МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Д-р Александър Василев Стратев

БЪБРЕЧНОЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ В ИНТЕЗИНВНОТО ЛЕЧЕНИЕ

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма: Анестезиология и интензивно лечение

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Проф. д-р Пламен Димитров Кенаров, дм

София, 2021 г.

СЪДЪРЖАНИЕ:

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ: 5

1. ВЪВЕДЕНИЕ 7

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 9

2.1. Извънбъбречни методи за очистване на кръвта – исторически преглед 9

2.2. Основни принципи на транспорт на разтворени вещества 10

2.3. Критично болният пациент с бъбречно заболяване 10

2.3.1. Остра бъбречна увреда 11

2.3.1.1. Класификация на ОБУ 11

2.3.1.2. Честота и прогресия на ОБУ 13

2.3.1.3. Етиология 13

2.3.2. Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) 16

2.3.2.1. Класификация на ХБН 16

2.3.2.2. Честота и разпространение 17

2.3.2.3. Етиология 18

2.3.2.4. Клинична картина и симптоми на ХБН 19

2.4. Екстракорпорални техники за очистване на кръвта 19

2.5. Индикации и определяне на точния момент за започване на БЗТ 21

2.5.1. Бъбречни индикации 21

2.5.2. Извънбъбречни индикации 22

2.6. Биомаркери за ранна диагностика на бъбречно-тубулна увреда 24

2.6.1. Цистатин С (CysC) 25

2.6.2. Неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) 27

2.6.3. Проенкефалин А 119–159 (PENK) 29

2.7. Осигуряване на временен съдов достъп за извършване на БЗТ 31

2.7.1. Избор на катетър 31

2.7.2. Избор на венозен съд 33

2.7.3. Усложнения, свързани с осигуряването на временен съдов достъп 34

2.7.3.1. Ранни усложнения 35

2.7.3.2. Късни усложнения 36

2.8. Изводи от литературния обзор: 43

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 45

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 46

4.1. Протокол на проучването 46

4.2. Изследвани пациенти 47

4.2.1. Пациенти, провели БЗТ 47

4.2.2. Рискови пациенти за развитие на ОБУ 49

4.3. Режими на БЗТ 49

4.4. Диализни катетри (ДК) 50

4.5. Клинико-лабораторни изследвания 52

4.5.1. Проби за изследване 52

4.5.2. Определяне на серумните нива на CysC и NGAL на рискови пациенти за развитие на ОБУ 52

4.5.2.1. CysC 53

4.5.2.2. NGAL 54

4.5.3. Имуноанализ за измерване на проенкефалин 56

4.6. Микробиологични методи за диагностика на инфекции 58

4.6.1. Полуколичествено изследване на дисталния сегмент от ДК 58

4.6.2. Културелно изследване на ранев секрет от пункционното място 59

4.6.3. Определяне на диференциалното време за позитивиране на чифтни проби хемокултури, взети едновременно от ДК и от периферна вена 59

4.6.4. Културелно изследване на трахеобронхиални аспирати 59

4.6.5. Идентификация на изолираните микробни видове 60

4.6.6. Критерии за диагноза на ДК-свързани инфекции 60

4.7. Определяне на чувствителността на изолатите към антимикробни АМЛС 61

4.8. Съвременни методи за диагностика и проучване на молекулярната епидемиология на инфекциите, причинени от *A. baumannii* 62

4.8.1. Изолиране на бактериална ДНК 62

4.8.2. Молекулярно-генетичен метод за идентификация на щамове *A. baumannii* . 62

4.8.3. Епидемиологично типизиране посредством случайно амплифициране на полиморфна ДНК чрез полимеразна верижна реакция (Random amplification of polymorphic DNA-polymerase chain reaction, RAPD-PCR) 63

4.9. Статистически анализ 63

5. РЕЗУЛТАТИ 65

5.1. Медико-демографски профил на изследваната популация пациенти и рискови фактори, водещи до бъбречна дисфункция 65

5.1.1. Пациенти, провели БЗТ в интензивно отделение 65

5.1.1.1. Демографски характеристики 65

5.1.1.2. Клиничен статус 66

5.1.2.3. Рискови фактори за развитие на тежка бъбречна дисфункция, нуждаеща се от БЗТ 68

5.1.2. Пациенти в риск за развитие на ОБУ 70

5.1.2.1. Демографски характеристики 70

5.1.2.2. Клиничен статус 72

5.1.2.3. Потенциални рискови фактори за развитие на ОБУ 74

5.2. Диагностика на ОБУ чрез серумен креатинин и специфични биомаркери 76

5.2.1. Ранна диагностика, непосредствено при постъпване в интензивното отделение 76

5.2.1.2. Нива на серумен CysC 78

5.2.1.3. Нива на серумен NGAL 79

5.2.1.4. Нива на плазмен PENK 81

5.2.2. Ранна диагностика на 24. час след постъпване в интензивното отделение ... 83

5.2.2.1. Нива на серумен креатинин на 24. час 83

5.2.2.2. Нива на серумен CysC 85

5.2.2.3. Нива на серумен NGAL 86

5.2.2.4. Нива на плазмен PENK 88

5.3. Неинфекциозни усложнения, свързани с осигуряване на временен съдов достъп за провеждане на БЗТ 90

5.4. Микробиологични аспекти на инфекциите, свързани с ДК, при критично болни пациенти на БЗТ 93

5.4.1. Видове и честота на ДК-свързаните инфекции 93

5.4.2. Етиология на ДК-свързаните инфекции 96

5.5. Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху епидемиологията на инфекциите, причинени от XDR/MDR *A. baumannii,* и терапевтичен подход 100

5.5.1. Чувствителност към АМЛС 100

5.5.3. Препоръки за лечение на ифекции, причинени от *A. baumannii* с проблемна антибиотична резистентност 104

6. ОБСЪЖДАНЕ 109

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 131

8. ИЗВОДИ 133

9. СПРАВКА ЗА НАУЧНИТЕ ПРИНОСИ 135

10. БИБЛИОГРАФИЯ 137

11. ПРИЛОЖЕНИЯ 163

11.1. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА 163

11.2. СЪОБЩЕНИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА 163

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

АМЛС – антимикробни лекарствени средства

БЗТ – бъбречнозаместителна терапия

ДК – диализен катетър

ИХД – интермитентна хемодиализа

к.д. – катетърни дни

ЛРА – логистично регресионен анализ

НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства

ОБН – остра бъбречна недостатъчност

ОБУ – остра бъбречна увреда

ПБЗТ – продължителна бъбречнозаместителна терапия

РКП – рандомизирано, контролирано проучване

СЗО – Световна здравна организация

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ХБН – хронична бъбречна недостатъчност

ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative

AKI – остра бъбречна увреда

AKIN – Acute Kidney Injury Network

AUC – площ под кривата

AV – артериовенозна

BUN – blood urea nitrogen

CAVH – продължителна артериовенозна хемофилтрация

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

COL – colistin

CRAB – карбапенем-резистентен *Acinetobacter baumannii*

CRBSI – catheter-related bloodstream infection

CVVH – продължителна веновенозна хемофилтрация

CysC – цистатин С

ESRD – терминална фаза на бъбречна недостатъчност

GFR – скорост на гломерулна филтрация

IHD – интермитентна хемодиализа

IMP – imipenem

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

K_{Uf} – коефициент на ултрафилтрация

MEM – meropenem

MDR – множествена лекарствена резистентност

MDR-AB – *A. baumannii* с множествена лекарствена резистентност

MIC – минимална инхибираща (потискаща) концентрация

MW – молекулна маса

NGAL – неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин

PCR – полимеразна верижна реакция

PDR – пълна лекарствена резистентност

PDR-AB – *A. baumannii* с пълна лекарствена резистентност

PENK – проенкефалин A119-159

PK/PD – фармакокинетичен/фармакодинамичен

RAPD – случайно амплифициране на полиморфна ДНК

RIFLE – risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease

SAM – ampicillin-sulbactam

SCr – серумен креатинин

SXT – trimethoprim-sulfamethoxazole

TGC – tigecycline

TMP – трансмембранно налягане

UF – ултрафилтрация

VV – веновенозна

XDR – разширена лекарствена резистентност

XDR-AB – *A. baumannii* с разширена лекарствена резистентност

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Острата бъбречна увреда (ОБУ) се среща при около половината от критично болните пациенти [145] и е свързана с висока заболеваемост и смъртност [86].

ОБУ е комплексен синдром, протичащ с внезапна загуба на бъбречните функции (хомеостазна, екскреторна и регулаторна), който се определя като едно от най-драматичните и тежки усложнения в интензивната медицина. Често е обратимо състояние, но в зависимост от причината и тежестта, може да стане необратимо и да доведе до хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). От своя страна, ХБЗ се счита за важен рисков фактор за развитие на ОБУ, предимно при пациенти със сепсис и септичен шок.

Приблизително 5–10% от пациентите с ОБУ се нуждаят от бъбречнозаместителна терапия (БЗТ) по време на престоя си в интензивното отделение, а смъртността в популацията варира от 30% до 70% [319]. За последните две десетилетия, честотата на ОБУ, нуждаеща се от БЗТ, нараства с около 10% на година [148]. Съвременното интензивно лечение, насочено към подобряване на клиничния изход, като вентилация с нисък обем при респираторен дистрес синдром и агресивна обем-възстановяваща реанимация при пациенти със сепсис, може да ускори започването на БЗТ при критично болните с ОБУ, тъй като предразполага към ацидемия и обемно претоварване [262].

Считана за извънредна мярка в миналото, БЗТ (включваща конвенционална интермитентна хемодиализа (ИХД), продължителна БЗТ (ПБЗТ) и пролонгирана интермитентна БЗТ (ПИБЗТ)) е важна част от съвременната интензивна медицина. Въпреки налагането на ПБЗТ през последните години, най-вече при хемодинамично нестабилни пациенти с тежка бъбречна дисфункция, няма еднозначни данни за по-добър клиничен изход при нейното приложение, в сравнение с алтернативните ИХД и ПИБЗТ [319].

Основните направления в управлението на БЗТ са фокусирани както върху оптималното време за нейното започване и прекратяване, така и върху контрола на потенциалните ранни (механични) и късни (инфекциозни и тромботични) усложнения, свързани с нейното провеждане.

Временният съдов достъп за извършване на БЗТ се осигурява най-често чрез двойнолуменен диализен катетър (ДК), поставен в централна вена. Клинико-лабораторните аспекти на ДК инфекциите са по-слабо проучени от характеристиките на инфекциите, свързани с централен венозен катетър. Успешната борба с тях изисква задълбочено познаване на етиологията, патогенезата и антимикробната чувствителност на етиологичните агенти, и не на последно място развитие на мерките за профилактика.

Клиничната вариабилност на ОБУ и нейните патофизиологични механизми, както и разнообразието от БЗТ-свързани усложнения, налагат комплексен подход за ранна диагностика и мониторинг на протичането и терапията при критично болните пациенти. Развитието на клиничните, рандомизирани проучвания и фундаменталните научни изследвания в областта на специфичните биомаркери за бъбречна дисфункция и молекулярната епидемиология на ДК-асоциираните инфекции несъмнено ще доведат до усъвършенстване на поведението при ОБУ и обострено ХБЗ.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Извънбъбречни методи за очистване на кръвта – исторически преглед

Острата и хронична бъбречна недостатъчност (ОБН и ХБН) са познати на човечеството още от древността. Първите писмени данни за съществуването и лечението на нефрологични заболявания се откриват в папируса на *Ebers,* който е съставен около 1500 г. пр. Хр. [287]. Съвременното лечение се основава на процесите осмоза, дифузия и конвекция, които са широкоразпространени в природата и участват в транспортирането на водата и разтворените в нея вещества.

През 1914 г. *John Abel, Leonard Rowntree* и *Bernard Turner* диализират упоени животни [100], а десет години по-късно, в университетската болница на град Гисен, *Georg Haas* извършва първото хемодиализно лечение върху човек [7]. След Втората световна война започва по-широко приложение на хемодиализата в САЩ и Западна Европа.

За дълготрайното хемодиализно лечение е необходим устойчив съдов достъп, чието създаване е от съществено значение за оцеляването на пациента [17]. През 1964 г. *J. Cimino, M. Brescia* и *K. Appel* създават хирургично първата артериовенозна (AV) фистула, чиято основна цел е осигуряването на постоянен съдов достъп за хрониодиализа [48]. Повече от петдесет години след създаването ѝ, AV анастомозата все още е първи избор за осигуряване на съдов достъп за хрониодиализа [13]. При невъзможност да се изгради AV фистула се имплантира подкожна протеза от дакрон или политетрафлуоретилен [10]. Използвайки перкутанната техника на *Seldinger, S. Shaldon* въвежда ръчно изработени катетри в *a. femoralis* и *v. femoralis* [299], а в крайна сметка, веновенозният (VV) достъп се утвърждава в практиката [300].

През 1977 г. *P. Kramer* описва техниката на продължителната артериовенозна хемофилтрация (CAVH), а през 1979 г. за пръв път се използва продължителната веновенозна хемофилтрация (CVVH) [180].

Първото в страната диализно отделение е създадено в края на 1961 г., а негов ръководител е доц. д-р Емануил Патев [8]. През 2014 година от печат излиза Националния консенсус за „Бъбречнозаместителна терапия“ в комплекса на интезивното лечение [2].

2.2. Основни принципи на транспорт на разтворени вещества

БЗТ премахва азотните (и други) отпадни продукти и коригира електролитните, водните и алкално-киселинните нарушения, свързани с бъбречната дисфункция. Използваните филтри позволяват преминаването на вода и разтворените в нея вещества с малка молекулна маса (MW), но не и на големите молекули (MW на уреята = 60, креатинин = 113, витамин B_{12} = 1 355, албумин = 60 000, IgG = 140 000 Da) [356].

Дифузия: Осъществява се през полупропусклива мембрана по концентрационния градиент. Скоростта на дифузия е по-висока, когато градиентът е по-голям. Това е основният механизъм за премахване на урея и креатинин, както и за възстановяване на серумния бикарбонат. Дифузията е пропорционална на температурата на разтвора и обратно пропорционална на вискозитета и големината на разтворените молекули [49].

Конвекция: Представлява движението на вода и разтворените в нея вещества по градиента, предизвикан от хидростатичното и осмотичното налягане. Водата лесно преминава през полупропускливата мембрана и малките молекули, разтворени в нея, се „повличат" [132]. Големите молекули не преминават свободно през мембраната. Тяхното движение се осъществява благодарение на отрицателното налягане в диализатора, създадено от отточната помпа (трансмембранно налягане (TMP)). Скоростта на ултрафилтрация зависи от градиента на налягането [137].

Адсорбция: Екстракорпорален процес, при който хидрофобни вещества в плазмата или кръвта се свързват с мембранната повърхност или към други адсорбирани вещества, като въглен, протеини или моноклонални антитела [43]. Тъй като процесът по-често настъпва в порите, отколкото по повърхността на мембраната, "high-flux" мембраните имат по-голям адсорбционен потенциал. Адсорбционният афинитет на някои мембрани към определени белтъци и пептиди е изключително висок, което ги прави подходящи за премахването на токсини [354].

2.3. Критично болният пациент с бъбречно заболяване

Острата бъбречна увреда (ОБУ, англ. acute kidney injury (AKI)) при критично болните пациенти е сериозно усложнение, което води до удължен болничен престой, развитие на хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) и повишена смъртност [97].

Честотата ѝ в интензивното отделение варира според използваните критерии за диагностика и е в диапазон от 20% до 50% [308].

От друга страна, ХБН е основен рисков фактор за развитието на ОБУ, предимно при болни със сепсис. Около 30% от нуждаещите се от интензивно лечение, при които се диагностицира ОБУ, страдат от ХБН [164].

2.3.1. Остра бъбречна увреда

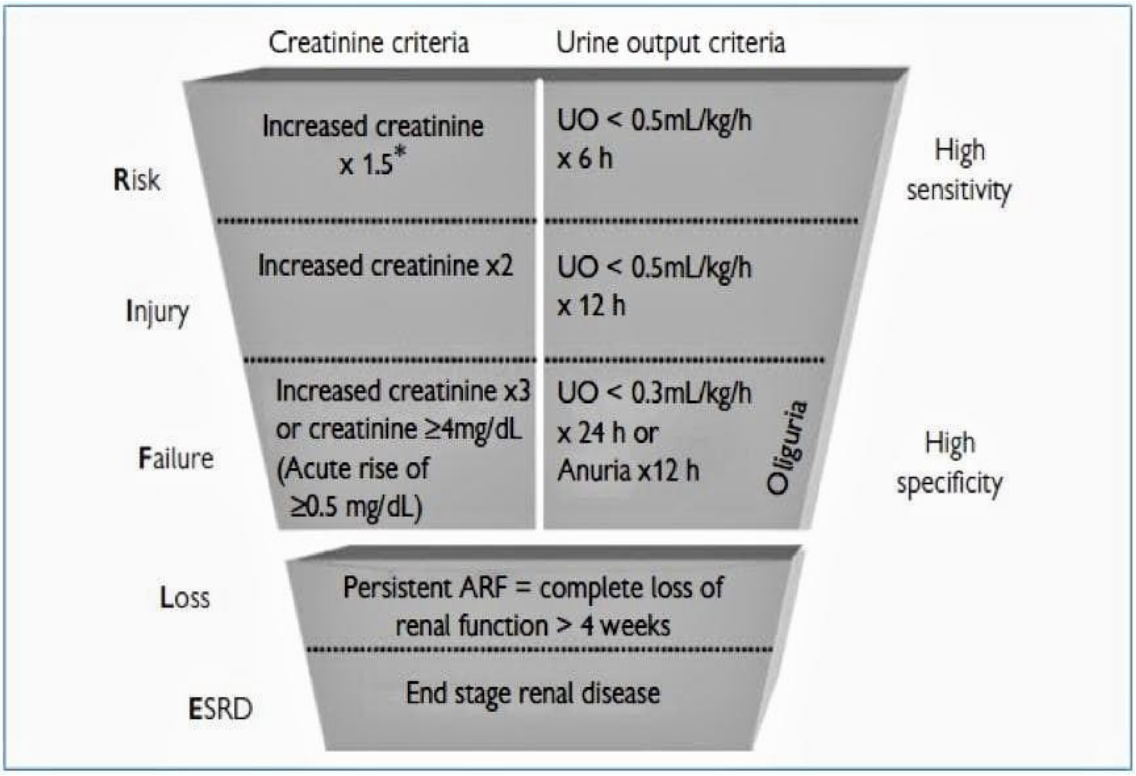
ОБУ е клиничен синдром, характеризиращ се с бърза загуба на бъбречната функция, която се манифестира с азотемия, електролитни нарушения и ацидоза. Олигуриятa е симптом на ОБУ, но формата на бъбречна дисфункция без олигурия също е често срещана. Бъбрекът може да запази свойството си да произвежда урина въпреки нарушената гломерулна филтрация [31].

Термините „ОБУ" и „ОБН" не са синоними. Терминът „бъбречна недостатъчност" трябва да се употребява при пациенти, които дефинитивно са загубили бъбречната си функция и животът им не може да продължи без хронично диализно лечение. Терминът „ОБУ" се използва, за да опишат както леките, така и тежките форми на остра бъбречна дисфункция [32].

2.3.1.1. Класификация на ОБУ

Критериите на *RIFLE* (risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease (ESRD)) са разработени от *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) и са представени на **Фигура 1.** С изключение на една малка корекция от *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), те се ползват с широко разпространение и са високо ценени [215]. Също така, служат за база на разработените от *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) клинични препоръки за лечението на ОБУ.

KDIGO определя ОБУ като увеличение в серумния креатинин (SCr) от 0.3 mg/dL или повече (≥26.5 mmol/L) в рамките на 48 часа; увеличение в SCr до 1.5 пъти базовата стойност или повече, случило се в предходните 7 дни; или отделена диуреза по-малко от 0.5 mL/kg/h за 6 часа [172]. На **Таблица 1.** е показано количественото степенуване на ОБУ.



Фигура 1. Критерии на RIFLE за диагностика и стадиране на ОБУ. Източник: [34]

Таблица 1. Критерии на KDIGO за степента на ОБУ.

Степен	**Ниво на серумния креатинин (SCr)**	**Почасова диуреза**
1	• 1.5 – 1.9 пъти базовата стойност; • увеличение от 0.3 mg/dL (26.5 mmol/L)	<0.5 mL/kg/h за 6-12 часа
2	2.0–2.9 пъти базовата стойност	<0.5 mL/kg/h за >12 часа
3	• 3.0 пъти базовата стойност; • увеличение до 4.0 mg/dL (353.6 mmol/L); • стартиране на БЗТ; • при пациенти под 18-годишна възраст – спад в приблизителната скорост на гломерулната филтрация до <35 ml/min на 1.73 m^2	• <0.3 mL/kg/h за ≥24 часа; • анурия за ≥12 часа

Източник: [172]

2.3.1.2. Честота и прогресия на ОБУ

ОБУ често представлява диагностично и терапевтично предизвикателство за клиницистите. Разпределението на заболяването варира от около 5 000 случая на 1 милион население за 1 година, които не се нуждаят от БЗТ, до близо 300 случая на 1 милион население, които се нуждаят от такава [147]. Наблюдава се при 1.9% от общата болнична популация [196] и над 40% при критично болните със сепсис, постъпващи в интензивно отделение [25]. Честотата на ОБУ на втория ден от постъпването в реанимация е 36%. Смъртността се увеличава значително при тези пациенти, като повечето проучвания сочат от три до пет пъти по-висок риск в сравнение с пациенти без бъбречна дисфункция. Още повече, задълбочаването на тежестта на състоянието е свързано с поетапно увеличение на смъртността и нуждата от БЗТ [144].

По-висок шанс за повторна хоспитализация се среща при пациентите, преживяли ОБУ по време на болничния си престой. Те са и с повишен риск за развитие на ESRD [59]. Рисковите фактори за развитие на ОБУ са представени в **Таблица 2.**

2.3.1.3. Етиология

Volume-Responsive AKI: Среща се при приблизително 50% от случаите. Първата стъпка към овладяването на състоянието е подсигуряване на адекватна инфузионна терапия. Въпреки това, трябва да се има предвид, че обемното претоварване е ключов фактор при задълбочаване тежестта на ОБУ. Продължителното обемно натоварване при пациенти, които не отговарят на лечението, не е препоръчително [24].

Sepsis-induced AKI: Сепсисът е основен фактор за развитие на ОБУ, нуждаеща се от БЗТ, при над 50% от случаите. Пациентите със сепсис, включително и тези извън интензивното отделение, развиват ОБУ в до 40% от случаите. Честотата нараства с тежестта на сепсиса. Увредата може да се развие при пациенти с нормален, понижен или повишен кръвен ток към бъбрека. При сепсис, хистологично бъбрекът изглежда нормално [286].

Таблица 2. Рискови фактори за развитие на ОБУ.

- ✓ Напреднала възраст, особено над 65 г.
- ✓ Женски пол
- ✓ Негроидна раса*
- ✓ Дехидратация или хиповолемия
- ✓ Хипоалбуминемия
- ✓ Хронично бъбречно заболяване
- ✓ Захарен диабет
- ✓ Сърдечна дисфункция (фракция на изтласкване <35%)
- ✓ Хронична обструктивна белодробна болест*
- ✓ Хронични чернодробни заболявания
- ✓ Критични състояния и травми
- ✓ Хирургични интервенции*, най-често при сърдечно-съдова хирургия
- ✓ Сепсис
- ✓ Онкологични заболявания
- ✓ Генетична предразположеност
- ✓ Контрастни вещества
- ✓ Нефротоксични вещества

*Данните са неубедителни.

Източник: [170]

Хипотония: Важен рисков фактор за развитието на ОБУ. Много от пациентите с ОБУ са претърпяли поне един епизод на хипотония. Инфузионната терапия при тези пациенти е изключително важна, но голяма част от тях се нуждаят и от вазоактивни медикаменти [188]. Норадреналинът не повишава риска от бъбречна увреда, в сравнение с допамина, а бъбречният кръвоток дори се увеличава при опитни животни със сепсис [113].

Постоперативна ОБУ: Рисковите фактори за нейното развитие включват хиповолемия, хипотония, големи коремни операции и сепсис [235]. Хирургичните интервенции в малкия таз могат да се усложнят при травма на долния уринарен тракт, предизвикваща обструктивна нефропатия. Операциите на коремната аорта могат да доведат до нарушен бъбречен кръвоток [84]. Сърдечно-съдовите операции

често са свързани с продължителна хипотония, хемолиза и системно възпаление [149].

Други причинители:

- ***Нефротоксични вещества:*** Могат да предизвикат бъбречна дисфункция чрез директна тубуларна увреда, интерстициален нефрит или обструкция на бъбречните тубули. При пациенти с ОБУ всички нефротоксични медикаменти, изложени в **Таблица 3.**, следва да се спрат [160].
- ***Рабдомиолиза:*** Среща се при пациенти, претърпяли компресионна травма, продължителна кома или тежки конвулсии [242].
- ***Хемолитично-уремичен синдром (ХУС):*** Представлява вид тромботична микроангиопатия, която засяга основно бъбрека и се характеризира с клиничната триада – тромбоцитопения, механична хемолитична анемия и ОБУ [108].
- ***Реноваскуларни нарушения:*** Пълното прекъсване на артериалния приток се среща при тежки коремни травми. Частичното смущение се дължи на артериална стеноза. Запушването на бъбречната вена може да се дължи на тромб [135].
- ***Повишено вътрекоремно налягане:*** Среща се все по-често при критично болни пациенти и е прогностичен белег за развитието на ОБУ и смърт [248].

Таблица 3. Често употребявани лекарства с нефротоксичен ефект.

✓ Антибиотици (аминогликозиди, colistin, vancomycin, някои β-лактами, rifampicin)
✓ Диуретици (furosemide, bumetanide, тиазиди)
✓ Нестероидни противовъзпалителни средства (вкл. селективни COX-2 инхибитори)
✓ Allopurinol
✓ Cimetidine (рядко други H2-блокери)
✓ Инхибитори на протонната помпа (omeprazole, lansoprazole)
✓ Indinavir

Източник: [170]

2.3.2. Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН)

ХБН възниква поради много разнородни болестни състояния, които необратимо изменят функцията и структурата на бъбреците, в продължение на месеци или години. Диагностиката ѝ зависи от установяването на трайно намаляване на бъбречната функция. Най-точният показател, чрез който може да се проследи, е скоростта на гломерулната филтрация (glomerular filtration rate – GFR), която е равна на общото количество течност, филтрирана през здравите нефрони за единица време [192].

2.3.2.1. Класификация на ХБН

Дефиницията и класификацията на ХБН са се развивали във времето, а съвременните международни ръководства я определят като трайно редуциране на бъбречната функция, измерено чрез GFR, под 60 ml/min на 1.73 m^2, с или без наличието на маркери за бъбречна увреда, независимо от причинителя [314]. Критериите за дефиниране на ХБН са представени в **Таблица 4.**, а нейното стажиране – в **Таблица 5.**

Таблица 4. Критерии за ХБН.

Един от следните два (или и двата) критерия в продължение на поне 3 месеца:

1. GFR <60 ml/min на 1.73 m^2 (категория G3a – 5)
2. Маркери за бъбречна увреда (поне един):
   - ✓ Албуминурия
   - ✓ Аномалии в седимента на урината
   - ✓ Електролитни нарушения
   - ✓ Хистологична находка
   - ✓ Структурни нарушения
   - ✓ Анамнеза за бъбречна трансплантация

Източник: [348]

Когато GFR спадне под 15 ml/min на 1.73 m^2 (стадий G5, **Таблица 5**), човек достига терминална фаза на бъбречна недостатъчност, при която остатъчната функция е недостатъчна да поддържа живота за дълъг период от време.

Терапевтичните варианти при тези пациенти са БЗТ, бъбречна трансплантация или консервативни, палиативни грижи (при терминално болните).

Таблица 5. Класификация на ХБН – клинични стадии.

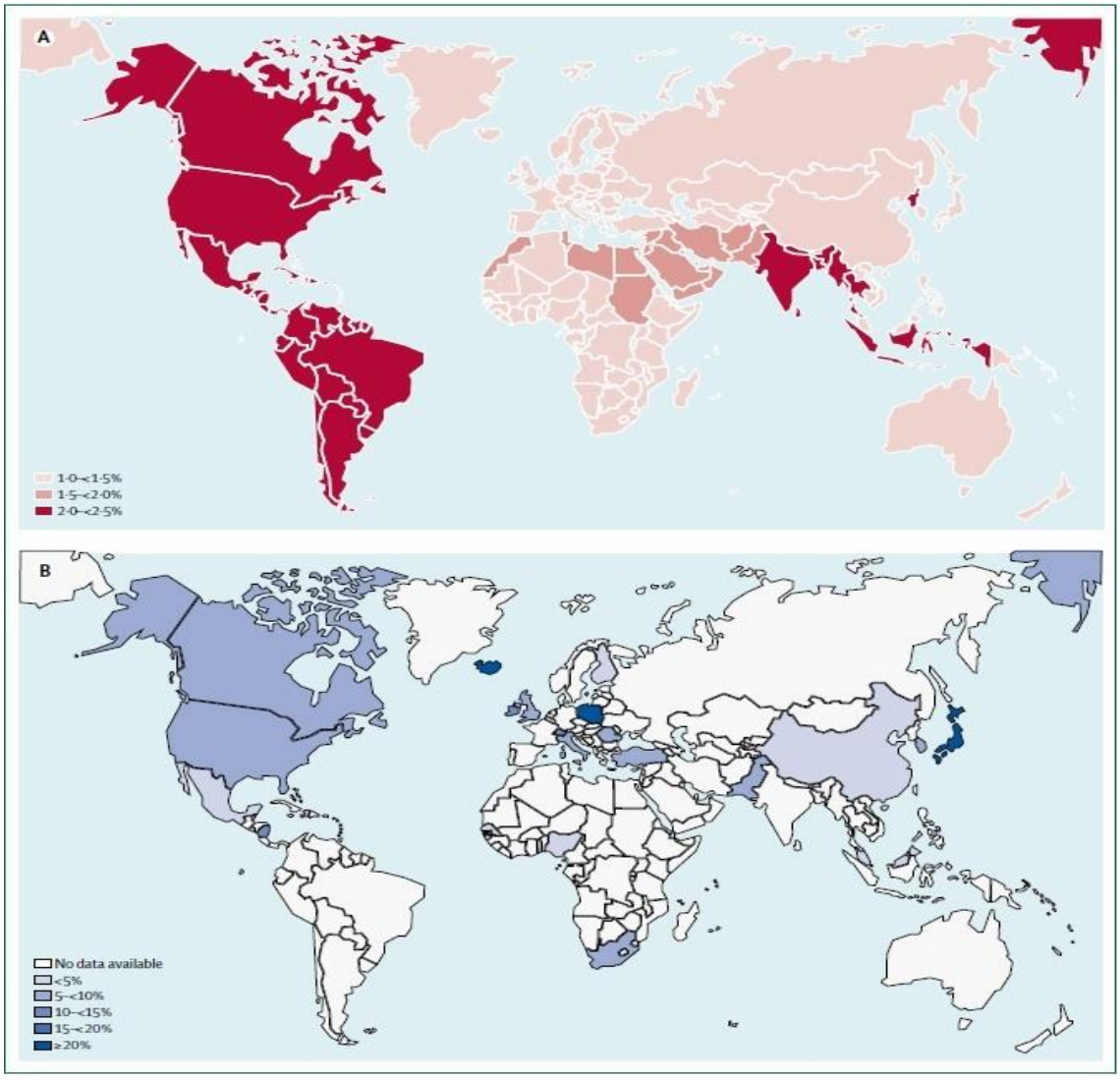
Стадий	Бъбречна функция	Скорост на гомерулна филтрация [ml/min]
G1	Нормална	≥90
G2	Леко намалена	60–89
G3a G3b	Леко до умерено намалена Умерено до тежко намалена	45–59 30–44
G4	Сериозно намалена	15–29
G5	Бъбречна недостатъчност	<15

Източник: [348]

2.3.2.2. Честота и разпространение

Според Световната здравна организация (СЗО), през 2012 година, 864 226 пациенти са загинали от ХБН, което се равнява на 1.5% от световната смъртност **(Фигура 2).** Заболяването се класира на 14^{то} място в световния списък с водещите причини за смъртност, като от него загиват 12.2 души на 100 000 население годишно. Прогнозата е, че до 2030 година тази честота ще се увеличи на 14 души [348]. Освен това, ХБН се свързва с множество тежки усложнения, които водят до понижаване на качеството на живот на засегнатата популация.

Честотата и разпространението на ESRD варира глобално. Повече от 80% от пациентите, лекуващи се от терминална фаза на ХБН, пребивават в държави със застаряващо население и ограничен достъп до качествено здравеопазване. Разпространението на болестта надвишава 11% в държавите с висок доход, включително САЩ и Европа. Има осезаема разлика сред засегнатите, базираща се на раса и социален статус. Пациентите от ниските социално-икономически групи и цветнокожата популация имат 60% по-висок риск от прогресия на заболяването [222].



Фигура 2. Географско разпространение на смъртността от ХБН, според СЗО.

2.3.2.3. Етиология

Захарният диабет и **хипертонията** са основните причини за развитието на ХБН във всички страни с висок и среден доход, и сред много от бедните държави. Диабетът е отговорен за 30-50% от всички случаи на ХБН и засяга над 285 милиона души глобално. Това число се очаква да се повиши с 69% за развитите и 20% за бедните страни до 2030 година. Повече от 15% от световното население страда от хипертония, а това число се очаква да се повиши с около 60% до 2025 година. Множество проучвания докладват завишен риск от развитие и прогресия на ХБН, дължащ се на лош контрол над артериалното налягане [169].

Гломерулонефритът е водеща причина за развитието на бъбречна недостатъчност в Азия, Индия и Африка. Различни видове билки, разпространени в селските региони на Азия и Африка, са придобили широко разпространение в множество страни с висок стандарт, което води до нефротоксичност поради предозиране или нежелани странични реакции от комбинацията им с конвенционални лекарства [348].

Замърсяването на околната среда с тежки метали и органични вещества, като пестициди, участва в патогенезата на някои ендемични огнища [348].

2.3.2.4. Клинична картина и симптоми на ХБН

Повечето хора не проявяват симптоми в началото на своето заболяване и диагнозата им се поставя при рутинни, профилактични изследвания и прегледи. Въпреки това, в зависимост от конкретната причина, довела до ХБН, някои пациенти имат изразени симптоми, вследствие на нарушената бъбречна функция.

С напредването на болестта, в организма се натрупват уремични токсини. Те имат сложни и ненапълно изяснени физиологични и биохимични ефекти върху тялото. Някои от тях въздействат директно, а други се метаболизират до нови, токсични вещества. Счита се, че участват в процесите на възпаление, имунната дисфункция, съдовите заболявания, тромбоцитните нарушения и повишения риск от кървене, дисбактериозата в стомашно-чревния тракт и транслокацията на бактерии, променения лекарствен метаболизъм, както и в задълбочаването на бъбречната недостатъчност [337].

Уремичните токсини засягат почти всички системи и органи, но не винаги се натрупват предсказуемо и тяхната концентрация не корелира със стандартните изследвания на бъбречната функция [104]. Те са обект на множество проучвания, чиято цел е намаляването на усложненията от ХБН, както и забавянето на прогресията ѝ.

2.4. Екстракорпорални техники за очистване на кръвта

Лечението на критично болния пациент с бъбречна дисфункция в интензивното отделение изисква мултидисциплинарен подход. Въпреки липсата на

убедителни резултати в много аспекти, световният консенсус е, че степента на хемодинамична нестабилност играе основна роля в избора на режим на БЗТ [58]. Непрекъснато се увеличава палитрата от възможности за екстракорпорално лечение на пациентите с полиорганна недостатъчност (вкл. сепсис, сърдечна, дихателна и чернодробна недостатъчност) [275].

2.4.1. Режим на екстракорпорална БЗТ

Хемодиализа: Основният принцип за пречистване на кръвта по време на диализа е дифузията. Използва се филтър, в който диализната течност преминава по посока или обратно на посоката на кръвта [279]. Обикновено движението обратно на посоката на кръвния ток се предпочита, но трябва да се има предвид, че движението по посока на кръвния ток предоставя по-голяма стабилност и контрол на хидродинамичните показатели, и по-добро премахване на въздушни мехурчета по време на подготвителната фаза [219]. Съществуват "high-flux" мембрани, които могат да постигнат значителен транспорт на разтворените вещества и чрез конвекция [274].

Хемофилтрация: Пречистването на кръвта се осъществява чрез ултрафилтрация (конвекция). Не се използва диализен разтвор във филтъра. Загубите в плазмения обем се коригират със заместващ разтвор [28]. Заместването може да бъде пълно или частично, според нуждите на пациента. Разтворът може да се влее преди филтъра (предилуция) или след него (постдилуция). Използват се мембрани с висок коефициент на ултрафилтрация (K_{Uf}) [45]. Що се отнася до транспорта на разтворени вещества през мембраната, постдилуцията е по-ефективна от предилуцията, но много често води до запушване на филтъра [76].

Хемодиафилтрация: Това е режим, който комбинира диализата и филтрацията, и техните особености [1, 55].

Изолирана ултрафилтрация: Основната идея на този режим е премахването на течност чрез конвекция и употреба на мембрани с висок K_{Uf}. Изолираната ултрафилтрация премахва разтворените вещества посредством тяхното „повличане" с плазмената вода. В този смисъл, пречистването на кръвта е толкова по-голямо, колкото по-висока е концентрацията на разтворените вещества в плазмата. Заместващ разтвор не се използва [218].

Терапевтична плазмена обмяна (therapeutic plasma exchange (TPE)): Процедура, при която се отделя целият обем циркулираща плазма от клетъчните компоненти на кръвта [266]. Заместването се извършва с подходящ разтвор, съдържащ прясно замразена плазма и човешки албумин [3]. Използваните мембрани имат големина на порите от 0.2 μm до 0.6 μm, което корелира с коефициент на пресяване от 0.9 до 1.0 за молекули с маса по-голяма от 500 kDa [165].

Хемоперфузия: Метод, при който кръвта се прекарва през специфичен филтър, съдържащ сорбент [70]. Използва се за премахване на конкретни белтъчни молекули и токсини чрез адсорбция (вкл. бактериални токсини, медиатори на възпалението при сепсис и други) [146]. В зависимост от характеристиката на мембраната, лекарства и техните метаболити също могат да се отстраняват.

2.5. Индикации и определяне на точния момент за започване на БЗТ

БЗТ е показана при пациенти с тежка бъбречна дисфункция, хиперволемия или сериозни метаболитни нарушения. При липса на специфични индикации, като уремични симптоми, тежък електролитен дисбаланс и обемно претоварване, оптималното време за започване на БЗТ е дискутабилно. Рандомизираните, контролирани проучвания, които сравняват стратегии за нейното ранно или отложено стартиране при липса на очевидни индикации, дават противоречиви резултати [71].

2.5.1. Бъбречни индикации

Основните симптоми за започване на БЗТ са хиперхидратация (с или без олигурия), азотемия, хиперкалиемия и тежка метаболитна ацидоза [126].

Хиперхидратация: Множество проучвания показват, че хиперхидратацията е независим фактор, свързан с по-висока смъртност [237, 363]. Обикновено настъпва при олигурия, но може да се прояви и при нормална, но недостатъчна диуреза, на фона на високо обемно натоварване. Макар първоначалният избор на лечение да е медикаментозен (диуретици), при пациенти със симптоматично влошаване (напр. белодробен оток) трябва спешно да се започне БТЗ [127]. През 2012 год. *ADQI* изготви следните препоръки за използването на механично отстраняване на излишната течност [60]:

- При симптоматична хиперхидратация след неефективно медикаментозно лечение;
- При пациенти с животозастрашаваща хиперхидратация и влошена бъбречна функция (ниска приблизителна скорост на гломерулната филтрация (eGFR)), при които медикаментозната терапия вероятно ще се окаже неуспешна;
- При пациенти с висок риск за задържане на течности (очаквана масивна хемотрансфузия, парентерално хранене и високообемна дневна терапия);
- При пациенти с усложнения, свързани с употребата на диуретици (хипонатриемия, тежка метаболитна алкалоза, хипомагнезиемия и тежка хипокалиемия);
- При пациенти, при които хиперхидратацията се развива в контекста на ОБУ в комбинация с уремични симптоми.

Азотемия: Задръжката на урея и други отпадни азотни продукти е в резултат на намаляването на гломерулната филтрация и е основен симптом на бъбречната недостатъчност. Азотемията е биохимичен маркер за уремичния синдром [330]. Въпреки че симптомите корелират с нивото на урея в кръвта, отношението между азота на уреята в кръвта (blood urea nitrogen (BUN)) и уремичните симптоми не съответства при различни пациенти или дори при един и същ пациент в различно време. Поради тази причина BUN не се използва като лабораторен показател за започване на БЗТ [51].

Хиперкалиемия: Концентрация над 6 mmol/L се счита за опасна. Първите ЕКГ белези на хиперкалиемията са високите Т-вълни. Временното лечение на тежката хиперкалиемия (до започване на БЗТ) е интравенозна инфузия на *глюкоза* с *инсулин* (изместване на K^+ вътреклетъчно) [173].

Метаболитна ацидоза: Клиничните прояви варират от остри промени във функцията на възпалителните клетки до хронични нарушения в костната минерализация [268].

2.5.2. Извънбъбречни индикации

Извънтелесните техники за пречистване на кръвта от години се използват за премахването на лекарства, токсини, отрови, контрастни вещества, цитокини и други [238].

Лекарства и токсични вещества: За съжаление, най-честите причинители на отравяния сред популацията (paracetamol, трициклични антидепресанти, барбитурати, стимуланти и наркотици) не се повлияват от БЗТ. Като цяло, големината на молекулата и степента ѝ на свързаност с белтъците определя ефективността от лечението. ПБЗТ се използва за премахването на вещества с много дълъг плазмен полу-живот [85].

Контрастни вещества: От дълги години БЗТ се използва за премахването на радиоконтрастни вещества, но целта на лечението се е изменила [26]. В миналото са използвани високо-осмоларни йонни контрастни вещества. БЗТ често се е прилагала за отстраняването им при пациенти с бъбречна дисфункция, рискови за развитието на застойна сърдечна недостатъчност. Тези пациенти не са били в състояние да екскретират контраста и са развивали белодробен оток след приложението му [125]. Понастоящем се ползват ниско-осмоларни или дори изо-осмоларни вещества, които не причиняват белодробен оток. Въпреки това, всички радиоконтрастни средства са нефротоксични и употребата на БЗТ се препоръчва от някои специалисти за превенция на т.нар. „контрастна нефропатия" [81]. Периодичната диализа (intermittent hemodialysis (IHD)) премахва контрастните вещества, но не е свързана с намаляването на честотата на контрастната нефропатия. Въпреки по-ниската си ефикасност в премахването на контрастната материя, ПБЗТ намалява честотата на контрастната нефропатия, особено когато е започнала преди или по време на инжектирането на контраста [292].

Цитокини: Много ендогенни медиатори на възпалението при сепсис могат да бъдат премахнати чрез ПБЗТ (IHD не е в състояние да премахне тези медиатори) [5]. Този факт е подтикнал много интензивисти да прилагат CVVH като спомагателна терапия в лечението на сепсиса. Противоречиви са данните дали CVVH понижава смъртността при пациенти със сепсис и бъбречна недостатъчност или не [303]. Резултатите показват, че ролята ѝ при премахването на цитокини при пациенти без бъбречна недостатъчност е почти пренебрежима. Стандартната „бъбречна-доза" CVVH изглежда недостатъчна. Въпреки това, хемодинамично някои пациенти показват значително подобрение при „високи-дози" CVVH [248].

2.6. Биомаркери за ранна диагностика на бъбречно-тубулна увреда

Честотата на ОБУ и ХБН се увеличава в световен мащаб и е свързана с повишена заболеваемост и смъртност. Ранното идентифициране на пациентите и в двата случая е от първостепенно значение, за да се предложи адекватно лечение и да се подобри прогнозата. Биомаркерът се определя като параметър на структурна, биохимична, физиологична или генетична промяна, която показва наличието, тежестта или прогреса на заболяването [291].

В търсене на по-добро разбиране на ранния патофизиологичен отговор на бъбрека към редица стресови етиологични фактори са открити множество гени и протеини, които бързо се индуцират в бъбрека. Те участват в регулацията на важни механизми, модулиращи бъбречната увреда. Някои от тези бъбречни протеини, установени и изследвани в плазма, серум и урина, отговарят на специфичните нужди за диагностиката на ОБУ и нейния клиничен ход [327].

Идеалните биологични маркери за диагностика на ОБУ трябва да отговарят на следните изисквания:

- да бъдат достъпни, бързи за изпълнение, точни, валидирани и икономически рентабилни;
- да откриват локализацията на първичното увреждане (проксимален тубул, дистален тубул, интерстициум, съдова мрежа);
- да са високо органо-специфични, да разграничават случаите на паренхимна, преренална или постренална увреда;
- да определят продължителността на бъбречната недостатъчност (ОБУ, ХБЗ или „остро върху хронично“ бъбречно увреждане);
- да диференцират ОБУ от други форми на остро бъбречно заболяване (инфекции на пикочните пътища, гломерулонефрит или интерстициален нефрит);
- да разграничават етиологията на ОБУ (хипоксия, токсини, сепсис или комбинация от тези фактори);
- да подпомагат прогнозирането на риска (продължителност и тежест на ОБУ, необходимост от БЗТ, продължителност на болничния престой и смъртност);
- да мониторират отговора спрямо провежданото лечение;

- да се използват неинвазивни методи и лесно достъпни материали като кръв и урина;
- да са лесни и бързи за определяне при леглото на болния или в стандартна клинична лаборатория;
- да са приложими спрямо различни популации (пол, раса и възраст).

Класическата диагностиката на бъбречната дисфункция се базира на промени в серумното ниво на креатинина (SCr) и количеството отделена урина [40]. Креатининът представлява ендогенен продукт от разграждането на креатин фосфата в мускулите, с MW 113 Da [252]. Отстранява се от кръвта главно чрез гломерулна филтрация и вторично чрез проксимална тубулна секреция. Претърпява незначителна реабсорбция [79]. SCr е важен индикатор за бъбречната функция. Въпреки това, има ниска чувствителност и ниска специфичност. Множество фактори като възраст, пол, мускулна маса, диета, хидратация и някои медикаменти оказват влияние върху концентрацията на серумния креатинин [14, 22].

Нивото на SCr се увеличава едва след като GFR намалее наполовина [4]. От друга страна, отделеното количество урина се влияе от приложението на диуретици или наличието на хиповолемия. Също така, и двата показателя не могат да предвидят дали бъбречната функция се подобрява или влошава [345]. Тези недостатъци са отчасти виновни за лошите клинични резултати, свързани с бъбречната недостатъчност.

Дисфункцията започва чрез индуциране на клетъчни промени, които в крайна сметка водят до органно увреждане, позволявайки да се измери широк спектър от молекули [31]. Проучванията, свързани с биомаркерите, се увеличават значително и всяка година се въвеждат нови потенциални маркери. Едно от най-големите им ограничения при бъбречните заболявания е дискриминационната стойност между ОБУ и ХБН, които споделят обща патофизиологична основа [61].

2.6.1. Цистатин С (CysC)

CysC е ендогенен инхибитор на цистеин протеазата, с MW 13 kDa [112]. Произвежда се с постоянна скорост от всички клетки, притежаващи ядро. При здрави хора, плазменият CysC се елиминира чрез гломерулна филтрация и се

адсорбира и катаболизира напълно в проксималните тубули. Тъй като не се секретира в тубулната система, нормално не се среща в урината [111].

Плазменият CysC е по-чувствителен от SCr в засичането на малки вариации в GFR [94]. Въпреки това, трябва да се има предвид, че той може да се влияе от имуносупресивна терапия, наличието на възпаление или злокачествено образувание и функцията на щитовидната жлеза [277].

Bökenkamp и съавтори провеждат проучване, включващо 258 деца, на средна възраст 6.3 години (възрастов интервал от 1 ден до 18 години). Авторите установяват, че възрастта не оказва значително влияние върху серумното ниво на CysC, за разлика от това на креатинина [42].

Изследователи от Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) разработват три уравнения, изчисляващи GFR, като това включващо CysC, креатинин и демографски показатели дава най-точна оценка [313]. През 2012 г. *Inker* и колектив установяват международен референтен стандарт за CysC и разработват ново уравнение въз основа на 5 352 пациенти от 13 кохорти [155].

Скорошни проучвания са изследвали способността на серумния CysC за прогнозиране на нуждата от БЗТ при пациенти с ОБУ. При всички Докладвана е умерена чувствителност при всички пациенти, включени в проучванията [225, 150, 323].

Клиничният опит с приложението на CysC дава възможност да се обобщят неговите характеристики, като се отдиференцират предимствата от недостатъците му.

Предимства на CysC: Концентрацията на CysC не зависи от фактори като възраст, пол, раса, телесно тегло, хидратационен статус на организма. Тъй като не се влияе от циркадния ритъм, CysC може да се определи в единична проба урина. Във връзка с постоянното ниво на неговото образуване, оценката на концентрацията на серумния CysC като маркер за гломерулната филтрация, не се повлиява от инфекция, чернодробно заболяване или възпалителен процес. CysC е по-скоро ранен маркер за увредена гломерулна функция, отколкото за тубулна дисфункция [74, 284].

Недостатъци на CysC: Серумните нива на CysC могат да бъдат повлияни при хипертиреоидизъм [159, 168] и от употребата на умерени и високи дози кортикостероиди [16].

Въпреки безспорните предимства на CysC, той все още не е въведен в рутинната практика.

2.6.2. Неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин (NGAL)

Представлява малък протеин с MW 25 kDa от семейството на липокалините. Човешкият NGAL съществува като мономер, хомодимер и като хетеродимер с MW 135 kDa, където е конюгиран с желатиназа, и е специфичен за неутрофилите. Мономерът е самият генетичен продукт, който се експресира в повечето тъкани и органи. Наблюдава се подчертана секреция на NGAL в увредените епителни клетки, както в бъбреците, така и в органите на храносмилателния тракт, черния дроб и белите дробове [52]. Има третична бъчвовидна структура с хидрофобна опашка и е част от белтъчна група, ангажирана с трансмембранния транспорт на липофилни съединения. Синтезира се в ранния миелоцитен стадий на гранулоцитопоезата, по време на формирането на вторичните гранули [294].

Известна функция на NGAL е способността му да свързва комплекси желязо-сидерофор. Той упражнява бактериостатична функция чрез секвестиране на тези комплекси и по този начин предотвратява поемането на желязо от бактериите [122, 114].

При увреждане на бъбрека, биологичната роля на NGAL се изразява в запазване на функцията, забавяне на апоптозата, както и усилен пролиферативен отговор [15]. Нормално се среща в малко количество, в дисталното и събирателното каналче на бъбрека. Може да се измерва в кръвта и урината, и е един от най-бързите биомаркери, отразяващи исхемични или нефротоксични паренхимни промени.

Множество проучвания изследват значението на NGAL за ранната диагностика на ОБУ [304, 141, 363]. Той е с доказана ефективност при различни популации пациенти: педиатрични [92] и възрастни пациенти със сърдечна операция [259], критично болни [87, 80], пациенти в спешното отделение [234], както и при претърпели бъбречна трансплантация [253, 265].

Учените от *NGAL Meta-analysis Ivenstigator Group* обединяват информацията от 19 проучвания, проведени в 8 държави и включващи 2 538 пациента [131]. Тяхното заключение е, че концентрацията на серумния NGAL е съпоставима по прогностична стойност с тази на концентрацията на NGAL в урината. И двата метода имат изразена възрастова зависимост, като показват по-висока чувствителност при деца, отколкото при възрастни. И двата метода са полезни при вземането на решение за започване на БЗТ и показват количествена зависимост спрямо смъртността.

В своята публикация от 2017 год. *Mårtensson* и съавтори изразяват мнение, че досегашната представа за NGAL като надежден биомаркер за ранна диагностика на ОБУ е компрометирана [211]. Макар концентрацията му да се покачва драстично при бъбречна дисфункция, тя се покачва и при някои остри и хронични възпалителни състояния [9], и сърдечно-съдови заболявания, често срещани в интензивното отделение [305]. Именно поради тази причина, клиничната оценка на критично болните пациенти в риск от развиването на бъбречна недостатъчност не може да се базира само върху нивото на NGAL. Въпреки това, възможността NGAL да участва в диагностиката на животозастрашаващите септични състояния (най-честият причинител на ОБУ в интензивното отделение) трябва да бъде проучена.

Предимства на NGAL: При проучване сред пациенти с установена ОБУ с различна етиология се открива съществено повишение на NGAL в серума и урината, в сравнение със здрави контроли. Нивата на серумния и уринен NGAL корелират с тези на SCr, а при хистологичен препарат от бъбречна тъкан се разкрива интензивно натрупване на имунореактивен NGAL като чувствителен показател за диагностициране на ОБУ [270]. Определянето на серумната концентрация на NGAL успешно предсказва развитието на ОБУ след кардиопулмонален байпас или аплициране на радиоконтрастни агенти. Освен това, той представлява високо чувствителен, но неспецифичен предиктор за развитието на ОБУ при деца със септичен шок [92].

Резултатите от проведените до момента проучвания сочат, че NGAL е сравнително нов предиктивен биомаркер за ОБУ и се счита, че е готов за рутинна клинична употреба [274]. При ХБЗ повишените му нива в серум и урина корелират с тежестта на бъбречното увреждане. NGAL се оказва най-чувствителен и специфичен показател при хомогенни пациентски популации с предсказуеми форми на ОБУ.

Скорошен мета-анализ на завършили проучвания при пациенти след сърдечна операция разкрива добра предиктивна стойност (ROC AUC=0.76), когато NGAL се измерва до шестия час след кардиопулмонален байпас (ОБУ се дефинира като повишаване на креатинина с >50%). Тази предсказваща стойност е сходна с прогнозирането на остър миокарден инфаркт от тропонина [93]. Уринният NGAL е ранен биомаркер за определяне степента на увреда при IgA нефропатия и предстоящ рецидив на лупусен нефрит до 3 месеца преди неговото активиране. Може да се повиши и при уроинфекции.

Недостатъци на NGAL: Съпътстващо ХБЗ, артериална хипертония, възпалителни заболявания, анемия, злокачествени заболявания могат да повлияят определянето на серумния NGAL. При възрастни NGAL има по-малка предиктивна стойност отколкото при деца. При хетерогенна популация от пациенти в интензивното отделение уринният NGAL има умерена предиктивна стойност за ОБУ (ROC AUC=0.71).

В обобщение, NGAL е ценен биомаркер в ранните часове, прогнозиращ развитието на ОБУ при хомогенна група пациенти, но не и при хетерогенна такава, с множествен коморбидитет и неизвестна давност на бъбречното засягане.

2.6.3. Проенкефалин А 119–159 (PENK)

Представлява пептид с MW 4.5 kDa от семейството на ендогенните опиоиди, които са широко разпространени и действат предимно върху делта опиоидните рецептори [129]. Разцепването на молекулата на проенкефалин А води до получаване на проенкефалин 119–159 (PENK) и няколко биологично активни енкефалини, включително метионин-енкефалин и левцин-енкефалин. Интересно е, че делта опиоидните рецептори се срещат най-често в нервната система и бъбреците [91]. Въпреки това, точната функция на енкефалините върху тях не е напълно проучена. Изследвания върху хора и животни сочат към възможна регулаторна роля, като индуциране на диуреза и натриуреза чрез рецепторен агонизъм [298] или потискане на антидиуретичния хормон [128].

При пациенти с бъбречно заболяване се наблюдава компенсаторно намален клирънс на мет-енкефалина [307]. Биологично активните енкефалини са трудни за измерване поради краткия им полуживот и нестабилност след екстракция [21]. PENK има дълъг полуживот, стабилен е след екстракция и плазмената му концентрация не

се влияе от пол или възраст [98], което го прави подходящ за измерване вместо неговите биологично активни аналози [106]. Освен това, PENK не се свързва с протеини в плазмата и се елиминира единствено чрез гломерулна филтрация, което го прави обещаващ биомаркер за бъбречна функция при критично болни пациенти със сепсис [209], болни със сърдечна недостатъчност [212, 232], миокарден инфаркт [231] и претърпели сърдечна операция [299].

Предимства на PENK: Плазмената концентрация на PENK силно корелира със GFR. По-специално, PENK има по-изразена корелация с GFR, в сравнение със SCr-базираните методи, при пациенти със септичен шок [37]. Повишаването в плазмената концентрация на PENK предшества това на SCr, което прави този нов биомаркер особено полезен при критично болни пациенти, чиято бъбречна функция се променя бързо [212].

Множество кохортни проучвания на критично болни пациенти оценяват ролята на PENK в ранната диагностика на ОБУ [142]. В едно от тях, включващо 956 пациенти със сепсис, PENK независимо прогнозира появата на бъбречна дисфункция в рамките на 48 часа от приема в интензивно отделение. Средното ниво на PENK се увеличава пропорционално със степента на бъбречната увреда според класификацията на KDIGO [54].

Сравнен с други биомаркери, PENK се представя сходно или по-добре при критично болни със сепсис. Важно за отбелязване е, че неговата плазмена концентрация остава ниска при пациенти без доказана бъбречна дисфункция, за разлика от тази на NGAL, което предполага въздействие на системното възпаление върху последната [278].

Недостатъци на PENK: PENK е задълбочено проучен при пациенти със сепсис и септичен шок, но все още липсват убедителни данни за неговата предиктивна способност при хетерогенна популация, при която не се наблюдава системено възпаление [36]. Той е обещаващ нов биомаркер за ОБУ при възрастни, но понастоящем липсват данни за използването му при деца [133].

2.7. Осигуряване на временен съдов достъп за извършване на БЗТ

През последните години значително нараства броят пациенти с бъбречна увреда, нуждаещи се от БЗТ. В мащабно изследване, проведено от *Wald* и колектив, са проследени 1 108 017 пациенти, преминали през интензивно отделение в Онтарио, Канада за 15-годишен период [345]. Резултатите показват, че през 1996 г. пациентите на БЗТ са били едва 0.8% от всички, настанени в интензивното отделение, докато през 2010 г. техният брой достига 3.0%. Смъртността при тези пациенти е почти 50%, както в началото, така и в края на отчетения период.

През 2005 год. *Ympa* и съавтори правят систематичен обзор на базата на 80 различни публикации, концентрирани върху смъртността при ОБУ [358]. Въпреки технологичния прогрес през последните години, те отчитат средна смъртност около 50%. По данни на други автори тя достига до 82% [224].

Голяма част от тези пациенти се нуждаят от временен съдов достъп за провеждане на лечението, а усложненията, свързани с поставянето и поддръжката му, значително допринасят за високата смъртност.

2.7.1. Избор на катетър

Изборът на подходящ вид катетър е от изключително значение за осигуряване на оптимални условия за провеждане на БЗТ. За да се подобри кръвният поток през екстракорпоралната верига са разработени катетри с различна форма и дължина.

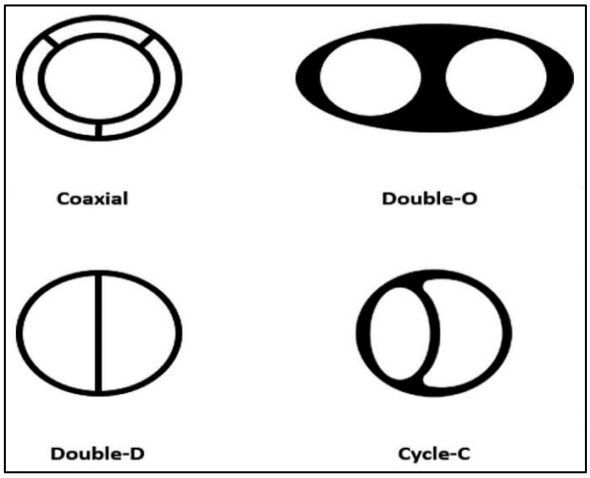
През 2016 г. *Nomenclature Standardization Initiative (NSI) Alliance* публикува своя консенсус относно терминологията, свързана с БЗТ и лечението на ОБУ при критично болния пациент [343]. Те обозначават единия лумен на катетъра като “in-flow” (с негативно налягане), а другия като “out-flow” (с позитивно налягане). Вземайки предвид закона на Поазьой, кръвният ток през катетъра се увеличава с нарастване на диаметъра и намалява с увеличаване на дължината му [227]. Динамиката на флуидите, в това число и кръвния поток, ще се наруши, ако се наблюдава турбулентно движение при върха на катетъра [355].

Групата *RENAL Study Investigators* показват, че употребата на катетри с по-голям калибър е независимо обвързана с възможността за доставяне на по-висока терапевтична доза [33]. Въпреки това, по-големият външен диаметър се свързва с

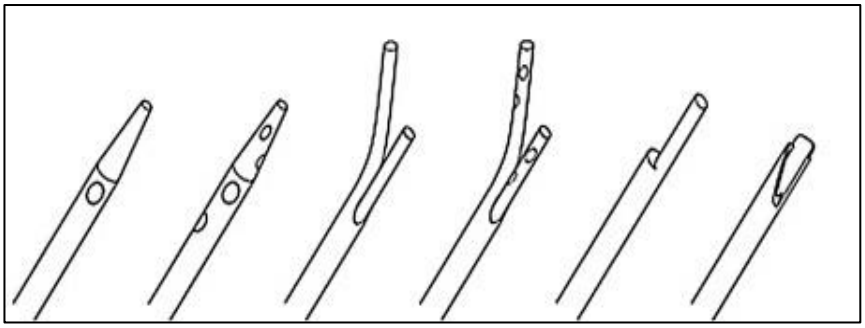
повишен риск от венозна тромбоза. В практиката се търси компромис между скоростта на кръвния ток в катетъра и риска от образуване на тромб по повърхността му.

Huriaux и съавтори класифицират различната форма на лумените и обобщават, че "Cycle-C" катетрите са най-подходящи за провеждането на БЗТ **(Фигура 3)** [153].

Формата на върха на катетъра също играе съществена роля при доставянето на адекватна терапевтична доза. Тя е пряко обвързана с честотата на рециркулация на кръвта. През последните десетилетия са разработени различни видове, но все още липсват значими сравнителни проучвания, отнасящите се до временните диализни катетри **(Фигура 4).**



Фигура 3. Различна форма на лумените при диализен катетър.



Фигура 4. Различни видове катетърни връхчета.

Според *Moore* наличието на странични отвори по дължината на катетъра допринася за образуването на тромби по повърхността му [220]. Това се получава при засмукване на стената на венозния съд и последваща ендотелна увреда. Освен това, *Tal* и съавтори съобщават, че катетрите със странични отвори са свързани с по-висока честота на инфекциозните усложнения [318].

Катетрите за временен съдов достъп обикновено са изработени от термо-пластични еластомери, които са твърди на стайна температура (за по-лесно манипулиране с тях) и омекват при телесна температура (за да предпазят съдовата стена). В своето проучване *Canaud* и сътрудници стигат до извода, че силиконовите катетри по-рядко тромбозират от полиуретановите [56]. От друга страна, при еднакъв външен диаметър, полиуретановите катетри имат по-тънка стена от силиконовите и са с по-ниско съпротивление при еднаква скорост на кръвния ток.

Някои производители предлагат катетри, покрити с хепарин. *Clark* и колектив поставят общо 88 тунелизирани катетъра за период от 13 месеца. Заключението им е, че катетрите, покрити с хепарин, са безопасни при пациенти на хрониодиализа, но не намаляват значимо катетърната дисфункция [69]. Друг ретроспективен анализ, включващ 175 тунелизирани катетъра, потвърждава това твърдение, като също така обвързва катетрите с хепариново покритие с по-ниска честота на катетър-свързана инфекция на кръвта (catheter-related bloodstream infection (CRBSI)) [157].

В рандомизирано проучване от 90-те години са оценени катетри със сребърно покритие. Не е отчетена статистически значима разлика в колонизацията на катетъра и настъпването на катетър-свързана инфекция у пациентите, спрямо тези, на които е бил поставен катетър без покритие [325].

2.7.2. Избор на венозен съд

Множество проучвания сравняват различните достъпи до централната венозна система от гледна точка на работните параметри по време на БЗТ и честотата на настъпилите усложнения.

През 2018 год. *Allon* и съавтори дават следното определение за катетърна дисфункция – невъзможност за провеждане на единична диализна сесия без задействането на повтарящи се аларми, свързани с налягането в екстракорпоралното

кръвообращение, или невъзможност за доставяне на средна скорост на кръвния ток >300 ml/min през две последователни диализни сесии [19].

През 2010 год. излизат резултатите от рандомизираното проучване на *Cathedia Study Group*. То включва 736 пациенти от девет университетски и три окръжни болници във Франция. От тях, 370 са получи диализен катетър във *v. femoralis*, а 366 във *v. jugularis interna*. Заключението им е, че няма статистически значима разлика в честотата на катетърната дисфункция и настъпилите усложнения [245]. Въпреки това, ако се вземе предвид страната на катетеризация, дясната *v. jugularis int.* се свързва с най-нисък процент на усложнения.

Тъй като болните с ОБУ често преминават в хронична форма на бъбречна недостатъчност, катетеризацията на *v. subclavia* не се препоръчва [336] поради висок риск от дисфункция и венозна тромбоза или стеноза, което би компрометирало създаването на AV фистула при настъпване на терминален стадий на бъбречното заболяване [119].

Дължината на катетъра също трябва да е съобразена спрямо избрания достъп. Според *Morgan* и сътрудници, позицията на катетърния връх в дясно предсърдие, постигнато чрез употреба на по-дълъг катетър (20-24 cm) е не само безопасно, но и подобрява работните параметри на БЗТ. При достъп, осъществен през *v. femoralis*, катетърният връх трябва да се намира във *v. cava inferior*.

За оптимизиране на позицията на катетърния връх *KDIGO* дава следните препоръки [313]:

- при достъп през *v. femoralis* да се използват катетри с дължина 25 cm;
- при достъп през *v. jugularis int. sin.* да се използват катетри с дължина 20 cm;
- при достъп през *v. jugularis int. dex.* да се използват катетри с дължина 15 cm.

2.7.3. Усложнения, свързани с осигуряването на временен съдов достъп

Усложненията, свързани с въвеждането на централен венозен катетър за провеждане на БЗТ, варират от клинично незначителни до животозастрашаващи [156]. Те се класифицират като ранни (механични) или късни (тромботични и инфекциозни) [186].

2.7.3.1. Ранни усложнения

Артериалната пункция и кървенето в мястото на въвеждане на катетъра се считат за най-често срещаните механични усложнения, последвани от образуването на хематом, пневмоторакс и наблюдаването на преходна тежка аритмия [183].

Клинично значимо кървене или хематом се наблюдават по-често при въвеждане на катетър във *v. femoralis*, отколкото при *v. jugularis int.* и *v. subclavia* [213]. Освен това се смята, че рискът от усложнения след артериална пункция или въвеждането на катетър с голям лумен е по-висок при *v. jugularis int.* отколкото при *v. subclavia* [163]. Допълнителни рискови фактори са коагулопатия и тромбоцитопения или дисфункция на тромбоцитите по време на въвеждането на катетъра.

Рискът от пневмоторакс е по-висок при катетеризация на *v. subclavia,* отколкото при катетеризация на *v. jugularis int.* [246]. Въпреки че тежка преходна аритмия се наблюдава рядко, това усложнение е свързано повишена смъртност при някои докладвани случаи [151].

Голяма част от ранните усложнения могат да се предотвратят чрез употребата на ултразвуков контрол при катетеризацията. През 2011 г. *Rabindranath* и колектив правят задълбочен литературен анализ, включващ седем различни проучвания, при които са поставени общо 830 катетъра [262]. В своето заключение те пишат, че ултразвуковият контрол драстично е увеличил успешното поставяне на централен венозен катетър при първи опит, драстично е намалил неволната артериална пункция и свързания с нея локален хематом, и е скъсил времето за успешна катетеризация като цяло.

Независимо от опита на персонала и употребата на ултразвуков контрол, неправилно позициониране на катетърния връх се среща с честота около 5%. Намерена е зависимост между достъпа през *v. jugularis int. sin.* и завишена честота на катетърна малпозиция. Друга основна и непредвидима причина е вродената анатомична вариация. Неправилното позициониране на катетъра е свързано с по-лош краен резултат от лечението [273].

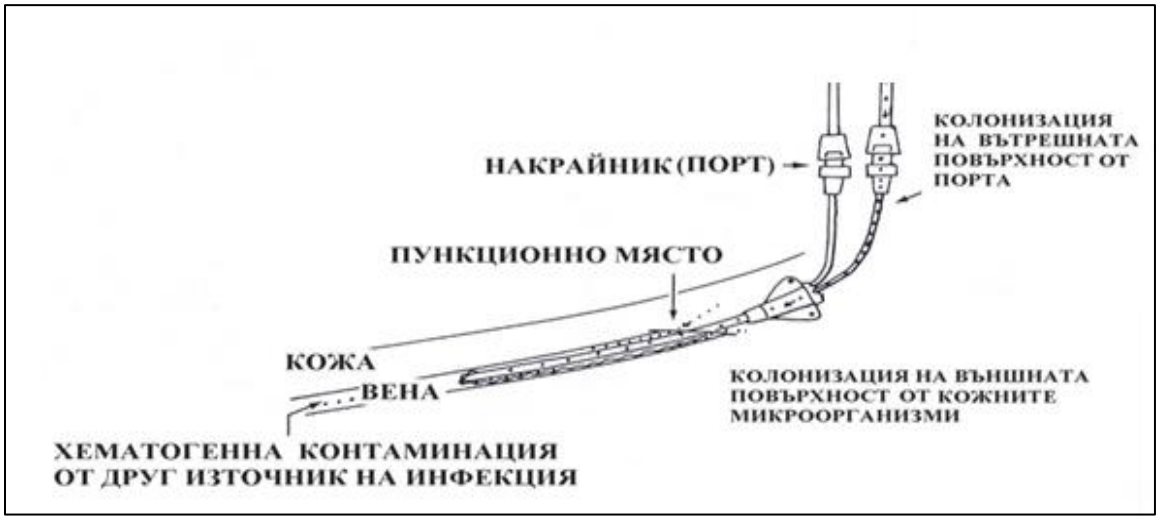
2.7.3.2. Късни усложнения

Повечето международни проучвания, които изследват инфекциозните усложнения, настъпващи при приложение на катетри за временен съдов достъп, са фокусирани върху централните венозни катетри (ЦВК) [30, 200, 210, 282, 323]. Малка част от тях са насочени към двойнолуменните ДК, необходими за извършване на БЗТ [68, 119, 224, 293]. От една страна, екстраполирането на информация за ДК-свързаните инфекции при пациенти на хрониодиализа към критично болни на БЗТ в интензивно отделение е дискутабилна, тъй като условията за провежданото диализно лечение са различни. От друга страна, данните за епидемиологията на стандартните ЦВК не могат да бъдат директно отнесени към ДК, поради различия в дизайна, индикациите за употреба и патогенезата на свързаните с тях инфекции [293]. Въпреки това, повечето препоръки за превенция на ДК инфекциите се базират на проучвания върху ЦВК и тяхната употреба в интензивното лечение. Сравнението между риска от инфекциозни усложнения при ДК и ЦВК (при еднакъв протокол на поставяне и поддържане) е често прилаган подход при съвременните проучвания [50].

Инфекциите, свързани с медицинско обслужване (ИСМО), включват всички инфекции, развили се в периода от 48 часа след хоспитализацията до 3 дни след изписването от болничното заведение. Обикновено 1 от 10 хоспитализирани пациенти развива ИСМО, а при болните в критично състояние, лекувани в интензивно отделение, честотата на тези инфекции е с около 21% по-висока спрямо тази в отделенията по вътрешна медицина и достига до 50% от болничната патология [99, 347]. Те са основната причина за по-дълъг болничен престой, увеличена заболеваемост и смъртност и нарастваща антибиотична резистентност в световен мащаб. Главните фактори, обуславящи високата им честота в реанимационните отделения, са тежестта на основното заболяване, наличието на имунодефицитни състояния и нарастващата употреба на средства за инвазивно мониториране и лечение [99, 271]. Почти 90% от генерализираните форми на инфекция, обусловена от употребата на такива средства, се дължат на съдови катетри [75].

Колонизация на ЦВК, в частност на диализен катетър (ДК), може да възникне в следните случаи – по време на въвеждането от пункционното място на кожата, от

накрайника на катетъра и по хематогенен път от инфекция с друга локализация **(Фигура 5)** [103].



Фигура 5. Източници за възникване на диализен катетър-свързани инфекции.

Главният път за поява на инфекция е колонизацията на външната и вътрелуменната повърхност на катетъра [261]. Микроорганизми попадат по дисталния му сегмент по време на въвеждането през кожата [101]. Колонизация може да настъпи и от разположена близо до пункционното място инфекция. Това се среща най-често при пациенти с изгаряния, при които катетърът е поставен непосредствено до изгоряла тъкан [204].

Установена е изразена зависимост между броя на микроорганизмите в пункционното място, колонизацията на външната повърхност и появата на ДК сепсис [39]. Кожните микроорганизми мигрират по външната повърхност на катетъра, колонизират съдовия сегмент и предизвикват инфекция [216].

Микроорганизми попадат в накрайника на катетъра най-често чрез ръцете на медицинския персонал [289]. Предполага се, че при продължителна употреба (над 10–15 дни), той е главният източник на вътрелуменна колонизация и бактериемия [82].

Хематогенната колонизация на катетъра, от друг инфекциозен процес (пневмония, коремна или урологична инфекция), се среща по-рядко [179] и причинява около 2% от всички ДК-свързани инфекции [102]. Наблюдава се обикновено при критично болни, сред които настъпва бактериемия от друг произход [207] и често е трудно да бъде доказана.

По-големите проучвания, свързани с честотата и вида на инфекциозните усложнения в период от 15 години (1995–2010 г.) са описани в **Таблица 6.**

Превенцията на ДК-свързаните инфекции, както на всички ИСМО, е много по-ефективна от тяхното лечение. Мерките за предотвратяване на вътреболнично предаване са специфични за интензивното отделение. В **Таблица 7.** са представени обобщени препоръки за профилактика на ДК-свързани инфекции.

В своето проучване, проведено при критично болни, *Souweine* и съавтори не откриват разлика в честотата на катетърна колонизация между ЦВК, използвани в ежедневното лечение на пациентите, и ДК за провеждане на БЗТ [309]. Поради тази причина, широко се възприемат препоръките за спазване на пълна асептика и антисептика при поставянето на ДК [338].

В друго проучване е докладвано, че употребата на ехографски контрол при въвеждането на ДК във *v. jugularis int.* намалява честотата на бактериемия, свързана с катетъра [167].

Таблица 6. Обобщено представяне на основните проучвания върху ДК-свързани инфекции при критично болни пациенти, 1995–2010 г.

Автор	Дата	Модел на проучването	Брой пациенти	Брой катетри	Използвана вена	ДК културелен метод	Дефиниция за ДК-свързана инфекция	Колонизация (бр./1 000 к.д.)	ДК-инфекция (бр./1 000 к.д.)
Souweine	1995 – 1996	Проспективно, отворено, моноцентрично	170	151	*v. femoralis* и *v. jugularis int.*	Опростен Brun-Buisson	**Локална инфекция:** наличие на гноен ексудат мястото на пункцията; **CRBSI:** катетърна колонизация и положителна хемокултура за същия микроорганизъм.	24.2	1.5
Wester	1997 – 1998	Проспективно, отворено, моноцентрично	43	139	*v. femoralis* и *v. subclavia*	Maki	**Локална инфекция:** зачервяване, втвърдяване или нагнояване с диаметър поне 2см; **CRBSI:** катетърна колонизация и положителна хемокултура за същия микроорганизъм плюс клинични симптоми за инфекция.	46.8% vs. 39.1%	2.2%
Harb	1998 – 1999	Проспективно, отворено, моноцентрично	47	79	*v. femoralis, v. subclavia* и *v. jugularis int.*	Опростен Brun-Buisson	**Колонизиран катетър:** позитивен връх от катетър и отшумяващи клинични симптоми на сепсис в рамките на 48 часа от отстраняването на катетъра; **CRBSI:** изолиран еднакъв микроорганизъм от колонизиран катетър и от периферна хемокултура в рамките на 24 часа след отстраняването на катетъра.	5.4	1.8

Таблица 6. Обобщено представяне на основните проучвания върху ДК-свързани инфекции при критично болни пациенти, 1995–2010 г. (Продължение).

Chatzinikalaou	2000 – 2002	Проспективно, рандомизирано, моноцентрично	130	130	*v. femoralis*	Sherertz	**Колонизиран катетър:** позитивен връх от катетър и отшумяващи клинични симптоми на сепсис в рамките на 48 часа от отстраняването на катетъра; **CRBSI:** кожна натривка, колонизиран катетър и положителна периферна хемокултура за еднакъв микроорганизъм плюс повишена температура (>38° C), втрисане, хипотония.	22%	14.3
Souweine	2001 – 2004	Проспективно, отворено, моноцентрично	99	130	*v. femoralis* и *v. jugularis int.*	Опростен Brun-Buisson	**CRBSI:** изолиране на един и същ фенотипен микроорганизъм от връх на катетър и периферна хемокултура (при отсъствие на друг доказан източник на бактериемия)	9.1	0
Schönenberg	2003 – 2007	Проспективно, отворено, моноцентрично	173	173	*v. femoralis, v. subclavia* и *v. jugularis int.*	-	**CRBSI:** Позитивна хемокултура без данни за доказан друг източник на инфекция плюс клинични белези за сепсис.	-	3.8
Klouche	2004 – 2005	Проспективно, моноцентрично, рандомизирано	30	30	*v. femoralis*	-	Висока температура и втрисане; наличие на гноен ексудат мястото на пункцията с позитивен връх от катетър	-	6.7%

Таблица 6. Обобщено представяне на основните проучвания върху ДК-свързани инфекции при критично болни пациенти (Продължение).

Parienti	2004 – 2007	Проспективно, мултицентрично, рандомизирано	637	637	*v. femoralis* и *v. jugularis int.*	Опростен Brun-Buisson	**CRBSI:** катетърна колонизация и положителна хемокултура за същия микроорганизъм (с еднаква антимикробна чувствителност) до 48 часа от отстраняването на катетъра, без други доказано инфекциозни огнища.	40.8 vs. 35.7	1.5 vs 2.3
Dugué	2004 – 2007	Проспективно, мултицентрично, рандомизирано	134	268	*v. femoralis* и *v. jugularis int.*	Опростен Brun-Buisson	-	25.4% vs. 26.9%	-
Skofic	2004 – 2008	Ретроспективно, моноцентрично	290	534	*v. femoralis, v. subclavia* и *v. jugularis int.*	-	**Локална инфекция:** наличие на гноен ексудат мястото на пункцията; **CRBSI:** катетърна колонизация и положителна хемокултура за същия микроорганизъм. **Вероятна CRBSI:** поне едно позитивно микробиологично изследване; добър клиничен отговор към антибиотичната терапия след отстраняване на катетъра.	-	4.6
Hermite	2009 – 2010	Проспективно, моноцентрично, рандомизирано	78	135	*v. femoralis* и *v. jugularis int.*	-	**CRBSI:** повишена температура (>38° C) и позитивна хемокултура от катетъра и периферна вена с еднакъв патоген; локална инфекция и позитивна периферна хемокултура за същия микроорганизъм.	-	30 vs. 24

ДК – диализен катетър; **к.д. –** катетърни дни; **CRBSI –** catheter-related bloodstream infection.
Източник: (Mrozek N. et al., 2012)

Таблица 7. Препоръки за профилактика на ДК-свързани инфекции.

Избор на катетър	
Лумен	Няма разлика между двойнолуменен катетър и два еднолуменни катетъра, поставени артерио-венозно.
Имплантиране	Не се препоръчва при започване на БЗТ.
Антимикробно покритие	Не се препоръчва рутинно; трябва да бъде ограничено до отделения с висок процент на ДК инфекции въпреки прилагането на адекватни превантивни стратегии.
Избор на вена	
	Няма разлика между *v. femoralis* и *v. jugularis int.* по отношение на инфекцията.
Асептика и антисептика	
Хигиена	Препоръчва се дезинфекция на ръцете и употреба на стерилни ръкавици, престилка и шапка.
Депилация	Ако космите пречат на поддръжката на превръзката.
Кожна обработка	Препоръчва се употребата на разтвори на йодна онова или хлорхексидин.
Антибиотична профилактика	Не се препоръчва.
Ехографски контрол	Препоръчва се при поставяне на катетър във *v. jugularis int.*
По време на БЗТ	
Хигиена	Не се препоръчва употребата на ДК за инфузионна терапия или взимане на кръвни проби.
Превръзки	Препоръчва се нова стерилна превръзка след всяка БЗТ.
Антимикробни разтвори	Не се препоръчват профилактично.
Локални антибиотици	Не се препоръчват профилактично.
Катетър	Препоръчва се отстраняването му възможно най-рано.

Източник: (Mrozek N. et al., 2012)

2.8. Изводи от литературния обзор:

1. Острата бъбречна увреда (ОБУ) е сложен клиничен синдром, който се свързва с висока заболеваемост и смъртност, въпреки технологичния напредък в медицината през последните десетилетия. Честотата ѝ в интензивното отделение варира според използваните критерии за диагностика и е в диапазон от 20% до 50%.

2. Хроничната бъбречна недостатъчност е широко разпространен, необратим и прогресиращ синдром, който води до преждевременна смъртност и важни социално-икономически последици. Тя е основен рисков фактор за развитието на ОБУ, предимно при пациенти със сепсис.

3. Концентрацията на серумния креатинин е лесно достъпен и евтин метод за оценка на скоростта на гломерулната филтрация, който остава „златен стандарт" в диагностиката на бъбречната дисфункция в продължение на почти век, въпреки множеството му недостатъци.

4. Въведените през последните години биологични маркери за оценка на бъбречната функция (CysC, NGAL и PENK) притежават безспорни предимства, но се влияят в различна степен от наличието на коморбидитет при критично болните пациенти (съпътстващо хронично бъбречно заболяване, артериална хипертония, възпалителни реакции, анемия, злокачествени заболявания, хипертиреоидизъм и употребата на някои медикаменти).

5. Осигуряването на временен съдов достъп за провеждане на бъбречнозаместителна терапия корелира с повишен риск от заболеваемост и смъртност, поради възникващите ранни (механични) и късни (тромботични и инфекциозни) усложнения от процедурата.

6. Повечето информация и препоръки за превенция на потенциалните усложнения се основават на данни, свързани с употребата на перманентни диализни катетри, при пациенти в терминален стадий на бъбречна недостатъчност или на централни венозни катетри, използвани в интензивното лечение.

7. Централните венозни катетри, в това число и диализните катетри, са водещ източник на клинично значими инфекции на кръвта сред критично болните пациенти.

Чрез настоящия дисертационен труд ще се опитаме да представим обобщена информация от клиниките за интензивно лечение на две университетски болници в София, като за първи път направим анализ на придружаващите заболявания и ятрогенните въздействия, водещи до развитие на бъбречна дисфункция при мониторираните групи критично болни пациенти, усъвършенстваме ранната диагностика чрез въвеждане на нови биомаркери, и приложим съвременни молекулярно-генетични техники в изследването на епидемиологията на инфекциите, асоциирани с диализен катетър. От друга страна, ще добавим нашите резултати относно механичните и инфекциозните усложнения, свързани с осигуряването на временен съдов достъп за провеждане на бъбречнозаместителна терапия, към наличните за последните години в България.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящия дисертационен труд е да се представи алгоритъм за диагностика на остра бъбречна увреда и контрол на ранните и късни усложнения, свързани с осигуряване на временен съдов достъп за провеждане на бъбречнозаместителна терапия в интензивното лечение.

За осъществяване на тази цел бяха поставени следните **задачи:**

1. Да се анализират медико-демографският профил и потенциалните рискови фактори (придружаващи заболявания и ятрогенни въздействия) за развитие на бъбречна дисфункция, при две мониторирани групи критично болни пациенти:
    - нуждаещи се от бъбречнозаместителна терапия;
    - рискови за развитие на остра бъбречна увреда.
2. Да се оцени възможността за ранна диагностика на остра бъбречна увреда посредством специфични биологични маркери (цистатин С, неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин и проенкефалин 119–159) и да се сравнят тяхната чувствителност, специфичност и предиктивна стойност, както следва:
    - непосредствено при постъпване в интензивното отделение;
    - на 24. час от началото на интензивно лечение.
3. Да се проучат неинфекциозните усложнения, свързани с осигуряване на временен съдов достъп за провеждане на бъбречнозаместителна терапия.
4. Да се определят честотата, видовете и етиологичната структура на инфекциите, свързани с диализен катетър, сред изследваните пациенти на бъбречнозаместителна терапия.
5. Да се проучи молекулярната епидемиология на инфекциите, причинени от патогени с проблемна антибиотична резистентност, при мониторираните критично болни пациенти, и да се изготвят препоръки за тяхното лечение.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. Протокол на проучването

За целите на проучването беше създаден работен протокол, в който въвеждахме данни за пациентите, нуждаещи се от бъбречнозаместителна терапия (БЗТ). Той се състои от 6 раздела – *Паспортна част, Лабораторни показатели при постъпване, Проведена БЗТ, Обща информация за съдовия достъп, Микробиологични изследвания* и *Антимикробна терапия* (**Таблица 8**).

В *паспортната част* вписвахме пореден номер на изследването, трите имена, възраст и пол на пациента, номер на История на Заболяването, дата на постъпване и изписване от болницата, основно и придружаващи заболявания, извършени оперативни интервенции и изхода от лечението.

Лабораторните показатели при постъпване включваха: пълна кръвна картина, глюкоза, бъбречни показатели и електролити, чернодробни ензими, общ белтък и албумин, хемостазен профил и алкално-киселинно равновесие.

В раздела *Проведена БЗТ* отбелязвахме вида на проведеното лечение – интермитентно или продължително, със съответните детайли, касаещи режима.

Общата информация за съдовия достъп включва данни за вената, през която е въведен катетърът, употребата на ехографски контрол при извършване на манипулацията, описание на възникналите ранни усложнения (артериална пункция, кървене при мястото на убождането и хематом, хемоторакс или пневмоторакс).

В *микробиологичните изследвания* записвахме резултатите на пациентите от деня на поставянето на диализния катетър (ДК) до неговото отстраняване. Тези данни са част от въведения микробиологичен мониторинг на пациенти, провеждащи БЗТ в интензивното отделение. При всички пациенти бяха изследвани ранев секрет от пункционното място, чифтни проби кръв (от периферна вена и от ДК) и връх от ДК, изпратен непосредствено след неговото отстраняване. При индикации, на микробиологични изследвания се подлагаха и други клинична материали от пациента,

напр. трахеобронхиални аспирати при данни за възникнала пневмония, свързана с апаратна вентилация.

Антимикробната терапия на пациента включва информация за търговското наименование на прилаганите антимикробни лекарствени средства, както и тяхната дозировка.

4.2. Изследвани пациенти

В проучването бяха включени общо 95 критично болни пациенти, лекувани в КАИЛ на УМБАЛ "Александровска" и ОАИЛ на УМБАЛ "Св. Иван Рилски" – София, в периода 2017–2020 г. Те бяха разделени в две основни групи: *провели БЗТ и рискови за развитие на остра бъбречна увреда (ОБУ).*

4.2.1. Пациенти, провели БЗТ

Към групата бяха причислени 55 болни в критично състояние (33 мъже и 22 жени) на средна възраст 56.4 години (диапазон 21–85) и със среден APACHE II сбор 24.2 (диапазон 10–41), които участваха в проучване на усложненията (неинфекциозни и инфекциозни), свързани с провеждането на БЗТ.

Пациентите, провели БЗТ, принадлежаха към следните диагностично-терапевтични групи: неоперирани с органна недостатъчност (54.5%), с бъбречна трансплантация или експлантация на графт (25.5%), с урологична оперативна интервенция (12.7%) и друг вид хирургична интервенция (7.3%). От общия брой, поради наличието на изградена артерио-венозна фистула, бяха изключени 3 болни и анализът на ранните усложнения, настъпили при осигуряването на временен съдов достъп, беше извършен върху популация от 52 пациенти. Поради настъпил смъртен изход в първите 24 часа от приемането в интензивното отделение бяха изключени още 2 болни, при извършването на анализа на инфекциите, свързани с ДК.

Разпределението според изхода от основното заболяване на пациентите в групата беше следното: 29 смъртни изхода, 12 случая на ранна преживяемост (до 1 година след изписване от интензивното отделение) и 14 случая на късна преживяемост.

Таблица 8. Протокол на проучването.

Паспортна част:

№ **5**	***Име:*** **И. Д. М.**	***Възраст:*** **35** г.	***Пол:*** М
ИЗ №: 34299/12	***Постъпил на:*** 20.01.2018 г.	***Изписан/~~починал~~ на:*** 09.02.2018 г.	
Диагноза:	Cholecystopancreatitis acuta. Peritonitis generale. Sepsis.		
Пред. заболявания:	Отрича.		
Оперативни интервенции:	Laparotomia. Cholecystectomia. Relaparotomia. Lavage et drenage.		

Лабораторни показатели при постъпването:

HGB	93	***Glu***	7.2	***ASAT***	45	***PT***	17.3	***pH***	7.38	***tCO_2***	19.7
WBC	23.5	***Creat***	68	***ALAT***	44	***INR***	1.4	***pCO_2***	4.75	***O_2 SAT***	91%
RBC	3.3	***Urea***	3.7	***GGT***	339	***Fibr***	6.2	***pO_2***	5.18		
HCT	0.29	***K^+***	4.27	***TProt***	51	***aPTT***	25.7	***SB***	21.3		
PLT	413	***Na^+***	143	***Albumin***	28			***BE***	-3.3		

Проведена бъбречнозаместителна терапия:

~~Intermittent HD~~ ✓ Continuous RRT

Blood Pump:	200 ml/min	***Effluent dose:***	36 ml/kg/h	***PA:***	-73
PBP:	100 ml/h	***UFR dose:***	33 ml/kg/h	***PV:***	151
Replacement:	3200 ml/h	***Filtration fraction:***	36 %	***Filter:***	198
Effluent:	3300 ml/h	***Fluid removal:***	80 ml/h	***TMP:***	60

Обща информация за съдовия достъп:

Съдов достъп:	*Vena jugularis interna sin.*
Ехографски контрол:	Да
Ранни усложнения:	Няма

Микробиологични изследвания:

Ден 1ви ранев с-т:	*Enterococcus faecalis*
Ден 3ти ранев с-т:	*Acinetobacter baumannii*
Ден 7ми ранев с-т:	*Klebsiella pneumoniae; Staphylococcus coagulase-negative; Candida krusei*
Хемокултура:	*E. faecalis*
Връх дезиле:	*A. baumannii*
Други:	Няма.

Антимикробна терапия:

Ceftriaxone 2x1g ; Meronem 3x1g ; Colistin 3x1 mil E

4.2.2. Рискови пациенти за развитие на ОБУ

Участието на тези пациенти в дисертационния труд беше с цел да се оцени възможността за ранна диагностика на ОБУ посредством утвърдените специфични биомаркери неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин и цистатин С, както и чрез приложение на проенкефалин 119-159, който е нов биомаркер, неизследван до момента в страната. В групата бяха включени 40 критично болни пациенти (23 мъже и 17 жени) на средна възраст 60.3 години (диапазон 21–80) и със среден APACHE II сбор 23.6 (диапазон 11–40), от които 17 броя (42.5%) с доказан сепсис и 23 броя (57.5%), подложени на неврохирургична оперативна или ендоваскуларна интервенция с нефротоксично контрастно вещество. Основният критерий за причисляване на пациенти към тази група беше наличие на един или повече видове органна недостатъчност, която не е бъбречна, и липса на анамнеза за ХБН. Средният престой в интензивно отделение беше 4.3 дни (диапазон 2–36), а общия брой на пролежани леглодни 11.8 (диапазон 4-61). Седем от рисковите пациенти развиха ОБУ в хода на своето лечение, а при осем пациенти от групата беше констатиран смъртен изход.

Клиничните диагнози „остра бъбречна увреда” и „хронична бъбречна недостатъчност” при проследените пациенти бяха поставени в съответствие с действащите критерии на KDIGO, подробно изложени в раздел „Литературен обзор” [172].

4.3. Режими на БЗТ

При преобладаващата част от пациентите на БЗТ (n=49) беше проведено интермитентно хемодиализно лечение със средна продължителност 4 астрономически часа на курс. Терапията беше осъществена посредством апарат за хемодиализа 4008S (Fresenius Medical Care, Germany). При всички пациенти беше използван филтър Leoceed-16N (AsahiKASEI, Japan).

При останалите 6 пациенти беше приложена продължителна вено-венозна хемодиафилтрация, като при 1 от тях тя беше редувана с бавна продължителна ултрафилтрация. За осъществяване на терапията бяха използвани апарат за ПБЗТ

PrismaFlex (Baxter, USA) (**Фигура 6**) и филтри, както следва: ST150 (Baxter) (при 4 пациенти), oXiris мембрана с хепариново покритие (Baxter) (при двама), а при един от тях допълнително беше включен CytoSorb филтър (CytoSorbents, USA), заедно с основния.



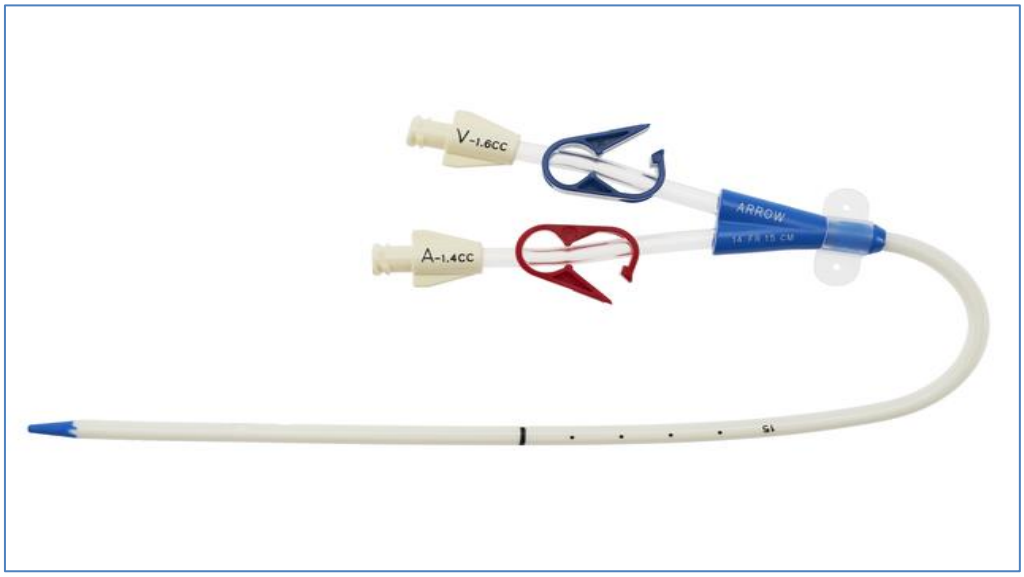
Фигура 6. Апарат за продължителна бъбречнозаместителна терапия PrismaFlex (Baxter).

4.4. Диализни катетри (ДК)

За осигуряване на временен съдов достъп, за провеждане на БЗТ, бяха използвани полиуретанови, двойнолуменни ДК ARROW (n=40) и ARROWg^+ard с антимикробно покритие (n=12) (Teleflex, USA) с дължина 20 cm и дебелина 12 Fr, снабдени с допълнителни, странично разположени отвори (**Фигура 7).** Те се характеризират с мек връх и въртящо около оста си тяло, което позволява поддържането

на висок венозен поток (до 500 ml/min) независимо от положението на тялото на пациента.

При поставянето им съблюдавахме процедури по осигуряване на асептика и антисептика, в съответствие с приетите в клиниките протоколи. Операторът слага маска, шапка, стерилни ръкавици и престилка. Кожата се обработва трикратно с браунол в радиус от поне 15 cm, почистеното поле се загражда със стерилни компреси, в пункционното място се инфилтрира локален анестетик (1-3 ml 2% лидокаин), с изключение на случаите, когато се прилага венозна седация на пациента. Канюлирането и катетеризацията на централна вена се извършваше по техниката на Seldinger (чрез въвеждането на мек, метален водач във венозната система и последващо поставяне на катетър по него).



Фигура 7. Полиуретанов катетър ARROW, използван в бъбречнозаместителната терапия на пациентите.

Съобразно анатомичните особености и състоянието на пациентите, за достъп до централната венозна система бяха използвани: *v. jugularis interna dex. et sin.* (69.2%, n=36), *v. femoralis dex. et sin.* (28.8%, n=15) и при един болен, по изключение, *v.*

subclavia [119, 352]. При пациенти с анатомични особености и малформации и/или болестно затлъстяване използвахме ехографски контрол. Ехографията беше извършена посредством апарат Philips HDS (Philips Healthcare, Netherlands) и специализиран плосък трансдюсер за изобразяване на кръвоносните съдове.

4.5. Клинико-лабораторни изследвания

4.5.1. Проби за изследване

Кръвта беше взета при стандартни условия – непосредствено след приема на пациента в интензивно отделение и на 24. час от лечението, от кубиталната вена. Пробите бяха разпределяни в три вакутейнера, два от които за серум със сепарационен гел за изследване на биохимични показатели, и един K_2EDTA със сепарационен гел за отделяне на плазма. Кръвните проби от първия бяха изпратени за изследване на серумен креатинин (по метода на Jaffe, основаващ се на неспецифична цветна реакция) и урея в същия ден. От втория и третия вакутейнер бяха отделени съответно серум и плазма (посредством центрофугиране), които бяха прехвърлени във вторични епруветки тип Eppendorf и дълбоко замразени при -70^{o} C до провеждане на анализа на специфичните биомаркери за ОБУ – цистатин С (CysC), неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) и проенкефалин 119–159 (PENK). Плазмен PENK беше изследван в специализираната лаборатория на SphingoTec GmbH (Germany).

Валидността на резултатите от двете лаборатории се гарантира с Европейски сертификат за качество на лабораторията през изследвания период и до момента.

4.5.2. Определяне на серумните нива на CysC и NGAL на рискови пациенти за развитие на ОБУ

Серумните концентрации на биомаркерите CysC и NGAL бяха определени посредством Ензимно-свързан имуносорбентен анализ (на английски: Enzyme-linked immunosorbent assay, съкратено ELISA), с използване на търговски китове.

4.5.2.1. CysC

Беше използван Human Cystatin C ELISA (BioVendor, Czech Republic), който представлява „сандвич ELISA" метод за количествено измерване на човешки CysC в следните клинични проби: серум, плазма (EDTA), урина и цереброспинална течност.

Принцип на метода: В Human Cystatin C ELISA стандартите, качествените контроли и тестваните проби (серум, плазма и др.) се инкубират в ямки на микротитърни плаки, предварително покрити с поликлонално анти-човешко антитяло срещу CysC. След 30 минути инкубация и промиване, към ямките се добавят поликлоналните анти-човешки антитела срещу CysC, конюгирани с пероксидаза от хрян (HRP), като се инкубират в продължение на 30 минути с уловения CysC в пробата на пациента. След нов етап на промиване, останалият HRP конюгат се оставя да реагира със субстратния разтвор (TMB). Реакцията се спира чрез добавяне на кисел разтвор и се измерва абсорбцията на получения жълт продукт. Абсорбцията е пропорционална на концентрацията на CysC. Построява се стандартна крива чрез нанасяне на стойностите на абсорбция спрямо концентрациите на стандартите на CysC. Концентрациите на биомаркера в неизвестни проби се определят с помощта на тази стандартна крива.

Стандартите, участващи в реакцията, качествените контроли (High и Low) и серумните проби от пациентите бяха подготвени за включване в реакция в съответствие с изискванията на производителя.

Процедура на теста:

1. Накапване по 100 µl разредени стандарти, качествени контроли, буфер за разреждане и серумни проби в съответните места.
2. Инкубиране на микротитърната плака при стайна температура (около 25 °C) за 30 минути, разклащайки при около 300 rpm на орбитален шейкър за микроплаки.
3. Трикратно промиване на ямките с разтвор за промиване (0.35 ml на ямка). След окончателното измиване обръщахме и силно потупвахме плаката върху хартиената кърпа.
4. Добавяне на 100 µl конюгиран разтвор във всяка ямка.
5. Повторение на **стъпка 2.**

6. Повторение на **стъпка 3.**
7. Добавяне на 100 µl субстратен разтвор във всяка ямка и покриване на плаката с амуминиево фолио.
8. Инкубиране на плаката при стайна температура за 10 минути, без разклащане.
9. Спиране развитието на цветна реакция чрез добавяне на 100 µl Stop Solution в ямките.
10. Определяне на абсорбцията на всяка ямка с помощта на четец за микроплаки (ELISA reader), настроен на 450 nm дължина на вълната, както и на стойностите при 630 nm, след което от показанията при 450 nm извадихме тези при 630 nm. **Абсорбцията беше отчетена в рамките на 5 минути след стъпка 9.**

Отчитане на резултатите:

Получихме стандартна крива чрез нанасяне на средната абсорбция (Y) на стандартите спрямо известната концентрация (X) на стандартите в логаритмична скала, като използвахме алгоритъма с четири параметъра. Резултатите бяха отчетени като концентрация на CysC в серумните проби, изразена в ng/ml, след което бяха преобразувани в по-удобните за практиката mg/L. Съгласно възприетите референтни граници, за патологично повишени приемахме всички стойности над 1.15 mg/L [324].

4.5.2.2. NGAL

Беше използван Human Lipocalin-2/NGAL C ELISA (BioVendor, Czech Republic), който представлява „сандвич ELISA" метод за количествено измерване на човешки липокалин-2 в следните клинични проби: серум, плазма, урина и фекалии.

Принцип на метода: В Human Lipocalin-2/NGAL ELISA стандартите, качествените контроли и тестваните проби (серум, плазма и др.) се инкубират в ямки на микротитърни плаки, предварително покрити с поликлонални анти-човешки липокалин-2 антитела. След едночасово инкубиране и промиване, се добавя белязано с биотин поликлонално анти-човешко липокалин-2 антитяло и се инкубира с уловения липокалин-2 (в пробата на пациента) за 1 час. След ново промиване се добавя конюгат стрептавидин-HRP. След 30 минути инкубация и последния етап на промиване, оставащият конюгат се оставя да реагира със субстратния разтвор (TMB). Реакцията се

спира чрез добавяне на кисел разтвор и се измерва абсорбцията на получения жълт продукт. Абсорбцията е пропорционална на концентрацията на липокалин-2. Построява се стандартна крива чрез нанасяне на стойностите на абсорбция спрямо концентрациите на стандартите. Концентрациите на биомаркера в неизвестни проби се определят с помощта на тази стандартна крива.

Стандартите, участващи в реакцията, качествените контроли (High и Low), анти-човешкото липокалин-2 антитяло, белязано с биотин, промиващият разтвор и серумните проби от пациентите бяха подготвени за включване в реакция в съответствие с изискванията на производителя.

Процедура на теста:

1. Накапване по 100 µl разредени стандарти, качествени контроли, буфер за разреждане и серумни проби в обозначените места.
2. Инкубиране на микротитърната плака при стайна температура (около 25 °C) за 1 час, разклащайки при около 300 rpm на орбитален шейкър за микроплаки.
3. Трикратно промиване на ямките с разтвор за промиване (0.35 ml на ямка). След окончателното измиване обръщахме и силно потупвахме плаката върху хартиената кърпа.
4. Добавяне на 100 µl разтвор на антитяло, белязано с биотин, във всяка ямка.
5. Повторение на **стъпка 2.**
6. Повторение на **стъпка 3.**
7. Добавяне по 100 µl стрептавидин-HRP конюгат във всяка ямка.
8. Инкубиране на плаката при стайна температура (около 25 °C) за 30 минути, разклащайки при около 300 rpm на орбитален шейкър за микроплаки.
9. Повторение на **стъпка 3.**
10. Добавяне на 100 µl субстратен разтвор във всяка ямка и покриване на плаката с амуминиево фолио.
11. Инкубиране на плаката при стайна температура за 10 минути, без разклащане.
12. Спиране развитието на цветна реакция чрез добавяне на 100 µl Stop Solution в ямките.

13. Определяне на абсорбцията на всяка ямка с помощта на четец за микроплаки (ELISA reader), настроен на 450 nm дължина на вълната, както и на стойностите при 630 nm, след което от показанията при 450 nm извадихме тези при 630 nm. **Абсорбцията беше отчетена в рамките на 5 минути след стъпка 12.**

Отчитане на резултатите:

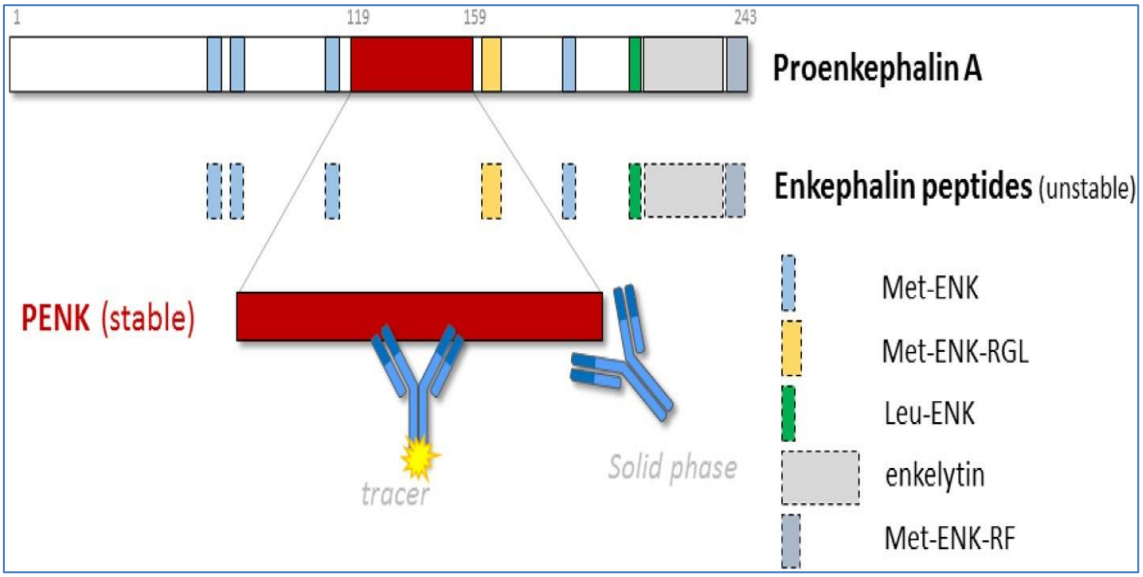
Получихме стандартна крива чрез нанасяне на средната абсорбция (Y) на стандартите спрямо известната концентрация (X) на стандартите в логаритмична скала, като използвахме алгоритъма с четири параметъра. Резултатите бяха отчетени като концентрация на NGAL в серумните проби, изразена в ng/ml. Съгласно възприетите референтни граници, за патологично повишени приемахме всички стойности над 167 ng/ml [230].

4.5.3. Имуноанализ за измерване на проенкефалин

Проенкефалин А е прекурсор на семейството енкефалинови ендогенни опиоиди. Това е прохормон, който се преработва протеолитично, за да образува няколко активни пентапептиди, в това число метионин-енкефалин и левцин-енкефалин, както и няколко други пептидни фрагмента (енкелитин и С-терминални дълги метионин-енкефалинови пептиди) – **Фигура 8.**

Директното измерване на биологично активните енкефалини е трудно поради техния бърз клирънс чрез свързване или разграждане на рецепторите [21, 297]. По-конкретно, тяхната стабилност след вземането на проби е кратка (15 минути полуживот), което прави лабораторното измерване на физиологичните концентрации почти невъзможно [223]. Въпреки това, пептидът проенкефалин А, в участъка на аминокиселини 119–159 (PENK), се произвежда в пропорционални концентрации спрямо активните пептиди и е стабилен след вземане на пробата в продължение на поне няколко дни. Публикуван по-рано тест за измерване на PENK използва едно поликлонално антитяло и едно моноклонално антитяло, което ограничава специфичността на анализа [106]. По тази причина, в настоящия дисертационен труд беше извършен PENK имуноанализ от ново поколение, който използва две силно специфични моноклонални антитела [98].

Чрез стандартни процедури [184] бяха получени две моноклонални антитела, насочени срещу PENK 129–144 (анти- PENK 129–144 mAb) и PENK 152–159 (анти-PENK 152–159 mAb), съответно, които бяха пречистени с помощта на протеин G хроматография за достигане на чистота >95%.



Фигура 8. Схема, показваща структурата на проенкефалина и измерването на проенкефалин 119–159 (PENK). Протеолитичното разцепване на проенкефалин 1–243 води до получаване на четири копия на Met-ENK и по едно копие на Leu-ENK, Met-ENK-RGL, Met-ENK-RF и енкелитин, съответно. Описаният тук анализ използва моноклонални антитела, насочени срещу средната част на PENK (т. нар. проследяващо антитяло – "tracer") и срещу С-края (захванато антитяло върху твърда фаза – "capture"), съответно.

Приложеният PENK имуноанализ (търговско наименование *sphingotest penKid*) представлява имуноанализ с хемилуминесценция, тип "сандвич", който използва полистиренови микротитърни плаки като твърда фаза (Sphingotec, Germany). Пречистеното анти-PENK 129–144 mAb, белязано с MACN-Acridinium-NHS-естер,

изпълнява ролята на проследяващо антитяло. Микротитърните полистиренови плаки (Greiner Bio-One Int., Austria) са покрити с анти-PENK 152–159 (“capture” антитяло). Оставащите места за свързване от повърхността на плаката бяха блокирани чрез добавяне на 3% Karion, 5 g/L BSA (без протеаза), 6.5 mmol/L монокалиев фосфат и 3.5 mmol/L натриев дихидроген фосфат (pH 6.5). Реакцията беше калибрирана чрез разреждания на синтетичен PENK 119–159.

Пробите плазма от пациенти, както и калибриращите разреждания (в обем 50 µl), бяха накапвани в ямките на микротитърната плака. След добавяне на белязаното анти-PENK 129–144 mAb (150 µl), плаките бяха инкубирани за 1 h или 18 h при 22 °C, без разклащане. С цел премахване на несвързаното проследяващо антитяло, добавяхме промиващ разтвор (5-кратно, по 350 µl за ямка). Останалата хемилуминесценция беше измервана за 1 s на гнездо с помощта на четец за луминисценция на микротитърни плаки Centro LB 960 (Berthold Technologies, Germany). Концентрацията на PENK беше определяна с помощта на 5-точкова калибрационна крива (30.8–2496 pmol/L) за 18-часовата версия и 6-точкова калибрационна крива (0 [дефинирана като 5.5] – 1540 pmol/L) за 1-часовата версия на експеримента. Калибриращите разреждания, както и пробите от пациенти, бяха изследвани в два екземпляра, при необходимо <20% CV (коефициент на вариация) между дубликатите. Съгласно възприетите референтни граници, за патологично повишени приемахме всички стойности над 80 pmol/L [209].

4.6. Микробиологични методи за диагностика на инфекции

4.6.1. Полуколичествено изследване на дисталния сегмент от ДК

Беше използвана техниката на *Maki* et al., състояща се в търкаляне на дисталните 3-5 cm от ДК (неговото връхче) по повърхността на кръвен агар (петрита с диаметър 9 cm) поне в 4 различни направления, извършено с помощта на стерилна пинсета [206]. След култивиране в продължение на 18–24 часа на 35.5±1.0 °C се брояха поникналите колония-образуващи единици (CFUs) и се идентифицираха вида на изолата и неговата чувствителност към антимикробни лекарствени средства (АМЛС). Наличието на 15 или повече CFUs от един микробен вид беше показател за значима колонизация на катетъра.

4.6.2. Културелно изследване на ранев секрет от пункционното място

Приложеният оригинален протокол позволи диференцирането на ранна от късна локална инфекция, възникваща на пункционното място. Вземането на секретите ставаше при спазване на правилата за асептика и антисептика със стерилен памучен тампон или стерилна спринцовка с игла (при изтичащ ексудат), както следва: на 1. ден (след 24 часа), 3. ден и 7. ден (при продължителен престой на пациента в отделението) след поставяне на ДК. Материалите бяха инокулирани в транспортна среда и подложени на стандартно културелно изследване в специализирана микробиологична лаборатория.

4.6.3. Определяне на диференциалното време за позитивиране на чифтни проби хемокултури, взети едновременно от ДК и от периферна вена

Едновременно взимахме по 10 ml кръв от ДК и от периферна вена, след което инокулирахме по 5 ml кръв от двата източника в BACTEC среди за аеробно и анаеробно култивиране (BD, USA). Изследването беше провеждано планово на 3. ден след поставяне на ДК при всички пациенти, както и при всяка поява на симптоми, предполагащи инфекция на кръвта. Беше използвана автоматизирана система BACTEC 9050 (BD). В случаите на отчетен растеж, бяха отбелязвани дата и час на позитивиране, след което беше определяна разликата във времето, необходимо на централната и периферна хемокултура да позитивират. За положителен резултат приемахме случаите, когато и двете хемокултури позитивираха до 72. час след поставяне в апарата, изолираният микроорганизъм беше еднакъв по вид и антибиотична чувствителност и хемокултурата с кръв, взета през ДК, даваше положителен резултат поне 120 минути преди другата [41].

4.6.4. Културелно изследване на трахеобронхиални аспирати

В проучването на молекулярната епидемиология на инфекциите сред критично болни на БЗТ, причинени от *Acinetobacter baumannii,* бяха включени и 10 случая на пневмония, свързана с механична вентилация (ventilator-associated pneumonia – VAP).

Щамовете *A. baumannii* бяха изолирани от трахеобронхиални аспирати, взети посредством стерилен аспирационен катетър в съответствие с прилагания в клиниката

протокол за асептика и антисептика. Ендобронхиалните аспирационни катетри бяха подложени на стандартно културелно изследване, включващо посявка в Тиогликолатен бульон (Liofilchem) и последващи пресевки на твърди хранителни среди.

4.6.5. Идентификация на изолираните микробни видове

За видова идентификация бяха използвани BD BBL Crystal Gram-positive (GP) ID kit и BD BBL Crystal Enteric/Nonfermenter (E/NF) ID kit.

Системата BD BBL Crystal за идентифициране (ID) на Грам-положителни (GP) и Грам-отрицателни бактерии от сем. Enterobacteriaceae и групата „Неферментиращи глюкозата бактерии" (E/NF) е миниатюризиран метод за идентификация, използващ модифицирани конвенционални, флуорогенни (само при GP) и хромогенни субстрати.

4.6.6. Критерии за диагноза на ДК-свързани инфекции

Бяха възприети критериите на Центъра по контрол и предотвратяване на заболяванията (CDC) [236], които са изложени по-долу:

Липса на колонизация на ДК: изолиране на <15 CFUs по метода на Maki *et al.* или липса на микробен растеж.

Значима ДК колонизация: положителен резултат по метода на Maki *et al.* (≥15 CFUs, изолирани от дисталния сегмент на ДК) и отсъствие на клинични симптоми на инфекция в мястото на поставяне на ДК.

Локална ДК инфекция (инфекция на пункционното място): клинични данни за възпаление на пункционното място (зачервяване, затопляне, болезненост, уплътняване с диаметър поне 1.5 cm, със или без отделяне на гноен ексудат), в съчетание със значима ДК колонизация. Локалните инфекции бяха разделяни на ранни (с проява до 3. ден след поставяне на ДК) и късни (отчетени на 7. ден според приложения протокол).

ДК бактериемия: значима ДК колонизация + изолиране на еднакъв микроорганизъм (идентичен вид и еднаква антимикробна чувствителност на щамовете) от двете хемокултури, с позитивиране на централната поне 2 часа по-рано от периферната.

ДК сепсис: Всяка ДК бактериемия, при която са налице клинични данни за сепсис, т. е. изпълнени са две или повече от следните условия: хипо- или хипертермия (телесна температура >38ºC или <36ºC), тахикардия (сърдечна честота >90 удара/мин), тахипнея (дихателна честота >20 вдишвания/мин) или хипокапния ($PaCO_2$ <32 mm Hg) и левкоцитоза или левкопения (брой на левкоцитите в периферна кръв >12 000/ml или <4 000/ml).

4.7. Определяне на чувствителността на изолатите към антимикробни АМЛС

Антимикробната чувствителност на изолатите беше установена чрез градиентен тест за определяне на минимални потискащи концентрации (МПК) на антибиотиците – MIC test strip (Liofilchem), изпълнен съгласно инструкциите на производителя и интерпретиран в съответствие с действащите критерии на Европейския комитет за тестване на антимикробната чувствителност [107]. Тестването беше извършено спрямо голям набор от АМЛС, например при *A. baumanni* бяха използвани следните: imipenem (IMP), meropenem (MEM), doripenem (DOR), amikacin (AMK), gentamicin (GEN), tobramycin (TOB), levofloxacin (LEV), trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), tigecycline (TGC) и colistin (COL). Допълнително беше изследвана и чувствителността на изолатите *A. baumannii* към ampicillin-sulbactam (SAM) по дифузионния дисков метод, в съответствие с препоръките и критериите на Института по клинични и лабораторни стандарти [72].

Дефиниране на изолати *A. baumannii* с множествена лекарствена резистентност (MDR), разширена лекарствена резистентност (XDR) и пълна лекарствена резистентност (PDR)

Съгласно критериите, въведени от *Magiorakos* et al. [202], за MDR бяха считани изолатите, показали нечувствителност към поне 1 препарат в 3 или повече от следните категории/класове АМЛС: аминогликозиди, антипсевдомонадни карбапенеми (IMP, MEM, DOR), антипсевдомонадни флуорохинолони (ciprofloxacin, LEV), антипсевдомонадни пеницилини + β-лактамазни инхибитори (piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanic acid), пеницилини + β-лактамазни инхибитори (SAM),

широкоспектърни цефалоспорини (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime), антифолатни агенти (SXT), полимиксини (COL, polymyxin B) и тетрациклини. За XDR (extensively drug-resistant – с разширена устойчивост) бяха приемани изолатите, показали нечувствителност към поне 1 препарат във всички, с изключение на 2 или 1 от изброените категории/класове АМЛС, а за PDR (pandrug-resistant – с пълна резистентност) – характеризиращите се с нечувствителност към всички представители на всички категории/класове, изброени по-горе.

4.8. Съвременни методи за диагностика и проучване на молекулярната епидемиология на инфекциите, причинени от *A. baumannii*

Най-честият причинител на генерализирани ДК-свързани инфекции (сепсис и бактериемия) при критично болните пациенти, провеждащи БЗТ, беше *A. baumannii* с множествена лекарствена резистентност (MDR-AB). За прецизна етиологична диагностика на инфекциите и епидемиологично типизиране на циркулиращите изолати *A. baumannii* в КАИЛ на УМБАЛ „Александровска" бяха приложени съвременни молекулярно-генетични методи.

4.8.1. Изолиране на бактериална ДНК

Изолирането на бактериална ДНК от проучените щамове беше извършвано с търговски кит E.Z.N.A. Bacterial DNA Kit (Omega Bio-tek, USA) при използване на протокола на фирмата производител.

4.8.2. Молекулярно-генетичен метод за идентификация на щамове *A. baumannii*

Беше приложена полимеразна верижна реакция (PCR) за детекция на *gyrB* гена, която позволява успешно разграничаване на биохимично неразличимите видове от група *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex (Higgins P. G. et al., 2007). Като контролни щамове в извършване на посочената идентификационна техника бяха използвани референтните *A. baumannii* ATCC 19606 и *A. nosocomialis* ATCC 17903 (Microbiologics, USA).

4.8.3. Епидемиологично типизиране посредством случайно амплифициране на полиморфна ДНК чрез полимеразна верижна реакция (Random amplification of polymorphic DNA-polymerase chain reaction, RAPD-PCR)

RAPD-PCR реакциите бяха осъществени в обем от 25 µl в буферна система с KCl при крайни концентрации на $MgCl_2$ 2 mM, на четирите dNTPs, съотв. по 0,2 mM от всяко (dATP, dGTP, dCTP, dTTP), на M13 праймера (5'-GAGGGTGGCGGTTCT-3') 0.2 mM (Grundmann H. J. et al., 1997), общо количество на ДНК около 50 ng (0.4-2.2 µl) и 0.5 U JumpStart™ Taq-полимераза (Sigma-Aldrich). Протоколът за амплификация беше избран въз основа на по-рано публикувани резултати и е представен на **Таблица 9.** По 6 µl от получените продукти нанасяхме на 2% агарозен гел, с включен етидиев бромид. След приключването на електрофорезата геловете се фотографираха под UV светлина.

Таблица 9. RAPD-PCR протокол за епидемиологично типизиране на нозокомиални изолати *A. baumannii* от пациенти на БЗТ.

Протокол за амплификация:			
1	**Начална денатурация на ДНК**	94°C	2 min
2	**35 цикъла:** • ***денатурация*** • ***прикачване на праймера*** • ***синтез***	 94°C 50°C 72°C	 20 sec 1 min 20 sec
3	**Терминална елонгация на веригата**	72°C	5 min

4.9. Статистически анализ

Лабораторните показатели, отразяващи бъбречната функция, бяха подложени на софтуерна обработка чрез *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS) *ver. 27* (SPSS Inc., USA) и Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA). Резултатите бяха представени чрез графики от типа "ROC curve" и "box-plot", а числовите стойности – като медиани и

интерквартилни диапазони. Бяха използвани следните параметрични тестове за проверка на хипотези при нормално и близко до нормалното разпределение на случаите: **вариационен, корелационен, логистично-регресионен и дескриптивен анализ.**

Чрез ***t*-тест** на Стюдънт бяха анализирани честотата на ДК-свързани инфекции в различни групи в настоящия дисертационен труд и спрямо резултати от предходни научни изследвания. Тестът беше приложен и при сравнение между данните, касаещи разпространението на ранни неинфекциозни усложнения в нашето изследване, и тези за антимикробната лекарствена резистентност на проблемни изолати, и аналогични такива при болни в критично състояние от други проучвания. За статистически значими бяха приемани стойности на *p* под 0.05.

UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean) биоинформатичен анализ [307] беше използван за определяне на филогенетичното родство между проучените нозокомиални щамове *A. baumannii* и за построяване на филогенетични дървета. Групирането на щамовете се основаваше на пресмятането на т. нар. матрица на сходство и намирането на двойката от оперативни таксономични единици (operational taxonomic units, OTUs), която имаше най-голямо сходство. След това те се третираха като една нова OTU. Процесът се повтаряше, докато всички OTUs са подредени и се получаваше т. нар. вкоренено дърво. За построяване на дендрограмите беше използван специализиран софтуер *Gene tools™ software ver. 4.01* (Syngene, UK).

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Медико-демографски профил на изследваната популация пациенти и рискови фактори, водещи до бъбречна дисфункция

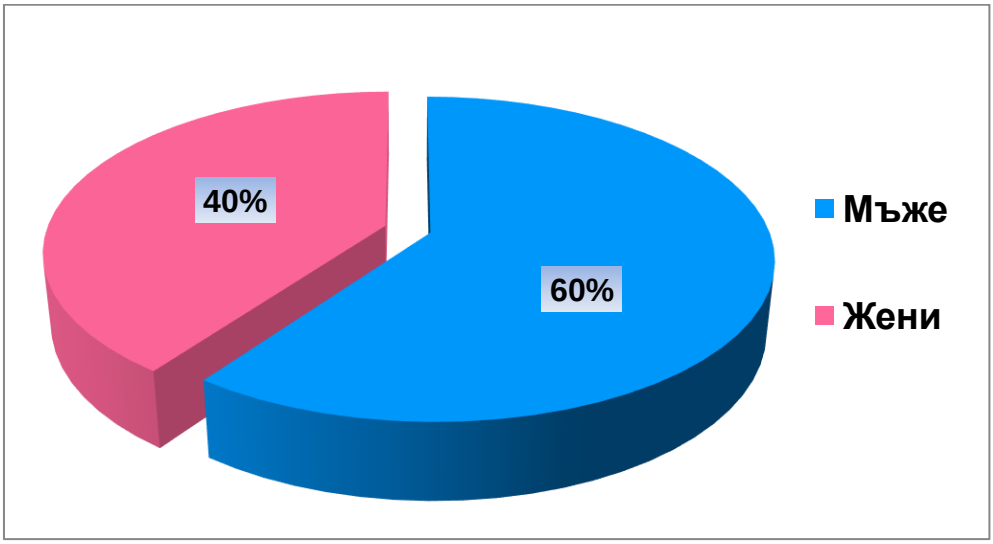
През последното десетилетие вниманието се измества от лечението към профилактиката и ранното откриване на ОБУ. В голяма част от случаите при болни в критично състояние тя се дължи на тежко системно възпаление, хиповолемия и приложение на нефротоксични агенти. ХБН е важен рисков фактор за развитието на ОБУ, а тя от своя страна предразполага към ХБН [339].

Някои демографски особености и хронични заболявания играят роля на кофактори за появата на бъбречна дисфункция, което определя научния интерес към тяхното проучване и анализ.

5.1.1. Пациенти, провели БЗТ в интензивно отделение

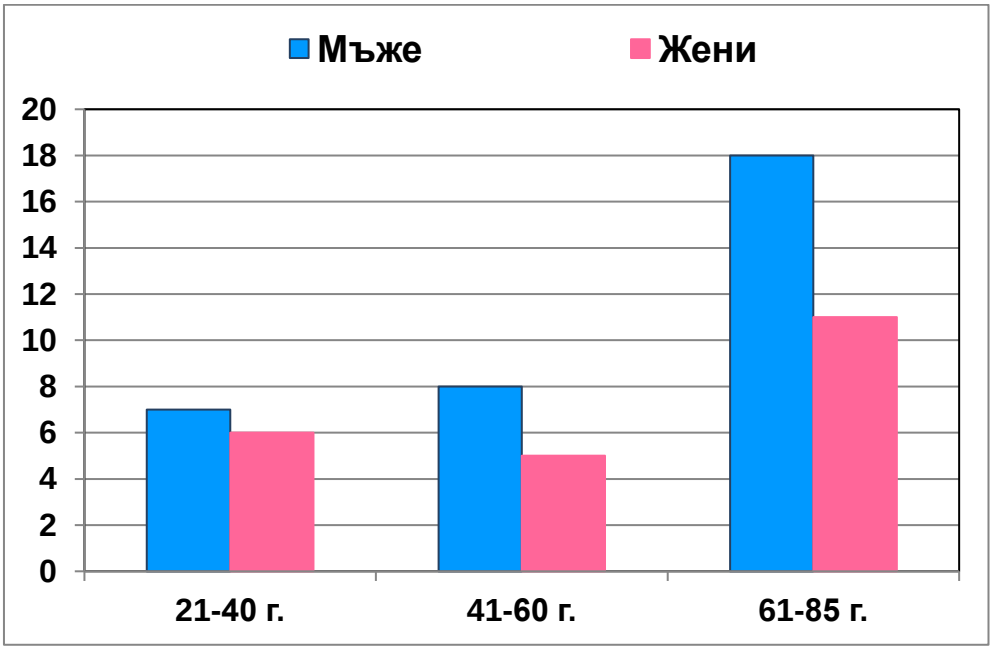
5.1.1.1. Демографски характеристики

По-голяма част от пациентите в анализираната популация (60%, n=33) бяха от мъжки пол. Съответно, процентът на жените беше 40% (n=22) (**Фигура 9**).



Фигура 9. Процентно разпределение по пол на пациентите, провели БЗТ (n=55).

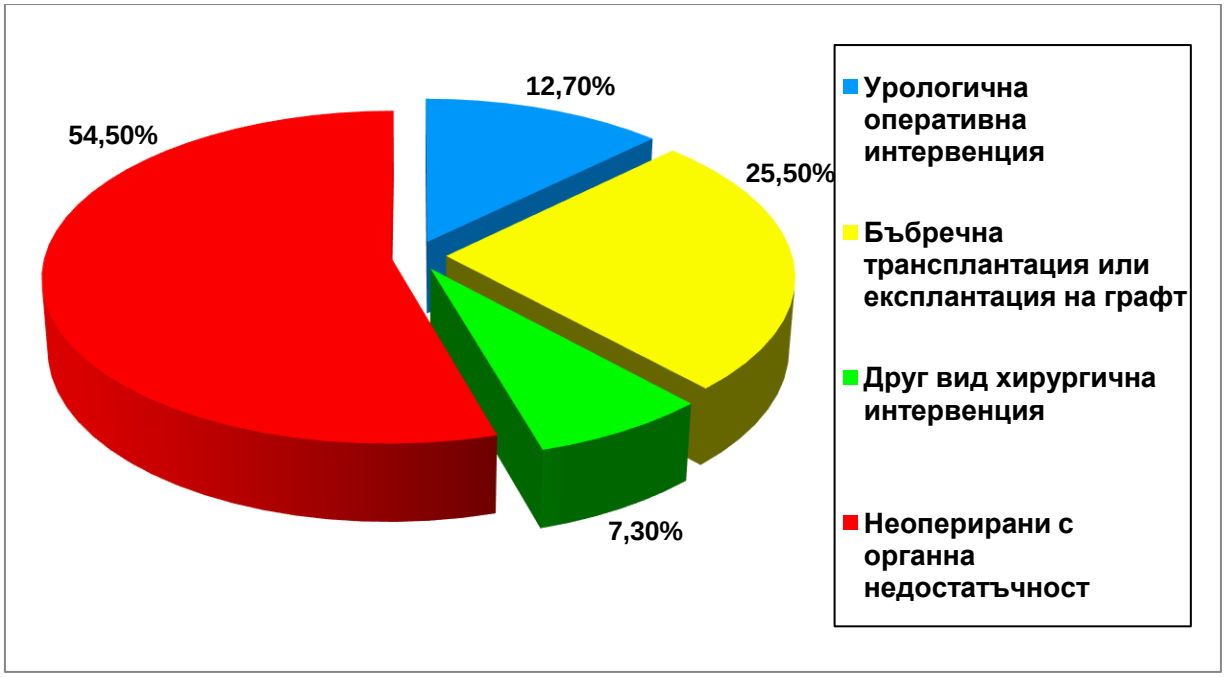
Възрастовият диапазон на проучените болни беше широк (от 21 до 85 години). Бяха обособени следните три категории: млади (21–40 г.), средна (41–60 г.) и напреднала възраст (61–85 г.). Разпределението е представено на **Фигура 10.** Повече от половината бяха в напреднала възраст (52.7%; n=29, от които 18 мъже и 11 жени), а относителните дялове на пациентите в средна и млада възраст бяха равни (23.6%; n=13, с преобладаване на мъжкия пол и в двете групи).



Фигура 10. Разпределение по възраст (брой) на пациентите, провели БЗТ.

5.1.1.2. Клиничен статус

Най-много от пациентите, провели БЗТ (n=30, 54.5%), бяха неоперирани с органна недостатъчност. Останалата част (n=25, 45.5%) претърпяха хирургична интервенция, както следва: бъбречна трансплантация или експлантация на графт (25.5%), урологична операция (12.7%) и друг вид хирургично лечение (7.3%) (**Фигура 11**). Тежестта на състоянието, оценено чрез APACHE II сбор, в четирите диагностично-терапевтични групи е демонстрирано в **Таблица 10.**



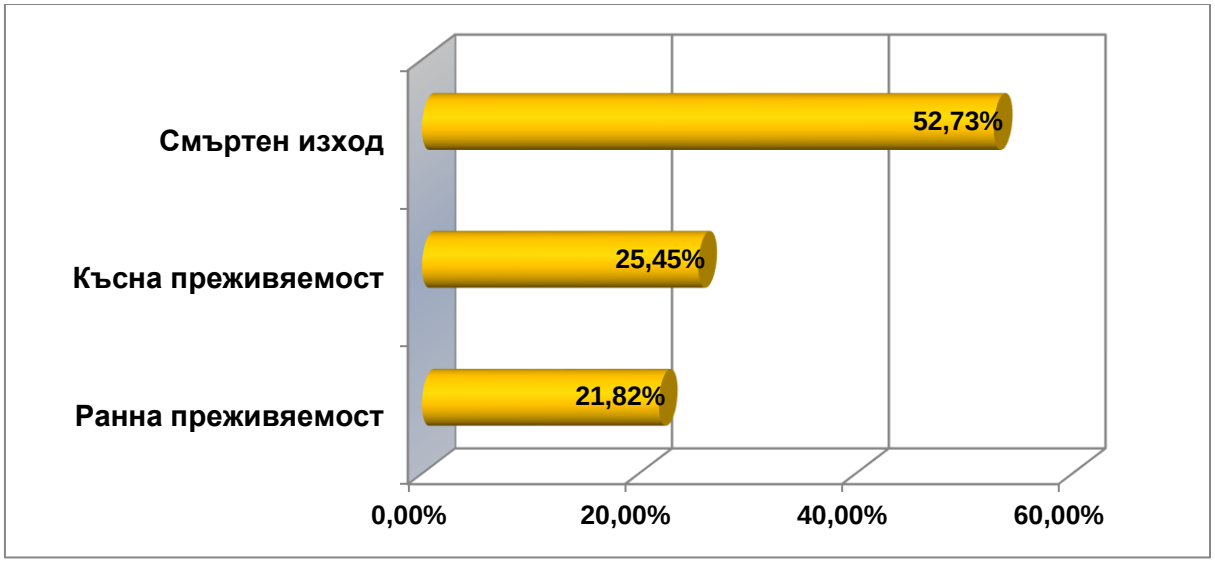
Фигура 11. Процентно разпределение на пациентите, провели БЗТ, според основното заболяване.

Таблица 10. Съпоставяне тежестта на състоянието (APACHE II) в основните диагностично-терапевтични групи пациенти, провели БЗТ.

Диагностично-терапевтични групи	**Брой пациенти**	**Сбор по APACHE II (точки)**		
		10–19	**20–29**	**30–41**
Неоперирани с органна недостатъчност	30	4 (13.3%)	9 (30%)	17 (56.7%)
Бъбречна трансплантация или експлантация на графт	14	10 (71.4%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)
Урологична оперативна интервенция	7	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)
Друг вид хирургична интервенция	4	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
ОБЩО:	**55**	**22 (40%)**	**14 (25.5%)**	**19 (34.5%)**

От **Таблица 10.** е видно, че при неоперираните с органна недостатъчност най-многочислена беше групата с висок APACHE II сбор (30–41 т.) – 17 от общо 30 пациенти (56.7%). При оперираните, независимо от вида на хирургичната интервенция, най-висок беше относителният дял на болните с нисък APACHE II (10–19 т.) – 85.7% (урологична), 71.4% (бъбречна трансплантация или експлантация) и 50% (друга).

При повече от половината от пациентите на БЗТ (52.73%) беше констатиран смъртен изход. Останалите болни бяха проследени във времето. Оформиха се две подгрупи – с ранна преживяемост (до 1 година след изписване) и късна преживяемост (след първата година), чиито процентни дялове бяха сходни (**Фигура 12**).



Фигура 12. Изход от интензивното лечение при пациентите, провели БЗТ – процентно разпределение.

5.1.2.3. Рискови фактори за развитие на тежка бъбречна дисфункция, нуждаеща се от БЗТ

Обсъжданите в литературата основни рискови фактори, водещи до бъбречна дисфункция, бяха разгледани при нашите пациенти, като на **Таблица 11.** са показани тяхната честота и доверителен интервал.

Таблица 11. Рискови фактори развитие на тежка бъбречна дисфункция, нуждаеща се от БЗТ, при мониторираните 55 пациенти.

Рисков фактор	Групи/подгрупи: Брой пациенти (% от общия брой пациенти)	СО и ДИ в %
Хронична бъбречна недостатъчност*	Да: 17 (30.9)	±6.1 (24.8–37)
	Не: 38 (69.1)	±6.1 (63–75.2)
Захарен диабет	Да: 9 (16.4)	±4.9 (11.5–21.3)
	Не: 46 (83.6)	±4.9 (78.3–88.5)
Авансирал малигнен процес	Да: 12 (21.8) • Първичен: 7 (12.7) • Метастазирал: 5 (9.1)	±5.5 (16.3–27.3) ±4.4 (8.3–17.1) ±3.8 (5.3–12.9)
	Не: 43 (78.2)	±5.5 (72.7–83.7)
Тежко системно възпаление	Да: 17 (30.9)	±6.1 (24.8–37)
	Не: 38 (69.1)	±6.1 (63–75.2)
Тъканно страдание	Да: 36 (65.5) • Тежка нестабилност в ХД: 36 (65.5) • Хипоксемия: 29 (52.7)**	±6.3 (59.2–71.8) ±6.3 (59.2–71.8) ±6.6 (46.1–59.3)
	Не: 19 (34.5)	±6.3 (28.2–40.8)
Урологична операция	Да: 7 (12.7)	±4.4 (8.3–17.1)
	Не: 48 (87.3)	±4.4 (82.9–91.7)
Бъбречна трансплантация или експлантация на графт	Да: 14 (25.5)	±5.8 (19.7–31.3)
	Не: 41 (74.5)	±5.8 (68.7–80.3)
Друг вид хирургична интервенция с голям обем и сложност	Да: 4 (7.3)	±3.4 (3.9–10.7)
	Не: 51 (92.7)	±3.4 (89.3–96.1)

СО – стандартно отклонение, ДИ – доверителен интервал, ХД – хемодинамика.

* ХБН в стадий, неизискващ бъбречнозаместителна терапия преди хоспитализацията.

**** Сборът от броя (съотв. %) на пациентите в подгрупите надвишава общия брой (съотв. %) на пациентите в основната група, тъй като при някои от тях са констатирани двата типа тъканно страдание.

Като рискови фактори с най-висока честота сред изследваната популация пациенти са очертаха: тъканно страдание (65.5%), тежко системно възпаление (30.9%), ХБН (30.9%), бъбречна трансплантация или експлантация на графт (25.5%) и авансирал малигнен процес (21.8%).

Към фактора „тъканното страдание" бяха причислени всички исхемични състояния, възникнали при тежка хиповолемия, в това число и хеморагичен шок; екстремно ниски стойности на артериалното налягане (средно артериално налягане под 60 mmHg за дълъг период от време); нужда от инфузия на катехоламини във високи дози; и продължителна хипоксемия (pO_2<10.5 kPa и $SatO_2$<90%).

Рисковият фактор „авансирал малигнен процес" обедини първични бъбречни тумори (налични при 12.7% от всички проследени пациенти), довели до отстраняване на органа, и метастатични тумори (при 9.1% от тях).

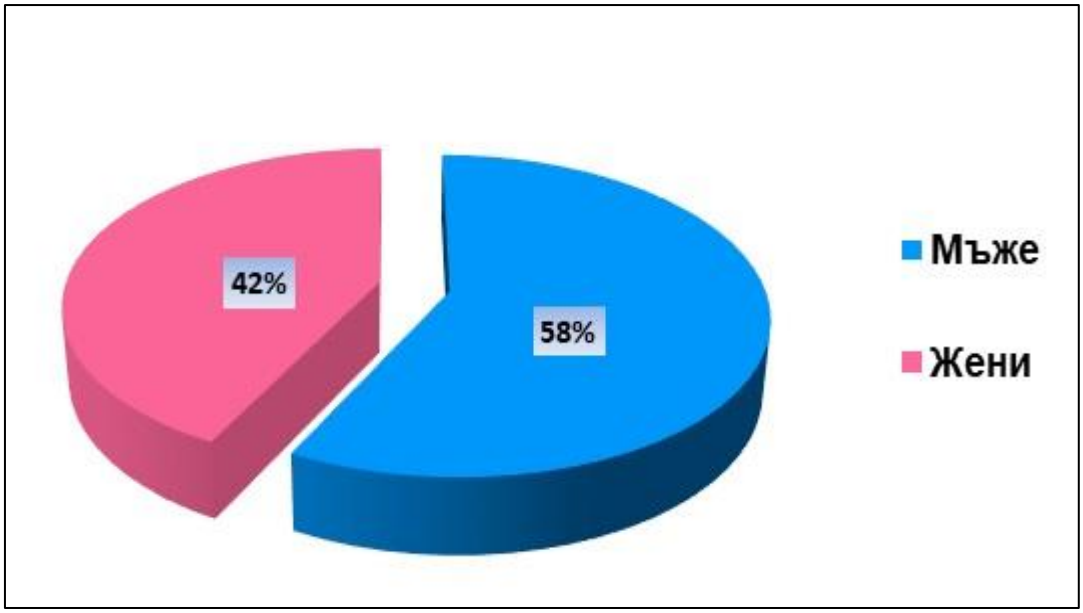
Като фактори с второстепенно значение за развитие на бъбречна дисфункция бяха определени захарният диабет с лош контрол (16.4%) и оперативните интервенции, различни от бъбречна трансплантация/експлантация (общо 20%).

5.1.2. Пациенти в риск за развитие на ОБУ

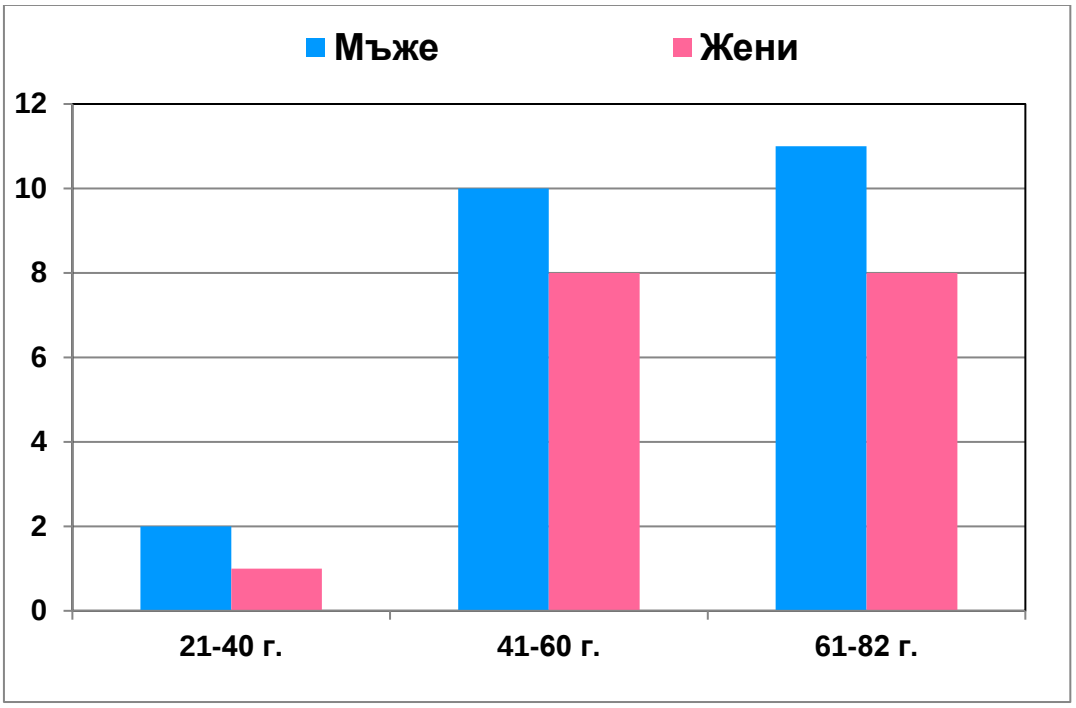
5.1.2.1. Демографски характеристики

При проследените пациенти, рискови за развитие на ОБУ, беше наблюдавано сходно разпределение по пол, както при популацията на БЗТ. Мъжете бяха доминиращата част (58%, n=23), а жените съставляваха 42% (n=17) от извадката (**Фигура 13**).

Възрастовият диапазон отново беше в широки граници (от 21 до 82 години). Разпределението в трите категории е представено на **Фигура 14.** Най-ниският относителен дял беше на пациентите в млада възраст (7.5%; n=3, от които 2 мъже и 1 жена). Болните в средна и напреднала възраст бяха съответно 45% (n=18) и 47.5% (n=19), с преобладаване на мъжкия пол и в двете групи.



Фигура 13. Процентно разпределение по пол на пациентите в риск за развитие на ОБУ (n=40).



Фигура 14. Разпределение по възраст (брой) на рисковите пациенти за развитие на ОБУ.

5.1.2.2. Клиничен статус

Преобладаващата част от рисковите пациенти за развитие на ОБУ (n=23, 57.5%), бяха хоспитализирани в интензивното отделение след претърпяна неврохирургична оперативна или ендоваскуларна интервенция с нефротоксично контрастно вещество. Другите болни (n=17, 42.5%) постъпиха като неоперирани, с доказана органна недостатъчност, различна от бъбречна (**Фигура 15**).

Тежестта на състоянието, оценено чрез APACHE II сбор, в двете диагностично-терапевтични групи е демонстрирано в **Таблица 12.** От нея е видно, че при оперираните, при които е използвано нефротоксично контрастно вещество, най-многочислена беше групата с нисък APACHE II сбор (10–19 т.) – 12 от общо 23 пациенти (52.2%). При неоперираните, най-висок беше относителният дял на болните с висок APACHE II (30–41 т.) – 47.1% (n=8), следван от тези със среден сбор (20–29 т.) – 35.3% (n=6).

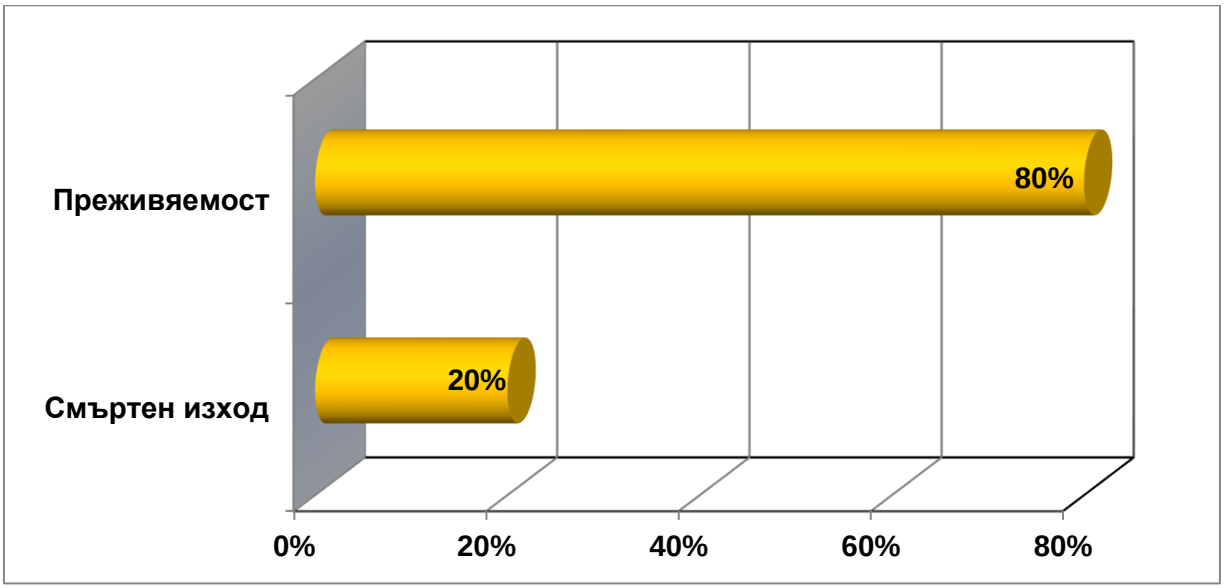


Фигура 15. Процентно разпределение на пациентите, в риск от развитие на остра бъбречна увреда, според основното заболяване.

Таблица 12. Съпоставяне тежестта на състоянието (APACHE II) в двете диагностично-терапевтични групи пациенти, рискови за развитие на ОБУ.

Диагностично-терапевтични групи	Брой пациенти	Сбор по APACHE II (точки)		
		10–19	20–29	30–41
Неоперирани с органна недостатъчност, различна от бъбречна	17	3 (17.6%)	6 (35.3%)	8 (47.1%)
Неврохирургична оперативна или ендоваскуларна интервенция с нефротоксично контрастно вещество	23	12 (52.2%)	8 (34.8%)	3 (13%)
ОБЩО:	**40**	**15 (37.5%)**	**14 (35%)**	**11 (27.5%)**

За разлика от пациентите, провели БЗТ, голяма част от болните в тази популация бяха дехоспитализирани от лечебното заведение (80%; n=32). Само при една пета от тях беше констатиран смъртен изход (20%, n=8) (**Фигура 16**).



Фигура 16. Изход от интензивното лечение при пациентите, провели БЗТ – процентно разпределение.

5.1.2.3. Потенциални рискови фактори за развитие на ОБУ

В **Таблица 13.** са представени честота и доверителен интервал на основните придружаващи заболявания, патологичните състояния и ятрогенни въздействия, възникнали по време на интензивното лечение, които притежават потенциал да доведат до развитие на ОБУ при проучените пациенти.

Таблица 13. Придружаващи заболявания, патологични състояния и ятрогенни въздействия с потенциал за развитие на ОБУ при проучените 40 рискови пациенти.

Анализиран фактор	**Групи/подгрупи: Брой пациенти (% от общия брой пациенти)**	**СО и ДИ в %**
Захарен диабет	Да: 10 (25)	±6.7 (18.3–31.7)
	Не: 30 (75)	±6.7 (81.7–81.7)
Авансирал малигнен процес	Да: 29 (72.5) • Първичен: 11 (27.5) • Метастазирал: 18 (45)	±6.9 (65.6–79.4) ±6.9 (20.6–34.4) ±7.7 (37.3–52.7)
	Не: 11 (27.5)	±6.9 (20.6–34.4)
Тежко системно възпаление	Да: 17 (42.5)	±7.6 (34.9–50.1)
	Не: 23 (57.5)	±7.6 (49.9–65.1)
Тъканно страдание	Да: 22 (55) • Тежка нестабилност в ХД: 22 (55) • Хипоксемия: 9 (22.5)*	±7.7 (47.3–62.7) ±7.7 (47.3–62.7) ±6.5 (16–29)
	Не: 18 (45)	±7.7 (37.3–52.7)
Нефротоксични контрастни вещества	Да: 23 (57.5)	±7.6 (49.9–65.1)
	Не: 17 (42.5)	±7.6 (34.9–50.1)
Оперативна интервенция с голям обем и сложност	Да: 23 (57.5)	±7.6 (49.9–65.1)
	Не: 17 (42.5)	±7.6 (34.9–50.1)

СО – стандартно отклонение, ДИ – доверителен интервал, ХД – хемодинамика.

***** Сборът от броя (съотв. %) на пациентите в подгрупите надвишава общия брой (съотв. %) на пациентите в основната група, тъй като при някои от тях са установени двата типа тъканно страдание.

Най-честите придружаващи заболявания, патологични състояния и ятрогенни въздействия сред мониторираната рискова популация бяха: авансирал малигнен процес (72.5%), оперативна интервенция с голям обем и сложност (57.5%), употребата на нефротоксични контрастни вещества (57.5%), тъканно страдание (55%) и тежко системно възпаление (42.5%). Захарният диабет с лош контрол беше установен в ¼ от тези пациенти.

Седем от всички 40 пациенти (17.5%) действително развиха ОБУ при престоя и лечението в интензивното отделение. На **Таблица 14.** са обобщени рисковите фактори за настъпване на ОБУ, на база на предварително определените потенциални фактори. Всички пациенти бяха с първичен или вторичен малигнен процес и при всички тях беше установено тъканно страдание. Като друг основен рисков фактор се очерта тежкото системно възпаление, което възникна в хода на лечението, при 71.4% (n=5) от критично болните. Като фактори с второстепенно значение бяха оценени захарният диабет и оперативната интервенция с употреба на нефротоксично контрастно вещество (28.6%; n=2).

Таблица 14. Рискови фактори за настъпване на бъбречна дисфункция при пациентите, развили остра бъбречна увреда (n=7).

Инициали	ЗД	АМП	ТСВ	ТС	НфТК	Операция
Г. Р. С.		✓	✓	✓	✓	✓
Й. Т. М.		✓	✓	✓		
В. Д. Г.		✓	✓	✓		
В. Г. К.	✓	✓		✓		
С. А. Д.		✓		✓		
А. С. М.		✓	✓	✓		
В. Б. Ш.	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ЗД – захарен диабет, АМП – авансирал малигнен процес (първичен или метастазирал), ТСВ – тежко системно възпаление, ТС – тъканно страдание (нарушения в хемодинамиката и/или хипоксемия), НфТК – нефротоксични контрастни вещества.

5.2. Диагностика на ОБУ чрез серумен креатинин и специфични биомаркери

В настоящото проучване при 40 болни в критично състояние и с риск от развитие на бъбречна дисфункция, бяха определени следните показатели: SCr, серумен CysC, серумен NGAL и плазмен PENK.

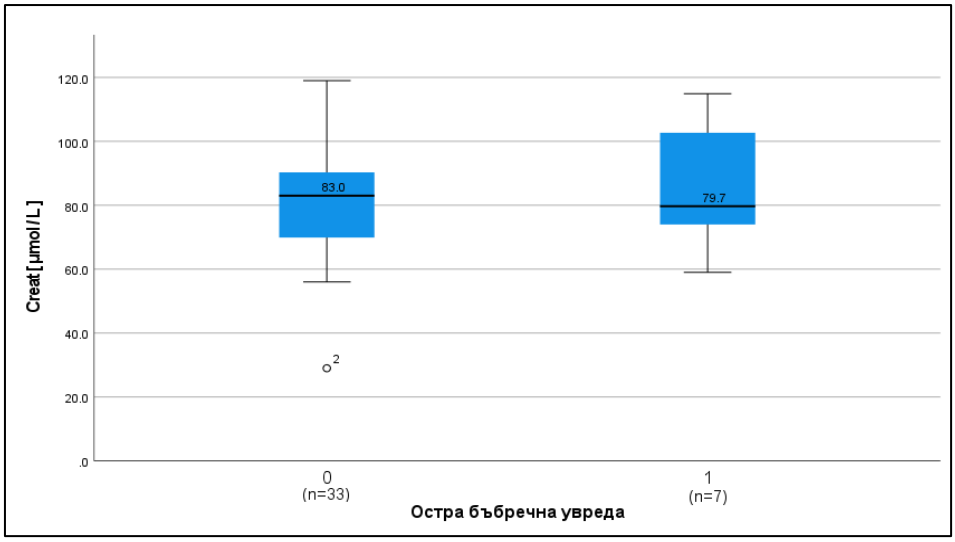
Диагнозата „ОБУ" беше поставена при 7 от изследваните 40 пациенти (17.5%) на база на действащите критерии, въведени от KDIGO [172], при 4 от които (57.1%) настъпи смъртен изход. При останалите 33 болни (82.5%) не бяха установени клинични и лабораторни нарушения в бъбречната функция. На всички анализирани показатели бяха определени *чувствителност* (способност на теста за правилно идентифициране на доказаното заболяване) и *специфичност* (способност на теста за правилно идентифициране на здрави пациенти).

5.2.1. Ранна диагностика, непосредствено при постъпване в интензивното отделение

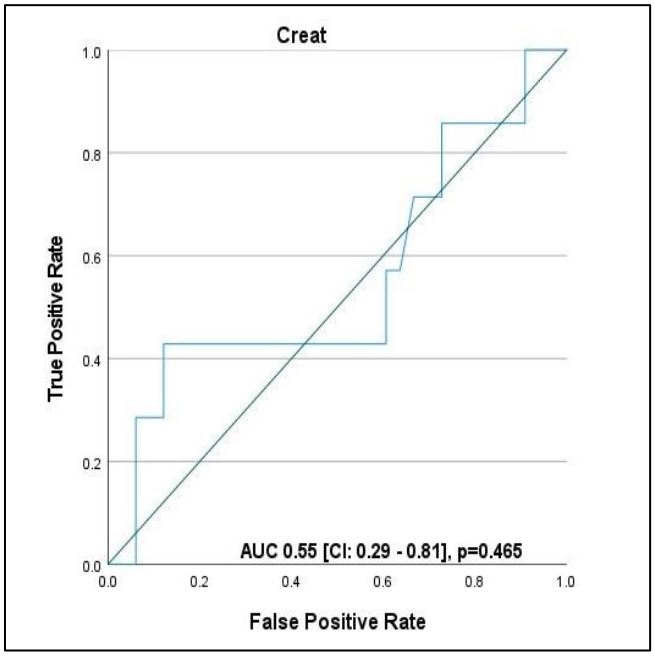
5.2.1.1. Нива на серумен креатинин

Разпределението на SCr концентрации при изследваните болни в критично състояние е представено на **Фигура 17.** чрез диаграма от типа „кутия с мустаци" (box-plot). В гупа 0 (пациенти, неразвили ОБУ) минималната отчетена стойност (x_{min}) беше 56 µmol/L, медианата (Me) – 83 µmol/L, а максималната (x_{max}) – 119 µmol/L. SCr на пациент № 2 (29 µmol/L) не попадна в размаха. В група 1 (развили ОБУ) x_{min} (59 µmol/L), Me (79.7 µmol/L) и x_{max} (114.9 µmol/L) бяха сходни.

Изчислената чувствителност на показателя беше 0%. Диагностичната способност на показателя SCr е илюстрирана чрез ROC curve графика (**Фигура 18**). Изчислената площ под кривата (AUC), представена като 95% доверителен интервал (CI), беше 0.55 [CI: 0.29–0.81]. Също така, серумните концентрации на проучените пациенти бяха подложени на логистично регресионен анализ (ЛРА), който показа ниска прогностична способност на показателя (p=0.465).



Фигура 17. Петчислено представяне на серумните концентрации на креатинина на 0. час според критерия „развитие на остра бъбречна увреда" в изследваната група пациенти: 0 – неразвили, 1 – развили.

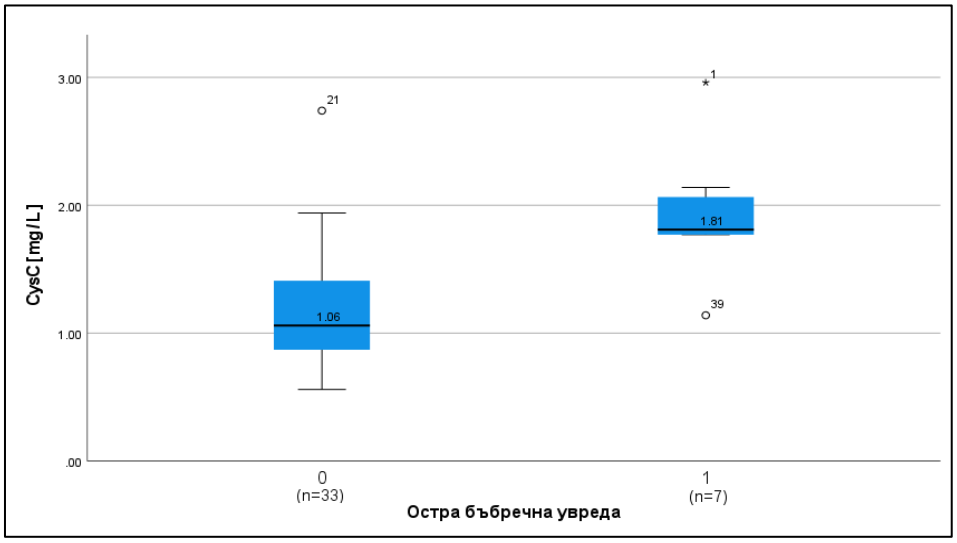


Фигура 18. Прогностична стойност на серумния креатинин на 0. час – ROC curve графика.

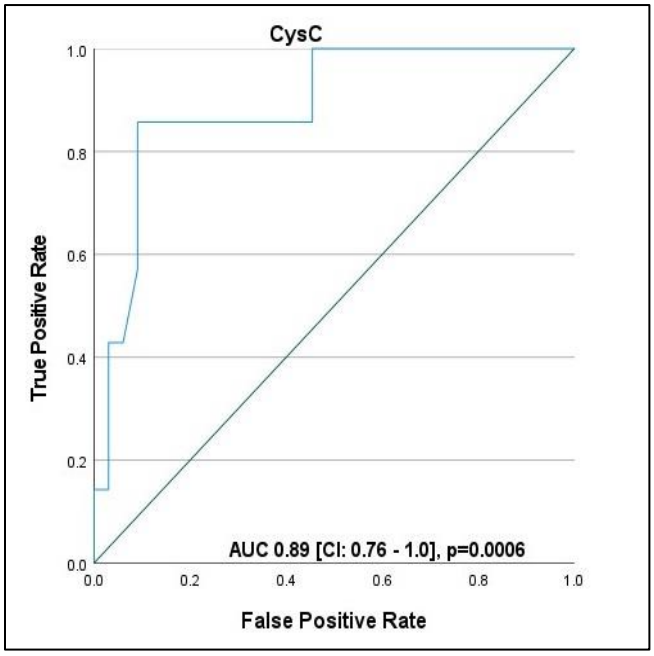
5.2.1.2. Нива на серумен CysC

Разпределението на серумните концентрации на CysC при изследваните критично болни е показано на **Фигура 19.** Сред пациентите, неразвили ОБУ, x_{min} беше 0.56 mg/L, Me – 1.06 mg/L, а x_{max} – 1.94 mg/L. CysC на пациент № 21 (2.74 mg/L) не попадна в размаха. При развилите ОБУ и трите стойности бяха по-високи от съответните при другата група пациенти: x_{min}=1.77 mg/L (3.2 пъти по-висока), Me=1.81 mg/L (1.7 пъти) и x_{max}=2.14 mg/L. Два от показателите (№№ 1, 39) останаха извън диапазона: 1.14 mg/L (гранична стойност) и 2.96 (екстремно висока).

Беше установена висока чувствителност (86%), но ниска специфичност (55%). По тази причина, приложението на CysC като самостоятелен маркер в най-ранния етап от диагностиката на ОБУ е неподходящо. **Фигура 20.** изобразява прогностичната стойност на CysC в диагностиката на ОБУ. Изчислената AUC (95% CI) беше 0.89 [CI: 0.76–1.0]. ЛРА показа висока прогностична способност на показателя (p=0.0006).



Фигура 19. Петчислено представяне на серумните концентрации на цистатин С на 0. час според критерия „развитие на остра бъбречна увреда" в изследваната група пациенти: 0 – неразвили, 1 – развили.

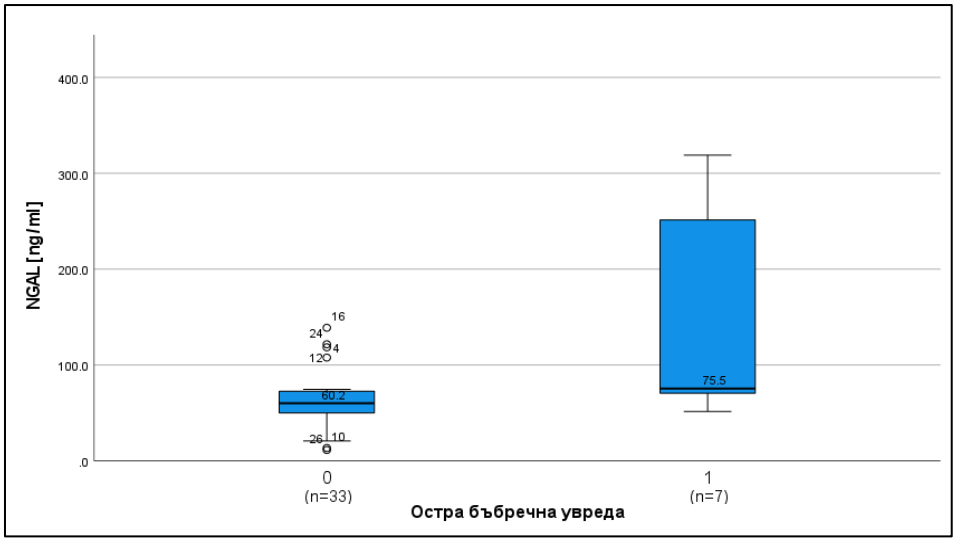


Фигура 20. Прогностична стойност на серумния цистатин С на 0. час – ROC curve графика.

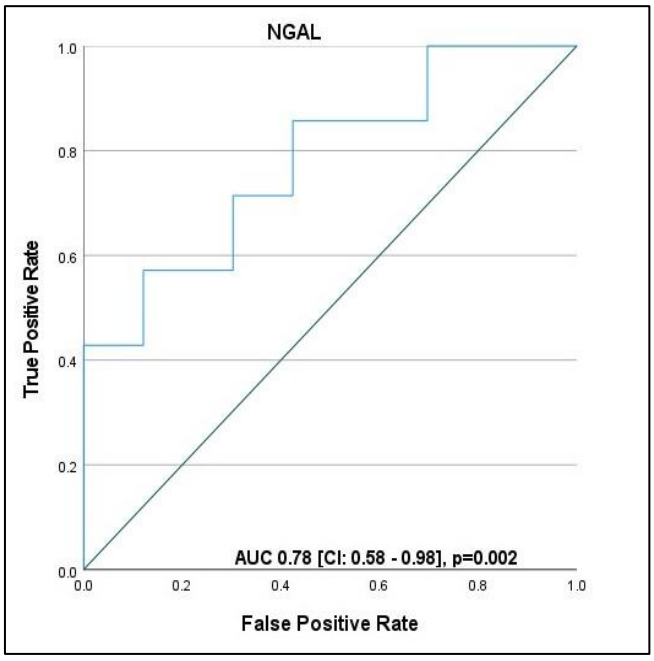
5.2.1.3. Нива на серумен NGAL

Групирането на серумните концентрации на NGAL при мониторираните пациенти е представено на **Фигура 21.** При неразвилите ОБУ, x_{min} беше 20.8 ng/ml, Me – 60.2 ng/ml, а x_{max} – 74.7 ng/ml. Стойностите на общо 6 пациенти не попаднаха в размаха – две под долния и четири над горния мустак. При развилите ОБУ, подобно на CysC, трите стойности бяха по-високи от съответните при противоположната група: x_{min}=51.6 ng/ml (2.5 пъти по-висока), Me=75.5 ng/ml (1.3 пъти) и екстремно висока x_{max}=303.6 ng/ml (4.1 пъти).

Беше установена ниска чувствителност (43%), но абсолютна специфичност (100%), което му отреди място в комплексния диагностичен подход на този етап. Предиктивната стойност на NGAL за развитие на ОБУ е демонстрирана на **Фигура 22.** Изчислената AUC (95% CI) беше 0.78 [CI: 0.58–0.98], по-ниска от определената за CysC (95% CI=0.89). ЛРА показа висока прогностична способност (p=0.002), макар и по-ниска от тази на CysC (p=0.0006).



Фигура 21. Петчислено представяне на серумните концентрации на неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин на 0. час според критерия „развитие на остра бъбречна увреда" в изследваната група пациенти: 0 – неразвили, 1 – развили.

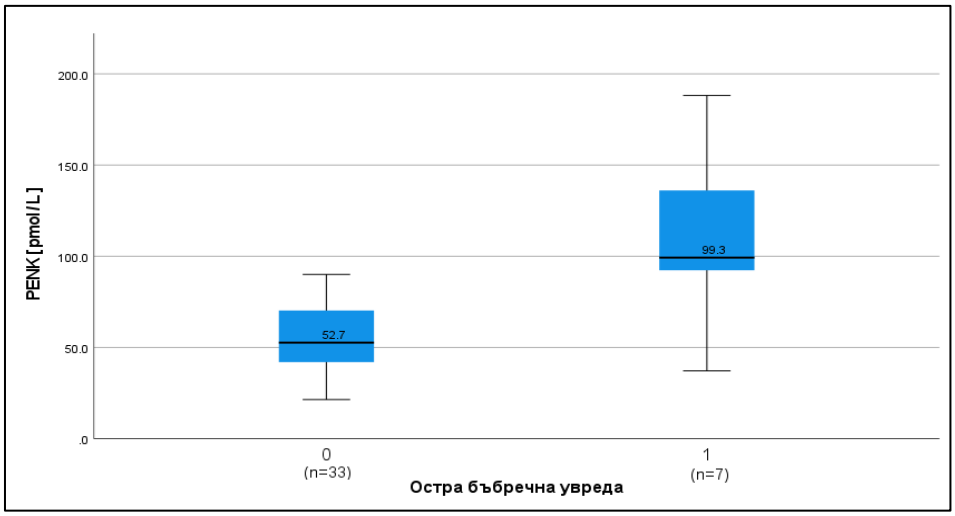


Фигура 22. Прогностична стойност на серумния неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин на 0. час – ROC curve графика.

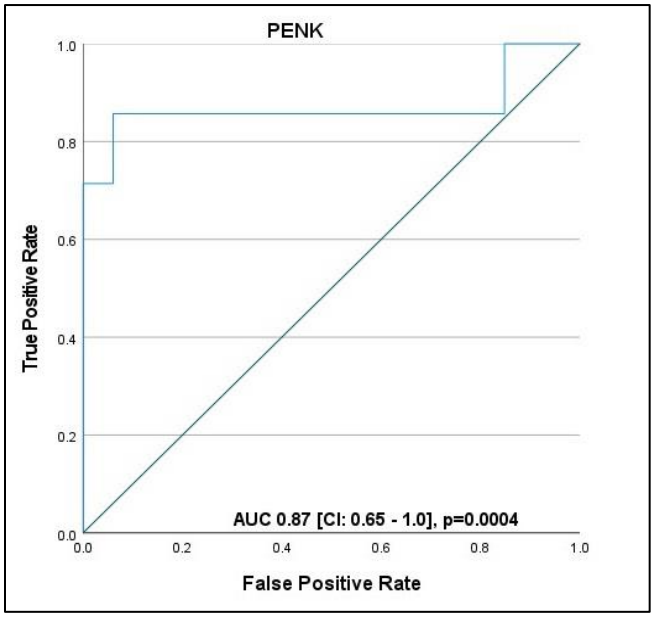
5.2.1.4. Нива на плазмен PENK

Разпределението на плазмените концентрации на PENK при проследените пациенти е представено на **Фигура 23.** Сред групата, неразвили ОБУ, x_{min} беше 24.2 pmol/L, Me – 52.7 pmol/L, а x_{max} – 90.1 pmol/L. При групата с ОБУ, беше отчетена тенденция към увеличаване и на трите замервани стойности. Те бяха както следва: x_{min}=37.2 pmol/L (1.5 пъти по-висока), Me=99.3 pmol/L (1.9 пъти) и x_{max}=188.2 pmol/L (2.1 пъти).

Чувствителността на PENK беше идентична с тази на CysC (86%), но отчетената специфичност беше 1.5 пъти по-висока (82% срещу 55%), което прави този биомаркер най-надежден при самостоятелно приложение в най-ранния етап от диагностиката на ОБУ, непосредствено при хоспитализация в интензивното отделение. Прогностичната стойност на PENK за развитие на ОБУ е демонстрирана на **Фигура 24.** Изчислената AUC (95% CI) беше 0.87 [CI: 0.65–1.0], т.е. незначително по-ниска от определената за CysC (95% CI=0.89), но резултатът от ЛРА представи PENK като най-добър предиктор (p=0.0004) от трите специфични биомаркера.



Фигура 23. Петчислено представяне на плазмените концентрации на проенкефалин 119–159 на 0. час според критерия „развитие на остра бъбречна увреда" в изследваната група пациенти: 0 – неразвили, 1 – развили.



Фигура 24. Прогностична стойност на плазмения проенкефалин 119–159 на 0. час – ROC curve графика.

Обобщените резултати от извършения статистически анализ на маркерите са представени в **Таблица 15.**

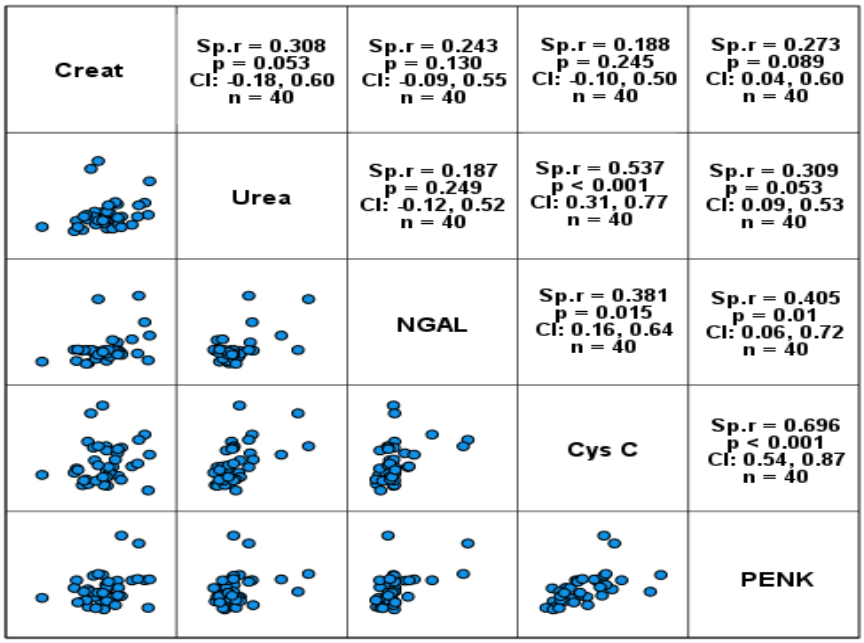
Таблица 15. Основни характеристики на използваните маркери, демонстрирани на 0. час (постъпване в интензивно отделение).

Маркер	Чувствителност	Специфичност	AUC (95% CI)	ЛРА
Creatinine	0%	N/A	0.55	p=0.465
CysC	86%	55%	0.89	p=0.0006
NGAL	43%	100%	0.78	p=0.002
PENK	86%	82%	0.87	p=0.0004

AUC – площ под кривата, CI – доверителен интервал, ЛРА – логистичен регресионен анализ, N/A – неприложимо.

Накрая беше извършен корелационен анализ по метода на Spearman (**Фигура 25**), на който бяха подложени SCr, CysC, NGAL и PENK, както и серумната урея, традиционно включвана в диагностичния алгоритъм на ОБУ като лабораторен

показател с второстепенно значение. Беше установено най-силно сходство между PENK и CysC (с коефициент на Spearman Sp.r=0.696 и p<0.001).



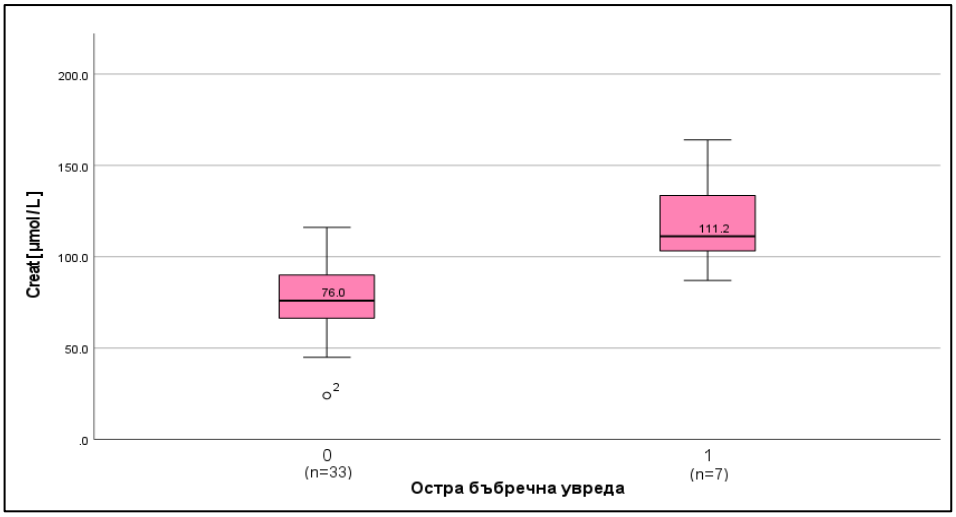
Фигура 25. Корелационен анализ между диагностичните маркери за остра бъбречна увреда при постъпване в интензивно отделение (0. час).

5.2.2. Ранна диагностика на 24. час след постъпване в интензивното отделение

5.2.2.1. Нива на серумен креатинин на 24. час

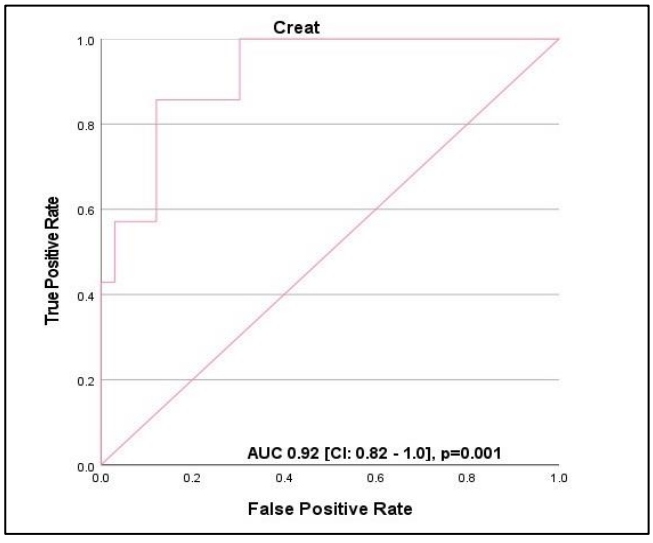
Разпределението на SCr на 24. час (**Фигура 26**) в групата, неразвила ОБУ, е сходно с това на 0. час. Измереният x_{min} беше 45 µmol/L, Me беше 76 µmol/L, а x_{max} беше 116,1 µmol/L. SCr на пациент № 2 (24 µmol/L) не попадна в размаха. При групата с ОБУ беше констатирано повишаване (приблизително 1.5 пъти) във всички резултати на 24. час, в сравнение със съответните на 0. час: x_{min}=87 µmol/L, Me=111.2 µmol/L и x_{max}=164 µmol/L.

Беше отчетена по-висока чувствителност (71%) и отлична специфичност (97%), в сравнение с тези на 0. час, което може да се обясни с по-късното натрупване на креатинина в кръвта.



Фигура 26. Петчислено представяне на серумните концентрации на креатинина на 24. час според критерия „развитие на остра бъбречна увреда" в изследваната група пациенти: 0 – неразвили, 1 – развили.

При извършения ROC анализ, изчислихме AUC (95% CI)=0.92 [CI: 0.82–1.0], което е 1.7 пъти по-висока стойност от тази на 0. час (**Фигура 27**). ЛРА също показа значително подобрение в прогностичната способност на маркера (p=0.001).



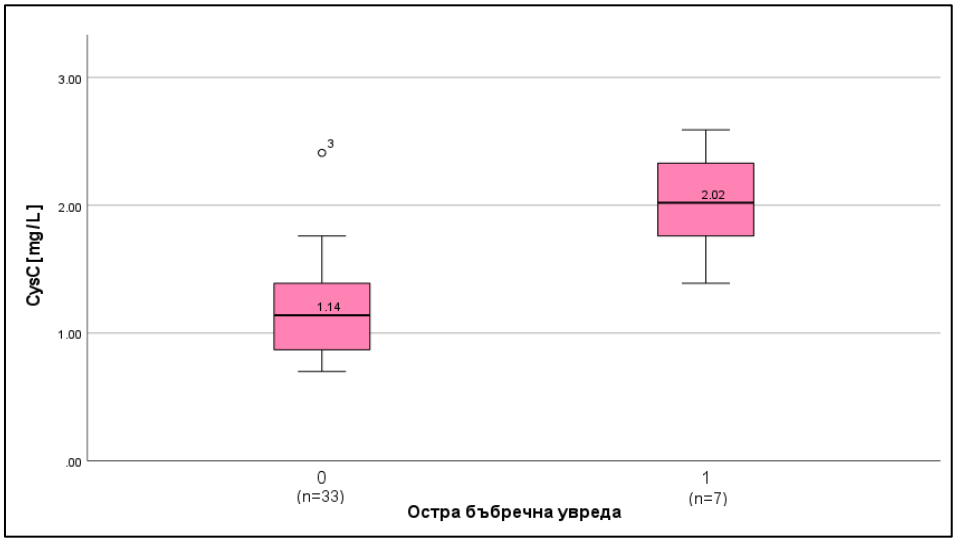
Фигура 27. Прогностична стойност на серумния креатинин на 24. час – ROC curve графика.

5.2.2.2. Нива на серумен CysC

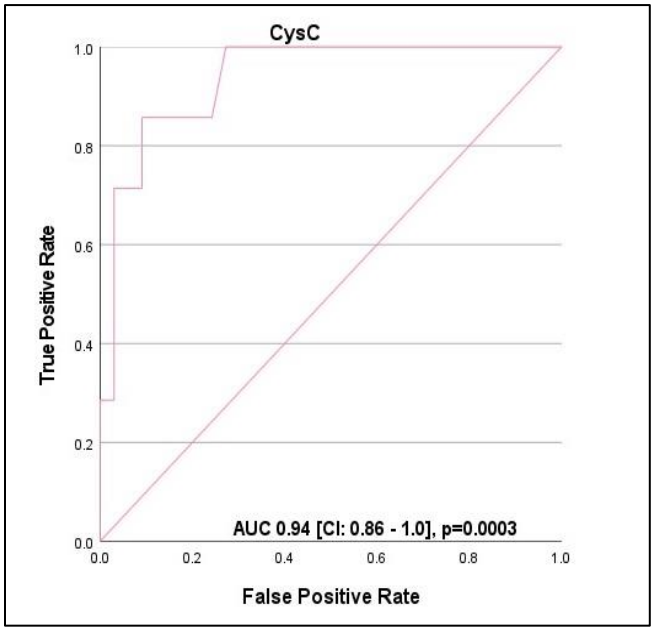
Разпределението на серумните концентрации на CysC при изследваните критично болни на 24. час е показано на **Фигура 28.** Сред пациентите, неразвили ОБУ, x_{min} беше 0.70 mg/L, Me – 1.14 mg/L, а x_{max} – 1.76 mg/L, като резултатите са подобни на отчетените на 0. час. CysC на пациент № 3 (2.41 mg/L) не попадна в размаха. И при развилите ОБУ се забеляза сходство между отчетените стойности на 24. час и 0. час: x_{min}=1.39 mg/L, Me=2.02 mg/L и x_{max}=2.59 mg/L.

Чувствителността на CysC достигна абсолютна стойност (100% срещу 86% на 0. час), но определената специфичност остана ниска и на този етап от диагностиката (52%), което е в подкрепа на вече изказаното становище, че CysC е неподходящ за самостоятелна употреба в ранния диагностичен алгоритъм на ОБУ.

На **Фигура 29.** е илюстрирана прогностичната стойност на CysC. Изчислената AUC (95% CI) беше 0.94 [CI: 0.86–1.0]. ЛРА показа още по-висока прогностична способност на показателя (p=0.0003) спрямо 0. час (p=0.0006).



Фигура 28. Петчислено представяне на серумните концентрации на цистатин С на 24. час според критерия „развитие на остра бъбречна увреда" в изследваната група пациенти: 0 – неразвили, 1 – развили.

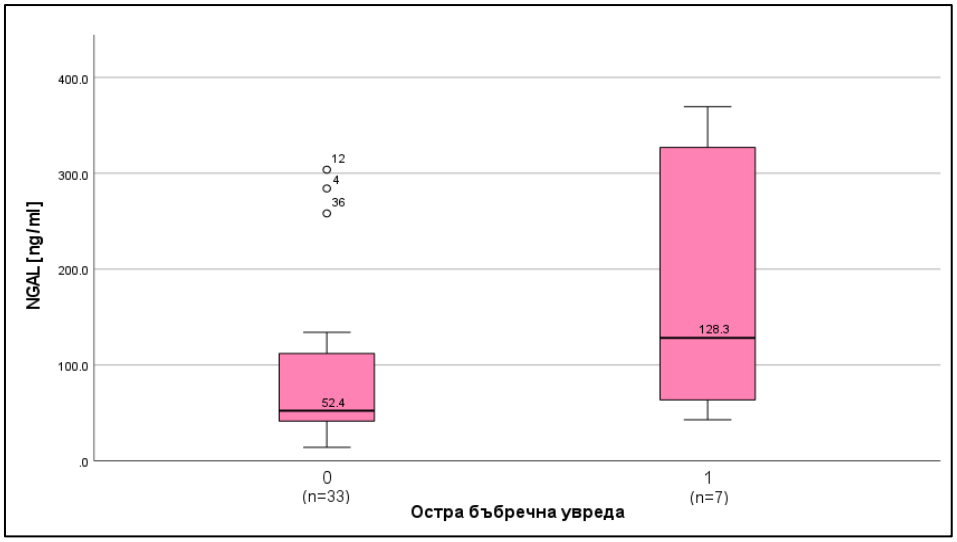


Фигура 29. Прогностична стойност на серумния цистатин С на 24. час – ROC curve графика.

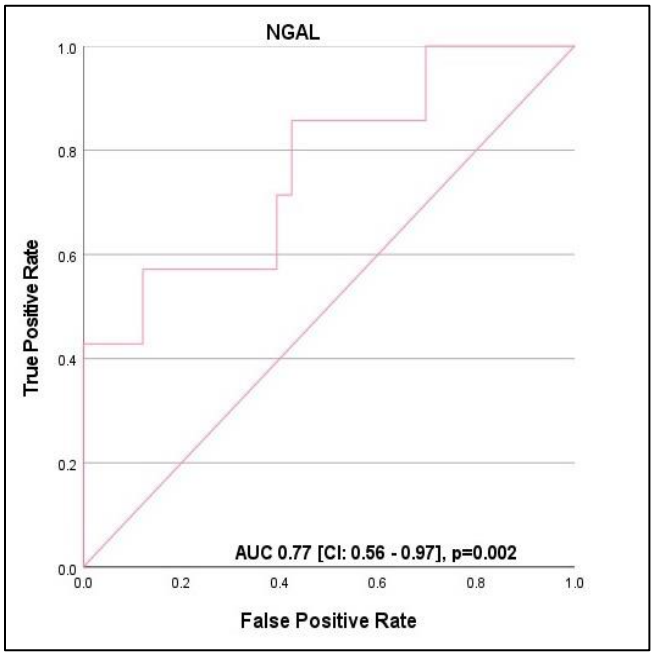
5.2.2.3. Нива на серумен NGAL

Групирането на серумните концентрации на NGAL при мониторираните пациенти на 24. час е представено на **Фигура 30.** При неразвилите ОБУ, x_{min} беше 14.1 ng/ml, Me – 52.4 ng/ml, а x_{max} – 134.2 ng/ml. Две ат тях (x_{min} и Me) бяха близки с измерените на 0. час, x_{max} – 1.8 пъти по-висока, но всички бяха в нормалните референтни граници за биомаркера. Стойностите на 3 от пациентите не попаднаха в размаха, като всички те бяха над горния мустак. При развилите ОБУ, трите стойности бяха както следва: x_{min}=42,9 ng/ml, Me=128.3 ng/ml (по-висока от 0. час) и отново ексремно висока x_{max}=369.6 ng/ml.

Беше установена същата ниска чувствителност на NGAL, както на 0. час (43%), и леко намаляла специфичност (91%), което му отрежда място в комплексния диагностичен подход и на този етап. Предиктивната стойност на NGAL за развитие на ОБУ е демонстрирано на **Фигура 31.** Изчислената AUC (95% CI) беше 0.77 [CI: 0.56–0.97], незначително по-ниска от определената на 0. час. Прогностичната способност беше идентична с тази от 0. час (p=0.002).



Фигура 30. Петчислено представяне на серумните концентрации на неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин на 24. час според критерия „развитие на остра бъбречна увреда" в изследваната група пациенти: 0 – неразвили, 1 – развили.

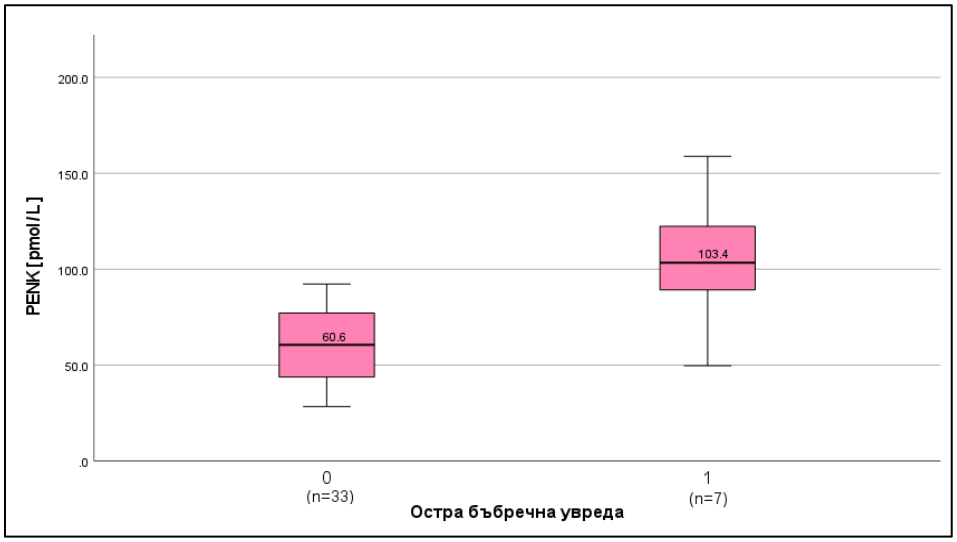


Фигура 31. Прогностична стойност на серумния неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин на 24. час – ROC curve графика.

5.2.2.4. Нива на плазмен PENK

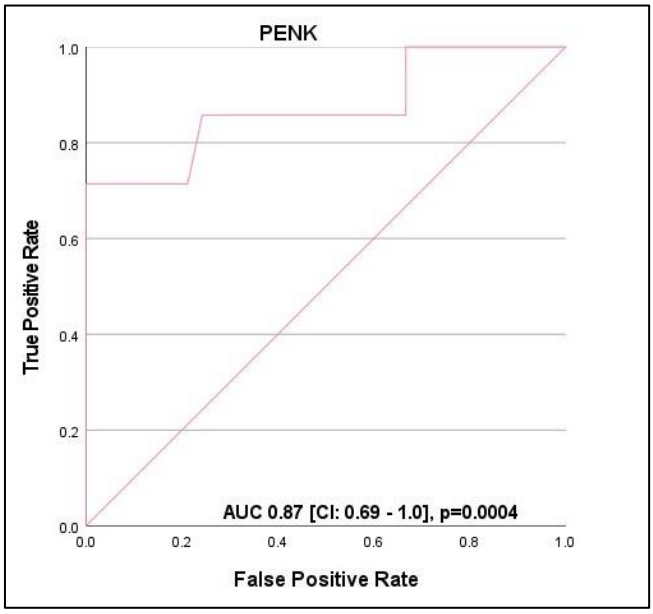
Разпределението на плазмените концентрации на PENK при проучените пациенти е представено на **Фигура 32.** При тези без ОБУ, x_{min} беше 28.4 pmol/L, Me – 60.6 pmol/L, а x_{max} – 92.3 pmol/L, близки стойности до съответните на 0. час. При останалите болни, беше наблюдавано малко увеличение, с изключение на максималната стойност, при която беше отчетен спад. Те бяха следните: x_{min}=49.7 pmol/L, Me=103,4 pmol/L и x_{max}=158.9 pmol/L.

Чувствителността на PENK на 24. час беше по-ниска (71%) от отчетената непосредствено при постъпването на пациентите в интензивно отделение (86%), а специфичността остана непроменена (82%), което ни дава основание да определим този биомаркер като най-надежден при самостоятелно приложение в първите часове след постъпване.



Фигура 32. Петчислено представяне на плазмените концентрации на проенкефалин 119–159 на 24. час според критерия „развитие на остра бъбречна увреда" в изследваната група пациенти: 0 – неразвили, 1 – развили.

Прогностичната стойност на PENK за развитие на ОБУ на 24. час от хоспитализацията в интензивно отделение е показана на **Фигура 33.** Изчислената AUC (95% CI) беше 0.87 [CI: 0.69–1.0], непроменена спрямо 0. час. Резултатът от ЛРА отново беше сред най-добрите (p=0.0004).



Фигура 33. Прогностична стойност на плазмения проенкефалин 119–159 на 24. час – ROC curve графика.

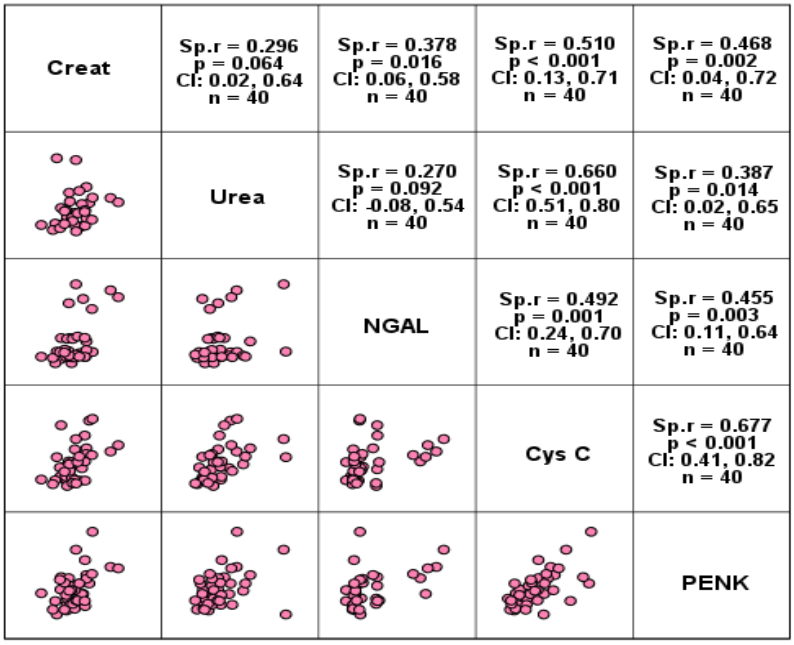
Обобщените резултати от извършения статистически анализ на маркерите на 24. час от начало на интензивното лечение са представени в **Таблица 16.**

Таблица 16. Основни характеристики на използваните маркери, демонстрирани на 24. час след постъпване в интензивното отделение.

Маркер	Чувствителност	Специфичност	AUC (95% CI)	ЛРА
Creatinine	**71%**	**97%**	**0.92**	**p=0.001**
CysC	**100%**	**52%**	**0.94**	**p=0.0003**
NGAL	**43%**	**91%**	**0.77**	**p=0.002**
PENK	**71%**	**82%**	**0.87**	**p=0.0004**

AUC – площ под кривата, CI – доверителен интервал, ЛРА – логистичен регресионен анализ.

Отново беше извършен корелационен анализ по метода на Spearman (**Фигура 34**), който отново показа най-силно сходство между PENK и CysC (с коефициент на Spearman Sp.r=0.677 и p<0.001). На този етап от диагностичния процес направи впечатление и силната корелация между CysC и креатинин (Sp.r=0.510 и p<0.001).



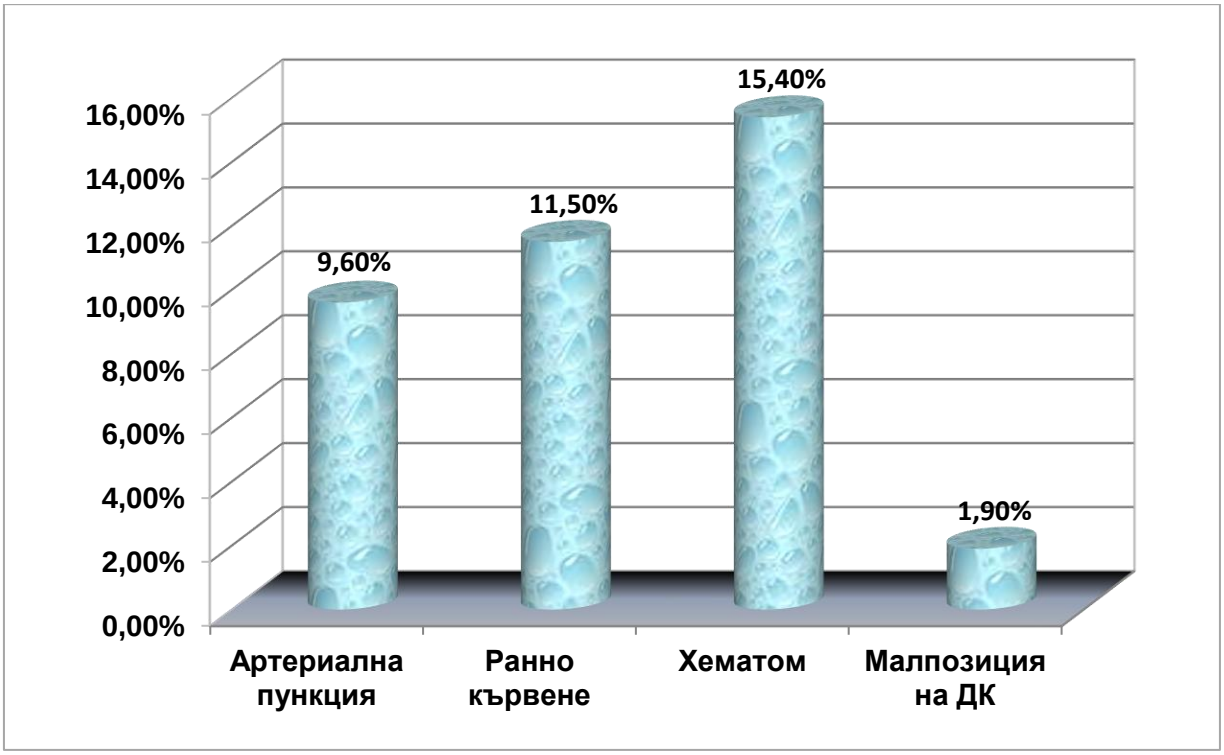
Фигура 34. Корелационен анализ между диагностичните маркери за остра бъбречна увреда на 24. час след постъпване в интензивно отделение.

5.3. Неинфекциозни усложнения, свързани с осигуряване на временен съдов достъп за провеждане на БЗТ

Провеждането на БЗТ в интензивното отделение изисква осигуряване на временен съдов достъп посредством ДК. Минимизирането на механичните усложнения, свързани с неговото поставяне, и запазването на венозната система са важни цели в грижите за критично болните пациенти.

При проучените 52 пациенти с поставен ДК бяха установени механични усложнения със сравнително ниска честота – в диапазона 1.9–15.4% (**Фигура 35**), както

следва: 5 случая на неволна артериална пункция, 6 случая на ранно кървене, 8 хематома в пункционното място (d<4 cm) и 1 малпозиция на катетър (**Фигура 36**), наложила смяна и репозиция в друг венозен съд.



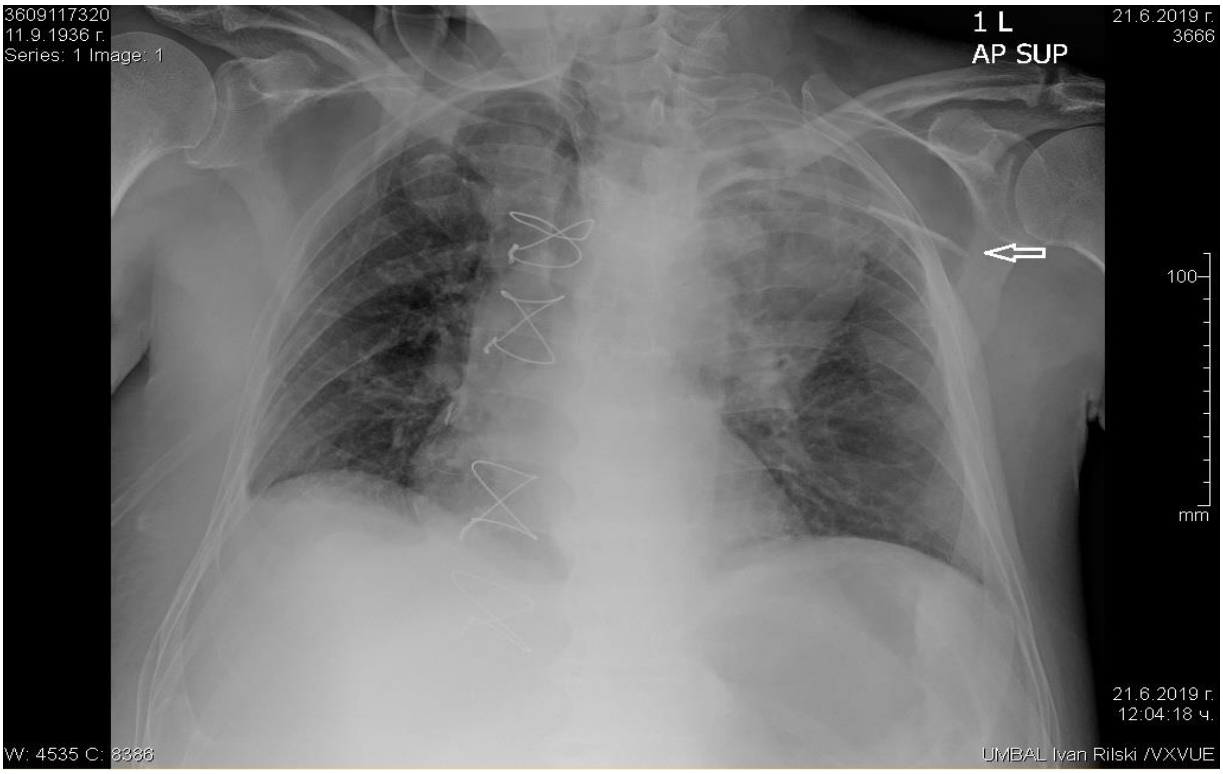
Фигура 35. Честота на неинфекциозните усложнения, свързани с осигуряване на временен съдов достъп, сред проучената популация пациенти, провели БЗТ.

Причина за наблюдаваното ранно кървене (11.5%) беше по-голям кожен разрез за поставяне на ДК при пациенти с доказана тромбоцитопения и нарушен коагулационен статус.

Най-честото механично усложнение – подкожен хематом (15.4%), се дължеше на артериална пункция (при 5 от пациентите) или на венозно кървене след извършена дилатация на съда (3 броя). При катетеризация на клоновете на *v. femoralis* не бяха установени клинично значими хематоми в ретроперитонеалното пространство.

При 16 от 36 пациенти (44.4%) с шиен съдов достъп беше използван ехографски контрол, което сведе механичните усложнения до минимум – 1 артериална пункция, придружена с ранно кървене.

В хода на проучването не бяха открити животозастрашаващи усложнения, като хемоторакс, пневмоторакс и въздушна емболия.



Фигура 36. Рентгенография, илюстрираща малпозиция на диализен катетър, поставен във *v. jugularis sin*. Със стрелка е обозначен върхът на катетъра, който се проследява на нивото на *v. axillaris*.

Зависимостта между вената, през която е въведен ДК, и неинфекциозните усложнения е представена в **Таблица 17.** Въпреки малкия брой катетри, попадащи в отделните групи, беше доказано, че съдовият достъп през *v. jugularis* е по-рисков за възникването им. Тяхната общата честота беше следната: 47.1% (*v. jugularis sin.*), 31.6%

(*v. jugularis dex.*) и 33.3% (двата на клона на *v. femoralis*). При единствения пациент с катетеризирана *v. subclavia* беше регистрирано ранно кървене.

Таблица 17. Сравнителна честота на неинфекциозните усложнения в зависимост от съдовия достъп при проучените пациенти, провели БЗТ (n=52).

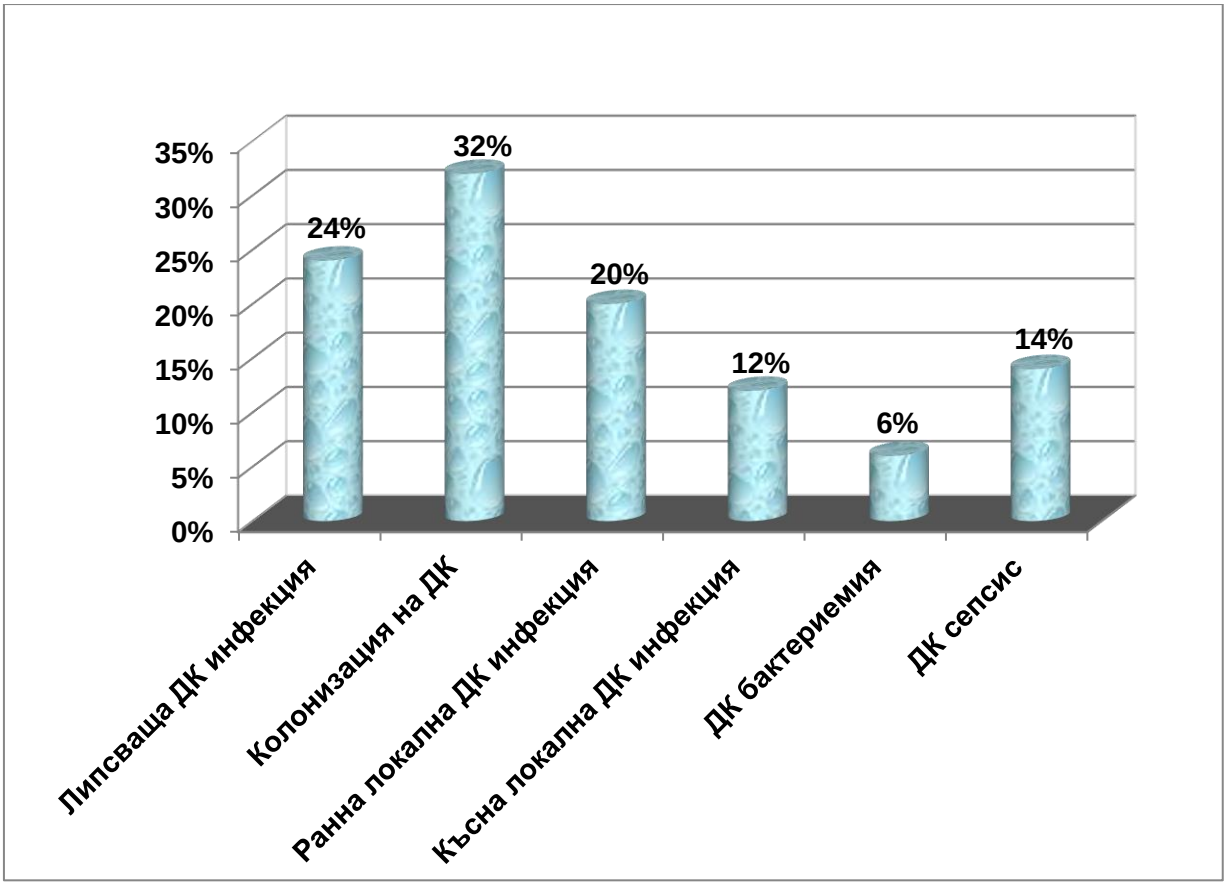
Групи според катетеризираната вена	Брой ДК	Неинфекциозни усложнения, брой (% от групата)			
		Артериална пункция	Ранно кървене	Хематом	Малпозиция на ДК
V. jug. int. dex.	**19**	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)	0 (0)
V. jug. int. sin.	**17**	2 (11.8)	2 (11.8)	3 (17.6)	1 (5.9)
V. femoralis	**15**	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0)
V. subclavia*	**1**	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
ОБЩО:	**52**	**5 (9.6)**	**6 (11.5)**	**8 (15.4)**	**1 (1.9)**

***Забележка:** Субклавийните (подключични) вени трябва да се избягват поради висок риск от дисфункция и венозна тромбоза или стеноза, което би компрометирало създаването на артерио-венозна фистула в случай на терминален стадий на бъбречното заболяване [119].

5.4. Микробиологични аспекти на инфекциите, свързани с ДК, при критично болни пациенти на БЗТ

5.4.1. Видове и честота на ДК-свързаните инфекции

При 12 от анализираните общо 50 пациенти на БЗТ (24%) не беше доказана ДК-свързана инфекция. При останалите 38 болни (76%) бяха установени следните видове ДК инфекции: значима колонизация на ДК (като изолирана инфекция), ранна локална инфекция (констатирана до 3 дни след поставяне на ДК), късна локална инфекция (доказана при изследване на 7. ден), ДК бактериемия и ДК сепсис. Честота на откритите инфекции сред изследваната популация от критично болни, провели БЗТ в съответния период, е представена на **Фигура 37.**



Фигура 37. Честота на ДК-свързани инфекции сред проучената популация пациенти, провели БЗТ.

При 2 пациенти бяха документирани случаи на два вида ДК инфекция, причинена от различни микроорганизми, а при други двама бяха наблюдавани късна локална инфекция и ДК сепсис с еднакъв етиологичен агент, поради което сборът от честотата на отделните видове инфекции надвишава 100%. Освен генерализираните ДК инфекции (бактериемия и сепсис), при 10 пациенти (20%) беше установен епизод на сепсис с друго доказано инфекциозно огнище. Леталният изход при пациентите с ДК сепсис беше 100%.

Зависимостта между тежестта на състоянието на пациента (APACHE II) и честотата на ДК инфекции е показана на **Таблица 18.** В таблицата е отразена и честотата на летален изход в отделните групи, която логично е най-висока в групата с най-висок APACHE II сбор (88.2%). В групата с най-нисък APACHE II сбор (10–19

точки), при повече от половината пациенти (52.4%) не беше установена инфекция, свързана с ДК, докато в другите две групи общо, включващи критично болни в по-тежко състояние, само при един пациент (3.4%) не беше открита такава инфекция (p<0.001). В групата „10–19 точки", от възможните ДК-свързани инфекции най-често беше констатирана колонизация на ДК (23.8%), следвана от локална инфекция на пункционното място (19%) и бактериемия (4.8%). При пациентите от тази група не беше наблюдаван епизод на ДК сепсис. Честотата на локалните инфекции и ДК сепсисите в групите „20–29 точки" и „30–41 точки" беше съответно: 33.3% / 47.1% и 25% /23.5%, но не беше отчетено статистически значимо нарастване спрямо първата група.

Таблица 18. Сравнителна честота на ДК инфекции в зависимост от сбора на APACHE II на проучените пациенти, провели БЗТ (n=50).

Групи според APACHE II сбор (летален изход)	**Брой пациенти**	**ДК инфекции, брой (% от групата)**				
		Липсваща	**Колонизация**	**Локална инфекция**	**Бактериемия**	**Сепсис**
10–19 точки (19%)	21	11 (52.4)	5 (23.8)	4 (19)	1 (4.8)	0 (0)
20–29 точки (41.7%)	12	0 (0)	5 (41.7)	4 (33.3)	2 (16.7)	3 (25)
30–41 точки (88.2%)	17	1 (5.9)	6 (35.3)	8 (47.1)	0 (0)	4 (23.5)
ОБЩО:	**50**	**12 (24)**	**16 (32)**	**16 (32)**	**3 (6)**	**7 (14)**

Забележка: Сборът от процентите в две от групите (20–29 и 30–41), съответно и в общата популация, надвишава 100% поради установяване на два вида инфекция при 4 пациенти.

Зависимостта между вената, през която е въведен ДК, и появата на ДК инфекция, е представена в **Таблица 19.** Въпреки малкия брой катетри, попадащи в отделните групи, беше доказано, че съдовият достъп през *v. jugularis* кореспондира по-рядко с проява на ДК-асоциирана инфекция (в приблизително 1/3 от пациентите с такъв тип

катетеризация тя липсваше) спрямо *v. femoralis,* където при всички пациенти беше открита някакъв вид ДК инфекция. Също така, в 44.4% от болните със съдов достъп през *v. femoralis dex.* беше установена генерализирана инфекция, свързана с ДК, докато честотата на бактериемия и сепсис, общо при катетеризация на двата клона на *v. jugularis,* беше 28.3%.

Таблица 19. Сравнителна честота на ДК инфекции в зависимост от съдовия достъп при проучените пациенти, провели БЗТ (n=50).

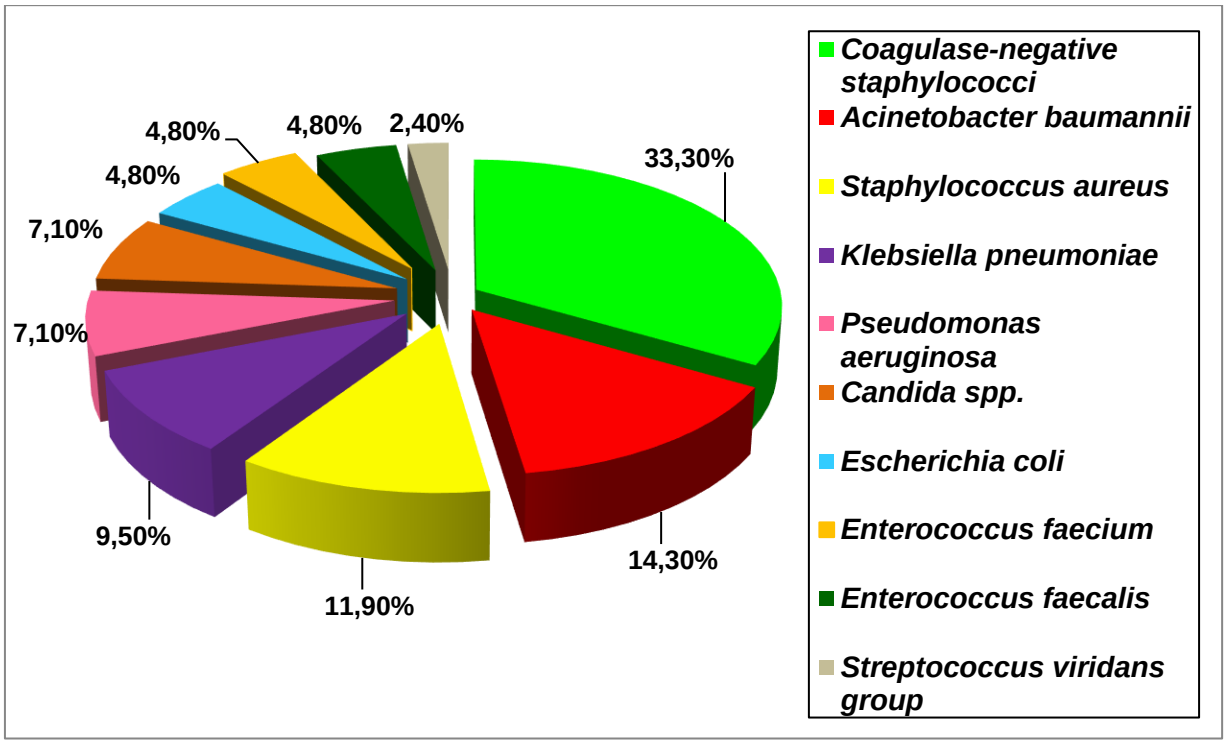
Групи според катетеризираната вена	**Брой ДК**	**ДК инфекции, брой (% от групата)**				
		Липсваща	**Колонизация**	**Локална инфекция**	**Бактериемия**	**Сепсис**
V. jug. int. dex.	**19**	7 (36.8)	4 (21.1)	6 (31.6)	1 (5.3)	2 (10.5)
V. jug. int. sin.	**16**	5 (31.3)	5 (31.3)	5 (31.3)	0 (0)	2 (12.5)
V. femoralis dex.	**9**	0 (0)	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)
V. femoralis sin.	**5**	0 (0)	3 (60)	2 (40)	0 (0)	0 (0)
V. subclavia*	**1**	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

Забележка: Сборът от процентите в първите три групи (*v. jug. int. dex., v. jug. int. sin.* и *v. femoralis dex.*) надвишава 100% поради установяване на два типа инфекция при 4 пациенти. *Субклавийните (подключични) вени трябва да се избягват поради висок риск от дисфункция и венозна тромбоза или стеноза, което би компрометирало създаването на артерио-венозна фистула в случай на терминален стадий на бъбречното заболяване [119].

5.4.2. Етиология на ДК-свързаните инфекции

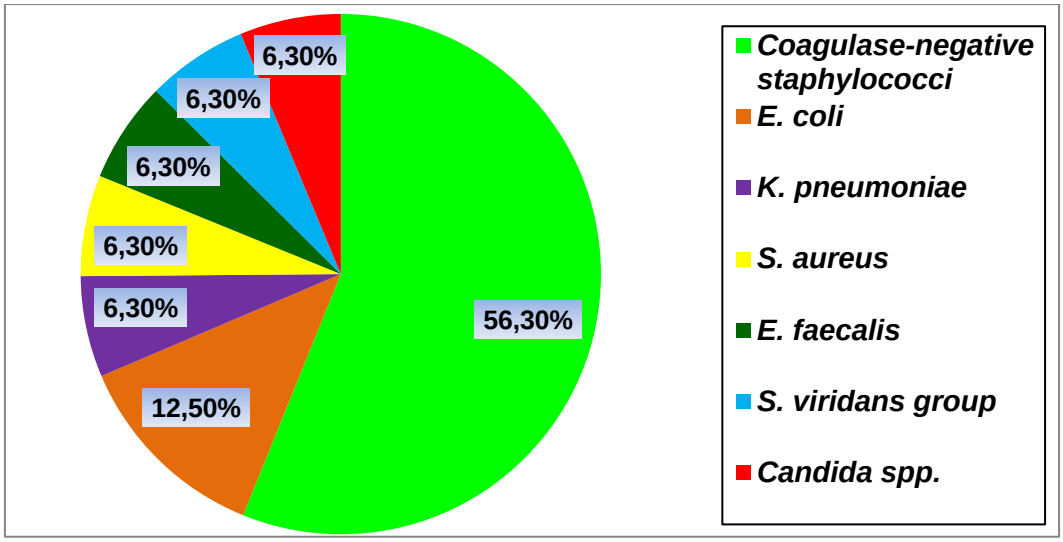
Както беше описано по-горе, при общо 38 пациенти, бяха документирани 42 случая на ДК инфекция, чиято етиология е илюстрирана на **Фигура 38.** Беше установена разнообразна етиологична структура, в която 1/3 се падаше на коагулаза-отрицателните стафилококи (англ. coagulase-negative staphylococci (CNS)) – най-често *Staphylococcus epidermidis*. Относителният дял на ДК инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии, беше 35.7%, като сред тях водещ етиологичен агент беше *A. baumannii* (14.3% от всички инфекции), следван от *Klebsiella pneumoniae* (9.5%) и

Pseudomonas aeruginosa (7.1%). Сред Грам-положителните бактерии, освен CNS, се откроявaше и *Staphylococcus aureus* (11.9%), а в 7.1% от случаите беше доказана микологична инфекция – гъбички от род *Candida*.

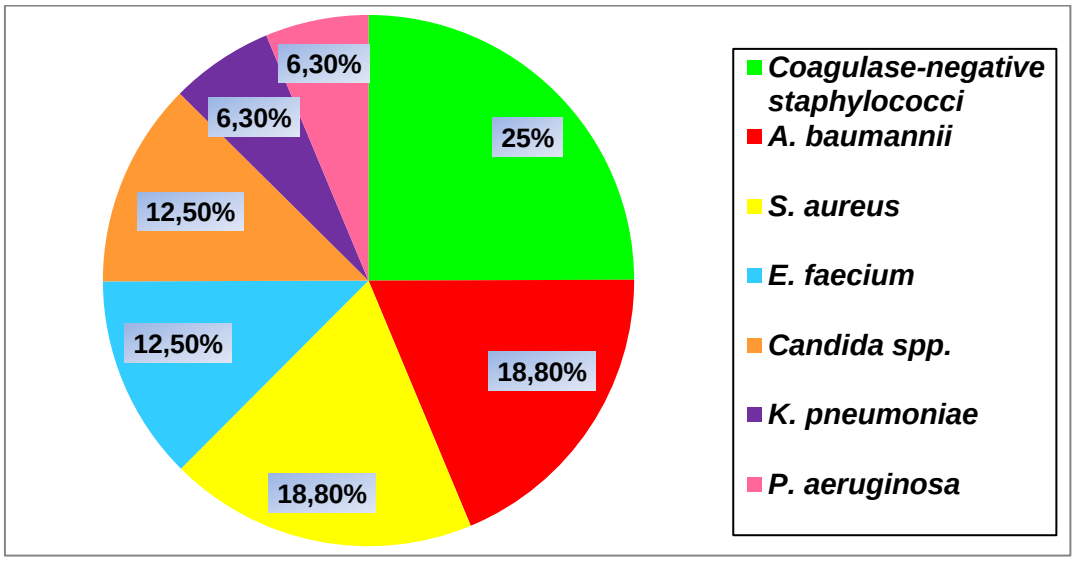


Фигура 38. Обща етиологична структура на установените ДК-свързани инфекции (n=42) при проучените пациенти, провели БЗТ.

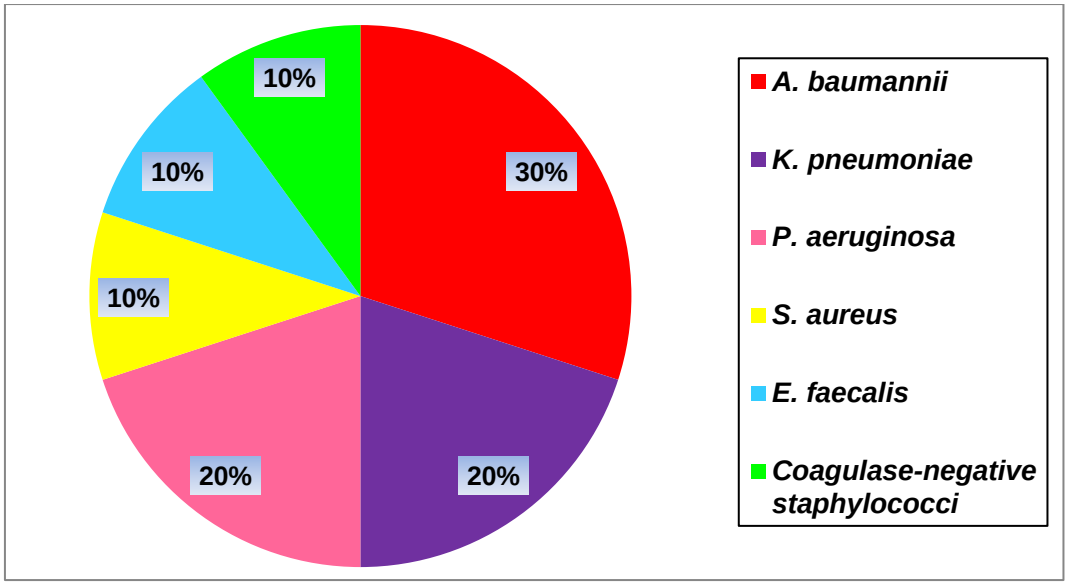
Допълнително, беше анализирана етиологията на отделните видове ДК инфекции – изолирана колонизация на ДК, локална инфекция на пункционно място (обединяваща ранна и късна) и генерализирана ДК инфекция (сепсис и бактериемия), като резултатите са представени съответно на **Фигури 39.–41.**



Фигура 39. Етиологична структура на установените ДК колонизации (n=16) при проучените пациенти, провели БЗТ.



Фигура 40. Етиологична структура на установените ДК локални (ранни и късни) инфекции (n=16) при проучените пациенти, провели БЗТ.



Фигура 41. Етиологична структура на установените ДК генерализирани инфекции (сепсис и бактериемия) (n=10) при проучените пациенти, провели БЗТ.

Очертаха се следните тенденции, касаещи най-разпространените етиологични агенти на ДК инфекции сред изследваната популация от критично болни пациенти: (1) CNS бяха определени като водещи причинители на изолирана ДК колонизация (56.3%) и локална ДК инфекция (25%), и съставляващи едва 10% от генерализираните ДК инфекции; (2) *A. baumannii* беше основен етиологичен причинител на симптоматични ДК инфекции – първо място при генерализираните (30%) и второ място при локалните (18.8%); (3) *S. aureus* беше по-често асоцииран с локални инфекции на пункционното място (18.8%), но по-рядко доказван от Грам-отрицателните бактерии (*A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*) като причинител на сепсиси и бактериемии (10%); (4) *K. pneumoniae* се нареди на четвърта позиция в общата етиологична структура (9.5%), като беше на челните места, както при симптоматичните инфекции – второ след *A. baumannii* при генерализираните инфекции на кръвта (20%), така и при изолираните колонизации на ДК (трето място – 6.3%).

При доказаните в настоящото проучване 10 епизода на сепсис, несвързани с поставения на пациента ДК, бяха изолирани следните патогени: *A. baumannii* (n=8), *Escherichia coli* (n=1) и *Enterococcus faecalis* (n=1).

5.5. Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху епидемиологията на инфекциите, причинени от XDR/MDR *A. baumannii,* и терапевтичен подход

Като обект на поставената задача за проучване епидемиологията на инфекциите, причинени от патогени с проблемна антибиотична резистентност, сред пациентите на БЗТ, беше избран *A. baumannii* по две причини: (1) Както вече беше подчертано, симптоматичните ДК инфекции при тази група се асоциират най-често с този етиологичен агент, като на него се дължат близо ⅓ от инвазивните генерализирани инфекции; (2) Карбапенем-резистентните *A. baumannii* се отнасят към патогените с критичен приоритет според изготвения наскоро от Световната здравна организация (СЗО) списък от 12 MDR патогена, които представляват глобална заплаха за общественото здраве и налагат спешно откриване и разработване на нови антибиотици за борба с тях [317].

Беше проведено епидемиологично типизиране на общо 23 изолата *A. baumannii*, от пациенти в критично състояние, лекувани в КАИЛ на УМБАЛ „Александровска" в периода 2016–2018. Изолатите произхождаха от следните материали: хемокултури (n=11), ТБА от пациенти с VAP (n=10) и връх на ДК (n=2).

5.5.1. Чувствителност към АМЛС

Резултатите от тестването на чувствителността към АМЛС на изолатите *A. baumannii* са представени в **Таблица 20.** Установените нива на антимикробна резистентност във възходящ ред бяха следните: colistin (0% резистентност) < ampicillin-sulbactam (43.5%) < tobramycin (60.9%) < tigecycline (69.6%) < trimethoprim-sulfamethoxazole (78.3%). Както е видно от таблицата, всички изолати бяха нечувствителни към трите антипсевдомонадни карбапенеми (imipenem, meropenem и doripenem) – от тях, 22 изолата (95.7%) резистентни и 1 (4.3%) резистентен на meropenem и doripenem, но интермедиерен на imipenem. Общо 17 от всички 23 *A. baumannii* (73.9%) бяха класифицирани като изолати с разширена лекарствена резистентност (XDR-AB), в съответствие с дефинициите, въведени от *Magiorakos* et al.

(2012), а останалите 6 (26.1%) – като изолати с множествена лекарствена резистентност (MDR-AB) [202].

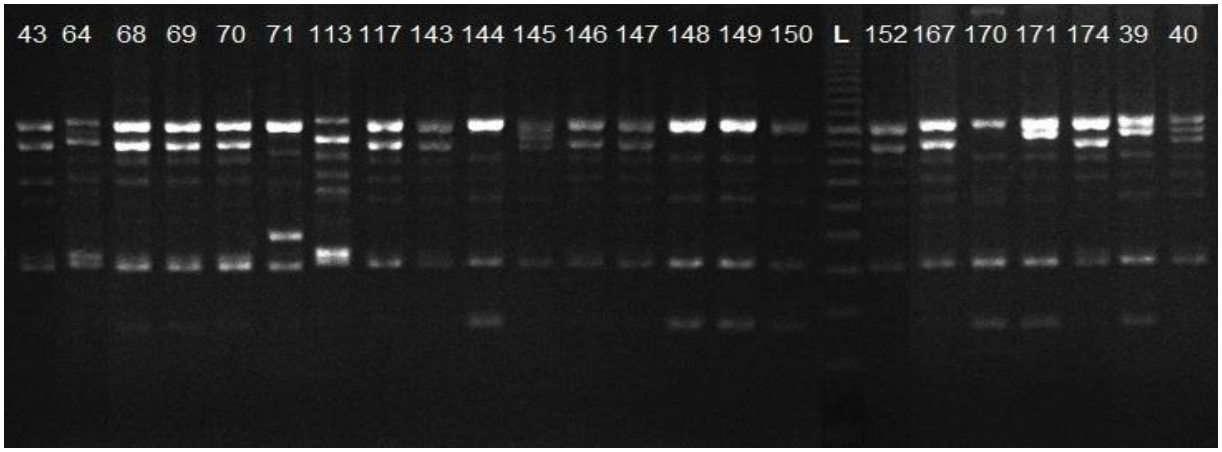
Таблица 20. Антимикробна чувствителност на 23 карбапенем-резистентни изолати *A. baumannii* от критично болни пациенти на БЗТ.

Антимикробни лекарствени средства	MIC диапазон (mg/L)	MIC_{50}[a] (mg/L)	MIC_{90}[a] (mg/L)	Брой (процент) изолати		
				S	I	R
Imipenem	4 – >32	>32	>32	0 (0)	1 (4.3)	22 (95.7)
Meropenem	>32	>32	>32	0 (0)	0 (0)	23 (100)
Doripenem	>32	>32	>32	0 (0)	0 (0)	23 (100)
Amikacin	48 – >256	>256	>256	0 (0)	0 (0)	23 (100)
Gentamicin	6 – >256	96	>256	0 (0)	0 (0)	23 (100)
Tobramycin	0.50 – >256	64	>256	9 (39.1)	0 (0)	14 (60.9)
Levofloxacin	>32	>32	>32	0 (0)	0 (0)	23 (100)
Trimethoprim-sulfamethoxazole (1:19)	0.38 – >256	64	>256	5 (21.7)	0 (0)	18 (78.3)
Tigecycline[b]	0.125 – >256	1.5	16	7 (30.4)	0 (0)	16 (69.6)
Colistin	0.75 – 1	1	1	23 (100)	0 (0)	0 (0)
Ampicillin-sulbactam (1:1)[c]	N/A	N/A	N/A	8 (34.8)	5 (21.7)	10 (43.5)

S – чувствителни, I – интермедиерни, R – резистентни, MIC – минимална инхибираща концентрация; [a] MIC_{50} и MIC_{90} – MIC, при които съответно 50% и 90% от изолатите се потискат; [b] интерпретирано според критериите за *Enterobacterales*; [c] тествано чрез дифузионен дисков метод и интерпретирано според критериите на CLSI [72]; N/A – неприложимо.

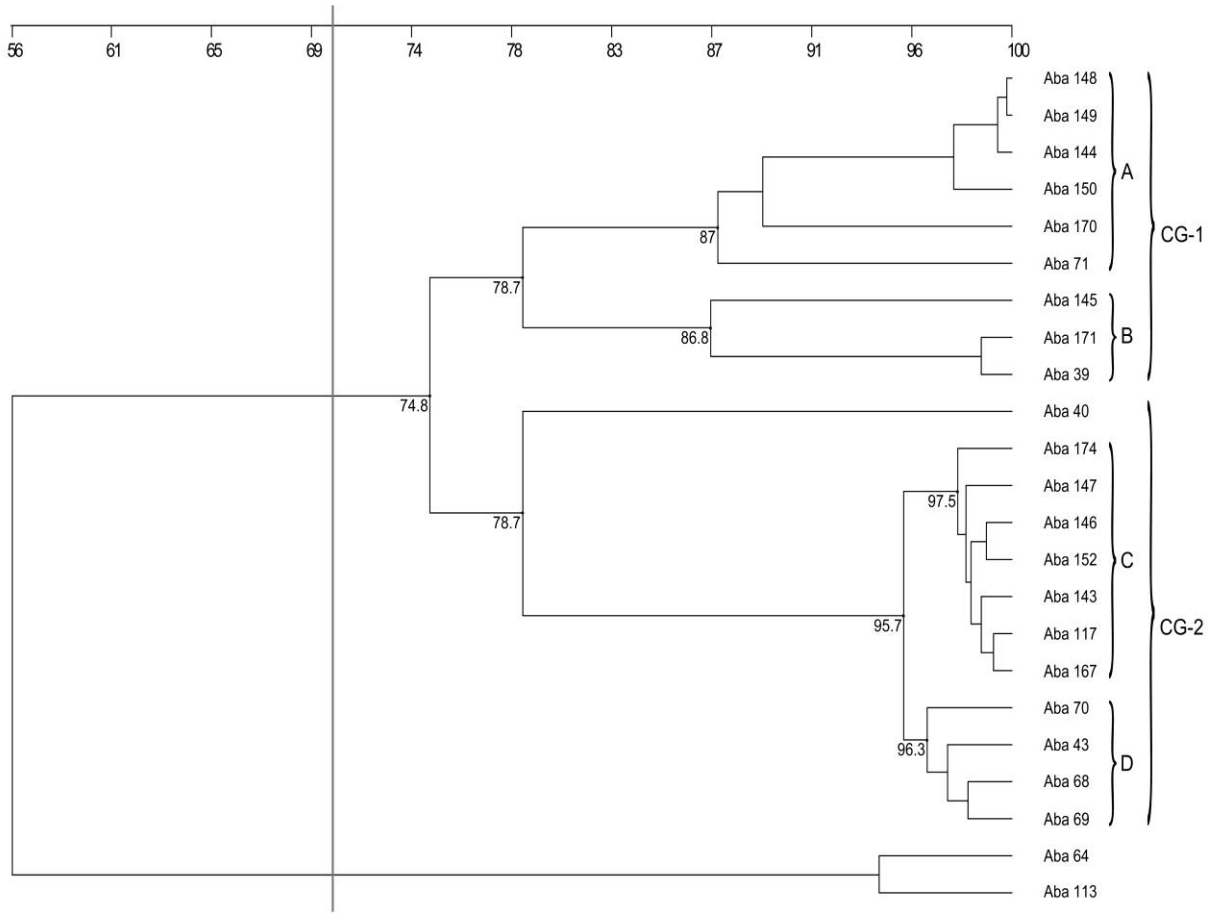
5.5.2. Молекулярна епидемиология на инфекциите, причинени от XDR-AB и MDR-AB, сред пациентите на БЗТ

Изолатите *A. baumannii*, определени като етиологични агенти на нозокомиални инфекции (на кръвта и VAP) при пациентите, провели БЗТ в КАИЛ на УМБАЛ „Александровска", бяха генотипизирани чрез RAPD-PCR метод с праймер и условия, описани в предходно проучване [130]. Те генерираха RAPD-профили, съставени от 6 до 9 броя бандове с големина от 270 до 1200 bp (**Фигура 42**). Дендрограмата, илюстрираща клоналната връзка между отделните щамове, базирана на коефициент на сходство (S_{AB}), или коефициент на Dice, е представена на **Фигура 43.**



Фигура 42. RAPD-профили (агарозна гел-електрофореза) на типизираните XDR-AB и MDR-AB изолати от пациенти на БЗТ, лекувани в КАИЛ на УМБАЛ „Александровска". С цифри са означени номерата на изолатите, а с L – 100-bp DNA ladder.

Клъстерният анализ, използващ най-масово прилагания критерий за клонално сходство между типизираните изолати (S_{AB} ≥70%) [130], разпредели проучените XDR/MDR-AB изолати в две главни клъстерни групи (англ. cluster groups – CGs), с клонална връзка между тях 74.8% (**Фигура 43**).



Фигура 43. Дендрограма, илюстрираща връзката между 23 XDR/MDR-AB изолати от критично болни пациенти на БЗТ в КАИЛ, УМБАЛ „Александровска", базирана на коефициент на сходство (S_{AB}) между получените RAPD-профили (представен като процент).

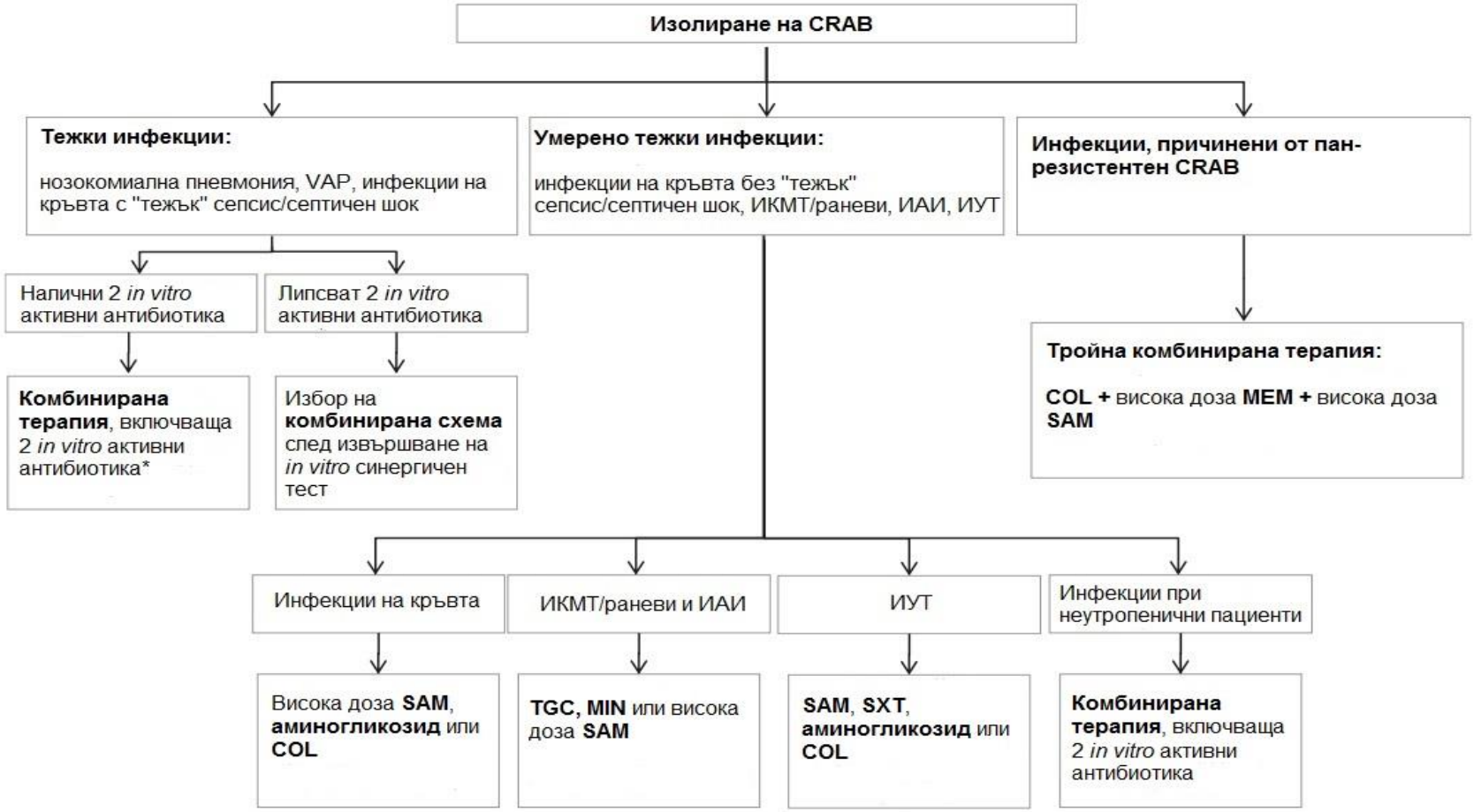
CG-1 обедини 9 щама *A. baumannii* с проблемна антибиотична резистентност (78.7% клонално сходство между тях), а CG-2 включи 12 клонално свързани щама (също със 78.7% сходство). Два изолата (Aba 64 и Aba 113) не показаха принадлежност към двете главни CGs. От своя страна, CG-1 беше подразделена на два подклъстера: A (6 щама с 87% клонална връзка помежду им) и B (3 щама; 86.8%). CG-2 беше съставена от подклъстер C (7; 97.5%), подклъстер D (4; 96.3%) и щам Aba 40. Бяха открити два чифта изолати, Aba 148/Aba 149 (подклъстер A, 100% клонална връзка) и Aba 146/Aba

152 (подклъстер C, 99%), включващи съответно изолат от хемокултура и от връх на ДК, като всеки чифт произхождаше от един и същ пациент. Тези находки бяха интерпретирани като ДК-свързани инфекции на кръвта, причинени от карбапенем-резистентни *A. baumannii*, при пациенти на ПБЗТ. При 21 от всички 23 генотипизирани изолати (91.3%) беше установен висок коефициент на сходство (74.8%), което е индикатор за разпространение на ендемичен клон от XDR/MDR-AB в мониторираната интензивна клиника, за продължителен период (2016–2018).

5.5.3. Препоръки за лечение на ифекции, причинени от *A. baumannii* с проблемна антибиотична резистентност

В медицинската практика карбапенемите IMP и MEM имат утвърдена роля и се прилагат с успех в лечението на инфекциите, причинени от *A. baumannii*, през последните десетилетия [329]. С увеличаване честотата на клиничните карбапенем-резистентни *A. baumannii* (CRAB), каквито са и изследваните изолати от критично болни на БЗТ, възниква необходимост от търсене на ефективни антибиотици от други класове, както и комбинирана антимикробна терапия на инфекциите [328]. Както е видно от проведения анализ на антимикробната чувствителност, при CRAB е налице кръстосана резистентност към други класове АМЛС, което ги превръща в MDR-AB или XDR-AB, а често изборът на антибиотично лечение при такива инфекции е драстично ограничен и се свежда до приложението най-вече на полимиксини (colistin (COL) или polymyxin B) и tigecycline (TGC) [11, 124].

На **Фигура 44.** е представено нашето предложение за терапевтичен подход при CRAB инфекции с различна локализация, което е базирано на АМЛС с най-висока *in vitro* активност в настоящия дисертационен труд и съвременни литературни данни от множество рандомизирани клинични проучвания [198]. Част от дискутираните инфекции (инфекции на кръвта, раневи и VAP) бяха доказани с висока честота при мониторираната популация от пациенти в критично състояние, провели БЗТ.



Фигура 44. Предложение за терапевтичен подход при инфекции, причинени от карбапенем-резистентни *A. baumannii* (CRAB). VAP – пневмония, свързана с механична вентилация; ИКМТ – инфекции на кожа и меки тъкани; ИАИ – интраабдоминални инфекции; ИУТ – инфекции на уринарен тракт; SAM – ampicillin-sulbactam; MEM – meropenem; COL – colistin; TGC – tigecycline, MIN – minocycline, SXT – trimethoprim-sulfamethoxazole.

***Възможни комбинации:** аминогликозид или COL + висока доза SAM, висока доза TGC или висока доза MIN.

Въз основа на публикуваните проучвания, касаещи ефективността на наличните в момента антимикробни агенти, и нашия клиничен опит с CRAB инфекции, предлагаме общи насоки за тяхното лечение (**Фигура 44**), които са изложени по-долу.

1. ***Умерено тежки CRAB инфекции, в това число: инфекции на кръвта без "тежък" сепсис/септичен шок, инфекции на кожа и меки тъкани (ИКМТ)/раневи инфекции, интраабдоминални инфекции (ИАИ) и инфекции на уринарен тракт (ИУТ).***
    - Препоръчителна е монотерапия с покриващо АМЛС, избрано в съответствие с антимикробната чувствителност на изолата, локализацията на инфекцията и клиничния статус на пациента (контраиндикации за приложение).
    - При инфекции на кръвта за монотерапия са подходящи следните антибиотици: ampicillin-sulbactam (SAM) във висока доза, аминогликозид или полимиксин (основно COL).
    - При неутропенични пациенти се предпочита прилагане на комбинация от два *in vitro* активни антибиотика поради отчетени високи нива на неуспех при монотерапия с полимиксини или аминогликозиди.
    - Лечението на ИКМТ и ИАИ може да се сведе до избор между TGC или SAM във висока доза, провеждано задължително с контрол върху източника на инфекция.
    - За ИУТ са подходящи някои от следните АМЛС: SAM, trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), аминогликозид (amikacin, gentamicin, tobramycin) или COL.
2. ***Тежки CRAB инфекци: нозокомиална пневмония, VAP, инфекции на кръвта с "тежък" сепсис/септичен шок.***
    - За лечение на тези инфекции да се използва комбинация от две АМЛС, показали *in vitro* активност. Антибиотиците за комбинирана терапия могат да бъдат: аминогликозид или COL + висока доза SAM, висока доза TGC или висока доза minocycline.
    - Да се избягват комбинациите на полимиксини с аминогликозиди поради повишена нефротоксичност.

- При липса на два активни агента, да се извършват *in vitro* проучвания за синергизъм, които са полезни при избора на най-подходяща комбинирана схема за лечение на XDR-AB.

3. Инфекции, причинени от пан-резистентни A. baumannii.

- В тези случаи многообещаваща клинична ефективност демонстрира cefiderocol – парентерален сидерофорен цефалоспорин от ново поколение, одобрен наскоро от US Food and Drug Administration [187, 351] за лечение на усложнени ИУТ, който все още не е наличен и клинично приложим в България.
- Добър клиничен отговор може да се постигне с тройна комбинация, включваща COL, meropenem (MEM) във висока доза и високо дозиран SAM [190, 260]. MEM се предпочита пред imipenem поради повишения риск от токсичност към проксималните тубули на бъбреците, особено при приложение на високи дозировки на последния [152].

В **Таблица 21.** са показани дозировките на АМЛС, които са включени в предлагания подход за терапия на инфекции, причинени от *A. baumannii* с проблемна антибиотична резистентност. Поради специфичната популация от критично болни пациенти в настоящия дисертационен труд (с увредена бъбречна функция, довела до БЗТ), лечението беше проведено с коригирани дозировки, които също са изложени в таблицата.

Въпросът за лечението на инфекции, дължащи се на *A. baumannii* с карбапенемна, множествена или пълна резистентност, е отворен и дискутабилен в обозримото бъдеще, както е илюстрирано в становищата на различни научни дружества и международни експертни групи [134].

Таблица 21. Дозировки на антимикробните лекарствени средства, използвани в терапията на карбапенем-резистентни *A. baumannii* инфекции [118].

Антибиотик	**Дозировка при нормална бъбречна функция**	**Дозировка при бъбречна дисфункция,** при CrCl [ml/min]:			**Дозировка при хемодиализа**	**Дозировка при ПБЗТ**
		>50-90	**10-50**	**<10**		
Ampicillin-sulbactam	(2 g amp + 1 g sul) IV q6h	3 g q6h	3 g q8-12h	3 g q24h	3 g q24h, след диализа	3 g q12h
Meropenem	1g IV q8h	1 g q8h	CrCl 25-50: 1 g q12h; CrCl: 10-25: 0.5 g q12h	0.5 g q24h	0.5 g q24h, след диализа	1 g q12h
Amikacin	7.5 mg/kg IM/IV q12h **или** като ЕДД*	7.5 mg/kg q12h	7.5 mg/kg q24h	7.5 mg/kg q48h	7.5 mg/kg q48h (+ extra 3.5 mg/kg след диализа)	7.5 mg/kg q24h
Gentamicin, tobramycin	1.7-2.0 mg/kg IM/IV q8h **или** като ЕДД*	1.7-2.0 mg/kg q8h	1.7-2.0 mg/kg q12-24h	1.7-2.0 mg/kg q48h	1.7-2.0 mg/kg q48h (+ extra 0.85-1.0 mg/kg след диализа)	1.7-2.0 mg/kg q24h
Tigecycline	50 mg IV q12h след натоварваща доза от 100 mg	Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречна дисфункция и провеждащи бъбречнозаместителна терапия.				
Trimethoprim-sulfamethoxazole	5-20 mg/kg/ден PO/IV q6-12h, базирано на SMX	5-20 mg/kg/ден q6-12h	5-20 mg/kg/ден q6-12h (30-50) и 5-10 mg/kg/ден q12h (10-29)	**Не се препоръчва.** Ако се използва, 5-10 mg/kg q24h	**Не се препоръчва.** Ако се използва, 5-10 mg/kg q24h след диализа	5 mg/kg q8h
Colistin*	**Натоварваща доза:** (2.5) x (2) x (теглото в кг); **поддържащата дневна доза** – 12 часа по-късно; **максимална дневна доза** 340mg.	**Поддържаща дневна доза:** 2.5 x [(1.5 x CrCln) + 30] q8-12h; **максимална дневна доза** 475 mg. CrCln = CrCl x (BSA в m^2 разделена на 1.73)			75 mg q12h в дни без диализа; 112.5 mg q12h след диализа	80 mg q12h

ЕДД – еднократна дневна доза; **ЕДД amikacin:** 15 mg/kg q24h (CrCl >80), 12 mg/kg q24h (CrCl 60-80), 7.5 mg/kg q24h (CrCl 40-60), 4 mg/kg q24h (CrCl 30-40), 7.5 mg/kg q48h (CrCl 20-30), 4 mg/kg q48h (CrCl 10-20) и 3 mg/kg q72h (CrCl 0-10); **ЕДД gentamicin и tobramycin:** 5.1 mg/kg q24h (CrCl >80), 4 mg/kg q24h (CrCl 60-80), 3.5 mg/kg q24h (CrCl 40-60), 2.5 mg/kg q24h (CrCl 30-40), 4 mg/kg q48h (CrCl 20-30), 3 mg/kg q48h (CrCl 10-20) и 2 mg/kg q72h (CrCl 0-10); BSA – body surface area; ***Colistin: 1 mg = 12 500 IU.**

6. ОБСЪЖДАНЕ

Критично болните, преживели ОБУ, са високорискови за развитие на ХБЗ и терминален стадий на бъбречна недостатъчност – състояние, изискващо дългосрочно хемодиализно лечение, което е свързано с намаляване качеството на живот и увеличена смъртност [73, 267]. Въпреки че са създадени многобройни стратегии за предотвратяване и лечение на ОБУ, честотата ѝ продължава да се увеличава [208]. Преобладаващата част от проучванията, свързани с проблема, се осъществяват главно в развитите страни, където има добре установени програми за ранна диагностика и поведение при бъбречно увреждане [201]. Има ограничени данни за ОБУ от развиващите се страни, които представляват над 85% от населението на света.

В настоящото проучване е анализиран медико-демографският профил на пациентите, провели БЗТ в клиниките за интензивни грижи на две университетски болници в София, за периода октомври 2016 – юни 2020 г. Наблюдаваният превес на мъжкия пол в тази популация (60%) е докладван и от други автори [311]. След извършен мултивариационен, логистично-регресионен анализ, *Wang* и съавтори определят напредналата възраст като независим рисков фактор за развитието на бъбречна дисфункция [346]. Възрастовият диапазон на проучените от нас болни е голям (от 21 до 85 години), но повече от половината от тях са в напреднала възраст (52.7%).

Прави впечатление, че при мониторираните неоперирани пациенти с органна недостатъчност, провеждащи БЗТ и застрашени от развитие на ОБУ, преобладават тези в увредено общо състояние, измерено с висок APACHE II сбор (30–41 точки) – 56.7% и 47.1%, съответно. Наскоро проведено проспективно, кохортно проучване в Тайланд отрежда място на високия APACHE II сбор сред водещите рискови фактори за възникване на ОБУ [327].

Хирургичните интервенции с голям обем и сложност са признати за водеща причина в развитието на ОБУ при хоспитализирани пациенти [57]. През 2012 г. в света са извършени около 310 милиона хирургични процедури, като се отчита ръст с една трета спрямо предходното десетилетие [349]. От нашите пациенти, 45.5% са развили ОБУ след проведено оперативно лечение.

Според *Bouchard* и колектив, тежкото системно възпаление е състояние, което се открива при 28% от пациентите с бъбречна дисфункция в интензивното отделение [44].

Честотата на сепсис и септичен шок при проследените от нас групи е както следва: 30.9% при пациентите, нуждаещи се от БЗТ, и 42.5% при критично болните с риск от развитие на ОБУ.

Пациентите с онкологични заболявания са с повишен риск от развитието на бъбречно увреждане поради комплексното им клинично състояние, което включва в себе си както директното влияние на първични и вторични неопластични образувания върху органите на отделителната система, така и общото имунокомпрометирано състояние на организма, употребата на нефротоксични цитостатици и наличието на синдром на туморния разпад [278]. Честотата на ОБУ сред всички пациенти с онкологично заболяване е 17.5% [66], докато при тези, нуждаещи се от интензивни грижи, може да достигне до 54% [197]. Сред нашите болни, провели БЗТ в интензивното отделение, диагностицираните с малигнен процес са 21.8%. Следва да се отчете, че сред подбраните за проследяване рискови пациенти, авансирал малигнен процес е налице при 72.5%, при това всички, развили ОБУ, са онкологично болни.

Истинският „принос" на употребата на нефротоксични вещества към честотата на ОБУ е трудно да се определи, като се има предвид, че приложението на дадено лекарство (или контрастна материя) е свързано с наличието на основно заболяване. В отделението за интензивно лечение някои форми на нефротоксична експозиция са неизбежни [316]. Различни изследвания показват, че нефротоксичността допринася за твърде широк диапазон (8–60%) от доказаната бъбречна дисфункция сред всички хоспитализирани пациенти [250], докато в интензивното отделение се съобщава, че лекарствената нефротоксичност се среща при 19% от случаите [332]. При проучената от нас рискова популация за развитие на ОБУ, употребата на нефротоксичен агент е била честа (57.5%). Въпреки това, едва при двама души с доказано бъбречно увреждане (28.6%) е използвана нефротоксична контрастна материя, и само при един от тях (14.3%) не е открита друга причина, допринасяща за състоянието.

В своя мета-анализ *James* и колектив докладват, че диабетът сам по себе си е независим рисков фактор за остро увреждане на бъбреците [158]. Установено е, че честотата на ОБУ е по-висока при пациенти с диабет, подложени на оперативно лечение [139], при такива, приемащи потенциално нефротоксични лекарства [239], при критично болни със сепсис или септичен шок [342] и дори без други установени придружаващи

заболявания [120]. Процентният дял на нашите пациенти с придружаващ захарен диабет, провели БЗТ, е 16.4%.

ОБУ се свързва с високи нива на смъртност (от 16% до 50%), която варира според тежестта на състоянието и в зависимост от първопричината и придружаващата патология [193]. Докладваната от нас смъртност е 52.7%.

Наред с активното търсене и анализиране на рискови фактори за развитие на ОБУ, нейната ранна диагностика е с приоритет при интензивното лечение на критично болните с органна недостатъчност и тежко системно възпаление. Резултатите от нашето проучване допринасят за надграждане и обогатяване на теоретично-практическите аспекти при този клинично значим проблем.

Налице са аналитични затруднения, свързани с прилаганите за диагностика на ОБУ биомаркери. Също така, няма единно становище за референтен показател, спрямо който те да бъдат оценявани. Най-често SCr се използва като стандарт за клиничното им оценяване [208].

Въз основа на изследваните характеристики (чувствителност, специфичност и предиктивна стойност) на маркерите, отчитащи нарушения в бъбречната функция, в нашето проучване плазменият PENK демонстрира качества на най-надежден биомаркер за самостоятелна употреба в ранната диагностика. Също подходящ, с висока чувствителност, но сравнително ниска специфичност, е серумният CysC, което ни насочва към становище за неговото приложение в комбинация с поне още един маркер. Серумният NGAL се характеризира с най-ниска чувствителност, но за сметка на това всички отчетени повишени стойности са при пациенти с доказана ОБУ, което разкрива неговата потенциална роля в ранната диагностика на синдрома. SCr може да се разглежда като помощен показател, само в по-късните етапи след настъпване на бъбречна дисфункция (едно денонощие след старта на интензивната терапия).

Понастоящем, все още липсват други български данни за оценка на PENK, но в литературата се откриват многообещаващи резултати за неговата диагностична стойност както при откриване на ОБУ, така и при обостряне на ХБЗ, в чуждестранни изследвания от последните пет години.

В проспективно проучване, включващо 101 пациенти с доказан сепсис, преминали през спешния център на голяма университетска болница в Рим (Италия), е оценена предиктивната способност на PENK за откриване на ОБУ [209]. Неговата средна стойност при пациенти без бъбречна дисфункция (71 pmol/L) е по-висока от установената от нас (52.7 pmol/L), докато средната стойност при пациентите в риск от развитие на ОБУ (72 pmol/L) е по-ниска от нашата (99.3 pmol/L). Прави впечатление, че докладваната чувствителност (79%) е сходна с установената от нас, но специфичността на биомаркера е по-ниска (60% срещу 82%, $p<0.05$). В заключение, авторите обобщават, че при пациенти със сепсис, PENK е надежден биомаркер в ранната диагностика на ОБУ, който не се влияе от наличието на системно възпаление.

В ретроспективно проучване на 167 септични пациенти, проведено в Корея [174], средната стойност на PENK при пациентите без доказана ОБУ е почти идентична с докладваната от нас. Наблюдава се обаче значителна разлика между нашата средна стойност (99.3 pmol/L) при пациентите с доказана бъбречна дисфункция и докладваната от корейските автори – 66.9 pmol/L. Колективът също изтъква, че PENK не се влияе от наличието на системно възпаление и притежава отлична прогностична стойност за леталитет, което му отрежда основно място в диагностичния алгоритъм при критично болните пациенти.

В друго голямо проучване, включващо 588 критично болни пациенти, лекувани в спешен център на университетска болница в Швеция [277] в период от 2 години, също се проследява предиктивната способност на PENK. Отчетена е средна стойност 73.9 pmol/L (попадаща в референтния диапазон) при пациентите без бъбречна дисфункция, а при тези с ОБУ – значително повишена, 129.3 pmol/L. За сравнение, нашите резултати са съответно 52.7 pmol/L (нормална) и 99.3 pmol/L (леко завишена). Средната стойност на SCr при пациентите без доказан бъбречен проблем е докладвана като 88 µmol/L – сходна с нашата (83 µmol/L). Забелязва се почти двойно по-висока средна стойност при пациентите с ОБУ – 155 µmol/L спрямо 79.7 µmol/L при нашите пациенти. PENK е представен като ефективен прогностичен параметър за развитие на ОБУ, особено при септични пациенти, постъпващи за лечение с нормални нива на SCr.

В наскоро проведено, мащабно, мултицентрично, рандомизирано проучване, обхващащо 956 критично болни от 100 интензивни отделения в Италия [54], е открито най-силно корелационно сходство между PENK и нивото на SCr при постъпването, измерено чрез корелационен анализ на Spearman (Sp.r=0.74, p<0.0001). В нашето изследване беше установено най-силно сходство между PENK и CysC (Sp.r=0.696, p<0.001), докато корелацията между PENK и SCr беше една от най-ниските (Sp.r=0.27, p=0.089). Въпреки високото корелационно сходство със SCr, *Caironi* et al. изтъкват, че при голяма група пациенти със сепсис или септичен шок, ранното измерване на PENK прогнозира ОБУ в най-ранната фаза след постъпване в интензивното отделение. Откритията също така предполагат, че PENK може да бъде клинично полезен за идентифициране на последващо подобрение в бъбречната функция.

Друго проспективно проучване от последната година проследява критично болни със септичен шок и доказана бъбречна дисфункция, лекувани в интензивното отделение на университетска болница в Холандия [37]. Авторите сравняват предиктивната способност на класическия метод, измерващ SCr, и PENK и правят извода, че креатинин-базираните методи за оценка на бъбречната функция демонстрират ограничена точност и погрешно определят скоростта на гломерулната филтрация при значителна част от пациентите. Това е важно в клиничната практика, например при коригиране на дозировката на лекарството спрямо бъбречната функция. От друга страна, PENK отразява по-точно бъбречната функция, което го налага като перспективен нов биомаркер в ранната диагностика на ОБУ при критично болни пациенти. Нашите резултатите потвърждават ниската чувствителност на SCr непосредствено при постъпване в интензивното отделение.

Изследването KID-SSS е европейско, мултицентрично проспективно проучване, извършено в 5 държави (Франция, Белгия, Холандия, Италия и Германия) [142]. То включва 583 критично болни пациенти, при които е измерена плазмената концентрация на PENK при постъпването в интензивно отделение. Средната стойност при пациентите без доказана ОБУ е 53 pmol/L, стойност почти идентична с докладваната от нас (52.7 pmol/L). При пациентите с доказана бъбречна дисфункция се наблюдава сериозно увеличение в средната стойност – 133 pmol/L (по-висока от нашата – 99.3 pmol/L), което

най-вероятно се обяснява с преобладаването на пациенти със септичен шок. Според изследователите в това голямо проучване, фокусирано върху пациенти със сепсис и септичен шок, PENK е предсказал успешно бъбречни инциденти, свързани със септичното състояние.

PENK успешно се прилага и за предсказване на обостряне на съществуваща ХБН. Например, в наскоро проведено проспективно, мултицентрично и рандомизирано проучване при пациенти с ХБН, получили нефротоксично контрастно вещество за извършване на диагностично-терапевтична процедура [46], авторите докладват, че нивата на плазмения PENK могат да се използват и като маркер за ранно идентифициране на обострена ХБН.

Наскоро проведено българско проучване, оценяващо потенциала на различни серумни и уринни биологични маркери при остро бъбречно увреждане [14], демонстрира много висока чувствителност (98.5%) на серумния CysC, измерена на 24. час от хоспитализация на пациента. Нашите данни потвърждават абсолютната чувствителност (100%) на този маркер. Авторът изтъква силна корелация между нивата на CysC и SCr (Sp.r=0.650, p=0.001). При нас на 24. час най-силна корелация има между CysC и плазмения PENK (Sp.r=0.677, p<0.001), за съжаление неизследван от цитирания автор, и на второ място между CysC и SCr (Sp.r=0.510, p<0.001).

По литературни данни серумните нива на CysC могат да бъдат използвани за регистриране на бъбречна дисфункция при пациенти с ОБУ в първите 24 часа [326]. Той е подходящ за диагностика както при възрастни [74], така и при деца [228]. Неговата чувствителност е задоволителна в различни клинични състояния: при критично болни, в това число и пациенти с масивни изгаряния [358]; при пациенти, претърпяли оперативно лечение, включително неврохирургична интервенция [90], каквито са голяма част от нашите пациенти; при болни с чернодробна недостатъчност и цироза [203]; при пациенти с органна трансплантация [143] и др.

Макар преобладаващото мнение да е положително, някои автори са по-резервирани към самостоятелната употреба на CysC в ранната диагностика на ОБУ. Например *den Hollander* et al. докладват, че серумната концентрация на биомаркера се влияе значително от наличието на болести на щитовидната жлеза и той не бива да се използва без информация за нейната функция [89]. *Breidthardt* и колектив поддържат

тезата, че серумните нива на CysC могат да се използват като ефективен прогностичен параметър за очакван леталитет, но не и като надежден маркер за бъбречна дисфункция при пациенти с остра сърдечна недостатъчност [47]. *Chen* и сътрудници са установяват, че серумното ниво на CysC при пациенти с контраст-индуцирана нефропатия е показателно едва след първите 24 часа, което може да забави навременното лечение [62].

В продължение на много години, NGAL се считаше за най-подходящия индикатор за остро увреждане на бъбреците. Има множество търговските тестове, достъпни в почти всички лечебни заведения, които могат да подпомогнат лекарите в диагностиката при пациенти в риск от ОБУ [301].

През 2009 г. *Haase* et al. публикуват голяма обзорна статия, която систематизира резултатите от 19 предходни проучвания, свързани с прогностичните способности на NGAL [131]. В заключение на своя мета-анализ, включващ данни от 19 проучвания с общо над 2500 пациенти, авторите изказват мнението, че нивото на NGAL има както диагностична, така и прогностична стойност за ОБУ.

Системното възпаление, често срещано при критично болни пациенти, и някои хронични съпътстващи заболявания, допринасят за освобождаването на NGAL от клетките на гранулоцитопоезата. Непредсказуемото освобождаване, сложният характер на молекулата и невъзможността за специфично измерване на NGAL, освободен конкретно от тубулните клетки, възпрепятстват използването му като специфичен маркер за бъбречно-тубулна увреда, при разнородна популация критично болни [211].

През изминалата година *Albert* и съавтори публикуват мета-анализ включващ данните от 52 предходни проучвания, с участието на над 13 040 пациенти в световен мащаб, демонстриращ предиктивната способност на NGAL [18]. При обобщаването на извършените ROC анализи, средната AUC е 0.80 (95% CI, 0.79–0.81), което е сходен с нашия резултат (AUC=0.78 (95% CI, 0.58–0.98)). Средната чувствителност на биомаркера е докладвана като 44%, отново близка до нашата (43%).

В обсъденото по-горе българско проучване [14] се дава препоръка за комбиниране на няколко биомаркера (в това чисто и серумен NGAL) за повишаване на диагностичната точност и надеждност, което напълно се споделя от нашия колектив.

Ранната диагностика посредством биологични маркери от ново поколение играе важна роля за идентифицирането на пациентите в риск от ОБУ. Настъпилата дисфункция може да бъде преходна, но при 4.1–13.5% от критично болните е необходимо започване на БЗТ [241]. Осигуряването на временен съдов достъп за нейното провеждане е неизменна част от лечението на тези пациенти. Катетеризацията на централен венозен съд е сложна, инвазивна процедура, свързана с ранни (механични) и късни (инфекциозни) усложнения.

Съвременно проучване, базирано в Клиниката по диализно лечение на УМБАЛ „Александровска" [6], представя следните данни за честота на настъпили ранни усложнения във връзка с осигуряването на временен съдов достъп за БЗТ: неволна артериална пункция (6.2%), ранно кървене (5%) и малък подкожен хематом (8.3%). Докладваните резултати са сходни с нашите и не се открива статистически значима разлика.

В своя ретроспективен анализ *Comerlato* и съавтори проучват честотата на възникнали ранни, неинфекциозни усложнения при 311 пациенти, нуждаещи се от централен венозен катетър, хоспитализирани в голяма университетска болница в Бразилия [77]. Всички катетри са поставени от обучаващи се специализанти по анестезиология и интензивно лечение. Като най-често усложнение е посочена неволната артериална пункция, настъпила при 3.9%, следвана от образуването на подкожен хематом, наблюдаван при 2.9% от всички опити за катетеризация. Налице е значима разлика с докладваните резултати в дисертационния труд единствено при хематомите (15.4%, $p<0.02$). За сравнение, неволна артериална пункция е регистрирана при 9.6% от катетеризираните от нас пациенти.

В мащабно рандомизирано, мултицентрично проучване, включващо 8 болници в Швеция, *Björkander* и сътрудници съобщават изключително ниска обща честота на настъпилите механични усложнения (1.1%) при поставени 10 949 ЦВК [38]. Най-честото наблюдавано усложнение е ранно кървене, което е установено при едва 0.8% от извършените катетеризации. Открива се статистически значима разлика между посочената от нас честота на ранно кървене (11.5%, $p<0.01$) и тази в публикацията. В нашето проучване тя може да бъде свързана с наличието на тромбоцитопения и

нарушения в коагулационния статус на пациентите. Липсва информация в цитирания труд за тези съпътстващи/утежняващи фактори.

През 2015 г. *Roldan* и съавтори правят задълбочен литературен анализ, който включва 178 публикации на английски език. В тях са докладвани 39 случая на катетърна малпозиция [272]. Независимо от употребата на ултразвуков контрол и опита на персонала, средната честота на катетърна миграция е около 5%. Аторите откриват силна зависимост между достъпа през *v. jugularis int. sin.* и завишената честота на неправилно позициониране на катетърния връх. Важна роля при това рядко наблюдавано усложнение имат и неподходяща ориентация на иглата при пункцията на централната вена, както и позицията на тялото на пациента. Друга основна и непредвидима причина се оказва вродената анатомична вариация. Установява се, че неправилното позициониране на катетъра е свързано с по-лош краен резултат от лечението. Сред нашата популация е ригистриран един единствен случай на катетърна малпозиция (1.9%). Интересно за отбелязване е, че катетърът е поставен в лявата *v. jugularis int*. След верификация, чрез образно изследване катетърът е отстранен и подменен с нов, в друг съдов достъп.

Мултицентричното, рандомизирано проучване на работната група *3SITES Study Group* включва 3 471 ЦВК, в съотношение 1:1:1 спрямо използвания достъп [245]. Честотата на животозастрашаващите механични усложнения (пневмоторакс, хемоторакс, перикардна тампонада или ретроперитонеален кръвоизлив) са били съответно 2.1% за *v. subclavia,* 1.4% за *v. jugularis int.,* и 0.7% за *v. femoralis.* По-леки усложнения (неволна артериална пункция, ранно кървене и локален хематом) не са докладвани. В хода на нашето проучване липсват тежки усложнения, като хемоторакс, пневмоторакс и въздушна емболия.

При извършен от *Rabindranath* и сътрудници литературен анализ са обобщени 7 проучвания, при които са поставени общо 830 катетъра в централен венозен съд [261]. В своето заключение авторите изразяват мнение, че голяма част от механичните усложнения могат да бъдат предотвратени чрез употребата на ултразвуков контрол при поставяне на ЦВК. Демонстрира се силна зависимост в намаляването на неволната артериална пункция и често свързания с нея подкожен хематом при употребата на

ехограф. Също така се наблюдава скъсяване на времето, необходимо за катетеризация, както и увеличаване на успешното канюлиране на венозен съд от първи опит. В нашето проучване беше използван ултразвуков контрол при 16 от 36 пациенти (44.4%) с шиен съдов достъп. Механичните усложнения бяха сведени до минимум – само 1 артериална пункция, придружена с ранно кървене.

Проследявайки 395 катетеризации на централна вена в клиника по онкохематология на университетска болница в Япония, *Imataki* и колектив проверяват дали ултразвуковият контрол води до понижена честота на инфекциозните усложнения, асоциирани с поставения ЦВК [154]. Авторите не откриват статистически значима разлика между възникналите катетър-свързани инфекции при пациентите с или без употребата на ехограф. По-долу са обсъдени регистрираните от нас инфекциозни усложнения.

В България проучванията върху ЦВК-асоциираните инфекции при пациенти в критично състояние датират от 90-те години на миналия век, но въпреки това са оскъдни към настоящия момент. Първото по рода мащабно изследване обхваща 1183 пациенти с обширни изгаряния, лекувани в Националния център по изгаряния на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов", в периода 1993–1997 г. [191]. Установеното разпространение на ЦВК колонизация (32% от поставените катетри) и ЦВК бактериемия (при 6.6% от анализираните пациенти) са почти идентични с констатираните в настоящото проучване – съотв. 32% и 6%, но следва да се отбележи, че не е правено разграничаване между бактериемия и сепсис, а при нас се описват и 14% клинично проявени епизоди на ДК сепсис.

Друго българско проучване върху ЦВК инфекции определя честотата, причинителите, рисковите фактори и леталитета при критично болни, хоспитализирани в КАРИЛ на Военномедицинска академия – София, в периода 2001–2004 г., като преобладаващата част (83%) са болни с хирургично заболяване [12]. При приложени еднакви методи за диагностика и интерпретация на катетър-свързаните инфекции, сравнителният анализ показва значимо по-висока честота на колонизация на катетъра и бактериемия спрямо доказаните от нас – съответно, 52% срещу 32% (p<0.05) и 34% / 6% (p<0.001), както и липса на статистически значима разлика в отчетените нива на

локална катетър-свързана инфекция и сепсис – съответно, 26% срещу 32% и 26% / 14%. Вероятните причини, обясняващи по-честата катетърна колонизация в изследването на Терзийски са следните: (1) Като отделни случаи са докладвани както изолираните ЦВК колонизации, така и тези, включващи се в другите нозологични единици (локални и генерализирани ЦВК инфекции), което повишава честотата на тази категория инфекции; (2) Голяма част от ЦВК (34%) са поставяни в условия на спешност, което увеличава риска от бактериална контаминация и последващо развитие на инфекция, докато всички ДК от настоящото проучване са поставени планово; (3) Използвани са полиуретанови катетри без антимикробно покритие, докато близо ¼ от нашите (23.1%) притежават такова (ARROWg^{+}ard). Различни клинични проучвания демонстрират предимствата на ARROWg^{+}ard антимикробната технология за ограничаване на ДК-свързаните инфекции на кръвта [341]. Тя намалява катетърната колонизация с до 44% и катетър-свързаната бактериемия с до 79% [205].

Вече цитираното проучване в Клиниката по диализно лечение на УМБАЛ „Александровска", извършено в периода 2011–2016 г. [6], представя следните резултати за ДК инфекции сред пациентите на интермитентна диализа: 15.1% локална инфекция на пункционното място (по-ниска от докладваната от нас обща честота (32%) – $p<0.05$) и 11.4% сепсис/бактериемия (без статистически значима разлика спрямо установените от нас). Като вероятни причини могат да се посочат по-дългото проследяване, с цел микробиологично изследване, на пациентите в настоящото проучване, което дава възможност да се дефинират и късните локални инфекции, както и лечението в реанимация, което само по себе си е рисков фактор за възникване на инфекции, свързани с медицинското обслужване.

В съседна Сърбия *Kneževић* и сътрудници [177] проучват честотата и анализират рисковите фактори и етиологията на ДК-свързаните инфекции сред 113 пациенти на хронична хемодиализа, лекувани в нефрологична клиника в Нови Сад, в периода 2012–2015 г. Те определят честота от 3.53/1000 катетър-дни, или 63 случая на инфекция при общо 197 поставени ДК (32%), което е значимо по-ниска стойност ($p<0.001$) от общата честота, установена в настоящата работа (84%), и се обяснява с високия риск от възникване на инфекциозни усложнения при критично болни в реанимация.

Наскоро публикуван доклад [50], обобщаващ резултатите от четири мултицентрични, рандомизирани, контролирани проучвания (РКП) върху катетър-свързаните инфекции при критично болни пациенти (n=3029) във Франция, от 2006 до 2014 г., представя ДК за временен съдов достъп като по-рискови от ЦВК за възникване на колонизация (HR 1.45, 95% CI 1.03–2.04, *p*=0.04) и инфекции на кръвта (HR 2.97, 95% CI 1.03–8.51, *p*=0.04) в първите седем дни от престоя на катетъра. Авторите не установяват значими различия в честотата на инфекциите, свързани с двата типа катетри, след 7. ден от поставянето им.

Тежестта на състоянието на изследваните от нас болни в критично състояние е оценена чрез сбора от APACHE II. Въпреки че съществуват и други точкови системи, ние се спряхме на APACHE II, защото взема предвид много показатели, позволява комплексна оценка на промените в органи и системи, има добра прогностична стойност спрямо изхода [176] и се използва рутинно в медицинската практика. Хипотезата, че с увеличаване тежестта на състоянието нараства и вероятността за възникване на инфекция, в частност ЦВК-свързана, при критично болни, е изказана отдавна [214, 255] и потвърдена чрез настоящото и други български проучвания [12]. Най-вероятни причини за това са имуносупресията, нарушаването на естествени анатомични бариери, малнутрицията и множеството инвазивни устройства за мониториране и поддържане на жизнените функции – механична вентилация, трансдюсерни системи и венозни и артериални катетри. Тежестта на състоянието (оценена по APACHE II сбора) е доказан самостоятелен рисков фактор за възникване на ЦВК-асоциирани инфекции на кръвта при критично болни [12, 65, 115, 249, 321], което корелира с установената най-ниска честота на тази категория ДК инфекции при пациентите с най-нисък APACHE II (10–19 точки) в настоящата дисертация – 4.8% и 0% за бактериемия и сепсис, съответно.

В настоящото проучване всички категории ДК-свързани инфекциозни усложнения на БЗТ се установяват по-често при съдов достъп до централната венозна система през *v. femoralis* в сравнение с *v. jugularis*, както следва: изолирана ДК колонизация – 44.4% и 60% (при достъп чрез двата клона на феморалната вена) срещу 52.4% (при съдов достъп чрез клоновете на югуларната вена); 73.3% / 62.9% при локалните инфекции; 44.4% / 28.3% при инфекциите на кръвта. Тези резултати са

сходни с по-рано докладвани и от други автори, касаещи както ДК [245, 246, 285, 305], така и ЦВК [115, 121, 217]. Катетеризацията на *v. femoralis* корелира по-често с ДК-свързани инфекции на кръвта, а като основен източник се счита бактериалната колонизация на перинеума [65].

Скорошно 7-месечно проспективно проучване сред пациенти на интермитентна хемодиализа в университетска болница в Алжир обобщава честотата, етиологията и рисковите фактори за възникване на ДК инфекции. Резултатите показват по-често развитие на ДК-свързани инфекции при катетеризация на *v. femoralis* спрямо *v. jugularis* – 12.1/1000 ДК дни срещу 4.5/1000 ДК дни. По видове, честотата на ДК-асоциирани инфекции на кръвта и локални инфекции в пункционното място при съдов достъп през *v. femoralis* и *v. jugularis* е: 8.8 срещу 2 и 3.3 срещу 2.5, съответно [285].

В друго проучване (РКП) авторите доказват, че при пациенти със затлъстяване (Индекс на телесна маса >28.4) катетеризацията на феморалната вена води до значимо по-висока колонизация на ДК, в сравнение с отчетената при поставяне на ДК в югуларната – 50.9 срещу 24.5 на 1000 катетър-дни (HR, 0.40; 95% CI, 0,23-0,69; p<0.001) [246].

Броят на нашите пациенти, при които беше катетеризирана *v. femoralis*, е малък (n=14), което не позволява категорично формулиране на извода, че този вид съдов достъп до централната венозна система корелира с повишен риск от ДК колонизация и симптоматични ДК инфекции.

Според повечето автори, CNS (главно *S. epidermidids*) са най-честите причинители на ДК инфекции при пациенти, провеждащи БЗТ, следвани в различни съотношения от някои Грам-отрицателни бактерии (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* и др.), *S. aureus* и *Candida* spp. [50, 177, 243, 361], което напълно корелира с находките от настоящата работа. Преобладаването на CNS като етиологични агенти насочва към предположението, че източници на ДК инфекция са ръцете на медицинския персонал и кожната флора на болния. Въпреки високия относителен дял на CNS инфекции, те са с по-добра прогноза и по-податливи на лечение, в сравнение с инфекциите, причинени от Грам-отрицателните микроорганизми и *S. aureus*, които

обичайно притежават проблемна резистентност към антимикробни лекарствени средства [12]. В наскоро проведено проспективно проучване, обхващащо пациенти на интермитентна диализа в Алжир (2014–2015 г.), CNS отстъпват първото място в общата етиологична структура единствено на *K. pneumoniae* (*K. pneumoniae* 26.5%, CNS 23.5% и *S. aureus* 23.5%), но са най-често изолираните патогени при локални ДК инфекции, както и в нашето изследване (41.6% срещу 33.3%, причинени от *K. pneumoniae*, и по 8.3% за няколко Грам-отрицателни агента – *A. baumannii*, *E. coli* и *Proteus mirabilis*) [285]. Това вероятно се дължи на неефективна процедура за дезинфекция на пункционното място и неуспешно елиминиране на коменсалната кожна микрофлора преди поставяне на ДК или по време на обработката му. ДК инфекциите на кръвта, дължащи се на CNS в алжирското проучване, показват почти идентична честота (13.6%) с установената в настоящото при генерализираните инфекции (10%). Тези резултати са сходни с докладвани по-рано от други автори [226, 320] и могат да бъдат обобщени като умерено висок относителен дял на CNS в етиологията на ДК-свързани бактериемия/сепсис.

Определянето на *A. baumannii* като водещ етиологичен агент в настоящото проучване (18.8% от локалните, 30% от генерализираните ДК инфекции и 80% от сепсисите, произхождащи от друго инфекциозно огнище) не е изненадващо с оглед на широкото разпространение на патогена в отделенията за интензивно лечение по света [116, 282] и в българските болници. През последните години нозокомиални инфекции, причинени от *A. baumannii* с множествена лекарствена резистентност, включително към карбапенеми, се установяват с около 90% честота в двете болници, чиито структурни звена са мониторираните от нас клиники [315]. Прави впечатление, че 30% от инфекциите на кръвта в дисертационния труд се асоциират с този патоген, а общо 70% от тях се дължат на Грам-отрицателни бактерии. За сравнение, в наскоро публикувано ретроспективно проучване върху ДК-свързаните инфекции на кръвта сред критично болни пациенти на ПБЗТ (n=1523) в Китай, се докладват 50.9% относителен дял на Грам-положителните бактериални патогени и 36.8% за Грам-отрицателните бактерии [65]. Най-разпространеният етиологичен агент е *S. aureus* (17.5%), а *A. baumannii* се доказва в едва 3.5% от случаите – сигнификантно по-ниско разпространение от

установеното от нас ($p<0.001$). *S. aureus* е най-честият причинител на ДК-свързани инфекции на кръвта в световен мащаб [105, 189, 226, 284, 285, 289, 320].

Всички епизоди на сепсис сред нашите пациенти на БЗТ, причинени от *A. baumannii*, завършиха летално, което корелира с докладваната висока смъртност при инфекции на кръвта, дължащи се на този критичен патоген. Авторите на проспективно мултицентърно проучване в Италия, обхващащо периода юни 2017 – юни 2018 г., съобщават 61.2% 14-дневна смъртност и 73.6% 30-дневна смъртност при CRAB бактериемия, като 85% от изследваната популация са пациенти в интензивни отделения. Освен това, 19.8% от загиналите имат анамнеза за ХБН, а 10.6% са провеждали ПБЗТ [282].

Както беше подробно обяснено в раздел „Резултати", за извършване на молекулярно-генетично епидемиологично типизиране на патогени с проблемна антибиотична резистентност беше избран *A. baumannii* заради високата честота на инфекциозните усложнения, дължащи се на него, определянето му от СЗО като един от MDR патогените с критичен приоритет [317] и предварителната информация за неговата водеща роля в етиологичната структура на ИСМО в КАИЛ на УМБАЛ „Александровска" през последните години. Проучването обхвана 23 изолата *A. baumannii*, етиологични агенти на инфекции на кръвта и VAP, развили се по време на интензивното лечение в клиниката на 21 пациенти на БЗТ.

Сравнителният анализ на антимикробната чувствителност на MDR-AB, изолирани в четири интензивни отделения на УМБАЛ „Александровска" през 2005–2011 г., и MDR/XDR-AB, изследвани в нашето проучване (2016–2018), показва статистически значим хронологичен спад ($p<0.001$) в чувствителността на по-новите изолати за няколко АМЛС: карбапенеми, включително imipenem и meropenem (30% срещу 0% чувствителни); TGC (77.1% срещу 30.4%); SXT (64.3% срещу 21.7%); и levofloxacin (17.1% срещу 0%) [314].

Всички изолати *A. baumannii* от пациентите, провели БЗТ в УМБАЛ "Александровска" през наблюдавания 2-годишен период (n=23), бяха подложени на епидемиологично типизиране чрез RAPD-PCR и UPGMA биоинформатичен анализ за

установяване на клонална свързаност. В научната общност най-често прилаганият критерий за клонална свързаност на типизираните изолати чрез RAPD-PCR е S_{AB} (коефициент на Dice) ≥70% [130]. В съответствие с този праг на коефициента на сходство, клъстерният анализ показа групиране на преобладаващата част от изолатите (21 от 23, 91.3%) в две главни клъстерни групи (CG-1 и CG-2), отнасящи се към общ клон (S_{AB}=74.8%) и само 2 изолата с уникални RAPD профили, които не попаднаха в образуваните групи.

Предходни епидемиологични проучвания на нозокомиалните инфекции, причинени от CRAB, в клиниките на УМБАЛ „Александровска" също показват циркулиране на клонално свързани щамове и наличие на ендемични клонове в болницата [314, 315]. В периода 2014–2016 г. са идентифицирани два големи и един малък клъстер, както и единични щамове без клъстерна принадлежност. Между щамовете от I и II клъстер степента на сходство е много висока (68%) и близка до критичния праг от 70%, което е дало основание да се приеме персистиране на ендемичен клон в болницата [315]. По-старо епидемиологично проучване на колектива, извършено сред OXA-23-продуциращи CRAB, изолирани от 2005 до 2011 г., също демонстрира клонално разпространение на проблемни нозокомиални *A. baumannii*, но по-голям брой ендемични клонове – три (77%, 61% и 96% сходство на щамовете, попаднали в тях), което може да се обясни с по-дългия мониториран период [314].

RAPD анализът е предпочитан молекулярно-генетичен метод за епидемиологично типизиране с редица предимства, който се използва често за изучаване на генетичното разнообразие на микроорганизмите [182]. Отличава се с голяма флексибилност, техническа простота, относително широка достъпност на апаратура и реагенти и бърз резултат. От деведесетте години на миналия век до наши дни, RAPD-PCR се прилага самостоятелно или в съчетание с други молекулярно-биологични техники за типизиране на изолати *A. baumannii* [83, 130]. Той е изключително полезен при установяване на взривове от вътреболнични инфекции, причинени от MDR-AB, които се констатират непрекъснато при ИСМО.

Въпреки безспорните предимства, докладвана е и липса на възпроизводимост на RAPD техниката, дължаща се на нейната висока чувствителност към вариациите на

използвани праймери и концентрация на ДНК, качеството на изолираната ДНК, типа на ДНК полимеразата и агарозната гел-електрофореза [331]. Преодоляването на тези проблеми е възможно чрез използване на стандартизирани концентрации на пречистена геномна ДНК и стандартизирани RAPD китове [178].

Общо 95.7% от MDR-AB, изолирани от пациенти на БЗТ със симптоматични ИСМО, бяха резистентни едновременно към трите антипсевдомонадни карбапенеми. Счита се, че резистентността към карбапенеми сама по себе си е достатъчно основание *A. baumannii* да се разглежда като високо резистентен и терапевтично проблемен патоген [175, 315]. Въз основа на *in vitro* чувствителността, най-често използваните АМЛС за лечение на CRAB инфекции включват: полимиксини, TGC и SAM. Приложението на други антибиотици, като SXT, аминогликозиди и rifampicin, е по-рядко и предимно в комбинирани схеми [11, 254].

Антимикробна терапия, базирана на полимиксини

Полимиксините (основно COL) се считат за последно средство на избор при лечение на инфекции, причинени от MDR-AB [53, 109]. Предполага се, че те осигуряват бърза проницаемост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии, като по този начин се дава възможност другите антибиотици да навлязат в микробната клетка. Използвани през 70-те години на миналия век, полимиксините са изоставени заради своята нефро- и невротоксичност, както и поради синтезирането на нови, по-нетоксични антибиотици. Понастоящем, в ерата на XDR- и PDR-“superbugs”, съществуват утвърдени индикации както за приложението им самостоятелно, така и като част от комбинирана терапия, като няма еднозначни доказателства за по-ниски нива на придобита резистентност към тях при един от двата вида терапевтична схема [95, 334].

Въпреки че се отчита тенденция към увеличаване на резистентността през последните години в световен мащаб, полимиксините остават едни от най-активните *in vitro* агенти срещу CRAB, демонстрирайки бърза, зависима от концентрацията бактерицидна активност [254]. Те притежават субоптимален фармакокинетичен/токсикодинамичен профил. Кинетичните проучвания при хора показват, че COL бавно постига ефективна концентрация в началото на инфекциозния

процес, като са нужни най-малко 2 дни до достигане на стационарни концентрации, без да се прилага начална натоварваща доза [117, 256]. Освен това, дори и при най-високите поносими дози, адекватна експозиция на лекарството не се постига при голяма част от критично болните пациенти с креатининов клирънс (CrCl) >80 ml/min [166, 229]. Също така, нефротоксичността на полимиксините стеснява тяхната терапевтична ширина [185, 257].

Невъзможността на полимиксините да осъществят безопасен фармакокинетичен/фармакодинамичен (PK/PD) профил при някои инфекции и възможното селектиране на резистентност по време на терапията са основните причини за колебанието на много клиницисти да използват монотерапия с COL при критично болни пациенти с нозокомиална пневмония, VAP или бактериемия.

Антимикробна терапия, базирана на sulbactam

Бета-лактамазният инхибитор sulbactam притежава вродена активност срещу видовете от род *Acinetobacter* поради селективния си афинитет към пеницилин-свързващите протеини на този организъм [333]. Поради тази причина, препаратът ampicillin-sulbactam (SAM) заема важно място в лечението на инфекции, причинени от *A. baumannii* с проблемна антибиотична резистентност, в това число CRAB, MDR-AB и дори PDR-AB (като част от комбинирани схеми).

Най-предсказуемият PK/PD индекс на антибактериалната активност на sulbactam срещу *A. baumannii* е времето, когато концентрацията на свободното лекарство е над минималната потискаща концентрация – MIC ($fT > MIC$). Фармакокинетиката на препарата е благоприятна за инфекции на долните дихателни пътища, тъй като достига в лигавичните секрети до 60% от постигнатите в серума концентрации [334]. Трябва да се има предвид, че високите концентрации на β-лактами могат да причинят невротоксичност.

За съжаление, голяма част от съвременните CRAB изолати показват високо ниво на устойчивост на sulbactam, което е свързано с доминиращата циркулация на OXA-23 карбапенемаза продуценти в географски райони с високо разпространение, като Китай например [353].

Антимикробна терапия, базирана на TGC

Глицилциклиновият антибиотик tigecycline (TGC) се използва широко при CRAB инфекции, обикновено като част от комбинираните схеми, но неговата ефикасност понастоящем остава спорна.

Основният недостатък на TGC е неговата неблагоприятна фармакокинетика в двете най-чести места на инфекция с *Acinetobacter*, кръвта и белите дробове. При стандартния режим на дозиране (първоначално 100 mg, последвано от 50 mg на всеки 12 часа), максималните стационарни концентрации в серума (0.72 mg/L) и респираторните секрети (0.37 mg/L) [27, 78] са недостатъчни за ерадикация на извънклетъчни бактерии, каквито са CRAB, като се имат предвид MIC на съвременните клинични изолати *A. baumannii*. Вероятността за постигане на целта (PTA) чрез приложение на стандартен дозов режим при MIC от 1 и 2 mg/L е съответно 72% и 11%, докато чрез удвояване на дозите до 100 mg на всеки 12 часа съответните стойности на PTA се покачват до 99% и 71% [233]. Тези оценки са в съответствие с наблюденията, показващи по-благоприятни клинични резултати от високи дози TGC при лечението на HAP/VAP [88, 263]. Ако се използва режим на високи дози на TGC, той трябва да се практикува внимателно, с периодично проследяване за токсичност, тъй като са съобщени случаи с намаляване концентрацията на плазмен фибриноген и тежка коагулопатия [63, 253, 280].

Антимикробна терапия, базирана на други АМЛС

Trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) също може да се използва в лечението на CRAB инфекции. В световен мащаб само малка част от тези изолати (<20%) са чувствителни на SXT и наличните клинични данни са ограничени [110, 265]. В настоящата работа бяха установени 21.7% чувствителни на SXT *A. baumannii*, изолирани от пациенти на БЗТ, което даде основание този антимикробен агент да се счита за един от възможните терапевтични опции при ИУТ.

Някои CRAB проявяват *in vitro* чувствителност към аминогликозиди – например 39.1% от проучените от нас бяха чувствителни на tobramycin. Предвид обширния клиничен опит с аминогликозиди и техните добре проучени PK/PD характеристики, е

разумно в случаите на чувствителност на CRAB изолати да се обмисли тяхната употреба вместо полимиксини, особено при ИУТ с или без бактериемия [254].

Нови АМЛС срещу CRAB

В края на 2019 г. US Food and Drug Administration одобри cefiderocol (Fetroja) като антибактериален агент за лечение на усложнени ИУТ при възрастни пациенти (над 18 години), причинени от Грам-отрицателни MDR-патогени, в това число и CRAB [187], при които не съществуват други терапевтични опции. Cefiderocol е нов цефалоспорин с катехол-съдържаща част, която се свързва със свободното желязо, след което антибиотикът се транспортира през външната мембрана от системата за транспорт на желязо на микроорганизма. Неговият MIC_{90} за *A. baumannii* е в диапазона 1–8 mg/L, с очевидно намалена активност срещу продуцентите на OXA-23 и OXA-40 карбапенемази от клас D [96].

Eravacycline (Xerava) е нов напълно синтетичен флуороциклин със задоволителна *in vitro* активност срещу карбапенем-резистентни патогени, включително CRAB. Установено е, че MIC на eravacycline са между 2 и 8 пъти по-ниски от MIC на TGC срещу CRAB ($MIC_{50/90}$ 1 и 2 mg/L, съответно) [199, 295]. За сравнение, тестването на антимикробната чувствителност към TGC на нашите изолати показа MIC_{50}=1.5 mg/L и MIC_{90}=16 mg/L. Интравенозният eravacycline е одобрен в няколко страни за лечение на усложнени ИАИ при възрастни пациенти [294].

В търсене на ефективни антибиотични схеми за лечение на CRAB – опитът на рандомизираните контролирани проучвания (РКП).

Няколко РКП са оценили терапевтичния потенциал на самостоятелно приложени агенти при CRAB инфекции. Ampicillin-sulbactam (SAM), в дози, вариращи от 6/3 g до 18/9 g на ден, е сравнен с полимиксини в дози в диапазона 5 MU – 9 MU и 0.4 MU – 1.5 MU дневно за COL и polymyxin B, съответно [35, 240, 360]. Две от тези проучвания показват превъзходство на SAM в сравнение с полимиксините по отношение на преживяемостта [240, 360], а едно проучване открива сходни терапевтични резултати между двата агента [35]. Вземайки предвид резултатите от проведеното наскоро проспективно проучване на *Makris* et al. [208], ние подкрепяме включването на SAM

сред първите терапевтични избори при CRAB инфекции на кръвта и респираторния тракт (HAP и VAP), при условие че етиологичният агент е чувствителен на този антибиотик, още повече че няма нефротоксичност и дори се прилага без корекция на дозировкта при пациенти с ниска степен на бъбречна дисфункция (CrCl >50–90 ml/min).

Наскоро проведено кохортно проучване извършва сравнение между TGC- и COL-базирана терапия на пневмония при критично болни пациенти, причинена от CRAB [67]. Осемдесет и четири пациенти са били третирани със стандартни дози TGC, от които 70 са получили монотерапия, а други 84 болни – с COL, дозиран 2.5–5 mg/kg, от които 73 на монотерапия. Резултатите сочат по-висока болнична смъртност сред лекуваните с TGC (60.7% *vs.* 44%, 95% CI 0.9% – 32.4%, $P = 0.04$). Трябва да се отбележи, че по-високата смъртност в тази група пациенти корелира с по-високи MIC на TGC (>2 mg/L). Въз основа на тези резултати, заедно с подобни наблюдения в друго проучване [64], считаме, че лекарите трябва да останат предпазливи при употребата на TGC, самостоятелно или в комбинация, срещу CRAB инфекции, особено когато изолатът има TGC MIC >2 mg/L [310]. По-ниска клинична ефективност на TGC е наблюдавана и сред 238 пациенти в критично състояние с доказана CRAB пневмония, лекувани с различни антибиотични режими [195]. По-специално, монотерапията с TGC е свързана с по-висока смъртност при болните на интензивно лечение в сравнение с монотерапията с COL. Освен това, TGC-базираната терапия корелира с по-висока смъртност спрямо комбинации от АМЛС, които не включват този антибиотик. Трябва да се отбележи обаче, че нито едно от гореспоменатите проучвания не използва високо дозиран TGC, който вероятно превъзхожда стандартното дозиране [88, 263]. Тези наблюдения са потвърдени и от системния обзор и мета-анализ, извършени от *Jung* et al., включващи критично болни с CRAB HAP/VAP, които са лекувани с 15 различни режима [161].

Полимиксините остават гръбнакът на терапевтичните схеми срещу CRAB инфекции. През последните години са проведени голям брой РКП, оценяващи ефикасността на полимиксин-съдържащи комбинации, сравнена с монотерапия с полимиксин срещу CRAB инфекции, при които са получени противоречиви резултати – някои изразяват предпочитание към комбинираните антибиотични схеми [29, 138, 271],

а други налагат полимиксин-базираната монотерапия [20, 162, 181, 357]. Едно от най-мащабните проучвания, включващо 250 пациенти с CRAB бактериемия, показва, че лечението с комбинации, включващи COL (n=214), в сравнение с монотерапия с COL (n=36), е свързано с по-ниска вътреболнична смъртност (52.2% срещу 72.2%), както и с по-висока микробиологична ерадикация (79.9 срещу 55.6%) [29]. Не са наблюдавани значителни разлики между конкретни комбинации на COL (COL + sulbactam, COL + карбапенем, COL + други антибиотици) по отношение на 14-дневната смъртност и клиничните или микробиологичните резултати.

Два съвременни системни обзора и мета-анализи са фокусирани върху въпроса дали COL в комбинация с други АМЛС е свързан с по-ниска смъртност в сравнение с приложението му самостоятелно [340, 364]. В мета-анализа на *Vardakas* et al. [340] не е установено предимство на комбинациите, включващи COL, над монотерапията с него, по отношение на общата преживяемост на пациентите. Докладвано е обаче такова предимство при лечението на инфекции на кръвта, когато високи дози COL (>6 MU) се съчетават с други антибиотици. От друга страна, *Zusman* et al. не откриват разлики в смъртността при сравнение на COL монотерапия и комбинирана COL терапия, приложени като терапевтично поведение при пациенти с HAP/VAP, причинени от CRAB [364].

В опит да сравнят ефикасността и безопасността на наличните към момента терапевтични опции за лечение на MDR-AB и XDR-AB инфекции, *Kengkla* et al. правят мета-анализ, базиран на 29 проучвания [171]. Нито един от обсъдените девет антибиотични режими не корелира със значително повишено ниво на клинично излекуване. Също така, не са наблюдавани разлики в смъртността. По отношение на микробиологичната ерадикация, обаче, COL-базираните комбинации кореспондират със значително по-високи нива на ерадикация в сравнение с монотерапията с COL, монотерапия с TGC или TGC в комбинация с други агенти. Установените несъответствия между микробиологична ерадикация и отчетени нива на смъртност сред проучените популации пациенти могат да се обяснят с факта, че микробиологичната ерадикация отразява лекарствения ефект по-директно от смъртността, която често се държи на причини, различни от CRAB инфекция сама по себе си.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОБУ е клиничен синдром, който усложнява хода на лечение и влошава клиничния изход при значителен брой хоспитализирани пациенти, в това число и болните в критично състояние. Множество клинични и фундаментални изследвания определят неговата патогенеза като сложна и неоднозначна. Съвременните научни доказателства промениха схващането за ОБУ – от синдром на единична органна недостатъчност в синдром, при който бъбреците играят активна роля в развитието на мултиорганната дисфункция. Нараства броят на критично болните с ОБУ, които развиват дисфункция на няколко други органа.

В тази връзка, екстракорпоралните техники за очистване на кръвта излизат от рамката на първоначалната концепция за лечение на дисфункцията на един орган (бъбреците) при тяхното въвеждане в медицината през 50$^{-те}$ години на миналия век. БЗТ се усъвършенства през последните две десетилетия. Налични са повече режими, всеки със своите достойнства в определени ситуации. Утвърден е стандартът за най-добра практика в създаването на временен съдов достъп. Съществува консенсус относно необходимостта от индивидуализиране и коригиране на дозата на пациента в съответствие с началните и еволюиращи цели на лечението.

Поставянето на ДК е неотлъчна част от провеждането на БЗТ, независимо от нейния вид и индивидуалните параметри при конкретния пациент. Контролът върху ДК-свързаните инфекции влияе върху изхода на основното заболяване, довело до ОБУ, при критично болни пациенти в отделенията за интензивна терапия. Типът на катетъра и процедурите по осигуряване на съдов достъп, особено мястото на въвеждане и поддръжката в реанимационни условия, се отразяват на качеството на БЗТ и вероятността за развитие на катетърна дисфункция. Хигиенните мероприятия са от първостепенно значение за ограничаване на риска от ДК-асоциирани инфекции. Други важни мерки в борбата с тях са: приложение на различни антибиотични и антисептични пълнежи за ДК, профилактична употреба на антибиотични превръзки, интраназална апликация на mupirocin за ерадикация на *Staphylococcus aureus*, както и различни по вид и естество филтърни устройства, които се свързват с катетрите.

В обобщение, детайлното познаване на клиничния проблем „ОБУ при критично болни пациенти” налага необходимостта от мултидисциплинарен подход, включващ: усъвършенстване на терапевтичните схеми и методи за БЗТ; анализ на рисковите фактори; подобряване на ранната диагностика на бъбречната дисфункция чрез въвеждане и валидиране на биологични маркери от ново поколение; задълбочено проучване на етиологията и епидемиологията на ДК-асоциираните инфекции чрез класически микробиологични и съвременни молекулярно-генетични техники; и разработване на нови стратегии за тяхната превенция и терапия.

8. ИЗВОДИ

1. Сред проучената представителна извадка от критично болни пациенти на БЗТ, преобладаващият медико-демографски профил е следният: мъжки пол (60%); напреднала възраст (52.7%); неоперирани с органна недостатъчност (54.5%), над половината от които с висок APACHE II сбор; висока смъртност (52.7%). Като водещи рискови фактори за развитие на тежката бъбречна дисфункция са определени: тъканно страдание (65.5%); тежко системно възпаление (30.9%) и ХБН в стадий, неизискващ БЗТ преди хоспитализацията (30.9%).
2. Медико-демографският профил на извадката от критично болни с риск от ОБУ е сходен по отношение на по пол и възраст (58% мъже и 47.5% напреднала възраст), но отличаващ се в клиничен аспект (57.5% пациенти, претърпели оперативно лечение, над половината от които с нисък APACHE II сбор). Най-честите придружаващи заболявания и ятрогенни въздействия с потенциал за развитие на ОБУ са: авансирал малигнен процес (72.5%); оперативна интервенция с голям обем и сложност (57.5%); и употреба на нефротоксични контрастни вещества (57.5%).
3. Плазменият PENK демонстрира качества на най-надежден биомаркер за самостоятелна употреба в ранната диагностика на ОБУ поради своята висока чувствителност (86% → 71%), висока специфичност (82%) и отлична прогностична способност (AUC=0.87 [95% CI: 0.65–1.0], p=0.0004), както при постъпване в интензивното отделение, така и 24 часа след започване на лечението.
4. Серумните CysC и NGAL, наред с безспорните си качества, проявяват и някои недостатъци, което им отрежда място в комбинирания диагностичен алгоритъм на ОБУ. CysC проявява висока чувствителност (86% → 100%), но ниска специфичност (55% → 52%), докато NGAL притежава реципрочни параметри (43% константна чувствителност и отлична специфичност, 100% → 91%).
5. Регистрираните механични усложнения, свързани с осигуряване на временен съдов достъп за провеждане на БЗТ, са със сравнително ниска честота, както следва: неволна артериална пункция (9.6%), ранно кървене (11.5%), хематом в пункционното място (15.4%) и малпозиция на ДК (1.9%).
6. При 24% от пациентите не е доказана ДК-свързана инфекция. При останалите са установени инфекции със следната честота: изолирана колонизация на катетъра –

32%, ранна локална инфекция в пункционното място – 20%, късна локална инфекция – 12%, ДК бактериемия – 6%, и ДК сепсис – 14%.

7. Съдовият достъп през *v. jugularis* по-рядко води до ДК-асоциирани инфекции в сравнение с *v. femoralis*. В 44.4% от достъпите през *v. femoralis dex.* е доказана генерализирана ДК инфекция, докато честотата на бактериемия и сепсис, общо при катетеризация на двата клона на *v. jugularis*, е едва 28.3%.
8. Основните тенденции, касаещи етиологията на ДК инфекциите, са: (1) Коагулаза-отрицателните стафилококи са водещи причинители на изолирана ДК колонизация (56.3%) и локална инфекция (25%), но съставляват едва 10% от генерализираните инфекции; (2) *Acinetobacter baumannii* е основен етиологичен причинител на симптоматични ДК инфекции – първо място при генерализираните (30%) и второ място при локалните (18.8%); (3) *Staphylococcus aureus* е по-често асоцииран с локални инфекции на пункционното място (18.8%), но по-рядко доказван от Грам-отрицателните бактерии като причинител на сепсиси и бактериемии (10%).
9. *A. baumannii*, определен като водещ етиологичен агент на симптоматичните ДК-свързани инфекции, е терапевтично проблемен – всички изолати са карбапенем-резистентни (CRAB) и демонстрират кръстосана лекарствена резистентност (73.9% разширена и 26.1% множествена).
10. При умерено тежки CRAB инфекции се предпочита монотерапия с покриващо антимикробно лекарствено средство (АМЛС), избрано в съответствие с чувствителността на изолата, локализацията на инфекцията и клиничния статус на пациента. При инфекции на кръвта за монотерапия са подходящи ampicillin-sulbactam (SAM) във висока доза или colistin (COL). При тежки CRAB инфекции се използва комбинация от две АМЛС с *in vitro* активност. Най-прилаганите терапевтични схеми са: аминогликозид или COL + висока доза SAM или висока доза tigecycline. Дозировките се коригират спрямо тежестта на бъбречна дисфункция.
11. Проучване върху молекулярната епидемиология на инфекциите, причинени от CRAB, при пациентите на БЗТ, показва персистиране на ендемичен клон (коефициент на сходство между изолатите 74.8%) в КАИЛ на УМБАЛ „Александровска”, което е предпоставка за взривове от вътреболнични инфекции.

9. СПРАВКА ЗА НАУЧНИТЕ ПРИНОСИ

Научни приноси с оригинален характер:

1. Проведено е първото за страната комплексно проучване върху клиничния проблем „ОБУ и обострено ХБЗ, нуждаещи се от БЗТ в интензивно отделение", включващо: анализ на медико-демографския профил и рисковите фактори сред представителна извадка пациенти; подобряване на ранната диагностика на бъбречната дисфункция чрез въвеждане на нови биологични маркери; задълбочено изследване на етиологията и епидемиологията на ДК-асоциираните инфекции и разработване на стратегии за тяхното лечение.
2. За първи път в България е използван биомаркер от ново поколение, плазмен проенкефалин 119-159, в ранната диагностика на ОБУ.
3. За първи път чрез RAPD-PCR е доказано персистиране на ендемичен клон, включващ проблемни изолати *Acinetobacter baumannii* от критично болни пациенти на БЗТ, в една от клиниките, което е предпоставка за взривове от вътреболнични инфекции.

Научни приноси с потвърдителен характер:

1. Потвърдено е мястото на серумните CysC и NGAL в комплексния диагностичен алгоритъм за ОБУ.
2. Доказана е ниската честота на механичните усложнения, свързани с осигуряване на временен съдов достъп за провеждане на БЗТ.
3. Потвърдено е, че съдовият достъп през *v. jugularis* по-рядко води до ДК-асоциирани инфекции в сравнение с *v. femoralis*.
4. Установена е водещата роля на коагулаза-отрицателните стафилококи, *A. baumannii* и *Staphylococcus aureus* в етиологичната структура на ДК-свързаните инфекции.

Научни приноси с приложен характер:

1. Разработен е протокол за проследяване на критично болни пациенти, провеждащи БЗТ в интензивно отделение, с приложна стойност при извършване на бъдещи проучвания върху този проблем.
2. В съответствие с получените резултати от антимикробната чувствителност и прегледа на актуални научни публикации са изготвени препоръки за лечение на карбапенем-резистентни *A. baumannii* инфекции при критично болни пациенти.

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. **Бакаливанов Л. (2014).** Методика за осъществяване на бъбречнозаместителна терапия в сърдечно-съдовата хирургия. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор", научна специалност „Анестезиология и интензивно лечение". Научен ръководител: проф. д-р Дора Танчева, дмн. МБАЛ Национална Кардиологична болница ЕАД, София, 2014 г., 156 стр.
2. **Дружество на анестезиолозите в България. (2014).** Национален консенсус за „Бъбречнозаместителна терапия" в комплекса на интензивно лечение. *Анестезиология и Интензивно Лечение*; 43 (1): 3-6.
3. **Кенаров П, Момчилова А, Аная Ф, Воинов В, Александров А, Цончев З, Даскалов М. (2014).** Терапевтична афереза с нанотехнологична мембрана при заболявания у човека. Том I. *Университетско издателство „Св. Климент Охридски"*, София, 155 стр.
4. **Кундурджиев А. (2019).** Кардиоренален синдром. *Екселсиор ООД*, София, 290 стр.
5. **Кънчева Л, Одисеева Е, Кържин Е, Пенчев К, Груда Е, Полякова Д, Петров Н. (2017).** Техники за очистване на кръвта и сепсис. *Анестезиология и Интензивно Лечение*; 46 (4): 6-10.
6. **Папазов В. (2019).** Постоянни и временни централни венозни катетри – приложение в хемодиализата и хематологията. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор", научна специалност „Анестезиология и интензивно лечение". Научни ръководители: проф. д-р Евгений Стефанов Възелов, дм и доц. д-р Йорданка Тодорова Ямакова, дм. Медицински университет – София, София, 2019 г., 175 стр.
7. **Паскалев Д. (1999).** Georg Haas и първата хемодиализа на човек (1924). *Социална медицина;* 7 (4): 39-41.
8. **Патев Е. (1979).** Изкуствен бъбрек. *Наука и техника за младежта*; бр. 6: 23-27.
9. **Петкова М, Антонов К, Паскалев Е. (2019).** Нови подходи за оценка на бъбречната функция при пациенти с хронични вирусни хепатити и различна степен на хронично бъбречно заболяване. *MEDINFO*; XIX (11): 46-49.
10. **Стойчев Р, Горанова Е, Мушеков В. (2002).** Усложнения при постоянен съдов достъп за хемодиализа. *Съдови заболявания*; 1 (1): 19-23.
11. **Стратева Т, Стоева Т, Савов Е, Мартева-Проевска Ю, Трифонова А, Стратев А, Велинов Ц, Митов И. (2017).** Карбапенем-нечувствителни нозокомиални изолати *Acinetobacter baumannii* с множествена лекарствена резистентност (2014-2016 г.): надзор на антимикробната устойчивост и препоръки за лечение. *Медицински преглед*; 53 (6): 27-36.
12. **Терзийски Д. (2008).** Инфекции, свързани с централни венозни катетри. Анализ на честота, причинители, рискови фактори и леталитет при критично болни. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор", научна специалност „Анестезиология и реаниматология", шифър 03.01.38. Научен ръководител: доц. д-р Николай Кирилов Петров, дм. Научен консултант по математика: доц. Красимира Проданова, д.мат.н. Специализиран Научен Съвет по хирургически заболявания при ВАК, София, 2008 г., 193 стр.
13. **Тодоров В, Досев Д. (1999).** Съдов достъп в хемодиализата. Плевен: ЕА АД, Плевен.

14. **Тодорова В. (2017).** Серумни и уринни биологични маркери при остро бъбречно увреждане. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор". Медицински университет – София, София, 2017 г., 174 стр.
15. **Христова Ж, Цачев К. (2013).** Нови структурни биомаркери за оценка на реналната функция и ранно диагностициране на остро бъбречно увреждане. *Медицински преглед*; 49 (4): 5-13.
16. **Abbink FC, Laarman CA, Braam KI, van Wijk JA, Kors WA, Bouman AA, Spreeuwenberg MD, Stoffel-Wagner B, Bökenkamp A. (2008).** Beta-trace protein is not superior to cystatin C for the estimation of GFR in patients receiving corticosteroids. *Clin Biochem*; 41 (4): 299-305.
17. **Agarwal AK, Haddad NJ, Vachharajani TJ, Asif A. (2019).** Innovations in Vascular Access for Hemodialysis. *Kidney Int*; 95 (5): 1053-1063.
18. **Albert C, Zapf A, Haase M, Röver C, Pickering JW, Albert A, Bellomo R, Breidthardt T, Camou F, Chen Z, Chocron S, Cruz D, de Geus HRH, Devarajan P, Di Somma S, Doi K, Endre ZH, Garcia-Alvarez M, Hjortrup PB, Hur M, Karaolanis G, Kavalci C, Kim H, Lentini P, Liebetrau C, Lipcsey M, Mårtensson J, Müller C, Nanas S, Nickolas TL, Pipili C, Ronco C, Rosa-Diez GJ, Ralib A, Soto K, Braun-Dullaeus RC, Heinz J, Haase-Fielitz A. (2020).** Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Clinical Laboratory Platforms for the Prediction of Acute Kidney Injury and the Associated Need for Dialysis Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*; 76 (6): 826-841.
19. **Allon M, Brouwer-Maier DJ, Abreo K, Baskin KM, Bregel K, Chand DH, Easom AM, Mermel L, Mokrzycki MH, Patel PR, Roy-Chaudhury P, Shenoy S , Valentini RP, Wasse H. (2018).** Recommended Clinical Trial End Points for Dialysis Catheters. *Clin J Am Soc Nephrol*; 13 (3): 494-500.
20. **Amat T, Gutiérrez-Pizarraya A, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Torre-Giménez Á, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Torre-Cisneros J. (2018).** The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*; 24 (6): 630-634.
21. **Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, Pietsch J, Grimm D. (2016).** LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) – A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*; 118 (1): 14-22.
22. **Andreev E, Koopman M, Arisz L. (1999).** A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? *J Intern Med*; 246 (3): 247-252.
23. **Arihan O, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J, Masyuk M, Lauten A, Schulze PC, Hoppe UC, Kelm M, Jung C. (2018).** Blood Urea Nitrogen (BUN) is independently associated with mortality in critically ill patients admitted to ICU. *PLoS One* 13 (1): e0191697.
24. **Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. (2008a).** Fluid Balance as a Biomarker: Impact of Fluid Overload on Outcome in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Crit Care*; 12 (4): 169.
25. **Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. (2008b).** Early Acute Kidney Injury and Sepsis: A Multicentre Evaluation. *Crit Care*; 12 (2): R47.

26. **Bahrainwala JZ, Leonberg-Yoo AK, Rudnick MR. (2017).** Use of Radiocontrast Agents in CKD and ESRD. *Semin Dial*; 30 (4): 290-304.
27. **Barbour A, Schmidt S, Ma B, Schiefelbein L, Rand KH, Burkhardt O, Derendorf H. (2009).** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Clin Pharmacokinet*; 48 (9): 575-584.
28. **Barton IK, Barton JA, Chesser AM. (1997).** Haemofiltration: how to do it. *Br J Hosp Med*; 57 (5): 188-193.
29. **Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, Alp E, Altay FA, Altin N, Arslan F, Aslan T, Bekiroglu N, Cesur S, Celik AD, Dogan M, Durdu B, Duygu F, Engin A, Engin DO, Gonen I, Guclu E, Guven T, Hatipoglu CA, Hosoglu S, Karahocagil MK, Kilic AU, Ormen B, Ozdemir D, Ozer S, Oztoprak N, Sezak N, Turhan V, Turker N, Yilmaz H. (2014).** Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 33 (8): 1311-1322.
30. **Bell T, O'Grady NP. (2017).** Prevention of central line-associated blood-stream infections. *Infect Dis Clin North Am*; 31 (3): 551-559.
31. **Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. (2004a).** Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*; 30 (1): 33-37.
32. **Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. (2012).** Acute Kidney Injury. *Lancet*; 380 (9843): 756-766.
33. **Bellomo R, Mårtensson J, Lo S, Kaukonen KM, Cass A, Gallagher M; RENAL study investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Clinical Trials Group. (2016).** Femoral Access and Delivery of Continuous Renal Replacement Therapy Dose. *Blood Purif*; 41 (1-3): 11-17.
34. **Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. (2004b).** 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 Group. *Crit Care*; 8 (4): R204-12.
35. **Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. (2008).** Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*; 56 (6): 432-436.
36. **Beunders R, Struck J, Wu AHB, Zarbock A, Di Somma S, Mehta RL, Koyner JL, Nadim MK, Maisel AS, Murray PT, Neath SX, Jaffe A, Pickkers P. (2017).** Proenkephalin (PENK) as a Novel Biomarker for Kidney Function. *J Appl Lab Med*; 2 (3): 400-412.
37. **Beunders R, van Groenendael R, Leijte GP, Kox M, Pickkers P. (2020).** Proenkephalin Compared to Conventional Methods to Assess Kidney Function in Critically Ill Sepsis Patients. *Shock*; 54 (3): 308-314.
38. **Björkander M, Bentzer P, Schött U, Broman ME, Kander T. (2018).** Mechanical complications of central venous catheter insertions: A retrospective multicenter study of incidence and risks. *Acta Anaesthesiol Scand*; 63 (1): 61-68.
39. **Bjornson HS, Colley R, Bower RH, Duty VP, Schwartz-Fulton JT, Fischer JE. (1982).** Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery*; 92 (4): 720-727.

40. **Bjornsson TD. (1979).** Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin Pharmacokinet*; 4 (3): 200-222.

41. **Blot F, Schmidt E, Nitenberg F, Tancrède C, Leclercq B, Laplanche A, Andremont A. (1998).** Earlier positivity of central venous versus peripheral bood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol*; 36 (1): 105-109.

42. **Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. (1998).** Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*; 12 (2): 125-129.

43. **Bonomini M. (2017).** Proteomics and Protein Adsorption on Hemodialysis Membranes. *Proteomics Clin Appl*; 11 (11-12), doi: 10.1002/prca.201700112.

44. **Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, Liang X, Fu P, Liu ZH, Mehta RL. (2015).** A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*; 10 (8): 1324-1331.

45. **Bowry SK. (2011).** Membrane requirements for high-flux and convective therapies. *Contrib Nephrol*; 175: 57-68.

46. **Breidthardt T, Jaeger C, Christ A, Klima T, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Struck J, Bergmann A, Hartmann O, Kalbermatter S, Marenzi G, Mueller C. (2018).** Proenkephalin for the early detection of acute kidney injury in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*; 48 (10): e12999.

47. **Breidthardt T, Sabti Z, Ziller R, Rassouli F, Twerenbold R, Kozhuharov N, Gayat E, Shrestha S, Barata S, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Mueller C. (2017).** Diagnostic and prognostic value of cystatin C in acute heart failure. *Clin Biochem*; 50 (18): 1007-1013.

48. **Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ, Scribner BH. (1999).** Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. 1966. *J Am Soc Nephrol*; 10 (1): 193-199.

49. **Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J. (1999).** Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis*; 34 (3): 486-492.

50. **Buetti N, Ruckly S, Lucet JC, Mimoz O, Souweine B, Timsit JF. (2019).** Short-term dialysis catheter versus central venous catheter infections in ICU patients: a post hoc analysis of individual data of 4 multi-centric randomized trials. *Intensive Care Med*; 45 (12): 1774-1782.

51. **Cai A, Qi S, Su Z, Yang Y, Shen H, Wang T, Dai Y. (2017).** Method Comparison and Bias Estimation of Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine (Cr), and Uric Acid (UA) Measurements between Two Analytical Methods. *Clin Lab*; 63 (1): 73-77.

52. **Cai L, Rubin J, Han E, Venge P, Xu S. (2010).** The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5 (12): 2229-2235.

53. **Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. (2012).** Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*; 67 (7): 1607-1615.

54. **Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Bellato V, Ferraris S, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L, Masson S; ALBIOS Study Investigators. (2018).** Circulating

Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock. *Clin Chem*; 64 (9): 1361-1369.

55. **Canaud B, Chénine L, Leray-Moraguès H, Patrier L, Rodriguez A, Gontier-Picard A, Moréna M. (2017).** Online hemodiafiltration: Practical aspects, safety and efficacy. *Nephrol Ther*; 13 (3): 189-201.
56. **Canaud B, Leray-Moragues H, Leblanc M, Klouche K, Vela C, Béraud JJ. (1998).** Temporary vascular access for extracorporeal renal replacement therapies in acute renal failure patients. *Kidney Int Suppl*; 66 (S1): 42-50.
57. **Carmichael P, Carmichael AR. (2003).** Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg*; 73 (3): 144-153.
58. **Cerda J, Ronco C. (2013).** Choosing renal replacement therapy in acute kidney injury: technical and clinical considerations. In: Renal and Metabolic Disorders, Kellum JA, Cerda J (Eds), *Oxford University Press*, Pittsburgh: 77-90.
59. **Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. (2011).** The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*; 79 (12): 1361-1369.
60. **Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, Bittleman D, Cruz D, Endre Z, Fitzgerald RL, Forni L, Kane-Gill SL, Hoste E, Koyner J, Liu KD, Macedo E, Mehta R, Murray P, Nadim M, Ostermann M, Palevsky PM, Pannu N, Rosner M, Wald R, Zarbock A, Ronco C, Kellum JA; Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. (2017).** Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*; 13 (4): 241-257.
61. **Chawla LS, Kimmel PL. (2012).** Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int*; 82 (5): 516-524.
62. **Chen CT, Chang LY, Chuang CW, Wang SC, Kao MC, Tzeng IS, Kuo KL, Wu CC, Tsai PS, Huang CJ. (2020).** Optimal measuring timing of cystatin C for early detection of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Toxicol Lett*; 318: 65-73.
63. **Chen Z, Shi X. (2018).** Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Medicine (Baltimore)*; 97 (38): e12467.
64. **Cheng A, Chuang YC, Sun HY, Sheng WH, Yang CJ, Liao CH, Hsueh PR, Yang JL, Shen NJ, Wang JT, Hung CC, Chen YC, Chang SC. (2015).** Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A multicenter prospective observational study. *Crit Care Med*; 43 (6): 1194-1204.
65. **Cheng S, Xu S, Guo J, He Q, Li A, Huang L, Liu Z, Li S. (2019).** Risk Factors of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infection for Continuous Renal Replacement Therapy in Kidney Intensive Care Unit Patients. *Blood Purif*; 48 (2): 175-182.
66. **Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. (2011).** Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*; 22 (4): 399-406.
67. **Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, Sun HY, Wang JT, Chen YC, Chang SC. (2014).** Effectiveness of tigecycline-based versus colistin- based therapy for treatment of pneumonia

caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis*; 14: 102.

68. **Clark EG, Barsuk JH. (2014).** Temporary hemodialysis catheters: recent advances. *Kidney Int*; 86 (5): 888-895.
69. **Clark TW, Jacobs D, Charles HW, Kovacs S, Aquino T, Erinjeri J, Benstein JA. (2009).** Comparison of heparin-coated and conventional split-tip hemodialysis catheters. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 32 (4): 703-706.
70. **Clark WR, Ferrari F, La Manna G, Ronco C. (2017).** Extracorporeal Sorbent Technologies: Basic Concepts and Clinical Application. *Contrib Nephrol* 190: 43-57.
71. Claure-Del Granado R, Macedo E. (2018). Indications and timing of renal replacement therapy. *Gac Med Mex*; 154 (Supp 1): S15-S21.
72. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2018).** *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 28th ed. CLSI supplement M100 (ISBN 1-56238-838-X [Print]; ISBN 1-56238-839-8 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute; Wayne, Pennsylvania, USA, 2018.
73. **Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. (2012).** Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*; 81: 442-448.
74. **Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. (2008).** Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*; 73 (9): 1008-1016.
75. **Coello R, Charlett A, Ward V, Wilson J, Pearson A, Sedgwick J, Borriello P. (2003).** Device-related sources of bacteraemia in English hospitals – opportunities for the prevention of hospital-acquired bacteraemia. *J Hosp Infect*; 53 (1): 46-57.
76. **Colussi G, Frattini G. (2007).** Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: "predilution" vs. "postdilution" reinfusion. *Hemodial Int*; 11 (1): 76-85.
77. **Comerlato PH, Rebelatto TF, Santiago de Almeida FA, Klein LB, Boniatti MM, Schaan BD, Rados DV. (2017).** Complications of central venous catheter insertion in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras (1992)*; 63 (7): 613-620.
78. **Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG, Zurlinden E. (2005).** Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*; 25 (6): 523-529.
79. **Cook AM, Hatton-Kolpek J. (2019).** Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy*; 39 (3): 346-354.
80. **Cruz DN, Bagshaw SM, Maisel A, Lewington A, Thadhani R, Chakravarthi R, Murray PT, Mehta RL, Chawla LS. (2013).** Use of biomarkers to assess prognosis and guide management of patients with acute kidney injury. *Contrib Nephrol*; 182 (1): 45-64.
81. **Cruz DN, Perazella MA, Ronco C. (2008).** The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Int J Artif Organs*; 31 (6): 515-524.
82. **Danzig LE, Short LJ, Collins K, Mahoney M, Sepe S, Bland L, Jarvis WR. (1995).** Bloodstream infections associated with a needleless intravenous infusion system in patients receiving home infusion therapy. *JAMA*; 273 (23): 1862-1864.

83. D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P; GRAB, Ballardini M, Bartolini S, Bordi E, Di Stefano A, Galiè M, Minniti R, Meledandri M, Pacciani L, Parisi G, Prignano G, Santini C, Valmarin M, Venditti M, Ziantoni S. (2009). Epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* related to European clonal types I and II in Rome (Italy). *Clin Microbiol Infect*; 15 (4): 347-357.

84. Darjane C, Coscas R, Boulitrop C, Javerliat I, Vilaine E, Goeau-Brissonniere O, Coggia M, Massy ZA. (2017). Acite Kidney Injury after Open Repair of Intact Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vas Surg*; 39: 294-300.

85. Davies JG, Kingswood JC, Sharpstone P, Street MK. (1995). Drug removal in continuous haemofiltration and haemodialysis. *Br J Hosp Med*; 54 (10): 524-528.

86. De Corte W, Dhondt A, Vanholder R, De Waele J, Decruyenaere J, Sergoyne V, Vanhalst J, Claus S, Hoste EA. (2016). Long-term outcome in ICU patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: A prospective cohort study. *Crit Care*; 20 (1): 256.

87. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL. (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*; 183 (7): 907-914.

88. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, Spanu T, Tumbarello M, Antonelli M. (2014). High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care*; 18 (3): R90.

89. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. (2003). Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem*; 49 (9): 1558-1559.

90. Deng Y, Ma J, Hou Y, Zhou D, Hou T, Li J, Liang S, Tan N, Chen C. (2020). Combining Serum Cystatin C and Urinary N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase Improves the Precision for Acute Kidney Injury Diagnosis after Resection of Intracranial Space-Occupying Lesions. *Kidney Blood Press Res*; 45 (1): 142-156.

91. Denning GM, Ackermann LW, Barna TJ, Armstrong JG, Stoll LL, Weintraub NL, Dickson EW. (2008). Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in non-neuronal tissues. *Peptides*; 29 (1): 83-92.

92. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. (2007). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*; 11 (6): R127.

93. Devarajan P. (2010). Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*; 15 (4): 419-28.

94. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. (2002). Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*; 40 (2): 221-226.

95. Dickstein Y, Lellouche J, Schwartz D, Nutman A, Rakovitsky N, Dishon Benattar Y, Altunin S, Bernardo M, Iossa D, Durante-Mangoni E, Antoniadou A, Skiada A, Deliolanis I, Daikos GL, Daitch V, Yahav D, Leibovici L, Rognås V, Friberg LE, Mouton JW, Paul M, Carmeli Y; AIDA study group. (2019). Colistin Resistance Development Following Colistin-Meropenem Combination Therapy vs. Colistin Monotherapy in Patients with Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Clin Infect Dis*: ciz1146.

96. **Dobias J, Dénervaud-Tendon V, Poirel L, Nordmann P. (2017).** Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 36 (12): 2319-2327.
97. **Doi K. (2016).** Role of kidney injury in sepsis. *J Intensive Care*; 4: Art. No 17.
98. **Donato LJ, Meeusen JW, Lieske JC, Bergmann D, Sparwaßer A, Jaffe AS. (2018).** Analytical performance of an immunoassay to measure proenkephalin. *Clin Biochem*; 58: 72-77.
99. **Edwardson S, Cairns C. (2019).** Nosocomial infections in the ICU. *Anaesth Intensive Care Med*; 20 (1): 14-18.
100. **Eknoyan G. (2009).** The Wonderful Apparatus of John Jacob Abel Called the "Artificial Kidney". *Semin Dial*; 22 (3): 287-296.
101. **Elliott TS, Moss HA, Tebbs SE, Wilson IC, Bonser RS, Graham TR, Burke LP, Faroqui MH. (1997).** Novel approach to investigate a source of microbial contamination of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 16 (3): 210-213.
102. **Elliott TS. (1988).** Intravascular-device infections. *J Med Microbiol*; 27 (3): 161-167.
103. **Elliott TS. (2000).** Intravascular catheter-related sepsis – novel methods of prevention. *Intensive Care Med*; 26 (Suppl. 1): S45-S50.
104. **Eloot S, Schepers E, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, van Biesen W, Verbeke F, Glorieux G, Choukroun G, Massy Z, Vanholder R. (2011).** Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*; 6 (6): 1266-1273.
105. **Engemann JJ, Friedman JY, Reed SD, Griffiths RI, Szczech LA, Kaye KS, Stryjewski ME, Reller LB, Schulman KA, Corey GR, Fowler VG Jr. (2005).** Clinical outcomes and costs due to *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving long-term hemodialysis. *Clin Infect Dis*; 36 (5): 592-598.
106. **Ernst A, Köhrle J, Bergmann A. (2006).** Proenkephalin A 119-159, a stable proenkephalin A precursor fragment identified in human circulation. *Peptides*; 27 (7): 1835-1840.
107. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2020).** Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. Possible access via internet http://www.eucast.org
108. **Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. (2017).** Haemolytic Uraemic Syndrome. *Lancet*; 390 (10095): 681-696.
109. **Falagas ME, Kasiakou SK. (2005).** Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*; 40 (9): 1333-1341.
110. **Falagas ME, Vardakas KZ, Roussos NS. (2015).** Trimethoprim/sulfamethoxazole for Acinetobacter spp.: A review of current microbiological and clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents*; 46 (3): 231-241.
111. **Ferguson MA, Waikar SS. (2012).** Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem*; 58 (4): 680-689.
112. **Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. (2015).** Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 24 (3): 295-300.

113. **Ferrara G, Edul V, Eguillor J, Buscetti M, Canales H, Lattanzio B, Gatti L, Ince C, Dubin A. (2019).** Effects of Fluid and Norepinephrine Resuscitation in a Sheep Model of Endotoxin Shock and Acute Kidney Injury. *J Appl Physiol*; 127 (3): 788-797.
114. **Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A. (2004).** Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestrating iron. *Nature*; 432 (7019): 917-921.
115. **Fortún Abete J, Asensio Vegas A, Pérez Molina JA, Navas Elorza E, Cobo Reinoso J, Guerrero Espejo A. (2000).** The risk factors associated with colonization and bacteremia in non-tunnelled central venous catheters. *Rev Clin Esp*; 200 (3): 126-132.
116. **Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Díaz-Martín A, Cisneros-Herreros JM, Cano ME, Gato E, Ruiz de Alegría C, Fernández-Cuenca F, Vila J, Martínez-Martínez L, Tomás-Carmona MD, Pascual Á, Bou G, Pachón-Diaz J, Rodríguez-Baño J. (2016).** *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: Molecular epidemiology, clinical features and predictors of mortality. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 34 (9): 551-558.
117. **Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest A, Nation RL. (2011).** Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 55 (7): 3284-3294.
118. **Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT. (2016).** The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2016. 46th Edition, Publisher: Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, VA, USA.
119. **Girardot T, Monard C, Rimmele T. (2018).** Dialysis catheters in the ICU: selection, insertion and maintenance. *Curr Opin Crit Care*; 24 (6): 469-475.
120. **Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, Alexander CM, O'Neill EA, Engel S, Williams-Herman DE, Katz L. (2012).** Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*; 29 (5): 614-621.
121. **Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, Muder RR. (1998).** Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 19 (11): 842-845.
122. **Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. (2002).** The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*; 10 (5): 1033-1043.
123. **Golestaneh L, Mokrzycki MH. (2018).** Prevention of hemodialysis catheter infections: Ointments, dressings, locks, and catheter hub devices. *Hemodial Int*; 22 (S2): S75-S82.
124. **Gordon NC, Wareham DW. (2009).** A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tygecycline. *J Antimicrob Chemother*; 63 (4): 775-780.
125. **Gouge SF, Moore J, Atkins F, Hirszel P. (1991).** Radiocontrast removal by dialysis membranes. *Blood Purif*; 9 (4): 182-187.
126. **Granado RC, Macedo E. (2018).** Indications and timing of renal replacement therapy. *Gac Med Mex*; 154 (Supp 1): S15-S21.
127. **Granado RC, Mehta RL. (2016).** Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol*; 17 (1): 109.

128. **Grossman A, Besser GM, Milles JJ, Baylis PH. (1980).** Inhibition of vasopressin release in man by an opiate peptide. *Lancet*; 2 (8204): 1108-1110.

129. **Grossman A, Clement-Jones V. (1983).** Opiate receptors: enkephalins and endorphins. *Clin Endocrinol Metab*; 12 (1): 31-56.

130. **Grundmann HJ, Towner KJ, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Maher M, Seifert H, Vaneechoutte M. (1997).** Multicenter study using standardized protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based fingerprinting of *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol*; 35 (12): 3071-3077.

131. **Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. (2009).** 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*; 54 (6): 1012-1024.

132. **Hammel HT, Schlegel WM. (2005).** Osmosis and solute-solvent drag: fluid transport and fluid exchange in animals and plants. *Cell Biochem Biophys*; 42 (3): 277-345.

133. **Hartman SJF, Zwiers AJM, van de Water NEC, van Rosmalen J, Struck J, Schulte J, Hartmann O, Pickkers P, Beunders R, Tibboel D, Schreuder MF, de Wildt SN. (2020).** Proenkephalin as a new biomarker for pediatric acute kidney injury - reference values and performance in children under one year of age. *Clin Chem Lab Med*; 58 (11): 1911-1919.

134. **Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, Wilson APR. (2018).** Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother*; 73 (suppl_3): iii2-iii78.

135. **Heaney D, Kupor LR, Noon GP, Suki WN. (1977).** Bilateral renal artery stenosis causing acute oliguric renal failure. Report of a case corrected by renovascular surgery. *Arch Surg*; 112 (5): 641-643.

136. **Henderson LW, Besarab A, Michael A, Bluemle LW. (2004).** Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial* Int; 8 (1): 10-18.

137. **Henderson LW. (1996).** Biophysics of ultrafiltration and hemofiltration. In: Replacement of Renal Function by Dialysis, Jacob C (Ed), *Kluwer Academic Publishers*, Dordecht: 114-118.

138. **Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Ruiz J, Yagüe G. (2012).** Multidrug and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Factors associated with mortality. *Med Clin (Barc)*; 138 (15): 650-655.

139. **Hertzberg D, Sartipy U, Holzmann MJ. (2015).** Type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*; 170 (5): 895-902.

140. **Higgins PG, Wisplinghoff H, Krut O, Seifert H. (2007).** A PCR-based method to differentiate between *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomic species 13TU. *Clin Microbiol Infect*; 13 (12): 1199-1201.

141. **Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, Gill K, Walker S, MacDonald K, Hiebert BM, Arora RC, Rigatto C. (2015).** Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*; 66 (6): 993-1005.

142. **Hollinger A, Wittebole X, François B, Pickkers P, Antonelli M, Gayat E, Chousterman BG, Lascarrou JB, Dugernier T, di Somma S, Struck J, Bergmann A, Beishuizen A, Constantin JM, Damoisel C, Deye N, Gaudry S, Huberlant V, Marx G, Mercier E, Oueslati H, Hartmann O, Sonneville R, Laterre PR, Mebazaa A, Legrand M. (2018).** Proenkephalin A 119-159 (Penkid) Is an Early Biomarker of Septic Acute Kidney Injury: The Kidney in Sepsis and Septic Shock (Kid-SSS) Study. *Kidney Int Rep*; 3 (6): 1424-1433.

143. **Hošková L, Franekova J, Málek I, Kautzner J, Szárszoi O, Jabor A, Pinďák M, Viklický O, Melenovský V. (2016).** Comparison of Cystatin C and NGAL in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury After Heart Transplantation. *Ann Transplant*; 21: 329-245.

144. **Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, de Bacquer D, Kellum JA. (2006).** RIFLE Criteria for Acute Kidney Injury Are Associated With Hospital Mortality in Critically Ill Patients: A Cohort Analysis. *Crit Care*; 10 (3): R73.

145. **Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. (2015).** Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med; 41 (8): 1411-1423.

146. **House AA, Ronco C. (2008).** Extracorporeal blood purification in sepsis and sepsis-related acute kidney injury. *Blood Purif*; 26 (1): 30-35.

147. **Hsu CY, McCullough CE, Fan D, Ordonez JD, Cherow GM, Go AS. (2007).** Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*; 72 (2): 208-212.

148. **Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. (2013).** Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*; 24 (1): 37-42.

149. **Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. (2016).** Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 30 (1): 82-89.

150. **Hu Y, Liu H, Du L, Wan J, Li X. (2017).** Serum Cystatin C Predicts AKI and the Prognosis of Patients in Coronary Care Unit: a Prospective, Observational Study. *Kidney Blood Press Res*; 42 (6): 961-973.

151. **Huang YC, Huang JC, Chen SC, Chang JM, Chen HC. (2013).** Lethal cardiac arrhythmia during central venous catheterization in a uremic patient: a case report and review of the literature. *Hemodial Int*; 17 (4): 644-648.

152. **Huo X**, **Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X, Ma X, Peng J, Sun H, Liu K. (2019).** Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity *via* inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B*; 9 (5): 986-996.

153. **Huriaux L, Costille P, Quintard H, Journois D, Kellum JA, Rimmelé T. (2017).** Haemodialysis catheters in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*; 36 (5): 313-319.

154. **Imataki O, Shimatani M, Ohue Y, Uemura M. (2019).** Effect of ultrasound-guided central venous catheter insertion on the incidence of catheter-related bloodstream infections and mechanical complications. *BMC Infect Dis*; 19 (1): 857.

155. **Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS, CKD-EPI Investigators. (2012).** Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*; 367 (1): 20-29.

156. **Ives C, Moe D, Inaba K, Branco BC, Lam L, Talving P, Bass M, Demetriades D. (2012).** Ten years of mechanical complications of central venous catheterization in trauma patients. *Am Surg*; 78 (5): 545-549.

157. **Jain G, Allon M, Saddekni S, Barker JF, Maya ID. (2009).** Does heparin coating improve patency or reduce infection of tunneled dialysis catheters? *Clin J Am Soc Nephrol*; 4 (11): 1787-1790.

158. **James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, de Jong P, Gansevoort RT, Levey AS, Warnock DG, Sarnak MJ; CKD Prognosis Consortium. (2015).** A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension with Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*; 66 (4): 602-612.

159. **Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. (2003).** Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo and hyperthyroidism. *Clin Chem*; 49 (4): 680-681.

160. **Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, Kellum JA. (2017).** Drug-associated acute kidney injury: who`s at risk? *Pediatr Nephrol*; 32 (1): 59-69.

161. **Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, Lee JI. (2017).** Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care*; 21 (1): 319.

162. **Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M. (2014).** Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection*; 42 (1): 37-42.

163. **Kander T, Frigyesi A, Kjeldsen-Kragh J, Karlsson H, Rolander F, Schött U. (2013).** Bleeding complications after central line insertions: relevance of pre-procedure coagulation tests and institutional transfusion policy. *Acta Anaesthesiol Scand*; 57 (5): 573-579.

164. **Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. (2015).** Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*; 65 (6): 860-869.

165. **Kaplan AA. (2013).** Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher*; 28 (1): 3-10.

166. **Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K, Ioannidis K, Tsagkari V, Galani L, Kostakou E, Baziaka F, Paskalis C, Koutsoukou A, Giamarellou H. (2015).** Colistin Population Pharmacokinetics after Application of a Loading Dose of 9 MU Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 59 (12): 7240-7248.

167. **Karakitsos D, Labropoulos N, de Groot E, Patrianakos AP, Kouraklis G, Poularas J, Samonis G, Tsoutsos DA, Konstadoulakis MM, Karabinis A. (2006).** Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care*; 10 (6): R162.

168. Karawajczyk M, Ramklint M, Larsson A. (2008). Reduced cystatin C-estimated GFR and increased creatinine-estimated GFR in comparison with iohexol-estimated GFR in a hyperthyroid patient: a case report. *J Med Case Rep;* 28 (2): 66.

169. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*; 365 (9455): 217-223.

170. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. (2016). Continuous Renal Replacement Therapy. *Oxford University Press*, New York, doi: 10.1093/med/9780190225537.001.0001

171. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. (2018). Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*; 73 (1): 22-32.

172. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter, Suppl*; 2 (1): 19-22.

173. Kim H, Han S. (2002). Therapeutic approach to hyperkalemia. *Nephron*; 92 (Supp 1): 33-40.

174. Kim H, Hur M, Lee S, Marino R, Magrini L, Cardelli P, Struck J, Bergmann A, Hartmann O, Di Somma S; GREAT Network. (2017). Proenkephalin, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Estimated Glomerular Filtration Rates in Patients with Sepsis. *Ann Lab Med*; 37 (5): 388-397.

175. Kluytmans-Vandenbergh MFQ, Kluytmans JAJW, Voss A. (2005). Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection*; 33 (5-6): 309-313.

176. Knaus W, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*; 13: 818-829.

177. Knežević V, Durdević-Mirković T, Božić D, Stražmešter-Majstorović G, Mitić I, Gvozdenović L. (2018). Risk factors for catheter-related infections in patients on hemodialysis. *Vojnosanitetski pregled*; 75 (2): 159-166.

178. Koeleman JG, Stoof J, Biesmans DJ, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. (1998). Comparison of amplified ribosomal DNA restriction analysis, random amplified polymorphic DNA analysis, and amplified fragment length polymorphism fingerprinting for identification of *Acinetobacter* genomic species and typing of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*; 36 (9): 2522-2529.

179. Kovacevich DS, Faubion WC, Bender JM, Schaberg DR, Wesley JR. (1986). Association of parenteral nutrition catheter sepsis with urinary tract infections. *J Parenter Enteral Nutr*; 10 (6): 639-641.

180. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. (1977). Arterio-venous hemofiltration: a new simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Woeschr*; 55 (22): 1121-1122.

181. Ku K, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Wang Y, Bhargava A, Campbell M, Khandker N, Lephart PR, Chopra T, Hayakawa K, Martin ET, Abreu-Lanfranco O, Dhar S, Kaye KS, Marchaim D. (2012). Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Am J Infect Control*; 40 (10): 983-987.

182. Kumar NS, Gurusubramanian G. (2011). Random amplified polymorphic DNA (RAPD) markers and its applications. *Sci Vis*; 11 (3): 116-124.

183. Kusminsky RE. (2007). Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg*; 204 (4): 681-696.

184. Lane R. D. (1985). A short-duration polyethylene glycol fusion technique for increasing production of monoclonal antibody-secreting hybridomas. *J Immunol Methods*; 81 (2): 223-228.

185. LaPlante K, Cusumano J, Tillotson G. (2018). Colistin for treatment of multidrug-resistant infections. *Lancet Infect Dis*; 18(11): 1174-1175.

186. Lathey RK, Jackson RE, Bodenham A, Harper D, Patle V. (2017). A multicentre snapshot study of the incidence of serious procedural complications secondary to central venous catheterisation. *Anaesthesia*; 72 (3): 328-334.

187. Lee YR, Yeo S. (2020). Cefiderocol, a new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant pathogens: preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety. *Clin Drug Investig*; 40 (10): 901-913.

188. Lehman LW, Saeed M, Moody G, Mark R. (2010). Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients. *Comput Cardiol*; 37: 1095-8.

189. Lemaire X, Morena M, Leray-Moragués H, Henriet-Viprey D, Chenine L, Defez-Fougeron C, Canaud B. (2009). Analysis of risk factors for catheter-related bacteremia in 2000 permanent dual catheters for hemodialysis. *Blood Purif*; 28 (1): 21-28.

190. Lenhard JR, Smith NM, Bulman ZP, Tao X, Thamlikitkul V, Shin BS, Nation RL, Li J, Bulitta JB, Tsuji BT. (2017). High-Dose Ampicillin-sulbactam combinations combat polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii* in a hollow-fiber infection model. *Antimicrob Agents Chemother*; 61(3): e01268-16.

191. Lesseva M. (1998). Central venous catheter-related bacteremia in burn patients. *Scand J Infect Dis*; 30 (6): 585-589.

192. Levey AS, Becker C, Inker LA. (2015). Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*; 313 (8): 837-846.

193. Levey AS, James MT. (2017). Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*; 167 (9): ITC66-ITC80.

194. Levy J, Brown E, Lawrence A. (2016). Oxford Handbook of Dialysis. *Oxford University Press*, New York, doi: 10.1093/med/9780199235285.001.0001

195. Liang CA, Lin YC, Lu PL, Chen HC, Chang HL, Sheu CC. (2018). Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*; 24 (8): 908.e1-908.e7.

196. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. (2006). Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: A National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol*; 1 (1): 43-51.

197. Libório AB, Abreu KL, Silva GB Jr, Lima RS, Barreto AG, Barbosa OA, Daher EF. (2011). Predicting hospital mortality in critically ill cancer patients according to acute kidney injury severity. *Oncology*; 80 (3-4): 160-166.

198. Lin MF, Lan CY. (2014). Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases*; 2 (12): 787-814.

199. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodford N. (2016). *In vitro* activity of eravacycline against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*; 60 (6): 3840-3844.

200. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, Browne J, Prieto J, Wilcox M, UK Department of Health. (2014). epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect*; 86 (Suppl 1): S1-S70.

201. Macedo E, Mehta RL. (2015). Preventing Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*; 31 (4): 773-784.

202. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*; 18 (3): 268-281.

203. Maiwall R, Kumar A, Bhardwaj A, Kumar G, Bhadoria AS, Sarin SK. (2018). Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: A prospective cohort study. *Liver Int*; 38 (4): 654-664.

204. Maki DG, Jarrett F, Sarafin HW. (1977a). A semiquantitative culture method for identification of catheter-related infection in the burn patient. *J Surg Res*; 22 (5): 513-520.

205. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. (1997). Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection with an anti-septic-impregnated catheter: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*; 127 (4): 257-266.

206. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. (1977b). A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infections. *N Engl J Med*; 296 (23): 1305-1309.

207. Maki DG. (1991). Infection caused by intravascular devices: pathogenesis, strategies for prevention. *Royal Society of Medicine Services Ltd*, London.

208. Makris K, Spanou L. (2016). Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*; 37 (2): 85-98.

209. Marino R, Struck J, Hartmann O, Maisel AS, Rehfeldt M, Magrini L, Melander O, Bergmann A, di Somma S. (2015). Diagnostic and short-term prognostic utility of plasma pro-enkephalin (pro-ENK) for acute kidney injury in patients admitted with sepsis in the emergency department. *J Nephrol* 28 (6): 717-724.

210. Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, Pettis AM, Rupp ME, Sandora T, Maragakis LL, Yokoe DS; Society for Healthcare Epidemiology of America. (2014). Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 35 (7): 753-771.

211. Mårtensson J, Bellomo R. (2014). The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif*; 37 (4): 304-310.

212. Matsue Y, Ter Maaten JM, Struck J, Metra M, O'Connor CM, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich HC, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Damman K, Voors AA. (2017). Clinical Correlates and Prognostic Value of Proenkephalin in Acute and Chronic Heart Failure. *J Card Fail*; 23 (3): 231-239.

213. McGee DC, Gould MK. (2003). Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*; 348 (12): 1123-1133.

214. McKinley S, Mackenzie A, Finfer S, Ward R, Penfold J. (1999). Incidence and predictors of central venous catheter related infection in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care*; 27 (2):164-169.

215. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*; 11 (2): R31.

216. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. (1991). The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med*; 91 (Supp 3): 197-205.

217. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, Rigaud JP, Casciani D, Misset B, Bosquet C, Outin H, Brun-Buisson C, Nitenberg G; French Catheter Study Group in Intensive Care. (2001). Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*; 286 (6): 700-707.

218. Merrill RH. (1991). The technique of slow continuous ultrafiltration. Steps to maintain fluid balance without hemodynamic instability. *J Crit Illn*; 6 (3): 289-294.

219. Montagnac R, Schillinger F, Milcent R, Turret MM, Manceaux JC. (1988). Results of concurrent flow dialysis on capillary dialyzers with high permeability. Comparison with the classical counter-current technic. *Nephrologie*; 9 (2): 93-94.

220. Moore HL. (2001). Side holes at the tip of chronic hemodialysis catheters are harmful. *J Vasc Access*; 2 (1): 8-16.

221. Morgan D, Ho K, Murray C, Davies H, Louw J. (2012). A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*; 60 (2): 272-279.

222. Morton RL, Schlackow I, Mihaylova B, Staplin ND, Gray A, Cass A. (2016). The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrol Dial Transplant*; 31 (1): 46-56.

223. Mosnaim AD, Puente J, Wolf ME, Callaghan OH, Busch R, Diamond S. (1988). Studies of the in vitro human plasma degradation of methionine-enkephalin. *Gen Pharmacol*; 19 (5): 729-733.

224. Mrozek N, Lautrette A, Timsit JF, Souweine B. (2012). How to deal with dialysis catheters in the ICU setting. *Ann Intensive Care*; 2 (1): 48.

225. Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. (2013). Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol*; 23 (3): 180-183.

226. Nabi Z, Anwar S, Barhamein M, Al Mukdad H, El Nassri A. (2009). Catheter related infection in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*; 20 (6): 1091-1095.

227. Naka T, Egi M, Bellomo R, Baldwin I, Fealy N, Wan L. (2008). Resistance of vascular access catheters for continuous renal replacement therapy: An ex vivo evaluation. *Int J Artif Organs*; 31 (10): 905-909.

228. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Antae N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, Abbasi A, Ghelichkhani P, Javidilarijani F, Hosseini M. (2017). Accuracy of cystatin C in prediction of

acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*; 18 (1): 120.

229. **Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, Li J, Silveira FP. (2017).** Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis*; 64 (5): 565-571.
230. **Negrin LL, Hahn R, Heinz T, Hajdu S. (2018).** Diagnostic Utility of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Polytraumatized Patients Suffering Acute Kidney Injury: A Prospective Study. *Biomed Res Int*; 2687584. doi: 10.1155/2018/2687584. eCollection 2018.
231. **Ng LL, Sandhu JK, Narayan H, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Maisel A, Jones DJ. (2014).** Proenkephalin and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*; 63 (3): 280-289.
232. **Ng LL, Squire IB, Jones DJL, Cao TH, Chan DCS, Sandhu JK, Quinn PA, Davies JE, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Mebazaa A, Gayat E, Arrigo M, Akiyama E, Sabti Z, Lohrmann J, Twerenbold R, Herrmann T, Schumacher C, Kozhuharov N, Mueller C; GREAT Network. (2017).** Proenkephalin, Renal Dysfunction, and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A GREAT Network Study. *J Am Coll Cardiol*; 69 (1): 56-69.
233. **Ni W, Li G, Zhao J, Cui J, Wang R, Gao Z, Liu Y. (2018).** Use of Monte Carlo simulation to evaluate the efficacy of tigecycline and minocycline for the treatment of pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Dis (Lond)*; 50 (7): 507-513.
234. **Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, Elger A, Maarouf O, Sola-Del Valle DA, O'Rourke M, Sherman E, Lee P, Geara A, Imus P, Guddati A, Polland A, Rahman W, Elitok S, Malik N, Giglio J, El-Sayegh S, Devarajan P, Hebbar S, Saggi SJ, Hahn B, Kettritz R, Luft FC, Barasch J. (2012).** Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*; 59 (3): 246-255.
235. **O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. (2016).** Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med*; 42 (4): 521-530.
236. **O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). (2011).** Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*; 52 (9): e162-e193.
237. **O'Connor ME, Prowle JR. (2015).** Fluid Overload. *Crit Care Clin*; 31 (4): 803-821.
238. **Oda S, Sadahiro T, Hirayama Y, Nakamura M, Watanabe E, Tateishi Y, Hirasawa H. (2010).** Non-renal indications for continuous renal replacement therapy: current status in Japan. *Contrib Nephrol*; 166: 47-53.
239. **Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdmann EA. (2009).** Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother*; 53 (7): 2887-2891.
240. **Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. (2008).** Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter spp. *J Antimicrob Chemother*; 61 (6): 1369-1375.
241. **Ostermann M, Chang RW. (2007).** Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*; 35 (8): 1837-1843.

242. Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Moreno JA. (2015). Molecular Mechanism and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Blood Press Res*; 40 (5): 520-532.

243. Parienti JJ, Dugué AE, Daurel C, Mira JP, Mégarbane B, Mermel LA, Daubin C, du Cheyron D; Members of the Cathedia Study Group. (2010a). Continuous renal replacement therapy may increase the risk of catheter infection. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5 (8): 1489-1496.

244. Parienti JJ, Mégarbane B, Fischer MO, Lautrette A, Gazui N, Marin N, Hanouz JL, Ramakers M, Daubin C, Mira JP, Charbonneau P, du Cheyron D; Cathedia Study Group. (2010b). Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med*; 38 (4): 1118-1125.

245. Parienti JJ, Mongardon N, Mégarbane B, Mira JP, Kalfon P, Gros A, Marqué S, Thuong M, Pottier V, Ramakers M, Savary B, Seguin A, Valette X, Terzi N, Sauneuf B, Cattoir V, Mermel LA, du Cheyron D; 3SITES Study Group. (2015). Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med*; 373 (13): 1220-1229.

246. Parienti JJ, Thirion M, Megarbane B, Souweine B, Ouchikhe A, Polito A, Forel JM, Marqué S, Misset B, Airapetian N, Daurel C, Mira JP, Ramakers M, du Cheyron D, Le Coutour X, Daubin C, Charbonneau P; Members of the Cathedia Study Group. (2008). Femoral vs jugular venous catheterization and risk nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*; 299 (20): 2413-2422.

247. Park JT, Lee H, Kee YK, Park S, Oh HJ, Han SH, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kang SW, Yoo TH, Kim DK; HICORES Investigators. (2016). High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*; 68 (4): 599-608.

248. Patel DM, Connor MJ Jr. (2016). Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome: An Underappreciated Cause of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*; 23 (3): 160-166.

249. Pawar M, Mehta Y, Kapoor P, Sharma J, Gupta A, Trehan N. (2004). Central venous catheter-related blood stream infections: incidence, risk factors, outcome, and associated pathogens. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 18 (3): 304-308.

250. Perazella MA. (2019). Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care*; 25 (6): 550-557.

251. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. (1992). Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*; 38 (10): 1933-1953.

252. Pianta TJ, Peake PW, Pickering JW, Kelleher M, Buckley NA, Endre ZH. (2015). Clusterin in kidney transplantation: novel biomarkers versus serum creatinine for early prediction of delayed graft function. *Transplantation*; 99 (1): 171-179.

253. Pieringer H, Schmekal B, Biesenbach G, Pohanka E. (2010). Severe coagulation disorder with hypofibrinogenemia associated with the use of tigecycline. *Ann Hematol*; 89 (10): 1063-1064.

254. Piperaki ET, Tzouvelekis LS, Miriagou V, Daikos GL. (2019). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect*; 25 (8): 951-957.

255. Pittet D, Tamara D, Wenzel RP. (1994). Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*; 271 (20): 1598-1601.

256. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, Karaiskos I, Poulakou G, Kontopidou F, Armaganidis A, Cars O, Giamarellou H. (2009). Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*; 53 (8): 3430-3436.

257. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, Lephart P, Kaye KS. (2011). Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis*; 53 (9): 879-884.

258. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Bagshaw SM, Haase-Fielitz A, Haase M, Ostland V, Noiri E, Westerman M, Devarajan P, Bellomo R. (2015). Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail*; 37 (3): 408-416.

259. Qureshi ZA, Hittle LE, O'Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, Pasculle AW, Ernst RK, Doi Y. (2015). Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis*; 60 (9): 1295-1303.

260. Raad II, Hanna HA. (2002). Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med*; 162 (8): 871-878.

261. Rabindranath KS, Kumar E, Shail R, Vaux EC. (2011). Ultrasound use for the placement of haemodialysis catheters. *Cochrane Database Syst Rev*; 9 (11): CD005279.

262. Rachoin JS, Weisberg LS. (2019). Renal Replacement Therapy in the ICU. *Crit Care Med*; 47 (5): 715-721.

263. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. (2013). Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*; 57 (4): 1756-1762.

264. Ramirez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro LE. (2015). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplant Rev (Orlando)*; 29 (3): 139-144.

265. Raz-Pasteur A, Liron Y, Amir-Ronen R, Abdelgani S, Ohanyan A, Geffen Y, Paul M. (2018). Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. colistin or ampicillin-sulbactam for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A retrospective matched cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*; 17: 168-172.

266. Reeves HM, Winters JL. (2014). The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*; 164 (3): 342-51.

267. Rewa O, Bagshaw SM. (2014). Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*; 10 (4): 193-207.

268. Rezende LR, Souza PB, Pereira GR, Lugon JR. (2017). Metabolic acidosis in hemodialysis patients: a review. *J Bras Nefrol*; 39 (3): 305-311.

269. Ricci Z, Ronco C. (2009). Today's approach to the critically ill patient with acute kidney injury. *Blood Purif*; 27 (1): 127-34.

270. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. (1999). Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*; 27 (5): 887-892.

271. Rigatto MH, Vieira FJ, Antochevis LC, Behle TF, Lopes NT, Zavascki AP. (2015). Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking *in vitro* activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*; 59 (10): 6575-6580.

272. Roldan CJ, Paniagua L. (2015). Central venous catheter intravascular malpositioning: Causes, prevention, diagnosis, and correction. *West J Emerg Med*; 16 (5): 658-664.

273. Ronco C. (2014). Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? *Crit Care*; 18 (6): 680.

274. Ronco C, Clark WR. (2018). Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol*; 14 (6): 394-410.

275. Ronco C, Ricci Z, Husain-Syed F. (2019). From multiple organ support therapy to extracorporeal organ support in critically ill patients. *Blood Purif*; 48 (2): 99-105.

276. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. (2007). Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children: a meta-analysis. *Clin Biochem*; 40 (5-6): 383-391.

277. Rosenqvist M, Bronton K, Hartmann O, Bergmann A, Struck J, Melander O. (2019). Proenkephalin a 119-159 (penKid) – a novel biomarker for acute kidney injury in sepsis: an observational study. *BMC Emerg Med*; 19 (1): 75.

278. Rosner MH, Perazella MA. (2017). Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl J Med*; 376 (18): 1770-1781.

279. Rosner MH. (2005). Hemodialysis for the non-nephrologist. *South Med J*; 98 (8): 785-791.

280. Routsi C, Kokkoris S, Douka E, Ekonomidou F, Karaiskos I, Giamarellou H. (2015). High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections. *Int J Antimicrob Agents*; 45 (1): 90-93.

281. Rupp ME, Karnatak R. (2018). Intravascular catheter-related blood-stream infections. *Infect Dis Clin North Am*; 32 (4): 765-787.

282. Russo A, Bassetti M, Ceccarelli G, Carannante N, Losito AR, Bartoletti M, Corcione S, Granata G, Santoro A, Giacobbe DR, Peghin M, Vena A, Amadori F, Segala FV, Giannella M, Di Caprio G, Menichetti F, Del Bono V, Mussini C, Petrosillo N, De Rosa FG, Viale P, Tumbarello M, Tascini C, Viscoli C, Venditti M; ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva). (2019). Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Clinical features, therapy and outcome from a multicenter study. *J Infect*; 79 (2): 130-138.

283. Royakkers AA, van Suijlen JD, Hofstra LS, Kuiper MA, Bouman CS, Spronk PE, Schultz MJ. (2007). Serum cystatin C – A useful endogenous marker of renal function in intensive care unit patients at risk for or with acute renal failure? *Curr Med Chem*; 14 (21): 2314–2317.palkara

284. Saeed Abdulrahman I, Al-Mueilo SH, Bokhary HA, Ladipo GO, Al-Rubaish A. (2002). A prospective study of hemodialysis access-related bacterial infections. *J Infect Chemother*; 8 (3): 242-246.

285. Sahli F, Feidjel R, Laalaoui R. (2017). Hemodialysis catheter-related infection: rates, risk factors and pathogens. *J Infect Public Health*; 10 (4): 403-408.

286. Sakhuja A, Kumar G, Gupta S, Mittal T, Taneja A, Nanchal RS. (2015). Acute kidney injury requiring dialysis in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*; 192 (8): 951-957.

287. Salem ME, Eknoyan G. (1999). The Kidney in Ancient Egyptian Medicine: Where Does It Stand? *Am J Nephrol*; 19 (2): 140-147.

288. Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG. (1993). A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis*; 167 (2): 487-490.

289. Sanavi S, Ghods A, Afshar R. (2007). Catheter associated infections in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*; 18 (1): 43-46.

290. Schiffl H, Lang SM. (2012). Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther*; 16 (4): 199-207.

291. Schindler R, Stahl C, Venz S, Ludat K, Krause W, Frei U. (2001). Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant*; 16 (7): 1471-1474.

292. Schneider A, Baldwin I, Souweine B. (2018). What's new: prevention of acute dialysis catheter-related infection. *Intensive Care Med*; 44 (3): 356-358.

293. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. (2017). Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*; 219 (3): 554-572.

294. Scott L. J. (2019). Eravacycline: A Review in complicated intra-abdominal infections. *Drugs*; 79 (3): 315-324.

295. Seifert H, Stefanik D, Sutcliffe JA, Higgins PG. (2018). In-vitro activity of the novel fluorocycline eravacycline against carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*; 51 (1): 62-64.

296. Sexton T, Hitchcook LJ, Rodgers DW, Bradley LH, Hersh LB. (2016). Active site mutations change the cleavage specificity of neprilysin. *PLoS One*; 7 (2): e32343.

297. Sezen SF, Kenigs VA, Kapusta DR. (1998). Renal excretory responses produced by the delta opioid agonist, BW373U86, in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther*; 287 (1): 238-245.

298. Shah KS, Taub P, Patel M, Rehfeldt M, Struck J, Clopton P, Mehta RL, Maisel AS. (2015). Proenkephalin predicts acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Clin Nephrol*; 83 (1): 29-35.

299. Shaldon S, Chiandussi L, Higgs B. (1961). Haemodialysis by percutaneous catheterization of the femoral artery and vein with regional heparinization. *Lancet*; 2 (859): 857-859.

300. Shaldon S. (1994). Percutaneous vessel catheterization for hemodialysis. *ASAIO J*; 40 (1): 17-19.

301. Shang W, Wang Z. (2017). The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr Protein Pept Sci*; 18 (12): 1211-1217.

302. Sieberth HG, Kierdorf HP. (1999). Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney Int Suppl*; 72 (Supp 1): 79-83.

303. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, Budde K, Schmidt-Ott KM. (2013). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*; 207 (4): 663-672.

304. Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, Hvas S, Kristensen SD, Magnusson NE. (2017). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med*; 56 (1): 5-18.

305. Škofic N, Buturović-Ponikvar J, Kovač J, Premru V, Knap B, Marn Pernat A, Kersnic B, Gubensek J, Ponikvar R. (2009). Hemodialysis catheters with citrate locking in critically ill patients with acute kidney injury treated with intermittent online hemofiltration or hemodialysis. *Ther Apher Dial*; 13 (4): 327-333.

306. Smith R, Grossman A, Gaillard R, Clement-Jones V, Ratter S, Mallinson J, Lowry PJ, Besser GM, Rees LH. (1981). Studies on circulating met-enkephalin and beta-endorphin: normal subjects and patients with renal and adrenal disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 15 (3): 291-300.

307. Sneath PHA, Soka RR. (1973). Numerical taxonomy. San Francisco: *Freeman Publishing*.

308. Sood MM, Shafer LA, Ho J, Reslerova M, Martinka G, Keenan S, Dial S, Wood G, Rigatto C, Kumar A; Cooperative Antimicrobial Therapy in Septic Shock (CATSS) Database Research Group. (2014). Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care*; 29 (5): 711-717.

309. Souweine B, Liotier J, Heng AE, Isnard M, Ackoundou-N'Guessan C, Deteix P, Traoré O. (2006). Catheter colonization in acute renal failure patients: comparison of central venous and dialysis catheters. *Am J Kidney Dis*; 47 (5): 879-887.

310. Spellberg B, Bonomo RA. (2015). Combination therapy for extreme drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Ready for prime time? *Crit Care Med*; 43 (6): 1332-1334.

311. Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, Bellomod R, Calzavacca P, Cartin-Ceba R, Cruz D, Finn J, Hoste EE, Kashani K, Ronco C, Webb S, Kellum JA; Acute Kidney Injury-6 Study Group. (2015). Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol*; 41 (1): 81-88.

312. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS. (2008). Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*; 51 (3): 395-406.

313. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*; 158 (11): 825-830.

314. Strateva T, Markova B, Marteva-Proevska Y, Ivanova D, Mitov I. (2012). Widespread dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase and ArmA 16S ribosomal RNA methylase in a Bulgarian university hospital. *Braz J Infect Dis*; 16 (3): 307-310.

315. **Strateva T, Sirakov I, Stoeva T, Stratev A, Dimov S, Savov E, Mitov I. (2019).** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Current status of the problem in four Bulgarian university hospitals (2014-2016). *J Glob Antimicrob Res*; 16: 266-273.
316. **Taber SS, Mueller BA. (2006).** Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin*; 22 (2): 357-374.
317. **Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outterson K, Patel J, Cavaleri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. (2018).** Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*; 18 (3): 318-327.
318. **Tal MG, Peixoto AJ, Crowley ST, Denbow N, Eliseo D, Pollak J. (2006).** Comparison of side hole versus non side hole high flow hemodialysis catheters. *Hemodial Int*; 10 (1): 63-67.
319. **Tandukar S, Palevsky PM. (2019).** Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest*; 155 (3): 626-638.
320. **Tanriover B, Carlton D, Saddekni S, Hamrick K, Oser R, Westfall AO, Allon M. (2000).** Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: comparison of two treatment strategies. *Kidney Int*; 57 (5): 2151-2155.
321. **Tao F, Jiang R, Chen Y, Chen R. (2015).** Risk factors for early onset of catheter-related bloodstream infection in an intensive care unit in China: a retrospective study. *Med Sci Monit*; 21: 550-556.
322. **Teo SH, Endre ZH. (2017).** Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*; 31 (3): 331-344.
323. **Timsit JF, Rupp M, Bouza E, Chopra V, Kärpänen T, Laupland K, Lisboa T, Mermel L, Mimoz O, Parienti JJ, Poulakou G, Souweine B, Zingg W. (2018).** A state of the art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the criti-cally ill. *Intensive Care Med*; 44 (6): 742-759.
324. **Toffaletti J. G. (2017).** Relationship and clinical utility of creatinine, cystatin C, eGFRs, GFRs, and clearances. *J Appl Lab Med*; 2 (3): 413-422.
325. **Trerotola SO, Johnson MS, Shah H, Kraus MA, McKusky MA, Ambrosius WT, Harris VJ, Snidow JJ. (1998).** Tunneled hemodialysis catheters: use of a silver-coated catheter for prevention of infection--a randomized study. *Radiology*; 207 (2): 491-496.
326. **Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. (2006).** Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*; 26 (3): 245-253.
327. **Trongtrakul K, Sawawiboon C, Wang AY, Chitsomkasem A, Limphunudom P, Kurathong S, Prommool S, Trakarnvanich T, Srisawat N. (2019).** Acute kidney injury in critically ill surgical patients: Epidemiology, risk factors and outcomes. *Nephrology (Carlton)*; 24 (1): 39-46.
328. **Tuon FF, Rocha JL, Merlini AB. (2015).** Combined therapy for multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* – is there evidence outside the laboratory? *J Med Microbiol*; 64 (9): 951-959.
329. **Turner PJ, Greenhalgh JM. (2003).** The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect*; 9 (6): 563-567.

330. Tyagi A, Aeddula HP. (2019). Azotemia. *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL).

331. Tyler KD, Wang G, Tyler SD, Johnson WM. (1997). Factors affecting reliability and reproducibility of amplification-based DNA fingerprinting of representative bacterial pathogens. *J Clin Microbiol*; 35 (2): 339-346.

332. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. (2005). Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*; 294 (7): 813-818.

333. Urban C, Go E, Mariano N, Rahal JJ. (1995). Interaction of sulbactam, clavulanic acid and tazobactam with penicillin-binding proteins of imipenem-resistant and –susceptible *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett*; 125: 193e7.

334. Urban C, Segal-Mauer S, Rahal J. (2003). Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*; 36 (10): 1268-1274.

335. Valcke YJ, Rosseel MT, Pauwels RA, Bogaert MG, Van der Straeten ME. (1990). Penetration of ampicillin and sulbactam in the lower airways during respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother*; 34 (6): 958-962.

336. Vanherweghem JL, Yassine T, Goldman M, Vandenbosch G, Delcour C, Struyven J, Kinnaert P. (1986). Subclavian vein thrombosis: a frequent complication of subclavian vein cannulation for hemodialysis. *Clin Nephrol*; 26 (5): 235-238.

337. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. (2008). A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*; 19 (5): 863-870.

338. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Jadoul M, Labriola L, Marti-Monros A, Tordoir J, van Biesen W. (2010). Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant*; 25 (6): 1753-1756.

339. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV. (2017). Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet*; 389 (10084): 2139-2151.

340. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. (2018). Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*; 51 (4): 535-547.

341. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. (1999). Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA*; 282 (6): 554-560.

342. Venot M, Weis L, Clec'h C, Darmon M, Allaouchiche B, Goldgran-Tolédano D, Garrouste-Orgeas M, Adrie C, Timsit JF, Azoulay E. (2015). Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock in Patients with and without Diabetes Mellitus: A Multicenter Study. *PLoS One*; 10 (5): e0127411.

343. Villa G, Neri M, Bellomo R, Cerda J, De Gaudio AR, De Rosa S, Garzotto F, Honore PM, Kellum J, Lorenzin A, Payen D, Ricci Z, Samoni S, Vincent JL, Wendon J, Zaccaria M, Ronco C; Nomenclature Standardization Initiative (NSI) Alliance. (2016). Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications. *Crit Care*; 20 (1): 283.

344. **Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. (2009).** Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant*; 24 (11): 3263-3265.

345. **Wald R, McArthur E, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Garg AX, Harel Z, Kitchlu A, Mazer CD, Nash DM, Scales DC, Silver SA, Ray JG, Friedrich JO. (2015).** Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*; 65 (6): 870-877.

346. **Wang X, Tao YH, Yang J, Wang SW, Zhou JJ, Yang LC. (2020).** Risk Factors for Sepsis Associated-Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit Patients. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*; 51 (5): 708-713.

347. **Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. (1999).** Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest*; 115 (Supp 3): 34-41.

348. **Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. (2017).** Chronic kidney disease. *Lancet*; 389 (10075): 1238-1252.

349. **Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. (2015).** Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*; 385 (Supp 2): S11.

350. **Winchester JF. (2002).** Dialysis and hemoperfusion in poisoning. *Adv Ren Replace Ther*; 9 (1): 26-30.

351. **Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. (2020).** Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infect Dis Ther*; 9 (1): 17-40.

352. **Wyatt CM, Vassalotti JA. (2016).** We still go for the jugular: implications of the 3SITES central venous catheter study for nephrology. *Kidney Int*; 89: 522-524.

353. **Yang Y, Xu Q, Li T, Fu Y, Shi Y, Lan P, Zhao D, Chen Q, Zhou Z, Jiang Y, Peleg AY, Yu Y. (2018).** OXA-23 Is a Prevalent Mechanism Contributing to Sulbactam Resistance in Diverse *Acinetobacter baumannii* Clinical Strains. *Antimicrob Agents Chemother*; 63 (1): e01676-18.

354. **Ye SH, Watanabe J, Takai M, Iwasaki Y, Ishihara K. (2005).** Design of Functional Hollow Fiber Membranes Modified With Phospholipid Polymers for Application in Total Hemopurification System. *Biomaterials*; 26 (24): 5032-5041.

355. **Yeleswarapu KK, Kameneva MV, Rajagopal KR, Antaki JF. (1998).** The flow of blood in tubes: theory and experiment. *Mech Res Commun*; 25 (3): 257-262.

356. **Yessayan L, Yee J, Frinak S, Szamosflavi B. (2016).** Continuous Renal Replacement Therapy for Management of Acid-Base and Electrolyte Imbalances in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*; 23 (3): 203-210.

357. **Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, Acikgoz ZC. (2015).** Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries*; 9 (5): 476-485.

358. **Yim H, Kym D, Seo DK, Yoon J, Yang HT, Lee J, Cho YS, Hur J, Chun W, Han SW. (2015).** Serum cystatin C and microalbuminuria in burn patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest*; 45 (6): 594-600.

359. **Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. (2005).** Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*; 118 (8): 827-832.

360. Zalts R, Neuberger A, Hussein K, Raz-Pasteur A, Geffen Y, Mashiach T, Finkelstein R. (2016). Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia: Retrospective Comparison Between Intravenous Colistin and Intravenous Ampicillin-Sulbactam. *Am J Ther*; 23 (1): e78-85.

361. Zhang HH, Cortés-Penfield NW, Mandayam S, Niu J, Atmar RL, Wu E, Chen D, Zamani R, Shah MK. (2019). Dialysis catheter-related bloodstream infections in patients receiving hemodialysis on an emergency-only basis: a retrospective cohort analysis. *Clin Infect Dis*; 68 (6): 1011-1016.

362. Zhou J, Liu Y, Tang Y, Liu F, Zhang L, Zeng X, Feng Y, Tao Y, Yang L, Fu P. (2016). A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol*; 48 (1): 124-132.

363. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, Wabel P, Stuard S. (2017). Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*; 28 (8): 2491-2497.

364. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. (2017). Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*; 72 (1): 29-39.

11. ПРИЛОЖЕНИЯ

11.1. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Стратев А.**, А. Темелков. Продължителна бъбречно заместителна терапия – кратък преглед на номенклатурата. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2017; XLVI (4): 25-27.
2. **Стратев А.**, И. Иванова, Р. Танова. Биомаркери за ранна диагностика и оценка на остра тубулна некроза. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2019; XLVIII (2): 12-16.
3. **Стратев А.**, П. Кенаров, Р. Танова, Т. Стратева. Микробиологични аспекти на инфекции, свързани с диализен катетър, при критично болни пациенти на бъбречнозаместителна терапия. *Медицински преглед*. 2020; 56 (4): 31-38.
4. **Стратев А.**, П. Кенаров, Т. Стратева. Критично болни пациенти с бъбречна дисфункция – медико-демографски профил и рискови фактори. *Медицински преглед*. 2021; 57 (1): 34-41.
5. **Stratev A.**, Tanova R., Dimov S., Mitov I., Strateva T. Clonal spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates among Bulgarian critically ill patients undergoing renal replacement therapy (2016–2018). *Infect. Dis.* 2020; 52 (6): 430-433. **(IF_{2019}–2,494)**

11.2. СЪОБЩЕНИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Stratev Al.**, Dimitrova B., Marinova R., Hubenova P., Temelkov At. Dialysis Disequilibrium Syndrome: a Case report. 20th Anniversary National Congress of Anaesthesiology and Intensive Care with International participation. 26–29 October 2017, Nessebar, Bulgaria: 79.
2. **Stratev A.**, Marinova R., Strateva T., Sirakov I., Temelkov A., Mitov I. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections in ICU hemodialysis patients. Second Young Scientists Seminar on Genetics with International Participation – SGIP 2018. Faculty of Biology, Sofia University "St. Kliment Ohridski", Sofia, 03.10.2018 – 05.10.2018. Book of Abstracts: 41.