

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η μικροκυκλοφορία και οι βιοδείκτες στην οξεία νεφρική βλάβη ασθενών της μονάδας εντατικής θεραπείας

Η οξεία νεφρική βλάβη σχετίζεται με υψηλά επίπεδα θνητότητας σε νοσηλευόμενους και βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η ανάγκη για πρόληψη και αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) υπογραμμίζει τη σημασία της κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και της έγκαιρης διάγνωσης. Μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο της νεφρικής μικροκυκλοφορίας στην πρόκληση της νεφρικής βλάβης σε σχέση με τη νεφρική υποξία και τους μηχανισμούς φλεγμονής. Μεταβολές στη μικροκυκλοφορία παρατηρούνται τόσο στην έναρξη όσο και στη γενίκευση της αρχικής σωληναριακής βλάβης. Η ενδοθηλιακή βλάβη και η ανισορροπία μεταξύ του μονοξειδίου του αζώτου και των δραστικών μορφών οξυγόνου επιδεινώνει τη νεφρική υποξία σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας. Η εκτίμηση και η απεικόνιση της νεφρικής μικροκυκλοφορίας μπορεί να δώσουν πολύτιμες πληροφορίες. Τα προληπτικά και τα θεραπευτικά μέτρα συνίστανται τόσο στην έγκαιρη διάγνωση της βλάβης, όσο και στην αποκατάσταση της ομοιόστασης μεταξύ νεφρικής οξυγόνωσης, ενδοθηλίου, μονοξειδίου του αζώτου και των δραστικών μορφών οξυγόνου. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή του ρόλου της μικροκυκλοφορίας στην πρόκληση και την εξέλιξη της ONB σε συσχέτιση με τη νεφρική υποξία και τους μηχανισμούς φλεγμονής, καθώς και η αξιολόγηση των δεικτών πρόγνωσης και πρώιμης διάγνωσης της ONB.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «οξεία νεφρική βλάβη» (ONB) χρησιμοποιείται για την περιγραφή της ταχείας επιδείνωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μέσα σε ώρες ή εβδομάδες. Η έγκαιρη ανίχνευση της ONB μπορεί να οδηγήσει στη θεραπεία και στη βελτίωση της έκβασης του ασθενούς. Οι περισσότερες αιτίες ONB είναι αποτέλεσμα παράλληλων διαταραχών στη μεταφορά του οξυγόνου και των θρεπτικών συστατικών και στις ενεργειακές ανάγκες του νεφρού. Η ισχαιμία αποτελεί το σημαντικότερο αίτιο ONB και παρατηρείται κυρίως σε καταστάσεις σήψης, μετά από τη χειρουργική αποκατάσταση καρδιαγγειακών νοσημάτων και τη νεφροπάθεια από σκιαγραφικά.¹

Η παθοφυσιολογία της ONB περιλαμβάνει την πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ νεφρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, σωληναριακής ενδοθηλιακής βλάβης και φλεγμονωδών μεσολαβητών. Αρκετά δεδομένα υποστη-

ρίζουν το ρόλο της μικροκυκλοφορίας (ΜΚ) στην έναρξη και τη γενίκευση της αρχικής σωληναριακής βλάβης,² ενώ πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ανοσολογικούς και γενετικούς μηχανισμούς.³

Η ONB συνεχίζει να συνδέεται με υψηλή θνητότητα –35% στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, >50% στο πλαίσιο του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας– και με αυξημένες πιθανότητες χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, παρ' όλο που έχουν αποσαφηνιστεί κάποιοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της.⁴ Η ανάγκη για άμεση αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτιών της ONB υποδηλώνει την ιδιαίτερη σημασία της έγκαιρης διάγνωσής τους. Η παρουσία βιολογικών δεικτών που να θέτουν σε πρώιμα στάδια την υπόνοια νεφρικής βλάβης θα βοηθούσε ακόμη περισσότερο στη θεραπεία των ασθενών. Με τις νεότερες τεχνικές ανίχνευσης και επεξεργασίας του γονιδιώματος έχουν προκύψει νέες πρωτεΐνες, όπως NGAL πλάσματος

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):307–316
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):307–316

Χ. Πιπλή,¹
Ε. Γράφα,¹
Κ. Σακελλαρίδης,²
Μ. Παρίση,²
Σ. Νανάς²

¹Νεφρολογική Κλινική, «Αρεταίειο»
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα
²Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας,
Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
(ΕΚΠΑ), Ιατρική Σχολή, Αθήνα

The renal microcirculation
and biomarkers in acute kidney
injury of ICU patients

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Δείκτες ONB
Ενδοθήλιο
Μονοξείδιο του αζώτου
Νεφρική μικροκυκλοφορία
Οξεία νεφρική βλάβη
Υποξία

Υποβλήθηκε 13.4.2010

Εγκρίθηκε 15.6.2010

και ούρων, cystatin-C, IL-18, KIM-1, L-FABP στα ούρα, που χρησιμοποιούνται ως πρώιμοι δείκτες διάγνωσης ONB. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή του ρόλου της MK στην ONB σε συσχέτιση με τη νεφρική υποξία και τους μηχανισμούς φλεγμονής, καθώς και η παρουσίαση των νέων βιοδεικτών ανίχνευσης ONB, υποθέτοντας ότι η συνδυασμένη μέτρησή τους θα έφερνε τα βέλτιστα αποτελέσματα.

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Οι παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ONB καθορίζονται κυρίως από τις κλινικές καταστάσεις και τα δεδομένα του ασθενούς (πίν. 1). Γενετικοί παράγοντες, όπως η ομοζυγωτία στο γονίδιο τύπου *COMT* (catechol-O-methyltransferase), φαίνεται να συμβάλλουν επίσης στην εγκατάσταση της ONB.³

Οι περισσότερες μελέτες^{2,3} συμφωνούν ότι η ONB περιλαμβάνει δύο φάσεις: Την αρχική φάση της εγκατάστασης και τη φάση της γενίκευσης. Και στις δύο φάσεις φαίνεται ότι ο ρόλος του ενδοθηλίου, της MK και των φλεγμονωδών μεσολαβητών είναι καθοριστικός. Κατά την ONB παρουσιάζεται αυξημένη ενδονεφρική αγγειοσύσπαση σχετιζόμενη με αυξημένη δραστηριότητα των ενδονεφρικών νευρών, μειωμένη αγγειοδιαστολή και μεγαλύτερη ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, όπως η αγγειοτασίνη II και η νορεπινεφρίνη. Οι συγκεκριμένες διαταραχές επιπλέκονται από τη βλάβη του ενδοθηλίου και την αυξημένη προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο –κυρίως στα μετατριχοειδικά φλεβίδια– που οδηγούν στην ενεργοποίηση του συστήματος πήξης και στην πρόκληση

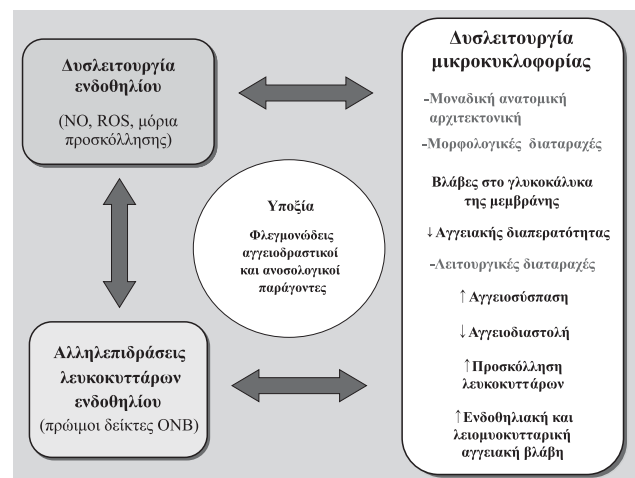
Πίνακας 1. Παράγοντες που προδιαθέτουν σε οξεία νεφρική βλάβη (ONB).³

Κλινικές καταστάσεις	Δεδομένα του ασθενούς
Σήψη	Σακχαρώδη διαβήτη
Νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας	Διαταραγμένη νεφρική και καρδιακή λειτουργία
Πολυοργανική ανεπάρκεια	Μείωση του ενδαγγειακού όγκου
Καρδιαγγειακές χειρουργικές επεμβάσεις	Χρήση σκιαγραφικών και νεφροτοξικών παραγόντων
Ηπατικές νόσοι	Γενετικοί παράγοντες
Τραύμα	
Εγκαύματα	
Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών	
HIV-λοίμωξη	

φλεγμονής, με αποτέλεσμα την αγγειακή απόφραξη και τη μείωση της πυκνότητας της MK (πριν από το σπείραμα και τον εξωτερικό μυελό). Στο επίπεδο των σωληναρίων, υπάρχει διάσπαση της συνοχής των κυττάρων με απώλεια της πολικότητας ακολουθούμενη από απόπτωση, νέκρωση, ενδοσωληναριακή απόφραξη και διαρροή σπειραματικού διηθήματος μέσω της απογυμνωμένης βασικής μεμβράνης.^{2,5,6} Τα επιζώντα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, μετά το πέρας της οξείας φάσης, ανακτούν την προγονική ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται, να μεταναστεύουν και να διαφοροποιούνται σε ώριμα κύτταρα με τη βοήθεια ειδικών παραγόντων ανάπτυξης, όπως ο αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων (hepatocyte growth factor, HGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF) και η λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)⁷ (εικ. 1).

3. ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΩΣΗ

Η νεφρική ροή αίματος αποτελεί το 25% της καρδιακής παροχής, υπερβαίνοντας τα 1.000 mL/min σε ηρεμία



Εικόνα 1. Ο ρόλος της μικροκυκλοφορίας (MK) στην οξεία νεφρική βλάβη (ONB):³⁷ Εξωτερικά (ισχαιμικά ή νεφροτοξικά) αίτια πυροδοτούν αλληλεπιδράσεις του ενδοθηλίου με φλεγμονώδη κύτταρα προκαλώντας βλάβες του τοιχώματος των αγγείων, μείωση της διαπερατότητας και αύξηση της ευαισθησίας του σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες. Επί πλέον, η ενεργοποίηση παραγόντων πήξης προκαλεί μικροαποφράξεις με συνέπεια τη μείωση της πυκνότητας της MK (πριν από το σπείραμα και τον εξωτερικό μυελό). Φλεγμονώδεις και ανοσολογικοί μεσολαβητές συνεχίζουν να ενεργοποιούνται, συμβάλλοντας σε βλάβες στους αγγειοδιασταλτικούς μηχανισμούς του ενδοθηλίου (NO), στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και στην περαιτέρω επιδείνωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Το αποτέλεσμα όλων αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι η επιδείνωση της υποξίας, της ενδοθηλιακής και της ιστικής βλάβης. Οι νέοι βιολογικοί δείκτες ανιχνεύουν κάποιες από τις εν λόγω μεταβολές και συμβάλλουν σε πρωιμότερη ανίχνευση της ONB απ' ό,τι οι κλασικοί δείκτες.

(αντιστοιχεί σε 3,5 mL/g νεφρικού ιστού/min).^{9,9} Οι νεφροί δέχονται μια εξαιρετικά μεγάλη ποσότητα αίματος και έχουν χαμηλές τάσεις οξυγόνου (από 70 mmHg στο φλοιό έως 20 mmHg στο μυελό), παρά το γεγονός ότι αποτελούν μόλις το 0,5% του συνολικού σωματικού βάρους. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ιδιαίτερη μικροαγγείωση του νεφρού, η οποία διαφέρει στο φλοιό απ' ό,τι στο μυελό. Η αιμάτωση της μυελώδους μοίρας είναι πολύ μικρή –αντιστοιχεί μόνο στο 1–2% της ολικής αιμάτωσης του νεφρού– σε σύγκριση με την αιμάτωση της φλοιώδους μοίρας. Αρχικά, το αίμα απάγεται από το σπείραμα μέσω των απαγωγών αρτηριδίων, τα οποία σχηματίζουν το περισωληναριακό τριχοειδικό δίκτυο, στο φλοιό. Στη συνέχεια, το σύστημα των περισωληναριακών τριχοειδών εξειδικεύεται στα ευθέα αγγεία, τα οποία αιματώνουν την εσωτερική και την εξωτερική μοίρα του μυελού. Τα εν λόγω αγγεία κατέρχονται μέσα στο μυελό και επιστρέφουν στο φλοιό, παράλληλα με τις αγκύλες του Henle, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στη συμπίκνωση των ούρων πριν αποδώσουν το αίμα προς το φλεβικό σύστημα. Επί πλέον, αρτηριοφλεβικές τριχοειδικές αναστομώσεις μεταξύ ανιόντων και κατιόντων ευθέων αγγείων εξασφαλίζουν μεγαλύτερη παροχή οξυγόνου στο μυελό.

Η ρύθμιση των αιμοδυναμικών παραμέτρων του σπειράματος εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ της ΜΚ, των σωληναρίων και της παρασπειραματικής συσκευής.¹⁰ Όπως και για τους άλλους ιστούς, η βασική λειτουργία της νεφρικής ΜΚ –ενός δικτύου αγγείων με διάμετρο <150 μm αποτελούμενο από αρτηρίδια, τριχοειδή και φλεβίδια– είναι η εξασφάλιση επαρκούς ποσότητας οξυγόνου για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών κάθε κυττάρου. Ωστόσο, η συγκεκριμένη ανατομική ζώνη του νεφρού είναι ιδιαίτερα ευάλωτη στην υποξυγοναιμία λόγω της περιορισμένης παροχής αίματος (ανατομική δομή των ευθέων αγγείων) και της αυξημένης ανάγκης οξυγόνου για την ενεργό επαναρρόφηση του NaCl.¹¹ Αναλυτικότερα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, το 80% της νεφρικής κατανάλωσης οξυγόνου χρησιμοποιείται για τη λειτουργία της Na-K-ATPάσης στο εγγύς σωληνάριο, μέσω της οποίας επαναρροφούνται περίπου τα 2/3 του NaCl που εισάγονται στο σωληναριακό αυλό με τη σπειραματική διήθηση. Κατά συνέπεια, οι παράγοντες που σχετίζονται με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης επηρεάζουν σοβαρά την οξυγόνωση του φλοιού, τροποποιώντας το ποσό του άλατος που μεταφέρεται στα σωληνάρια. Άρα, επαρκής νεφρική οξυγόνωση επιτυγχάνεται όταν υπάρχει ισορροπία μεταξύ παροχής οξυγόνου στη ΜΚ και κατανάλωσης οξυγόνου για την επαναρρόφηση ηλεκτρολυτών.¹²

Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ο βασικός ρυθμιστής της νεφρικής οξυγόνωσης και της νεφρικής ΜΚ είναι

το σύστημα NO.^{13,14} Η ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS) προλαμβάνει την αγγειακή δυσλειτουργία μέσω της δράσης της δράσης του NO στον αγγειακό τόνο (αγγειοδιαστολή), στην αγγειακή ανάπτυξη (αντιαιζητική δράση), στην αιμόσταση (αναστολή συγκόλλησης και συσώρευσης αιμοπεταλίων) και στη φλεγμονή (αναστολή προσκόλλησης λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα).¹⁵

4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ ΣΤΗ ΒΛΑΒΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η ONB ισχαιμικής αιτιολογίας οφείλεται σε σημαντικό βαθμό στη μείωση της νεφρικής αιματικής ροής. Ωστόσο, η νεφρική υποξία που προκαλείται δεν είναι ανάλογη μόνο του βαθμού μείωσης της αιματικής ροής, αλλά σχετίζεται τόσο με το συστηματικό αίτιο της βλάβης³ όσο και με επιπρόσθετα εγγενή νεφρικά αίτια. Ο βαθμός συμμετοχής καθενός από αυτούς τους παράγοντες στην ONB ποικίλλει ανάλογα με τη φύση της βλάβης.^{16–18} Για παράδειγμα, πειράματα σε κουνέλια έδειξαν ότι ένα από τα κλασικά προνεφρικά αίτια της ONB, η σύσπαση της νεφρικής αρτηρίας, μείωσε ελάχιστα την οξυγόνωση της νεφρικής ΜΚ. Αντίθετα, η πρόκληση σηπτικής ONB σε πειραματόζωα –με την έγχυση τοξίνης– οδήγησε σε σημαντική μείωση της οξυγόνωσης της νεφρικής ΜΚ, παρ' όλο που η μείωση της νεφρικής αιμάτωσης ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη της σύσπασης της νεφρικής αρτηρίας.¹⁹ Μελέτες της ΜΚ σκελετικών μυών σε σηπτικούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς καταλήγουν σε όμοια συμπεράσματα: Η σήψη οδηγεί σε μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου στους σκελετικούς μυς.²⁰

Η ανεπαρκής νεφρική αιματική ροή –γνωστή ως φαινόμενο “no-reflow”– μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και μετά από καταστάσεις ισχαιμίας και επαναιμάτωσης.¹² Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης και της απόφραξης των σπειραματικών και των περισωληναριακών τριχοειδών. Αρχικά, παρατηρείται αγγειακή βλάβη λόγω ρήξης των ενδοθηλιακών κυτταρικών συμβολών και των αλλαγών στο γλυκοκάλυκα ή στην ακτίνη του κυτταρικού σκελετού των ενδοθηλιακών κυττάρων. Συγχρόνως παρουσιάζονται διαταραχές του ηλεκτρικού μηχανισμού, ενεργοποιώντας την πήξη του αίματος μέσα στα αγγεία με σχηματισμό θρόμβων στη ΜΚ. Τέλος, διαταράσσεται η διαπερατότητα της ΜΚ και προκαλείται διάμεσο οίδημα.^{21,22}

Εκτός όμως από τις μορφολογικές, σημειώνονται και λειτουργικές μεταβολές στη ΜΚ, επιδεινώνοντας τη μειωμένη μεταφορά οξυγόνου στη φλοιομυελική συμβολή. Το ενδοθηλιακό δυσλειτουργεί λόγω διαταραχών στην ισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών [ενδοθηλιογενής αγγειοχαλαρωτικός παράγοντας ή οξειδιο του αζώτου

(EDRF-NO), ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF), προστακυκλίνη (PGI₂)] και αγγειοσπαστικών ουσιών [ενδοθηλίνη-1 (ET-1), θρομβοξάνη A₂ (TXA₂), προσταγλανδίνη H₂ (P_gH₂), αγγειοτασίνη (AT-II)].²³ Επί πλέον, χάνει την ικανότητά του να ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο, την αγγειακή διαπερατότητα, την αιμάτωση και τη φλεγμονή, επιδρώντας αρνητικά στη νεφρική λειτουργία.²

Τέλος, οι αλλαγές στη МК δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται μόνον ως βλαβερές καταστάσεις, αλλά και ως προσαρμοστικοί ή προστατευτικοί μηχανισμοί. Σε αρχικά στάδια ONB, η θρόμβωση της МК εμποδίζει τη μετακίνηση των βακτηρίων και την επέκταση της φλεγμονής από τους ιστούς στην αιματική κυκλοφορία, ενώ μετά από μία συνεδρία κλασικής αιμοκάθαρσης οι οξείες μεταβολές στη МК σχετίζονται με τη βελτίωση της κατανάλωσης οξυγόνου στους σκελετικούς μύς στους ιστούς.²⁴

5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗ ΒΛΑΒΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η ενεργοποίηση των παραγόντων της φλεγμονής αποτελεί σημαντικό συστατικό στην πρόκληση και την εξάπλωση της ONB. Έχει διαπιστωθεί ότι η δυσλειτουργία της МК σχετίζεται με τη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της υποξίας, λόγω μείωσης της ροής της МК. Φαίνεται ότι κατά την ONB μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση, η ελάττωση της αγγειοποιητίνης 1 και η αύξηση του υαλουρονικού οξέος επιτείνουν τη διαπερατότητα και τη φλεγμονή της МК.²⁵ Η φλεγμονή επάγεται και ρυθμίζεται από σημαντικό αριθμό μεσολαβητών με τη συμμετοχή του ενδοθηλίου τόσο στη φλεγμονώδη όσο και στην ανοσιακή αντίδραση, που οδηγούν στη συγκόλληση των λευκοκυττάρων με τελικό αποτέλεσμα τη διήθηση των ιστών. Με την παραγωγή ειδικών μορίων, των σελεκτινών (E-, P-, L-σελεκτίνη), τα λευκοκύτταρα προσελκύονται από το ενδοθήλιο. Στη συνέχεια, με τη βοήθεια των μορίων προσκόλλησης –κυτταροκινών (IL1, IL6, IL8, MCP-1), ιντεγκρινών και VCAM, ICAM– επέρχεται ισχυρή προσκόλληση των λευκοκυττάρων στην ενδοθηλιακή επιφάνεια ή στον υποενδοθηλιακό χώρο.²⁶

Επί πλέον, η ενεργοποίηση των μορίων προσκόλλησης σχετίζεται με αλλοιώσεις του γλυκοκάλυκα της επιφάνειας των κυττάρων στο εσωτερικό του αυλού των τριχοειδών, επιδρώντας σημαντικά στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, τους μηχανισμούς πήξης, τη φλεγμονή και την αγγειακή διαπερατότητα.²⁷ Γενικότερα, πολλά από τα συστατικά της βασικής μεμβράνης των αγγείων έχουν την ικανότητα να προσκολλούν φλεγμονώδεις πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα, οι πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης ενώνονται με την L-σελεκτίνη των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων και με τη χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των ενεργοποιημένων μονοκυττάρων.²⁸

Άλλη ένδειξη ότι η ενεργοποίηση της φλεγμονής κατά την ενδοθηλιακή βλάβη διαταράσσει τη МК είναι το γεγονός ότι η αδρανοποίηση των μορίων προσκόλλησης αποτρέπει την ισχαιμική νεφρική βλάβη.²⁹ Για παράδειγμα, η καταστολή της Fractalkine –μιας χημειοτακτικής ουσίας που παράγεται από το ενδοθήλιο όταν υφίσταται βλάβη– φαίνεται να προστατεύει από ONB, κυρίως μέσω μείωσης των μακροφάγων.³⁰ Προς την ίδια κατεύθυνση δρα και η παρεμπόδιση προσκόλλησης των μονοκυττάρων στην ανιούσα μοίρα των ευθέων αγγείων του μυελού μετά από ισχαιμία μέσω της B7-anti CD28 οδού. Η συνέργεια του B7-1 φλεγμονώδους μεσολαβητή του ενδοθηλίου με το CD28 των αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων στη μυελώδη μοίρα αποτελεί ένα άλλο δείγμα της σημαντικής δράσης του ενδοθηλίου.³¹ Παρ' όλο που έχουν τεκμηριωθεί διηθήσεις ουδετεροφίλων σε πρώιμη φάση ONB και T-λεμφοκυττάρων σε μετέπειτα φάσεις ONB, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος τους στην ισχαιμική βλάβη. Πρόσφατες μελέτες συστήνουν τον προσδιορισμό μιας λιποκαλίνης των ουδετεροφίλων για την πρώιμη ανίχνευση της ONB (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL).^{32,33} Πρόκειται για μια πρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους που παράγεται από τα νεφρικά σωληνάκια, η τιμή της οποίας αυξάνεται δραματικά μέσα σε 2 ώρες από τη νεφρική προσβολή, τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα. Η συγκεκριμένη αύξηση συσχετίζεται θετικά με την πρόβλεψη εμφάνισης ONB, τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της ONB, καθώς και με την ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και τη θνητότητα.

Επιπρόσθετα, σημειώνεται ότι η αλληλεπίδραση του ενδοθηλίου με τα λευκοκύτταρα επηρεάζει αρνητικά το σπουδαιότερο και πλέον μελετημένο αγγειοδιασταλτικό μηχανισμό του ενδοθηλίου, το NO, καταλήγοντας στη βλάβη της МК με πολλαπλούς μηχανισμούς. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι η eNOS είναι καθοριστικής σημασίας για τη διατήρηση της νεφρικής παροχής οξυγόνου μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση, ενώ η επαγόμενη συνθετάση του NO (iNOS) καταστέλλει την παραγωγή της eNOS και συμβάλλει στο σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS).^{13,34} Κατ' αυτόν τον τρόπο, δημιουργείται αλληλεπίδραση του συστήματος NO με το οξειδωτικό stress που επιδεινώνει τη βλάβη στη МК και προκαλεί αύξηση των περαιτέρω νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων. Συγκεκριμένα, παρατηρείται ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας –άρα και της αγγειοδιασταλτικής δράσης– του NO κατά την ισχαιμία-επαναιμάτωση, ενώ προκαλείται κυτταρική βλάβη λόγω της παραγωγής ROS, όπως ο περοξυνιτρίτης.^{14,35} Είναι γνωστό ότι οι ROS έχουν άμεση τοξική δράση στα κύτταρα-στόχους. Καταλήγουν όχι μόνο σε βλάβες κυτταρικών μεμβρανών και συστατικών, αλλά και σε πλήρη απώλεια της κυτταρικής βιωσιμότητας (νέκρωση ή απόπτωση),

με άμεσο αποτέλεσμα τη βλάβη στο ενδοθήλιο και στην αντιδραστικότητά του.³⁴

Τέλος, σε πειραματόζωα έχει περιγραφεί η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στα περισώληναριακά τριχοειδή. Σε καταστάσεις ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, το συμπλήρωμα ενισχύει την αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων και ενδοθηλίου με αποτέλεσμα τη συσώρευση ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο.³⁶

6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Θεωρητικά, αρκετοί από τους παράγοντες που βελτιώνουν τη νεφρική МК κατά την ONB ενδεχομένως να αποτελέσουν θεραπευτικά μέτρα. Όμως, στην κλινική πράξη κανένας δεν αποδείχθηκε αποτελεσματικός, γιατί η έγκαιρη διάγνωση της ONB είναι δύσκολη, ενώ τα εργαλεία που εκτιμούν τη МК [π.χ. ροομετρία με laser Doppler, “orthogonal polarization spectral imaging” (ops), εγγύς του υπερύθρου φωτός φασματομετρία (NIRS)] δεν έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο της ONB.³⁸ Προς αυτή την κατεύθυνση θα συμβάλει η χρήση νέων, περισσότερο ευαίσθητων και εξειδικευμένων βιοδεικτών,³⁹ καθώς και νέων απεικονιστικών τεχνικών.³⁸ Εκτεταμένη έρευνα διεξάγεται σχετικά με τους νέους βιοδείκτες NGAL και KIM-1 (kidney injury molecule 1).⁴⁰ Η άνοδος των τιμών τους πρώιμα κατά την ONB υπόσχεται πολλά. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί η συσχέτισή τους με τις διαταραχές της МК.

Το πρώτο βήμα για τη βελτίωση της МК είναι η εξασφάλιση επαρκούς νεφρικής παροχής οξυγόνου με τη διόρθωση του ενδαγγειακού όγκου. Η χορήγηση υγρών, οι μεταγγίσεις αίματος και η διατήρηση κατάλληλης νεφρικής πίεσης αιμάτωσης αποτελούν τα μέτρα πρώτης γραμμής. Δυστυχώς, σε αντίθεση με την καρδιακή παροχή, δεν υπάρχει ανάλογη αξιόπιστη δοκιμασία για τον προσδιορισμό της νεφρικής αιματικής ροής και την ανταπόκρισή της στη χορήγηση υγρών ή αγγειοσυσπαστικών. Πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκε η μαγνητική τομογραφία αντίθετης φάσης με συντονισμένες ακολουθίες (ciné phase contrast-magnetic resonance imaging, CPC-MRI) για την ποσοτική εκτίμηση της νεφρικής αιματικής ροής σε σηπτικούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ONB.⁴¹ Ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν και άλλες μελέτες για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Επί πλέον, η ελαττωμένη νεφρική οξυγόνωση λόγω αναιμίας επιδεινώνει τη νεφρική βλάβη και αποκαθίσταται δύσκολα με τις μεταγγίσεις. Οι αποθηκευμένες μονάδες αίματος, με τη χαμηλή περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης –λόγω έλλειψης της 2,3-διφωσφογλυκεράσης– φαίνεται να μη βελτιώνουν την ιστική οξυγόνωση και δεν προλαμβάνουν τη βλάβη των

οργάνων που ισχαιμούν.⁴² Ενδεχομένως, οι νεότερες μέθοδοι συντήρησης αίματος να έχουν καλύτερα αποτελέσματα.

Παράλληλα, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που δρουν στο επίπεδο της МК μπορεί να βελτιώσει την ισχαιμική αγγειακή βλάβη και να εμποδίσει την ONB. Ως τέτοια έχουν χρησιμοποιηθεί οι στατίνες, η ερυθροποιητίνη, τα ανοσοκατασταλτικά και η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC, μια φυσιολογική κυκλοφορούσα αντιπηκτική ουσία που εξαρτάται από τη βιταμίνη Κ).^{43,44} Τα δύο πρώτα προϊόντα, χάρη στις πλειοτροπικές τους δράσεις, ενισχύουν τη δράση της eNOS, βελτιώνουν την αγγειακή διαπερατότητα και κατά συνέπεια τη МК. Τα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. μυκοφαινολικό οξύ) καταστέλλουν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων, ενώ η APC τη χημειοταξία και τις αλληλεπιδράσεις των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο. Η APC θεωρείται η πλέον υποσχόμενη ουσία για τη βελτίωση της МК, επειδή σε πειραματόζωα άσκησε προστατευτική δράση σε σηπτική ONB. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη, η APC δεν βελτίωσε την ολιγουρική ONB παρ’ όλο που αύξησε την επιβίωση και επιτάχυνε την ανάρρωση των σηπτικών βαρέως πασχόντων ασθενών από την καρδιαγγειακή και την αναπνευστική βλάβη.⁴⁴

Επιπρόσθετα, άλλες ουσίες που δοκιμάστηκαν σε πειραματόζωα, με θετικά αποτελέσματα στην αποκατάσταση της ONB μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση, είναι η L-NIL [L-N(6)-(1-iminoethyl) lysine hydrochloride] και η κεφραδίνη.⁴⁵ Η πρώτη ουσία αποτελεί έναν εκλεκτικό iNOS αναστολέα που αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου σε επίπεδο МК, ενώ η δεύτερη χρησιμοποιείται ήδη για τη θεραπεία δηγμάτων φιδιών, γυροειδούς αλωπεκίας και λευκοπενίας μετά από ακτινοθεραπεία.

Επί πλέον, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα ασκούν νεφροπροστασία μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση. Αρκετές μελέτες υπό εξέλιξη ασχολούνται με το εν λόγω θέμα, αφού αυτά τα κύτταρα προκαλούν αγγειακή αναδιαμόρφωση όλων των οργάνων που βρίσκονται σε κατάσταση ισχαιμίας, με τελικό αποτέλεσμα την αποκατάσταση του ενδοθηλίου.^{46,47} Προς την κατεύθυνση της απενεργοποίησης της φλεγμονής και επομένως της βελτίωσης της ONB συμβάλλουν και οι βιολογικοί ανασταλτές, όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα για τον TGF-β, που ερευνώνται.⁴⁸

Τέλος, οι γνωστές κατηγορίες φαρμάκων με δράσεις τη νεφρική αγγειοδιαστολή (π.χ. ντοπαμίνη, φενολδοπάμη, ανταγωνιστές αδενোসίνης, αναστολείς των υποδοχέων ενδοθηλίνης) και τη μείωση της νεφρικής κατανάλωσης οξυγόνου (π.χ. διουρητικά της αγκύλης) δεν αποδείχθηκε να βελτιώνουν το βαθμό της νεφρικής βλάβης.⁴⁹

7. Η ΑΞΙΑ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η εύρεση και η χρησιμοποίηση δεικτών πρώιμης και έγκαιρης διάγνωσης της ONB είναι επιτακτική και επιβεβλημένη. Έχοντας διαγνώσει πρώιμα τη νεφρική βλάβη παρέχεται η δυνατότητα ταχείας και αποτελεσματικής αντιμετώπισης. Ο ιδανικός βιολογικός δείκτης είναι αυτός που θέτει έγκαιρα τη διάγνωση, καθορίζει το αίτιο της βλάβης και την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης, προδικάζει τη σοβαρότητα της νόσου και τη θνητότητα, ενώ είναι απλός και οικονομικός στη χρήση του. Κάτι τέτοιο δεν έχει καταστεί ακόμη εφικτό, ωστόσο με τη χρήση του NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) και της cystatin-C γίνονται ενέργειες προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. Ενδεχομένως, με τη χρησιμοποίηση συνδυασμού δεικτών να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα.

7.1. NGAL

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 25 kDa που ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των λιποκαλινών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγεται σε μικρές ποσότητες σε διάφορους ιστούς, όπως νεφρούς, πνεύμονες, στόμαχο, κόλον. Ρυθμίζει τη λειτουργία των τοπικών διαύλων σιδήρου και δρα ως παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης των νεφρικών επιθηλιακών κυττάρων. Εκφράζεται σε αυξημένες ποσότητες επί τραυματισμένων επιθηλίων και ιδιαίτερα στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Αποτελεί προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης ONB οφειλόμενης σε ισχαιμία, χρήση σκιαγραφικών και σήψη. Οι τιμές του NGAL αυξάνονται 1–3 ημέρες νωρίτερα από τις τιμές της κρεατινίνης. Πιο συγκεκριμένα, σε πρώιμα στάδια οξείας βλάβης η αύξηση του NGAL προέρχεται από δύο διαφορετικές δεξαμενές, από τη συστηματική κυκλοφορία και τοπικά από τους νεφρούς. Σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) με εγκατεστημένη νεφρική βλάβη έχει διαπιστωθεί 100πλάσια αύξηση του NGAL στα ούρα και 10πλάσια αύξηση στο πλάσμα.⁵⁰ Επί πλέον, σε βιοπτικό υλικό στους συγκεκριμένους ασθενείς βρέθηκε σημαντική συσσώρευση σεσημασμένου NGAL σε ποσοστό >50% των σωληναρίων. Συνεπώς, το NGAL αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη εγκατεστημένης οξείας νεφρικής βλάβης.

Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα σε ειδικές ομάδες ασθενών, όπως παιδιά⁵¹ και ενήλικες,⁵² που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε ασθενείς με επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρού, καθώς και σε νεαρούς ασθενείς με ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο. Σε όσους ανέπτυξαν ONB, οι τιμές NGAL πλάσματος και ούρων ήταν σαφώς

αυξημένες εντός 2–6 ωρών από την επέμβασή τους. Οι τιμές κρεατινίνης αυξήθηκαν 1–3 ημέρες αργότερα. Επομένως, οι μετρήσεις NGAL πλάσματος και ούρων αποτελούν και προγνωστικό δείκτη εγκατάστασης ONB. Μάλιστα, οι αυξημένες τιμές NGAL στις 2 ώρες από την έναρξη της βλάβης συνδέονται με τη βαρύτητα της βλάβης, ενώ τα αυξημένα επίπεδα στις 12 ώρες σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα.

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση του NGAL, όπως σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, νεοπλασίες και σε σύνδρομο SIRS (systemic inflammatory response syndrome), όπου υπάρχουν ήδη αυξημένες τιμές στο πλάσμα. Επίσης, σε λοιμώξεις του ουροποιητικού αυξάνονται οι τιμές NGAL ούρων. Αναμφισβήτητα, όμως, σε ONB η αύξηση του NGAL είναι σημαντικά μεγαλύτερη.

7.2. Cystatin C

Η cystatin C, μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη 13 kDa, ανήκει στην υπεροικογένεια των συστατινών με δράση αναστολέα πρωτεάσης κυστεΐνης. Παράγεται από όλα τα εμπύρνα κύτταρα του οργανισμού. Διηθείται από το σπείραμα, απορροφάται και καταβολίζεται πλήρως στα κύτταρα των εγγύς ουροφόρων σωληναρίων χωρίς να επανεκκρίνεται, έτσι ώστε υπό φυσιολογικές συνθήκες να βρίσκεται σε ελάχιστες ποσότητες στα ούρα. Βάσει αυτών των ιδιοτήτων, οι αυξημένες τιμές cystatin C στο πλάσμα μπορεί να θεωρηθούν ως δείκτης σπειραματικής λειτουργίας, ενώ στα ούρα ως δείκτης εγγύς σωληναριακής βλάβης και διάμεσης νόσου. Επί πλέον, οι τιμές δεν επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, αλλά πιθανόν να αυξάνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Μελέτες σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς απέδειξαν ότι τα επίπεδα cystatin C στο πλάσμα αντικατοπτρίζουν πιο αξιόπιστα από την κρεατινίνη το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ενώ οι αυξημένες τιμές cystatin C μπορεί να βοηθήσουν στην πρώιμη διάγνωση σωληναριακής ONB.⁵³ Ακόμη περισσότερο, πρώιμη και επίμονη αύξηση της cystatin C των ούρων συνδέεται όχι μόνο με την ανάπτυξη αλλά και με τη βαρύτητα της ONB. Αν και οι διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, καθώς και η εξωγενής χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών, μπορεί να επηρεάσουν τις τιμές cystatin C, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ δεν υπάρχει αξιολογή μεταβολή των τιμών της. Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός της cystatin C στα ούρα αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη πρώιμης διάγνωσης ONB.

7.3. KIM-1 (kidney injury molecule 1)

Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία

υπερπαράγεται στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων μετά από οξεία βλάβη ισχαιμικής ή νεφροτοξικής αιτιολογίας.⁵⁴ Σε γνωστή ONB, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης KIM-1 σε υλικό βιοψίας από εγγύς σωληνάκια, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στα ούρα διαφοροδιαγνώσκουν την ισχαιμικής αιτιολογίας βλάβη από την προνεφρική και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.⁵⁵ Σε ασθενείς όπου η νεφρική βλάβη τους προκλήθηκε από λήψη σκιαγραφικών ουσιών δεν παρατηρείται αύξηση των τιμών της. Αλλά και ως προγνωστικός δείκτης, η KIM-1 αποδείχθηκε αρκετά αποτελεσματική στη διάγνωση οξείας βλάβης, καθώς τα επίπεδά της είναι αυξημένα στα ούρα στους μισούς ασθενείς εντός δύο ωρών από την έναρξη της βλάβης και στο σύνολο των ασθενών στις 24 ώρες.

Ένα πλεονέκτημα στη χρήση της KIM-1 ως προγνωστικού δείκτη αφορά στο γεγονός ότι η παραγωγή της οφείλεται μόνο στον προσβεβλημένο νεφρό και δεν παράγεται καθόλου από τη συστηματική κυκλοφορία. Επίσης, είναι ειδικός δείκτης για ισχαιμική και νεφροτοξική ONB, ενώ δεν μεταβάλλεται από λοιμώξεις του ουροποιητικού και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αντίθετα, οι τιμές της επηρεάζονται από νεφροτοξικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, γενταμικίνη, ιώδιο, χρώμιο κ.ά.) και από φλεγμονώδη και ινώδη νοσήματα. Με βάση τα παραπάνω, η πρωτεΐνη KIM-1 εμφανίζεται ως ένας ακόμη διαγνωστικός δείκτης.

7.4. IL-18 (interleukin 18)

Η ιντερλευκίνη 18 είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται και αποδομείται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και ανιχνεύεται εύκολα στα ούρα σε ONB ισχαιμικής αιτιολογίας. Όπως και με τους προηγούμενους δείκτες, σε εγκατεστημένη ONB τα επίπεδα IL-18 είναι σημαντικά αυξημένα στα ούρα.⁵⁶ Οι τιμές της δεν αυξάνονται σε λοιμώξεις ουροποιητικού, χρόνια νεφρική νόσο και σε προνεφρική αζωθαιμία. Η IL-18 σε ασθενείς της ΜΕΘ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρώιμης έναρξης νεφρικής βλάβης καθώς αυξάνεται τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από την άνοδο της κρεατινίνης. Σε μελέτη ομάδας καρδιοχειρουργικών ασθενών που ανέπτυξαν ONB, η IL-18 ήταν ήδη αυξημένη 6 ώρες μετά από την επέμβαση, με μέγιστη τιμή στις 12 ώρες. Επί πλέον, πρώιμα αυξημένες τιμές IL-18 στα ούρα συνδέονται με τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης και με τη θνητότητα. Επομένως, και η IL-18 μπορεί να αποδειχθεί ένας δείκτης έγκαιρης διάγνωσης ONB. Το γεγονός ότι οι τιμές της αυξάνονται σε ενδοτοξαιμία-σήψη, σε ανοσολογικά νοσήματα και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις θέτει κάποιους περιορισμούς στη χρήση της.

7.5. L-FABP (liver fatty acid binding protein)

Είναι μια πρωτεΐνη 14 kDa, που παράγεται κυρίως στα εγγύς και στα ευθέα σωληνάκια του νεφρού και σε μικρότερο βαθμό από το ήπαρ. Αρχικά, διαπιστώθηκε ότι οι τιμές της στα ούρα αυξάνονταν αξιοσημείωτα και αρκετά πρωιμότερα από τις τιμές κρεατινίνης σε ασθενείς που ανέπτυξαν ONB μετά από χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. Στη συνέχεια, σε ομάδα καρδιοχειρουργημένων παιδιών που ανέπτυξαν ONB, αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα L-FABP στα ούρα ήταν αυξημένα στις 4 ώρες μετά από την επέμβαση.⁵⁷ Πιθανόν λοιπόν να μπορεί στο μέλλον να αποτελέσει έναν ακόμη δείκτη πρώιμης έναρξης ONB. Ωστόσο, η χρήση της περιορίζεται καθώς οι τιμές της αυξάνονται σε πρώιμα στάδια διαβητικής νεφροπάθειας, σε πολυκυστική νόσο των νεφρών, σε ιδιοπαθή σπειραματοσκλήρυνση και από τις τιμές του ηπατικού κλάσματος της L-FABP.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ–ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Οι αλλαγές στη ΜΚ θεωρούνται καθοριστικές για την έναρξη και την ανάπτυξη της ONB. Φαίνεται ότι εμφανίζονται λίγα λεπτά μετά από την επίδραση της αρχικής αιτίας της ONB, για να καταλήξουν στη μείωση της πυκνότητας των περισωληναριακών τριχοειδών μήνες αργότερα.⁵⁸ Οι διαταραχές στη ΜΚ ενεργοποιούν πολύπλοκες διαδικασίες φλεγμονής, ενδοθηλιακής βλάβης, οξειδωτικού stress και ROS, προκαλώντας τοπική νεφρική υποξία και βλάβη.

Όσο αποσαφηνίζονται οι μηχανισμοί της ONB, διαφαίνεται εντονότερα η ανάγκη αντιμετώπισής της με την εφαρμογή κατάλληλης «δέσμης» μέτρων, με εξατομικευμένες παραμέτρους για κάθε ασθενή. Η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της ΜΚ σε συνδυασμό με τους νέους βιοδείκτες θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην εύρεση νέων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας της ONB. Η κλινική και η εργαστηριακή έρευνα σχετικά με το NGAL, τη cystatin C, την KIM-1, την IL-18 και το L-FABP σύντομα θα επιφέρει σημαντικά συμπεράσματα. Επί πλέον, η μελέτη της άρδευσης και της οξυγόνωσης όχι μόνο της νεφρικής ΜΚ, αλλά και των άλλων διαμερισμάτων της ΜΚ που αντανακλούν διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, παρά την κλίση του ασθενούς θα προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την ONB. Ιδιαίτερα στους ασθενείς των ΜΕΘ, όπου η εμφάνιση ONB είναι πολυπαραγοντική (μπορεί να συνυπάρχει σήψη, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, πολυφαρμακία, χρήση σκιαγραφικών ουσιών), οι ιατροί οφείλουν να είναι σε εγρήγορση για την έγκαιρη διάγνωση και την αντιμετώπισή της.

ABSTRACT

The renal microcirculation and biomarkers in acute kidney injury of ICU patients

C. PIPILI,¹ E. GRAPSA,¹ K. SAKELLARIDIS,² M. PARISI,² S. NANAS²

¹Department of Nephrology, "Aretaieion" University Hospital, Athens, ²First Department of Critical Care, "Evangelismos" General Hospital of Athens, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):307–316

Acute kidney injury is related with a high mortality rate in hospitalized and critically ill patients. The need for immediate recognition and management of acute kidney injury highlights the importance of the underlying pathophysiological mechanisms understanding as well as of early diagnosis. The role of the renal microcirculation in acute kidney injury through the interlinked occurrence of renal hypoxia and activation of inflammatory pathways is well documented. Endothelial damage and disruption of the balance between nitric oxide (NO) and reactive oxygen species result in deterioration of renal hypoxia at the microcirculatory level. The assessment and imaging of the renal microcirculation could provide useful information about the pathophysiology of acute kidney injury; microcirculatory changes are described in both the initiation and expansion of tubular injury. Preventive and therapeutic measures should be based on the early recognition of kidney damage and restoration of the balance between kidney oxygenation, endothelium, NO and reactive oxygen species. This is a review of the role of the microcirculation in the development and extension of acute kidney injury in relation with renal hypoxia and activation of the inflammatory pathways, and of the new biomarkers used for early diagnosis and prognosis of acute kidney injury.

Key words: Acute kidney injury, Biomarkers, Endothelium, Hypoxia, Nitric oxide, Renal microcirculation

Βιβλιογραφία

- COLPAERT K, HOSTE EA. Acute kidney injury in burns: A story of volume and inflammation. *Crit Care* 2008, 12:192
- MOLITORIS BA, SUTTON TA. Endothelial injury and dysfunction: Role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004, 66:496–499
- HOSTE EA, KELLUM JA, KATZ NM, ROSNER MH, HAASE M, RONCO C. Epidemiology of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2010, 165:1–8
- McCLELLAN WM. Variations in mortality among hospitalizations for acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2010, 21:728–731
- BONVENTRE JV. Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002, 11:43–48
- BASILE DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: Implications for acute and chronic function. *Kidney Int* 2007, 72:151–156
- ISHIBE S, KARIHALOO A, MA H, ZHANG J, MARLIER A, MITOBE M ET AL. Met and the epidermal growth factor receptor act cooperatively to regulate final nephron number and maintain collecting duct morphology. *Development* 2009, 136:337–345
- EVANS RG, GARDINER BS, SMITH DW, O'CONNOR PM. Intrarenal oxygenation: Unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008, 295:F1259–F1270
- JOHANNES T, MIK EG, INCE C. Dual-wavelength phosphorimetry for determination of cortical and subcortical microvascular oxygenation in rat kidney. *J Appl Physiol* 2006, 100:1301–1310
- MOLITORIS BA, SANDOVAL RM. Multiphoton imaging techniques in acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2010, 165:46–53
- LEONG CL, ANDERSON WP, O'CONNOR PM, EVANS RG. Evidence that renal arterial-venous oxygen shunting contributes to dynamic regulation of renal oxygenation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 292:F1726–F1733
- YAMAMOTO T, TADA T, BRODSKY SV, TANAKA H, NOIRI E, KAJIYA F ET AL. Intravital videomicroscopy of peritubular capillaries in renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002, 282:F1150–F1155
- LEGRAND M, ALMAC E, MIK EG, JOHANNES T, KANDIL A, BEZEMER R ET AL. L-NIL prevents microvascular hypoxia and increase of renal oxygen consumption after ischemia-reperfusion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009, 296:F1109–F1117
- ARAUJO M, WELCH WJ. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006, 15:72–77
- GUAN Z, GOBÉ G, WILLGOSS D, ENDRE ZH. Renal endothelial dysfunction and impaired autoregulation after ischemia-reperfusion injury result from excess nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006, 291:F619–F628
- LEGRAND M, MIK EG, JOHANNES T, PAYEN D, INCE C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 2008, 14:502–516
- MILORADOVIĆ Z, JERKIĆ M, JOVOVIĆ D, MIHAILOVIĆ-STANOJEVIĆ N, MILANOVIĆ JG, STOSIĆ G ET AL. Bosentan and losartan ameliorate acute renal failure associated with mild but not strong NO blockade. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22:2476–2484
- GULMEN S, KIRIS I, NARIN C, CEYLAN BG, MERMI B, SUTCU R ET AL. Tezosentan reduces the renal injury induced by abdominal aortic ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res* 2009, 157:e7–e13

19. JOHANNES T, MIK EG, INCE C. Nonresuscitated endotoxemia induces microcirculatory hypoxic areas in the renal cortex in the rat. *Shock* 2009, 31:97–103
20. NANAS S, GEROVASIL I V, RENIERIS P, ANGELOPOULOS E, PORIAZI M, KRITIKOS K ET AL. Non-invasive assessment of the microcirculation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2009, 37:733–739
21. SCHMITZ V, SCHASER KD, OLSCHESKI P, NEUHAUS P, PUHL G. *In vivo* visualization of early microcirculatory changes following ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation. *Eur Surg Res* 2008, 40:19–25
22. SUTTON TA, MANG HE, CAMPOS SB, SANDOVAL RM, YODER MC, MOLLITORIS BA. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, 285:F191–F198
23. PIPILI C, GRAPSA I, TRIPODAKI E, KRAVARI M, PARISI M, VOURLIOTOU A ET AL. Acute effect of hemodialysis on microcirculation assessed by near-infrared spectroscopy. Presentation at XLVII ERA-EDTA Congress and IIDGFN Congress, Munich, Germany, 2010
24. BONVENTRE JV, WEINBERG JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2199–2210
25. TASANARONG A, KHOSITSETH S, THITIARCHAKUL S. The mechanism of increased vascular permeability in renal ischemic reperfusion injury: Potential role of angiopoietin-1 and hyaluronan. *J Med Assoc Thai* 2009, 92:1150–1158
26. JANG HR, RABB H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol* 2009, 130:41–50
27. SUTTON TA. Alteration of microvascular permeability in acute kidney injury. *Microvasc Res* 2009, 77:4–7
28. CELIE JW, RUTJES NW, KEUNING ED, SOININEN R, HELJASVAARA R, PIHLAJANIEMI T ET AL. Subendothelial heparan sulfate proteoglycans become major L-selectin and monocyte chemoattractant protein-1 ligands upon renal ischemia/reperfusion. *Am J Pathol* 2007, 170:1865–1878
29. JAYLE C, MILINKEVITCH S, FAVREAU F, DOUCET C, RICHER JP, DERETZ S ET AL. Protective role of selectin ligand inhibition in a large animal model of kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int* 2006, 69:1749–1755
30. OH DJ, DURSUN B, HE Z, LU L, HOKE TS, LJUBANOVIC D ET AL. Fractalkine receptor (CX3CR1) inhibition is protective against ischemic acute renal failure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008, 294:F264–F271
31. DE GREEF KE, YSEBAERT DK, DAUWE S, PERSY V, VERCAUTEREN SR, MEY D ET AL. Anti-B7-1 blocks mononuclear cell adherence in vasa recta after ischemia. *Kidney Int* 2001, 60:1415–1427
32. THURMAN JM. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin Immunol* 2007, 123:7–13
33. GOLDSTEIN SL, CHAWLA LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5:943–949
34. RUBIO-GAYOSSO I, PLATTS SH, DULING BR. Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 290:H2247–H2256
35. MYERS SI, WANG L, LIU F, BARTULA LL. Oxygen-radical regulation of renal blood flow following suprarenal aortic clamping. *J Vasc Surg* 2006, 43:577–586
36. BONVENTRE JV. Pathophysiology of AKI: Injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol* 2010, 165:9–17
37. CHVOJKA J, SYKORA R, KROUZECKY A, RADEJ J, VARNEROVA V, KARVUNIDIST ET AL. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care* 2008, 12:R164
38. NANAS S, GEROVASIL I V, DIMOPOULOS S, PIERRAKOS C, KOURTIDOU S, KALDARA E ET AL. Inotropic agents improve the peripheral microcirculation of patients with end-stage chronic heart failure. *J Card Fail* 2008, 14:400–406
39. DEVARAJAN P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010, 4:265–280
40. PROWLE JR, MOLAN MP, HORNSEY E, BELLOMO R. Ciné phase-contrast magnetic resonance imaging for the measurement of renal blood flow. *Contrib Nephrol* 2010, 165:329–336
41. JOHANNES T, MIK EG, NOHÉ B, UNERTL KE, INCE C. Acute decrease in renal microvascular PO₂ during acute normovolemic hemodilution. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 292:F796–F803
42. SONG YR, LEE T, YOU SJ, CHIN HJ, CHAE DW, LIM C ET AL. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A pilot study. *Am J Nephrol* 2009, 30:253–260
43. MACIAS WL, YAN SB, WILLIAMS MD, UM SL, SANDUSKY GE, BALLARD DW ET AL. New insights into the protein C pathway: Potential implications for the biological activities of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 2005, 9:S38–S45
44. GUPTA A, GERLITZ B, RICHARDSON MA, BULL C, BERG DT, SYED S ET AL. Distinct functions of activated protein C differentially attenuate acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:267–277
45. WU L, MAYEUX PR. Effects of the inducible nitric-oxide synthase inhibitor L-N(6)-(1-iminoethyl)-lysine on microcirculation and reactive nitrogen species generation in the kidney following lipopolysaccharide administration in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, 320:1061–1067
46. BECHERUCCI F, MAZZINGHI B, RONCONI E, PEIRED A, LAZZERI E, SAGRINATI C ET AL. The role of endothelial progenitor cells in acute kidney injury. *Blood Purif* 2009, 27:261–270
47. TÖGEL F, WEISS K, YANG Y, HU Z, ZHANG P, WESTENFELDER C. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 292:F1626–F1635
48. VAN DER VOORT PH, BOERMA EC, KOOPMANS M, ZANDBERG M, DE RUITER J, GERRITSEN RT ET AL. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double-blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009, 37:533–538
49. MEHTA RL, PASCUAL MT, SOROKO S, CHERTOW GM; PICARD STUDY GROUP. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002, 288:2547–2553
50. MORI K, LEE HT, RAPOPORT D, DREXLER IR, FOSTER K, YANG J ET AL. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005, 115:610–621
51. MISHRA J, DENT C, TARABISHI R, MITSNEFES MM, MA Q, KELLY C ET AL.

- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005, 365:1231–1238
52. WAGENER G, JAN M, KIM M, MORI K, BARASCH JM, SLADEN RN ET AL. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006, 105:485–491
53. 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
54. HAN WK, BAILLY V, ABICHANDANI R, THADHANI R, BONVENTRE JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002, 62:237–244
55. ICHIMURA T, HUNG CC, YANG SA, STEVENS JL, BONVENTRE JV. Kidney injury molecule-1: A tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004, 286:F552–F563
56. PARIKH CR, JANI A, MELNIKOVA VY, FAUBEL S, EDELSTEIN CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:405–414
57. PORTILLA D, DENT C, SUGAYA T, NAGOTHU KK, KUNDI I, MOORE P ET AL. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008, 73:465–472
58. BASILE DP, DONOHUE D, ROETHE K, OSBORN JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001, 281:F887–F899

Corresponding author:

S. Nanas, First Department of Critical Care, “Evangelismos” General Hospital of Athens, National and Kapodistrian University of Athens, 45–47 Ypsilantou street, GR-106 75 Athens, Greece
e-mail: a-icu@med.uoa.gr

.....