

Zaburzenia czynności nerek w ostrej niewydolności oddechowej

Ryszard GREENDA

Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka,
Warszawa
Kierownik:
Prof. zw. dr hab. n med. Ryszard Grenda

Słowa kluczowe:

- ostre uszkodzenie płuc i nerek
- mechanizmy
- rokowanie

Key words:

- acute kidney and lung injury (AKI-ALI)
- mechanisms
- outcome

Czynność nerek i płuc jest powiązana kilkoma mechanizmami patofizjologicznymi, stąd dysfunkcja jednego narządu powoduje zaburzenie czynności drugiego. Mechanizmy uszkodzenia to zaburzenia ukrwienia, odpowiedź zapalna, stres oksydacyjny, uszkodzenia czynności swoistych kanałów transportowych i apoptoza komórek nabłonkowych. Obecność dysfunkcji obu narządów jednocześnie istotnie pogarsza rokowanie. Można wykazać predyspozycję genetyczną do takich zaburzeń oraz wskazać kilka swoistych biomarkerów. Terapia nerkozastępcza oraz sztuczna wentylacja zastępując czynność jednego narządu jednocześnie może pogarszać czynność drugiego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 124-126)

Acute kidney injury (AKI) in patients with acute lung injury (ALI)

Renal and pulmonary function is related by several specific mechanisms, therefore dysfunction of one organ may deteriorate the other. Underlying mechanisms include acute ischemia, inflammatory and oxidative stress, disturbance of specific transport channels and epithelial apoptosis. Simultaneous damage of both organs deteriorates the final clinical outcome. There is specific genetic background of this process and some specific predictive biomarkers were identified. Renal replacement therapy and mechanical ventilation, supportive for one malfunctioning organ, may adversely deteriorate the function of the other one.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 124-126)

Ostre uszkodzenie płuc (ang. *Acute Lung Injury*; ALI) jest kliniczną postacią niekardiogenego obrzęku płuc rozwijającego się wskutek nadmiaru płynu w pęcherzykach płucnych, wtórnego do zwiększonej przepuszczalności śródbłonna kapilarów i nabłonka pęcherzyków oraz niewydolności w zakresie eliminacji płynu z tkanki śródmiąższowej płuc. Kryterium rozpoznania jest oparte na wyniku gazometrii i stanowi je stosunek wartości parcjalnego ciśnienia tlenu we arterializowanej krwi (pO_2) do stężenia frakcji tlenu we wdychanym powietrzu (FiO_2) < 300 mmHg. Przy wartości < 200 mmHg rozpoznaje się ostrą niewydolność oddechową (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*; ARDS). Dodatkowe kryteria to nieobecność nadciśnienia płucnego oraz typowy obraz radiologiczny płuc z obecnością obustronnych zmian [3]. Ostre uszkodzenie nerek (ang. *Acute Kidney Injury*; AKI) to nagła dysfunkcja nerek, przebiegająca z podwyższeniem stężenia kreatyniny (odpowiednio do fazy uszkodzenia) ≥ 150 - 200% ; 200 - 299% i $\geq 300\%$ i towarzyszącą diurezą godzinową (odpowiednio) $< 0,5$ ml/kg/ ≥ 6 godz; $< 0,5$ ml/kg/ ≥ 12 godz; i $< 0,3$ ml/kg/godz ≥ 24 godz. [17]. Pacjenci z ALI są chorymi kierowanymi do oddziałów intensywnej terapii. Ogółem wśród chorych hospitalizowanych w tych oddziałach ok. 30% rozwija AKI i ok. 6% (ogólnej liczby chorych) wymaga dializy z tego powodu. Śmiertelność

z powodu AKI wynosi 40-50%, a z powodu izolowanego ALI wynosi (zależnie od źródła informacji) od 25 do 45% i ulega niemal podwojeniu w przypadkach, kiedy do ALI wtórnie dołącza się AKI. Z drugiej strony, uszkodzenie nerek oraz uszkodzenie płuc to odrębne samodzielne istotne czynniki ryzyka zgonu w przebiegu niewydolności wielonarządowej [4,13,18,26]. Z tego powodu podjęto wiele badań mających na celu zdefiniowanie mechanizmów łączących niewydolność obu narządów, poznanie dodatkowych elementów ryzyka lub predyspozycji do tych powikłań oraz poszukiwanie czynników prognostycznych. Badania poszukujące predyspozycji genetycznych do rozwoju ALI wykazały kilka takich możliwości, związanych z określonym polimorfizmem wybranych genów, kodujących produkcję białka B surfaktantu, śródbłonkowego czynnika wzrostowego (VEGF), interleukiny 10, czynnika martwicy guza (TNF α) i lekkich łańcuchów miozyny [24]. Należy podkreślić, że nie były to niezależne czynniki ryzyka, niemniej wśród osobników z określonym polimorfizmem genetycznym, w podobnych okolicznościach klinicznych częściej dochodziło do rozwoju ALI. Odrębną grupą genów, których określony polimorfizm występował częściej u chorych z ALI, były geny kodujące wybrane elementy układu krzepnięcia, takie jak białko C, inhibitor aktywatora plazminogenu, trombomodulina i czynnik V

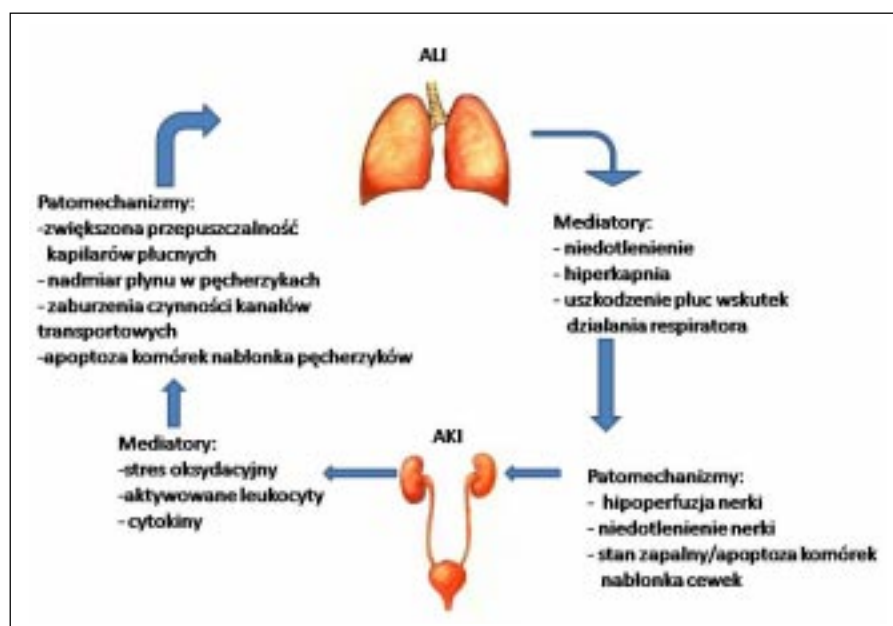
Adres do korespondencji:

Prof. Ryszard Grenda
Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka,
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20
Tel.: 22 -815 1540
e-mail: r.grenda@czd.pl

[24]. Podobnie, badania biomarkerów o przydatności predykcyjnej co do rokowania w przebiegu ARDS wykazały, że podwyższone stężenie interleukiny 2 i 15 w surowicy koreluje z gorszym przeżyciem chorych [1]. Niezależnie od przyczyny rozwoju ALI, w chwili jego powstania dochodzi do uruchomienia kilku mechanizmów, które prowadzą do wtórnego uszkodzenia nerek. Pierwotnym mechanizmem czynnościowej dysfunkcji nerek jest skurcz naczyń wewnątrznerkowych pod wpływem niedotlenienia i hiperkapni. Bezpośrednią przyczyną wazokonstrykcji jest przewaga działania wydzielanych w zwiększonych ilościach - angiotensyny II i endoteliny nad niedostateczną lokalną produkcją tlenku azotu. Dodatkowymi czynnikami sprawczymi może być głęboka hipotensja i hipotermia. Efektem końcowym jest skąpomocz (rycina 1). O ile niedotlenienie jest wystarczająco głębokie i długo trwa, w efekcie może dochodzić do apoptozy oraz martwicy komórek nabłonka cewek nerkowych, czego skutkiem klinicznym może być całkowity bezmocz. Uszkodzenie nerek z kolei uruchamia „swoją” część koła patomechanizmu. W tym przypadku mediatorami są procesy stresu oksydacyjnego, różne cytokiny i chemokiny oraz aktywowane leukocyty. Efektem końcowym jest zwiększenie przepuszczalności śródbłonna kapilarów płucnych oraz uszkodzenie i zmniejszenie liczby czynnych kanałów sodowych i wodnych (biernych akwaporyn) w obrębie pęcherzyków płucnych. Ten ostatni mechanizm skutkuje obniżeniem wielkości klirensu płynu z pęcherzyków płucnych, typowo dla ALI. W przypadkach ciężkiego uszkodzenia nerek przebiegającego z mocznicą, toksyny mocznicowe dokładają swoje działanie do opisanych mechanizmów. W najcięższych przypadkach dochodzi do apoptozy komórek pęcherzyków płucnych [10, 12, 14, 19, 23]. Patomechanizm samonapędzającego się uszkodzenia płuc i nerek przedstawiono na rycinie 2, [wg. [10] z modyfikacją własną]. Konieczność prowadzenia sztucznej wentylacji stanowi istotny, samodzielny czynnik ryzyka wtórnego ostrego uszkodzenia nerek. Do opisanego powyżej samonapędzającego się patomechanizmu dołącza się wówczas skutek biotraumy mechanicznej wentylowanych płuc. Jej efektem jest nasilonie lokalne uwalnianie mediatorów stanu zapalnego i apoptoza nabłonka pęcherzyków płucnych [2, 21]. Opisany poprzednio mechanizm skutkuje wtórnym uszkodzeniem nerek. W badaniach doświadczalnych wykazano, że w trakcie mechanicznej wentylacji wielkość uwalniania swoistego markera apoptozy, jakim jest rozpuszczalny w osoczu Fas ligand, koreluje z nasileniem dysfunkcji nerek, ocenianym poprzez stężenie kreatyniny w surowicy [8]. W jednej z obserwacji klinicznych wykazano, że ostre uszkodzenie nerek u dzieci po operacji na otwartym sercu występuje dwukrotnie częściej wśród tych pacjentów, którzy nadal wymagali wentylacji po upływie jednej doby od zakończenia operacji [17]. Także i w tej szczególnej populacji (chorych wentylowanych) poszukiwano biomarkerów o wartości predykcyjnej. Wśród dzieci po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym takim wskaźnikiem było wysokie stężenie IL-6 i IL-8 oceniane w drugiej go-



Rycina 1
Wpływ zaburzeń wymiany gazowej na czynność nerek.
Impact of blood gas disturbances on renal function.
AgII - angiotensyna II, ET - endotelina, NO - tlenek azotu



Rycina 2
Relacje nerka-płuco przy ostrym uszkodzeniu narządów.
Kidney-lung cross-talk during acute dysfunction.

dzinie po zabiegu. Występowało ono istotnie częściej u tych chorych u których później (przy trwającej sztucznej wentylacji) doszło do ostrego uszkodzenia nerek [15]. Podobne badania prowadzone u chorych dorosłych wykazały istotność stężenia IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α i rozpuszczalnego receptora dla czynnika martwicy guza (sTNFR-1), rozpuszczalnego FAS ligand (FasL), białka chemotaktycznego dla monocytów (MCP), czynnika wzrostowego VEGF oraz inhibitora aktywatora plazminogenu dla rozwoju ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową [11, 14]. Jedne z tych czynników mają niekorzystne znaczenie sprawcze (IL-1 β , IL-8, TNF α , FasL, MCP), inne wydają się mieć znaczenie ochronne tj. łagodzące efekt cytokin (IL-10, rozpuszczalny receptor IL-1, sTNFR-1)[11]. Zapalenie płuc u chorego wentylowanego nasila „burzę cytokinową” i wtórnie dodatkowo zwiększa ryzyko uszkodzenia wielonarządowego, w tym AKI [22].

Istotne znaczenie dla nasilenia ryzyka wtórnej niewydolności nerek ma zarówno technika wentylacji, jak i dodatkowa obecność zapalenia płuc. Jak wykazano, stosowanie wentylacji o niskiej objętości koreluje z niższym ryzykiem wtórnego AKI [25]. W badaniach doświadczalnych wykazano istotne znaczenie obecności aktywnego zakażenia płuc o etiologii gronkowcowej, jako dodatkowego (obok wentylacji) czynnika ryzyka rozwoju wtórnego uszkodzenia nerek [5]. Należy podkreślić znaczenie nasilenia i długości trwania „urazu nefrotoksycznego” związanego z ALI dla ciężkości wtórnego uszkodzenia nerek. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że w sytuacji ciężkiego „urazu” dochodzi nie tylko do czynnościowego, ale także morfologicznego uszkodzenia nerek, przebiegającego z zapadaniem się pętli naczyniowej kłębuszków nerkowych i włóknieniem okołokapilarnym [27].

Postępowanie zachowawcze u chorych

z jednocześnie występującą AKI i ALI, nie wymagających terapii nerkozastępczej, może być ukierunkowane na agresywne odwadnianie przy użyciu diuretyków pętlowych, co „faworyzuje” płuca, ale nie sprzyja uzyskaniu/zachowaniu dobrej perfuzji nerek, bądź odwrotnie - ukierunkowane na poprawę perfuzji nerek przy dodatnim bilansie płynowym i utrzymaniu wysokiego osłodkowego ciśnienia żylnego (co z kolei sprzyja „mokremu” płucy) [16]. Wybór postępowania jest zależny od obecności wielu dodatkowych czynników klinicznych oraz nasilenia obu patologii, niemniej należy pamiętać, że ukierunkowywanie działania na jeden narząd może zaszkodzić drugiemu. Przykładem może być wynik badania, w którym u sztucznie wentylowanych dzieci o niskiej masie urodzeniowej, przy zastosowaniu protokołu z niską objętością przetaczanych płynów uzyskano wprawdzie poprawę czynności oddechowej umożliwiającej wycofanie wentylacji, niemniej u chorych tak leczonych wystąpiło ostre uszkodzenie nerek [9].

Stosowana u wentylowanych chorych (z wtórną AKI) dializoterapia jest interwencją ukierunkowaną na szybkie i skuteczne odwodnienie, niezależnie od usuwania (niejako „przy okazji”) toksyn mocznicowych (o ile są obecne we krwi). Należy pamiętać, że nawet najbardziej efektywna metoda odwadniania zastosowana zbyt późno, może mieć ograniczoną skuteczność u bardzo przewodnionych chorych. Z badań przeprowadzonych u dzieci wynika, że rokowanie u chorych z AKI wtórnym do ALI, poddanych ciągłej żyłno-żyłnej hemofiltracji jest odwrotnie proporcjonalne do stopnia przewodnienia, z jakim chory zaczynał sztuczne odwanianie. Przewodnienie wstępne obliczano dzieląc różnicę między objętością płynów podanych i wydalonych, przez wielkość masy ciała w chwili przyjęcia do oddziału intensywnej terapii (i mnożąc wynik przez 100%). Różnica między przeżyciem chorych z przewodnieniem < 5% i > 15% wynosiła 50% [6]. W innym badaniu poświęconym zależności rokowania od wstępnego przewodnienia wykazano, że u chorych z przewodnieniem > 20% śmiertelność była istotnie wyższa ($p=0.0006$), a ci pacjenci którzy przeżyli mimo to (m.in. dzięki intensywnemu odwadnianiu hemofiltracją) - byli dłużej sztucznie wentylowani [7].

Przy całym dobrodziejstwie interwencyjnej („ostrej”) dializoterapii nie należy zapominać o potencjalnie niekorzystnym efekcie niepożądanym w przypadkach przewleknięcia się tej procedury, bowiem wówczas może dochodzić do dyfuzji dwutlenku węgla do płynu dializacyjnego, co wtórnie po-

przez obniżenie „napędu” oddechowego (wskutek hipokapni), może spowodować hipowentylację i niedotlenienie. Zjawisko to nie dotyczy chorych wentylowanych sztucznie [20].

Podsumowanie

- Czynność nerek i płuc jest powiązana kilkoma mechanizmami patofizjologicznymi, stąd dysfunkcja jednego narządu powoduje zaburzenie czynności drugiego.
- Mechanizmy uszkodzenia to zaburzenia ukrwienia, odpowiedź zapalna, stres oksydacyjny, uszkodzenie czynności swoistych kanałów transportowych i apoptoza komórek nabłonkowych.
- Obecność dysfunkcji obu narządów jednocześnie istotnie pogarsza rokowanie
- Można wykazać predyspozycję genetyczną do takich zaburzeń oraz wskazać kilka swoistych biomarkerów
- Terapia nerkozastępcza oraz sztuczna wentylacja zastępując czynność jednego narządu jednocześnie może pogarszać czynność drugiego

Piśmiennictwo

1. Agouridakis P., Kyriakou D., Alexandrakis M. et al.: Association between increased levels of IL-2 and IL-15 and outcome in patients with early acute respiratory distress syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002, 32, 862.
2. Atrigas A., Bernard G.R., Carlet B. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Ventilatory, Pharmacologic, Supportive Therapy, Study Design Strategies, and Issues Related to Recovery and Remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157, 1332.
3. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al.: The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994, 149, 819.
4. Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3365.
5. Dhanireddy S., Altemeier W.A., Matute-Bello G., O'Mahony D.S. Mechanical ventilation induces inflammation, lung injury and extra-pulmonary organ dysfunction in experimental pneumonia. *Lab. Invest.* 2006, 86, 790.
6. Goldstein S.L., Currier H., Graf C. et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001, 107, 1309.
7. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, Tolwani AJ. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2009, 24, 394
8. Imai Y., Parodo J., Kajikawa J. et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *J.A.M.A.* 2003, 289, 2104.

9. Karvadia V., Greenough A., Dimitriou G., Hooper R. Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2000, 83, 91.
10. Ko G.J., Rabb H., Hassoun H.T. Kidney-lung cross talk in the critically ill patient. *Blood Purif.* 2009, 28, 75
11. Kuiper J.W., Groeneveld J., Slutsky A.S., Plötz F.B. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit. Care Med.* 2005, 33, 1408.
12. Li X., Hassoun HT., Santora R., Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Current Opinion in Critical Care* 2009, 15, 481.
13. Liu K.D. *Critical Care Nephrology: Core Curriculum* 2009. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 53, 898.
14. Liu K.D., Glidden D.V., Eisner M.D. et al. for National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network Clinical Trials Group. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2007, 35, 2755.
15. Liu K.D., Altmann C., Smits G. et al.: Serum IL-6 and IL-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit. Care* 2009, 13, R104.
16. Liu K.D., Matthay M. Advances in critical care for the nephrologist: Acute Lung Injury/ARDS. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 578.
17. Mehta R.L., Kallum J.A., Shah S.V. et al.: Acute kidney injury network (AKIN); report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007, 11, R31.
18. Mehta R.L., Pascual M.T., Gruta C.G. et al. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 1350.
19. Paladino J.D., Hotchkiss J.R., Rabb H. Acute kidney injury and lung dysfunction: a paradigm for remote organ effects of kidney disease? *Microvasc Res.* 2009, 77, 8.
20. Pierson D.J. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Res.p Care* 2006, 51, 234.
21. Pinhu L., Whitehead T., Evans T., Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003, 361, 332.
22. Plötz .FB., Slutsky A.S., van Vught A.J., Heijnen C.J. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Int. Care Med.* 2004, 30, 1865.
23. Rabr H., Wang Z., Nemoto T. et al.: Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int.* 2003, 63, 600.
24. Sapru A., Wiemels J., Witte J. et al: Acute lung injury and the coagulation pathway: potential role of gene polymorphisms in the protein C and fibrinolytic pathways. *Int. Care Med.* 2006, 32, 1293
25. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the respiratory distress syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2000, 342, 1301.
26. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. for: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *J.A.M.A.* 2005, 294, 813.
27. Valenza F., Sibilla S., Poro G.A. et al.: An improved in vivo rat model for the study of mechanical ventilator support effects on organ distal to the lung. *Crit. Care* 2000, 28, 3697.