

Akútna renálna insuficiencia u chirurgických pacientov

MUDr. Ivana Daňová¹, prof. MUDr. RNDr. Rudolf Pullmann, PhD.²,
doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD., mim. prof.¹

¹Chirurgická klinika a transplantačné centrum JLF UK a UNM, Martin

²Ústav klinickej biochémie UNM, Martin

Akútne zlyhanie obličiek komplikuje starostlivosť o chirurgického a traumatologického pacienta. Vyskytuje sa predovšetkým u pacientov so závažnou traumou, popáleninou, pri septických ochoreniach a pri náhlych brušných príhodách spojených s hypovolémiou. Napriek úsiliu venovanému štúdiu akútnej renálnej insuficiencie neexistuje jednotný konsenzus jej definície. Problémom v súčasnej diagnostike akútnej renálnej insuficiencie je často oneskorené stanovenie diagnózy a stupňa závažnosti poklesu renálnych funkcií, pretože konvenčne používané markery sú nedostatočne senzitivne a špecifické. Predmetom intenzívneho výskumu je zostavenie panelu nových biomarkerov, ktoré by spolu s ostatnými klinickými parametrami umožnili skorú a správnu diagnostiku.

Kľúčové slová: akútna renálna insuficiencia, rizikové faktory, nové markery.

Acute renal insufficiency in surgical patients

Acute renal failure complicates care for surgical and trauma patients. It occurs mainly in patients with severe trauma, burns, sepsis and acute abdomen associated with hypovolemia. Despite the efforts devoted to the study of acute renal failure there is no uniform consensus on its definition. The problem with the current diagnosis of acute renal insufficiency is often diagnosed late and severity of decline in renal function, as conventionally used markers are not sufficiently sensitive and specific. Subject of intense research is the compilation of the panel of new biomarkers, which, together with other clinical parameters enable early and accurate diagnosis.

Key words: acute renal insufficiency, risk factors, new biomarkers.

Slov. chir., 2014; roč. 11(3): 88–91

Úvod

Akútna renálna insuficiencia – ARI je častým problémom najmä u kriticky chorých chirurgických pacientov, u ktorých sa podieľa na rozvoji komplikácií vrátane multiorgánového zlyhania. Náhle zhoršenie renálnych funkcií komplikuje starostlivosť o chirurgického a traumatologického pacienta, zvyšuje morbiditu a mortalitu, a to i negatívnymi účinkami na väčšinu ostatných orgánov (1). Z jednotlivých skupín chirurgických ochorení sa akútne zlyhanie obličiek vyskytuje predovšetkým u pacientov so závažnou traumou, popáleninou, pri septických ochoreniach a pri náhlych brušných príhodách spojených s hypovolémiou (1).

Z historického hľadiska bol pojem akútne zlyhanie obličiek prvýkrát jednoznačne definovaný v monografii Homera W. Smitha „The kidney – structure and function in health and disease“, ktorá bola vydaná v roku 1951 (1). Prvé detailnejšie opisy prípadov akútneho poškodenia obličiek sú pripisované nemeckému patológovi Hackradtovi, ktorý v roku 1917 opísal akútne obličkové zlyhanie u vojakov (1).

Incidenca

ARI sa vyskytuje u 1 – 25 % kriticky chorých pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti (2). McIlroy udáva výskyt akútnej renálnej

insuficiencie u 1 – 32 % všetkých hospitalizovaných pacientov a u 10 – 90 % pacientov hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti (3).

Incidenca perioperačnej ARI u pacientov po kardiouchirurgickom a cievno-chirurgickom výkone sa udáva 5 – 30 %, pričom 1 – 5 % týchto pacientov vyžaduje následne dialýzu v pooperačnom období (4). Incidenca perioperačnej renálnej insuficiencie vo všeobecnej chirurgii je 0,8 – 1,2 % (4). Výskyt ARI v perioperačnom období má v poslednom období stúpajúci trend, keďže stúpa počet starších pacientov v populácii (4). U traumatologických pacientov je incidencia akútneho zlyhania obličiek 0,1 – 3,7 %. Pokles výskytu je spôsobený pokrokom včasnej resuscitácii, najmä volumovej, ktorá vedie k hemodynamickej stabilizácii. U septických pacientov je incidencia výrazne vyššia, 19 – 50 % a je spojená s úmrtnosťou až 70 %. Výskyt akútneho poškodenia obličiek u pacientov po operáciách na žľazových cestách je udávaná medzi 6 – 18 % s mortalitou až do 17 % u ikterických pacientov (1).

Príčiny a rizikové faktory u chirurgických pacientov

Príčiny ARI u chirurgických pacientov sú zhrnuté do tabuľky 1.

Tabuľka 1. Príčiny akútnej renálnej insuficiencie u chirurgických pacientov (1)

prerenálna etiológia
hypovolémia
■ krvácania (poúrazové, do GIT-u, peroperačné a pooperačné)
■ straty tekutiny z GIT-u (vracanie, hnačky, NGS, drény, enterokutánne fistuly)
■ straty kožou (popáleniny)
■ translokácia tekutín do „tretieho priestoru“ (pooperačné, pankreatitída)
pokles efektívneho intravaskulárneho objemu
■ sepsa
■ obštrukčný ikterus
■ hepatorenálny syndróm pri chronickej hepatálnej insuficiencii
■ kompartment syndróm (vnútrobrušný a panvový po úraze, po operácii pre peritonitídu alebo ileus)
poškodenia renálneho parenchýmu
akútna tubulárna nekróza
■ ischémia (hypovolémia, pokles efektívneho intravaskulárneho objemu)
■ antibiotiká, antimykotiká, virostatiká, ťažké kovy
■ záťaž pigmentom (myoglobín pri rabdomyolýze)
■ RTG kontrastné látky
ochorenia renálnych ciev
■ oklúzia renálnej artérie (trombóza, tromboembólia)
■ oklúzia renálnej vény (trombóza)
postrenálna etiológia
■ obštrukcia ureteru (konkrementy, pyelonefritída, poranenie)
■ obštrukcia uretry (upchatie močového katétra, koagulá, poranenie)

Tabuľka 2. Rizikové faktory pre vznik ARI vo všeobecnej chirurgii podľa Kheterpala

rizikové faktory
vek ≥ 56 rokov
mužské pohlavie
aktívne kongestívne srdcové zlyhanie
ascites
hypertenzia
emergentný chirurgický výkon
intraperitoneálny chirurgický výkon
hodnota sérového kreatinínu $> 1,2$ mg/dl peroperačne
diabetes mellitus na perorálnych antidiabetikách alebo inzulíne

Primárnymi rizikovými faktormi rozvoja ARI je závažnosť a trvanie hypoperfúzie obličky, času expozície nefrotoxickej látky a renálna insuficencia v predchorobí. Riziko sa zvyšuje s vekom pacienta, klinickým stavom pri prijatí do nemocnice (APACHE II vyššie ako 25, ISS vyššie ako 17) a pridruženými ochoreniami. U polytraumatizovaného pacienta patrí medzi rizikové faktory rozsiahle vnútro dutinové krvácanie (hemotorax, hemoperitoneum), hypovolemický šok, niektoré druhy zlomenín spojené s väčšou stratou krvi (panva, dlhé kosti) a poúrazové komplikácie, ako je akútne pľúcne poškodenie (acute lung injury) vyžadujúce umelú pľúcnu ventiláciu. V perioperačnom období sú rizikové faktory obličkového poškodenia spojené s chirurgickým ochorením (perforačná peritonitída, sepsa, krvácanie do gastrointestinálneho traktu spojené s hypovolemickým hemoragickým šokom) a liečebným postupom (urgentná operácia, rozsiahle elektívne výkony v brušnej dutine, kardiouchirurgické operácie s použitím extrakorporálneho obehu, pooperačné krvácanie, dehiscencia anastomóz na tráviacej trubici, pooperačné enterokutánne fistuly) alebo s pridruženými ochoreniami v predchorobí (ochorenia srdca, chronické obličkové ochorenie, obštrukčný ikterus, diabetes mellitus, hypertenzia). Približne u jednej tretiny pacientov s pooperačným akútnym renálnym zlyhaním je vyvolávajúcou príčinou hypovolemia, sepsa alebo vlastný chirurgický výkon. Veľké vnútrobrušné výkony trvajúce niekoľko hodín zvyšujú pravdepodobnosť vzniku pooperačného poškodenia obličiek (1).

Rizikové faktory pre vznik ARI vo všeobecnej chirurgii podľa Kheterpala sú uvedené v tabuľke 2 (5).

Podľa počtu prítomných rizikových faktorov u konkrétneho pacienta sa určuje General Surgery Acute Kidney Injury Risk Index (tabuľka 3). Tento klasifikačný systém bol vytvorený tak, aby medzi jednotlivými susediacimi triedami bol signifikantne významný rozdiel ($p < 0,001$) vo výskyte akútneho poškodenia obličiek (5).

Tabuľka 3. General Surgery Acute Kidney Injury Risk Index

General Surgery AKI Risk Index	I	II	III	IV	V
rizikové faktory	0 – 2	3	4	5	6 a viac

Definícia

Napriek úsiliu venovanému štúdiu ARI neexistuje jednotný konsenzus jej definície. Literatúra opisuje viac ako 30 rôznych definícií. Najčastejšie je ARI definovaná ako rapidný pokles obličkových funkcií, ktorých obrazom je glomerulárna filtrácia (6, 7, 8).

Acute Kidney Injury Network definuje akútnu renálnu insuficienciu ako náhlu redukcii obličkových funkcií vznikajúcu v priebehu 48 hodín, pričom používa dva parametre:

- zvýšenú hladinu kreatinínu (absolútne $\geq 0,3$ mg/dl, percentuálne ≥ 50 % alebo 1,5-násobne oproti bazálnej hodnote) alebo
- oligúriu ($< 0,5$ ml/kg/hod. počas viac ako 6 hodín) (9).

Diagnostika

Pri akútnom renálnom zlyhaní sa využíva pomerne široká paleta laboratórnych vyšetrení. V súčasnosti sú v diagnostickom algoritme ARI najčastejšie používané sérová hladina kreatinínu, klírens kreatinínu, výdaj moču a sérová hladina močoviny (8). Tieto parametre, hoci sú ľahko stanoviteľné, nemusia vždy presne reflektovať renálne funkcie u kriticky chorých pacientov. Problémom v súčasnej diagnostike ARI je často oneskorené stanovenie diagnózy a stupňa závažnosti poklesu renálnych funkcií, pretože používané markery sú nedostatočne senzitivné a špecifické.

V roku 2002 sa sformovala skupina nefrológov a intenzivistov ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative, ktorá navrhla nový klasifikačný systém pre renálnu dysfunkciu označovaný akronymom RIFLE (Risk – Injury – Failure – Loss of function – End stage renal disease) (obrázok 1).

V klinickej praxi stále chýba dostatočne senzitivný a špecifický biomarker akútneho obličkového poškodenia. American Society of Nephrology si už v roku 2005 vytýčila cieľ identifikovať nové biomarkery ARI v priebehu nasledujúcich piatich rokov (3). Vzhľadom na heterogenitu akútneho renálneho poškodenia nie je pravdepodobné, že by všetky tieto požiadavky splnil len jeden marker, preto sa štúdie zameriavajú skôr na zostavenie panelu biomarkerov, ktoré by spolu s inými klinickými parametrami umožnili skorú a správnu diagnostiku (3). V experimentálnych a klinických štúdiách sa identifikovalo niekoľko biomarkerov, ktoré sa stanovujú v sére alebo v moči. Zo sérových sú

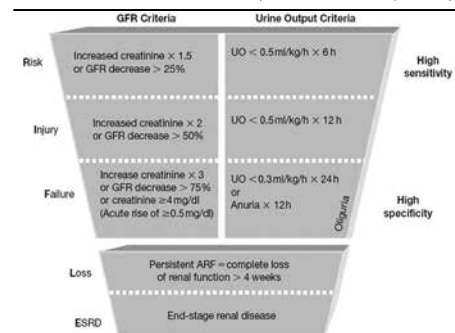
najsľubnejšie cystatín C a neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL. NGAL, interleukín IL-18 sa sledujú v moči.

Cystatín C

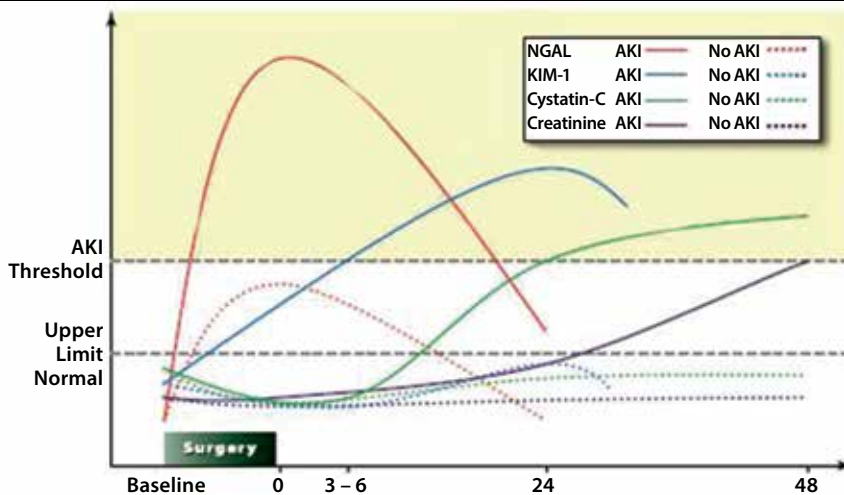
Cystatín C je jednoreťazcový nízkomolekulový proteín inhibujúci cysteínové proteázy s molekulovou hmotnosťou 13,4 kDa (10, 11). Produkujú ho všetky jadrové bunky a je uvoľňovaný do plazmy relatívne konštantnou rýchlosťou (9). V glomeruloch je voľne filtrovaný a v proximálnom tubule dochádza k jeho kompletnej reabsorpcii, pričom nie je prítomná jeho sekrécia naspäť do tubulárnej tekutiny (12). Z tohto dôvodu sa javí ako ideálny marker glomerulárnej filtrácie. Jeho plazmatická hladina, na rozdiel od tradičného ukazovateľa glomerulárnej filtrácie kreatinínu, nie je signifikantne závislá od veku, pohlavia, rasy a svalovej hmoty (12). Keďže hladina cystatínu C nemá diurnálnu variáciu, je možné koncentráciu cystatínu vyšetriť z jednorazového odberu moču (13).

Už v roku 1984 bol opísaný ako marker glomerulárnej filtrácie (14). Cystatín C je citlivejším markerom zmien glomerulárnej filtrácie ako kreatinín, pričom dokáže odhaliť akútne obličkové poškodenie o 1 až 2 dni skôr ako kreatinín (3, 8, 15). Následné štúdie vyhodnotili cystatín C ako silný prediktívny faktor mortality u kriticky chorých pacientov (8). McIlroy opisuje využitie cystatínu C v predikcii potreby dialýzy (3). Koncentráciu cystatínu zvyšuje kortikoterapia, hypertyreóza, malígný melanóm v progresii, lymfoproliferatívne ochorenie a kolorektálny karcinóm. Znížená koncentrácia býva pri hypotyreóze. Sérovú hladinu neovplyvňuje infekcia, zápal a hepatálne ochorenie (8).

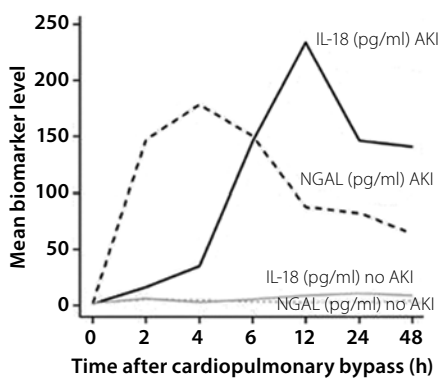
Hodnotu glomerulárnej filtrácie podľa hladiny sérového cystatínu C možno získať pomocou Grubbovej alebo Stevensonovej rovnice (16).

Obrázok 1. RIFLE kritériá (Venkataraman, 2007)

Obrázok 2. Dynamika hladín markerov renálneho poškodenia u dospelých pacientov po kardiachirurgickom výkone (3)



Obrázok 3. Dynamika elevácie hladín IL-18 a NGAL po kardiachirurgickom výkone (24)



Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL

NGAL je v súčasnosti najskúmamejší potenciálny nový marker akútnej renálnej insuficiencie (17). NGAL je jednoreťazcový proteín s molekulovou hmotnosťou 22 kDa normálne exprimovaný vo veľmi malom množstve v rôznych tkanivách, napríklad obličkách, prostate, pľúcach, žalúdku, pečeni a hrubom čreve (6, 10, 12, 18, 19).

Produkcii NGAL významne ovplyvňuje poškodenie epitelu, infekcia, zápal, ischemia, neoplastická transformácia alebo involúcia tkaniva (18).

NGAL sa ako marker ischemického alebo nefrotoxického poškodenia obličkového parenchýmu dá stanoviť v krvi a moči skoro po ischemickom inzulte (6, 12). Do moču sa vylučuje NGAL pochádzajúci z poškodených tubulárnych buniek (20). Hladina plazmatického NGAL je výsledkom tubulárneho back leaku filtrovaného NGAL alebo extrarenálnej produkcie najmä v pečeni a pľúcach počas akútneho obličkového poškodenia (20).

V štúdiách sa dokázal desaťnásobný vzostup plazmatickej hladiny NGAL a viac ako sto-

násobný vzostup hladiny NGAL v moči pri ARI vznikajúcej ako následok sepsy, ischemického alebo nefrotoxického inzultu (12). Koncentrácia NGAL sa zvyšuje už 2 dni pred významným vzostupom hladiny kreatinínu a stupeň elevácie NGAL koreluje so stupňom závažnosti ARI (21).

Hladina plazmatického i močového NGAL je silným nezávislým prediktorom rozvoja ARI. Hladina močového NGAL je tiež prediktorom závažnosti ARI a potreby dialýzy v liečbe. Výsledok vyšetrenia môže ovplyvniť preexistujúce renálne ochorenie a infekcia močového traktu (12).

Interleukín 18

Interleukín 18 je mediátor zápalového a ischemického poškodenia tkanív v rôznych orgánoch (13). Tento nízkomolekulový proinflammatory glykoproteín s molekulovou hmotnosťou 18 kDa produkujú makrofágy, lymfocyty a mnohé iné bunky (21).

V poslednom období bol IL-18 identifikovaný ako potenciálny skorý marker akútnej renálnej insuficiencie (13, 21). Po ischemickom ataku je IL-18 produkovaný bunkami proximálneho tubulu a detekovateľný v moči (22). Intrarenálna produkcia IL-18 sa podieľa na rozvoji ischemického akútneho renálneho poškodenia nezávisle od neutrofilov (23). Hladina IL-18 v moči sa zvyšuje špecificky pri ARI, pričom sa nemení pri infekcii močového systému, pri chronickom obličkovom ochorení ani pri nefrotickom syndróme (12).

Senzitivita a špecificita močového IL-18 pre ARI sa udáva viac ako 90 % (12, 24). Hladina IL-18 v moči vyššia ako 100 pg/ml znamená predikciu rozvoja ARI o 24 hodín skôr, ako sa začne zvyšovať sérová hladina kreatinínu (22). IL-18 bol opísaný ako nezávislý prediktívny faktor mortality pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti (8, 24).

V štúdií sledujúcej rozvoj ARI u detí, ktoré sa podrobili kardiachirurgickému výkonu, bolo dokázané, že hladina NGAL sa začala zvyšovať už po dvoch hodinách od operácie a vrchol dosiahla o 6 hodín, kým hladina IL-18 sa začala zvyšovať v priebehu 6 hodín a oproti fyziologickej norme sa zvýšila 25-krát do 12 hodín od výkonu (12, 17).

Záver

Akútna renálna insuficiencia predstavuje zložitý multidisciplinárny problém v klinickej praxi s nejednotnou definíciou a problematickou diagnostikou.

V poslednom období sa významným spôsobom rozšírili poznatky o patogenéze akútnej renálnej insuficiencie, ktoré sa posúvajú na subcelulárnu úroveň. Porozumenie príčinám a jednotlivým dejom pri vzniku a rozvoji akútneho poškodenia obličiek prinieslo nové možnosti do liečby.

Rozhodujúcim momentom pre prognózu pacienta naďalej ostáva skorá a správna diagnostika, keďže včasnou terapeutickou intervenciou možno zabrániť ireverzibilnému poškodeniu obličkových funkcií a parenchýmu.

Podľa viacerých štúdií je najperspektívnejším markerom akútneho poškodenia obličiek NGAL, ktorý možno stanoviť zo séra i moču pacientov. NGAL bol predmetom viacerých štúdií u detí aj dospelých pacientov po kardiachirurgickom výkone, ďalej u heterogénnej skupiny kriticky chorých pacientov vrátane septických, pričom sa hodnotil nielen diagnostický, ale aj prognostický rozmer NGAL.

Literatúra

1. Teplan V, et al. *Akutní poškození a selhání ledvin*. Praha: Grada Publishing; 2010.
2. Bellomo R, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8(4):204–212.
3. McIlroy D, et al. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2010;112(4):998–1004.
4. Hutchens M, et al. Renal Ischemia: Does Sex Matter? *Anesth Analg*. 2008;107(1):239–249.
5. Kheterpal S, et al. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patient Undergoing General Surgery. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505–515.
6. Coca S, Parikh Ch. Urinary Biomarkers For Acute Kidney Injury: perspectives on Translation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:481–490.
7. Han W. Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury. *NEPHROLOGY Rounds*. 2008;6(4).
8. Venkataraman R, Kellum J. Defining Acute Renal Failure: The RIFLE Criteria. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2007;22(4):187–193.
9. Lattanzio M, Kopyt N. Acute Kidney Injury: New Concepts in Definition, Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *JAOA*. 2009;109(1):13–19.

10. Endre Z, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury: Emerging new biomarkers. *NEPHROLOGY*. 2008;13:91–98.
11. Nitta K, et al. Serum Cystatin C Concentration as a Marker of Glomerular Filtration Rate in patients with Various Renal Diseases. *Internal Medicine*. 2002;41(11):931–935.
12. Nguyen M, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2151–2157.
13. Trof R, et al. BIOMARKERS OF ACUTE RENAL INJURY AND RENAL FAILURE. *SHOCK*. 2006;26(3):245–253.
14. Grubb A. *Cystatin C as a Marker for Glomerular Filtration Rate* [online]. Cystatin C Booklet 2nd. 2002. Available from: <http://www.dako.com/cystatin_c_booklet_2nd.pdf>.
15. WU I, Parikh Ch. Screening for Kidney Diseases: Older measures versus Novel Biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3.
16. Lepej J, et al. Od kreatinínu k cystatínu C...*brána otvorená* [online]. Labor Aktuell. 2010. Available from: <http://www.roche-diagnostics.cz/download/la/0410/CystatinC_Lepej.pdf>.
17. Waikar S, Bonventre J. Biomarkers for the Diagnosis Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract*. 2008;109:192–197.
18. Bolignano D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):595–605.
19. Walcher A, Edelstein Ch. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):222–234.
20. Bennett M, et al. Urine NGAL Predicts Severity of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:665–673.
21. Sirota J, Klawitter J, Edelstein Ch. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Journal of Toxicology*. 2011;1:1–10.
22. Dirkes S. Acute Kidney Injury: Not Just Acute Renal Failure Anymore? *Crit Care Nurse*. 2011;31:37–50.
23. Washburn K, et al. Urinary interleukin-18 is as acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:566–572.
24. Parikh Ch, et al. Urinary 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.

MUDr. Ivana Daňová

Chirurgická klinika a transplantáčné centrum JLF UK
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
danova.ivana@gmail.com