

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Οξεία νεφρική βλάβη σε κίρρωτικούς ασθενείς

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα ως προς την κατανόηση της παθογένειας της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) στην κίρρωση του ήπατος, ενώ έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα οι συσχετίσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στην πρόγνωση της υποκείμενης νόσου. Νέοι όροι έχουν εισαχθεί στην προσπάθεια να αναγνωριστούν ευκολότερα ακόμη και οι μικρότερες μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετονομάστηκε πρόσφατα σε ONB και ορίστηκε ως η αύξηση της κρεατινίνης >1,5 mg/dL ή και η μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης <40 mL/min. Τα συχνότερα αίτια της ONB στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι η προνεφρική αζωθαιμία, η οξεία σωληναριακή βλάβη και το ηπατονεφρικό σύνδρομο (λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια). Παρά τις προσπάθειες των τελευταίων ετών, η διαφορική διάγνωση της ONB παραμένει δύσκολη, δυσχεραίνοντας την εφαρμογή της έγκαιρης και κατάλληλης θεραπείας. Η προνεφρική αζωθαιμία αντιμετωπίζεται με αποκατάσταση του όγκου και αναστολή του εκλυτικού παράγοντα, η οξεία σωληναριακή βλάβη αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και εφ' όσον είναι αναγκαίο με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Η αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου (HNS) στηρίζεται στη χορήγηση μιδοδρίνης σε συνδυασμό με οκτρεοτίδιο ή λευκωματίνη και αγγειοσπαστικά, όπως τερλιπρεσίνη, βαζοπρεσίνη και νορεπινεφρίνη με σκοπό τη βελτίωση της ροής του αρτηριακού αίματος. Η αιμοκάθαρση ενδείκνυται για ασθενείς με κλινικά σημαντική περίσσεια όγκου υγρών και σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η τοποθέτηση διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής παράκαμψης μπορεί να συνδράμει σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η οριστική θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Τα τελευταία έτη, στην προσπάθεια της πρώιμης διάγνωσης της ONB, τόσο στον γενικό όσο και στον ειδικό πληθυσμό, όπως οι κίρρωτικοί ασθενείς, έχουν εισαχθεί νέοι βιοδείκτες, όπως η λιποκαλίνη, που σχετίζεται με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων, η συστατίνη C, το μόριο νεφρικής βλάβης 1, η ιντερλευκίνη-18 και η ηπατικού τύπου δεσμευτική πρωτεΐνη των λιπαρών οξέων. Οι εν λόγω δείκτες σε μελέτες που έχουν εκπονηθεί έως τώρα εμφανίζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη χρησιμότητά τους στη διάγνωση, στη διαφορική διάγνωση, στη θεραπευτική προσέγγιση, αλλά και στη διάρκεια θεραπείας της ONB.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρική δυσλειτουργία εμφανίζεται συχνά στον γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα σε ευπαθείς ομάδες, όπως οι κίρρωτικοί ασθενείς,<sup>1</sup> επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών.<sup>2</sup> Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια σχετικά πρόσφατα μετονομάστηκε σε οξεία νεφρική βλάβη (ONB) και ορίζεται ως η απότομη και εμμένουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που οδηγεί σε κατακράτηση αζωτούχων ουσιών (π.χ. ουρία, κρεατινίνη [Cr] κ.λπ.) και συνοδεύεται από μεταβολικές διαταραχές, αλλαγές στο

ισοζύγιο υγρών και επιπτώσεις σε πολλά όργανα και συστήματα.<sup>3</sup> Η επίπτωση της ONB ανέρχεται στο 1% των εισαγωγών στο νοσοκομείο, στο 2–5% των νοσηλευομένων ασθενών, στο 25–30% των νοσηλευομένων στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και σε >50% στους ασθενείς με σήψη.<sup>4</sup> Η ONB συσχετίζεται με πολύ υψηλή θνητότητα, γεγονός που οφείλεται στην αλλαγή των χαρακτηριστικών των νοσηλευομένων ασθενών (ηλικιωμένοι ασθενείς με συνυπάρχουσες νοσηρότητες και πολλούς συν-παράγοντες κινδύνου, βαριές επεμβάσεις, επιθετικές θεραπείες, ευχέρεια νοσηλείας σε ΜΕΘ και συχνές διαγνωστικές εξετάσεις).

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(1):22–38  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(1):22–38

Σ. Παπαδάκη,  
Σ.Π. Ντουράκης

Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική  
Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Ιπποκράτειο», Αθήνα

Acute kidney injury in patients  
with cirrhosis of the liver

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Επιλοκές κίρρωσης ήπατος  
Ζελατινάση των ουδετεροφίλων  
Ηπατικού τύπου δεσμευτική πρωτεΐνη  
των λιπαρών οξέων  
Ηπατονεφρικό σύνδρομο  
Ιντερλευκίνη-18  
Μόριο νεφρικής βλάβης 1  
Οξεία νεφρική βλάβη  
Συστατίνη C

Υποβλήθηκε 26.7.2015

Εγκρίθηκε 2.8.2015

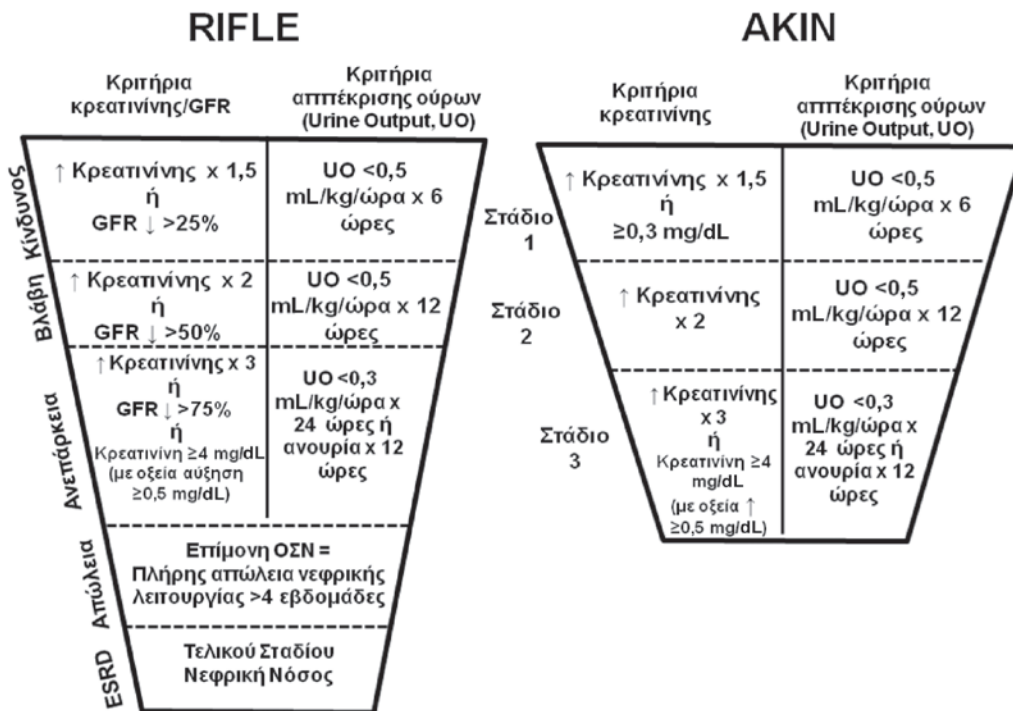
Η πρόγνωση-θνητότητα καθορίζεται από το υποκείμενο νόσημα και όχι από αυτή καθ' εαυτή την ONB, ενώ σημαντικό είναι να διευκρινιστεί ότι οι ασθενείς καταλήγουν με ONB, και όχι από την ONB.<sup>5,6</sup> Στο 75–80% των περιπτώσεων ONB τα αίτια είναι ιατρογενή και προβλέψιμα. Από αυτά, 15–20% οφείλονται σε υπόταση/υποογκαιμία, 10–15% σε καρδιογενή καταπληξία, 20% σε φαρμακευτικά προϊόντα, 20–25% σε λοιμώξεις/σήψη, 1–2% σε αιμόλυση-ραβδομύλυση και 1–3% σε εμβολή από κρυστάλλους χοληστερόλης. Στον αντίποδα, στα μη προβλέψιμα αίτια ONB (20–25% του συνόλου) συγκαταλέγονται τα αποφρακτικά αίτια (5–10%) και τα νεφροπαρεχυματικά (10–15%).<sup>7</sup>

**2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ**

Ως ONB ορίστηκε η αύξηση της Cr >1,5 mg/dL ή και η μείωση της κάθαρσης της Cr <40 mL/min. Η σταδιοποίηση μέχρι πρότινος γινόταν σύμφωνα με την κατά RIFLE (risk-injury-failure-loss-end-stage kidney)<sup>8</sup> ταξινόμηση. Η εν λόγω ταξινόμηση είχε προταθεί από την ομάδα εργασίας της πρωτοβουλίας για την ποιότητα της επείγουσας κάθαρσης (acute dialysis quality initiative, ADQI).<sup>9</sup> Σταδιακά, η ταξινόμηση κατά RIFLE τροποποιήθηκε από την ομάδα της ONB (acute kidney injury network, AKIN) και μετονομάστηκε σε κριτήρια AKIN. Σύμφωνα με αυτά, η ONB διακρίνεται

σε στάδια ανάλογα με την αύξηση της Cr ή τη μείωση της διούρησης. Στο στάδιο 1, υφίσταται αύξηση της Cr κατά 1,5 φορά ή αύξηση κατά 0,3 mg/dL της βασικής τιμής Cr ή μείωση του ρυθμού διούρησης <0,5 mL/kg/ώρα σε 6 ώρες. Στο στάδιο 2, υπάρχει αύξηση της Cr κατά 2 φορές της βασικής τιμής ή ρυθμός διούρησης <0,5 mL/kg/ώρα σε 12 ώρες. Στο στάδιο 3, υπάρχει αύξηση της Cr κατά 3 φορές της βασικής τιμής ή Cr >4 mg/dL ή ρυθμός διούρησης <0,3 mL/kg/ώρα σε 24 ώρες ή ανουρία για >12 ώρες (εικ. 1).

Η ONB τις περισσότερες φορές είναι ανατάξιμο σύνδρομο. Γι' αυτό, η πρόληψη και η αντιμετώπισή της έχει ιδιαίτερη σημασία. Η εκτίμηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR), επί του παρόντος, αποτελεί τον καλύτερο κλινικό δείκτη εκτίμησης της λειτουργικής νεφρικής μάζας –αν και δεν υπάρχει ακριβής και απόλυτη συσχέτιση– και της διηθητικής ικανότητας του νεφρού, χωρίς όμως να παρέχει πληροφορίες για τη φύση της υποκείμενης νεφρικής νόσου. Χρησιμοποιείται για τη διαπίστωση της ύπαρξης, την εκτίμηση της βαρύτητας, την παρακολούθηση της πορείας και της εξέλιξης μιας υποκείμενης νεφρικής νόσου, ενώ συμβάλλει και στον καθορισμό του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος φαρμακευτικών προϊόντων ανάλογα με τη νεφρική απέκκρισή τους. Ο GFR φυσιολογικά κυμαίνεται στα 120–130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> στους άνδρες και στα 100–110 mL/min/1,73



**Εικόνα 1.** Ταξινόμησεις RIFLE και AKIN (από Cruzetal, τροποποιημένο). ΟΣΝ: Οξεία σκληροσκληρωτική νέκρωση, RIFLE: Risk-injury-failure-loss-end-stage kidney (κίνδυνος-βλάβη-ανεπάρκεια-απώλεια-τελικού σταδίου νόσος), AKIN: Acute kidney injury network (ομάδα της οξείας νεφρικής βλάβης), GFR: Glomerular filtration rate, ESRD: End-stage renal disease (νεφρική νόσος τελικού σταδίου).

m<sup>2</sup> στις γυναίκες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση της κάθαρσης της Cr, αντί του επιπέδου της Cr, για την εκτίμηση του GFR.<sup>10</sup> Ως πλέον αξιόπιστη θεωρείται η μέτρηση της κάθαρσης της Cr μέσω της 24ωρης συλλογής των ούρων. Η ακρίβεια της συλλογής των ούρων 24ώρου προσδιορίζεται από τη μέτρηση της ολικής Cr των ούρων, συγκρινόμενης με τα αναμενόμενα επίπεδα απέκκρισης αυτής (20–25 mg/kg/24ωρο στους άνδρες και 15–20 mg/kg/24ωρο στις γυναίκες). Η εκτίμηση του GFR γίνεται και με διάφορες εξισώσεις με βάση την Cr πλάσματος, όπως η μέθοδος Cockcroft-Gault, η μέθοδος Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), η κατά Schwartz και η κατά Counahan-Barrat.<sup>11–17</sup>

### 3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η ηλικία, το παλαιό ή το πρόσφατο ιστορικό ONB, η υποογκαιμία/υπόταση, η χρήση διουρητικών, η χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (αμινογλυκοσίδες, σκιαγραφικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, χημειοθεραπευτικά σκευάσματα κ.λπ.),<sup>18</sup> ο σακχαρώδης διαβήτης, το πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, η χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η γενικευμένη αθηρωμάτωση, η υπερουριχαιμία και το ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ONB.<sup>4,19</sup> Οι ασθενείς με ONB διατρέχουν 15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, σε σύγκριση με όσους δεν έχουν. Η ολιγουρία συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.

Η προνεφρική αζωθαιμία ευθύνεται για το 70% των περιπτώσεων ONB της κοινότητας, με αναφερόμενη θνητότητα 7%. Αντίθετα, το 60% της ενδοσοκομειακής ONB

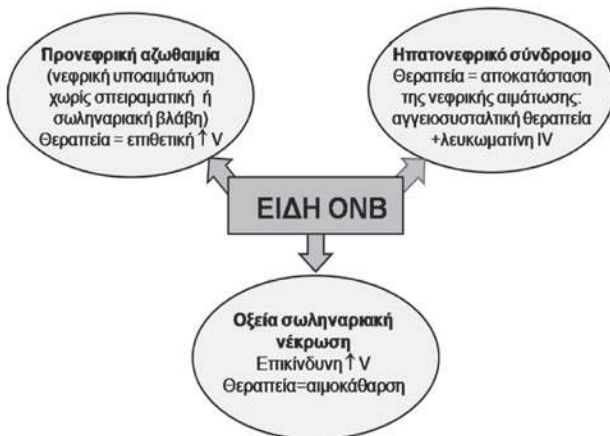
οφείλεται σε ισχαιμική ή νεφροτοξική σωληναριακή βλάβη, με θνητότητα που ανέρχεται σε ποσοστό 50–70%.<sup>20,21</sup>

### 4. ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

Η ONB συχνά επιπλέκει τη χρόνια ηπατική νόσο (κίρρωση) και την οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η ONB εμφανίζεται στο 20% περίπου των νοσηλευόμενων ασθενών με κίρρωση. Η ONB στους κίρρωτικούς ασθενείς οφείλεται σε προνεφρικό αίτιο λόγω υποογκαιμίας (γαστρεντερική αιμορραγία, εντατική διούρηση, διάρροια) στα 2/3 των περιπτώσεων, σε νεφρική βλάβη (σπειραματονεφρίτιδα, οξεία σωληναριακή νέκρωση, διάμεση νεφρίτιδα), σε μετανεφρικό αίτιο (απόφραξη ουροφόρων οδών) ή σε λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια (ηπατονεφρικό σύνδρομο, ΗΝΣ). Η οξεία σωληναριακή νέκρωση είναι λιγότερο συχνή και συνήθως είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας από σοβαρή υπόταση (π.χ. σηπτικό ή υποογκαιμικό shock από γαστρεντερικές αιμορραγίες, διαρροϊκές κενώσεις συχνά σχετιζόμενες με τη χρήση υπακτικών ή διουρητικών), λοίμωξης, χορήγησης αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων (αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου/σαρτανών), καθώς και παραγόντων που προκαλούν νεφρική αγγειοσύσπαση (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) ή τοξική επιθηλιακή δράση (ενδοφλέβια ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα, αμινογλυκοσίδες). Η ONB είναι συχνότερη σε λοιμώξεις και ιδιαίτερα βαριά σε ασθενείς με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ), που προκαλείται λόγω βακτηριακής μετατόπισης της ενδογενούς εντερικής χλωρίδας (bacterial translocation). Τα μετανεφρικά αίτια νεφρικής δυσλειτουργίας στην κίρρωση είναι σπάνια και αντιπροσωπεύουν <1% των περιπτώσεων (εικόνες 2–4).



**Εικόνα 2.** Είδη οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ) και οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ) σε ασθενείς με κίρρωση (από Kellum, τροποποιημένο).<sup>2</sup> ΟΞΝ: Οξεία σωληναριακή νέκρωση, ΞΝ: Σπειραματονεφρίτιδα.



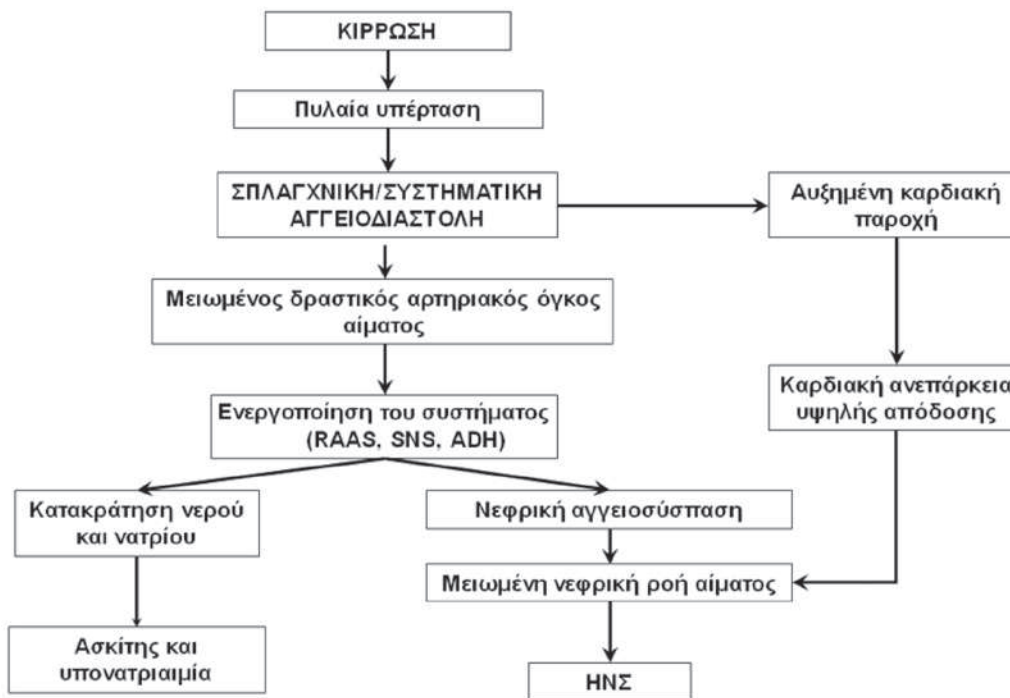
**Εικόνα 3.** Είδη οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) (από Belcher et al, τροποποιημένο).<sup>30</sup>

Το ΗΝΣ, στο πλαίσιο της εξέλιξης της κίρρωσης και της υποκείμενης πυλαίας υπέρτασης, είναι υπεύθυνο για το 25% περίπου των περιπτώσεων ONB σε νοσηλεύομενους κίρρωτικούς ασθενείς. Η διάγνωση του ΗΝΣ βασίζεται στη μείωση του GFR και στην απουσία νεφροπαραεγχυματικής νόσου. Ως ΗΝΣ ορίζεται η ανάπτυξη ONB σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση (ή και ασκίτη) και φυσιολογική νεφροσωληναριακή λειτουργία. Η νεφρική ιστολογία είναι φυσιολογική. Το ΗΝΣ διακρίνεται σε δύο τύπους, τον τύπο 1 και τον τύπο 2, με τον τύπο 1-ΗΝΣ να έχει χειρότερη πρόγνωση. Ο τύπος 1 (οξύ ΗΝΣ) χαρακτηρίζεται από ολιγουρία και ταχεία

(εντός 2 εβδομάδων, δηλαδή σχετικά γρήγορα) επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκφράζεται από το διπλασιασμό της Cr του ορού σε επίπεδα >2,5 mg/dL (μέση Cr 4 mg/dL και ουρία 180 mg/dL) ή από την ελάττωση κατά 50% της κάθαρσης Cr σε επίπεδα <20 mL/min. Το Na<sup>+</sup> ούρων είναι <10 mEq/L, αφού δεν επηρεάζεται η λειτουργία των σωληναρίων (πίν. 1).<sup>2</sup> Ο τύπος 1 εκδηλώνεται μετά από κάποιο οξύ επεισόδιο που μειώνει τον δραστικό όγκο αίματος, όπως κίρρωση, εκκενωτική παρακέντηση του ασκίτη σε ασθενή χωρίς οιδήματα και χωρίς την έγχυση κολλοειδοσμηωτικών δρωσών ουσιών, χειρουργική επέμβαση,

**Πίνακας 1.** Νέα διαγνωστικά κριτήρια ηπατονεφρικού συνδρόμου (από Wong et al, τροποποιημένο).<sup>13</sup>

- Κίρρωση με ασκίτη
- Κρεατινίνη ορού >133 μmol/L (1,5 mg/dL)
- Καμιά βελτίωση της κρεατινίνης ορού (↓ ένα επίπεδο από ≤133 μmol/L ή 1,5 mg/dL) μετά από τουλάχιστον διήμερη διακοπή διουρητικών και ↑ του όγκου με τη λευκωματίνη (συνιστώμενη δόση της λευκωματίνης 1 g/kg σωματικού βάρους/ημέρα έως το ανώτατο όριο των 100 g/ημέρα)
- Απουσία καταπληξίας
- Απουσία τρέχουσας ή πρόσφατης θεραπείας με νεφροτοξικά φάρμακα
- Απουσία παρεγχυματικής νεφρικής νόσου, όπως υποδεικνύεται από πρωτεϊνουρία >500 mg/ημέρα, μικροαιματουρία (>50 ερυθρά κύτταρα ανά οπτικό πεδίο) ή και παθολογικό υπερηχογράφημα των νεφρών



**Εικόνα 4.** Παθογενετικός μηχανισμός ανάπτυξης ηπατονεφρικού συνδρόμου (ΗΝΣ) (από D'Amico et al και Wu et al, τροποποιημένο).<sup>3,4</sup>

έμετοι, διάρροια, λήψη διουρητικών, λοιμώξεις (συχνά ΑΒΠ), ή μετά από επεισόδιο αλκοολικής ηπατίτιδας, και σχετίζεται με πτωχή και μικρής διάρκειας επιβίωση. Η ανεξέλεγκτη χρήση διουρητικών σε ασθενείς με κίρρωτικό ασκίτη που δεν έχουν περιφερικά οίδημα μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, λόγω μείωσης του ενδαγγειακού όγκου, αφού ο ασκίτης δεν μπορεί να κινητοποιηθεί από την περιτοναϊκή κοιλότητα με ρυθμό ταχύτερο από 700–900 mL/24ωρο. Στους εν λόγω ασθενείς, είναι πολύ σημαντική η κλινική εφαρμογή της εντολής να χάνει ο ασθενής μέχρι 0,5 kg σωματικού βάρους το 24ωρο. Επίσης, στο 1/3 των ασθενών με ΑΒΠ επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία, παροδικά ή μόνιμα, με εμφάνιση ΗΝΣ. Η παρουσία κάποιου εκλυτικού παράγοντα υποδηλώνεται και από τη συχνή εκδήλωση του ΗΝΣ κατά τη νοσηλεία του ασθενούς στο νοσοκομείο. Ο τύπος ΙΙ (χρόνιο ΗΝΣ) χαρακτηρίζεται από νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη >2 mg/dL, ουρία >100 mg/dL) που επιδεινώνεται βραδύτερα (>1 μήνα) και αφορά σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ανθεκτικό ασκίτη και οίδημα. Επίσης, το 40% των ασθενών με κίρρωση και ασκίτη θα αναπτύξουν ΗΝΣ στη φυσική πορεία της νόσου τους. Η συχνότητα εκδήλωσης του ΗΝΣ σε ασθενή με κίρρωση ήπατος και ασκίτη είναι 18% το 1ο έτος, 32% το 2ο και 40% το 5ο έτος της παρακολούθησης. Το ΗΝΣ, ανεξαρτήτως τύπου, δεν παρουσιάζει ανταπόκριση στην έκπτυξη του όγκου.

Οι ασθενείς με ΗΝΣ έχουν χαμηλή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία κατά την ανάπαυση, ανθεκτικό ασκίτη με ή χωρίς περιφερικά οίδημα και ολιγουρία (<500 mL/24ωρο). Προοδευτικά, αυξάνονται η ουρία και η κρεατινίνη, ενώ συνυπάρχει υπονατρίαμία. Οι μη ολιγουρικές μορφές ΗΝΣ είναι πολύ σπάνιες. Συνυπάρχουν εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (ίκτερος, εγκεφαλοπάθεια και διαταραχές πήξης), αν και η εκδήλωση ΗΝΣ δεν συσχετίζεται με τη βαρύτητα του ικτέρου.

Στην καθημερινή κλινική ιατρική πράξη, η εκτίμηση και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας γίνονται με την επανειλημμένη μέτρηση της ουρίας και της Cr και τον προσδιορισμό της κάθαρσης της Cr. Η αύξηση της Cr >1,5 mg/dL (133 μmol/L) ή και η μείωση της κάθαρσης Cr <40 mL/min αποτελούν ενδείξεις νεφρικής ανεπάρκειας.

Η Cr είναι μη ευαίσθητος δείκτης υπολογισμού των οξέων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας, καθώς υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη χρήση της ως δείκτη ΟΝΒ. Τα επίπεδά της επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη διατροφή/δίαιτα, τη μυϊκή μάζα, τη λήψη φαρμάκων και την εξαντλητική άσκηση, ενώ η σωληναριακή απέκκρισή της ευθύνεται για την υπερεκτίμηση κατά 10–40% του GFR που υπολογίζεται με τον προσδιορισμό της κάθαρσης της

Cr. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η αύξηση της Cr στον ορό σε παθολογικά επίπεδα αρχίζει όταν έχει ήδη μειωθεί >50% ο GFR.<sup>23</sup> Αντίστοιχοι περιορισμοί υπάρχουν και στο δείκτη κλασματικής απέκκρισης του νατρίου (fractional excretion of sodium, FENa) ή της κλασματικής απέκκρισης της ουρίας (fractional excretion of urea, FEU), αλλά και της συλλογής και της μέτρησης ούρων. Η έλλειψη ενός πρώιμου βιοδείκτη αποτελεί εμπόδιο για την έγκαιρη παρέμβαση στην αντιμετώπιση της ΟΝΒ, ειδικά σε ευαίσθητες ομάδες όπως είναι οι κίρρωτικοί ασθενείς.<sup>24</sup>

Επίσης, σε κίρρωτικούς ασθενείς η Cr και η ουρία του ορού υποεκτιμούν τη βαρύτητα της νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της υπερχολερυθριναιμίας, της αύξησης του όγκου αίματος λόγω κατακράτησης ύδατος, της υποπρωτεϊνικής σίτισης, της μειωμένης σύνθεσης ουρίας από το ηπατικό παρέγχυμα και της κακής θρέψης τους με συννοδό μείωση της μυϊκής μάζας και συνεπώς της ενδογενούς παραγωγής της κρεατινίνης. Λόγω των ανωτέρω, απαιτείται πολύ μεγαλύτερη μείωση της σπειραματικής διήθησης για την αντίστοιχη αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Η αύξηση της ουρίας του αίματος ίσως είναι πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης από την κρεατινίνη του ορού για την εκτίμηση της νεφρικής ανεπάρκειας σε κίρρωτικούς ασθενείς, αν και η αύξησή της μπορεί να αποδοθεί σε αιμορραγία πεπτικού και σε έντονο καταβολισμό ή λήψη κορτικοειδών. Η ευαισθησία της κάθαρσης Cr για την εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης είναι μεγαλύτερη από τον προσδιορισμό της Cr του ορού ή της ουρίας, αν και υπερεκτιμά τον GFR σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ενώ απαιτεί για τον προσδιορισμό της την ακριβή συλλογή των ούρων 24ώρου, γεγονός που είναι διεθνώς δυσχερές, ιδιαίτερα εκτός νοσοκομείου. Ο ακριβέστερος προσδιορισμός του GFR γίνεται με πιο ειδικές μεθόδους (κάθαρση ιουλίνης, ραδιενεργού παραγώγου <sup>125</sup>I, <sup>51</sup>Cr EDTA, ή με υπερηχογράφημα Doppler, με τον renal resistive index). Όμως, οι εν λόγω μέθοδοι δεν είναι πρακτικές στην καθημερινή κλινική πράξη και δεν είναι ευρέως διαδεδομένες. Επίσης, μαθηματικές εξισώσεις όπως του Cockcroft-Gault και του MDRD, οι οποίες βασίζονται στην κρεατινίνη ορού και σε άλλες μετρήσεις, υπερεκτιμούν τον GFR σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και γενικά είναι δύσχρηστες. Έτσι, ενδεχομένως ο ακριβής καθορισμός της νεφρικής ανεπάρκειας σε κίρρωτικούς ασθενείς να απαιτεί την εφαρμογή νέων κριτηρίων.

Η διαπίστωση αζωθαιμίας σε ασθενή με κίρρωση ήπατος απαιτεί διαφορική διάγνωση από προνεφρικά (μείωση του ενδαγγειακού όγκου, καρδιακή ανεπάρκεια), νεφρικά (σπειραματονεφρίτιδα, οξεία σωληναριακή νέκρωση, διάμεση νεφρίτιδα) και μετανεφρικά (απόφραξη των ουροφόρων οδών) αίτια. Η προνεφρική αζωθαιμία σε κίρρωτικούς ασθενείς οφείλεται κυρίως σε απώλειες υγρών από το

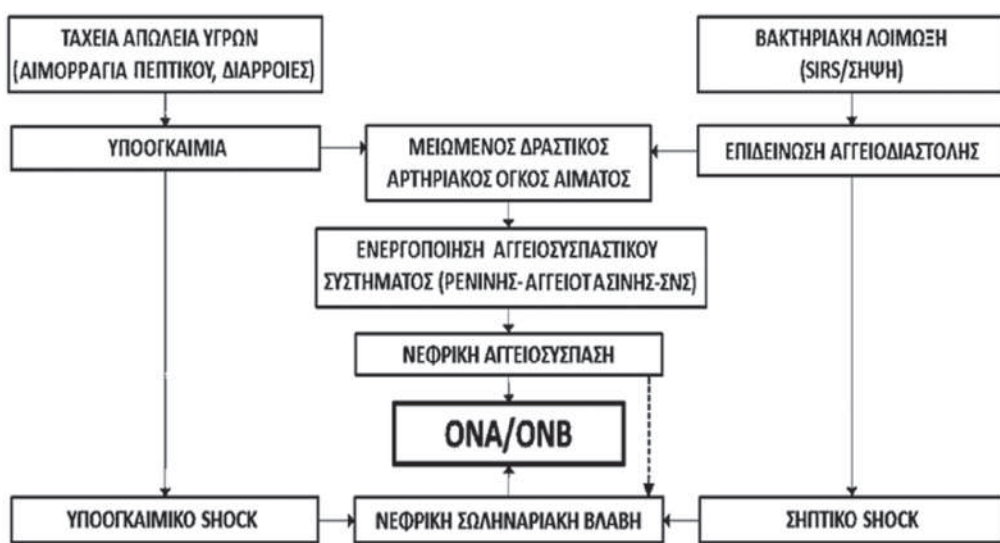
πεπτικό σύστημα (έμετοι, διάρροια, αιμορραγία) ή και στη χρήση διουρητικών. Στη διαφορική διάγνωση της οξείας αζωθαιμίας, στην καθημερινή κλινική πράξη, συνδράμουν σημαντικά οι συνήθεις δείκτες των ούρων, αν και μπορεί να υπάρχει μερική αλληλοεπικάλυψη (πίν. 2). Η κλασματική απέκκριση νατρίου (FENa) σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι <1%. Ωστόσο, πιο ακριβής θεωρείται η μέτρησή της σε ολιγουρική ΟΝΑ. Οι ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία έχουν FENa <1%, ενώ τιμές FENa >1% υποδεικνύουν συνήθως ενδογενές νεφρικό αίτιο αζωθαιμίας. Υπάρχουν όμως και κάποιες παράδοξες διαπιστώσεις, όπου πιθανόν να σημειώνονται τιμές FENa <1% χωρίς εμφανές έλλειμμα όγκου, όπως σε κίρρωση, σε σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), σε νεφροπάθεια από σκιαγραφικό, σε οξεία σπειραματονεφρίτιδα (ΣΝ) και σε ραβδομύωση. Επίσης, παρατηρούνται τιμές FENa >2% σε προνεφρικά αίτια, όπως επί λήψης διουρητικών και ωσμωτικής διούρησης, λόγω γλυκοζουρίας (εξ αιτίας νατριούρησης και ελλείμματος όγκου), και σε σοβαρή ΧΝΝ (πίν. 2).

Η κλασματική απέκκριση ουρίας (FEurea) προσδιορίζεται από τον τύπο:  $FEurea = \frac{urine\ UN \times serum\ Cr}{serum\ UN \times urine\ Cr} \times 100$ . Οι τιμές της FEurea είναι <35% σε προνεφρική αζωθαιμία και >50% σε ΟΣΝ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρησή της είναι πιο αξιόπιστη από την αντίστοιχη της FENa σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά (πίν. 2, εικόνες 5–7). Η ουρία επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στον έσω μυελό. Επομένως, δεν επηρεάζεται από τα διουρητικά της αγκύλης και τα θιαζιδικά διουρητικά. Υπάρχουν όμως και εδώ κάποια παράδοξα, όπως ότι στην προνεφρική αζωθαιμία μπορεί να ανευρεθεί FEurea >35% αν υπάρχει πρόβλημα με την επαναρρόφηση του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, όπως π.χ. σε λήψη μαννιτόλης ή ακεταζολαμίδης, σε υπεργλυκαιμία ή σε δρεπανοκυτταρική νόσο. Στο ΗΝΣ, η σωληναριακή νεφρική λειτουργία είναι επαρκής και αυτό υποδηλώνεται από το υψηλό ειδικό βάρος και την αυξημένη ωσμωτικότητα των ούρων, καθώς και την ελάχιστη νατριοδιούρηση (<10 mEq/24ωρο). Το ίζημα των ούρων είναι φυσιολογικό και

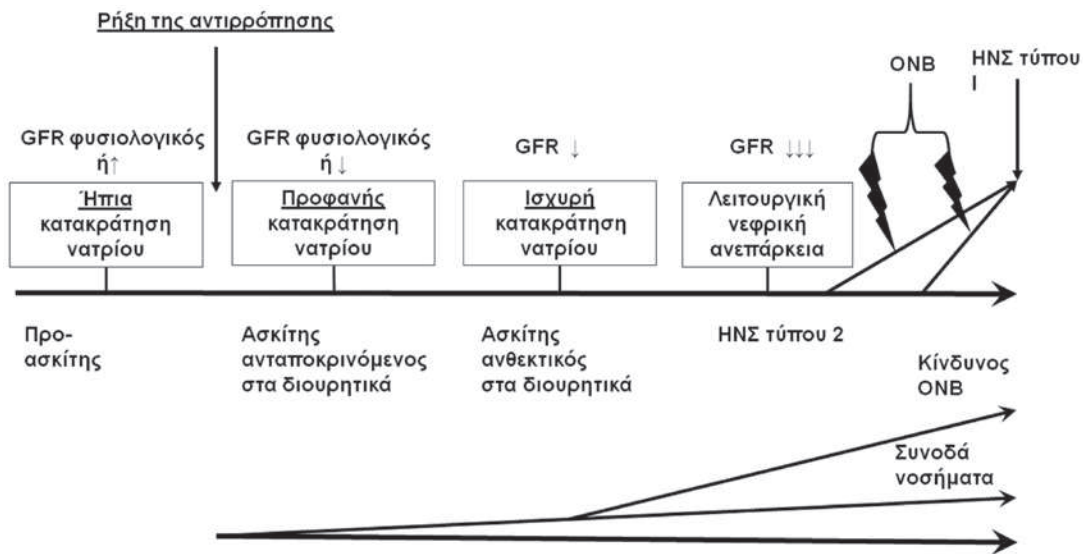
**Πίνακας 2.** Διαφορική διάγνωση των αιτιών της οξείας νεφρικής βλάβης.

Παράμετρος	Προνεφρική αζωθαιμία	Ηπατονεφρικό σύνδρομο	Οξεία σωληναριακή νέκρωση
Na <sup>+</sup> ούρων (mEq/L)	↓ (<20), και >10 σε χρήση διουρητικών	↓ (<20)	↑ (>40)
Κλασματική απέκκριση Na <sup>+</sup> (fractional excretion of sodium, FENa)	↓ (<1%)	↓ (<1%)	↑ (>2%), όμως σε κίρρωση με κατακράτηση Na <sup>+</sup> έχει περιγραφεί και ≤1%
Ωσμωτικότητα των ούρων (mOsm/kg)	↑ (>500)	↑ (>500)	↓ (<350)

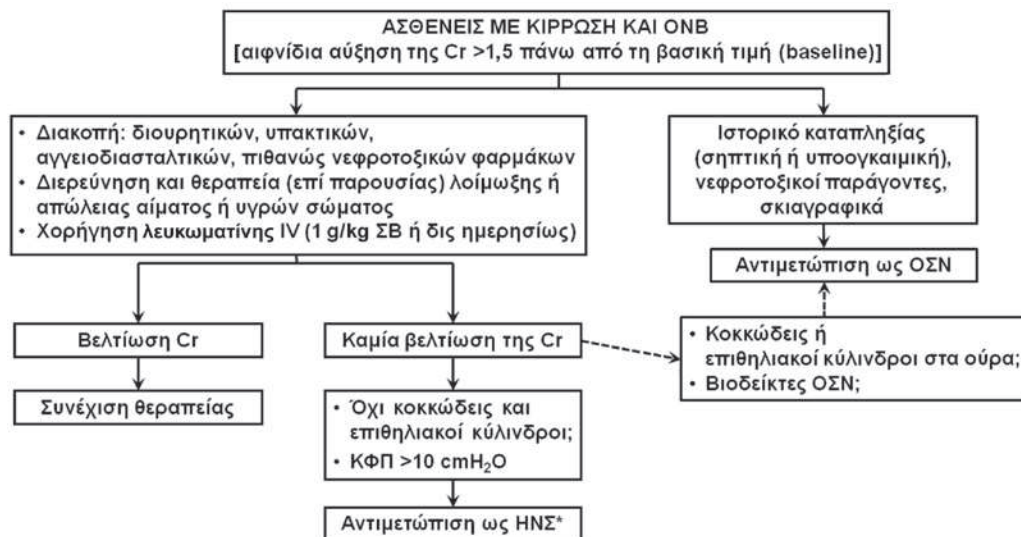
Η προνεφρική αζωθαιμία βελτιώνεται με τη χορήγηση όγκου  
 $FENa = 100 \times (Na\ \text{ούρων} / Na\ \text{πλάσματος}) / (\text{κρεατινίνη ούρων} / \text{κρεατινίνη πλάσματος})$



**Εικόνα 5.** Μηχανισμοί δημιουργίας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ)/οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ) στην κίρρωση. SIRS: Systemic inflammatory response syndrome, ΣΝΣ: Συμπαθητικό νευρικό σύστημα. \*Επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας αγγειοδιαστολής σε ασθενείς με κίρρωση (από Wong et al, τροποποιημένο).<sup>13</sup>



**Εικόνα 6.** Φυσική ιστορία της κίρρωσης: Οξύ σύμβαμα, ONB: Οξεία νεφρική βλάβη, GFR: Glomerular filtration rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), HNΣ: Ηπατονεφρικό σύνδρομο (από Wong et al, τροποποιημένο).<sup>13</sup>



**Εικόνα 7.** Προσέγγιση ασθενών με κίρρωση και οξεία νεφρική βλάβη (ONB). Cr: Creatinine (κρεατινίνη), ΟΣΝ: Οξεία σωληναριακή νέκρωση, HNΣ: Ηπατονεφρικό σύνδρομο, ΚΦΠ: Κεντρική φλεβική πίεση, ΣΒ: Σωματικό βάρος. \*Εφ' όσον πληροί και τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά: Ασκίτης, χαμηλή μέση πίεση (MAP), και υπονατρίαμία (από Kellum, τροποποιημένο).<sup>2</sup>

δεν υπάρχει σημαντική λευκωματουρία (>500 mg/24ωρο). Οι δείκτες των ούρων δεν βοηθούν όταν χορηγούνται διουρητικά. Τιμές της FENa <1% συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης του HNΣ.

Η κλινική διαφορική διάγνωση του HNΣ από την προνεφρική αζωθαιμία δεν είναι πάντοτε εύκολη, αφού οι δείκτες των ούρων δίνουν παρόμοιες τιμές (πίν. 2). Σε ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία μπορεί να συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (ορθοστατική υπόταση) και αυξημένος αιματοκρίτης. Η διαφορική διάγνωση

βασίζεται στην ταχεία βελτίωση της προνεφρικής αζωθαιμίας με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (νατριούχου ή κολλοειδούς διαλύματος, συνηθέστερα λευκωματίνης). Εάν η χορήγηση 1,5 L χλωριονατριούχου ορού δεν οδηγήσει σε μείωση της Cr (<1,5 mg/dL) ή σε αύξηση της κάθαρσης Cr (>40 mL/min), τότε ενισχύεται σημαντικά η διάγνωση του HNΣ, αν και μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες υγρών λόγω της εκτεταμένης σπλαχνικής αγγειοδιαστολής. Ο προσδιορισμός της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ) ή της πίεσης ενσφύνησης των πνευμονικών τριχοειδών –λόγω

των διαταραχών της πήξης δεν είναι εύκολη η τοποθέτηση του καθετήρα– βοηθούν σημαντικά στη διαφορική διάγνωση της προνεφρικής αζωθαιμίας από το ΗΝΣ. Εάν η ΚΦΠ υπερβεί τα 10 cmH<sub>2</sub>O και δεν βελτιωθεί η νεφρική λειτουργία, η προνεφρική αζωθαιμία αποκλείεται. Όμως, απαιτείται προσοχή για να αποφευχθεί η λανθασμένη εκτίμηση της ΚΦΠ ως υψηλής λόγω της παρουσίας σημαντικής ποσότητας ασκίτικου υγρού.

Επίσης, ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ασκίτη μπορεί να εκδηλώσουν νεφρική σωληναριακή νέκρωση λόγω έντονης αγγειοσυστολής και ισχαιμίας κυρίως σε περιπτώσεις λοίμωξης, αιμορραγίας πεπτικού (π.χ. κίρσορραγία), διάρροιας (συχνή από λήψη λακτουλόζης) ή απωλειών υγρών από το γαστρεντερικό σύστημα ή το ουροποιητικό (χρήση διουρητικών), ή τοξικής δράσης των ιωδιούχων σκιαγραφικών ή των νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η εξέλιξη του ΗΝΣ σε ΟΣΝ δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε προχωρημένα στάδια ΗΝΣ μπορεί να υπάρχει σημαντική νατριοδιούρηση και στη διαφορική διάγνωση από ΟΣΝ μπορεί να βοηθήσει μόνο η διασφαγιτιδική ή, καλύτερα, η ανοικτή –λόγω της αιμορραγικής διάθεσης– βιοψία του νεφρού.

Η αιματουρία με δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια, κυλινδρουρία και λευκωματουρία >500 mg/ημέρα αποδίδεται σε σπειραματονεφρίτιδα που μπορεί να συνοδεύει την αλκοολική ηπατοπάθεια και τις ηπατίτιδες από τους ιούς Β και C. Σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β ή C και σπειραματονεφρίτιδα κρουοσφαιριναιμική ή από καθίζηση ανοσοσυμπλεγμάτων, η αντι-ιική αγωγή μπορεί να συνδράμει σημαντικά στην πρόληψη της νεφρικής βλάβης. Όμως, η χρήση ιντερφερόνης σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος μπορεί να επιπλακεί από ανεπιθύμητες ενέργειες (λοιμώξεις, πενίες συστατικών αίματος κ.λπ.). Επίσης, η αιματουρία μπορεί να οφείλεται σε κακή πήκτικότητα ή σε τραυματισμό εάν έχει τοποθετηθεί ουροκαθετήρας Folley. Μετανεφρική αζωθαιμία μπορεί να οφείλεται σε ανατομική (λιθίαση, πύγματα, υπερτροφία προστάτη, νέκρωση θηλών) ή λειτουργική απόφραξη των ουροφόρων οδών. Το υπερηχογράφημα των νεφρών είναι σημαντικό για τον καθορισμό της χρόνιας νεφρικής ανατομικής βλάβης ή του αποφρακτικού συνδρόμου των ουροφόρων οδών.

Φάρμακα που μπορεί να επιδεινώσουν τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), οι αμινογλυκοσίδες, τα διουρητικά και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I (ΜΕΑ). Σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη, η χορήγηση ΜΣΑΦ προκαλεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια με τα χαρακτηριστικά του ΗΝΣ όσον αφορά στους δείκτες των ούρων, λόγω μείωσης της

ενδογενούς παραγωγής των προσταγλανδινών που προκαλούν νεφρική αγγειοδιαστολή και νατριοδιούρηση. Η εν λόγω προνεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση μισοπροστόλης (δισκία Cytotec των 200 μg).

Η χρήση αμινογλυκοσιδών θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ασκίτη λόγω νεφροτοξικότητας, που αποδίδεται στο γεγονός ότι, λόγω της υπερσυμπύκνωσης των ούρων των κίρρωτικών ασθενών με ασκίτη, τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων είναι εκτεθειμένα στην τοπική τοξική δράση υψηλής συγκέντρωσης της αμινογλυκοσίδης. Στη θέση των αμινογλυκοσιδών μπορεί να χρησιμοποιηθούν άλλα αποτελεσματικά και ασφαλή αντιβιοτικά με αντίστοιχο αντιμικροβιακό φάσμα (κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, π.χ. κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη, ή κινολόνες). Όταν, λόγω πολυανθεκτικότητας του μικροβιακού στελέχους, είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση κάποιας αμινογλυκοσίδης, απαιτείται πολύ συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και προσαρμογή της δόσης.

Το σύνδρομο της οξείας διάμεσης νεφρίτιδας από λήψη φαρμάκων (π.χ. αλλοπουρινόλη) μπορεί να συνοδευτεί από νεφρική ανεπάρκεια και χαρακτηρίζεται από την παρουσία ηωσινόφιλων λευκοκυττάρων στα ούρα.

Η χορήγηση των αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης I (π.χ. καπτοπρίλη), σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από την επίδραση που έχουν στην αρτηριακή πίεση. Η νεφρική ανεπάρκεια αποδίδεται σε αγγειοδιαστολή στο απαγωγό αρτηρίδιο.

Τα διουρητικά μπορεί να είναι η αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας ή να συνεισφέρουν σημαντικά στην εκδήλωσή της. Σε όλους τους ασθενείς με αύξηση της Cr θα πρέπει να διακόπτονται άμεσα.

Συμπερασματικά, σε κίρρωτικό ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται η λήψη πλήρους ιστορικού, με ιδιαίτερη έμφαση στη λήψη διουρητικών ή νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, στην παρουσία διάρροιας ή εμέτων και σε προηγηθείσες παρακεντήσεις ασκίτικου υγρού. Η έγκαιρη αναγνώριση της αιτίας της νεφρικής ανεπάρκειας είναι εξαιρετικά χρήσιμη και καθοριστική της έκβασης της θεραπείας (π.χ. διακοπή της χρήσης ΜΣΑΦ). Εργαστηριακά, συνιστάται γενική εξέταση των ούρων με έλεγχο του ιζήματος για κυλίνδρους και ηωσινόφιλα, καθώς και προσδιορισμός του λευκώματος και των ηλεκτρολυτών των ούρων. Κοκκώδεις κύλινδροι μπορεί να υπάρξουν και σε ΗΝΣ, αλλά η ανεύρεση επιθηλιακών κυλίνδρων πιθανολογεί την παρουσία οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Η προηγηθείσα υποογκαιμική ή σπηκτική καταπληξία ενισχύει τη διάγνωση της ΟΣΝ. Στο ΗΝΣ, ορισμένες εκδηλώσεις της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας διαφέρουν από τις παρα-



τηρούμενες σε άλλες μορφές της. Έτσι, η υπερκαλιαιμία δεν είναι τόσο συχνή, εκτός εάν οι ασθενείς λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπειρονολακτόνη), ενώ η διαπίστωση μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων είναι σπάνια. Απεικονιστικά, συνιστάται υπερηχογράφημα για έλεγχο του μεγέθους των νεφρών και του πάχους του φλοιού, καθώς και για αποκλεισμό της απόφραξης των ουροφόρων οδών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, ιδιαίτερα σε όσους παρουσιάζουν υπονατριάμια, βακτηριακές λοιμώξεις, αιμορραγία πεπτικού, κατακράτηση νατρίου-υγρών και σε όσους γενικά νοσηλεύονται για ρήξη της αντιρρόπησης. Ένα οξύ συμβάν, όπως αιμορραγία κιστών οισοφάγου, λοίμωξη (κυρίως ΑΒΠ), επιθετική διούρηση ή παρακέντηση μεγάλου όγκου ασκίτικού υγρού, χωρίς παράλληλη έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου, συχνά προδιαθέτει σε τύπου 1 ΗΝΣ και οι εν λόγω ασθενείς πρέπει να νοσηλεύονται<sup>25</sup> (εικόνες 5, 6).

## 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική προσέγγιση της ΟΝΒ εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία. Η προνεφρική αζωθαιμία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αναπλήρωση του όγκου και αντιμετώπιση της αιτίας απώλειας υγρών (π.χ. διακοπή διουρητικών, αντιμετώπιση αιμορραγίας πεπτικού).<sup>26</sup> Η οξεία σωληναριακή νέκρωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά με τη χρήση θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παρουσία υπερφόρτωσης όγκου, υπερκαλιαιμία, ή μεταβολική οξέωση, που δεν ανταποκρίνονται στην ιατρική θεραπεία. Δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΟΣΝ και κίρρωση όσον αφορά στη διάρκεια και στην ένταση των θεραπειών αιμοκάθαρσης. Νεότερες μελέτες αναφέρουν θετικά αποτελέσματα μετά από χορήγηση τερλιπρεσίνης σε ασθενείς με ΟΣΝ,<sup>27</sup> τα οποία αποδίδονται σε δράση στη μεσεντέριο και συστηματική αιμάτωση, οδηγώντας σε νεφρική αγγειοδιαστολή και κατ'επέκταση σε καλύτερη νεφρική αιμάτωση των νεφρικών σωληναρίων.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΝΣ αφορά κυρίως στο ΗΝΣ-1 και όχι στο ΗΝΣ-2, για το οποίο δεν υπάρχει θεραπεία. Η χορήγηση μη εκλεκτικού ανταγωνιστή της ενδοθηλίνης οδήγησε τελικά σε επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.<sup>28</sup>

Η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου είναι πιθανότατα ο πλέον σημαντικός καθοριστικός παράγοντας επιβίωσης.<sup>29-31</sup> Οι κίρρωτικοί ασθενείς που θα εκδηλώσουν ΗΝΣ έχουν πολύ υψηλή θνητότητα. Ακόμη και μετά τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (τερλιπρεσίνης και λευκωματίνης), μόνο το 40% θα ανταποκριθεί στη θεραπεία και θα επιβί-

ώσει ένα μήνα μετά από τη θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>33</sup> Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΝΣ-1 θα περιγραφεί εκτενώς στη συνέχεια (πίν. 3, εικ. 8).<sup>34</sup>

## 6. ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΑ ΜΕ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗΣ

Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός του ΗΝΣ είναι η σπλαγγχνική και η συστηματική αγγειοδιαστολή. Η χορή-

**Πίνακας 3.** Βιολογικοί δείκτες στα ούρα, που εκφράζουν σωληναριακή βλάβη και ενζυμουρία (από Ricci et al και Bellomo et al, τροποποιημένο).<sup>89</sup>

### Εγγύς εσπειραμένο:

Λυσοσωματικά ένζυμα: NAG (n-acetyl-glucosaminidase)

Ψηκτροειδής παρυφή: γGT (γ-glutamyl-transferase)  
ALP (αλκαλική φωσφατάση)  
NHE3 (Na/H exchanger isoform)

Κυτταροπλασματικά: α-GST (α-glutathione S-transferase)

### Απω εσπειραμένο:

Κυτταροπλασματικά: π-GST (π-glutathione S-transferase)

Διαταραχές επαναρρόφησης/μεταβολισμού

Κυστατίνη C

α<sub>1</sub>- και β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη

Retinol binding protein



**Εικόνα 8.** Θεραπεία με βάση την παθογένεια του ηπατονεφρικού συνδρόμου (ΗΝΣ). TIPS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση), Leveen shunt: Περιτοναίο-φλεβικός καθετήρας.

γηση αγγειοσυσπαστικών βελτιώνει το δραστικό όγκο του αρτηριακού αίματος, τη νεφρική αγγειοσύσπαση και τη νεφρική αιμάτωση (εικ. 4). Μετά από μελέτες, η θεραπεία του ΗΝΣ-1 περιλαμβάνει τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών (τερλιπρεσίνη και ορνιπρεσίνη ή μιδοδρίνη)<sup>35-39</sup> με συνοδό χορήγηση λευκωματίνης, για τουλάχιστον 15 ημέρες, με σκοπό την περιφερική αγγειοσύσπαση και την αύξηση του δραστικού όγκου αρτηριακού αίματος. Η δοσολογία για την τερλιπρεσίνη είναι 0,5 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως ανά 6ωρο και επί μη πρώιμης ανταπόκρισης (μείωση Cr >25% της αρχικής τιμής, μετά από 2 ημέρες θεραπείας) η δόση μπορεί να διπλασιαστεί ανά 2 ημέρες, με ανώτατη δόση χορήγησης τα 12 mg/ημέρα (δηλαδή 2 mg ενδοφλεβίως ανά 4 ώρες).<sup>40,41</sup> Η λευκωματίνη χορηγείται ταυτόχρονα με την τερλιπρεσίνη με δοσολογία 25-50 mg/ημέρα. Μελέτες ανέδειξαν ότι η συγχορήγηση αγγειοσυσπαστικών και λευκωματίνης συνδέεται με σημαντική μείωση της Cr και αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP), γεγονός που δεν διαπιστώθηκε σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μόνο τερλιπρεσίνη.<sup>42,43</sup> Την τρίτη ημέρα θεραπείας παρατηρείται αύξηση της MAP, του GFR και των επιπέδων νατρίου, καθώς και μείωση των τιμών της κρεατινίνης. Η τερλιπρεσίνη είναι το αγγειοσυσπαστικό εκλογής, καθώς συνδέεται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και η μείωση της χολερυθρίνης αποτελούν καλούς προγνωστικούς παράγοντες.<sup>44</sup>

Ως βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και κατ'επέκταση ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε η μείωση της Cr σε <1,5 mg/dL (πλήρης ανταπόκριση) ή η μείωση >50% σε σχέση με τα επίπεδα της Cr πριν από τη θεραπεία (μερική ανταπόκριση) μετά από 7 ημέρες θεραπείας στις ανώτερες δόσεις ή σε μη ανταπόκριση στις πρώτες 3 ημέρες θεραπείας. Σε ασθενείς με πρώιμη ανταπόκριση θα πρέπει να συνεχίζεται η θεραπεία έως ότου τα επίπεδα της Cr μειωθούν <1,5 mg/dL.<sup>45</sup> Η θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά θα πρέπει να χορηγείται και πάλι σε επανεμφάνιση ΗΝΣ. Μετά την επάνοδο της Cr σε φυσιολογικά επίπεδα θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο τοποθέτησης διασφαγτιδικής ενδοηπατικής πυλαίουσυστηματικής αναστόμωσης (TIPS), εφ'όσον το ενδεχόμενο μεταμόσχευσης δεν είναι ορατό στο εγγύς μέλλον και ο ασθενής πάσχει από ανθεκτικό ασκίτη<sup>46</sup> (εικ. 8).

## 7. ΔΙΑΣΦΑΓΙΤΙΔΙΚΗ ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΗ ΠΥΛΑΙΟΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ

Διάφορες μικρής έκτασης μελέτες περιγράφουν τον ρόλο της διασφαγτιδικής ενδοηπατικής πυλαίουσυστηματικής αναστόμωσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) στην αντιμετώπιση του ΗΝΣ. Οι σχετικές με-

λέτες αναφέρουν μείωση της Cr, ακόμη και σε ασθενείς με μικρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, η οποία έλαβε χώρα με πιο βραδείς ρυθμούς απ'ότι σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με οκτρεοτίδη και λευκωματίνη.<sup>47,48</sup> Στις πιθανές επιπλοκές αναφέρονται τόσο η ηπατική εγκεφαλοπάθεια όσο και η επανεμφάνιση ΗΝΣ σε ασθενείς στους οποίους δεν κατέστη δυνατή η διατήρηση χαμηλών πιέσεων στην πυλαία. Τα μακροχρόνια επιτυχή αποτελέσματα περιγράφηκαν σε μελέτη αναφορικά με τον συνδυασμό θεραπείας αγγειοσυσπαστικών και λευκωματίνης, ακολουθούμενη από τοποθέτηση TIPS.<sup>49-51</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών που περιλαμβάνονταν στις εν λόγω μελέτες είχαν αλκοολική κίρρωση και αρκετοί από αυτούς εμφάνιζαν ενεργό αλκοολισμό. Ως εκ τούτου, η βελτίωση που παρατηρήθηκε θα μπορούσε να έχει προκύψει από τη βελτίωση της οξείας παρόξυνσης (αλκοολική ηπατίτιδα) της κίρρωσης. Η αποτελεσματικότητα των TIPS στο ΗΝΣ θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω σε περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες.

## 8. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μόνη οριστική θεραπεία στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης, και συνεπώς και του ΗΝΣ.<sup>52,53</sup> Παρ'όλα αυτά, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αντιμετωπιστεί το ΗΝΣ προμεταμοσχευτικά, καθώς η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας έχει συνδυαστεί με καλύτερα αποτελέσματα της επιβίωσης μεταμοσχευτικά.<sup>54,55</sup> Ασθενείς που οδηγήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος με ενεργό ΗΝΣ χωρίς θεραπεία είχαν πτωχότερα αποτελέσματα μεταμοσχευτικά σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με οκτρεοτίδη και λευκωματίνη πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος. Χαρακτηριστικά, από μελέτες αναδείχθηκε ότι τα αποτελέσματα των τελευταίων ήταν όμοια με εκείνα των ασθενών που δεν είχαν ΗΝΣ.<sup>56,57</sup> Η σκέψη για ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ολοένα κερδίζει έδαφος.<sup>58,59</sup> Το ΗΝΣ δεν θα πρέπει από μόνο του να αποτελεί παράγοντα για τη διπλή μεταμόσχευση. Παρ'όλα αυτά, το ενδεχόμενο αυτό θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και δεν εμφανίζουν σημεία βελτίωσης έως και 8 εβδομάδες μετά την έναρξη των συνεδριών.<sup>60,61</sup>

## 9. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη στην ONB έγκειται στη λήψη μέτρων που θα αποτρέψουν την εμφάνιση των προδιαθεσικών παραγόντων ανάπτυξης ONB.<sup>62</sup> Η πρόληψη των προδιαθεσικών παραγόντων του ΗΝΣ είναι πολύ σημαντική.<sup>63</sup> Ουσιώδης είναι

η πρόληψη και η έγκαιρη αντιμετώπιση της υποογκαιμίας (αιμορραγία πεπτικού, διουρητικά κ.λπ.), η άρση του αιτίου (περίδεση κιστών), η αναπλήρωση του όγκου των υγρών και η χορήγηση αντιβιοτικών για πρόληψη ή αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με καθημερινό ζύγισμα για πρόληψη απώλειας βάρους >1 kg ημερησίως. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να διακόπτεται η λήψη των διουρητικών και να χορηγείται λευκωματίνη ή και 1.000 mL φυσιολογικού ορού. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται και σε ασθενείς που χρησιμοποιούν υπακτικά, προς αποφυγή διαρροϊκών κενώσεων. Σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, στους οποίους χορηγούνται ιωδιούχα σκιαγραφικά, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και να αποφεύγεται η υποογκαιμία. Ο μεγάλος ασκίτης πρέπει να αντιμετωπίζεται με παρακεντήσεις μεγάλου όγκου, οι οποίες θα συνοδεύονται από χορήγηση λευκωματίνης (8 g λευκωματίνης ανά λίτρο αφαιρούμενου ασκίτικου υγρού). Σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού θα πρέπει να χορηγούνται προληπτικά αντιβιοτικά (κατά προτίμηση κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς ή κινολόνες). Στη θεραπεία ασθενών με ΑΒΠ, ιδιαίτερη σημασία έχει η χορήγηση λευκωματίνης (1,5 g ανά kg σωματικού βάρους στη διάγνωση και 1 g ανά kg σωματικού βάρους μετά από 48 ώρες) σε συνδυασμό με την αντιβιοτική αγωγή (κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ή κινολόνη). Η προληπτική χορήγηση αντιβίωσης βοηθά στην πρόληψη της ΑΒΠ και έμμεσα του ΗΝΣ. Σε ασθενείς με λευκωματίνη ασκίτικου υγρού <15 g/L και ηπατική ή και νεφρική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη >3 mg/dL, στάδιο κατά Child-Pugh >10, νάτριο ορού <130 mmol/L ή Cr >1,2 mg/dL), η μακροχρόνια χορήγηση νορφλοξασίνης (400 mg/ημέρα)<sup>64,65</sup> μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΗΝΣ και αυξάνει την επιβίωση. Η χορήγηση πεντοξυφυλλίνης σε ασθενείς με βαριά αλκοολική ηπατίτιδα προλαμβάνει την εκδήλωση ΗΝΣ. Αυξημένη εγρήγορση απαιτείται και για άλλους παράγοντες επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας, όπως ουρολοίμωξη, μυκηταιμία, χρήση αμινογλυκοσιδών και κώμα σταδίου 4, με συνοδό εγκεφαλικό οίδημα.<sup>66,67</sup> Ο πλέον σημαντικός παράγοντας όμως στην πρόληψη ανάπτυξης ONB είναι η έγκαιρη αναγνώριση και η αντιμετώπιση της ONB. Για τον λόγο αυτόν, η ανεύρεση ενός νέου πρώιμου βιοδείκτη που θα οδηγεί στην έγκαιρη και έγκυρη αναγνώριση του αιτίου θεωρείται επιτακτική.

## 10. ΠΡΩΙΜΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Τα τελευταία έτη, στην προσπάθεια πρώιμης διάγνωσης της ONB στον γενικό πληθυσμό έχουν εισαχθεί νέοι βιοδείκτες, όπως η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων (neutrophil gelatinase-associated lipocalin,

NGAL), η συστατίνη C (cystatine C, CysC), το μόριο νεφρικής βλάβης 1 (KIM-1), η ιντερλευκίνη-18 (interleukin-18, IL-18) και η ηπατικού τύπου δεσμευτική πρωτεΐνη των λιπαρών οξέων (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP3).<sup>68,69</sup> Η εφαρμογή των συγκεκριμένων βιοδεικτών σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι υπό μελέτη, με περιορισμένες αναφορές έως τώρα στη βιβλιογραφία (πίνακες 3–5).

Ο ιδανικός πρώιμος βιοδείκτης θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζει πρώιμα την ONB (πριν από την αύξηση της κρεατινίνης), να εντοπίζει την πρωτοπαθή εστία της βλάβης (εγγύς, άπω σωληνάριο, διάμεσος ιστός, σπείραμα), να αναγνωρίζει τη διάρκεια της ONB ή της ΧΝΝ, να αντικατοπτρίζει τη βαρύτητα αυτής, να υποδεικνύει την αιτία της ONB (π.χ. ισχαιμία, σήψη, τοξικότητα, συνδυασμός, άλλο), να διακρίνει την ONB από άλλους τύπους νεφρικής νόσου (π.χ. σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο, διάμεση νεφρίτιδα), να προβλέπει την έκβαση (θεραπεία υποκατάστασης, διάρκεια νοσηλείας, θνησιμότητα), να δίνει τη δυνατότητα παρακολούθησης του ασθενούς στο εξωτερικό ιατρείο και φυσικά να είναι οικονομικά συμφέρων, ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης παρακολούθησης του γενικού πληθυσμού.<sup>70</sup>

### 10.1. Λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων

Η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων (NGAL) ανήκει στην υπερικογένεια της λιποκαλίνης, με >20 δομικά σχετιζόμενες πρωτεΐνες που πιστεύεται ότι μεταφέρουν ποικιλία μορίων-συνδετών μέσα σε έναν κάλυκα δομής β-βαρελίου (β-barrel). Η ανθρωπίνη NGAL αρχικά ταυτοποιήθηκε ως πρωτεΐνη μοριακού βάρους 25 kD, ομοιοπολικά συνδεδεμένη με τη ζελατινάση (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) των ανθρωπίνων ουδετεροφίλων, όπου αντιπροσωπεύει τις πρωτεΐνες των δευτερογενών

**Πίνακας 4.** Πρώιμοι βιοδείκτες της οξείας νεφρικής βλάβης, επί του παρόντος υπό διερεύνηση.

- NGAL (ούρα και πλάσμα)
- KIM-1 (ούρα)
- L-FABP (ούρα)
- IL-18 (ούρα)
- Cystatin C (ούρα και πλάσμα)
- Albumin (ούρα)
- NAG (ούρα)
- GST α και π (ούρα)
- γGT (ούρα)
- Beta-2-microglobulin (ούρα)

**Πίνακας 5.** Σύγκριση εξισώσεων με βάση τη συστατίνη C (CysC) και εξισώσεων με βάση την κρεατινίνη (SCr) (από Ricci et al και Bellomo et al, τροποποιημένο).<sup>8,9</sup>

Εξισώσεις με βάση την κρεατινίνη (Cr)	Εξισώσεις με βάση τη συστατίνη C (CysC)
<p>Η αυθεντική εξίσωση μελέτης MDRD</p> $eGFR=186 \times SCr^{-1.154} \times \eta\lambda\iota\kappa\iota\acute{\alpha}^{-0.203}$ <p>×1,212 σε Αφροαμερικανούς ×0,742 σε γυναίκες</p>	<p>CKD-EPI CysC εξίσωση, μη προσαρμοσμένη για ηλικία, φύλο και φυλή</p> $eGFR=76,7 \times CysC^{-1.19}$
<p>Η ανανεωμένη εξίσωση μελέτης MDRD για βαθμονομημένη κρεατινίνη</p> $eGFR=175 \times \text{standard } SCr^{-1.154} \times \eta\lambda\iota\kappa\iota\acute{\alpha}^{-0.203}$ <p>×1,212 σε Αφροαμερικανούς ×0,742 σε γυναίκες</p>	<p>CKD-EPI CysC εξίσωση, προσαρμοσμένη για ηλικία, φύλο και φυλή</p> $eGFR=127,7 \times CysC \times \eta\lambda\iota\kappa\iota\acute{\alpha}^{-0.13}$ <p>×0,91 σε γυναίκες ×1,06 σε Αφροαμερικανούς</p>
	<p>CKD-EPI CysC και Cr προσαρμοσμένη για ηλικία, φύλο, φυλή</p> $eGFR=177,6 \times SCr^{-0.65} \times CysC^{-0.57} \times \eta\lambda\iota\kappa\iota\acute{\alpha}^{-0.20}$ <p>×0,80 σε γυναίκες ×1,11 σε Αφροαμερικανούς</p>

eGFR: Estimated glomerular filtration rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration, CysC: Serum cystatin C (συστατίνη C πλάσματος), SCr: Serum creatinine (κρεατινίνη πλάσματος), MDRD: Modification of diet in renal disease

Σημείωση: Ο GFR εκφράζεται σε mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, η ηλικία σε έτη και το βάρος σε kg

κοκκίων και αποτελεί πρωτεΐνη μεταφοράς σιδήρου.<sup>71,72</sup> Η NGAL εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα και σε άλλους ανθρώπινους ιστούς, όπως ο προστάτης, η τραχεία, οι πνεύμονες,<sup>73</sup> ο στόμαχος και το παχύ έντερο. Η έκφραση της NGAL αυξάνεται χαρακτηριστικά σε ενεργοποιημένα επιθήλια. Για παράδειγμα, αυξάνεται σε επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου, σε περιοχές φλεγμονής ή νεοπλασίας, αλλά είναι απύουσα σε μη εμπλεκόμενες περιοχές ή μέσα σε μεταστατικές βλάβες.<sup>74</sup>

Ερευνητές κατόρθωσαν και ταυτοποίησαν το γονίδιο της NGAL ως ένα από τα γονίδια που επάγονται περισσότερο στην πρώιμη μετα-ισχαιμική φάση στους νεφρούς ποντικών, χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχίες του συμπληρωματικού δε(σ)οξυριβο(ζ)νοκλεϊ(νι)κού οξέος (complementary DNA, cDNA).<sup>75</sup> Σε άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν ειδικές μοριακές τεχνικές ανάλυσης του αγγελιαφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος (messenger RNA, mRNA) για την ταυτοποίηση γονιδίων του νεφρού που επάγονται πρώιμα μετά από νεφρική ισχαιμία και εντόπισαν ότι η επαγωγή της NGAL αντιπροσωπεύει νέα ενδογενή απάντηση των εγγύς νεφρικών σωληναριακών κυττάρων στην ισχαιμική βλάβη. Πιο συγκεκριμένα, με ανάλυση μικροσυστοιχιών σε ποντίκια με μονόπλευρη νεφρική ισχαιμία βρέθηκε ότι το mRNA της NGAL ήταν σημαντικά αυξημένο στην πρώιμη φάση της ισχαιμίας, ενώ η αντίστοιχη πρωτεΐνη ανιχνευόταν εύκολα στα ούρα αμέσως μετά από την έναρξη της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στα ποντίκια.<sup>76</sup> Τα επίπεδά της στον ορό και στα ούρα έχουν στενή συσχέτιση με την Cr. Έχει παρατηρηθεί αύξηση των τιμών της NGAL >×10 στον ορό και >×100 στα ούρα σε ασθενείς με ONB.<sup>77</sup> Πολύ καλά αποτελέσματα στην πρώιμη διάγνωση της ONB έχουν

αναφερθεί σε ισχαιμική ONB στα παιδιά, σε ONB από σκιαγραφικά σε ενήλικες και παιδιά (προοπτικές μελέτες), σε δυσλειτουργία μοσχεύματος, αλλά και σε διαφορική διάγνωση ΟΣΝ και προνεφρικής αζωθαιμίας σε ασθενείς ΜΕΘ. Σε πρόσφατες μελέτες γίνεται ειδική αναφορά για τη χρησιμότητά της σε κίρρωτικούς ασθενείς, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.<sup>78,79</sup> Ο Belcher παρατήρησε στη μελέτη του ότι οι τιμές της NGAL ήταν σαφώς αυξημένες σε ασθενείς με βλάβη νεφρικής αιτιολογίας σε σχέση με ασθενείς που είχαν βλάβη προνεφρικού αιτίου. Οι υψηλές τιμές της NGAL προηγήθηκαν των αυξημένων τιμών της κρεατινίνης, γεγονός που προσδίδει ελπίδες για την περαιτέρω έρευνα της NGAL στους κίρρωτικούς ασθενείς.

## 10.2. Συστατίνη C

Εκτός όμως από τη NGAL, που αποτελεί πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη, λόγος γίνεται και για τη συστατίνη C (cystatin-C, CysC).<sup>80</sup> Οι πρωτεάσες κυστεΐνης περιλαμβάνουν μια ομάδα πρωτεολυτικών ενζύμων που διασπούν πεπτιδικούς δεσμούς, χρησιμοποιώντας ενεργό κατάλοιπο κυστεΐνης στο ενεργό τους κέντρο. Οι ενέργειες των πρωτεασών της κυστεΐνης βρίσκονται υπό τον έλεγχο ανασταλτικών πρωτεϊνών, όπως η α<sub>2</sub>-μακροσφαιρίνη και οι συστατίνες. Οι συγκεκριμένοι φυσικοί ανασταλτές προστατεύουν τους φυσιολογικούς ιστούς από την καταστρεπτική πρωτεόλυση των πρωτεασών κυστεΐνης.<sup>81</sup> Η CysC ήταν γνωστή ως γ-trace και αρχικά περιγράφηκε το 1961 ως συστατικό των ούρων σε ασθενείς με νεφρική σωληναριακή βλάβη, καθώς και στο φυσιολογικό εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της

έρευνας, η  $\gamma$ -trace<sup>82,83</sup> αποδείχθηκε ότι αναστέλλει πρωτεάσες της κυστεΐνης και μετονομάστηκε σε CysC. Η CysC είναι ενδογενής αναστολέας πρωτεασών της κυστεΐνης με μοριακό βάρος 13 kD και αποτελεί μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον ενδοκυττάριο καταβολισμό ποικίλων πεπτιδίων και πρωτεϊνών. Η CysC συντίθεται και απελευθερώνεται στο αίμα με σχετικά σταθερό ρυθμό από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα. Διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, επαναρροφάται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και δεν εκκρίνεται.<sup>84</sup> Έτσι, η CysC μπορεί να αποτελέσει έναν πολλά υποσχόμενο δείκτη, υποψήφιο να περιληφθεί στους σταθερούς δείκτες μελέτης της ONB. Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη CysC ως ενδογενή δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο για ή με χρόνια νεφρική νόσο. Φαίνεται ότι η CysC έχει καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από την Cr για τη διάκριση της επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας. Δύο μετα-αναλύσεις<sup>85</sup> έχουν επίσης καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η CysC είναι ανώτερη από την Cr για την ανίχνευση και τη διάγνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η p-CysC μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητη σε πρώιμες και ήπιες αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας συγκρινόμενη με την sCr. Επειδή η CysC διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα και επαναρροφάται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, αρχικά θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να είναι καλός δείκτης του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR). Όμως, η συμμετοχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου στην επαναρόφηση είναι ενδεχόμενο να σημαίνει ότι η μέτρηση της CysC των ούρων (uCysC) θα μπορούσε να παράσχει πληροφορίες για τη σωληναριακή λειτουργία. Πράγματι, η μέτρηση ειδικών πρωτεϊνών στα ούρα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσπάθεια διαφοροποίησης της σπειραματικής από τη σωληναριακή πρωτεϊνουρία. Η συγκέντρωση της uCysC σε φυσιολογικά άτομα είναι συνήθως χαμηλή (<120 μg/L). Οι συγκεντρώσεις της uCysC είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με σωληναριακή βλάβη σε σύγκριση με αυτούς με σπειραματική νόσο ή σε φυσιολογικά άτομα, έτσι ώστε η μέτρηση της uCysC θα μπορούσε να επιτρέπει την ανίχνευση της σωληναριακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με αμιγείς ή μεικτές νεφροπάθειες.<sup>86</sup> Παρά την πολλά υποσχόμενη εικόνα της CysC υπάρχουν και επιφυλάξεις για τη χρήση της, αφού επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος, το ύψος, το κάπνισμα, καθώς και επί HIV-λοίμωξης, μελανώματος, διαταραχών θυρεοειδούς και λήψης γλυκοκορτικοειδών. Η ηπατική νόσος επηρεάζει την αξιοπιστία του υπολογισμού του GFR με βάση την κρεατινίνη και εδώ φαίνεται να αυξάνει η χρησιμότητα και η αξιοπιστία της μέτρησης του GFR βάσει της CysC σε ενήλικες ασθενείς με ηπατική νόσο, σε παιδιατρικούς

ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο πριν και μετά από μεταμόσχευση ήπατος, και σε ενήλικες ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος.

### 10.3. Ιντερλευκίνη-18

Η ιντερλευκίνη-18 (IL-18) είναι φλεγμονώδης κυτταροκίνη, παλαιότερα γνωστή και ως IFN- $\gamma$  inducing factor, η οποία επάγει την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως του παράγοντα νέκρωσης του όγκου  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ), της ιντερλευκίνης-1 (interleukin-1, IL-1), του fas-ligand και των χυμοκινών. Η IL-18 παράγεται στο εγγύς σωληνάριο, αποβάλλεται στον αυλό και ανιχνεύεται στα ούρα σε ONB. Μελέτες αναφέρουν ότι οι τιμές της στα ούρα είναι υψηλές σε ONB, όχι όμως σε ουρολοιμώξεις, σε νεφρωσικό σύνδρομο, σε XNN ή σε προνεφρική αζωθαιμία.<sup>87,88</sup> Ως τώρα, θεωρείται πρώιμος δείκτης ONB σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, μετά από μεταμόσχευση νεφρού (για πρώιμη απόρριψη μοσχεύματος), καθώς και σε ασθενείς της ΜΕΘ (ARDS). Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν τον σημαντικό ρόλο σε ONB σε ασθενείς με κίρρωση<sup>89</sup> και σημειώνεται ότι οι τιμές της IL-18 ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με νεφρικής αιτιολογίας βλάβη σε σχέση με ασθενείς που είχαν βλάβη προνεφρικής αιτιολογίας.

### 10.4. Ηπατικού τύπου δεσμευτικές πρωτεΐνες των λιπαρών οξέων

Οι δεσμευτικές πρωτεΐνες των λιπαρών οξέων (fatty acid-binding protein, FAB) είναι μικρές κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες μεταφοράς των λιπαρών οξέων στο εσωτερικό του κυττάρου για  $\beta$ -οξείδωση. Συμβάλλουν στην ελάττωση του οξειδωτικού stress δεσμεύοντας τα οξειδωτικά ενδιάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων. Ανευρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου και των ευθέων σωληναρίων, ενώ σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι διηθούνται ελεύθερα στο σπείραμα. Τα επίπεδά τους στα ούρα έχουν συσχετιστεί, σε πειραματικό επίπεδο, με τη βαρύτητα και την εξέλιξη της XNN, τη βαρύτητα των αλλοιώσεων του διαμεσοσωληναριακού ιστού, καθώς και την πρόγνωση και την εξέλιξη της βλάβης από ONB. Έχει φανεί ότι τα επίπεδά τους στα ούρα επηρεάζονται άμεσα σε ONB (περίπου σε 4 ώρες από τη βλάβη) και εξαρτώνται σχεδόν αποκλειστικά από αυτή (μόνο το 3,3% αυτών οφείλεται σε διήθηση από το σπείραμα).

### 10.5. Μόριο νεφρικής βλάβης 1

Το μόριο της νεφρικής βλάβης 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1)<sup>90</sup> είναι μια γλυκοπρωτεΐνη τύπου 1 της

κυτταρικής μεμβράνης με εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και ενδοκυττάριο τμήμα. Δεν εκφράζεται σε φυσιολογικές συνθήκες, αλλά εκφράζεται ταχύτατα σε συνθήκες βλάβης και «αποδιαφοροποίησης» των σωληναριακών κυττάρων (ανάπλαση και καρκινογένεση). Εντοπίζεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, στο κορυφαίο τμήμα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (προς τον αυλό). Η παρουσία του KIM-1 στα ούρα έχει υψηλή ειδικότητα για την ύπαρξη νεφρικής βλάβης. Κανένα άλλο όργανο δεν έχει διαπιστωθεί ότι εμφανίζει KIM-1 σε βαθμό που να επηρεάζει τη νεφρική απέκκριση. Η ποσότητα στα ούρα είναι ανάλογη της βαρύτητας της ONB.<sup>91,92</sup> Ως εκ τούτου, αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο πρώιμο βιοδείκτη, καθώς εμφανίζεται ακόμη και σε ανοσοϊστοχημικές μεταβολές πριν από αδρές μορφολογικές βλάβες στη βιοψία.

## 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τις σημαντικές εξελίξεις που έχουν επιτευχθεί στη διαφορική διαγνωστική προσέγγιση της ONB, η ανάγκη για έναν οικονομικό, εύχρηστο, αλλά κυρίως αξιόπιστο πρώιμο βιοδείκτη της νεφρικής λειτουργίας σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι ιδιαίτερα σημαντική. Οι νέοι βιοδείκτες μετά από μελέτες φαίνεται ότι κερδίζουν έδαφος ως προς τη χρησιμότητά τους στη διαφορική διάγνωση της αιτιολογίας της ONB, δίνοντας έτσι ελπίδες για μια ταχεία και αξιόπιστη προσέγγιση της νεφρικής βλάβης του κίρρωτικού ασθενούς. Ωστόσο, θα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες και να τεθούν εφαρμογές στην καθημερινή πράξη για να αξιολογηθεί η αξία αλλά και η χρησιμότητά τους σε έναν ευπαθή πληθυσμό, όπως είναι οι κίρρωτικοί ασθενείς.

## ABSTRACT

### Acute kidney injury in patients with cirrhosis of the liver

S. PAPAĐAKI, S.P. ĐOURAKIS

*Second Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(1):22–38*

In recent years important steps have been made in understanding the pathogenesis of acute renal failure in liver cirrhosis. In particular, the implications of renal dysfunction on the prognosis of the underlying disease have been studied. New terms have been introduced in an attempt to identify more easily even the smallest changes in renal function. Acute renal failure was recently renamed acute kidney injury (AKI) and was defined as a creatinine increase of >1.5 mg/dL or a decrease in creatinine clearance of <40 mL/min. The most frequent causes of AKI in patients with cirrhosis include prerenal azotemia, acute tubular necrosis and hepatorenal syndrome. Despite efforts made in recent years the differential diagnosis of AKI remains difficult, compromising the implementation of appropriate timely treatment. Prerenal azotemia is treated with volume restoration and releasing factor suspension, and acute tubular necrosis is treated symptomatically and if necessary by renal replacement therapy. The treatment approach to hepatorenal syndrome is the co-administration of vasopressors midodrine (combined with octreotide) and vasoconstrictors such as terlipressin, vasopressin or norepinephrine with albumin to improve the flow of arterial blood. Dialysis is indicated for patients with clinically significant excess fluid volume and severe electrolyte imbalance. The placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt can help in selected cases. The ultimate treatment is liver transplantation. In recent years in an attempt at early diagnosis of AKI in both the general population and specific cases such as patients with cirrhosis new biomarkers have been introduced. These include lipokalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL), cystatin C (CysC), kidney injury molecule 1 (KIM-1), interleukin 18 (IL-18) and the hepatic binding protein type of fatty acid (L-FABP3). Studies reported to date show encouraging results as to the usefulness of these indicators in the diagnosis, differential diagnosis, therapeutic approach to and treatment of AKI.

**Key words:** Acute renal injury, Binding protein liver type fatty acids, Complications of liver cirrhosis, Cystatin C, Hepatorenal syndrome, Interleukin-18, Kidney injury molecule 1, Neutrophil gelatinase

## Βιβλιογραφία

1. MACKELAITE L, ALSAUSKAS Z, RANGANNA K. Renal failure in patients with cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009, 93:855–869
2. KELLUM JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008, 36(Suppl 4):S141–S145
3. D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, PAGLIARO L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review

- of 118 studies. *J Hepatol* 2006, 44:217–231
4. WU CC, YEUNG LK, TSAI WS, TSENG CF, CHU P, HUANG TY ET AL. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 2006, 65:28–33
  5. STAR RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998, 54:1817–1831
  6. FANG JT, TSAI MH, TIAN YC, JENQ CC, LIN CY, CHEN YC ET AL. Outcome predictors and new score of critically ill cirrhotic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23:1961–1969
  7. YMPA YP, SAKR Y, REINHART K, VINCENT JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005, 118:827–832
  8. RICCI Z, CRUZ D, RONCO C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008, 73:538–546
  9. BELLOMO R, RONCO C, KELLUM JA, MEHTA RL, PALEVSKY P; ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE WORKGROUP. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004, 8:R204–R212
  10. LEVEY AS, BOSCH JP, LEWIS JB, GREENE T, ROGERS N, ROTH D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999, 130:461–470
  11. MOREAU R, LEBREC D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: Perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003, 37:233–243
  12. ANGELI P, GINÈS P, WONG F, BERNARDI M, BOYER TD, GERBES A ET AL. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015, 62:968–974
  13. WONG F, NADIM MK, KELLUM JA, SALERNO F, BELLOMO R, GERBES A ET AL. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011, 60:702–709
  14. PIANO S, ROSI S, MARESI G, FASOLATO S, CAVALLIN M, ROMANO A ET AL. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013, 59:482–489
  15. ARROYO V. Acute kidney injury (AKI) in cirrhosis: Should we change current definition and diagnostic criteria of renal failure in cirrhosis? *J Hepatol* 2013, 59:415–417
  16. ROGNANT N. Acute kidney injury in patients with chronic liver disease. *World J Hepatol* 2015, 7:993–1000
  17. FAGUNDES C, BARRETO R, GUEVARA M, GARCIA E, SOLÀ E, RODRÍGUEZ E ET AL. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013, 59:474–481
  18. HAMPPEL H, BYNUM GD, ZAMORA E, EL-SERAG HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2206–2210
  19. DU CHEYRON D, BOUCHET B, PARIENTI JJ, RAMAKERS M, CHARBONNEAU P. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* 2005, 31:1693–1699
  20. FRANCOZ C, GLOTZ D, MOREAU R, DURAND F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010, 52:605–613
  21. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Σύγχρονες απόψεις για το ηπατονεφρικό σύνδρομο. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2011, 28:323–335
  22. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010, 53:397–417
  23. ORLANDO R, FLOREANI M, PADRINI R, PALATINI P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 1999, 51:341–347
  24. LEVEY AS, CORESH J, GREENE T, MARSH J, STEVENS LA, KUSEK JW ET AL. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007, 53:766–772
  25. ARROYO V, GINÈS P, GERBES AL, DUDLEY FJ, GENTILINI P, LAFFI G ET AL. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996, 23:164–176
  26. SALERNO F, GERBES A, GINÈS P, WONG F, ARROYO V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007, 56:1310–1318
  27. ESSON ML, SCHRIER RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002, 137:744–752
  28. MUNOZ SJ. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am* 2008, 92:813–837
  29. EGEROD ISRAELSEN M, GLUUD LL, KRAG A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015, 30:236–243
  30. BELCHER JM, GARCIA-TSAO G, SANYAL AJ, BHOGAL H, LIM JK, ANSARI N ET AL. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013, 57:753–762
  31. SALERNO F, MONTI V. Hepatorenal syndrome type 1 and bacterial infection: A catastrophic association in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014, 59:1239–1241
  32. DUNDAR HZ, YILMAZLAR T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol* 2015, 4:277–286
  33. ARROYO V, FERNANDEZ J, GINÈS P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008, 28:81–95
  34. BAGSHAW SM, GIBNEY RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* 2008, 36(Suppl 4):S152–S158
  35. NERI S, PULVIRENTI D, MALAGUARNERA M, COSIMO BM, BERTINO G, IGNACCOLO L ET AL. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008, 53:830–835
  36. MARTÍN-LLAHI M, PÉPIN MN, GUEVARA M, DÍAZ F, TORRE A, MONESCILLO A ET AL. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: A randomized study. *Gastroenterology* 2008, 134:1352–1359
  37. KISERTH, FISH DN, OBRITSCH MD, JUNG R, McLAREN R, PARIKH CR. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: A retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20:1813–1820

38. ALESSANDRIA C, OTTOBRELLI A, DEBERNARDI-VENON W, TODROS L, CERENZIA MT, MARTINI S ET AL. Noradrenaline vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007, 47:499–505
39. POMIER-LAYRARGUES G, PAQUIN SC, HASSOUN Z, LAFORTUNE M, TRAN A. Octreotide in hepatorenal syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003, 38:238–243
40. MOREAU R, DURAND F, POYNARD T, DUHAMEL C, CERVONI JP, ICHAÏ P ET AL. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002, 122:923–930
41. WIEST R, TSAI MH, GROSZMANN RJ. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *Gastroenterology* 2000, 120:975–983
42. SANYAL AJ, BOYERT T, GARCIA-TSAO G, REGENSTEIN F, ROSSARO L, APENRODT B ET AL. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008, 134:1360–1368
43. ANGELI P, VOLPIN R, GERUNDA G, CRAIGHERO R, RONER P, MERENDA R ET AL. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999, 29:1690–1697
44. PÉRON JM, BUREAU C, GONZALEZ L, GARCIA-RICARD F, DE SOYRES O, DUPUIS E ET AL. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: A prospective pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:2702–2707
45. SORT P, NAVASA M, ARROYO V, ALDEGUER X, PLANAS R, RUIZ-DELABOL L ET AL. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999, 341:403–409
46. KOPPEL MH, COBURN JW, MIMS MM, GOLDSTEIN H, BOYLE JD, RUBINI ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969, 280:1367–1371
47. OCHS A, RÖSSLE M, HAAG K, HAUENSTEIN KH, DEIBERT P, SIEGERSTETTER V ET AL. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995, 332:1192–1197
48. GUEVARA M, GINÈS P, BANDI JC, GILABERT R, SORT P, JIMÉNEZ W ET AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998, 28:416–422
49. MICHL P, GÜLBERG V, BILZER M, WAGGERSHAUSER T, REISER M, GERBES AL ET AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhosis and ascites: Effects in patients with organic or functional renal failure. *Scand J Gastroenterol* 2000, 35:654–658
50. BRENSING KA, TEXTOR J, PERZ J, SCHIEDERMAIER P, RAAB P, STRUNK H ET AL. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: A phase II study. *Gut* 2000, 47:288–295
51. WONG F, PANTEA L, SNIDERMAN K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004, 40:55–64
52. GONWA TA, JENNINGS L, MAI ML, STARK PC, LEVEY AS, KLINTMALM GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: Evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004, 10:301–309
53. McGUIRE BM, JULIAN BA, BYNON JS Jr, COOK WJ, KING SJ, CURTIS JJ ET AL. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006, 144:735–741
54. RESTUCCIA T, ORTEGA R, GUEVARA M, GINÈS P, ALESSANDRIA C, OZDOGAN O ET AL. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome: A case-control study. *J Hepatol* 2004, 40:140–146
55. DAVIS CL. Impact of pretransplant renal failure: When is listing for kidney-liver indicated? *Liver Transpl* 2005, 11(Suppl 2):S35–S44
56. GONWA TA, KLINTMALM GB, LEVY M, JENNINGS LS, GOLDSTEIN RM, HUSBERG BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995, 59:361–365
57. RIMOLA A, GAVALER JS, SCHADE RR, EL-LANKANY S, STARZL TE, VAN THIEL DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987, 93:148–156
58. McDONALD FD, BRENNAN LA, TURCOTTE JG. Severe hypertension and elevated plasma renin activity following transplantation of “hepatorenal donor” kidneys into anephric recipients. *Am J Med* 1973, 54:39–43
59. DAVIS CL, FENG S, SUNG R, WONG F, GOODRICH NP, MELTON LB ET AL. Simultaneous liver-kidney transplantation: Evaluation to decision making. *Am J Transplant* 2007, 7:1702–1709
60. CASSINELLO C, MORENO E, GOZALO A, ORTUÑO B, CUENCA B, SOLÍS-HERRUZO JA. Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003, 48:179–186
61. IWATSUKI S, POPOVTZER MM, CORMAN JL, ISHIKAWA M, PUTNAM CW, KATZ FH ET AL. Recovery from “hepatorenal syndrome” after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973, 289:1155–1159
62. TSIEN CD, RABIE R, WONG F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013, 62:131–137
63. MEHTA RL, KELLUM JA, SHAH SV, MOLITORIS BA, RONCO C, WARNOCK DG ET AL. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007, 11:R31
64. TERRA C, GUEVARA M, TORRE A, GILABERT R, FERNÁNDEZ J, MARTÍN-LLAHÍ M ET AL. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: Value of MELD score. *Gastroenterology* 2005, 129:1944–1953
65. TANDON P, GARCIA-TSAO G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008, 28:26–42
66. GINÈS A, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, MONESCILLO A, VILA C, DOMÈNECH E, ABECASIS R ET AL. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996, 111:1002–1010
67. GARCÍA-TSAO G. Further evidence against the use of aminoglycosides in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1998, 114:612–613
68. HAASE M, BELLOMO R, DEVARAJAN P, SCHLATTMANN P, HAASE-



- FIELTIZ A; NGAL META-ANALYSIS INVESTIGATOR GROUP. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009, 54:1012–1024
69. WONG F, MURRAY P. Kidney damage biomarkers: Novel tools for the diagnostic assessment of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2014, 60:455–457
70. SCHRIERR W. Need to intervene in established acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:2756–2758
71. SUPAVEKIN S, ZHANG W, KUCHERLAPATI R, KASKEL FJ, MOORE LC, DEVARAJAN P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003, 63:1714–1724
72. GOETZ DH, HOLMES MA, BORREGAARD N, BLUHM ME, RAYMOND KN, STRONG RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002, 10:1033–1043
73. BETSUYAKU T, NISHIMURA M, TAKEYABU K, TANINO M, VENGE P, XU S ET AL. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:1985–1991
74. COWLAND JB, BORREGAARD N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997, 45:17–23
75. 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
76. KJELDSEN L, COWLAND JB, BORREGAARD N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1482:272–283
77. 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 after cardiac surgery. *Lancet* 2005, 365:1231–1238
78. MISHRA J, MA Q, PRADA A, MITSNEFES M, ZAHEDI K, YANG J ET AL. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2534–2543
79. PARIKH CR, JANI A, MISHRA J, MA Q, KELLY C, BARASCH J ET AL. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006, 6:1639–1645
80. BARRETT AJ. The cystatins: A new class of peptidase inhibitors. *Trends Biochem Sci* 1987, 12:193–196
81. COLL E, BOTHEY A, ALVAREZ L, POCH E, QUINTÓ L, SAURINA A ET AL. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000, 36:29–34
82. BARRETT AJ, DAVIES ME, GRUBB A. The place of human gamma trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984, 120:631–636
83. BUTLER EA, FLYNN FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: A new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961, 14:172–178
84. KASEDA R, IINO N, HOSOJIMA M, TAKEDA T, HOSAKA K, KOBAYASHI A ET AL. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 357:1130–1134
85. 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
86. 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
87. PARIKH CR, MISHRA J, THIESSEN-PHILBROOK H, DURSUN B, MA Q, KELLY C ET AL. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006, 70:199–203
88. PARIKH CR, JANI A, MELNIKOV VY, FAUBEL S, EDELSTEIN CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:405–414
89. PARIKH CR, ABRAHAM E, ANCUKIEWICZ M, EDELSTEIN CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:3046–3052
90. 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
91. BELCHER JM, SANYAL AJ, PEIXOTO AJ, PERAZELLA MA, LIM J, THIESSEN-PHILBROOK H ET AL. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014, 60:622–632
92. DEVARAJAN P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008, 241:89–94

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr