prevention, biomarkers, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης (Acute Kidney Injury, AKI) στα πλαίσια μιας σηπτικής προσβολής (S-AKI) συνιστά σύνηθες κλινικό φαινόμενο με δυσμενείς συνέπειες στην τελική έκβαση του εμπλεκόμενου βαρέως πάσχοντα ασθενή. Αναφέρεται ότι η σηπαιμία ευθύνεται περίπου για το 40% έως 50% των περιπτώσεων AKI σε ασθενείς νοσηλευόμενους στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) με ποσοστό θνησιμότητας που ανέρχεται στο 40%^{1,2}.

Η άμεση αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας έπειτα από S-AKI (εντός 24 ωρών) βελτιώνει σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης κατά το χρόνο νοσηλείας των ασθενών³. Εντούτοις στο 30% περίπου των περιστατικών που εκδηλώνουν S-AKI, καταγράφεται υποτροπή της AKI έπειτα από την αρχική ανάρρωση⁴, ενώ ακόμη και μετά την ανάρρωση από S-AKI υπάρχει σημαντικός κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην πρόκληση της S-AKI,⁵ σημαντικός αριθμός προκλινικών και κλινικών δεδομένων αποδίδει την S-AKI στη μειωμένη νεφρική ροή αίματος και δευτερογενώς στη νέ-

κρωση των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων (tubular epithelial cells - TEC). Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι τα βασικότερα αίτια της AKI όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπογλυκαιμία, η σήψη ή μια σοβαρή χειρουργική επέμβαση, σχετίζονται άμεσα με την συνύπαρξη κυκλοφορικής καταπληξίας και ιστικής υποάρδευσης¹. 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 επί απουσίας εμφανών σημείων νεφρικής υποάρδευσης ή αιμοδυναμικής αστάθειας⁶.

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 το S-AKI υπό το πρίσμα μιας ενιαίας θεωρίας,⁷⁻⁸ αποδίδοντας την πρόκληση S-AKI στη συνεργική αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων⁶. Στην ενοποιημένη αυτή θεωρία συγκαταλέγεται και ο μεταβολικός επαναπρογραμματισμός που υφίστανται τα TEC με αλλαγές στο κυτταρικό πρότυπο κατανάλωσης ενέργειας^{9,10}.

A. Μεταβολές της μακρο- και μικροκυκλοφορίας

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 επί απουσίας συστηματικής αιμοδυναμικής αστάθειας, οι μικροκυκλοφοριακές αλλοιώσεις εξακολουθούν να αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της σήψης¹¹.

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 αυτής¹². Οι μικροκυκλοφοριακές αυτές αλλοιώσεις οφείλονται στον ενδοθηλιακό τραυματισμό και στην απομάκρυνση του προστατευτικού γλυκοκάλυκα εξαιτίας της δράσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών¹³.

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

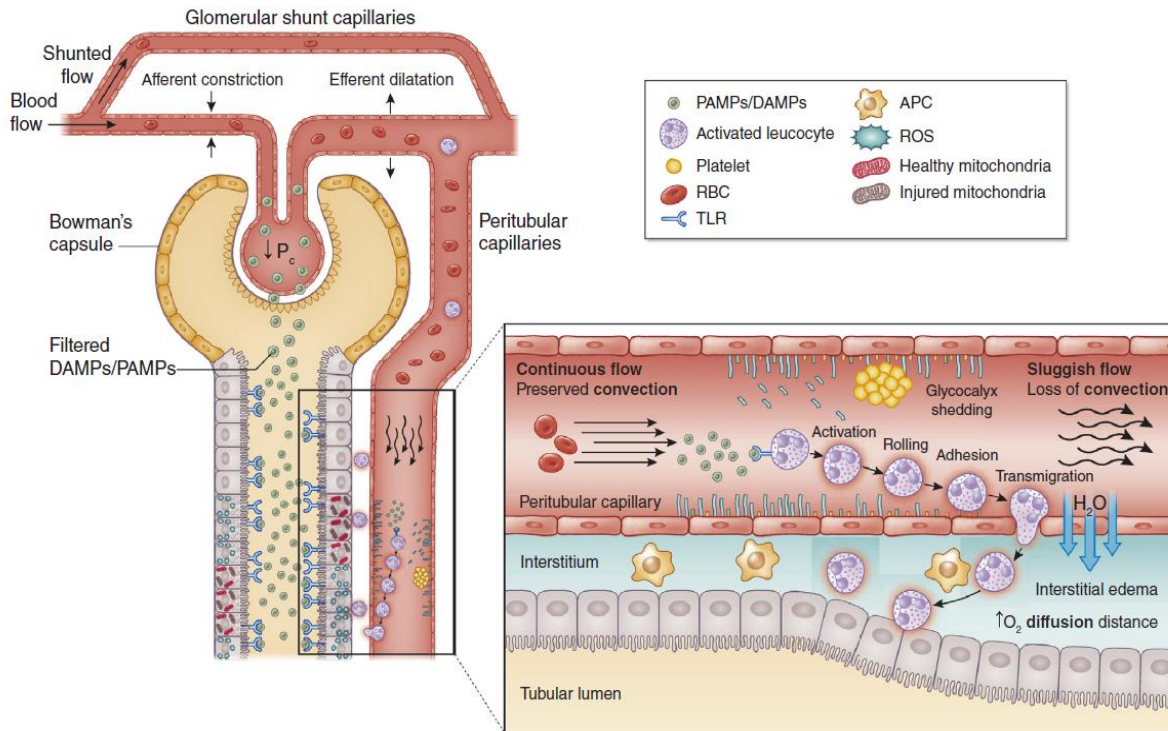
TEC στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές των ενεργοποιημένων κυκλοφορούντων κυττάρων. Ο ενδοθηλιακός τραυματισμός σχετίζεται επίσης από αγγειοδιαστολή και αυξημένη διαπερατότητα των νεφρικών αγγείων. Το οίδημα που σχηματίζεται επηρεάζει την αιμάτωση του νεφρικού παρεγχύματος εξαιτίας της μεγαλύτερης απόστασης που απαιτείται για τη διάχυση του οξυγόνου από τα τριχοειδή αγγεία προς τα TEC^{11,14}.

Η ανακατανομή της νεφρικής μικροκυκλοφορίας φαίνεται ότι διαδραματίζει βασικό ρόλο κατά τη διάρκεια της S-AKI. Επειδή ο σπειραματικός 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^{11,15,16}. Επιπροσθέτως κατά την εξέλιξη της σήψης η επερχόμενη ανακατανομή της ροής του αίματος, οδηγεί σε μείωση της αιμάτωσης της μυελώδους μοίρας των νεφρών.¹⁷ 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 στο S-AKI, αν και αυτή η υπόθεση δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί¹⁷. Το σπειραματικό shunting και η στένωση του απαγωγού αρτηριδίου οδηγούν σε

μείωση υδροστατικής πίεσης με συνοδό μείωση του GFR και της παραγωγής σφρών¹⁷.

Επομένως η ανακατανομή στη νεφρική αιματική ροή και η αύξηση του shunting είναι δυο πι-

θανοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την ύπαρξη ετερογενών περιοχών που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμίας κατά την πρόκληση S-AKI (Εικόνα 1)^{11,18}.



Εικόνα 1. Τροποποίηση της μικροκυκλοφορίας στα πλαίσια της φλεγμονώδους αντίδρασης.

[Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int* 2019, 96(5): 1083–1099]

B. Ενεργοποίηση φλεγμονώδους αντίδρασης

Από πειραματικά δεδομένα προκύπτει ότι μοριακά στοιχεία που σχετίζονται με παθογόνα (PAMP) και με επιβλαβή σωματίδια (DAMP) απελευθερώνονται στο ενδοαγγειακό διαμέρισμα μετά την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών. Αυτά τα μοριακά στοιχεία συνδέονται με μια οικογένεια υποδοχέων αναγνώρισής τους (Toll υποδοχείς), οι οποίοι εκφράζονται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων, των -

κυττάρων, αλλά και των TEC¹⁹. Το σύμπλοκο υποδοχέα-μοριακού στοιχείου ενεργοποιεί έναν καταρράκτη σηματοδοτικών αντιδράσεων με αποτέλεσμα τη σύνθεση και απέκκριση προφλεγμονωδών μορίων, όπως οι κυτοκίνες και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, προάγοντας ταυτόχρονα την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου.¹⁹ Τα TEC περιέχουν τους TLR-1, -2, -3, -4, -6 υποδοχείς, από τους οποίους οι TLR2 και TLR4 εμπλέκονται πιο ειδικά στην παθοφυσιολογία

της S-AKI²⁰. Τα PAMP και DAMP μόρια φιλτράρονται μέσω του σπειράματος ή μέσω γειτονικών περιφερικών τριχοειδών αγγείων, και στη συνέχεια συνδέονται με τους TLRs υποδοχείς των εγγύς TEC, προάγοντας έτσι το οξειδωτικό στρες, την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και την μιτοχονδριακή βλάβη αυτών. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι τα TEC μπορεί να σηματοδοτήσουν παρακρινώς τα γειτονικά κύτταρα προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ενεργειακές απαιτήσεις τους σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί ο κυτταρικός θάνατος – διαδικασία που όμως επιτυγχάνεται σε βάρος της συνολικής νεφρικής λειτουργίας.²⁰ Ιστοτεμάχια που λήφθηκαν από νεφρούς σηπτικών πειραματόζων έδειξαν αυξημένη διήθηση μονοκυττάρων στα σπειράματα και στην περιοχή γύρω από τα νεφρικά τριχοειδή (Εικόνα 1)^{21,22}.

Γ. Μεταβολικός επαναπρογραμματισμός

Η προσαρμογή του μεταβολισμού που καταγράφεται σε αρκετές νεφρικές δομές κατά τη διάρκεια μια σηπτικής προσβολής, η οποία συνιστά προτεραιότητα προκειμένου να διασφαλιστεί η επιβίωση των TEC έναντι των υπολοίπων νεφρικών δομών, αποτελεί ένα πρώιμο παθοφυσιολογικό φαινόμενο. Οι περισσότερες θεωρίες υποστηρίζουν την άμεση εμπλοκή των μιτοχονδρίων όπως αυτή καταγράφεται ως: α) βελτιστοποίηση των ενεργειακών δαπανών, β) επαναπρογραμματισμός της χρήσης ενεργειακών υποστρωμάτων και γ) αντιστάθμιση των προ-αποπτωτικών ενεργοποιητών^{9,10}. Αυτό συνεπάγεται τον περιορισμό της κατανάλωσης ε-

νέργειας από μη ζωτικές κυτταρικές λειτουργίες (σύνθεση πρωτεϊνών ή διακίνηση ιόντων) με συνοδό αξιοποίηση αυτής με στόχο τη διατήρηση ζωτικών κυτταρικών λειτουργιών (λειτουργία της Na⁺/K⁺ ΑΤΡασης). Η ενεργοποίηση του παραπάνω μηχανισμού περιορίζει σημαντικά την απόπτωση των TEC^{23,24}.

Πιθανολογείται ότι η ενεργειακή αυτή αναπροσαρμογή οφείλεται στην τροποποίηση των οδών που εμπλέκονται στην χρήση των διαφόρων ενεργειακών από τα ίδια τα σωληναριακά κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση της οδού της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης σε συνδυασμό με την αναστολή της αερόβιας γλυκόλυσης, φαίνεται ότι προάγει την κυτταρική επιβίωση έπειτα από σηπτική προσβολή και μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης S-AKI²⁵⁻²⁷. Τα μιτοχόνδρια διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη ενεργοποίηση του μεταβολικού επαναπρογραμματισμού, καθώς εμπλέκονται άμεσα στη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η σήψη προκαλεί σημαντικό τραυματισμό των μιτοχονδρίων^{25,26}. Προκειμένου όμως να διασφαλιστεί η ακεραιότητα των μεταβολικών διαδικασιών που είναι απολύτως αναγκαία για την επιβίωση των κυττάρων, ενεργοποιείται η διαδικασία της μιτοφαγίας (εξειδικευμένη διεργασία όπου σηματοδοτούνται τα τραυματισμένα μιτοχόνδρια και καταστρέφονται σε αυτοφαγοσώματα) και της βιογένεσης (σύνθεση νέων, λειτουργικών μιτοχονδρίων), προκειμένου να εξασφαλι-

στεί η διατήρηση της δεξαμενής λειτουργικών μιτοχονδρίων²⁵.

Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός περιορισμού των ενεργειακών δαπανών από τα TEC –προκειμένου να επιβιώσουν από την σηπτική προσβολή - είναι η τροποποίηση της αντιγραφικής ικανότητας των κυττάρων. Είναι γνωστό ότι για την επιτέλεση της κυτταρικής αντιγραφής κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου ενεργοποιούνται αλληλοδιάδοχοι ελεγκτικοί μηχανισμοί οι οποίοι σε περίπτωση έκπτωσης των ενεργειακών αποθεμάτων διακόπτουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου αποφεύγοντας έτσι την κυτταρική απόπτωση²⁶. Προς ενίσχυση αυτής της θεωρίας, υπάρχουν δυο δείκτες ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, η μεταλλοπρωτεΐνη-2 και ο ανάλογος της ινσουλίνης αυξητικός παράγοντας (IGFBP7), που αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της πρόκλησης S-AKI²⁷.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ S-AKI

Κλασσικοί δείκτες

Η έγκαιρη διάγνωση της S-AKI είναι μείζονος σημασίας προκειμένου να αποφευχθεί η περαιτέρω επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και να βελτιστοποιηθεί η έκβαση του ασθενή. Μέχρι σήμερα, αυτή περιορίζεται στην μέτρηση της *κρεατινίνης ορού* και στον *βαθμό απέκκρισης ούρων (urine output - UOP)*²⁸.

Πέρα από του γνωστούς περιορισμούς της κρεατινίνης ορού (sCr) ως δείκτη επάρκειας της νεφρικής λειτουργίας,^{29,30} θα πρέπει να επιση-

μανθεί ότι ειδικότερα σε καταστάσεις σήψης, η αύξηση των επιπέδων της sCr καθυστερεί εξαιτίας της μείωσης της άρδευσης των μυών, ενώ η αυξημένη χορήγηση υγρών στα πλαίσια αντιμετώπισης του σηπτικού σοκ προκαλεί πλασματική μείωση των επιπέδων της sCr³¹.

Η UOP μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια μόνο εντός της ΜΕΘ περιορίζοντας την χρησιμότητά της σε επείγουσες καταστάσεις,³¹ ενώ η εκτίμησή της καθίσταται ανακριβής σε περίπτωση χορήγησης διουρητικών³². Αξίζει να επισημανθεί ότι η ολιγουρία - εκτός από την AKI - μπορεί να σχετίζεται και με πληθώρα άλλων παθολογικών καταστάσεων³³.

Ωστόσο, τα νεφρικά κύτταρα εκκρίνουν διάφορα μόρια πολύ πριν την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της S-AKI. Ο προσδιορισμός των βιοδεικτών αυτών μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη εκτίμηση της νεφρικής βλάβης και στην ταχύτερη διάγνωση της S-AKI (Πίνακας 1)³³.

Μακροσκοπική και μικροσκοπική ανάλυση ούρων

Από πρόσφατα κλινικά δεδομένα προκύπτει ότι πρόσφατη εμφάνιση πρωτεϊνουρίας σχετίζεται με περίπου διπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης S-AKI31, με συνοδό ανίχνευση μεγαλύτερου αριθμού νεφρικών σωληναριακών κυττάρων και κυλίνδρων στα ούρα, σε σύγκριση με τις περιπτώσεις πρόκλησης AKI μη σηπτικής αιτιολογίας.

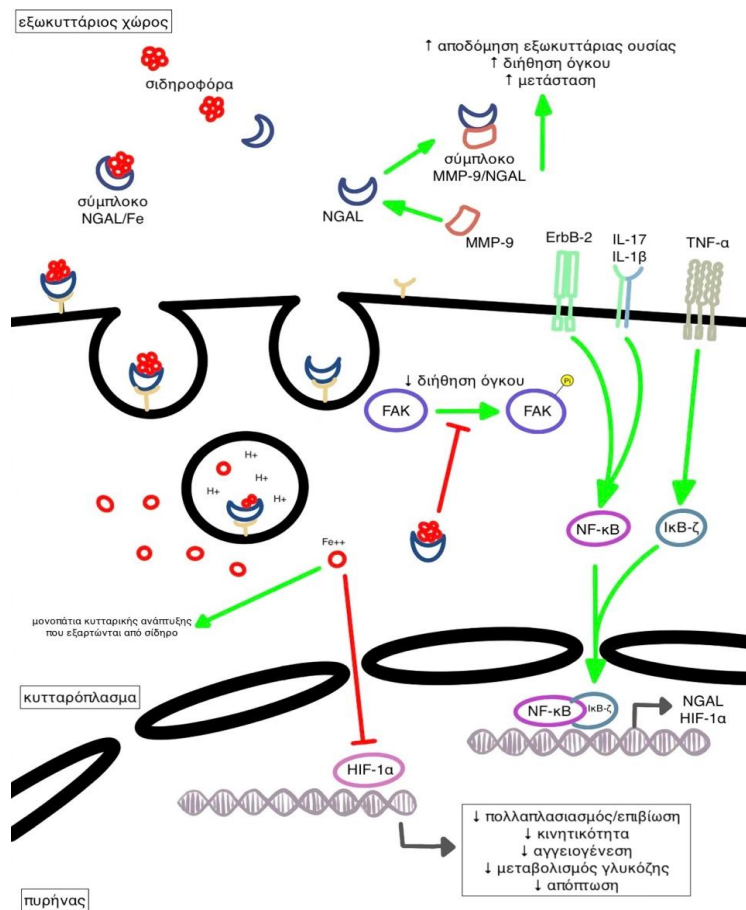
Βιοδείκτης	Βιολογικό υγρό ανάχνευσης	Λειτουργίες
Δείκτες σωληναριακής βλάβης		
NGAL	Ούρα πλάσμα	Δεσμευτής ιόντων Fe που απελευθερώνονται λόγω βλάβης στα νεφρικά σωληνάκια περιορίζοντας τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών
KIM-1	Ούρα	Γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης Υπερεκφράζεται σε σωληναριακή βλάβη, Επάγει την απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων και την αναδόμηση του κατεστραμμένου επιθηλίου
L-FABP	Ούρα	Κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, μεταφέρει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στα μιτοχόνδρια και τα υπεροξυσώματα Προστατεύει από την δράση των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου Υπερεκφράζεται σε βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης
Δείκτες καθήλωσης κυτταρικού κύκλου		
[TIMP-2] * [IGFBP-7]	Ούρα	TIMP-2 → επάγει την έκφραση του p27 IGFBP-7 → επάγει την έκφραση των p53 και p21 [p27, p53, p21: αναστέλλουν τα σύμπλοκα κυκλίνης-κυκλοεξαρτώμενης κινάσης με αποτέλεσμα να καθλώνουν το κύτταρο στην G1 φάση]
Δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης		
Αγγειοποιητίνες	Πλάσμα	Ang-1 → αγγειογενετικός παράγοντας που σταθεροποιεί το ενδοθήλιο μειώνοντας τις επιδράσεις της σήψης Ang-2 → αγγειογενετικός παράγοντας που αυξάνει την διαπερατότητα των αγγείων επιδεινώνοντας την σήψη
VE-κατενίνη	Πλάσμα	Διαμεμβρανική πρωτεΐνη ενδοθηλιακών κυττάρων, δομικό μόριο των ζωνών πρόσφυσης
Διαλυτή θρομβομοντουλίνη	Πλάσμα	Υποδοχέας θρομβίνης στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων που απελευθερώνεται στην αιματική κυκλοφορία με την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων
Δείκτες φλεγμονής		
Ιντερλευκίνη-6	Πλάσμα	Κυτταροκίνη με ποικίλες βιολογικές δράσεις
sTREM-1	Ούρα πλάσμα	Ενεργοποιητικός υποδοχέας που εκφράζεται στην επιφάνεια των ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων κατά την αντίδραση φλεγμονής λόγω βακτηριακής λοίμωξης Παράγεται τοπικά από ενδοθηλιακά κύτταρα, σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα ή/και κύτταρα της φλεγμονής κατά την οξεία σωληναριακή βλάβη
<p><i>Ang-1: angiotensin-1 – αγγειοποιητίνη-1, AUC: area under the curve – επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης, IGFBP7: insulin-like growth factor-binding protein-7 – συνδετική πρωτεΐνη-7 του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα, KIM-1: kidney injury molecule-1 – μόριο βλάβης των νεφρών-1, L-FABP: liver-type fatty acid binding protein – συνδετική πρωτεΐνη λιπαρών οξέων τύπου ήπατος, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin – λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων, RRT: renal replacement therapy – θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, S-AKI: sepsis-associated acute kidney injury – οξεία νεφρική βλάβη στα πλαίσια της σήψης, sTREM-1: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 – διαλυτός ενεργοποιητικός υποδοχέας 1 που εκφράζεται σε μυελοειδή κύτταρα, TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinase-2 – ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης-2, VE: vascular endothelial – ενδοθήλιο των αγγείων</i></p>		

Πίνακας 1. Βιοδείκτες έγκαιρης ανάχνευσης της S-AKI.

Νεότεροι βιοδείκτες

Η λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL*) ανήκει στην υπερ-οικογένεια των λιποκαλινών, τα μέλη της οποίας πιστεύεται ότι μεταφέρουν διάφορα σύμπλοκα μορίων-συνδετών³⁴. Είναι συνδεδεμένη με την μεταλλοπρωτεΐνωση MMP-9 μέσα στα κοκκία των ουδετεροφίλων πολυμορφοπύρη-

νων^{34,35}, ενώ εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα και σε άλλους ιστούς όπως στους πνεύμονες και στο παχύ έντερο³⁶. Ο ρόλος της είναι να δεσμεύει το σύμπλοκο μεταφοράς σιδήρου διευκολύνοντας την διακίνησή του στους ιστούς-στόχους³⁶. Πιστεύεται ότι συμμετέχει στην διαδικασία της απόπτωσης και της διαφοροποίησης των κυττάρων, όπως επίσης και στην άμυνα του οργανισμού (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Η επίδραση της NGAL στην επιβίωση, κινητικότητα, αγγειογένεση, απόπτωση και μεταβολισμό της γλυκόζης.

[NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; MMP-9, matrix metalloproteinase 9; NGAL-R, NGAL receptor; ErbB-2, receptor tyrosine-protein kinase erbB-2; TNF-α, tumor necrosis factor alpha; IL-17, interleukin-17 IL-1β, interleukin-1β; FAK, focal adhesion kinase; NF-κB, nuclear factor kappa B; IκBζ, inhibitor of NF-κB zeta subunit; HIF-1α, hypoxia inducible factor 1 alpha; VEGF, vascular endothelial growth factor]

Η NGAL παράγεται από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και επιθηλιακά κύτταρα. Υπερεκφράζεται στα νεφρικά σωληνάρια σε καταστάσεις ισχαιμίας, φλεγμονής και σε παρουσία νεφροτοξινών³⁷. Ενώ είναι γνωστό ότι παράγονται διαφορετικές μορφές από τα διάφορα κύτταρα, οι διαθέσιμες δοκιμασίες δεν μπορούν να διακρίνουν τις διαφορετικές μορφές μειώνοντας την διαγνωστική ακρίβεια της NGAL³⁸. Μελέτες στις οποίες είχε προκληθεί νεφρική ισχαιμία σε ποντίκια έδειξαν ότι το γονίδιο της NGAL επάγεται στα αρχικά στάδια της ισχαιμίας και η αντίστοιχη πρωτεΐνη ανιχνεύεται στα ούρα με την έναρξη της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας^{39,40}. Ο βασικός ρόλος της NGAL είναι η προστασία του νεφρού από το οξειδωτικό στρες⁴⁰.

Μελέτες σε σηπτικούς ασθενείς έδειξαν ότι, η NGAL-πλάσματος (pNGAL) και η NGAL-ούρων (uNGAL) έχουν σημαντική προγνωστική αξία για την εμφάνιση νεφρικής βλάβης, με την uNGAL να παρουσιάζει πιο ισχυρή προγνωστική ισχύ⁴¹. Σε περιπτώσεις S-AKI τα υψηλότερα επίπεδα των pNGAL και uNGAL καταγράφονται εντός 48 ωρών από την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο⁴². Επίσης τα ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα NGAL σχετίζονται άμεσα με την ανάγκη εφαρμογής θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (renal replacement therapy-RRT) και αυξημένη ενδοноσοκομειακή θνησιμότητα^{42,43}. Ειδικότερα, η pNGAL βρέθηκε να είναι ισχυρός δείκτης επιβίωσης βαρέως πα-

σχόντων ασθενών με AKI, 28 ημέρες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο⁴⁴.

Ωστόσο θα πρέπει να επισημανθεί ότι η αύξηση της pNGAL μπορεί να προκληθεί και από εξω-νεφρικά αίτια, π.χ. συστηματική λοίμωξη ή σήψη χωρίς την συμμετοχή των νεφρών, γεγονός που μπορεί να αιτιολογήσει και την αδυναμία ορισμένων κλινικών μελετών να συσχετίσουν την αύξηση των επιπέδων της NGAL με την εμφάνιση S-AKI^{45,46}.

Η *συστατίνη C* (CysC) είναι ανασταλτική πρωτεΐνη των πρωτεασών της κυστεΐνης, η οποία ρυθμίζει τον ενδοκυττάριο καταβολισμό των πεπτιδίων και αποτρέπει την ανεξέλεγκτη πρωτεόλυση των ιστών⁴⁷. Η CysC συντίθεται από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα και απελευθερώνεται στο αίμα με σταθερό ρυθμό, ενώ διηθείται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα και επαναρροφάται πλήρως χωρίς να υφίσταται ενεργή απέκκριση⁴⁷. Αύξηση των επιπέδων της CysC του ορού (pCysC) καταγράφεται σε καταστάσεις σημαντικής επιβάρυνσης του GFR,⁴⁸ ενώ θεωρείται πιο ευαίσθητος δείκτης ανίχνευσης των πρώιμων και ήπιων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με την sCr⁴⁸⁻⁵¹. Η CysC των ούρων (uCysC) δίνει πληροφορίες σχετικά με την λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων, ενώ η νεφρική σωληναριακή βλάβη προκαλεί σημαντικότερη αύξηση των επιπέδων της uCysC σε σύγκριση με την πειραματική νεφρική βλάβη⁵². Οι μεταβολές της uCysC σε συνθήκες S-AKI δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Στην κλινική μελέτη των Nejat και συν.

που συμπεριέλαβε 444 βαρέως πάσχοντες ασθενείς διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της uCysC ήταν κατά 3.4 φορές υψηλότερα στους σηπτικούς ασθενείς, με την αύξηση αυτή να συσχετίζεται και με εμφάνιση S-AKI μετά από 48 ώρες⁵³. Αντίθετα, οι Mårtensson και συν. σε σύνολο 327 ασθενών νοσηλεύομενων σε ΜΕΘ δεν κατέγραψαν καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της uCysC και της παρουσίας σήψης⁵⁴.

Η παραγωγή του *μορίου βλάβης των νεφρών-1* (*kidney injury molecule-1, KIM-1*) αυξάνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου σε ισχαιμία και νεφροτοξική βλάβη³³, ενώ φαίνεται ότι έχει ισοδύναμη προγνωστική αξία με το NGAL για την ανίχνευση της AKI⁵⁵. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν έχει καταδειχθεί με σαφήνεια ο ρόλος του KIM-1 στην ανίχνευση της S-AKI^{56,57}. Αναδρομικές κλινικές μελέτες έδειξαν σημαντική συσχέτιση των επιπέδων του KIM-1 των ούρων του πρώτου 24ώρου με την εκδήλωση της S-AKI, με τους μη-επιζώντες ασθενείς να παρουσιάζουν σημαντικά πιο αυξημένες τιμές KIM-1⁵⁶, με την αύξηση των επιπέδων της KIM-1 να καταγράφεται εντός 3 ωρών από την εκδήλωση της S-AKI⁵⁷.

Ο *ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης-2* (*tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2*) και η *συνδετική πρωτεΐνη-7 του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα* (*insulin-like growth factor binding protein-7, IGFBP-7*) συνιστούν ρυθμιστικές πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου. Παράγονται από τα σωληναριακά

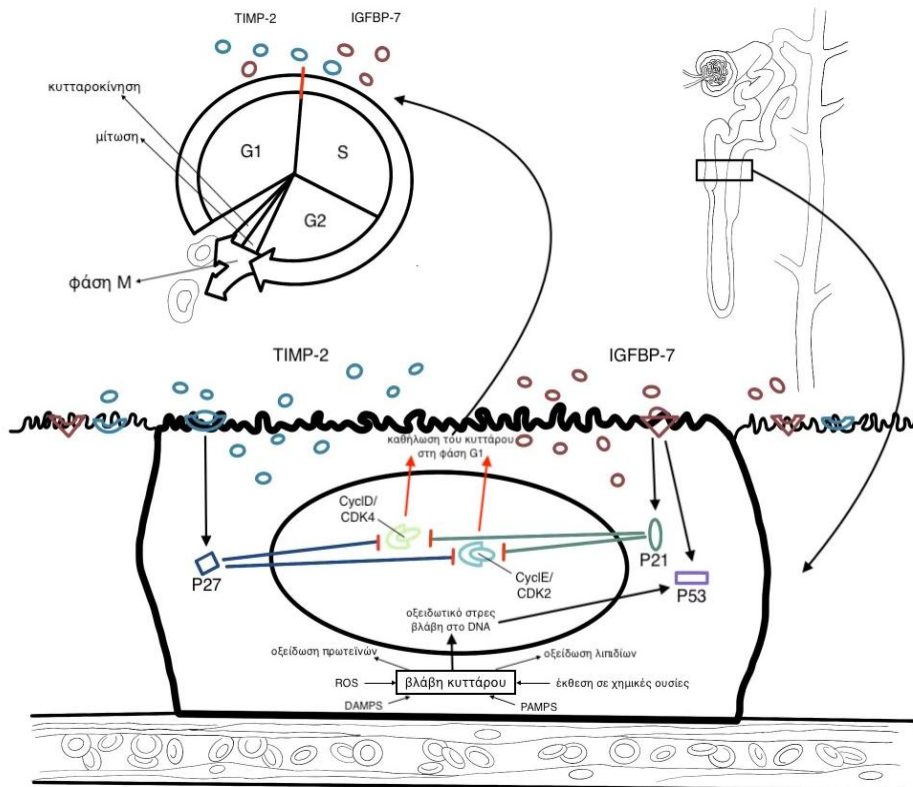
κύτταρα ως απάντηση σε βλάβη του DNA αλλά και ως επακόλουθο άλλων μορφών βλάβης, όπως το οξειδωτικό στρες ή η επίδραση τοξινών⁵⁸. Ο IGFBP-7 επάγει την έκφραση των γονιδίων p53 και p21, ενώ ο TIMP-2 του p27. Οι πρωτεΐνες P21, P27 και P51 αναστέλλουν τα σύμπλοκα κυκλίνης-κυκλοεξαρτώμενης κίνησης CyclD-CDK4 και CyclE-CDK2 με αποτέλεσμα να καθλώνουν το σωληναριακό κύτταρο στην G1 φάση, ώστε να αποφευχθεί η διαίρεση όσων κυττάρων έχουν υποστεί βλάβη (Εικόνα 3). Αυτό δίνει χρόνο στο κύτταρο να επιδιορθώσει τις βλάβες στο DNA πριν προχωρήσει σε διαίρεση.⁵⁸ Εξίσου σημαντική θεωρείται και η επίτευξη της μείωσης των κυτταρικών ενεργειακών αναγκών οδηγώντας τελικά σε μείωση του GFR⁵⁸.

Ο προσδιορισμός των IGFBP-7 και TIMP-2 συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση της AKI σταδίου 2 ή 3 εντός 12 ωρών, ενώ το γινόμενο TIMP-2*IGFBP-7 φαίνεται ότι έχει την υψηλότερη διαγνωστική ισχύ από όλους τους βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα για την ανίχνευση πρόκλησης AKI, ειδικά σηπτικής αιτιολογίας^{57,59,60}. Όπως προκύπτει από τα μέχρι σήμερα κλινικά δεδομένα οι εξωνεφρικές βλάβες δεν προκαλούν αύξηση του TIMP-2*IGFBP-7⁶¹.

Οι Kashani και συν.⁵⁸ έδειξαν ότι γινόμενο [TIMP-2*IGFBP-7] μεγαλύτερο από 0.2 σχετιζόταν με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων νεφρικών γεγονότων (major adverse kidney events – MAKE), ενώ όταν το

γινόμενο ξεπέρασε το 0.3 ο ρυθμός αύξησης του κινδύνου παρουσίασε ταχύτερη άνοδο. Διάφοροι βιοδείκτες βρίσκονται υπό διερεύνηση για την πιθανότητα έγκαιρης διάγνωσης της

S-AKI, τα σχετικά κλινικά δεδομένα όμως είναι ακόμη εξαιρετικά περιορισμένα (Πίνακας 1).



Εικόνα 3. Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης των TIMP-2 και IGFBP-7 στην AKI .

[Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical Care* 2013, 17:R2]

ΠΡΟΛΗΨΗ S-AKI

Η έγκαιρη πρόληψη της S-AKI προϋποθέτει τον εντοπισμό των ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αυτής. Η εκτίμηση του κλινικού κινδύνου κατά την εισαγωγή⁶², 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 διάγνωσης⁶³. 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 νοσοκομείο⁶³.

Αντιβιοτικά και ακτινοσκοπικά

Η πρώιμη και εξειδικευμένη έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας μαζί με τον εντοπισμό και αντιμετώπιση της εστίας σήψης έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης S-AKI⁶⁴. Πιο

συγκεκριμένα, η πιθανότητα εμφάνισης S-AKI αυξάνεται περίπου κατά 40% ανά κάθε ώρα καθυστέρησης στην έναρξη στοχευμένης αντιβιοτικής κάλυψης⁶⁴. Θα πρέπει όμως να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται η χορήγηση νεφροτοξικών παραγόντων, όπως οι αμινογλυκοσίδες και τα ενδοφλέβια σκιαστικά²⁸.

Η *N-ακετυλοκυστεΐνη* (NAC) είναι τροποποιημένη μορφή του αμινοξέος L-κυστεΐνη, που αποτελεί πρόδρομη ουσία της γλουταθειόνης, μορίου με ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες⁶⁵. Η μόνη πιθανή ένδειξη χορήγησής της είναι η πρόληψη της S-AKI που προκαλείται από τα σκιαγραφικά στους ασθενείς υψηλού κινδύνου⁶⁵.

Αναζωογόνηση με υγρά

Η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών είναι ένας από τους ακρογωνιαίους λίθους στην διαχείριση ασθενών με σήψη. Εν τούτοις, η υπερβολική χορήγηση υγρών ενδέχεται να προκαλέσει νεφρικό οίδημα και ισχαιμία, είτε μέσω της δυσχέρειας στη διακίνηση του αυξημένου προφορτίου από τη δεξιά κοιλία³¹, ή της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, η οποία θα επιβαρύνει την φλεβική επαναφορά από τους νεφρούς⁶⁶⁻⁶⁸.

Κλινικές μελέτες καταδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης AKI σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς⁶⁸. Πιο συγκεκριμένα, οι Wiedemann και συν.⁶³ μελέτησαν 1000 ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (Adult Respiratory Distress Syndrome - ARDS) οι οποίοι διακρίθηκαν στην ομάδα «ελεύθερης» χορήγησης υγρών και στην ομάδα

«περιορισμένης» χορήγησης υγρών. Η δεύτερη ομάδα παρουσίασε μικρότερο χρόνο παραμονής σε μηχανικό αερισμό και διάρκειας νοσηλείας στην ΜΕΘ. Εντούτοις η πιθανότητα εμφάνισης AKI και η ανάγκη για RRT ήταν μησημαντική μεταξύ των δύο ομάδων⁶⁸. Στον αντίποδα υπάρχουν κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο όγκος των χορηγούμενων υγρών δεν επηρεάζει την νεφρική λειτουργία⁶⁹. Όσον αφορά τους σηπτικούς ασθενείς φαίνεται ότι η εκλογικευμένη χορήγηση υγρών βελτιώνει την νεφρική λειτουργία⁷⁰, αν και η χρήση πρωτοκόλλων στην αναζωογόνηση με υγρά στους σηπτικούς ασθενείς δεν φάνηκε να εξασκεί κάποια σημαντική επίδραση στην τελική έκβαση των ασθενών^{71,72}.

Είδος χορηγούμενων υγρών

Νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν την χορήγηση *ισορροπημένων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων* έναντι των ισότονων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (όπως ο φυσιολογικός ορός) σε σηπτικούς ασθενείς, προς αποφυγή της περαιτέρω επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας εξαιτίας των υψηλών συγκεντρώσεων ιόντων χλωρίου^{67,73}. Αντίθετα, δεν καταγράφεται αντίστοιχη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μη-σηπτικών νοσηλευομένων στη ΜΕΘ ασθενών^{74,75}.

Σε κάθε περίπτωση συστήνεται η *αποφυγή χορήγησης συνθετικών κολλοειδών διαλυμάτων* λόγω της τεκμηριωμένης νεφροτοξικότητάς τους⁷⁶. Το υδροξυαιθυλικό άμυλο και τα διαλύματα της ζελατίνης, συγκριτικά με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα, αυξάνουν τον κίνδυνο

για AKI, την ανάγκη για αιμοκάθαρση και το ποσοστό θνησιμότητας^{76,77}.

Η χορήγηση *λευκωματινών* φαίνεται ότι βελτιώνει σημαντικά την αιμοδυναμική κατάσταση σηπτικών ασθενών σε σύγκριση με τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα, χωρίς όμως να εξασκεί κάποια θετική επίδραση στην πιθανότητα εκδήλωσης AKI ή στην θνησιμότητα των ασθενών^{78,79}. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να προτείνουν την χορήγηση λευκωματινών έναντι των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, ενώ το υψηλό κόστος είναι ένας παράγοντας που θα πρέπει να συνεκτιμάται κατά την απόφαση χορήγησής τους.

Αγγειοδραστικές φαρμακευτικές ουσίες

Τα αγγειοδραστικά φάρμακα είναι η θεραπεία εκλογής της υπότασης που προκαλείται στα πλαίσια του S-AKI.

Η *νορεπινεφρίνη* αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της σηπτικής καταπληξίας⁸⁰. Πρόσφατα όμως κλινικά δεδομένα εγείρουν κάποιο προβληματισμό ως προς την χορήγησή της, στα πλαίσια της πιθανής επιβάρυνσης της άρδευσης / διαταραχής οξυγόνωσης του μυελού των νεφρών με δεδομένο ότι πριν την εμφάνιση της S-AKI εκδηλώνεται ισχαιμία στον μυελό των νεφρών χωρίς να επηρεάζεται η φλοιϊκή λειτουργία¹⁸. Δεν υπάρχουν όμως ενδείξεις που να συσχετίζουν την πρόκληση ισχαιμίας του μυελού των νεφρών με επιβάρυνση της κλινικής έκβασης των σηπτικών ασθενών¹⁸.

Η *βασοπρεσίνη* συστήνεται ως παράγοντας εκλογής σε περιπτώσεις σηπτικής καταπληξίας ανθεκτικής στην χορήγηση νορεπινεφρίνης. Φαίνεται ότι η έγκαιρη χορήγησή της σε σηπτική καταπληξία αυξάνει την επιβίωση των ασθενών^{80,81}.

Η *φαινυλεφρίνη* και η *ντοπαμίνη* θα πρέπει αποφεύγονται στην αντιμετώπιση της σηπτικής καταπληξίας, καθώς υπάρχει ισχυρή τεκμηρίωση για αύξηση της θνητότητας των ασθενών αυτών κατά 3.7%⁸²⁻⁸⁴.

Η *αγγειοτενσίνη II (AT-II)* φαίνεται ότι είναι αρκετά ελπιδοφόρος παράγοντας στην αντιμετώπιση της σηπτικής καταπληξίας⁸⁵. Οι Khanna και συν.⁸⁵ διαπίστωσαν ότι η χορήγηση AT-II προκάλεσε σημαντική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης εντός 3 ωρών από την έναρξη χορήγησής της, η οποία όμως δεν συνοδεύτηκε από κάποια θετική επίδραση στην θνητότητα των ασθενών⁵. Ωστόσο στην υποομάδα των ασθενών που χρειάστηκε RRT, η χορήγηση AT-II έναντι του placebo, μείωσε σημαντικά τον χρόνο ανάγκης για RRT (ειδικά μετά την 7^η ημέρα) και αύξησε σημαντικά την επιβίωση των ασθενών στις επόμενες 28 ημέρες⁸⁵.

Ο *στόχος της αιμοδυναμικής υποστήριξης* κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική παράμετρος για την τελική έκβαση των ασθενών. Αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης πάνω από 80 mmHg σε ασθενείς με χρόνια υπέρταση, φαίνεται ότι επηρεάζει θετικά την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και περιορίζει την ανάγκη για RRT, χωρίς όμως να βελτιώνει την θνητότητα

των ασθενών⁸⁶. Υψηλότεροι αιμοδυναμικοί στόχοι θα πρέπει να επιδιώκονται μόνο υπό την καθοδήγηση συνεχούς αιμοδυναμικής παρακολούθησης, προς αποφυγή ανεπιθύμητων επιδράσεων.

Διουρητικά

Η χρήση διουρητικών για την πρόληψη της S-AKI όχι μόνο δεν εξασκεί κάποια θετική επίδραση, αλλά ενδεχομένως να συνιστά και μια επιβλαβή πρακτική σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς⁸⁷. Εντούτοις εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις σηπτικής καταπληξίας για τον έλεγχο του ισοζυγίου των υγρών.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

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 εφαρ-

μογή 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 πρόληψη 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.

Additional materials: No

Acknowledgements:

Not applicable

Authors' contributions:

PA drafted the paper and is the lead author. RP contributed to planning and the critical revision of the paper. TG contributed to planning and the critical revision of the paper.

Funding: Not applicable.

Availability of supporting data:

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethical approval and consent to participate:

No IRB approval required.

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

Received: November 2021, Accepted: November 2021, Published: December 2021.

REFERENCES

1. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, et al. A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1324–1331.
2. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1411–1423.
3. Sood MM, Shafer LA, Ho J, et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care*. 2014;29:711–717.
4. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, et al. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:784–791.
5. See EI, Jayasinghe K, Glassford N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int*. 2019;95:160–172.
6. Chua HR, Glassford N, Bellomo R. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012; 83:721–727.
7. Maiden MI, Otto S, Brealey JK, et al. Structure and function of the kidney in septic shock: a prospective controlled experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:692–700.
8. Wang Z, Holthoff JH, Seely KA, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2012; 180:505–516.
9. Gómez H, Kellum JA, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:143–151.
10. Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004;364:545–548.
11. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, et al. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney Int*. 2017;91:45–60.
12. Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, et al. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;81:370–378.

13. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015, 35:96–107.
14. Rajendram R, Prowle Jr. Venous congestion: are we adding insult to kidney injury in sepsis? *Crit Care*. 2014;18:104.
15. Martensson J, Bellomo R. Sepsis-induced acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2015;31:649–660.
16. Singh P, Okusa MD. The role of tubuloglomerular feedback in the pathogenesis of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2011;174:12–21.
17. Calzavacca P, Evans RG, Bailey M, et al. Cortical and medullary tissue perfusion and oxygenation in experimental septic acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2015;43:e431–e439.
18. Lankadeva YR, Kosaka J, Evans RG, et al. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury. *Kidney Int*. 2016;90:100–108.
19. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg*. 2012;78:1–8.
20. Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Crit Care*. 2016; 20:61.
21. Lerolle N, Nochy D, Guerot E, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*. 2010;36:471–478.
22. Aslan A, Van Den Heuvel MC, Stegeman CA, et al. Kidney histopathology in lethal human sepsis. *Crit Care*. 2018;22:359.
23. Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13:629–646.
24. Hsiao HW, Tsai KL, Wang LF, et al. The decline of autophagy contributes to proximal tubular dysfunction during sepsis. *Shock*. 2012;37:289–296.
25. Escobar DA, Botero-Quintero AM, Kautza BC, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase activation protects against sepsis-induced organ injury and inflammation. *J Surg Res*. 2015;194: 262–272.
26. Opal SM, Ellis JL, Suri V, et al. Pharmacological SIRT1 activation improves mortality and markedly alters transcriptional profiles that accompany experimental sepsis. *Shock*. 2016;45:411–418.
27. Waltz P, Carchman E, Gomez H, et al. Sepsis results in an altered renal metabolic and osmolyte profile. *J Surg Res*. 2016;202:8–12.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo) Acute Kidney Injury Work Group. **KDIGO clinical practice guideline**

- for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–13.
29. Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med.* 2008;36:S152–S158.
30. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM, et al. The comparison of the commonly used surrogates for baseline renal function in acute kidney injury diagnosis and staging. *BMC Nephrol.* 2016;17:6.
31. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019;364:k4891.
32. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:R207.
33. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96: 1083–1099.
34. Dai X, Zeng Z, Fu C, et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care.* 2015;19:223.
35. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: Structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482:9–24.
36. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482:298–307.
37. Ko GI, Grigoryev DN, Linfert D, et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298:F1472-1483.
38. McWilliam SI, Antoine DI, Jorgensen AL, et al. Urinary biomarkers of aminoglycoside-induced nephrotoxicity in cystic fibrosis: Kidney Injury Molecule-1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Sci Rep.* 2018;8:5094.
39. Mårtensson J, Xu S, Bell M, et al. Immunoassays distinguishing between HNL/NGAL released in urine from kidney epithelial cells and neutrophils. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1661–1667.
40. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2534–2543.
41. Roudkenar MH, Halabian R, Bahmani P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent on

- Heme Oxygenase-1. *Free Radic Res.* 2011;45:810–819.
42. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010;36:1333–1340.
43. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010;36:452–461.
44. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1752-1761.
45. Aydogdu M, Gursel G, Sancak B, et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Dis Markers.* 2013;34:237–246.
46. Cruz DN, De Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010;36:444–451.
47. Grubb AO. Cystatin C – Properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000;35:63–99.
48. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66:1115–1122.
49. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2005;9:R139–R143.
50. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:221–226.
51. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta- analysis. *Clin Biochem.* 2007;40:383–391.
52. D’Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12:639–643.
53. Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:288–291.
54. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14:R85.

55. Mårtensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:576–581.
56. McCullough PA, Sahw AD, Haase M, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth acute dialysis quality initiative consensus conference. *Contrib Nephrol.* 2013;182:13–29.
57. Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary neutrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail.* 2014;36:1559–1563.
58. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical Care.* 2013;17:R25.
59. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43:816-828.
60. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:932–939.
61. Hoste EA, Mccullough PA, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:2054–2061.
62. Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 for risk stratification of acute kidney injury in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2016;44:1851–1860.
63. Lachance P, Villeneuve P, Wilson FP, et al. Impact of e-alert for detection of acute kidney injury on processes of care and outcomes: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ. Open* 2016;5:e011152.
64. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, et al. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:281–287.
65. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Preserve Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018;378:603-614.
66. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:i1585.
67. Glassford NJ, Bellomo R. Does fluid type and amount affect kidney function in critical illness? *Crit Care Clin.* 2018;34:279-298.
68. Perner A, Prowle J, Joannidis M, et al. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43:807-815.

69. Lipscey M, Suibiakto I, Chiong J, et al. Secondary fluid bolus therapy for infection-associated hypotension. *Crit Care Resusc.* 2016;18:165–173.
70. Kellum JA, Pike F, Yealy DM, et al. The Protocol-Based Care For Early Septic Shock Investigators (PROCESS) Investigators. Relationship Between Alternative Resuscitation Strategies, Host Response and Injury Biomarkers, and Outcome in Septic Shock: Analysis of the Protocol-Based Care for Early Septic Shock Study. *Crit Care Med.* 2017;45:438-445.
71. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683–1693.
72. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496–1506.
73. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, et al. Association between initial fluid choice and subsequent in-hospital mortality during the resuscitation of adults with septic shock. *Anesthesiology.* 2015;123:1385–1393.
74. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. SMART Investigators and The Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829-839.
75. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. SALT-ED Investigators. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:819-828.
76. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. 6S TRIAL GROUP, SCANDINAVIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124–134.
77. Pisano A, Landoni G, Bellomo R. The risk of infusing gelatin? Die-hard misconceptions and forgotten (or ignored) truths. *Miner Anesthesiol.* 2016;82:1107–1114
78. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Et Al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e114666.
79. Xu Jy, Chen QH, Xie JF, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care.* 2014;18:702.
80. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–377.
81. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. VANISH INVESTIGATORS. Effect of early vasopressin vs norepineph-

- rine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:509-518.
82. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001;29:1526-1531.
83. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II INVESTIGATORS. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.
84. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, et al. Association between us norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. *JAMA*. 2017;317:1433-1442.
85. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. ATHOS-3 investigators. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017;377:419-430.
86. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583–1593.
87. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. KIDNEY) investigators. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med*. 2004;32:1669-1677.

Publisher's Note

The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Citation: Pantelidis A, Resvani P, Tsaousi G. Acute sepsis-related kidney damage. *Greek e j Perioper Med*. 2021;20 (d): 3-23.